

23 513

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIO-SANITARIAS. UNIVERSIDAD DE  
SEVILLA.

T.D.  
P/111A

TESIS DOCTORAL



EL EFECTO DE LA RADIACIÓN SOLAR, EL FENOTIPO Y LOS HÁBITOS DE VIDA  
SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LOS CARCINOMAS CUTÁNEOS NO MELANOMAS Y  
EL CÁNCER DE LABIO.

EMILIO PEREA-MILLA LOPEZ

GRANADA, 1995

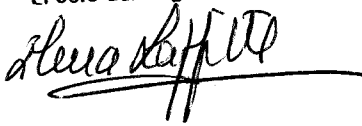
EL EFECTO DE LA RADIACIÓN SOLAR, EL FENOTIPO Y LOS HÁBITOS DE VIDA  
SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LOS CARCINOMAS CUTÁNEOS NO MELANOMAS Y EL  
CÁNCER DE LABIO.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARÍA GENERAL


Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 183 número 142 del libro  
correspondiente.

Sevilla, 3 SEI 1955

El Jefe del Negociado de Tesis,



Tesis presentada por D. EMILIO PEREA-MILLA  
LOPEZ para optar al Grado de Doctor en Medicina y  
Cirugía por la Universidad de Sevilla.





Universidad de Sevilla - Facultad de Medicina  
Departamento de Ciencias Socio-Sanitarias

Dr. Miguel Gili Miner  
Profesor Titular

Avda. Sánchez Pizjuán s/  
41009 Sevilla  
España

Teléfono (mañanas): (95) 4248158. Intl (morning): 34-5-4248158  
Teléfono (tardes) : (95) 4907561. Intl (afternoon): 34-5-4907561  
Fax (24 horas): (95) 4907561. Intl (Telefax 24 hrs): 34-5-4907561

Miguel Gili Miner, Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla declara que la Tesis Doctoral "El efecto de la radiación solar, el fenotipo y los hábitos de vida sobre la etiología de los carcinomas cutáneos no-melanomas y el cáncer de labio" presentada por Dn. Emilio Perea Milla cumple todos los requisitos exigibles y puede procederse a su lectura y defensa pública por parte del doctorando.

En Sevilla, a 2 de julio de 1995.

✓

## I. INTRODUCCION

## I. INTRODUCCION.

La mayoría de los seres humanos no son ni muy claros ni muy oscuros, sino marrones. La piel clara de los europeos del norte y sus descendientes, y la oscura de los negros centroafricanos y sus descendientes, son adaptaciones especiales. Probablemente representen el resultado divergente de procesos naturales y culturales, compartidos por los actuales blancos y negros, que actuaron sobre sus antiguos antepasados de piel marrón que posiblemente viviesen en tiempos tan lejanos a nosotros como 15.000 a 10.000 años antes de Cristo.

La piel humana debe su color a la presencia de partículas de melanina. Su función primaria es proteger las capas superiores de la piel de los daños de la longitud de onda ultravioleta (UV) de la luz del sol que penetra en la atmósfera. Esta radiación plantea un problema crítico para la especie humana, ya que ésta carece del denso abrigo de pelo que actúa como pantalla solar en la mayoría de los mamíferos.

El rasgo distintivo de la piel humana es su escaso pelaje. El no tener pelo tiene sus ventajas: permite a las abundantes glándulas sudoríparas enfriar el cuerpo mediante la evaporación. Pero el carecer de pelo tiene su precio. Entre otros, el desarrollo de cambios neoplásicos que afectan a las estirpes celulares más expuestas a la radiación proveniente del sol. Y esto ocurre tanto en la propia piel como en otras localizaciones de similar composición y con mayor vulnerabilidad, como es el labio, especialmente el labio inferior.

La piel es un órgano que tiene un área de más de 1.5 m<sup>2</sup> en personas adultas. Proporciona la primera barrera frente a agentes químicos, radiaciones y xenobióticos, y participa en la regulación de la evaporación de agua y en la prevención de la pérdida de iones y proteínas. La piel ha desarrollado mecanismos de fotoprotección y de respuestas biológicas a la radiación UV.

Este órgano extenso se compone de tres partes diferentes: epidermis, dermis y tejido subcutáneo. La epidermis varía en grosor desde los 50 micrometros hasta los 600 de la zona palmoplantar. La queratina, una proteína fibrosa, se produce en los queranocitos de la epidermis. Esta es la sustancia protectora más resistente de la piel; el pelo y las uñas se componen casi exclusivamente de queratina. Las células hijas de los queranocitos en la capa basal (*estrato basal*) de la epidermis se diferencian y se convierten en células espinosas de la capa malpighiana de la epidermis (el *estrato de Malpighio*). Conforme esas células emigran hacia fuera ocurren ciertos cambios. Aparecen gránulos en el citoplasma, las células tienden a aplanarse y forman el *estrato granuloso*. Más adelante, pierden su núcleo, mueren, se deshidratan y forman finalmente el *estrato córneo*. Se acepta que el proceso de migración celular desde el estrato basal de la epidermis hasta el desprendimiento final desde la superficie del estrato córneo dura 28 días en una piel normal. De este periodo, la célula está unos 14 días en la epidermis y otros 14 días en el estrato córneo.

La piel contiene millones de glándulas, incluyendo las productoras del sudor, que son de dos tipos: las apocrinas, que descargan el sudor dentro de los folículos pilosos, y las ecrinas, que llevan el suero desde el dermis y el tejido celular subcutáneo directamente a la superficie de la piel. Por otro lado, las glándulas sebáceas segregan el *sebo*, una sustancia aceitosa que lubrica los pelos y mantiene una película ligeramente ácida sobre el estrato córneo. El conjunto de las glándulas ecrinas productoras del sudor juega un papel principal en el mecanismo termorregulatorio del cuerpo, ya que el enfriamiento mediante la evaporación es la forma más eficiente que tiene el cuerpo para eliminar los excesos de calor, siempre que la humedad ambiental no alcance el 100%. En promedio, la piel tiene tantas glándulas sebáceas como ecrinas, excepto en las palmas de las manos y las plantas del pie, en las que hay pocas glándulas sebáceas.

El dermis, o *corion*, es mucho más grueso que la epidermis, aunque contiene células mucho más grandes. Es un tejido conectivo que da a la piel su elasticidad y resistencia. En su capa más externa (la *dermis papilar*) se encuentran células nerviosas, vasos sanguíneos y glándulas linfáticas. A diferencia de la epidermis, el grosor de la dermis no es uniforme en todo el cuerpo; varía entre 1 mm y 4 mm.

La capa basal de la epidermis está delimitada de la dermis por una membrana basal. Los queranocitos están anclados en la membrana basal por medio de semidesmosomas. Esta es la única capa en la que tiene lugar la división celular. La división de los queranocitos, en condiciones normales, ocurre cada 17 a 38 días. La tasa de división puede variar en las diferentes partes del cuerpo.

Los melanocitos se forman en la capa basal de la epidermis, como los queranocitos (la razón es de aproximadamente 1 melanocito por cada 45 queranocitos). En su interior se sintetiza la melanina, un pigmento que madura dentro de los melanosomas. Estos se transfieren a los queranocitos, que los digieren si su tamaño es inferior a 1 micra cúbica. Los melanosomas grandes, como los que se encuentran en la piel oscura, no se digieren, sino que pasan intactos al estrato córneo conforme muda la piel.

Los melanocitos son células de origen nervioso que emigran alrededor de la décima semana de vida embrionaria hacia la epidermis y la raíz de los pelos. Se dividen de forma muy lenta (una división cada 3-5 años). Cuando hay pelo nuevo en crecimiento o tras una exposición a luz ultravioleta (UV), se produce un estímulo en su división. Químicamente, la melanina se compone de polímeros: la melanina roja contiene sulfuros y es soluble a un pH de 7.2, mientras que la melanina negra es insoluble. La razón entre melanina roja y negra está determinada genéticamente. Los tipos de melanina se depositan en una proteína matriz que está contenida en los melanosomas. Ambos tipos absorben rayos UV y participan en el efecto

protector de la epidermis. En la presencia de oxígeno, se produce un radical libre que, en suficientes cantidades, puede afectar a los melanocitos y al ambiente celular, incluyendo queratinocitos o, en la dermis, a los fibroblastos y fibras.

En las capas superiores del estrato de Malpighio (capas basales y suprabasales de la epidermis) existe otro tipo de célula: las células de Langerhans. Se trata de células dendríticas migratorias, probablemente de origen mesenquimatoso y que penetran en la epidermis en alguna etapa del desarrollo fetal y en la vida posembrionaria, son capaces de reconocer estructuras extrañas o anormales. Se cree que son un tipo especial de macrófago, no en el sentido de una célula intraepidérmica *de limpieza*, sino más bien de una célula que funciona como receptor inicial de la respuesta cutánea a los antígenos externos. Juegan, por lo tanto, un importante papel en el reconocimiento inmunológico. Son capaces de procesar y transportar antígenos hasta los linfocitos, para iniciar la respuesta inmunológica primitiva y aumentar la secundaria. Su actividad es muy sensible a la radiación UV. Su acción se ve perjudicada por dosis de luz UV bajas, la mitad de las necesarias para producir un mínimo eritema. Estos no-queratinocitos dendríticos existen también en otros epitelios escamosos estratificados como los de la mucosas bucales, esofágicas y vaginales, así como en otros órganos, siendo un sistema casi ubicuo de células.

La parte más interna de la piel se conoce como tejido celular subcutáneo. Esta compuesto fundamentalmente por tejido graso, que tiene funciones de absorción de golpes y de aislamiento. El grosor de esta capa varía considerablemente de una región del cuerpo a otra, y de una persona a otra.

Efectos beneficiosos de la radiación UV.

Un efecto beneficioso bien establecido de radiación UV es la síntesis de vitamina D<sup>3</sup>. En adultos, la epidermis contiene casi el 50% de la concentración total de 7-dihidrocolesterol



de la piel. La exposición a rayos UVB hace que la provitamina D3 se isomericice a previtamina D3. En la exposición continua a la luz del sol, la previtamina forma por foto-isomerización los productos biológicamente inertes lumisterol y taquisferol. Una vez formada, la previtamina D3 se isomeriza espontáneamente a vitamina D3 (reacción con una máxima eficacia a los 37°C), que es una forma más estable. Después de cruzar la membrana basal de la epidermis, la vitamina D3 se une a una alfa-1-globulina circulante, a partir de lo cual se transforma en 25-OH-T3. Transportada al hígado, se metaboliza a 1,25dihidroxitamina D3, que es la forma activa. Esta es necesaria para la absorción intestinal de calcio. La cantidad de radiación UV necesaria para el funcionamiento del sistema de producción de vitamina D3 no es muy excesiva; se estima que son suficientes exposiciones diarias de la cara y los brazos al sol y a la luz de 15 minutos de duración<sup>2</sup>.

Otro efecto beneficioso de la exposición a radiación UVB es el mantenimiento de la capacidad de la piel para soportar exposiciones UV adicionales. La pérdida de esta adaptación es un componente importante de las fotodermatosis, enfermedades de la piel en las que las lesiones están causadas por la luz. Esos pacientes deben ser tratados con dosis regulares a rayos UVB, a unas dosis semejantes a las necesarias para la síntesis de la vitamina D3.

La exposición aguda de la piel a la radiación UV puede tener efectos indeseables. Entre ellos, el eritema y la quemadura. En su forma más suave, se trata de un enrojecimiento (eritema) de la piel que aparece unas 8 horas después de la exposición y desaparece después de algunos días. En su forma más severa, produce inflamación, ampollas y despellejamiento de la piel. El grado de afectación depende enormemente del tipo de piel. Los factores más importantes que definen si una dosis de radiación UVE inducirá eritema son su longitud de onda, el tipo de piel y la pigmentación de la persona. En personas de piel clara, la capacidad de los rayos UV para producir bronceado de la piel y eritema abarca toda la longitud de onda

de la radiación UVB y UVA. La efectividad relativa en la producción de eritema de las diferentes longitudes de onda se expresa como el espectro de acción de eritema<sup>3</sup>. Se consigue un eritema mínimo en el rango de 250-290 nm, y esa capacidad disminuye conforme aumenta la longitud de onda. El eritema aparece de 3 a 5 horas después de la exposición, y alcanza una intensidad máxima entre 8 y 24 horas, decayendo en unos 3 días. La vasodilatación de los capilares de las papilas dérmicas puede observarse antes de que se haga visible el eritema, y ocurre de la misma forma en niños, adultos y ancianos. Sin embargo, el tiempo de exposición que se requiere para producir eritema con radiación UVB aumenta a partir de los 60 años de edad.

El ADN puede ser el cromóforo primario involucrado en la inducción de eritema<sup>4</sup>. Posteriormente, se inducirían ciertos mediadores inflamatorios. En ampollas cutáneas se han detectado niveles elevados de prostaglandinas ( $E_2$  y  $F_2$ ) dentro de las primeras 6 horas, con un pico a las 24 horas y un descenso a los niveles iniciales a las 48 horas después de la exposición.

Cuando la piel se expone a radiación UV, se desencadenan dos tipos distintos de bronceado. El oscurecimiento inmediato comienza inmediatamente con la exposición UV y está provocado por el oscurecimiento de la melanina que ya está presente en la piel; se ve sólo en personas que tienen al menos un bronceado constitucional moderado. Esta pigmentación empieza a desaparecer unas pocas horas después del fin de la exposición. Los rayos UVA parecen ser los más relacionados con este oscurecimiento.

El bronceado retrasado (melanogénesis) tarda alrededor de 3 días en desarrollarse y está más relacionado con UVB que con UVA<sup>5</sup>. Es más persistente que el oscurecimiento inmediato, y se traduce en un aumento en el número, tamaño y pigmentación de los gránulos de melanina. La exposición UVB produce también un aumento en el espesor y las

propiedades de dispersión de la epidermis. Como los UVA no proporcionan un engrosamiento de la epidermis, el bronceado que producen no es eficaz para proteger frente a exposición UV posterior tanto como la pigmentación equivalente inducida por la exposición UVB o la radiación solar.

La radiación UV causa cambios degenerativos en la piel, especialmente en poblaciones caucásicas, como resultado de su acción crónica sobre los queratinocitos, melanocitos y componentes del estroma dérmico, como tejido fibroso (colágeno y elastina) y capilares. Entre esos cambios se incluyen pecas (efélides), nevus melanocítico, lentigo, telangectasia, arrugamiento y atrofia de la piel, placas y pápulas amarillas en la cara, coloide milium, eritema difuso, pigmentación marrón difusa y equimosis<sup>6</sup>. Todos ellos se asocian con exposiciones crónicas, especialmente en personas de piel clara, y suelen darse en zonas expuestas del cuerpo, además de aumentar el riesgo de desarrollo posterior de cáncer cutáneo, melanoma y no melanoma.

Las evidencias epidemiológicas relativas a los efectos de la radiación UV sobre el riesgo de cáncer en humanos proceden esencialmente de estudios sobre los efectos de la exposición al sol (presumiblemente rayos UV solares, aunque no separables de otras radiaciones solares). Hay cuatro líneas generales de evidencias disponibles a partir de las cuales puede inferirse que la exposición al sol tiene relación con algún tipo particular de cáncer, como el que aparece en piel y labio: el cáncer en cuestión aparece más frecuentemente en personas que son sensibles al sol, ocurre especialmente en lugares del cuerpo expuestos al sol (zonas no cubiertas de la piel o labio inferior), es más frecuente en residentes en áreas de alta radiación solar ambiental, y se da más en personas con mayores antecedentes de exposición solar.

## MAGNITUD (CA PIEL)

Hay dos principales tipos histopatológicos de cáncer de la piel no melanoma: el carcinoma basocelular (CBC), y el espinocelular o carcinoma de células escamosas (CEC), originados en los queratinocitos. Ambos se agrupan en la rúbrica número 173 de la Clasificación Internacional de enfermedades para Oncología (CIE-O), en la lista abreviada de tres dígitos.

Los carcinomas cutáneos son entre los tumores malignos los más frecuentes en las poblaciones de piel blanca. Sin embargo, a causa de su baja letalidad, los datos de mortalidad no son útiles para estimar su frecuencia; la incidencia no se conoce excepto en las regiones cubiertas por registros de tumores o en poblaciones que son objeto de encuestas (*surveys*)<sup>7,8</sup>.

Algunos registros de cáncer de base poblacional no recogen información sobre la incidencia del cáncer de piel. La razón es que, dependiendo de la zona geográfica que cubren y de la estructura de los servicios asistenciales de los que se nutren, puede existir un cierto grado de infradeclaración e incluso infradiagnóstico. Es por ésto que ciertas de las diferencias importantes que se observan en las tasas al comparar poblaciones distintas en raza y en formas de vida podrían estar en parte debidas a diferencias en los niveles de diagnóstico y de registro.

