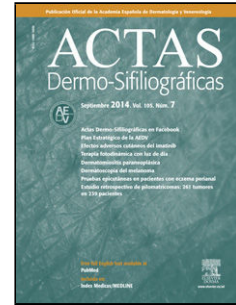


# Journal Pre-proof

Carcinomas basocelulares múltiples. Patocronia y factores predisponentes

Ricardo Fernández-de-Misa María Montes-de-Oca Irene Loizate  
Noelia Hernández-Hernández



PII: S0001-7310(25)00230-3

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.10.070>

Reference: AD 4342

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 7 July 2024

Accepted Date: 9 October 2024

Please cite this article as: Fernández-de-Misa R, Montes-de-Oca M, Loizate I, Hernández-Hernández N, Carcinomas basocelulares múltiples. Patocronia y factores predisponentes, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.070>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV.

## Sección: artículo Original

## CARCINOMAS BASOCELULARES MÚLTIPLES. PATOCRONIA Y FACTORES PREDISPONENTES.

### MULTIPLE BASAL CELL CARCINOMAS. TIMELINE AND UNDERLYING RISK FACTORS

Ricardo Fernández-de-Misa<sup>a</sup>, María Montes-de-Oca<sup>b</sup>, Irene Loizate<sup>a</sup>, and Noelia Hernández-Hernández<sup>a</sup>.

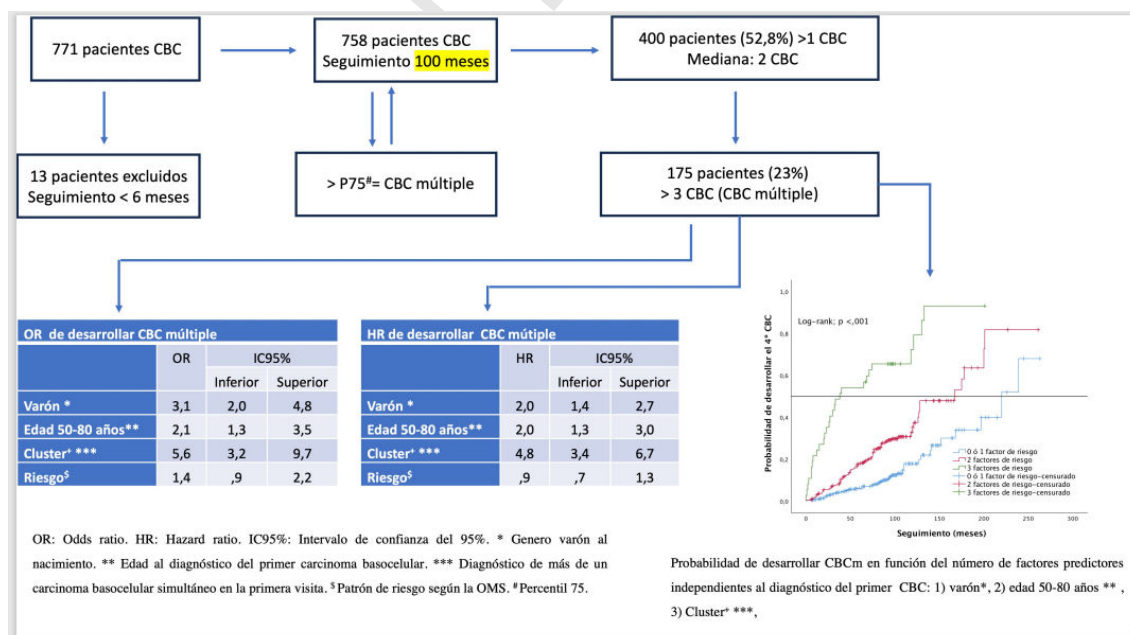
<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. Canary Islands. Spain.

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría. Universidad de La Laguna. San Cristobal de La Laguna. Canary Islands. Spain.

E-mail addresses:

Ricardo Fernández-de-Misa: rfdezdemisa@me.com (Corresponding author)

#### Graphical abstract



#### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Entre el 29%-53% de los pacientes que desarrolla un carcinoma basocelular (CBC), desarrolla nuevos CBC.

**OBJETIVOS:** Analizar la proporción y características básicas de los pacientes que desarrollan >1 CBC; perfilar el concepto de CBC múltiple (CBCm); identificar factores asociados a su desarrollo y analizar su patocronia.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se diseñó un estudio retrospectivo observacional incluyendo a todos los pacientes diagnosticados de CBC esporádico entre el 01/01/2014 y el 31/12 /2014 en un hospital terciario. Se registraron: fechas de cada CBC, sexo, edad y patrón de riesgo del primer CBC y existencia de >1 CBC en el primer contacto (*clúster*<sup>+</sup>). Se definió como CBCm aquel caso que desarrollara un número de CBC superior al P75 de la serie.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 758 pacientes (51,2% varones). El seguimiento (mediana) fue 100 meses. El 52,8% de los pacientes desarrolló >1 CBC. El P75 del número de CBC fue 3. Ser *clúster*<sup>+</sup> (OR=5,6; IC95% 3,2 – 9,7), varón (OR=3,1; IC95% 2,0 – 4,8) y ser diagnosticado del 1º CBC entre los 50-80 años (OR=2,1; IC95% 1,3 – 3,5) son factores independientes para CBCm. A los 5 años de seguimiento, el 54% de los pacientes con estos tres factores desarrolló CBCm. La mediana estimada para ello fue 38,00 meses (IC95% 0 – 79,71).

