



Reial Acadèmia de Medicina i Ciències Afins  
de la Comunitat Valenciana



# Las queratosis seborreicas como factor de riesgo para desarrollar un carcinoma cutáneo no melanoma en pacientes con melanoma. Estudio retrospectivo de 1041 pacientes.

Eduardo Nagore

Servicio de Dermatología

Fundación Instituto Valenciano de Oncología

# Antecedentes

1. El melanoma cutáneo, al igual que otras neoplasias, asocia una mayor tendencia al desarrollo de otras neoplasias:
  - Otras neoplasias no cutáneas
  - Otros melanomas
  - Otros cánceres cutáneos de estirpe epitelial: carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide ('cáncer cutáneo no melanoma').
2. Causas:
  - Predisposición genética
  - Factores de riesgo compartidos
  - Aumento de la esperanza de vida



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.ejancer.com](http://www.ejancer.com)



Original Research

## Risk factors for keratinocyte skin cancer in patients diagnosed with melanoma, a large retrospective study



Pablo Espinosa <sup>a,1</sup>, Ruth M. Pfeiffer <sup>b,1</sup>, Zaida García-Casado <sup>c</sup>,  
Celia Requena <sup>a</sup>, Maria Teresa Landi <sup>d</sup>, Rajiv Kumar <sup>e</sup>,  
Eduardo Nagore <sup>a,\*</sup>

# Antecedentes de cáncer cutáneo no melanoma

- Baja mortalidad, alta morbilidad.
- 14% de los pacientes con melanoma desarrollan un cáncer cutáneo no melanoma durante los primeros 5 años.
- Factores de riesgo previo:
  - Edad
  - Hombre
  - Antecedentes de quemaduras solares graves a lo largo de la vida
  - Historia personal de otros cánceres cutáneos no melanoma previos
  - Presencia de polimorfismos en el gen del receptor 1 de la melanocortina (*MC1R*)

# Queratosis seborreicas



- Proliferación clonal de queratinocitos.
- Uno de los tumores benignos epidérmicos más comunes.
- Suelen aparecer alrededor de los 40 años
- Su incidencia aumenta con la edad.
- Predominan en zonas fotoexpuestas como la cabeza, el cuello y el tronco.
- Cierta agregación familiar
- Mutaciones en *FGFR3* y *PIK3CA*.
  - En menor medida: *HRAS*, *KRAS*, *EGFR* y *AKT1*

*Hafner et al. J Deutsch Derm Ges 2008*

*Hafner et al. PNAS 2010*

*Hafner et al. Mod Pathol 2007*

*Georgieva et al. Am J Dermatopath 2014*

## Genetic alterations in seborrheic keratoses

Barbara Heidenreich<sup>1</sup>, Evygenia Denisova<sup>1</sup>, Sivaramakrishna Rachakonda<sup>1</sup>, Onofre Sanmartin<sup>2</sup>, Timo Dereani<sup>1</sup>, Ismail Hosen<sup>1</sup>, Eduardo Nagore<sup>2</sup> and Rajiv Kumar<sup>1,3</sup>

- Estudio en 25 queratosis seborreicas.