Por otro lado, la mayoría de los primeros estudios transversales y de caso-control del cáncer de piel no melanoma, y algunos de los más recientes (ver, por ejemplo, la tabla 11 en IARC, 1992<sup>9</sup>) tienen problemas metodológicos, ya que las series de control han sido muy raramente de base poblacional, no se han estimado frecuentemente medidas de magnitud del efecto o los tests de hipótesis han sido inadecuados o no se han realizado, y la confusión por sexo y edad no se ha controlado en el análisis<sup>10,11,12,13,14,15,16,17,18</sup>.

Incluso en presencia de esos límites de comparación, las observaciones de los estudios

descriptivos están de acuerdo en poner en evidencia ciertas características de estos tumores.

Los carcinomas de la piel son más frecuentes entre las poblaciones de origen caucásico, y raros en las poblaciones de otro color. Los datos de los registros de cáncer representados en *Cancer Incidence in Five Continents* (volúmenes II a VI<sup>19,20,21,8,22</sup>), en los que se pueden llevar a cabo comparaciones directas sobre la incidencia de cáncer de piel no melanoma en diferentes grupos étnicos dentro de una misma área geográfica, muestran que las tasas de incidencia en poblaciones de piel más clara son consistentemente las más altas. De forma similar, en la encuesta de 1977-78 de cáncer no melanoma en EEUU, las tasas en blancos fueron de 232.6 por 10<sup>5</sup> personas-año, en comparación con 3.4 en negros<sup>23</sup>. En relación con las poblaciones caucásicas semejantes desde el punto de vista genético, pero que habitan en regiones de latitud y de insolación diferentes, se observa una correlación positiva entre las frecuencias de tumores cutáneos y los valores de irradiación ultravioleta (UV) solar según los lugares de residencia<sup>24</sup>. En todas las poblaciones blancas para las que existen datos sobre el tipo histológico, se observa una mayor frecuencia de los carcinomas basocelulares en relación a los espinocelulares, y en poblaciones de piel oscura el carcinoma basocelular ocurre menos frecuentemente que el espinocelular.

En la provincia de Granada, el cáncer de piel no melanoma es un cáncer de personas de edad avanzada (el 62% de los casos registrados entre 1988 y 1990 tiene 65 o más años). El descenso relativo apreciable en las tasas específicas en el grupo de 85 años, no parece atribuible a una disminución en la incidencia sino a un subregistro de casos (Gráfico 17<sup>25</sup>). Este cáncer es el segundo, en términos de incidencia, por detrás del cáncer de pulmón en hombres y del cáncer de mama en mujeres (gráfico 5). La tasa bruta para ese periodo fue de 59.9 por 10<sup>5</sup> en hombres y de 45.2 por 10<sup>5</sup> mujeres. Las tasas ajustadas, usando como estándar la población española, fueron de 74.6\*10<sup>5</sup> en hombres y 45.0\*10<sup>5</sup> en mujeres. Las

tasas acumulativas hasta los 64 años resultaron ser de 2.17 y 1.48 por 100, respectivamente. Como en otras poblaciones, de los dos tipos histológicos predominantes, la mayor frecuencia es la de los basocelulares que representan el 80% del total del cáncer de piel no melanoma. Además de estos dos grupos, con mucha menor frecuencia se encuentran los tumores de los anexos cutáneos y otros más raros como dermatofibrosarcomas o sarcomas de Kaposi. Es también en la piel donde se diagnostica un mayor número de linfomas extra-ganglionares.

Los carcinomas de la piel son entre 1.5-2.5 veces más frecuentes entre los hombres que entre las mujeres. Afectan más frecuentemente las partes del cuerpo expuestas permanentemente a luz del sol, tales como la cara, el cuello, las manos, mientras que los melanomas de la piel, por ejemplo, se localizan mayormente en los hombros en hombres y en los miembros inferiores en mujeres.

En el Registro del Cáncer de Granada<sup>28</sup> la localización más frecuente en ambos sexos es la cabeza y el cuello, y en los carcinomas epidermoides se encuentran las extremidades inferiores como segunda localización con una cierta frecuencia.

La evaluación de las tendencias de la incidencia es problemática a causa de las diferencias en las tasas de registro. Un problema añadido es el intervalo entre la aparición de las primeras lesiones y el momento del diagnóstico clínico. Aún siendo común con otros cánceres, en el caso de la piel los posiblemente largos y variados periodos síntomas-diagnóstico se complican con la poca severidad de su expresión clínica. Esto resulta más evidente para las localizaciones en zonas poco llamativas y con mínimo compromiso estético o funcional.

## CONOCIMIENTOS SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LOS CARCINOMAS DE LA PIEL.

El primer factor de riesgo para los cánceres cutáneos está representado por los rayos ultravioleta (UV) solares<sup>26</sup>, aunque los mecanismos biológicos no están claros ni las modalidades de exposición ligadas a un aumento del riesgo están especificadas. La evidencia de un papel de los rayos UV se fundamenta en los elementos siguientes.

Desde 1890<sup>27,28</sup>, existen menciones en la literatura sobre la relación entre luz ultravioleta y cáncer de piel. Un trabajo pionero<sup>29</sup> advertía en 1906 sobre la hipersensibilidad de ciertas personas a la acción de la luz solar, el mayor riesgo de los enfermos con xeroderma pigmentoso, y la constatación de que el color de la piel oscura proporcionaba protección.

Experimentación en animales de laboratorio. La irradiación UV induce carcinomas cutáneos en los animales de laboratorio<sup>30</sup>. La primera evidencia la produjo la aparición de cáncer cutáneo experimental mediante la exposición de ratones a la luz producida por una lámpara de vapor de mercurio<sup>31</sup>. Además, los cánceres aparecían más rápidamente si previamente a la exposición a radiación UV se aplicaba alquitrán sobre la piel de los animales. Posteriormente fue posible provocar cáncer de piel en ratas tras exposición a la luz solar natural<sup>32</sup>, y se observó que el cristal transparente de las ventanas podía prevenir el cáncer cutáneo provocado tanto por las lámparas de arco de mercurio como por la luz solar natural. Esto permitió estimar que el límite más alto de la acción carcinogénica UV estaba en los 320 nm. Según estudios posteriores llevados a cabo sobre animales de laboratorio, el riesgo sería proporcional a la raíz cuadrada de la dosis anual<sup>33,34,35</sup>.

Evidencia ecológica. Se sabe que la radiación UV incide con diferente intensidad en diferentes latitudes, y que la incidencia de cáncer cutáneo es mayor en la población blanca

en latitudes cercanas al ecuador, en comparación con otras latitudes más alejadas. Por ejemplo, la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma es de  $379 \cdot 10^5$  en Dallas, área de Texas (latitud 32.8 N), y sólo de  $124 \cdot 10^5$  en Iowa (latitud 42 N)<sup>23</sup>. La incidencia de los cánceres cutáneos no melanomas aumenta con la edad de los sujetos, lo cual sugiere el efecto de una dosis acumulativa de exposición a la luz del sol. Ciertos resultados sugieren que el riesgo de desarrollar tumor cutáneo está en relación directa con la exposición a lo largo de la vida<sup>36</sup>. También se sabe que las tasas de incidencia son más elevadas en los trabajadores al aire libre.

**Fenotipo.** La pigmentación de la piel es además importante, pues una mayor cantidad de melanina protege a las células cutáneas del efecto del daño asociado con los rayos ultravioletas. Dentro de una misma latitud pueden coexistir fenotipos individuales más susceptibles. El riesgo de cáncer cutáneo es así más elevado en los individuos de cabello rubio o rojo, en los de ojos azules o claros, en los de tinte claro que tienden a cubrirse de pecas y en los de poca capacidad de pigmentación, que tienden a quemarse cuando se exponen al sol<sup>37</sup>. En general, en poblaciones de ascendencia céltica existe una mayor predisposición a desarrollar cáncer de piel no melanoma. La localización anatómica de los tumores se relaciona también con zonas más expuestas (80-90% en zonas descubiertas: cabeza, cuello, mano, antebrazos).

**Lesiones actínicas precancerosas.** Es frecuente la presencia de lesiones actínicas (signos clínicos e histopatológicos) anteriores al tumor. Entre los cánceres cutáneos, los epitelomas espinocelulares y basocelulares del adulto sobrevienen frecuentemente sobre una dermatosis precancerosa: queratosis solar o queratosis arseniacal. Este tipo de lesiones se comportan como un terreno favorable para la aparición de tumores.

**Capa de ozono.** La intensidad de la exposición a los rayos UV (especialmente UVB 290-320 nm) está limitada por la capa de ozono de la estratofera, cuya deplección podría ser



responsable de una mayor penetración de UVB a nivel de la superficie terrestre<sup>38</sup>. La primera sospecha de que la actividad humana podría estar modificando la capa de ozono surgió a comienzos de los años setenta. En principio se relacionó con emisiones de los motores de aviación<sup>39</sup>. Posteriormente se sugirió que entre las sustancias responsables de la citada deplección debería concentrarse la atención sobre los clorofluorocarbonos liberados a la atmósfera por el uso de aerosoles, refrigeradores, acondicionadores de aire, y sobre ciertos fertilizantes nitrogenados<sup>40</sup>.

El mecanismo de acción carcinogénico de la radiación UV sobre la piel estaría mediado por dos efectos que parecen igualmente responsables: alteración fotoquímica del ADN y alteraciones de la inmunidad. En la década de los 40 se empezó a trabajar en la determinación de la acción espectro y la relación dosis-respuesta de la carcinogénesis UV<sup>35,36</sup>. Se encuentra una gran coincidencia en las longitudes de onda causantes de eritema (quemaduras solares), absorción por el ADN, y alteraciones en la inmunidad. Se ha observado dentro de ciertos síndromes genéticos como el xeroderma pigmentoso que las lesiones del ADN, inducidas por la radiación UVB, podrían llevar a la formación de cáncer si los procesos de reparación dejaran de funcionar. En estas enfermedades los cánceres cutáneos son más frecuentes y aparecen a edades precoces.

Radiaciones ionizantes. Los tumores de la piel fueron la primera forma neoplásica puesta en relación con las radiaciones ionizantes. Dos estudios caso-control han puesto en evidencia un exceso de riesgo asociado con la radioterapia<sup>41,42</sup> y entre la profesión de radiólogo<sup>43</sup>.

Carcinogénesis química. Entre los agentes químicos, los hidrocarburos aromáticos policíclicos están bajo sospecha desde los primeros decenios del siglo. Especialmente, el riesgo de desarrollar un tumor cutáneo era más fuerte entre los deshollinadores, los

trabajadores expuestos a aceites minerales, al alquitrán y a otras sustancias que contienen algunos de estos agentes. El arsénico sería responsable de carcinomas de la piel de localizaciones múltiples en el hombre<sup>44</sup>.

Los psoralenos, habitualmente empleados para el tratamiento de la psoriasis en asociación con los rayos UVA (320-400 nm), aumentan el riesgo de cáncer de la piel. Los estudios llevados a cabo en los Estados Unidos ponen en evidencia una relación dosis-efecto para los carcinomas espinocelulares pero no para los basocelulares. Así, en los Estados Unidos y en Europa, la proporción de enfermos de psoriasis que desarrollan un cáncer espinocelular es igual a la proporción de enfermos que desarrollan un cáncer basocelular, mientras que en la población general esas proporciones están en una relación de 1 a 4<sup>45,46,47,48</sup>.

Cicatrices (inclusive las de quemaduras), inflamación crónica. Ciertos informes de casos sugieren que los carcinomas espinocelulares de la piel podrían estar relacionados con complicaciones de quemaduras, de heridas inflamadas crónicamente, y de cicatrices<sup>49,50</sup>.

Inmunodepresión/inmunosupresión. Un estado de depresión inmunitaria parece poder predisponer al cáncer de la piel. Se ha informado de un aumento del riesgo de carcinoma espinocelular de la piel en los pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores<sup>51</sup> y en pacientes atendidos por neoplasias linfoproliferativas unidas a inmunodeficiencia<sup>52</sup>.

## MAGNITUD (CA LABIO)

Los cánceres de labio se engloban por lo general en un grupo más amplio, que corresponde a los cánceres de cabeza y cuello. Aparte de su continuidad anatómica, este tipo de cáncer son, sin embargo, un grupo dispar<sup>53</sup>. Además, aunque este agrupamiento comprende los cánceres de cavidad oral, faringe y nasofaringe, senos nasales y paranasales, y laringe, no hay posibilidad de establecer algún criterio que los agrupe que sea diferente a su cercanía anatómica. De hecho, textos clásicos<sup>54</sup> incluyen además en este grupo heterogéneo a los cánceres de esófago y tiroides, por ejemplo. De esta forma, los cánceres de labio suelen agruparse, según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9), con el dígito 140, junto a los cánceres de lengua (141), glándulas salivares (142), mucosa gingival (143), suelo de la boca (144), otros cánceres y los no especificados de la boca (145), orofaringe (146), nasofaringe (147), hipofaringe (148), y otros cánceres no especificados de labio, cavidad oral y faringe (149). Las localizaciones más frecuentes son, sin embargo, las de la lengua y el labio, en poblaciones occidentales; les siguen en frecuencia las del suelo de la boca, mucosa bucal y paladar blando.

El cáncer de labio se define como todo cáncer del borde vermellón y membranas adyacentes, excluyéndose así al cáncer de piel del labio<sup>55</sup>. La mayoría son carcinomas espinocelulares (CEC) y ocurren en el labio inferior, un lugar más sistemáticamente expuesto al sol<sup>56</sup>. La inclusión de mucosa oral adyacente en la definición de cáncer del labio suscita la posibilidad de confusión por el uso de tabaco y alcohol, que son causas bien conocidas de cáncer de la boca<sup>57</sup>.

Los datos de incidencia de este tipo de cáncer (cabeza y cuello) varían entre los distintos países. Se encuentran diferencias que llegan a suponer cambios tan grandes como incidencias 10 y hasta 100 veces superiores en las comparaciones, dependiendo del lugar y

del sexo. Las principales diferencias se refieren a los cánceres de boca, esófago y nasofaringe, que predominan en países como India, Este de Africa, Asia Central y China.

Los cánceres de cavidad oral y faringe son menos frecuentes en los países occidentales que en el resto del mundo. Según datos del IARC<sup>21</sup>, suponen menos del 2% de todos los cánceres en población de origen caucásico en EEUU, mientras que representan más del 10% en la India.

Los cánceres orales y faríngeos suelen ser primariamente carcinomas de células escamosas (epidermoides), bien diferenciados en general. Se consideran '*lesiones precursoras*', las cuales implican una alteración en la morfología tisular, procesos tales como leucoplasia, eritroplasia, liquen plano y fibrosis submucosa. Se ha llegado a establecer que 'el cáncer oral está siempre precedido por alguna clase de lesión precancerosa'<sup>58</sup>.

Las tasas de incidencia conocidas de este tipo de cánceres son enormemente más altas en países de Asia como India, Sri Lanka y otros del Sudeste Asiático, en comparación con los países occidentales<sup>59</sup>. Pero es llamativo que en otros países las tasas sean altas, como las de hombres en Canadá, Polonia, Utah (USA) o Malta; sin embargo, en ellos ese exceso ocurre fundamentalmente a expensas del cáncer de labio. Por ejemplo, las tasas encontradas en hombres de Newfoundland, Canadá, son de aproximadamente  $29.9 \cdot 10^5$  habitantes, y en ellos la incidencia cruda de cáncer de labio llega a ser de  $27.1 \cdot 10^5$ . En todo caso, el cáncer de labio es raro en mujeres, y en personas de piel oscura de ambos sexos, lo cual también ocurre en orientales.

La razón de cáncer oral entre hombres y mujeres suele variar entre 5 y 1 en diferentes poblaciones, aproximándose a 4:1 en el sur de Australia, y se invierte, con una relación de 1:2, en personas de ascendencia india de Singapur y zonas de Sudáfrica<sup>21</sup>. En USA, las tasas son más elevadas en hombres de áreas urbanas y en mujeres del Sur rural<sup>60</sup>.