**CONCLUSIONES:** El 25% de los pacientes que presenta un CBC, desarrolla 4 ó más de ellos. El análisis de factores disponibles en la práctica clínica diaria permite estimar quiénes tienen mayor riesgo de hacerlo y el tiempo en el que lo desarrollarán.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma basocelular, múltiple, esporádico, epidemiología, cáncer.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Between 29% and 53% of the patients who develop basal cell carcinoma (BCC) will develop new BCCs.

**OBJECTIVES:** Current objectives are to analyze the proportion and basic characteristics of patients who develop BCC > 1, to delineate the concept of multiple BCC (mBCC) and be able to identify the factors associated with its development, and analyze its timeframe.

**PATIENTS AND METHOD:** We conducted a retrospective observational study including all patients diagnosed with sporadic BCC from January 1<sup>st</sup>, 2014 through December 31<sup>st</sup>, 2014 at a tertiary referral center. Data included dates of BCCs, gender, age and histology of the first BCC, and the presence of BCC > 1 at the initial appointment (*cluster*<sup>+</sup>). mBCC was defined as a patient who developed a series of BCCs > the 75<sup>th</sup> percentile of the series.

**RESULTS:** A total of 758 patients (51.2% men), were included. After a median follow-up of 100 months, 52.8% of the patients developed BCC > 1. The 75<sup>th</sup> percentile of the number of BCCs was 3. Factors associated to mBCCs included being *cluster*<sup>+</sup> (OR, 5.6; 95%CI, 3.2 – 9.7), being men (OR, 3.1; 95%CI, 2.0 – 4.8) and diagnosed with the first BCC between ages of 50 and 80 years (OR, 2.1; 95%CI, 1.3 – 3.5). After 5 years, 54% of patients exhibiting these 3 factors developed mBCC. The estimated median time to mBCC was 38.00 months (95%CI, 0 – 79.71).

**CONCLUSIONS:** A quarter of patients who exhibit 1 BCC eventually develop 4 or more BCCs. Analyzing routine parameters may help identify individuals at a higher risk of developing mBCC and predict its timeframe.

**KEYWORDS:** Basal cell carcinoma, multiple, sporadic, epidemiology, cancer.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) constituye el 75% de las neoplasias cutáneas malignas (1). Australia, con una incidencia de 1.600/100.000 al año, es la región con mayor incidencia de CBC de todo el mundo. La tendencia actual de diagnóstico del tumor va en aumento en zonas como Europa, Asia y Sudamérica con un incremento anual del 5% en los últimos 10 años. En España se estima una tasa de incidencia del CBC global cruda de 113,05/100.000 personas/año (2).

La radiación ultravioleta (UV) juega un papel fundamental en el desarrollo del CBC, fundamentalmente la exposición solar intensa e intermitente en los primeros años de la vida (3). La exposición a UVB provoca mutaciones en los genes supresores tumorales mientras que la radiación UVA induce mutaciones a través de la generación de especies reactivas de oxígeno. Los medicamentos fotosensibilizantes aumentan la vulnerabilidad de la piel al daño inducido por los rayos UV (4). La UV produce

mutaciones en el gen PTCH1, lo que activa la vía del erizo. Esta vía celular estimula la proliferación celular y su activación es patogénica en el desarrollo del CBC (3). Otros factores exógenos influyentes son la radiación ionizante, el arsénico y la inmunosupresión. La inmunosupresión en receptores de trasplantes de órganos multiplica por diez la probabilidad de desarrollar un CBC. Estos hallazgos también se describen en pacientes con seropositividad al VIH (3). Desde el punto de vista fenotípico, el CBC es más común en pacientes con fototipo I-II de Fitzpatrick, color claro de los ojos, pecas y pelo rubio o rojo (3). De forma excepcional, el CBC se desarrolla en el contexto de trastornos genéticos que predisponen al desarrollo de CBC. El síndrome de Gorlin es probablemente el mejor conocido (1, 3). Pero en la mayoría de los casos, los CBC son esporádicos y hasta en el 29%-53% de los pacientes desarrollan más de un CBC (3, 5-8).

El factor de riesgo fundamental para el desarrollo de un CBC es la exposición solar (1, 3, 9). Pero los que participan en el desarrollo de CBC subsiguientes están peor definidos (4, 10). El haber desarrollado un CBC es un factor de riesgo para desarrollar nuevos CBC (11, 12). Este riesgo puede llegar a multiplicarse por 17 en comparación con la población que no ha desarrollado CBC (4). Se han propuesto la edad temprana (13) al diagnóstico del primer CBC, el patrón superficial del mismo (10, 14), el presentar más de un CBC en el primer contacto con el paciente (*cluster +*) (10, 16), el sexo masculino (17-19), el lugar de residencia (11) y ser pelirrojo (13) como factores predisponentes. En cuanto a la localización del primer tumor (13-16) se han publicado resultados contradictorios, pero en general no se considera un factor de riesgo independiente para desarrollar tumores sucesivos (20). Ciertos polimorfismos en diferentes genes (glutación S-transferasa, citocromo P450, gen del receptor de la vitamina D,...) pueden facilitar el desarrollo de sucesivos CBC (1).

El presente estudio pretende: 1) Analizar la proporción y las características epidemiológicas y clínicas básicas de los pacientes que desarrollan más de un CBC; 2) perfilar el concepto de CBC múltiple (CBCm); 3) identificar factores básicos asociados al desarrollo del CBCm; y 4) establecer la cronología con la que se desarrolla el CBCm.