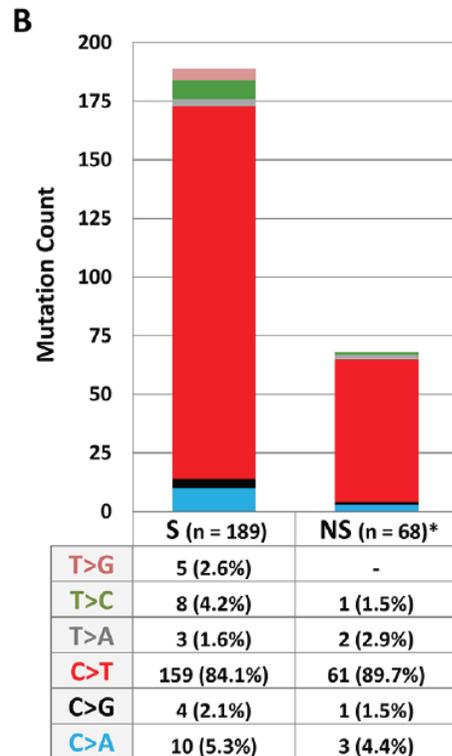


Table 1: Overview of genetic alterations in all seborrheic keratoses

Patient	Age	Sex	skin cancer	<i>FGFR3</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>TERT</i> promoter	<i>DPH3</i> promoter	<i>HRAS</i>	<i>CDKN2A</i>
				12 (48%)	8 (32%)	6 (24%)	6 (24%)	4 (16%)	3 (12%)
SK-ES <sup>a</sup>	49	female	melanoma	K652M <sup>b</sup>	wt	wt	wt	wt	wt
SK1	69	male	BCC	wt	wt	wt	-9C>T	wt	wt
SK2	81	female	no	wt	wt	-146C>T	wt	wt	deletion <sup>c</sup>
SK3	78	male	no	wt	wt	-138_139CC>TT	wt	wt	wt
SK4	36	male	melanoma	K652M	wt	wt	wt	wt	wt
SK5	65	male	SCC	R248C	wt	-146C>T	wt	wt	wt
SK6 <sup>d</sup>	81	male	BCC	R248C	E545Q <sup>e</sup>	-146C>T	wt	wt	wt
SK7 <sup>f</sup>	58	male	BCC	R248C	wt	wt	wt	G12D <sup>g</sup>	wt
SK8	76	female	no	wt	E545Q	wt	wt	G12D	wt
SK9 <sup>h</sup>	68	female	melanoma	wt	G1048R	wt	wt	G13V	wt
SK10	53	male	no	R248C	E542K	wt	-9C>T	wt	wt
SK11	64	male	melanoma	R248C	E542K	wt	wt	wt	wt
SK12	78	male	SCC	wt	E545Q	wt	-9C>T	wt	G106R (p14) <sup>i</sup>
SK13	51	female	no	R248C	E545Q	wt	wt	wt	wt
SK14 <sup>j</sup>	84	male	SCC	wt	wt	-138_139CC>TT	wt	wt	wt
SK15	75	female	melanoma	wt	wt	wt	wt	wt	wt
SK16	65	female	BCC	K652M	wt	wt	-8C>T	wt	wt
SK17	86	female	BCC	wt	wt	wt	wt	wt	wt
SK18 <sup>k</sup>	72	male	melanoma	wt	wt	wt	wt	wt	wt
SK19	73	female	melanoma	K652E	wt	wt	wt	wt	wt
SK20	35	male	no	wt	wt	wt	wt	Q61L	wt
SK21	75	male	melanoma	wt	E542K	-138_139CC>TT	-8_9CC>TT & -12C>T	wt	S43βX <sup>l</sup>
SK22	69	male	melanoma	K652M	wt	wt	wt	wt	wt
SK23	66	male	no	wt	wt	wt	wt	wt	wt
SK24	70	male	no	R248C	wt	wt	-8_9CC>TT	wt	wt

## Genetic alterations in seborrheic keratoses

Barbara Heidenreich<sup>1</sup>, Evygenia Denisova<sup>1</sup>, Sivaramakrishna Rachakonda<sup>1</sup>, Onofre Sanmartin<sup>2</sup>, Timo Dereani<sup>1</sup>, Ismail Hosen<sup>1</sup>, Eduardo Nagore<sup>2</sup> and Rajiv Kumar<sup>1,3</sup>

- Estudio en 25 queratosis seborreicas.