La incidencia de cáncer de labio es, como en el cáncer oral, mucho más común en hombres que en mujeres. En hombres en EEUU es 20 veces más común en blancos que en negros, y es raro en poblaciones negras y asiáticas en todo el mundo<sup>61</sup>. En la provincia de Granada, según datos del Registro de Cáncer para el periodo 1988-1990<sup>28</sup>, el cáncer de labio ocupa el 7º lugar en frecuencia en hombres, pero tiene una escasa relevancia en mujeres. La razón del número de casos entre ambos sexos es de 11:1, y en su gran mayoría son de labio inferior. En Granada, si bien las tasas de incidencia, en términos absolutos, no son muy altas, son las más elevadas de las observadas en registros de cáncer del mundo, seguidas muy próximamente de los registros australianos, canadienses y españoles. Entre los europeos, excluyendo los españoles, con la incidencia más alta, en primer lugar se sitúa el de Vas (Hungría) y en el extremo opuesto algunos registros como el de North West del Reino Unido con tasas de 0.1 (tabla 1). Así, la tasa bruta en la provincia de Granada es de 16.9 por 10<sup>5</sup> en hombres, y 1.5 en mujeres. La tasa ajustada por edad (estándar, población española) llega a ser de 20.0 por 10<sup>5</sup> en hombres y sólo 1.5 en mujeres. Usando como estándar la población mundial, esas cifras son de 13.5 y 0.7, en hombres y mujeres. La tasa acumulada a los 64 años es de 0.89 por 100 y 0.04, respectivamente. Esta localización plantea problemas de clasificación (labio/piel del labio), que pueden afectar a la comparación: el cáncer de la piel del labio (CIE-O: 173.0) puede ser codificado erróneamente como cáncer del labio (CIE-O: 140), o viceversa. Esto haría aumentar o disminuir las tasas en las correspondientes localizaciones. Con escasas excepciones, el cáncer de labio se presenta en el labio inferior y se trata de carcinomas epidermoides. El hecho de que los casos de la provincia de Granada se correspondan con este patrón (en hombres no hay ningún basocelular y ningún caso de labio superior), refuerza la hipótesis de que estas tasas elevadas no son consecuencia de la inclusión de cáncer de piel en esta rúbrica. En general, el patrón mundial es de descenso en

las tasas, de forma que es ya una enfermedad poco común en la mayoría de las zonas del mundo<sup>62</sup>.

Por edad, más del 90% de todos los cánceres orales y faríngeos se presentan en enfermos de más de 45 años de edad, con un aumento predominantemente en la década de los setenta años de edad, en poblaciones occidentales<sup>63</sup>. En Granada, el patrón de incidencia del cáncer de labio es semejante en su distribución etaria al cáncer de piel, si bien con un comienzo más precoz (Gráfico 8).

El pronóstico de los diferentes cánceres englobados en el conjunto de cabeza y cuello es lógicamente muy dispar. El cáncer de labio es, junto al de glándulas salivares, el de más alta supervivencia a los 5 años tras el diagnóstico.

## CONOCIMIENTOS SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LOS CARCINOMAS DEL LABIO.

El cáncer de labio es una enfermedad de difícil estudio, debido entre otros factores a su ubicación anatómica entre cavidad oral y piel. Las dificultades surgen tanto al cuantificar la enfermedad como al determinar factores de riesgo asociados<sup>64</sup>.

Las evidencias sobre los factores de riesgo son contradictorias. Se han relacionado distintos factores con el cáncer de labio entre los que destacan exposición solar<sup>72,65</sup> (radiación UVB, latitud, altitud), características fenotípicas (piel, pelo y ojos claros), sexo y edad. Otros estudios apuntan hacia exposiciones de tipo laboral<sup>66,67</sup> (agricultura, pesca, y en general el trabajo al aire libre), factores socio-económicos y habitat rural. Se han señalado como posibles factores de riesgo algunos relacionados con enfermedades de la cavidad oral: consumo de alcohol, hábito tabáquico y medidas de higiene bucal además de dieta y factores dentarios. Otros posibles factores asociados podrían ser las lesiones de la propia mucosa como el herpes labial y cicatrices.

Cuatro estudios caso-control de calidad variada han analizado la asociación entre trabajo al aire libre y cáncer del labio. Uno de ellos<sup>68</sup> comparó 301 hombres con cáncer de labio con 301 controles con cáncer oral. Los estimadores del riesgo relativo crudos para antecedentes de empleo como granjero o en cualquier trabajo al aire libre fueron 4.0 y 2.6, respectivamente. Sin embargo, el uso de pacientes con cáncer oral como controles permitió sólo un ajuste aproximado de la confusión por uso de tabaco y alcohol en este caso. En otro estudio<sup>69</sup> se comparó 339 hombres con cáncer de labio con 199 controles poblacionales apareados. El riesgo relativo estimado para cualquier trabajo al aire libre fue de 1.52 y, para empleo como pescador, 1.50 ( $p < 0.05$  en ambos casos), aunque se controló el hábito de fumar

en pipa en el análisis pero no el consumo de alcohol. Los otros dos estudios<sup>70,71</sup> mostraron también una asociación positiva entre trabajo al aire libre y cáncer de labio, pero no controlaron por tabaquismo y uso de alcohol y tenían otras dificultades metodológicas<sup>72</sup>.

Existen además diferencias geográficas que apuntan a la influencia de otros factores tales como altitud, latitud y soleamiento. La incidencia y la mortalidad por cáncer de labio son enormemente menores, por ejemplo, en emigrantes a Australia e Israel que provienen de países con menor exposición solar, que en los nacidos allí, donde la exposición acumulada a lo largo de la vida es potencialmente mayor<sup>73,74</sup>.

Aunque la importancia de los factores considerados como causantes de cáncer oral y faríngeo varía según factores geográficos y culturales, existen evidencias consistentes sobre el papel del consumo de tabaco y alcohol, así como sospechas fundadas acerca de algunos factores dietéticos<sup>71</sup>.

El tabaco es un agente causal bien conocido, aunque su efecto varía dependiendo de la forma de consumo. Así, en países como la India se encuentra asociación entre el hábito de masticar tabaco, una costumbre muy extendida, y cáncer oral<sup>75</sup>. La parte de la cavidad oral afectada suele ser la que está en contacto con la pasta masticada<sup>76</sup>. En otras zonas de la India, como Bombay, el riesgo de cáncer oral (y también faríngeo, laríngeo y de esófago) está fuertemente relacionado con el hábito de fumar un tipo de cigarrillo barato de tabaco y hoja seca (tobacco-and-dried-leaf cigarette), llamado *bidi*<sup>76</sup>. Un *bidi* contiene aproximadamente el doble de la cantidad de hidrocarburos carcinogénicos que un cigarrillo. Se ha estimado que el 75% del cáncer oral, faríngeo y laríngeo en la India, y el 50% del de esófago, son atribuibles a los hábitos separados y conjuntos de masticar y fumar tabaco<sup>77</sup>. El tabaco masticado se ha encontrado asociado a cánceres orales en otros lugares del Sudeste Asiático y repúblicas de la ex-URSS en Asia Central<sup>78</sup>, aunque esas preparaciones de tabaco



contienen frecuentemente otras sustancias, como aceites aromáticos y otros condimentos.

En poblaciones occidentales, el tabaco fumado es un factor mayor. En un estudio de casos y controles de cáncer oral<sup>79</sup>, se encontró que el 29% de los casos eran fumadores excesivos, frente a sólo el 17% de los controles. Se estima que los fumadores excesivos tienen hasta 6 veces más riesgo de padecer cáncer oral que quienes nunca han fumado<sup>80</sup>. Se ha encontrado además una relación dosis-efecto significativa entre el uso de pipas y puros (cigar) y cáncer oral<sup>81</sup>. Más recientemente, en un estudio de casos y controles de cáncer oral en mujeres rurales del Sur de USA, se detectó una fuerte asociación con el uso de rapé de tabaco, especialmente en las áreas de contacto con la mucosa de la encía y la boca<sup>82</sup>. Esto sugirió que el carcinógeno más probable es la N'-nitroso-nornicotina derivada del tabaco.

Hay evidencias consistentes de la asociación entre el consumo excesivo de alcohol y el cáncer orofaríngeo. Sin embargo, como los bebedores excesivos tienden también a fumar, la separación de los efectos del alcohol y el tabaco supuso inicialmente dificultades metodológicas.

Estudios ecológicos han mostrado que la mortalidad por cáncer oral aumenta y disminuye siguiendo el patrón de las fluctuaciones del consumo per cápita de alcohol, con un lapso de tiempo de retardo<sup>83</sup>. Más aún, el patrón de fluctuaciones en las tasas específicas por edad refleja diferentes riesgos de cáncer en sucesivas cohortes de nacimiento, cada una con sus diferentes hábitos de bebida a lo largo de la vida.

El seguimiento de cohortes de hombres alcohólicos ha mostrado tasas de morbilidad y mortalidad por cáncer oral y faríngeo elevadas, incluso cuando la mortalidad por cáncer de pulmón (un indicador del consumo de cigarrillos) no se había elevado<sup>84,85</sup>. Ya en los años cincuenta un estudio de casos y controles había encontrado que las personas que bebían más de 160 gr diarios de alcohol tenían un riesgo 10 veces mayor de desarrollar cáncer oral que

los bebedores mínimos<sup>80</sup>. Existe además una relación dosis-efecto, evidenciada en poblaciones distintas y con diseños diferentes<sup>81,86</sup>.

Por otro lado, no sólo las personas que beben excesivamente también tienden a fumar desproporcionadamente, sino que parece existir un efecto sinérgico entre tabaco y alcohol en la producción de cáncer oral. Para personas que beben al menos 40 gr de alcohol y fuman 40 o más cigarrillos al día, se ha encontrado que el riesgo de cáncer oral es 15 veces mayor que en quienes no fuman ni beben<sup>87</sup>. Sin embargo, otros autores no detectaron relación sinérgica entre alcohol y tabaco y cáncer oral, en ausencia de mala dentición<sup>81</sup>. Se ha sugerido que la exposición combinada de tabaco y alcohol podría reducir el tiempo de latencia del cáncer oral, en comparación con exposiciones aisladas a uno u otro agente<sup>88,89</sup>.

Distintos déficits nutricionales son posibles factores de riesgo en relación al cáncer orofaríngeo. Uno de ellos es el síndrome de Plummer-Vinson (que se relaciona en parte con déficit crónico de vitaminas e hierro y predispone al cáncer de hipofaringe y esófago), que se encontró asociado al cáncer oral en mujeres suecas<sup>90</sup>. En un estudio de casos y controles llevado a cabo en Pakistán<sup>91</sup>, se encontró que los casos de cáncer oral eran relativamente más deficientes en vitamina A. Sin embargo, en USA, no se encontraron diferencias en el aporte dietético entre casos y controles<sup>81</sup>. En Bombay se observó un aparente efecto interactivo entre dieta y tabaco, de forma que personas con dietas pobres en leche, huevos, carne o pescado estaban a mucho más riesgo de cáncer oral cuando además presentaban exposición al tabaco, fumado o masticado<sup>92</sup>.

Hay sospechas de que una dentición defectuosa y una mala higiene oral pudieran estar implicadas en el riesgo de desarrollar cáncer oral<sup>81</sup>. El descenso en la incidencia de cáncer oral en algunos grupos de población reflejaría así parcialmente una mejoría en la higiene bucal<sup>91</sup>. Sin embargo, tanto la calidad de la dentición como el grado de higiene bucal, se

relacionan frecuentemente con los hábitos de consumo de tabaco y alcohol, así como con la situación nutricional, por lo que podría estar produciéndose un efecto confundente.

Los factores ocupacionales parecen jugar un papel menor. Sin embargo, como se ha comentado, está bien establecida la asociación entre exposición a luz solar y cáncer de labio, especialmente en personas con ciertos fenotipos (piel clara) que trabajan en ocupaciones al aire libre, y otros factores distintos a la exposición UV podrían estar implicados<sup>64</sup>. Por otro lado, se ha observado un incremento en el riesgo de cáncer orofaríngeo en trabajadores textiles británicos y americanos, especialmente en los relacionados con tareas como 'carding'.

Los grupos socioeconómicamente bajos tienen un mayor riesgo de cáncer oral y faríngeo<sup>82</sup>. Se encuentra una mayor incidencia en ciertas ocupaciones, como camareros, mientras que están a menor riesgo los profesionales, administrativos o religiosos<sup>93</sup>. Las diferencias entre ocupaciones probablemente se relacionen con distintos hábitos de tabaquismo y consumo de bebidas alcohólicas.

## JUSTIFICACION

Las razones que han llevado a trabajar en un estudio de casos y controles sobre los carcinomas de la piel y el labio son las siguientes:

a) está publicado un pequeño número de estudios caso-control, pero ninguno excepto el de Sicilia, que se sepa, en población de la Europa mediterránea. Además, los estudios publicados hasta 1986 están considerados criticables desde el punto de vista metodológico<sup>31</sup>.

b) Es de interés estudiar de forma simultánea poblaciones de diferentes características somáticas, exposiciones ambientales y diferentes estilos de vida, como los que se dan en la provincia de Granada.

c) Se conoce poco sobre el comportamiento de las diferentes formas de exposición y los efectos dependientes de las dosis recibidas, incluso para variables conocidas desde hace tiempo, como la exposición a la radiación actínica.

d) El cáncer de piel y el de labio comparten factores de riesgo comunes, como la radiación UV, y difieren en otros más específicos, como los factores relacionados con cáncer de la cavidad oral. La comparación entre ellos permitirá dilucidar patrones de exposición diferenciales y ayudar a explicar los mecanismos subyacentes.

c) ciertas exposiciones, de las que este estudio se propone evaluar su papel, podrían ser objeto de medidas de prevención primaria a través de una legislación a nivel de la UE (por ejemplo: características técnicas de los aparatos UVA, disciplina de los centros de bronceado, cancerígenos profesionales, capacidad de protección de los cosméticos para el bronceado, etc.). Para otras exposiciones cuyo papel sería menos conocido, las campañas de educación sanitaria dirigidas a la población general son deseables a iniciativa de los organismos comunitarios (tal es el caso de los hábitos individuales de exposición a la luz del

sol).

## OBJETIVOS:

a) determinar el grado de asociación del cáncer de piel no melanoma y el cáncer de labio con distintos factores ambientales y socio-económicos, tales como fenotipo, exposición acumulada a la radiación solar, hábitos de vida y nivel cultural.

b) comparar los factores relacionados con la etiología de ambas localizaciones y determinar si existen patrones de exposición diferenciales.

## **II.- MATERIAL Y MÉTODOS.**

## 2.1.-Diseño general.

El diseño de casos y controles incluyó dos series de casos: una, de casos de cáncer de piel, y otra, de casos de cáncer de labio, identificados en el Registro de Cáncer de Granada. El grupo control, de base poblacional, consistía en una muestra de los hombres de la provincia, estratificada por edad según la distribución etaria de los casos de cáncer de piel y la de los casos de cáncer de labio. Aunque el grupo control fue común para ambas series de casos, debió ajustarse ligeramente según las diferentes distribuciones etarias de cada tipo de cáncer, por lo que algunos controles sólo participaron en la comparación con los casos de cáncer de piel, y otros sólo en la comparación con los casos de cáncer de labio. Por ello, en adelante se hablará de *grupo control para cáncer de piel*, y *grupo control para cáncer de labio*. Se entrevistó a los casos y los controles en relación a sus características demográficas, hábitos de exposición al sol, y antecedentes de otras exposiciones. Todos los datos se codificaron e informatizaron, y se analizaron para determinar qué diferencias existían entre los casos y los controles.

## 2.2.- Estudio anatomopatológico.

Cada caso se clasificó según el análisis anatomopatológico en basocelular, espinocelular, de Bowen, o anexiales. Se realizó un análisis de concordancia para las piezas incluidas en el estudio de cáncer de piel.

## 2.3.-Estudio caso-control.

### 2.3.1.-Definición de caso.

#### a). Definición nosográfica.

-Morfología. Se incluyen:

#### 1.Carcinomas basocelulares invasivos.



2.Carcinomas espinocelulares invasivos (comprendiendo los espinocelulares sobre lesiones pre-existentes, como queratosis actínica, queratosis pre-epiteliomatosa, quemaduras,..).

3.Enfermedad de Bowen.

4.Tumores anexiales malignos.

Exclusiones: Queratosis actínica (comprendiendo las queratosis bowenoides).

-Topografía. Incluye: todas las localizaciones codificables en ICD-O<sup>94</sup>:

T173.0-T173.9;

T187.7 (escroto);

T187.4 (piel del pene);

T184.1 (piel de lo labios mayores).

T140.0 a 140.9 (labio)

Se incluyen las localizaciones en párpados (tratados en servicios de Oftalmología) y piel de órganos genitales (localizados en servicios de Urología y Ginecología).

Exclusiones: las localizaciones en mucosas genitales y del canal anal. Las lesiones localizadas en el límite entre las zonas excluidas y las zonas incluidas y/o en las que la definición de epitelio primitivo es dudosa se encuentran incluidas.

-Otras exclusiones sobre la base morfológico-clínica:

Albinismo

Xeroderma pigmentoso

Epidermodisplasia verruciforme de Lewandowskj-Lutz

Síndrome de los nevos basocelulares

-Periodo de estudio: Todos los pacientes diagnosticados de cáncer de labio, con confirmación histopatológica, identificados a través del Registro de Cáncer de Granada



durante los años 1987-88-89. Se incluyen únicamente los hombres con edades al diagnóstico comprendidas entre los 20 y 70 años, residentes en la provincia de Granada. Los casos de cáncer de piel son los sujetos diagnosticados durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 1991, considerando exclusivamente a los hombres.

b). Definición de caso incidente.