## **MATERIAL Y METODO**

Se diseña un estudio observacional retrospectivo en el área sanitaria de un hospital de tercer nivel y se incluyen todos los pacientes diagnosticados de CBC, desde

el 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2014, excluyéndose aquellos casos con menos de 6 meses de seguimiento y los diagnosticados de genodermatosis con predisposición a desarrollar neoplasias cutáneas. Se define como CBCm aquel paciente con un número de CBC superior al percentil 75 de la serie. Se recogen las siguientes variables: sexo al nacimiento, fecha de nacimiento, fecha de cada CBC desarrollado, diagnóstico inicial y simultáneo de varios CBC, fecha de último contacto y patrón de riesgo OMS del primer CBC diagnosticado (21).

Las variables continuas se comparan mediante el estadístico U de Mann-Whitney. Las variables nominales se comparan mediante los estadísticos Chi<sup>2</sup>. Para las correlaciones se aplican el test de Pearson. Las variables con  $p < ,01$  en el análisis univariante se introducen como potenciales factores explicativos del desarrollo de CBCm en un modelo de regresión logística binaria. Las supervivencias se estiman mediante curvas de Kaplan – Mayer y tablas de mortalidad. Las curvas se comparan mediante el test log-rank y para su análisis multivariante se aplica el modelo de Cox para riesgos proporcionales. Para todas las pruebas se establece a un nivel de significación  $p \leq 0,05$ . Los cálculos correspondientes se realizan con el paquete de procesamiento estadístico SPSS 19.0 0 (IBM Corp., Armonk, USA). El proyecto fue aprobado por el CEIm local (CHUNSC\_2023\_29). Al tratarse de un estudio retrospectivo, no contamos con datos que con seguridad influyen en el desarrollo de los CBC (localización, fenotipo pigmentario, antecedentes de quemaduras actínicas graves, exposición solar...).

## RESULTADOS

De los 771 pacientes diagnosticados de CBC, 758 cumplieron los criterios de inclusión. La Tabla 1 muestra las características generales de la serie. La mediana de seguimiento fue 100,0 meses (IQR 92,0 – 108,0 meses). Este fue menor en aquellos en los que el diagnóstico del primer CBC se realizó en edades avanzadas ( $\rho = -,241_{(756)}$ ,  $p < ,001$ ) (Figura 1). Cuatrocientos (52,8%) pacientes desarrollaron más de un CBC (>1 CBC). La Figura 2 detalla el número de pacientes en función de los CBC diagnosticados. La mediana de CBC desarrollados por paciente fue 2,00 (IQR 1,00-3,00). En el primer contacto con el paciente se diagnosticó un único CBC (pacientes *cluster*<sup>-</sup>) en 673 pacientes (88,8%). En 85 pacientes (11,2%) se diagnosticaron >1 CBC en el primer contacto (pacientes *cluster*<sup>+</sup>): dos, en 72 casos (9,5%); 3, en 13 pacientes

(1,7%). La mediana de CBC diagnosticados con posterioridad en los *cluster*<sup>+</sup> fue 2,0 (IQR 25-75: 0,5 – 6,0); en el grupo *cluster*<sup>-</sup>, fue 0,0 (U de Mann-Whitney;  $p < ,001$ ). La mediana de CBC totales diagnosticados en el grupo *cluster*<sup>+</sup> fue 5,0 (IQR 25-75: 3,0 – 8,0); la correspondiente al grupo *cluster*<sup>-</sup>, fue 1,0 (IQR 25-75: 1,0 – 3,0); (U de Mann-Whitney;  $p < ,001$ ).

El P75 del número de CBC por paciente fue 3,00. Por lo tanto, los que desarrollaron más de 3 CBC fueron considerados casos de CBC múltiple (CBCm)(175 pacientes). La Tabla 2 muestra las características de los pacientes con CBCm y los resultados del análisis univariante. El análisis multivariante (Tabla 3) evidenció que el riesgo de desarrollar CBCm se incrementa de forma independiente: 1) en los pacientes *cluster*<sup>+</sup> (OR=5,6; IC95% 3,2 – 9,7) ( $p < ,001$ ); 2) en los varones (OR=3,1; IC95% 2,0 – 4,8); 3) si el primer CBC se diagnostica entre los 50 y los 80 años (OR=2,1; IC95% 1,3 – 3,5). El patrón de riesgo OMS del primer CBC diagnosticado no influyó en dicho riesgo.

La mediana global estimada para el desarrollo CBCm fue 178,0 meses (IC95% 151,4 – 204,6). La Tabla 4 detalla las medianas estimadas para cada variable. El análisis multivariante (Tabla 3) confirma que el ser varón (HR=2,0; IC95% 1,4– 2,7), *cluster*<sup>+</sup> (HR=4,8; IC95% 3,4 – 6,8) o ser diagnosticado del primer CBC entre los 50-80 años (HR=1,9; IC95% 1,3-2,9) aumenta de forma independiente el riesgo de desarrollar CBCm. A los 5 años de seguimiento el 13 % de los pacientes ha desarrollado CBCm. A excepción del patrón de riesgo, las cifras difieren de forma significativa según las variables analizadas (Tabla 5).

Para aquellos pacientes sin factores de riesgo independientes o con uno de ellos, la mediana estimada hasta el desarrollo del 4º CBC fue 220,00 meses (IC95% 182,8 – 257,2 meses). En los casos con dos factores predictivos la mediana estimada fue 167,00 meses (IC95% 122,5 – 211,5 meses). En el grupo con los tres factores predictivos la mediana estimada fue 38,00 meses (IC95% 0 – 79,7 meses) (log-rank;  $p < ,001$ ) (Figura 3). Las tasas de desarrollo de CBCm en función del número de factores de riesgo presentes son del 6%, 18% y 54% a los 5 años según el paciente reúna uno o ninguno, dos o tres factores de riesgo respectivamente. En este último grupo, a los 11 años la práctica totalidad de ellos desarrolla CBCm (test de Wilcoxon;  $p < ,001$ ) (Tabla 6).