Table 1: Overview of genetic alterations in all seborrheic keratoses

				<i>FGFR3</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>TERT</i> promoter	<i>DPH3</i> promoter	<i>HRAS</i>	<i>CDKN2A</i>
SK13	51	female	<i>no</i>	R248C	E545Q	wt	wt	wt	wt
SK14 <sup>j</sup>	84	male	SCC	wt	wt	-138_139CC>TT	wt	wt	wt
SK15	75	female	melanoma	wt	wt	wt	wt	wt	wt
SK16	65	female	BCC	K652M	wt	wt	-8C>T	wt	wt
SK17	86	female	BCC	wt	wt	wt	wt	wt	wt
SK18 <sup>k</sup>	72	male	melanoma	wt	wt	wt	wt	wt	wt
SK19	73	female	melanoma	K652E	wt	wt	wt	wt	wt
SK20	35	male	<i>no</i>	wt	wt	wt	wt	Q61L	wt
SK21	75	male	melanoma	wt	E542K	-138_139CC>TT	-8_9CC>TT &-12C>T	wt	S43βX <sup>l</sup>
SK22	69	male	melanoma	K652M	wt	wt	wt	wt	wt
SK23	66	male	<i>no</i>	wt	wt	wt	wt	wt	wt
SK24	70	male	<i>no</i>	R248C	wt	wt	-8_9CC>TT	wt	wt

3 mutaciones por Mb

(14-111 en melanoma, 65-76 en CBC y 33-61 en CEC)

81% de las mutaciones con la firma típica del daño UV (C>T; CC>TT); 67% en CBC, 67% en CEC.

	S (n = 189)	NS (n = 68)*
T>G	5 (2.6%)	-
T>C	8 (4.2%)	1 (1.5%)
T>A	3 (1.6%)	2 (2.9%)
C>T	159 (84.1%)	61 (89.7%)
C>G	4 (2.1%)	1 (1.5%)
C>A	10 (5.3%)	3 (4.4%)

# Hipótesis

- Es posible que la presencia de múltiples queratosis seborreicas, como marcador de daño actínico crónico, sea un factor de riesgo clínico, fácilmente objetivable, para el desarrollo de un cáncer cutáneo no melanoma en pacientes con melanoma.

# Objetivo

- Determinar si las queratosis seborreicas múltiples se asocian a una mayor prevalencia de cáncer cutáneo no melanoma en pacientes con melanoma.

# Material y método

- Estudio observacional retrospectivo transversal.
- Población de estudio: pacientes con melanoma cutáneo tratados definitivamente en el Instituto Valenciano de Oncología desde enero de 2000.
- Fuente de los datos: base de datos de melanoma del Instituto Valenciano de Oncología.
- Criterios de selección: pacientes para los que existía la información acerca del número de queratosis seborreicas y del desarrollo de un carcinoma epidermoide y/o carcinoma basocelular, previo o posterior al diagnóstico.

# VARIABLES

- Variable dependiente: el número de queratosis seborreicas presentes en el examen clínico de cada paciente (0, 1-10, 10-20, 21-50, 51-100, >100). Se dicotomizó posteriormente para la variable respuesta mediante análisis de CART en  $\leq 20$  vs.  $> 20$ .
- Variable respuesta:
  - Haber desarrollado un carcinoma basocelular (CBC)
  - Haber desarrollado un carcinoma espinocelular cutáneo (CEC)
- Covariables: edad al diagnóstico, sexo, color del pelo, color de los ojos, número de quemaduras graves a lo largo de la vida, exposición crónica al sol, antecedentes de neoplasias en la familia, presencia de queratosis actínicas, localización del melanoma, tipo de melanoma, polimorfismos en *MC1R* (variantes 'R' + p.R163Q).