Según las normas seguidas en los Registros de Tumores, dos lesiones tumorales cutáneas de morfología similar, tanto si son sincrónicas como metacrónicas, deben ser consideradas una sola enfermedad, y contar pues como un sólo caso. Los criterios propuestos más recientemente por Gafá <sup>95</sup> son todavía más 'conservadores', porque ellos unifican las morfologías 'similares', además del hecho de que se trate de un mismo tejido: un epiteloma basocelular precedido, acompañado o seguido de un epiteloma espinocelular debería, pues, contar como un sólo caso. El presente estudio se propone recoger solamente los casos incidentes, lo que conllevaría la exclusión de los casos que han tenido previamente otro diagnóstico de tumor cutáneo.

Para detectar los diagnósticos previos de los sujetos (casos y controles) que han sido elegidos para la entrevista, hay teóricamente dos posibilidades:

- a) recuperar la documentación del primer diagnóstico;
- b) plantear la cuestión en el curso de la entrevista.

La primera posibilidad no es factible en la práctica, ya que el Registro de Cáncer de Granada comenzó sus actividades en 1985, y no tiene la suficiente antigüedad.

La segunda posibilidad presenta un riesgo de falsos negativos; los falsos positivos podrían ser descartados y eliminados por una verificación documental de las afirmaciones de la encuesta.

Sin embargo, sólo esta segunda solución fue factible. Los casos y controles elegidos

que declararon un epiteloma previo, acompañado de documentación, entraron en un grupo de 'casos prevalentes', factible de ser analizado aparte, por separado.

Puesto que este último subgrupo no es 'objeto' del estudio, aquellos en los que la exclusión fue posible a priori (es decir, antes de la entrevista) con un procedimiento de tipo a), ésta se llevó a cabo. El Registro de Cáncer de Granada, pues, controla previamente la existencia en sus archivos de los casos elegibles.

2.3.2- Límites de edad: aunque con diferente distribución etaria interna, los límites de edad fueron:

Límite inferior:20 años.

Límite superior:70 años.

2.3.3- Procedimiento de reclutamiento de los casos.

La localización de los casos de cáncer de piel y labio que realiza el Registro de Cáncer de Granada se lleva a cabo, de forma activa, a través de los diferentes hospitales existentes en la provincia:

-Hospital Universitario y Hospital General de Especialidades Virgen de las Nieves. El 90% de los casos son remitidos a estos dos hospitales. La localización de estos casos se lleva a cabo básicamente a través del servicio de Anatomía Patológica de cada hospital, el cual remite al Registro un listado de pacientes diagnosticados de cáncer de piel y labio.

El informe de Anatomía Patológica de cada paciente se envía al servicio de Dermatología Quirúrgica, en el caso del Hospital Universitario, y al servicio de Cirugía Plástica, en el caso del H.G.E. Virgen de las Nieves.

Todas las biopsias se realizan en los quirófanos de los mencionados servicios, donde diariamente se revisa la programación y se anotan los pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de piel y labio. Ese diagnóstico se confirma con el diagnóstico anatomopatológico, de

forma rutinaria.

Tras la revisión de la historia clínica, para verificar que reunía todas las características de caso, la entrevista se realizó, en el caso de los enfermos ingresados, en la habitación del paciente. En los casos de pacientes que no se ingresaron, se realizó el día en el que fueron citados para revisión en Consultas Externas.

El 10% restante de casos proceden del resto de hospitales de la provincia:

-Hospital de Baza: por ser un hospital de reciente creación en el momento de realización del estudio y estar algunos de sus servicios en fase de organización (incluido el servicio de Anatomía Patológica), se remitían las muestras de biopsias a H.G.E. Virgen de las Nieves, donde fue posible localizar a los casos.

La entrevista se llevó a cabo en el hospital, cuando el paciente acudía a consulta, o en su domicilio particular.

-Hospital de Motril y Hospital de San Juan de Dios: los enfermos con Cáncer de piel y labio se remiten para diagnóstico y tratamiento al Hospital Universitario, donde se localizan según el circuito habitual.

-Clínica La Salud y Clínica La Inmaculada: son dos centros privados cuyos casos se localizan a partir de la información que proporcionan los anatomopatólogos que realizan el diagnóstico: La entrevista a este tipo de casos se programó en la propia clínica o en el domicilio del paciente.

#### 2.3.4- Descripción de control.

Grupo control: consistió en una Muestra aleatoria de la población masculina de la provincia de Granada estratificada por edad, obtenida a partir del Padrón Municipal del año 1986. Se excluyeron los sujetos con antecedentes de cáncer de piel o de labio.

El criterio general de elegibilidad para los controles consistió en: (1) rango de edad

de 20-70 para los controles, estratificándose el grupo control por edad. Para Granada capital se obtuvo un listado de una muestra aleatoria con nombres y apellidos y dirección, proporcional al tamaño de la ciudad en relación al total provincial. Para el resto de la provincia, la muestra de listados se obtuvo de la base de datos de la Diputación Provincial, que gestiona los datos del Padrón de los municipios de la provincia. El método de selección aleatoria fue en ambos casos mediante la realización de un programa que generaba números aleatorios y seleccionaba a los individuos, sin ningún otro criterio de estratificación geográfica.

El grupo de controles debe ser una muestra representativa de la base de estudio<sup>96</sup> o de la población que generó los casos. Por esta razón, es importante que provenga de una lista básica que comprenda esa población.

#### 2.3.5- Dimensiones y modelo del muestreo.

La relación control/caso se estableció como 1:1 para el caso-control de cáncer de piel, y de 2:1 para el caso control de cáncer de labio, por motivos de potencia estadística. El diseño no estableció un apareamiento individual, sino un muestreo estratificado de los controles. De esa forma, el grupo control se obtuvo a partir de una muestra estratificada por edad tanto para la serie de casos de cáncer de piel, como para la de cáncer de labio: la estratificación se llevó a cabo intentando obtener un número semejante de controles por cada estrato, en cuanto a casos. La estrategia del muestreo por frecuencias (‘frequency matching’) lleva a estimaciones no sesgadas del verdadero valor de la OR si, a continuación, se lleva a cabo un ajuste por las variables de diseño. Además, permite una ventaja en la eficiencia estadística si, como es el caso, la variable de apareamiento es un fuerte determinante de las enfermedades en estudio.

En este estudio, por razones prácticas, se eligió todo el grupo de controles al inicio

del estudio.

La selección aleatoria se llevó a cabo después de haber estratificado la base de estudio por edad. De acuerdo con la distribución previsible de los casos, la fracción de muestreo fue decreciente desde los estratos de personas mayores a los de los más jóvenes. Dentro de cada estrato, el muestreo se realizó de manera aleatoria simple. Se evitó la estratificación por zona geográfica al trabajar en lo posible sobre una lista única en la que no existía una ordenación geográfica, si bien la disponibilidad de las fuentes exigió un listado para Granada capital y otro para el resto de la provincia. Una vez obtenida la muestra, se intentó que el orden de la entrevista fuera también aleatorio, salvo por razones de racionalización territorial de las entrevistas.

#### 2.3.6- Previsión de las tasas de no respuesta y su tratamiento en el análisis.

Al tratarse de un diseño de apareamiento por frecuencias, la intención de mantener la relación controles/casos establecida en el cálculo del tamaño de muestra (1:1 para cáncer de piel y 2:1 para cáncer de labio) presentaba una dificultad por no conocerse exactamente, en el momento del muestreo, la distribución por edad de los casos. Además, hubo una proporción de personas 'elegibles' no localizables, aparte de los no respondentes. Estos sujetos no se reemplazaron por homólogos, sino que se entrevistó a otras personas de la muestra hasta cubrir la dimensión prevista en cada estrato.

Por esa razón se sobredimensionó la muestra, de la siguiente manera:

a) determinación del número de casos esperados (por estratos) en base a la incidencia observada en el pasado.

b) multiplicación del número esperado (por estratos) por un factor 1.2-1.4, según la tasa de no respuesta experimentada en el curso de estudios precedentes

#### 2.3.7- Procedimientos para el contacto con los controles elegidos y para solicitar su

colaboración.

La imposibilidad del acceso al Censo de Población obligó a obtener la muestra de controles de los padrones municipales de 1986. Existieron dos fuentes de información diferentes:

a) Ayuntamiento de Granada capital. Proporcionó la muestra aleatoria estratificada por sexo y grupos decenales de edad de los residentes en la capital. De este fichero se obtuvo un listado de controles que representaban el 30% del total provincial.

b) Diputación Provincial de Granada. Facilitó una muestra semejante de la población del resto de la provincia. Se obtuvo un listado del 70% de los controles restante.

Ambas listas llevaban incluidas las siguientes variables:

-Nombre y apellidos.

-Dirección completa

-Edad y sexo

-Otras variables disponibles para el análisis de la no respuesta.

El contacto con los controles se realizó mediante el envío de una carta en la que se explicaba el objetivo genérico del estudio, así como el día y hora aproximada de la entrevista. Se indicaba un número de teléfono para el caso de imposibilidad de realizar la entrevista en el día previsto, y poder cambiar de fecha. En el caso de conocer el número de teléfono, se hacía una llamada previa.

Se intentaron como mínimo tres visitas, anotándose en caso de rechazo el motivo.

## FUENTES DE DATOS.

Las modalidades de recogida de información están rigurosamente estandarizadas en ambos estudios de caso-control. En particular:

- uniformidad del entrenamiento de los encuestadores.
- cuestionario y sistema de codificación unificados.
- revisión de los diagnósticos histológicos por un panel de anatómo-patólogos.
- creación de una base de datos única.
- análisis unificado de los datos y de los resultados, mediante los paquetes estadísticos y programas creados 'ad hoc' (control de calidad, análisis logístico, etc.).

#### VARIABLES: FACTORES DE RIESGO EVALUADOS POR EL ESTUDIO.

Los principales factores de riesgo para los que se confrontó la experiencia de los casos y los controles, usando el cuestionario modificado del estudio europeo HELIOS<sup>97</sup> son los siguientes:

- lugar de nacimiento de los padres e historia migratoria.
- características antropométricas, especialmente en lo concerniente a color del cabello, de los ojos y de la piel. El tipo de piel, en relación a su susceptibilidad a la radiación solar, se midió mediante el índice de Fitzpatrick<sup>98</sup>.
- grado de instrucción.
- empleo del tiempo libre, práctica de deportes, vacaciones y viajes.
- prácticas de bronceado natural.
- prácticas de bronceado mediante lámparas de rayos UVA.
- empleo de productos de protección para el bronceado.
- uso de cosméticos.
- prácticas fisioterapéuticas que afecten a la piel, tales como los baños de arena y de lodo.
- consumo de tabaco y alcohol.
- exposición a rayos X con objetivos diagnósticos y terapéuticos.
- anamnesis dermatológica.



-empleo de medicamentos inmunosupresores; estados de inmunodeficiencia.

## PROCEDIMIENTO DE RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

Encuestadores entrenados previamente realizaron las entrevistas. Se preguntó, para diferentes periodos de la vida (infancia, edad laboral y jubilación, en su caso), por lugares de residencia de más de 6 meses, trabajo, vacaciones, deportes o cualquier otro tipo de actividades realizadas al aire libre. Cada vez que la respuesta era afirmativa, se preguntaba sobre duración de la actividad en años, estación prevalente de exposición (meses más templados o más fríos), horas de exposición (cantidad y distribución durante el día), y ropa empleada normalmente en esas actividades. Para ayudar a recordar el tipo de ropa, las preguntas se dividieron en partes del cuerpo (cabeza, tronco, miembros superiores e inferiores y pies). Se prefirió preguntar por todas las partes del cuerpo, y no sólo por el lugar del cáncer, para evitar sesgo de memoria en los casos. A las personas encuestadas se les pidió información sobre vacaciones que duraran una semana o más, mientras que los fines de semana pasados al aire libre se incluyeron junto a las actividades recreativas. Las vacaciones pasadas fuera de Europa se registraron en una sección separada, con mayor detalle sobre el lugar, duración y cantidad de exposición solar. Además del trabajo al aire libre, se investigó para cada trabajo que durara al menos 6 meses el tipo de trabajo y de empresa.

## MODALIDADES DE LA ENTREVISTA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LAS PERSONAS ENTREVISTADAS.

Se intentó en todo momento que la entrevista fuera propuesta con la misma motivación en los casos y en los controles. Para evitar el sesgo del entrevistador, poco presumible en enfermedades de buen pronóstico pero de mayor importancia en el caso de procesos que comportan un compromiso estético, las personas encargadas de la entrevista no conocían las hipótesis fundamentales del estudio.

Se estableció una regla operativa para la entrevista como sigue: proponer la entrevista como realizada 'en el marco de un estudio que trata de precisar las causas de ciertas enfermedades de la piel y el labio. Estas causas se refieren básicamente a las exposiciones profesionales, a las modalidades de exposición a la luz solar, y a los hábitos cosméticos y a los tratamientos dermatológicos'.

Los entrevistadores explicaron también, de forma breve, la lógica general de los estudios epidemiológicos de caso-control de base poblacional (es decir, la comparación de los interrogatorios de casos y de los controles).

En el caso de que la persona entrevistada solicitara otras precisiones, el encuestador explicaba a los casos que su nombre se había obtenido al azar de las personas tratadas en los servicios de Dermatología; a los controles, que sus nombres se habían obtenido mediante muestreo al azar de la población donde residen.

Se contactaba por correo, solicitando la disponibilidad para la entrevista y garantizando la confidencialidad de la misma. Las cartas de contacto contenían los siguientes argumentos:

-La entrevista es propuesta en el marco de una investigación científica que trata de aclarar las causas de las enfermedades, y las relaciones entre hábitos de vida, exposiciones laborales y riesgo de enfermedad.

-Los candidatos a la entrevista han sido sacados al azar de ficheros de población general (para los controles), y de los pacientes de las consultas médicas (para los casos).

-La colaboración (respuesta) es decisiva para el éxito del estudio.

-Las personas seleccionadas no son reemplazables.

-Las respuestas a las cuestiones que se plantean estarán sometidas estrictamente a secreto médico.

### VALIDACIÓN DE CASOS

Solamente los casos con confirmación histológica están incluidos en el estudio. En el caso del cáncer de piel, a nivel del estudio europeo, se realizó una revisión de los casos problemáticos por parte de un 'panel' de patólogos, resolviendo las discrepancias diagnósticas.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

a)-Estadística descriptiva. Incluye:

-Descripción de ambas series de casos, en cuanto a variables relevantes como diagnóstico anatomopatológico.

-Distribución de frecuencias de las distintas variables, en casos y controles.

-Construcción de escalas para las variables continuas. A partir de la información disponible, recogida en el cuestionario, se derivaron índices de exposición solar a lo largo de la vida. Estos índices se basaron en la duración y la intensidad, así como el tipo de actividad, periodo de la vida y parte del cuerpo expuesta. Para la exposición solar acumulada, se estimó la duración de la exposición sumando el número de horas pasadas a lo largo de la vida en una actividad particular al aire libre, y la intensidad de la exposición calculando la proporción de superficie corporal expuesta al sol durante esa actividad. Fue también posible combinar duración e intensidad ponderando las horas de exposición por la proporción del cuerpo expuesta, de tal forma que una hora completa correspondería a una hora de exposición completa sin ropa, mientras que una hora exponiendo sólo la cabeza y la cara al sol se correspondería con 6 minutos de exposición ponderada, ya que esa parte representa aproximadamente el 10% de la superficie corporal total. Este método de ponderación asegura una diferencia en la forma en la que influyen diferentes tipos de actividades. Por ejemplo, los trabajadores al aire libre suelen llevar ropas más protectoras, con camisas y pantalones, mientras que durante las vacaciones en la playa o al practicar deportes en el mar la ropa es mínima. Las estaciones y su diferente nivel de irradiación se tuvieron en cuenta mediante un análisis independiente.

De forma similar, se construyeron índices para el consumo acumulado de etanol y de tabaco. En el primer caso, multiplicando la cantidad promedio de bebidas alcohólicas por su

contenido en centímetros cúbicos de etanol, y por la duración de su consumo. Para el tabaco, se construyó un índice acumulado que medía la cantidad promedio de cigarrillos fumados diariamente por el tiempo que duró la exposición.

Estos índices se midieron en escalas continuas pero, dada la asimetría de su distribución, se aplicó por un lado una transformación logarítmica, y por otro, se aplicaron los cuartiles de las distribuciones en los controles expuestos. La elección de indicadores de exposición categorizados de esta forma es útil desde un punto de vista estadístico, dado que consiguen datos menos dispersos y una estimación de parámetros más precisa<sup>99</sup>. De otra forma, unos pocos sujetos con valores muy altos pueden llevar los coeficientes de regresión hacia estimadores sesgados.

En definitiva la creación de índices complejos de exposición siguió los siguientes pasos:

- sol= N° horas día \* N° días/semana \* N° semanas (periodo A o B) \* N° de años = N° horas acumuladas

(Dividido por N° horas/semana) = N° de semanas totales acumuladas (en periodo A o B), donde A=*verano* (abril-septiembre) y B=*invierno* (octubre-marzo).