## DISCUSION



Centrándonos en los CBC esporádicos, un metanálisis describe el desarrollo de más de un CBC en el 29% de los pacientes (5). Pero otros trabajos sugieren que esta tasa alcanza el 39,9%-52,7% a los 5 años de seguimiento (3, 6-8, 11). De los 758 pacientes incluidos en el presente estudio, 400 (52,8%) desarrollaron >1 CBC tras 10 años de seguimiento. La literatura habitualmente hace referencia a CBCm cuando un paciente presenta >1 CBC (22). Por el contrario, en el presente estudio se define como CBCm a aquel paciente que desarrolla un número de CBC superior a P75; por lo tanto, > 3 CBC. Hemos considerado que P75 constituye un criterio práctico ya que segrega a un 25% de pacientes que probablemente reúne características peculiares, susceptibles de estudios futuros, y que podría beneficiarse de protocolos de intervención optimizados.

La edad avanzada se relaciona con un mayor riesgo de CBC adicionales (6, 11, 18, 22) con un incremento del riesgo hasta del 80% en los pacientes diagnosticados entre los 65-79 años (18). En el presente estudio, el 27,6% de los pacientes entre 50-80 años desarrolló CBCm; sólo lo hizo el 12,9% de los pacientes de otras edades ( $p<,001$ ). El análisis multivariante evidenció que el ser diagnosticado del primer CBC en este rango de edad constituye un factor independiente para CBCm (OR=2,1) (Tabla 3). Más allá de los 80 años la incidencia de nuevos CBC en nuestros pacientes disminuyó (Figura 2). Este dato concuerda con el publicado por Verkouteren et al (10) que sugieren que el riesgo aumenta con la edad pero disminuye a partir de los 68 años. Este hallazgo podría vincularse con la dificultad de realizar el seguimiento de los pacientes (10) (Figura 1). Hasta donde sabemos, un solo trabajo especifica el riesgo para el desarrollo de más de 3 CBC en función de la edad. En él, los pacientes diagnosticados de su primer CBC a partir de los 60 años presentan un riesgo 4,2 superior de desarrollar > 3 CBC que aquellos diagnosticados antes de los 40 años (17). Estos hallazgos coinciden muy estrechamente con los observados en la presente y otras series (4, 6).

La mayor parte de los trabajos asocia el sexo masculino con un mayor riesgo de desarrollar >1 CBC (6, 11, 17-19, 22). Se estima que el incremento del riesgo es del 30% (HR=1,3; IC95%: 1,1-1,5) (12). De nuestros pacientes con CBCm, el 65% fueron varones ( $p<,001$ ). Esta cifra se asemeja el 60% publicado para pacientes con 3 o más CBC (13). Nuestro análisis evidenció que el ser varón multiplica aproximadamente por 3 el riesgo de desarrollar CBCm, siendo un factor predictivo independiente. En el único estudio que conocemos donde el sexo se estudia para el grupo de pacientes >3 CBC, el OR fue 1,8 (IC95%:1,1-3,2) (17). En la mayoría de los trabajos no se ajustó por el subtipo histológico y la localización. Sin dichos ajustes el riesgo de los varones se



multiplica por 1,3 (IC95% 1,1-1,5) (18). Si se ajusta por dichas variables, no se identifica asociación entre el sexo y la tendencia a desarrollar >1 CBC (10). Pero el sexo masculino aumenta su preponderancia en los subgrupos con mayor número de CBC (11, 22), presentando un OR=1.8 (IC95% 1,1–3,2) para desarrollar 2-3 CBC y un OR= 2,8, IC95% 1,5–5,3) para desarrollar > 3 CBC (17). Esta última cifra coincide con la observada en nuestros pacientes varones que mostraron un OR=3,0 (IC95% 1,9-4,8) de desarrollar CBCm.

El subtipo del primer CBC diagnosticado se ha relacionado con el desarrollo de CBC sucesivos (10, 13, 14), fundamentalmente el patrón superficial y en especial la combinación patrón superficial y localización en el tronco (14). Para ella se ha comunicado un riesgo de desarrollar >1 CBC 3,32 mayor con respecto a otras combinaciones. En el presente trabajo, agrupamos los patrones histológicos del CBC en función de su riesgo según la clasificación de la OMS (21). Coincidiendo con estudios previos (9), la menor parte de los pacientes (28,2%) presentó el patrón de alto riesgo (21) en el primer CBC. Pero no detectamos diferencias significativas para los pacientes con CBCm (Tabla 2).

No es infrecuente que en el momento del diagnóstico del primer CBC, el paciente presente más de uno de estos tumores (*cluster*<sup>+</sup>). En nuestra serie un 11,2% de los pacientes fueron *cluster*<sup>+</sup>, cifras muy similares a las descritas que oscilan habitualmente entre 12% (10) y 13% (23). El *status cluster*<sup>+</sup> constituye un factor predictivo para el desarrollo de nuevos CCNM, aumentando el riesgo entre 22% y 43% (23), considerándose (10) el factor predictivo con mayor peso (OR=2,5) para desarrollar >1 CBC. Nuestro análisis confirma dicho hallazgo, multiplicando por 5,6 la probabilidad de desarrollar CBCm (Tabla 3).