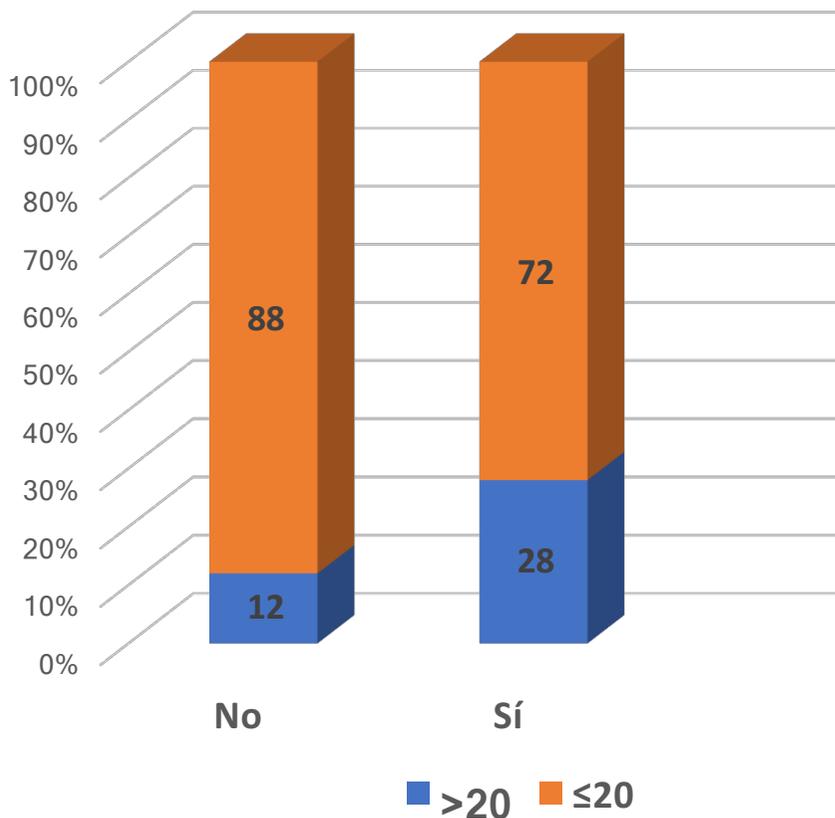
# Metodología estadística

- Tablas de contingencia, prueba de Ji cuadrado de Pearson (o F de Fisher para tablas 2x2 si frecuencia esperada <5%).
- Modelos uni- y multivariantes de regresión logística.
- Análisis de árbol de regresión (CART).
- Significación para  $p < 0,05$ .

# Resultados

- Población final de 1041 que cumplían criterios de selección.
- Mediana de edad de 54 años (IIQ: 42-66)
- Mediana de seguimiento de 75 meses (IIQ: 33-124)
- 203 (19,5%) pacientes habían desarrollado un carcinoma basocelular
- 46 (4,4%) pacientes habían desarrollado un carcinoma epidermoide

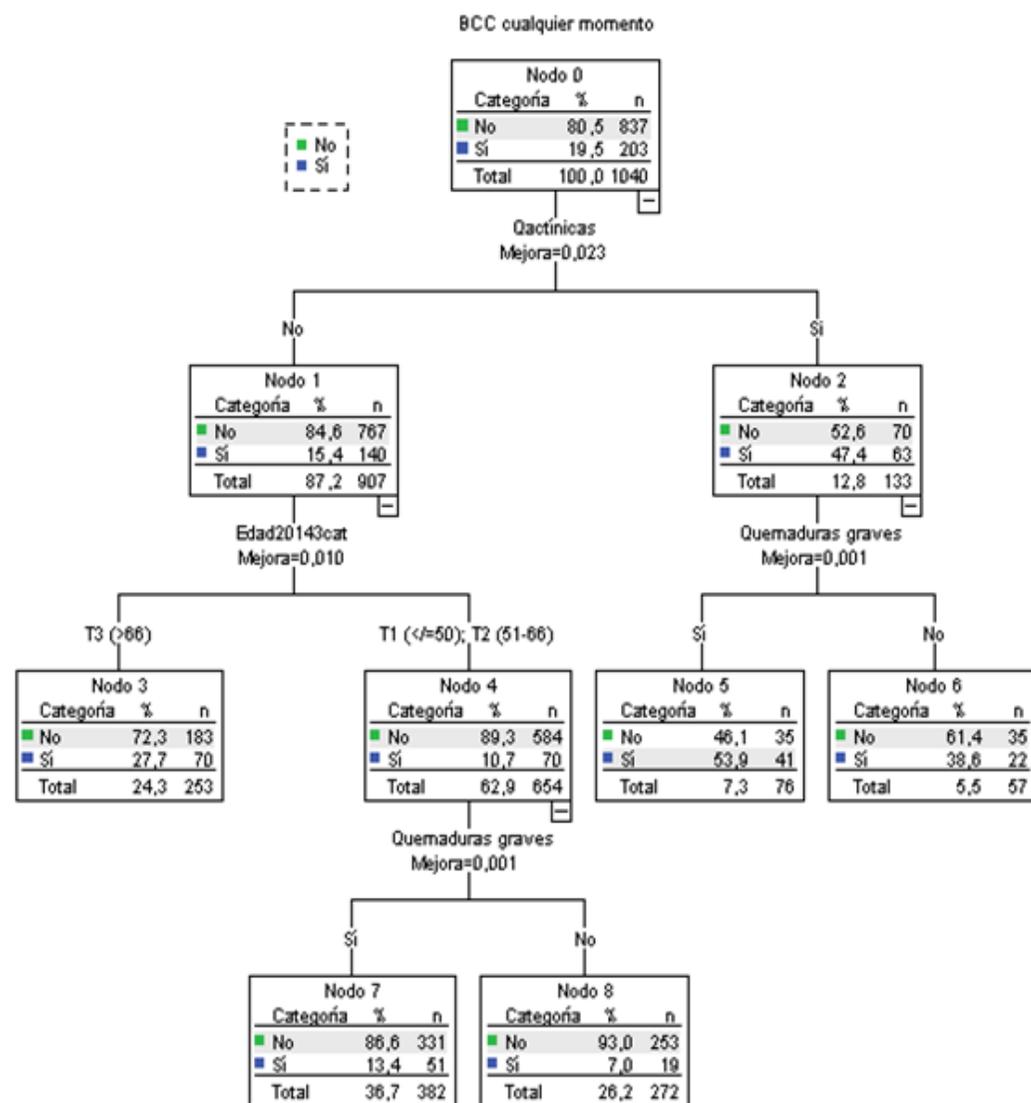
Proporción de pacientes con >20 queratosis seborreicas según la presencia de carcinoma basocelular