-Tabaco: N° promedio cigarrillos/día \* días/semana \* semanas/año \* años = N° promedio de cigarrillos acumulado

-Alcohol: N° bebidas/día \* gramos etanol/tipo de bebida \* días/semana \* sem/año \* años= gramos etanol acumulados (diferenciando consumo entre semana y en fines de semana)

b)-Análisis univariante: Para los factores de riesgo considerados en el estudio se realizó el cálculo de los siguientes estimadores, mediante regresión logística simple:

-estimación del riesgo relativo asociado (mediante el cálculo de la *odds ratio*, o razón de oportunidades), con intervalos de confianza (para el 90 y el 95%), y pruebas de hipótesis,

mediante la significación estadística asociada al cambio en lejanía (o *deviance*).

-análisis de relaciones dosis-efecto, en cuanto a cambios del riesgo relativo para diferentes niveles de exposición, en variables independientes categóricas y continuas.

c)-Análisis multivariante. Mediante regresión logística múltiple. La estrategia de selección de variables forzó en primer lugar la inclusión de las relacionadas con exposición acumulada al sol a lo largo de la vida y fenotipo. Posteriormente se probó la inclusión de nuevas variables, siguiendo criterios de entrada de tipo estadístico (cambios en lejanía con una significación (p) máxima del 0.10) y de confusión (cambio en los estimadores de la OR de las variables ya incluidas iguales o mayores a un 10%). La evaluación de los términos de interacción siguió exclusivamente criterios de significación estadística de tipo exploratorio (cambios en lejanía con una significación máxima (p) del 0.15).

d)-La bondad de ajuste de cada modelo (para cáncer de piel y de labio) se evaluó mediante la detección de observaciones 'raras' para el conjunto de los datos. El cálculo del *leverage* sirvió para detectar observaciones cuyos valores en las variables independientes eran extremos, que se catalogaron definitivamente como puntos influyentes (relacionados con cambios en los coeficientes) mediante la observación de valores altos en la distancia de Cook. Se establecieron puntos de corte empíricos en la distancia de Cook que permitieron evaluar el efecto de las observaciones influyentes (aquellas con distancias superiores a dicho punto de corte) sobre los modelos, tras su eliminación del conjunto de datos.

e)-Análisis de sensibilidad. Una vez determinados cuáles serían los modelos de referencia para cáncer de piel y de labio, se procedió a comparar los valores observados con los predichos por cada modelo. Para establecer el punto de corte óptimo en la capacidad explicativa, se utilizó la técnica de las curvas ROC (*receiver operative curve*).

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Cáncer de Labio: El tamaño de muestra se calculó para un error alfa del 0.05, una potencia del 90% ( $\beta=0.10$ ), una prevalencia de exposición en el grupo control del 15% o mayor y un Riesgo Relativo mínimo a detectar de 2. Bajo estas condiciones, se necesitaba un grupo de 150 casos de cáncer de labio, aunque al optar por una relación de 2 controles por caso, este tamaño se redujo a 112 casos.

Cáncer de piel: Bajo las hipótesis siguientes:

-error tipo I ( $\alpha$ )=0.01

-potencia del estudio ( $1-\beta$ )=0.90 (test para una cola),

-razón controles/casos ( $R$ )=1/1,

resultaba necesario<sup>100</sup> interrogar a 350 casos y otros tantos controles, para poner en evidencia riesgos relativos de al menos 1.5 para factores de riesgo presentes en un 5% o más de la población.

Para reclutar a ese número de casos, en cáncer de labio se consideraron los casos incidentes en tres años (1987-89) y, en el caso del cáncer de piel, se tomaron los incidentes durante 1990-91, por razones de adaptación al calendario del estudio europeo HELIOS.

### III.- Resultados.

RESULTADOS. Cáncer de piel (sólo hombres).

Tasa de respuesta.

Casos.- Se identificaron 220 casos que cumplieran los criterios de inclusión. Las negativas a participar fueron 2 (1.1%). No se pudo realizar la entrevista (irrealizables) en 12 (6.5%) de los casos (muertos n=5, fallos del Padrón n=3, ausentes n=3, discapacitados n=1). El número final de casos dentro del estudio fue de 206 (93.6%).

Controles.- Fueron identificados 309 individuos, 24 de los cuales se negaron a participar (8.5%). Otros 12 habían fallecido, estaban discapacitados (8), se encontraban ausentes (13), o se trataba de fallos del Padrón (44). El tamaño final del grupo control quedó en 208 sujetos (67.3%).

Descripción de los casos:

Tipo histológico: Globalmente, el 81% son basocelulares, el 17% espinocelulares, y un 2%, tumores anexiales.

La localización predominante es la cabeza y cuello (86.9%), seguida de torax (8.3%), miembros superiores e inferiores (3.9%), y otras localizaciones (0.9%).

Edad: La edad media fue de alrededor de 58 años en el grupo de casos y en el de controles (sd=10.07 y sd=9.80 respectivamente).

Características fenotípicas:

Color de Ojos.- Se observa un predominio de ojos claros en el grupo de casos. Los ojos de color más oscuro (negro a marrón oscuro) predominan en los controles (36.06% frente a 30.10% de casos), mientras en el resto de categorías son más frecuentes los casos (39.32% casos versus 34.62% controles en ojos de marrón claro a verde, y 30.58% casos versus



29.33% controles en ojos muy claros, como azul a gris). En conjunto, el 69.90% de los casos presentan ojos de marrón claro a gris, frente a sólo el 63.95% de los controles (tabla 25).

**Color de Pelo.-** Aunque las diferencias no son tan llamativas como en el caso anterior, también existe una mayor proporción de casos con cabello claro. El color del pelo es más frecuentemente oscuro en los controles que en los casos (tablas 26 y 27). En las categorías más protectoras (color negro a categoría 4), se encuentran el 71.63% de los controles, y sólo el 53.39% de los casos. En el resto de tipos de pelo (más claro, categorías 5 a 11), el predominio es para los casos.

**Fototipo.-** La distribución de los sujetos según los niveles de Fitzpatrick apunta a un mayor peso en los casos de los sujetos con piel blanca, sensible a radiaciones y sin capacidad de bronceado (Nivel I). Los casos son más frecuentes en las categorías de fenotipo más sensible al sol (tabla 28). En el nivel I de Fitzpatrick (nunca se broncea y siempre se quema) se encuentra el 24.27% de los casos y sólo el 19.71% de los controles. De igual forma, el nivel 2 de Fitzpatrick agrupa al 49.03% de los casos y al 42.79% de los controles. A partir del nivel 3, los controles son más numerosos (18.75% de controles en el nivel 3, 18.27% de controles en el nivel 4; los casos no superan el 14% en ninguno de esos niveles).

#### Actividades con exposición solar:

**Distintas exposiciones solares:** Los casos presentan mayoritariamente exposición laboral al sol, siendo la cuantificación del número medio de horas de exposición solar a lo largo de la vida algo mayor para este grupo que para los controles en trabajos, no siendo así en actividades de ocio. Los antecedentes de trabajo al aire libre se encuentran en un 89.3% de los casos, y sólo en un 85% de los controles. Actividades de ocio al aire libre se encuentran en algo más del 65% en casos, y en el 70.7% en controles. La exposición al sol



en vacaciones, sin embargo, es más frecuente en controles (51%) que en casos (44%).

Los expuestos al sol en actividades de ocio durante el verano (tabla 16), son ligeramente superiores entre los controles (66.35%) que entre los casos de cáncer de piel (58.25%). Al desagregar por percentiles (según la distribución de los percentiles en los controles expuestos), la distribución de casos y controles es muy similar en los expuestos, excepto para aquéllos por encima del percentil 75 (>P75), en los que existe un predominio de los controles (16.35%, frente a 10.19% de los casos).

La proporción de expuestos a actividades de ocio en invierno (tabla 17) sigue un patrón semejante. El 58.65% de los controles presentan alguna exposición de ese tipo, frente al 53.40% de los casos. Aunque los casos predominan entre los no expuestos y entre los de nivel de exposición más bajo (inferior al percentil 50), los controles tienen más frecuentemente exposiciones altas: predominan desde el percentil 50 y superiores (14.9% entre el P50 y el P75, y 14.42% a partir del percentil 75).

El 89.32% de los casos presentan antecedentes de exposición al sol durante trabajos en verano (tabla 18), y sólo el 85.58% de los controles. Por percentiles, no se encuentran diferencias perceptibles en los primeros cuartiles; sí se da un predominio de los casos a partir del percentil 75 (24.27% de casos, y 21.15% de controles). Los controles son más frecuentes entre los no expuestos a sol en trabajo (14.42% de los controles, y sólo 10.68% de los casos).

La exposición al sol durante el invierno presenta resultados similares (tabla 19). Así, el 89.32% de los casos refieren haber tenido alguna exposición de ese tipo durante el invierno, y ese porcentaje baja al 84.13% en los controles. La distribución según percentiles muestra un predominio de casos en la categoría de menores que el percentil 25 (26.21% casos y 20.67% controles). Para percentiles superiores, los casos y los controles se comportan de forma similar, con un ligero predominio de los controles, de escasa magnitud.

**Quemaduras Solares:** Se encuentra un predominio de casos entre los que refieren haber sufrido alguna quemadura solar a lo largo de su vida (tablas 20 y 21). El 23.79% de los casos está en esta situación, frente al 15.38% de los controles. Por percentiles respecto al número de quemaduras, el predominio de los casos se mantiene en todas las categorías, excepto en el segundo cuartil, aunque en este caso la ventaja de los controles es pequeña (3.85% versus 2.91%) y el número de efectivos limitado (8 controles y 6 casos). El número de casos con la primera quemadura solar antes de los 15 años más de cuatro veces mayor que el de controles.

**Otras Quemaduras:** Tanto para las quemaduras eléctricas como químicas son muy similares los dos grupos. Las primeras representan el 15.5% de los casos, y el 13.94% de los controles. Las químicas han ocurrido en el 4.85% de los casos y en el 5.77% de los controles. Las quemaduras de distintos tipos (solares, químicas o térmicas) son más frecuentes en el grupo de casos.

**Uso de protectores solares:** El 6.25% de los controles suele utilizar protectores solares frente al 9.7% de los casos.

#### Historia clínica:

Antecedentes de herpes labial se observan algo más frecuentemente en los casos (tabla 30). El 32.04% de ellos refieren haberlo presentado de forma esporádica (30.29% de los controles); el 24.76 lo han tenido de forma crónica (17.79% de los controles). De forma global, el 56.8% de los casos han tenido herpes, frente al 48.08% de los controles. Respecto al herpes genital, se encuentra un ligero predominio de casos que lo refieran en sus antecedentes (2.43% vs 1.44%).

El herpes zoster ha sido pasado más infrecuentemente en general (tabla 31). La mayoría de los casos y los controles no refieren haberlo padecido (83.01% de los casos,

83.17% de los controles). El tipo esporádico es ligeramente más frecuente en los casos (16.02% frente a 14.42%), al contrario que el tipo crónico, aunque este último es mucho menos frecuente.

La referencia a verrugas vulgares es más frecuente en los casos (tabla 32). De forma esporádica se encuentran en el 30.58% de los casos (24.04% de los controles). Las verrugas de tipo crónico también presentan mayor frecuencia en los casos (14.56% frente a 9.13%).

La presencia de cicatrices de cualquier tipo en la piel (excepto las ocasionadas por cirugía para el tratamiento del tumor, en los casos) presenta una distribución semejante (tabla 33): El 34.95% de los casos y el 29.33% de los controles no refieren antecedentes de ese tipo.

Radiografías: La mayor parte de los sujetos han estado expuestos a exploraciones radiológicas en los dos grupos, presentando el grupo de controles menos expuestos (casos=89.32%, controles=86.1%)

Radioterapia: Se encuentran escasos antecedentes. La proporción de casos expuestos es del 1.94%, siendo la zona predominantemente radiada la cabeza. El porcentaje de controles que han recibido tto. radioterápico es del 0.8%, y la zona afectada es el abdomen.

Gammagrafía tiroidea: Sólo dos casos y un control han sido sometidos a esta prueba, y la edad en el momento del tratamiento era semejante en todos ellos (más de cincuenta años).

Inmunosupresores: un 5.34% de los casos y un 1.92% de los controles han tenido tratamiento de este tipo. En todos los controles la indicación fue algún tipo de transplante, mientras que en los controles las razones habían sido más variadas. La edad en el momento del tratamiento era mayor de cincuenta años en los controles, mientras que en los casos el rango de edad fue más amplio.

Indicadores socio-culturales:

Años de estudio: Según el número de años de estudio (tabla 24), no se encuentra un patrón diferencial. Así, con menos de 3 años de estudio se localiza el 24.76% de los casos y el 23.82% de los controles. Con 3 años de estudio o menos tampoco se observan diferencias (40.78% de casos y 42.57% de controles). Entre cuatro y ocho años de estudio existe un ligero predominio de casos, que desaparece en las categorías de mayor número de años.

El 8.74% de los casos no ha estado nunca escolarizado, mientras el 62.14% no ha llegado a completar los estudios primarios. Un 32% de casos no sobrepasan los 3 años de escolarización. Un 29.13% finalizan los estudios primarios. Sobrepasan los estudios primarios un 12.14% de los casos. En el grupo de controles, los que nunca han estado escolarizados suponen un 8.17%. Han estado escolarizados hasta 3 años el 33.65%. Quienes no han acabado los estudios primarios representan el 50% del grupo control. Un 41.83% los finaliza, aunque sólo un 16.35% de controles sigue estudiando, y completa los estudios universitarios un 4.8%, el mismo porcentaje que en el grupo de casos.

Estado civil: La distribución es similar en los dos grupos: 88% de casados en casos vs 87% en controles. El porcentaje de solteros es similar en ambos grupos.

Ocupación de la esposa: Dentro del grupo que refiere estar casado, sólo trabaja el 16% de las esposas de los casos, mientras que sí lo hace un 21.5% en el grupo control.

Tipo de Trabajo: Haber trabajado en la agricultura, tareas forestales o en la pesca en algún momento de la vida es más frecuente en los casos (tabla 34). El 73.79% de ellos lo ha hecho. Sólo el 67.31% de los controles refiere antecedentes de trabajo de ese tipo. La proporción de sujetos que han desempeñado algún trabajo en la industria es semejante en ambos grupos (52,43% de los casos y 52.88% de los controles). El sector de servicios es algo más frecuente en el grupo control que en el de casos (36.54% y 34.95 % respectivamente).

Hábitos de vida.

El antecedente de consumo de alcohol (tabla 22) es ligeramente más frecuente en los casos (85.92%) que en los controles (83.65%). Los que no han bebido o lo han hecho en menor grado son más frecuentes entre los controles, y sólo hay diferencias a favor de los casos entre el P50 y el P75 (29.61% casos y 21.15% controles), igualándose los porcentajes en el percentil superior.

Un comportamiento parecido se observa respecto al tabaquismo (tabla 23). El 82.52% de los casos presentan antecedentes de consumo, y alcanza el 84.62% en los controles. Los controles presentan porcentajes algo mayores en todas las categorías excepto entre el percentil 50 y el 75, donde se localizan el 28.64% de los casos y el 20.67% de los controles.

La diferencia en cuanto al tipo de tabaco es sobre todo a expensas del tabaco negro (tabla 35), y de la mezcla de negro y rubio, aunque de poca magnitud (64.08% casos versus 63.46% controles para tabaco negro sólo). La costumbre de dejar el cigarrillo en la boca mientras se fuma no difiere significativamente entre casos y controles (se dá en el 19.42% de los casos y el 20.67% de los controles).

#### Análisis univariante (piel).

El modelo de regresión logística simple muestra una asociación del fototipo (medido mediante el índice de Fitzpatrick) con el riesgo de padecer cáncer de piel, con un gradiente dosis-respuesta. Tomando como referencia el nivel 4 (siempre se broncea y nunca se quema), las OR específicas para los niveles 2 y 1 (los más sensibles) son 1.53 y 1.65, respectivamente. Sus intervalos de confianza para el 95% (IC al 95%) son 0.87,2.70 y 0.87,3.13. Para el 90% de confianza (IC al 90%), alcanzan el límite de la significación (0.94,2.50 y 0.95,2.87).

El color de los ojos presenta una asociación menos significativa. La categoría de color marrón a verde obtiene un estimador puntual del riesgo relativo de 1.37 (IC al 95%: 0.86,2.18; IC al 90%: 0.92,2.05). La siguiente categoría (color azul a gris) muestra un

estimador de 1.26 (IC al 95%: 0.77,2.05; IC al 90%: 0.82,1.91). El color del pelo, sin embargo, sí presenta una asociación estadísticamente significativa. La OR estimada es de 1.22, con unos intervalos para el 95% de 1.08,1.38, cuando se compara el tipo de pelo más sensible (color pelirrojo a categoría 5) con el más resistente (color negro a 4).