El *status cluster*<sup>+</sup> es también la variable que diferencia de forma más acusada la tasa de desarrollo de CBCm (Tabla 5). A los 5 años de seguimiento el 43% de los pacientes *cluster*<sup>+</sup> y el 8% de los pacientes *cluster*<sup>-</sup> lo desarrollan. La mediana del tiempo para desarrollar CBCm es significativamente inferior en los *cluster*<sup>+</sup> (71 meses) que en los *cluster*<sup>-</sup> (200 meses). El análisis multivariante muestra que el sexo (HR=2,0), el diagnóstico del caso índice entre los 50 y los 80 años (HR=2,0) y el *status cluster*<sup>+</sup> (HR=4,8), son predictores independientes del intervalo de tiempo para el desarrollo CBCm (Tabla 3). Existe una diferencia significativa en la mediana del intervalo hasta el CBCm entre aquellos pacientes con 0-1 de dichos factores (220 meses), 2 factores (167 meses) y 3 factores (38 meses) (Figura 3). Se ha propuesto una

regla pronóstica (10) que incluye entre sus 5 *items* las 4 variables analizadas en el presente estudio. En dicho trabajo, los pacientes que alcanzan la máxima puntuación muestran un riesgo de desarrollar un segundo CBC a los 5 años del 40%.

Desgraciadamente, no aplica la regla en función del número de tumores por lo que no podemos establecer una comparación con nuestro trabajo. Pero en nuestra serie, a los 5 años de seguimiento el 54% de los pacientes que presentaron todos los factores predictivos independientes desarrolló CBCm (Tabla 6).

El presente estudio se basó en la revisión de historias clínicas rutinarias por lo que es posible que una exploración dirigida hubiera identificado un mayor número de pacientes *cluster+*. Por otra parte, existen factores (fenotipos, exposición UV, inmunodepresión,...) que potencialmente pueden relacionarse con el número de CBC desarrollado que no han sido incluidos en este análisis.

La creciente incidencia del CCNM (24) representa una carga significativa para los sistemas de salud (25). Demanda un número elevado de consultas médicas y numerosos recursos quirúrgicos. El disponer de información que permita identificar a aquellos individuos propensos a desarrollar múltiples CBC así como acerca de la cronología en la aparición de los mismos permitiría optimizar la asistencia a este grupo de pacientes y la utilización de los recursos disponibles.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bartos V, Kullová M. Basal Cell Carcinoma Multiplicity - a Retrospective Analysis of 899 Biopsy-proven Patients from a Single Institute. *Klin Onkol.* 2017;30(3):197-201.
2. Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-Garcia C, Rodriguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(4):318-28.
3. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167-79.
4. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):359-72.
5. Flohil SC, van der Leest RJ, Arends LR, de Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(10):2365-75.
6. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *Jama.* 1992;267(24):3305-10.
7. Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, Sanfilippo L, Silverman MK, Lee P, et al. Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(1):22-8.
8. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2000;136(12):1524-30.
9. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):303-17.
10. Verkouteren JAC, Smedinga H, Steyerberg EW, Hofman A, Nijsten T. Predicting the Risk of a Second Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2649-56.
11. Kappelin J, Ahnlide I, Ingvar Å, Nielsen K. The Burden of Multiple Basal Cell Carcinomas: A Population-wide Study. *Acta Derm Venereol.* 2024;104:adv40112.
12. Domínguez-Cruz JJ, Nieto-García A, Rios JJ, Moreno-Ramirez D. Second nonmelanoma skin cancer in Spain: frequency and chronology. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):716-9.
13. Kiiski V, de Vries E, Flohil SC, Bijl MJ, Hofman A, Stricker BH, et al. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 2010;146(8):848-55.
14. Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J, Wong C, Griffiths CE, Samarasinghe V, et al. Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(3 Pt 1):468-73.
15. Lear JT, Tan BB, Smith AG, Bowers W, Jones PW, Heagerty AH, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in the UK: case-control study in 806 patients. *J R Soc Med.* 1997;90(7):371-4.
16. Ramachandran S, Fryer AA, Smith A, Lear J, Bowers B, Jones PW, et al. Cutaneous basal cell carcinomas: distinct host factors are associated with the

- development of tumors on the trunk and on the head and neck. *Cancer*. 2001;92(2):354-8.
17. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Williams GM, Neale RE, van der Pols JC, Green AC. Clinical signs of photodamage are associated with basal cell carcinoma multiplicity and site: a 16-year longitudinal study. *Int J Cancer*. 2010;127(11):2622-9.
  18. Flohil SC, Koljenović S, de Haas ER, Overbeek LI, de Vries E, Nijsten T. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):874-81.
  19. Souza CF, Thomé EP, Menegotto PF, Schmitt JV, Shibue JR, Tarlé RG. Topography of basal cell carcinoma and their correlations with gender, age and histologic pattern: a retrospective study of 1042 lesions. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):272-7.
  20. Ciężyńska M, Pabianek M, Sławińska M, Reich A, Lewandowski B, Szczepaniak K, et al. Risk Factors and Clinicopathological Features for Developing a Subsequent Primary Cutaneous Squamous and Basal Cell Carcinomas. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13).
  21. Messina J EEJ, Kossard S, McKenzie C, Patel RM, Patterson JW and Scolyer RA. Basal cell carcinoma. . In: Elder DE MD, Scolyer RA and Willemze R, editor. WHO Classification of skin tumors. World Health Organization Classification of Tumours. 4th edition ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2018. p. 26-34.
  22. Sgouros D, Rigopoulos D, Panayiotides I, Apalla Z, Arvanitis DK, Theofili M, et al. Novel Insights for Patients with Multiple Basal Cell Carcinomas and Tumors at High-Risk for Recurrence: Risk Factors, Clinical Morphology, and Dermatoscopy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13).
  23. Graells J. The risk and risk factors of a second non-melanoma skin cancer: a study in a Mediterranean population. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(2):142-7.
  24. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069-80.
  25. Bentzen J, Kjellberg J, Thorgaard C, Engholm G, Phillip A, Storm HH. Costs of illness for melanoma and nonmelanoma skin cancer in Denmark. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(6):569-76.