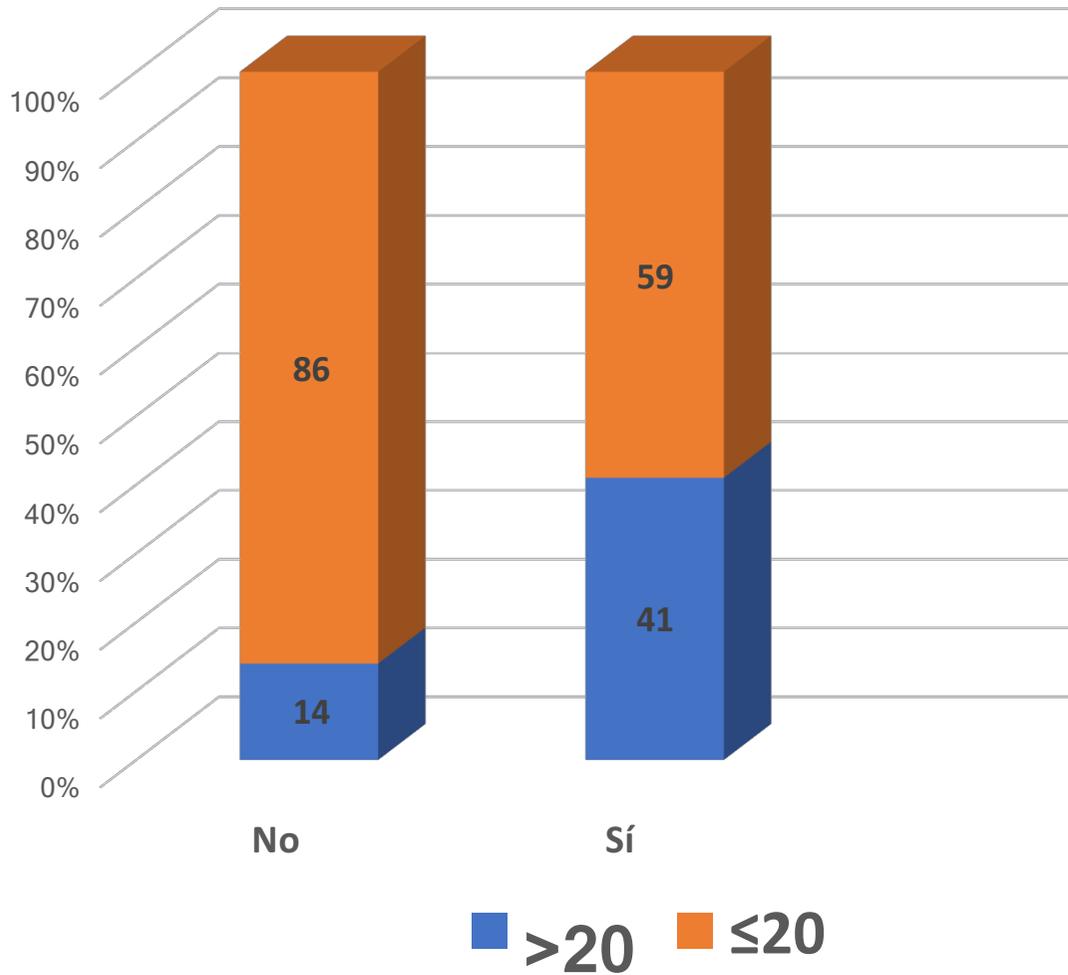
### Análisis de regresión logística multivariado para haber presentado algún carcinoma basocelular en pacientes con melanoma.