Respecto al tipo de exposición al sol a lo largo de la vida, haber tenido trabajos agrícolas al aire libre presenta un incremento en el riesgo de 1.44 veces, cuando se compara con no haberlos tenido (IC al 95%: 0.93,2.23; IC al 90%: 0.99,2.10). El antecedente de haber sufrido al menos una quemadura solar, cuando se trata la edad de la primera quemadura según los percentiles de los controles expuestos, tiene el siguiente comportamiento: tomando como referencia a los no expuestos, sólo se encuentra asociación significativa para el primer cuartil (<P25); el estimador puntual es de 2.53 (IC al 95%: 1.06,6.03). La asociación desaparece para quemaduras ocurridas a mayor edad, quedando el último cuartil cerca de la significación (OR: 2.10, IC al 95%: 0.87,5.08).

La reconstrucción de la cantidad de sol acumulada a lo largo de la vida no muestra asociación significativa cuando se trata a esta variable como continua (es decir, asumiendo una relación lineal). Sólo el sol acumulado durante actividades de ocio en el invierno muestra una ligera asociación, aparentemente protectora. Cuando se categoriza según cuartiles de los controles expuestos, el sol acumulado en actividades de ocio durante el verano presenta un efecto protector que es estadísticamente significativo en el último cuartil (OR: 0.49, IC al 95%: 0.26,0.93), no observándose asociación en el resto de las categorías. Tampoco las actividades de ocio durante el invierno están asociadas con cambios en el riesgo.

El sol acumulado en trabajos al aire libre durante el verano muestra una asociación débilmente significativa para el último cuartil (OR: 1.68, IC al 95%:0.84,3.37; IC al 90%:

0.92,3.07). El sol acumulado en trabajos durante el invierno se asocia a un incremento de 2.01 veces, con unos intervalos de confianza para el 95% de 1.02,3.99 en el primer cuartil. Aunque los demás estimadores puntuales también presentan aumentos en el riesgo, éste descende conforme aumenta la cantidad de radiación acumulada, si bien las diferencias no son claramente significativas estadísticamente.

El nivel de estudios alcanzados presenta un ligero efecto protector; por cada año estudiado de más descende un 4% el riesgo de desarrollar cáncer de piel (OR: 0.96, IC al 95%: 0.92,1.00).

El consumo acumulado de alcohol y de cigarrillos no se asocia a incrementos perceptibles del riesgo tomados como variables continuas. Cuando se consideran los cuartiles de etanol (según la distribución de controles expuestos), se observa un incremento de los estimadores puntuales conforme aumenta el cuartil de exposición (OR de 1.01, 1.03, 1.68 y 1.18 para cada cuartil); sin embargo ninguna asociación es estadísticamente significativa. En cuanto al tabaco, ningún cuartil presenta asociación significativa.

Los antecedentes de infección por herpes labial se comportan como factor de riesgo, especialmente para el caso de herpes de tipo crónico (OR: 1.67, IC al 95%: 1.01,2.78). Un efecto semejante se encuentra en cuanto a la presencia de verrugas vulgares: las de tipo crónico se asocian con aumentos en el riesgo del orden de 1.98 (IC al 95%: 1.05,3.75), mientras que las crónicas están en el límite de la significación (OR: 1.55, IC al 95%: 0.99,2.42). Una historia de infección por herpes zoster no representa relación alguna con el riesgo de cáncer de piel, tanto en el caso del esporádico como en el del crónico. La presencia de cicatrices tampoco se asocia de forma significativa.



## Modelo de Regresión Logística Múltiple.

El primer modelo construido para cáncer de piel (modelo 1) contiene variables relativas al fototipo, la cantidad de exposición solar acumulada a lo largo de la vida, y un indicador de exposición precoz, la edad de primera quemadura solar.

La capacidad de reacción de la piel frente a la exposición solar, medida con el índice de Fitzpatrick, tiene como nivel de referencia a los sujetos de piel más resistente (nivel IV). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el nivel de referencia y el siguiente adyacente, por lo que se colapsaron. Por la misma razón, ya que los coeficientes de regresión y sus correspondientes errores estándar son similares, se han colapsado las categorías I y II, que presentan una OR asociada de 1.52, con unos intervalos de confianza al 95% de 0.98,2.36. El color del pelo muestra una estimación puntual de 2.21 (IC al 95%: 1.33,3.68) para la categoría de pelo 5 a pelo pelirrojo, en comparación con colores más oscuros.

La cantidad de sol acumulado durante trabajos realizados en verano, medida como semanas continuas de exposición, presenta un incremento en el nivel de riesgo que aumenta según los cuartiles. El último cuartil se asocia con un aumento puntual de 1.78 veces, que está cercano a la significación estadística (IC al 90%: 0.93,3.40), mientras que los cuartiles intermedios, aún con una OR de 1.54, obtienen un límite inferior en el intervalo, con un 90% de confianza, de 0.85. El sol acumulado en actividades de ocio y deportes durante el verano tiene unos coeficientes de regresión de signo negativo, y errores estándar que sólo permiten detectar significación estadística para el cuartil de máxima exposición, que presenta una OR de 0.47 (IC al 95%: 0.24,0.92).

Ajustando simultáneamente por los anteriores, la edad de la primera quemadura solar

se asocia con una OR de 5.76 (IC al 95%: 1.13,29.33), cuando la quemadura se produjo antes de los 15 años de edad.

El modelo 2 contiene las mismas variables que el anterior, pero tratando a las continuas con transformaciones logarítmicas, dada la distribución asimétrica de las variables originales. Los estimadores del resto de factores no se ven afectados, manteniéndose coeficientes y errores estándar similares, con el consiguiente ahorro en grados de libertad. Ambos modelos pueden considerarse equivalentes, por lo tanto. El logaritmo del sol acumulado en trabajos muestra un incremento del 5% por cada unidad de aumento, que es estadísticamente significativo. El sol acumulado en ocio, consecuentemente con lo encontrado en el modelo 1, tiene una OR puntual de 0.95 (IC al 95%: 0.90,1.00). El intervalo de confianza para el 90% muestra valores más claramente alejados de la nulidad (0.91,0.99).

El siguiente modelo (modelo 3) evalúa el papel de los términos de interacción entre sol acumulado en trabajos y en ocio. El cambio en lejanía es estadísticamente significativo cuando se compara este modelo con el anterior (modelo 1). Por motivos de comprensión se ha elegido probar la interacción en el modelo que contiene las variables continuas categorizadas según cuartiles de los controles expuestos. Los coeficientes de regresión sólo alcanzan la significación estadística para la variable ficticia (dummy) que relaciona los cuartiles intermedios de exposición acumulada en trabajo (primer a tercer cuartil) y el cuartil de máxima exposición acumulada en ocio (último cuartil). El coeficiente negativo (-2.784) sugiere una atenuación del efecto de exposiciones extremas en actividades de ocio, en presencia de una exposición laboral moderada.

Finalmente, el modelo 4 valora la capacidad explicativa de los antecedentes de verrugas vulgares en cualquier parte del cuerpo, sobre el riesgo de cáncer de piel. De nuevo el cambio en lejanía es estadísticamente significativo. Tampoco se producen cambios en los

estimadores del resto de factores contenidos en el modelo previo. Se ha utilizado en este caso como modelo basal al modelo 2, que trata a las variables continuas con la transformación logarítmica, por razones de ahorro en los grados de libertad, ya que la incorporación de la nueva variable aporta tres niveles de comparación. Tomando como referencia a los no expuestos, los antecedentes de verrugas esporádicas se asocian con una estimación puntual de 1.56, aunque en el límite de la significación (IC al 95%: 0.98,2.48; para una confianza del 90%: 1.04,2.33). Las verrugas de tipo crónico, sin embargo, se alejan del valor nulo más claramente, y presentan una OR puntual de 2.19.

El modelo multivariante de referencia para cáncer de piel se establece para las variables contenidas en el modelo 1, o su equivalente, el modelo 2. Ambos contienen factores relacionados con el fenotipo, la reactividad de la piel, la precocidad en la exposición, y la cantidad de sol acumulado a lo largo de la vida.

El análisis de la distancia de Cook (Gráfico 50) muestra una pequeña concentración de dos observaciones con valores superiores a 0.55, muy alejados del resto de individuos. Aunque otras seis observaciones presentan valores de *leverage* mayores de 0.08, éstos últimos tienen distancias de Cook bajas (inferiores a 0.15), por lo que no pueden ser considerados puntos influyentes sobre la estimación de los coeficientes. La extracción del análisis de las observaciones con distancia de Cook superior a 0.15 y un nuevo ajuste del modelo de referencia (el modelo 1), proporcionan el modelo 1 ajustado sin influyentes (tabla 73). En este caso no se producen modificaciones de interés en los coeficientes de regresión de las características fenotípicas (color del pelo y nivel de Fitzpatrick). Sin embargo, el coeficiente asociado a las quemaduras precoces se incrementa en una enorme cuantía (de 1.75 a 7.5), aunque el error estándar lo hace en mayor proporción; sin embargo, el cambio en lejanía asociado presenta una mayor significación estadística. Los cambios mayores se encuentran en

los estimadores del sol acumulado en ocio y en trabajos. Estos últimos sufren un descenso en sus estimadores, que se sitúan en el límite de la significación. Por el contrario, el sol acumulado en ocio muestra un efecto más marcadamente protector en su última categoría, que presenta una significación estadística mayor que en el modelo que incluye a los puntos considerados como influyentes. El análisis de sensibilidad, no obstante, no muestra grandes diferencias en ambas curvas ROC (Gráficos 52 y 53). De hecho, la ganancia en el area bajo la curva es inapreciable. A pesar de éso, en el gráfico 51 se aprecia que, eliminadas las observaciones influyentes, ninguna de las restantes presenta una distancia de Cook superior a 0.13; y sólo un punto muestra un *leverage* mayor que 0.08, mientras que en el modelo 1 original, ocho observaciones lo hacían, con valores superiores incluso a 0.15.

## RESULTADOS: Cáncer de labio.

Tasa de respuesta:

Casos.- Se identificaron 129 casos que cumplieran los criterios de inclusión. Las negativas a participar fueron 3 (2.3%), y no se pudo realizar la entrevista en 21 de los casos (muertos n=4, ilocalizables n=15, discapacitados n=2). El número final de casos dentro del estudio fue de 105.

Controles.- Fueron identificados 340 individuos, 24 de los cuales se negaron a participar (7.1%), y otros 12 habían fallecido. El tamaño final del grupo control quedó en 239 sujetos, una vez excluidos los fallos del padrón (n=57) y los discapacitados (n=8).

Descripción de los casos:

Tipo histológico: anatomía patológica...

La edad media fue de 57.37 años en el grupo de casos y de 57,64 en el de controles (sd=10.07 y sd=9.80 respectivamente).

Características fenotípicas:

Color de Ojos.- Se observa un predominio de ojos claros en el grupo de casos. Los ojos de color más oscuro (negro a marrón oscuro) predominan en los controles (39.75% frente a 15.24% de casos), mientras en el resto de categorías son más frecuentes los casos (47.62% casos versus 31.80% controles en ojos de marrón claro a verde, y 37.14% casos versus 28.45% controles en ojos muy claros, como azul a gris). En conjunto, el 84.76% de los casos presentan ojos de marrón claro a gris, frente a sólo el 60.25% de los controles (tabla 54).

Color de Pelo.- Aunque las diferencias no son tan llamativas como en el caso anterior, también existe una mayor proporción de casos con cabello claro. El color del pelo es más frecuentemente oscuro en los controles que en los casos (tablas 55 y 56). En las categorías

más protectoras (color negro a categoría 4), se encuentran el 73.13% de los controles, y sólo el 62.86% de los casos. En el resto de tipos de pelo (más claro, categorías 5 a 11), el predominio es para los casos (37.14% frente a 26.75% de controles).

Fototipo.- La distribución de los sujetos según los niveles de Fitzpatrick apunta a un mayor peso en los casos de los sujetos con piel blanca, sensible a radiaciones y sin capacidad de bronceado. Los casos son más frecuentes en la categoría de fenotipo más sensible al sol (tabla 57). En el nivel 1 de Fitzpatrick (nunca se broncea y siempre se quema) se encuentra el 35.24% de los casos y sólo el 17.15% de los controles. Las categorías intermedias del índice de Fitzpatrick (2 y 3) presentan, sin embargo, un ligero predominio de los controles (64.85% controles y 45.71% casos). Los casos vuelven a ser algo más frecuentes en el nivel más resistente (nivel 4), con un 19.05% frente a un 17.57% de controles.

#### Actividades con exposición solar:

El porcentaje de expuestos al sol durante actividades de ocio al aire libre, en verano (tabla 46), es superior en los controles (64.44%) que en los casos de cáncer de labio (60.95%). Al desagregar por percentiles (según la distribución de los percentiles en los controles expuestos), la distribución de casos y controles es desigual. En los primeros percentiles (hasta el 50) predominan los casos (el 80.01% de ellos se sitúan por debajo del percentil 50), mientras que en los percentiles más altos de exposición los controles son más frecuentes (el 32.22% de los controles están por encima del percentil 50, mientras sólo el 20% de los casos).

El sol acumulado durante actividades de ocio en invierno (tabla 47) sigue un patrón semejante. El 55.65% de los controles presentan alguna exposición de ese tipo, frente al 53.33% de los casos. Aunque los casos predominan entre los no expuestos y entre aquéllos cuyo nivel de exposición es inferior al percentil 50, los controles son más frecuentes

desde el percentil 50 (>P50) y superiores (14.9% entre el P50 y el P75, y 14.42% a partir del percentil 75: globalmente, el 28.04% de los controles se sitúan por encima de P50, frente a sólo el 10.47% de los casos).

El 99.05% de los casos presentan antecedentes de exposición al sol durante trabajos en verano (tabla 48), y sólo el 84.52% de los controles. Por percentiles, no se encuentran diferencias perceptibles en el primer cuartil; sí se dá un predominio de los casos a partir del percentil 25 (79.04% de casos, y 63.60% de controles). Los controles son más frecuentes entre los no expuestos al sol en trabajo (15.48% de los controles, y sólo 0.95% de los casos).

La exposición al sol en trabajos durante el invierno presenta resultados similares (tabla 49). Así, el 99.05% de los casos refieren haber tenido alguna exposición de ese tipo durante el invierno, y ese porcentaje baja al 83.26% en los controles. La distribución según percentiles muestra un predominio de casos en la categoría de menores que el percentil 50 (entre los expuestos, 59.05% son casos y 41.42% controles por debajo del percentil 50). Para cuartiles superiores, los casos y los controles se comportan de forma similar, con un ligero predominio de los controles, de escasa magnitud, en el último cuartil.

Distintas exposiciones solares: Los casos presentan mayoritariamente exposición laboral al sol (98% frente a 85% en controles), siendo la cuantificación del número medio de horas de exposición solar a lo largo de la vida algo mayor para este grupo que para los controles en trabajos. No ocurre así en actividades de ocio al aire libre, donde ambos grupos se igualan (67% y 69%). En cuanto a exposiciones al sol en vacaciones, son más frecuentes en los controles (49% frente a sólo 27% en los casos).

Quemaduras solares: Se encuentra un predominio de controles entre los que refieren haber sufrido alguna quemadura solar a lo largo de su vida (tabla 50). El 15.06% de los controles está en esta situación, frente al 5.71% de los casos. Por cuartiles respecto al número

de quemaduras, el predominio de los controles se mantiene en todas las categorías, excepto por encima del percentil 75, en la que se igualan controles y casos (3.77% versus 3.81%), aunque el número de efectivos es limitado (9 controles y 4 casos). Los casos las han padecido a edades más tempranas, y en cuanto a la localización de la quemadura es mayor la proporción de casos que refieren quemaduras en la cara (33,3 % vs. 5,6 % en controles).

Otras Quemaduras: Tanto para las quemaduras eléctricas como químicas son muy similares los dos grupos. Así, las electricas se presentan en el 11.4% de los casos y el 14.6% de los controles. Menos frecuentes, las quemaduras químicas han ocurrido en menos del 10% de los casos y los controles.

Uso de protectores solares: El 7,1 % de los controles suele utilizar protectores solares frente a sólo un 1,9 % de los casos,

y los ha venido utilizando durante más años que los casos (casos=1 año \*\*posiblemente no se le ha recortado y esté en relación con el tumor) (controles:rango de años=2-30, <=5 años=58,8%,)

#### Historia clinica:

Antecedentes de herpes labial se observan más frecuentemente en los casos (tabla 59). El 36.19% de ellos refieren haberlo presentado de forma esporádica (29.71% de los controles); el 25.71% lo han tenido de forma crónica (17.15% de los controles). De forma global, el 61.90 de los casos han tenido herpes labial, frente al 46.86% de los controles.

Respecto al herpes genital, existe un ligero predominio de casos que lo refieran (2,9% vs 1,3%).

El herpes zoster ha sido pasado más infrecuentemente en general (tabla 60). La mayoría de los casos y los controles no refieren haberlo padecido (85.71% de los casos, 82.85% de los controles). El tipo esporádico es ligeramente más frecuente en los controles



(15.06% frente a 13.33%), al contrario que el tipo crónico, aunque este último es mucho menos frecuente (un caso y cinco controles).