## PIES DE FIGURAS

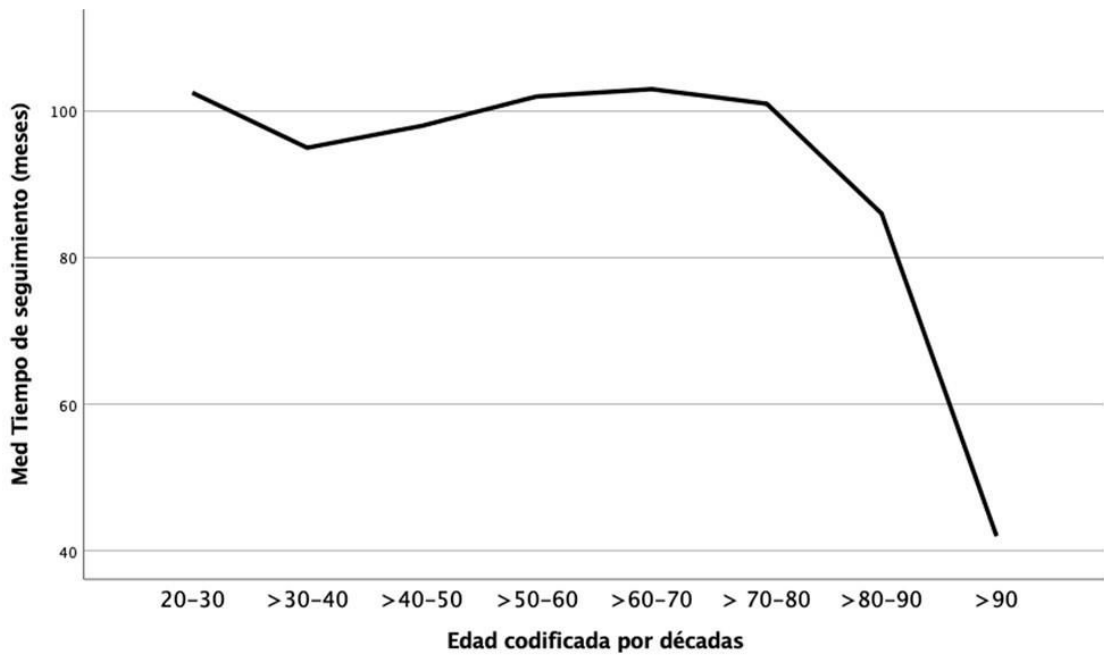


Figura 1.- Mediana del tiempo de seguimiento (meses) de los pacientes en función de la edad al diagnóstico del primer carcinoma basocelular (años). Med: Mediana.

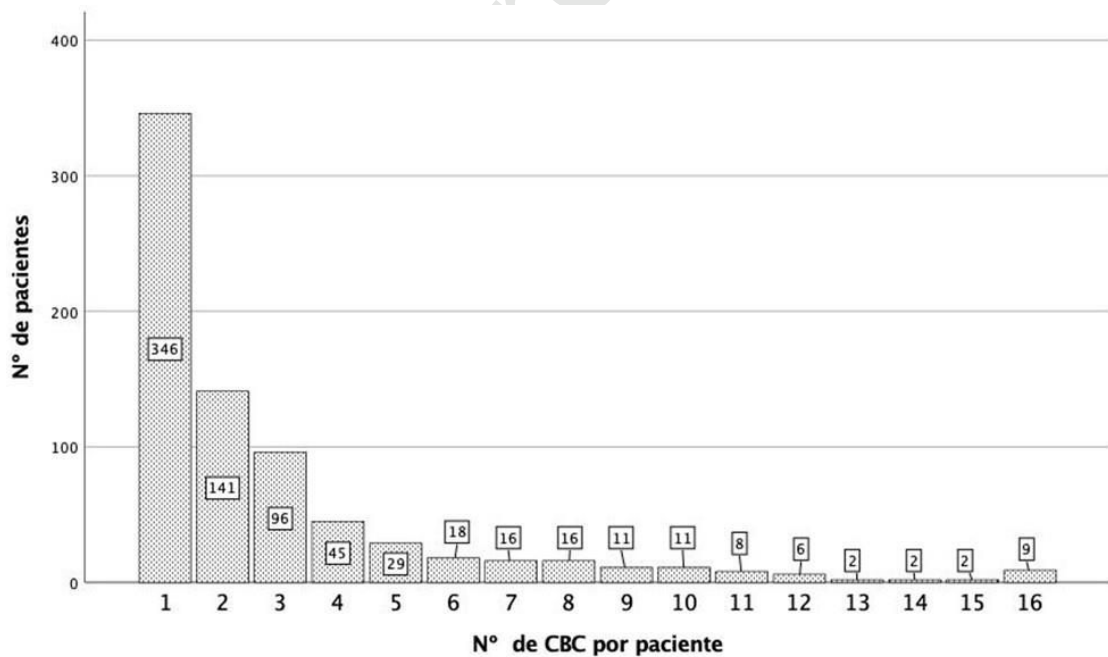


Figura 2.- Número de pacientes en función de los carcinomas basocelulares diagnosticados.