VARIABLE	MULTIVARIADO	
	OR	IC 95%
<b>Edad</b>		
T1 (</=50)	Ref.	Ref.
T2 (51-66)	1,9	1,1-3,2
T3 (>66)	5,0	3,0-8,3
<b>Sexo</b>		
Hombre	Ref.	Ref.
Mujer	1,7	1,2-2,5
<b>Quemaduras graves</b>		
No	Ref.	Ref.
Sí	1,9	1,3-2,8
<b>Profesión expuesta al sol</b>		
No	Ref.	Ref.
Sí, </=10 años	0,2	0,1-0,6
Sí, >10 años	0,5	0,3-0,8
<b>Queratosis actínicas</b>		
No	Ref.	Ref.
Sí	2,5	1,6-4,0

### Árbol de clasificación para haber desarrollado un CBC.



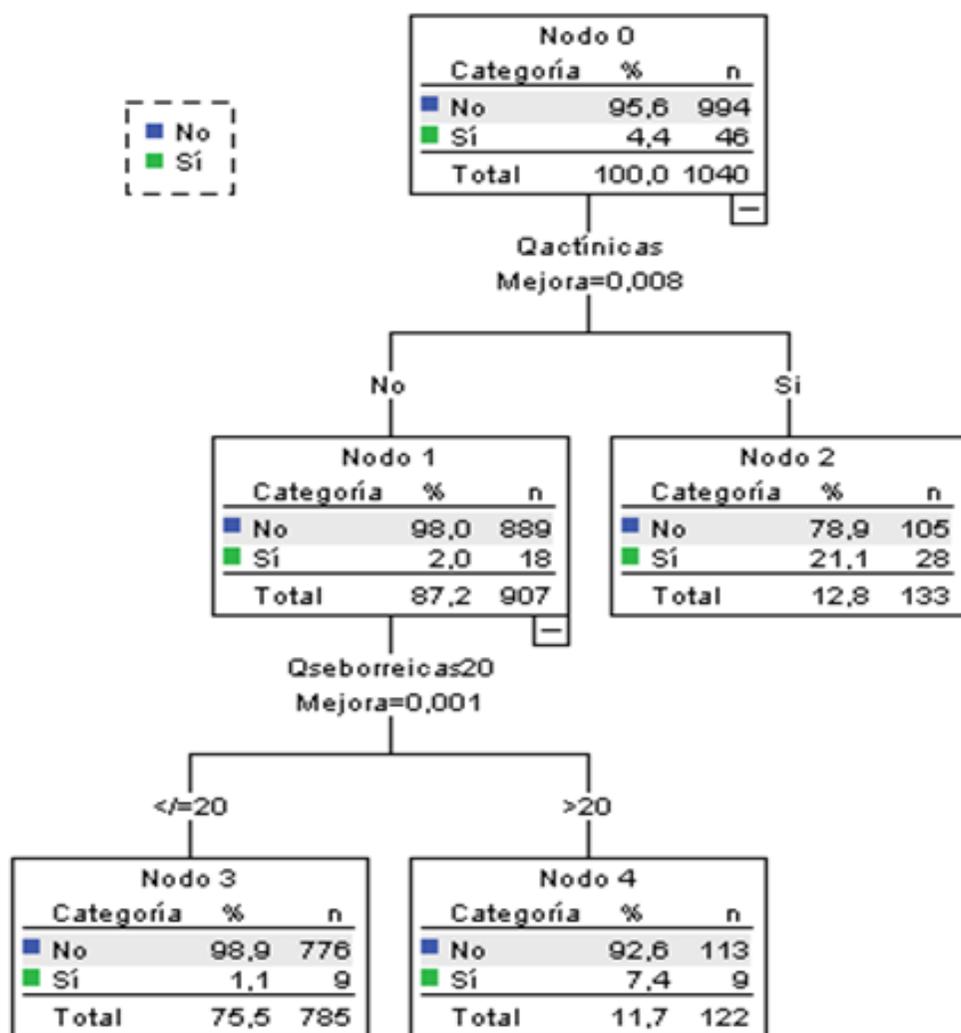
Proporción de pacientes con >20 queratosis seborreicas según la presencia de carcinoma espinocelular