La referencia a verrugas vulgares es un 20.4% más frecuente en los casos (tabla 61). De forma esporádica se encuentran en el 37.14% de los casos (23.43% de los controles). Las verrugas de tipo crónico también presentan mayor frecuencia en los casos (17.14% frente a 10.46%).

La presencia de cicatrices de cualquier tipo en la piel no presenta una distribución desigual (tabla 62). El 30.48% de los casos y el 29.71% de los controles no refieren antecedentes de ese tipo.

Radiografías: La mayor parte de los sujetos han estado expuestos a exploraciones radiológicas en los dos grupos, presentando el grupo de controles un 10% más de individuos expuestos (89% de los casos y 99% de los controles).

Radioterapia: La proporción de casos expuestos es del 1,9 % siendo la zona radiada la cabeza (frente y periocular-->no labio!). El porcentaje de controles que han recibido tto. radioterápico es del 0,4 % y la zona afectada predominante es el abdomen.

Gammagrafía tiroidea: Sólo un individuo de cada grupo ha sido sometido a esta prueba, pero la edad a la que fué expuesto el caso es menor (21 años frente a 46).

Inmunosupresores: Proporción de sujetos y edades de exposición similares.

Indicadores socio-culturales:

Años de estudio: Según el número de años de estudio (tabla 53), se encuentra un patrón diferencial claro. Así, con menos de 4 años de estudio se localiza el 72.37% de los casos y el 42.26% de los controles. Por encima de tres años de estudio existe un ligero predominio de controles en prácticamente todas las categorías, siendo las diferencias mayores

conforme aumenta el número de años estudiados.

El 22 % de los casos no ha estado nunca escolarizado, el 61 % no ha llegado a completar los estudios primarios con un 50% de casos que no sobrepasan los 3 años de escolarización, del 17 % que los finalizan sólo continúan los estudios otro 17 % (3% sobre el total de casos) existiendo sólo un caso con estudios universitarios. En el grupo de controles los que no han estado nunca escolarizados sólo suponen un 7,5%, un 34,8% lo han estado como mínimo 3 años y en conjunto los que no han acabado los estudios primarios representan el 51 % del grupo control. Un 41.5 % los finaliza aunque sólo un 14.5 % de controles sigue estudiando completando los estudios universitarios un 4%.

Estado civil: La distribución es similar en los dos grupos: 85% de casados en casos vs 86% en controles, un 3% más de solteros en los casos.

Ocupación de la esposa: Sólo trabaja el 7% de las esposas de los casos mientras que sí lo hace un 19% en el grupo control.(Excluidos solteros!)

Tipo de Trabajo: El 90% de los casos ha realizado alguna vez en su vida trabajos de tipo agrícola-forestal o pesca y sólo consta este antecedente en el 67% de los controles. La proporción de sujetos que han desempeñado algún trabajo en la industria es semejante en ambos grupos (54,3% de los casos y 53,1% de los controles). El sector de Servicios es más frecuente en el grupo control que en el de casos (36% y 14,3% respectivamente). Haber trabajado en la agricultura en algún momento de la vida es más frecuente en los casos (tabla 63). El 85.71% de ellos lo ha hecho. Sólo el 66.95% de los controles refiere antecedentes de trabajo agrícola. Dentro de los que desempeñaron tareas agrícolas hay mayor porcentaje de casos con menor cualificación.

Hábitos de vida:

El antecedente de consumo de alcohol (tabla 51) es bastante más frecuente en los

casos (97.14%) que en los controles (83.68%). Los que no han bebido o lo han hecho en menor grado son más frecuentes entre los controles (37.24% de los controles y sólo 19.05% de los casos no han bebido o están por debajo del percentil 25). Las diferencias empiezan a ser a favor de los casos a partir segundo cuartil (80.95% casos y 62.76% controles, por encima del percentil 25).

Un comportamiento parecido se observa respecto al tabaquismo (tabla 52). El 98.10% de los casos presentan antecedentes de consumo, y sólo alcanza el 83.68% en los controles. Los controles presentan porcentajes algo mayores en las categorías más moderadas, las de no expuestos y menores del percentil 25 (36.40%, frente a 13.33% en los casos). En el resto de cuartiles hay predominio de los casos (86.67% por encima del percentil 25).

El tabaco aparece, pues, asociado más frecuentemente a los casos. Los no fumadores son más frecuentes en los controles (19.25% frente a sólo 2.86% de los casos). La diferencia (tabla 64) es sobre todo a expensas del tabaco negro para los casos (86.67% frente a 59.83% controles). Sin embargo, los controles refieren un mayor consumo de tabaco rubio y mezcla de rubio y negro (20.92% controles y 10.47% casos). La costumbre de dejar el cigarrillo en la boca mientras fuma es más frecuente en los casos (47.62% frente a 20.08% en los controles), cuando se compara con no fumar o no dejarlo en la boca mientras se fuma (tabla 65).

Análisis univariante (labio).

El fototipo (medido mediante el índice de Fitzpatrick) se asocia con el riesgo de cáncer de labio sólo para la categoría más sensible, la 1 (nunca se broncea y siempre se quema). Tomando como referencia el nivel 4 (siempre se broncea y nunca se quema), las OR específicas para los niveles 2 y 3 (intermedios) son 0.64 y 0.67, respectivamente. Sus intervalos de confianza para el 95% (IC al 95%) son 0.33,1.24 y 0.30,1.49, es decir, alejados

de la significación estadística. Sin embargo, el nivel 1 presenta una OR de 1.90, que está en el límite de la significación (IC al 95%: 0.95,3.79).

El color de los ojos se asocia también en el análisis univariante. La categoría de color marrón a verde se relaciona con un incremento en el riesgo de casi 4 veces (OR: 3.99, IC al 95%: 2.11,7.58), mientras que los ojos más claros (azul a gris) obtienen un estimador puntual de 3.54 (IC al 95%: 1.78,6.67), prácticamente de la misma magnitud. El color del pelo también es predictor, con una OR puntual de 1.11 (IC al 95%: 0.96,1.28) cuando se compara el pelo más claro (pelirrojo a categoría 5) con el más oscuro (negro a categoría 5).

Respecto al tipo de exposición solar acumulada, los antecedentes de trabajos agrícolas al aire libre, comparados con la inexistencia de tal exposición, triplican el riesgo (OR: 3.06, IC al 95%: 1.66,5.67). La edad a la que sufrió la primera quemadura solar, tomando como referencia a quienes no la han tenido, no se asocia a un mayor o menor riesgo de cáncer de labio. Los estimadores puntuales para los distintos cuartiles son en general protectores, pero la existencia de errores estándar grandes hace que los intervalos de confianza sean amplios e incluyan en todos los cuartiles al valor nulo.

El índice de la cantidad de sol acumulada a lo largo de la vida, cuando se trata como variable continua, tiene un comportamiento distinto según el tipo de actividad. La exposición acumulada en actividades de ocio muestra un efecto protector conforme aumenta, aún en el límite de la significación estadística, tanto si ocurrió en época de verano como de invierno. Así, para ocio en verano se obtiene una estimación puntual de 0.95 (IC al 95%: 0.91,0.99), mientras que para el invierno el efecto es más protector (OR: 0.84, IC al 95%: 0.73,0.95).

Al desagregar según cuartiles de la distribución de controles expuestos, la exposición a mayores dosis acumuladas en ocio (último cuartil), durante el verano, aparece como

protectora (OR: 0.32, IC al 95%: 0.13,0.83); exposiciones más moderadas (resto de cuartiles) no se diferencian estadísticamente del valor nulo. Al tratar de la misma forma la exposición acumulada en ocio durante el invierno, se observa una tendencia a pasar de incrementos en el riesgo a un efecto protector, más evidente conforme aumenta la dosis acumulada: mientras que en los primeros cuartiles los estimadores puntuales se asocian a incrementos en los riesgos (OR para el primer cuartil, 1.70; IC al 95%: 0.92,3.14), a partir del percentil 50 (P50), la OR estimada pasa a ser de 0.37, y llega a ser de 0.33 a partir del percentil 75, siendo estos resultados estadísticamente significativos.

Tratada de la misma forma (asumiendo primero relación lineal), la cantidad de exposición al sol acumulada en trabajos al aire libre muestra una débil asociación, especialmente durante el verano. Sin embargo, al desagregar por cuartiles, aparece una más clara asociación. Para el sol acumulado en trabajos durante el verano, tomando como referencia a los no expuestos, incluso las exposiciones más moderadas (menores al percentil 25) se comportan como factores de riesgo (OR para <P25: 16.07, IC al 95%: 2.25,114.76). En todos los cuartiles el efecto es semejante, siendo el máximo nivel de exposición (>P75) el que muestra una magnitud de asociación mayor (OR: 25.23, IC al 95%: 3.55,179.11).

La radiación acumulada en trabajos durante el invierno también representa aumentos en el riesgo, aunque en este caso el máximo incremento se da en el segundo cuartil (OR: 32.92, IC al 95%: 4.74, 228.57), y desciende hasta el menor valor a partir del percentil 75 (OR: 17.36, IC al 95%: 2.46,122,65).

Conforme aumenta el número de años de estudio se produce un descenso por año del 17% en el riesgo (OR: 0.83, IC al 95%: 0.77,0.90). Asumiendo una relación lineal, a mayor nivel de estudios, por tanto, menor es el riesgo de padecer cáncer de labio, y esta relación es

estadísticamente significativa.

El consumo acumulado de alcohol y de cigarrillos se asocia a incrementos claros del riesgo, tomados como variables continuas. Cuando se consideran los cuartiles de etanol (según la distribución de controles expuestos), se observa un incremento de los estimadores puntuales conforme aumenta el cuartil de exposición (OR de 4.22, 6.70, 8.49 y 6.96 para cada cuartil sucesivamente); todas estas asociaciones son, además, estadísticamente significativas, aunque los intervalos de confianza muestran cierto grado de solapamiento entre ellos. En cuanto al tabaco, la asociación encontrada es aún mayor, y se encuentra algún grado de relación dosis-efecto. La magnitud de la asociación varía entre una OR de 4.89 (IC al 95%: 1.04,23.06) para el primer cuartil hasta 15.44 (IC al 95%: 3.51,67.94) para los comprendidos entre el percentil 50 y el 75, aunque en el último cuartil el estimador puntual desciende a 12.05.

Los antecedentes de infección por herpes labial se comportan como factor de riesgo, tanto para el caso de herpes esporádico (OR: 1.71, IC al 95%: 1.00,2.90), como especialmente el de tipo crónico (OR: 2.09, IC al 95%: 1.14,3.81). Un efecto semejante se encuentra en cuanto a la presencia de verrugas vulgares: las de tipo esporádico se asocian con aumentos en el riesgo del orden de 2.29 veces (IC al 95%: 1.36,3.86), de forma semejante a las crónicas (OR: 2.47, IC al 95%: 1.24,4.94). Una historia de infección por herpes zoster no se asocia con cambios en el riesgo, lo mismo que antecedentes de cicatrices en cualquier parte del cuerpo.

El primer modelo multivariante (modelo 1) construido para cáncer de labio contiene como variables predictoras las relacionadas con fenotipo, sensibilidad a la radiación solar, exposición solar acumulada a lo largo de la vida, exposiciones precoces, y hábitos de vida como consumo de tabaco y alcohol, además del nivel sociocultural.

El nivel de Fitzpatrick muestra un aumento en el riesgo conforme más sensible es la piel. Tomando como referencia al grado IV, el más resistente, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los grados intermedios (II y III), mientras que el nivel I se asocia con aumentos en el riesgo de 2.70 veces (IC al 95%: 1.13,6.45). El color de los ojos es un predictor independiente, asociándose los de color claro (desde castaño claro a grises) con un estimador puntual de la OR de 2.94 (IC al 95%: 1.43,6.03).

La cantidad de sol acumulado durante trabajos realizados en verano, previa transformación logarítmica, implica por su parte incrementos en el riesgo de cáncer de labio. Por cada aumento en una unidad de la predictora, se obtienen incrementos de un 20%, siendo la asociación estadísticamente significativa (IC al 95%: 1.03,1.40). No se ha encontrado asociación con el sol acumulado en actividades de ocio.

La edad de la primera quemadura solar se relaciona con el riesgo de padecer cáncer de labio. Quemaduras sufridas antes de los 15 años de edad presentan OR puntuales de 6.83, si bien el intervalo de confianza incluye al valor nulo, tanto para un 95% (0.41,112.82) como para el 90% (0.60,77.21). Haberse quemado por primera vez después de los 15 años, en comparación con no haberse quemado nunca, muestra un coeficiente de regresión negativo (OR: 0.20; IC al 95%: 0.06,0.63).

La exposición al tabaco, medida mediante el logaritmo de la cantidad de cigarrillos consumidos durante la vida, se relaciona con el cáncer de labio. La OR estimada es de 1.12 (IC al 95%: 1.02,1.23) para cada aumento en una unidad de la variable. Sin embargo, no sólo

la cantidad de tabaco, sino también la forma de su consumo, tiene relación con este tipo de cáncer. El hábito de dejar los cigarrillos en el labio mientras se fuma aumenta el riesgo. Como los coeficientes estimados y sus errores estándar son similares para los no fumadores y los fumadores sin esa costumbre, se han colapsado en un sólo nivel, y la categoría de quienes frecuentemente dejan el cigarrillo en la boca muestra un aumento de 2.99 en el riesgo, de forma significativa (IC al 95%: 1.63,5.47) e independiente de la cantidad de tabaco acumulado.

El alcohol acumulado (logaritmo de la cantidad de centímetros cúbicos de etanol consumidos a lo largo de la vida) se comporta también como un factor de riesgo. La estimación puntual es de 1.10, con un intervalo de confianza para el 95% que oscila entre 1.03 y 1.17.

Los años estudiados, finalmente, se asocian de forma inversa al riesgo de padecer cáncer de labio. Haber estudiado sólo tres años o menos representa un aumento en el riesgo de 2.28 veces, de forma estadísticamente significativa (IC al 95%: 1.21,4.30), ajustando simultáneamente por el resto de los factores de riesgo.

El modelo 3 mantiene las mismas variables que el anterior, pero tratando a las continuas de forma categórica, según la distribución de los cuartiles en los controles expuestos. No se producen cambios significativos en el resto de predictoras. El sol acumulado en trabajos durante el verano muestra incrementos en el riesgo ya desde exposiciones moderadas (primer cuartil), con una OR asociada de 11.65 (IC al 95%: 1.20,113.36), que aumentan ligeramente en niveles de exposición intermedios y extremos (OR: 12.65; IC al 95%: 1.38,115.68). La cantidad de tabaco acumulada presenta un estimador puntual de 1.92 para el primer cuartil, cuyo intervalo de confianza incluye al 1. Sin embargo, niveles más altos de exposición (segundo a último cuartil) se asocian con una OR de 6.81 (IC al 95%:



1.41,32.97). El alcohol acumulado supone incrementos para los tres primeros cuartiles (OR: 8.99, IC al 95%: 2.27,35.57) que no aumentan en exposiciones extremas (OR para el último cuartil de 7.55; IC al 95%: 1.79,31.76).

En el modelo 4 se valora el interés de tener en cuenta la interacción entre cantidad de alcohol consumida y el hábito de dejar el cigarrillo en la boca mientras se fuma. El cambio producido en la lejanía es estadísticamente significativo, por lo que se incorporan los términos de interacción al modelo. Los coeficientes positivos (6.54 para el término de interacción con los tres primeros cuartiles de alcohol acumulado, 7.978 para la interacción con el último cuartil) implican una potenciación (sinergismo) entre el hábito de dejar los cigarrillos sobre el labio y la cantidad de etanol ingerida. La dependencia entre ambos efectos queda establecida como modelo de referencia.

Por último, el modelo 2 analiza la relación de los antecedentes de verrugas, esporádicas o crónicas, tomando como modelo basal al modelo 1. La razón es el ahorro en grados de libertad que se obtiene con las transformaciones logarítmicas de las predictoras continuas, ya que la nueva variable incorpora tres niveles de comparación. Los antecedentes de verrugas esporádicas muestran un incremento en el riesgo asociado a una OR puntual de 1.85, que está en el límite de la significación (IC al 90%: 1.05,3.24). La historia de verrugas crónicas eleva la estimación a 1.93, con un intervalo de confianza que no incluye al valor nulo.