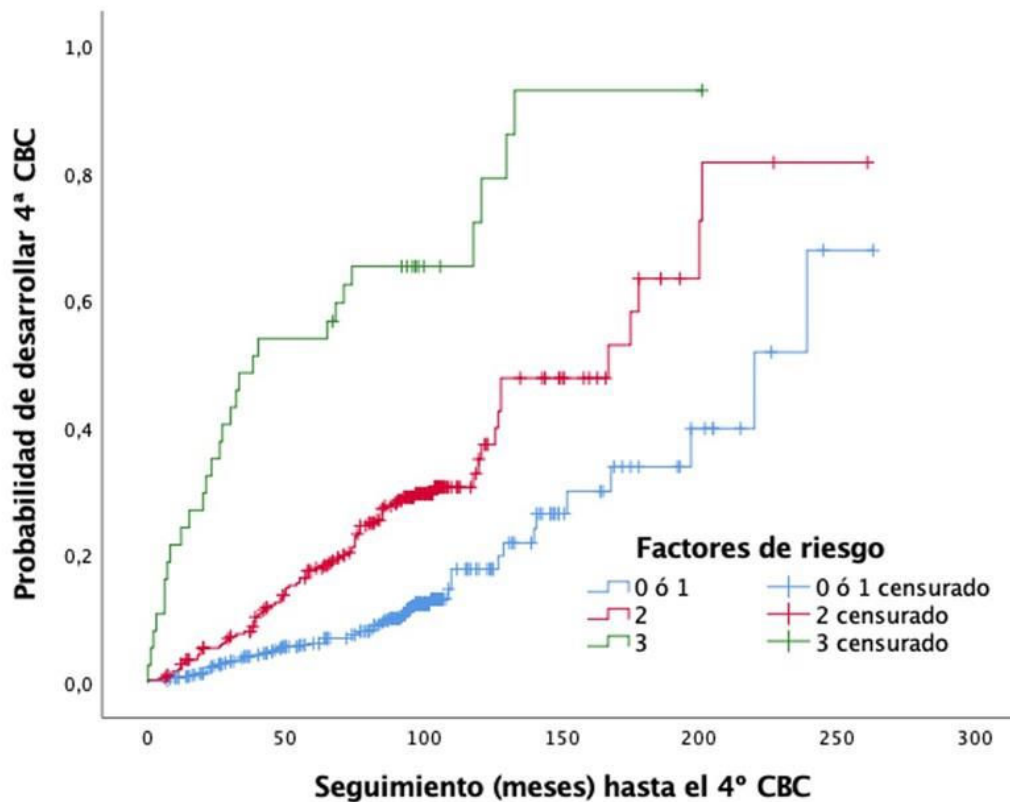


Figura 3.- Probabilidad de desarrollar carcinoma basocelular múltiple (más de 3 carcinomas basocelulares -CBCm-) en función del número de factores predictores significativos e independientes que muestra el paciente al diagnóstico del primer carcinoma basocelular: 1) sexo varón, 2) diagnóstico simultáneo de más de un carcinoma basocelular en la primera consulta del paciente y 3) edad al diagnóstico del primer carcinoma basocelular entre los 50 y los 80 años.

## TABLAS

Tabla 1.- Características globales de la serie, así como en función del número de carcinomas basocelulares desarrollado.

		Total	1 CBC	> 1 CBC	P <sup>&amp;</sup>
N (%)		758 (100)	358 (47,2)	400 (52,8)	
Edad (años)	Mediana	68,7	68,6	68,7	,942*
	IQR	58,9-77,1	58,3-78,4	58,4 – 78,4	
Género	Varón	388 (51,2)	165 (42,5)	223 (55,8)	,008 <sup>s</sup>
	Mujer	370 (48,8)	193 (57,5)	177 (44,2)	
Patrón de riesgo <sup>#</sup>	Alto	181 (28,2)	87 (25,4)	96 (31,4)	,094
	Bajo	465 (71,8)	255 (74,6)	210 (68,6)	

CBC: Carcinoma basocelular. IQR: Rango intercuartil. Edad: Edad al diagnóstico del primer carcinoma basocelular. \*U Mann-Whitney. <sup>s</sup>Chi2. & p-valor para la comparación entre pacientes con un CBC y aquellos con >1 CBC. <sup>#</sup>Patrón de riesgo OMS del primer carcinoma basocelular diagnosticado al paciente: 1) bajo riesgo (nodular, superficial, pigmentado, infundibuloquístico y fibroepitelial); 2) alto riesgo (basoescamoso, morfeiforme/esclerodermiforme, infiltrante, CBC con diferenciación sarcomatoide y micronodular).



Tabla 2.- Análisis univariante de las posibles variables predictoras para desarrollar carcinoma basocelular múltiple (más de 3 carcinomas basocelulares).

<b>Análisis univariante</b>					
<b>Variable</b>		<b>Carcinoma basocelular múltiple</b>			<b>p</b>
		<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Total</b>	
Edad 50-80 años** [N (%)]	Sí	381(72,4)	145 (27,6)	526 (100)	<,001 <sup>&amp;</sup>
	No	202 (87,1)	30 (12,9)	232 (100)	
Varón * [N (%)]	Sí	274 (70,6%)	114 (29,4)	388 (100)	<,001 <sup>&amp;</sup>
	No	309 (83,5)	61 (16,5)	370 (100)	
Riesgo <sup>§</sup> [N (%)]	Bajo	383 (82,4)	82 (17,6)	465 (100)	0,077 <sup>&amp;</sup>
	Alto	139(76,0)	44 (24,0)	183 (100)	
Cluster <sup>+</sup> *** [N (%)]	Sí	36 (42,4)	49 (57,6)	85 (100)	<,001 <sup>&amp;</sup>
	No	547 (76,9)	175 (23,1)	758 (100)	

<sup>&</sup> Test Chi<sup>2</sup>. \* Genero varón al nacimiento. \*\* Edad al diagnóstico del primer carcinoma basocelular. \*\*\* Diagnóstico de más de un carcinoma basocelular simultáneo en la primera visita. <sup>§</sup> Patrón de riesgo según la OMS.