Análisis de regresión logística multivariado para haber presentado algún carcinoma espinocelular cutáneo en pacientes con melanoma.

VARIABLE	MULTIVARIADO	
	OR	IC 95% OR
<b>Edad</b>		
T1 (<=50)	Ref.	Ref.
T2 (51-66)	1,9	1,1-3,2
T3 (>66)	5,0	3,0-8,3
<b>Sexo</b>		
Mujer	Ref.	Ref.
Hombre	1,7	1,2-2,5
<b>Pelo</b>		
Negro/Castaño	Ref.	Ref.
Rubio/Pelirrojo	1,9	1,3-2,8
<b>Profesión expuesta al sol</b>		
No	Ref.	Ref.
Sí, <=10 años	4,0	1,2-13,3
Sí, >10 años	2,4	1,1-5,0
<b>Queratosis actínicas</b>		
No	Ref.	Ref.
Sí	10,7	5,3-21,7
<b>p.R142H</b>		
No	Ref.	Ref.
Sí	6,8	1,9-24,8
<b>Queratosis seborreicas</b>		
Sí, <=20	Ref.	Ref.
Sí, >20	3,8	1,8-7,7

Árbol de clasificación para haber desarrollado un CEC.



# Discusión

- Asociación con el carcinoma espinocelular pero no con el carcinoma basocelular.
- Las queratosis seborreicas parecen ser un marcador de daño actínico en pacientes con una predisposición genética subyacente a la proliferación queratinocitaria.
- Se han descrito casos aislados que sugieren la presencia de atipia e incluso posible transformación bowenoide de una queratosis seborreica.
- Las queratosis seborreicas podrían considerarse para el carcinoma espinocelular como el equivalente de los nevus melanocíticos para el melanoma, aunque con un menor grado de asociación.

## Discusión: limitaciones

- La evaluación del número de queratosis seborreicas se realizó desde el año 2012 (sesgo de información): no es esperable un cambio significativo en el número.
- Se ha evaluado su valor en pacientes con melanoma por lo que su valor no puede ser extrapolado a la población general.

## Discusión: fortalezas

- La base de datos incluye una información recogida de forma minuciosa, homogénea y prospectiva.
- Recogida por un único evaluador.

# Conclusión

- Un número elevado de queratosis seborreicas parece ser un marcador de riesgo para el desarrollo de un carcinoma espinocelular en pacientes con melanoma, especialmente en ausencia de queratosis actínicas, por lo que, de corroborarse en otras series, podrían utilizarse para identificar pacientes de mayor riesgo que puedan beneficiarse de medidas de prevención específicas.



# Agradecimientos

1. Mi mujer, mis hijos, mis padres.
2. Profesores José Miguel Fortea y Juan José Vilata, Dr. Vicente Oliver.
3. Dr. Guillén.
4. Instituto Valenciano de Oncología