Tabla 3.- Análisis multivariante de las variables predictoras seleccionadas para desarrollar carcinoma basocelular múltiple (más de 3 carcinomas basocelulares).

<b>Análisis multivariante</b>				
<b>Regresión logística</b>				
	OR	IC95%		p
		Inferior	Superior	
Varón *	3,1	2,0	4,8	< ,001
Edad 50-80 años**	2,1	1,3	3,5	,004
Cluster <sup>+</sup> ***	5,6	3,2	9,7	< ,001
Riesgo <sup>§</sup>	1,4	,9	2,2	,110
<b>Regresión de Cox</b>				
	HR	IC95%		p
		Inferior	Superior	
Varón *	2,0	1,4	2,7	< ,001
Edad 50-80 años**	2,0	1,3	3,0	,002
Cluster <sup>+</sup> ***	4,8	3,4	6,7	< ,001
Riesgo <sup>§</sup>	,9	,7	1,3	,626

OR: Odds ratio. HR: Hazard ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. \* Genero varón al nacimiento. \*\* Edad al diagnóstico del primer carcinoma basocelular. \*\*\* Diagnóstico de más de un carcinoma basocelular simultáneo en la primera visita. § Patrón de riesgo según la OMS.

Tabla 4.- Análisis univariante del intervalo hasta desarrollar carcinoma basocelular múltiple (más de 3 carcinomas basocelulares).

		Mediana (meses)	IC95%		p <sup>#</sup>
			Inferior	Superior	
Varón *	Sí	141,0	107,31	174,7	< ,001
	No	220,0	173,8	204,6	
Edad 50-80 años**	Sí	175,0	139,0	211,0	,002
	No	NA	NA	NA	
Cluster <sup>+</sup> ***	Sí	71,0	50,4	91,5	< ,001
	No	200,0	174,5	225,5	
Riesgo <sup>\$</sup>	Alto	200,0	175,4	224,6	,79
	Bajo	167,00	136,6	198,4	

IC95%: Intervalo de confianza del 95%. \* Genero varón al nacimiento. \*\* Edad al diagnóstico del primer carcinoma basocelular. NA: no alcanza la mediana. \*\*\* Diagnóstico de más de un carcinoma basocelular simultáneo en la primera visita. \$ Patrón de riesgo según la OMS. # Test log-rank.

Tabla 5.- Porcentaje de pacientes que desarrolla carcinoma basocelular múltiple (más de 3 carcinomas basocelulares).

Seg. (años)	Global	Riesgo* (1)		Género al nacimiento (2)		Cluster# (3)		Edad** (años) (4)	
		Bajo	Alto	Mujer	Varón	Neg <sup>s</sup>	Pos <sup>#</sup>	50-80	Otra
1	2	2	2	1	3	1	4	3	1
2	5	5	6	4	7	2	16	6	4
3	8	8	7	4	10	4	35	9	6
4	10	10	12	7	14	7	40	11	9
5	13	12	14	8	18	9	43	14	10
6	15	14	17	9	20	10	51	16	10
7	18	17	21	12	24	13	55	21	11
8	21	20	25	15	27	17	57	24	13
9	23	21	27	16	30	18	57	25	16
10	27	27	27	22	32	22	65	29	21
11	59	66	48	48	68	55	95	64	38

Seg: Seguimiento. \*Patrón de riesgo según la OMS. # Cluster Pos: Diagnóstico simultáneo de más de un carcinoma basocelular en la primera consulta del paciente. <sup>s</sup>Cluster Neg: Diagnóstico de un único carcinoma basocelular en la primera consulta del paciente. \*\* Edad al diagnóstico del primer carcinoma basocelular. (1) Test de Wilcoxon; p = ,289). (2) Test de Wilcoxon; p < ,001). (3) Test de Wilcoxon; p < ,001)). (4) Test de Wilcoxon; p = ,007).

Tabla 6.- Porcentaje de pacientes que desarrolla carcinoma basocelular múltiple en función del número de factores de riesgo.

<b>Seguimiento (años)</b>	<b>Riesgo bajo <sup>(1)</sup></b>	<b>Riesgo moderado <sup>(2)</sup></b>	<b>Riesgo alto <sup>(3)</sup></b>
<b>1</b>	1	2	22
<b>2</b>	2	5	35
<b>3</b>	4	8	41
<b>4</b>	5	13	54
<b>5</b>	6	18	54
<b>6</b>	7	20	62
<b>7</b>	9	26	65
<b>8</b>	12	29	65
<b>9</b>	13	31	65
<b>10</b>	18	33	72
<b>11</b>	45	69	99,96

<sup>(1)</sup> Uno o ningún factor de riesgo. <sup>(2)</sup> Dos factores de riesgo. <sup>(3)</sup> Tres factores de riesgo.

Factores de riesgo: Género varón al nacimiento, diagnóstico simultáneo de más de un carcinoma basocelular en la primera consulta del paciente y edad al diagnóstico del primer carcinoma basocelular entre los 60 y los 80 años. Test de Wilcoxon;  $p < ,001$ ).