La bondad de ajuste del modelo de referencia (el modelo 4) se evaluó mediante la detección de observaciones raras para el conjunto de los datos. El cálculo del *leverage* sirve para detectar observaciones extremas, que se catalogan definitivamente como puntos influyentes (relacionados con cambios en los coeficientes) mediante la observación de valores altos en la distancia de Cook. Esta es mayor de 0.5 en XX observaciones (Gráfico 56) para

el modelo inicialmente ajustado. Ese conjunto de datos se ha extraído del análisis en un nuevo ajuste (tabla 80), que no ofrece cambios significativos con el modelo original en lo que se refiere a características fenotípicas (color de los ojos y nivel de Fitzpatrick). La edad de la primera quemadura solar presenta cambios en lo referido a quemaduras sufridas antes de los 15 años de edad. Si en el primer modelo esta categoría incrementaba el riesgo, aún en el límite de la significación, en el nuevo modelo ajustado, con el aumento de su error estándar, desaparece la significación. El sol acumulado en trabajos al aire libre muestra coeficientes dos veces mayores que en el modelo previo, aunque los errores estándar aumentan en mayor proporción. La interacción entre dejar el cigarrillo en la boca y el consumo acumulado de alcohol también sufre un incremento en sus coeficientes, si bien también en este caso existe un aumento en los errores. La eliminación de los puntos considerados influyentes no evita que en el nuevo modelo ajustado persistan observaciones con distancias de Cook superiores a 0.5, aunque en este caso se trate sólo de cuatro.

El análisis de sensibilidad muestra en general un mejor comportamiento del modelo establecido como referencia en cáncer de labio que en cáncer de piel, con un área bajo la curva considerablemente mayor. El punto de corte óptimo para la discriminación se sitúa ligeramente por encima de 0.2. Sin embargo, la exclusión de los puntos influyentes no consigue mejorar el comportamiento del modelo de forma perceptible (Gráficos 58 y 59).

#### **IV. Discusión.**

## 1.- Evidencias principales.

Se han encontrado evidencias que confirman el efecto independiente de factores de exposición relacionados con cavidad oral (alcohol, tabaco) para el cáncer de labio, así como los relacionados con la susceptibilidad a radiación solar (fototipo, color de ojos y del pelo) y la exposición solar acumulada a lo largo de la vida para el cáncer de piel y el de labio. El nivel socio-cultural, medido indirectamente a través del nivel de estudios y de la exposición al sol en ocio, es además una importante variable predictora. Este conjunto de factores orienta las acciones preventivas hacia la modificación de estilos de vida y la promoción de medidas fotoprotectoras en los grupos de mayor riesgo.

## 2.-Validez interna: evidencias en contra.

2.1.-Error aleatorio: El tamaño de la muestra para los dos estudios caso-control se predeterminó para unos niveles de error aleatorio (tipo I y tipo II) que garantizan una potencia estadística suficiente para las principales variables en estudio. Sin embargo, en las exposiciones de prevalencia muy alta o muy baja, la potencia es inadecuada. Es el caso de la mayoría de cuestiones relativas a la historia clínica de los sujetos, como exposiciones a radioterapia, gammagrafías, lámparas UVA o radiografías, que no pudieron ser analizadas. Los factores relacionados con fenotipo, exposición solar y hábitos de vida, objetivos principales del estudio, presentan una prevalencia compatible con la potencia pre-establecida.

## 2.2.-Error sistemático.

### 2.2.1.-Sesgo de selección.

-Vigilancia diagnóstica: Es posible sospechar que la implantación del estudio en una población limitada, de tamaño moderado (Granada capital y provincia), y con unos servicios asistenciales muy concentrados en el nivel especializado, haya provocado un

aumento en la detección de casos durante el periodo de estudio. Las derivaciones desde atención primaria, sin embargo, no pudieron verse afectadas, puesto que en ese nivel se desconocía la realización del estudio. En el nivel de asistencia especializada (dermatólogos, cirujanos plásticos,..) es difícil esperar que existiera un aumento de vigilancia *en los expuestos* a variables ya sospechadas (sol acumulado a lo largo de la vida, antecedentes de trabajo como agricultores, marineros,..), y menos aún en las relacionadas con hallazgos del estudio (exposiciones a temprana edad, nivel socioeconómico bajo,..), fundamentalmente porque tratan a una población previamente derivada por los servicios de atención primaria. Si existió, el mayor diagnóstico pudo deberse a mayor detección por el sistema de búsqueda activa del propio Registro de Cáncer, el cual, obviamente, no puede verse afectado por el status de exposición o no de los casos, que han sido diagnosticados por los servicios asistenciales.

Otra fuente potencial de sesgo de selección<sup>101</sup> es el infradiagnóstico que puede darse en una enfermedad de comienzo insidioso y que cursa durante meses o años sin dar molestias que originen una demanda asistencial. Y esto se complica si se considera la menor accesibilidad a los servicios de prestación de recursos sanitarios en zonas rurales aisladas y deprimidas económicamente, como sería el caso de las comarcas de La Alpujarra, o Baza y Guadix en la provincia de Granada. Esta posibilidad es más verosímil en cáncer de piel que en el de labio, ya que el compromiso estético y funcional es mayor en este último. En esencia, existe un problema de sub-registro producido por varias causas:

a) Son unas neoplasia más frecuentes en las personas de mayor edad, que frecuentemente no recurren a tratamiento médico. Sin embargo, el rango de edad estudiado oscila entre los 20 y los 70 años, edades en las que la posibilidad de *morir con el cáncer* es menor, y la accesibilidad a los servicios (cultural, física,..) mayor. Aunque disminuye la posibilidad de sesgo de selección, el corte a los 70 años de edad introduce un factor que

puede modificar los resultados del estudio. En efecto, el corte a esa edad hace que se excluya del estudio a una parte importante de los cánceres de piel (y en menor proporción, de labio) que se diagnostican a edades más tardías. Esto puede repercutir sobre el perfil de exposición de los casos estudiados, en los que podrían estar sobre-representados los de exposiciones a edades más precoces o más intensas.

b) La facilidad de detección y de terapia de este tipo de lesión favorece los tratamientos ambulatorios, con una documentación generalmente inferior a la que se dispone en situaciones de hospitalización. El tratamiento realizado en centros poco especializados, numerosos y dispersos en el territorio, puede provocar una dispersión diagnóstica que afecte a la exhaustividad de los datos en mayor medida que a otros tumores. El problema se agudiza si parte de los casos se tratan en clínicas privadas, en las que el control anatomopatológico es menor. Se han incluido los casos tratados en la mayor clínica privada de la provincia, sin embargo, y el Registro de Cáncer de Granada es exhaustivo en la recogida de casos en todos los laboratorios de anatomía patológica de Granada, públicos y privados. A pesar de ello, debe pensarse que este efecto está presente en el estudio, especialmente en el caso del cáncer de piel. En la medida en que la falta de control anatomopatológico pueda estar asociada a variables de interés, como nivel social, por ejemplo, los resultados podrían estar sesgados. Probablemente el efecto real vaya en dos sentidos: por un lado, un menor diagnóstico asociado a bajo nivel socio-económico, y, por otro, una falta de detección de casos diagnosticados de forma ambulatoria, especialmente en clínicas privadas, en una población de mayor nivel social y cultural.

-La tasa de no respuesta puede considerarse como muy aceptable en el estudio. Las negativas a participar han sido, lógicamente, más altas en el grupo control, pero su magnitud es poco significativa. La no respuesta osciló entre el 8.5% en el grupo control utilizado en

la comparación con cáncer de piel, y el 7.1% en el grupo control usado en cáncer de labio. La mortalidad por todas las causas fue baja en todos los grupos. Esto refleja dos cuestiones: por un lado, la baja letalidad asociada a este tipo de cánceres, y por otro, el rango de edad utilizado en el estudio, que excluye a las personas más ancianas que tienen una probabilidad de morir mayor. Respecto a los ausentes (por cambios de residencia u otras causas), si bien representan un bajo porcentaje, suponen un problema en cualquier estudio de base poblacional, que aumenta conforme la fecha de las entrevistas se aleja del año censal. Aunque su pequeño número impide un análisis estadístico, es difícil pensar que pudieran introducir algún grado de sesgo de selección, entre otras razones porque los dos cánceres en estudio no implican ni siquiera un consejo médico de cambio de residencia o de trabajo. Más bien se esperaría un consejo en el sentido de medidas fotoprotectoras, que en todo caso afectarían a la clasificación de los casos, y no a su selección.

#### 2.2.2.-Sesgo de mala clasificación.

Es el error sistemático que en mayor medida puede afectar a un diseño caso-control, en comparación con un estudio de seguimiento equivalente<sup>102</sup>. Dado que la recogida de la información debió realizarse mediante entrevista, ya que los registros clínicos no contienen habitualmente la información que se requería, la posibilidad de sesgo de información es mayor. Para minimizarlo, se usó un cuestionario con items estandarizados, que en el caso del cáncer de piel era el mismo para todos los centros de países participantes en el estudio multicéntrico Helios. Se amplió su contenido, para posibilitar la recogida de preguntas específicas sobre cáncer de labio.

Durante una semana se llevó a cabo un curso de formación de los encuestadores, en el que se les entrenó sobre recomendaciones y técnicas para evitar sesgos en las entrevistas. Con ésto se pretendía que entendieran la lógica de un estudio caso-control, si bien se tuvo

especial cuidado en evitar que conocieran las hipótesis a evaluar. Aunque en ningún momento conocieron a priori quién era caso y quién control, resulta difícil que un encuestador hábil no detecte en el curso de la entrevista, y a lo largo del trabajo de campo, cuál es la enfermedad en estudio. Por ello era especialmente importante evitar que los encuestadores conocieran las hipótesis del estudio.

Un problema añadido es el conocimiento de los propios pacientes acerca de factores de riesgo conocidos sobre su enfermedad. Esto último escapa al control del diseño, e introduce una posibilidad de sesgo de información o clasificación. Este puede actuar, en general, en dos sentidos<sup>103</sup>:

a)-Sesgo de clasificación diferencial:

Su presencia es más verosímil si el diagnóstico provoca un mayor recuerdo en los casos. Si existió consejo médico de fotoprotección, por ejemplo, es necesario considerar esta posibilidad. Sin embargo, es difícil que este sesgo afecte a variables tales como fenotipo, color de los ojos o del pelo, edad de la primera quemadura o nivel de estudios, entre otras. Por otro lado, es más fácil que un error sistemático de este tipo se presente en estudios sobre enfermedades graves, con mal pronóstico o que impliquen una alteración de la calidad de vida de los pacientes o de su capacidad funcional. No es ése el caso del cancer de piel, y puede darse levemente en el cáncer de labio, donde la cirugía reparadora es algo más comprometida. La consistencia de los resultados obtenidos entre labio y piel, para diferentes tipos de cuestiones relacionadas con exposición al sol, va en contra de esta posibilidad.

Para minimizar la posibilidad de este error, además, se intentó que entre los encuestadores se distribuyeran las entrevistas a los casos y los controles al azar, de forma que ninguno entrevistara predominantemente a uno u otro grupo, y se insistió en la necesidad de provocar el mismo esfuerzo por recordar en todas las personas entrevistadas. Recientemente



se ha propuesto la idea de introducir ítems que exploren conocimientos sobre factores de riesgo relacionados con la enfermedad en estudio, para posibilitar un análisis por separado. Otra posibilidad es utilizar preguntas de control *neutras*, para las que no se espera encontrar diferencias entre casos y controles, como consumo de determinados medicamentos, por ejemplo. Ninguna pregunta del cuestionario usado permite un análisis de ese tipo, sin embargo. El principal esfuerzo para reducir errores de este tipo consistió en garantizar que la recogida de la información se dirigiera a periodos de tiempo previos a la aparición del efecto, para lo cual se corrigió la información disponible en función de la fecha de diagnóstico de los casos, tanto para ellos como para los controles. Por otro lado, se relacionó la exposición acumulada al sol no al lugar anatómico específico en el que apareció la lesión, como se hizo en otros estudios<sup>104,105</sup>, sino que se recogió información sobre la ropa usada en todas las partes del cuerpo (protección contra la radiación). El interés de esto está en obtener un indicador de intensidad global de la exposición, usándolo como un factor de ponderación de la duración. Aunque esta aproximación puede diluir el efecto de la exposición solar, ya que no se mide la cantidad de radiación solar recibida en un sitio particular del cuerpo, pero tiene la ventaja de ir en contra de un posible sesgo de memoria diferencial.

Especialmente en cáncer de labio, la probabilidad de identificar a un caso durante la entrevista es real. Aunque no ocurre de forma tan evidente en cáncer de piel, algunas de las entrevistas de estos últimos casos se realizaron en consultas externas de los hospitales, con motivo de revisiones. Por todo ello, no puede descartarse completamente la existencia de sesgo de clasificación diferencial, aunque su magnitud pueda considerarse mínima.

b)-Sesgo de clasificación no diferencial:

Es creíble su existencia sobre todo cuando se interroga sobre exposiciones muy alejadas en el tiempo. El recuerdo de exposiciones al sol a lo largo de la vida posiblemente

sea difícil para cualquier persona, especialmente si se le interroga sobre actividades de ocio, en vacaciones o en relación a viajes, o sobre cuándo sufrió la primera quemadura solar. Parece razonable aceptar que esa dificultad estuvo presente tanto en casos como en controles, es decir, que al distribuirse por igual en ambos grupos, su efecto haya sido no diferencial. Esto es importante, ya que neutraliza la posibilidad de que las variables que se supone más afectadas por sesgo de clasificación diferencial, realmente lo estén. Y a pesar de la dificultad que supone, se encuentran diferencias significativas entre casos y controles. En cuanto a la exposición al sol durante los distintos trabajos, es una variable más difícilmente vulnerable a la mala clasificación no diferencial, tanto en lo que se refiere a su duración como a las características de la exposición. Más plausible es que este error afecte a la reconstrucción de la historia clínica en lo referente a radiografías, gammagrafías y otras. Sin embargo, son exposiciones con valores de prevalencia extremos que han impedido su análisis, y no se han incluido en el modelaje matemático. Los antecedentes de infección por herpes labial o verrugas sí plantean problemas de reconstrucción. Independientemente del sesgo de memoria, se trata de entidades difícilmente identificables con precisión. El concepto de verruga vulgar, por ejemplo, puede expresar lesiones dérmicas de tipo actínico, relacionadas por lo tanto con los antecedentes de exposición solar. Y una mala clasificación de ese tipo es de carácter claramente no diferencial, por lo que los resultados relativos a una variable como esa deben ser tomados con precaución.

### 2.2.3.-Sesgo de confusión.

Un diseño de tipo observacional, en el que no existe posibilidad lógica de asignación aleatoria de la exposición, está a mayor riesgo de verse afectado por variables confundentes<sup>106</sup>. En este caso se recogió información durante la entrevista sobre los factores que presumiblemente podrían tener un efecto de ese tipo, es decir, estar asociados con la

exposición de interés y ser predictores del efecto (cáncer de piel o de labio), sin jugar un papel intermedio en la hipotética ruta causal<sup>107</sup>. El análisis multivariante posterior, usando un modelo de regresión logística múltiple, permitió el control de la confusión para las variables tenidas en cuenta.

La elección del grupo control estratificado por edad (*frequency matching*) se justifica por la distribución de los casos en relación a esa variable. Un grupo control seleccionado mediante muestreo aleatorio simple de la base de estudio hubiera proporcionado una distribución etaria excesivamente distinta a la de los casos, con un aumento consecuente de los errores estándar de los estimadores. Aún así, podría esperarse la persistencia de algún grado de confusión residual, ya que las categorías de edad se establecieron en función de decenios. Por ello, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, se ajustó de forma sistemática por edad, aún cuando el correspondiente coeficiente de regresión no tiene interpretación propia. Aunque las estimaciones no presentan diferencias significativas según se ajuste por edad o no, se ha mantenido esa variable en todos los modelos, asumiendo la contradicción con el principio de la parsimonia.

La estratificación por edad permite obviar los inconvenientes de un muestreo apareado individualmente de los controles. En efecto, el apareamiento produce en los diseños caso-control un efecto distorsionante sobre la distribución de las variables de interés, más acentuado si efectivamente se trata de un apareamiento por factores confundentes<sup>108</sup>.

### 3. Discusión de los hallazgos del estudio.

Los factores predictores del riesgo de padecer cáncer de piel y los relacionados con cáncer de labio presentan analogías y diferencias. Ambos tipos de cáncer comparten factores relativos a la radiación ultravioleta tales como fenotipo, cantidad acumulada de exposición al sol a lo largo de la vida, y sensibilidad conjugada al sol. Por otro lado, en el cáncer de labio se

observa un papel importante de riesgos que tienen que ver con hábitos y estilos de vida, como el consumo acumulado de alcohol y tabaco. Independientemente, existen indicadores asociados con el nivel socioeconómico y cultural de las personas.

La radiación ultravioleta, un agente físico presente en el mundo natural<sup>109</sup>, aparece como un factor carcinogénico de primer orden. El manejo de esta variable tuvo en cuenta la existencia de dos épocas diferenciadas en el año natural. Así, se definió un primer periodo, denominado como *verano*, que abarca los meses desde abril a septiembre. El periodo de *invierno* comprende los meses entre octubre y marzo. La razón para esta diferenciación es la distinta intensidad de la exposición, que depende del ángulo de incidencia de la radiación solar. También se diferenció el tipo de actividad al aire libre. Se ha tratado por separado el tiempo acumulado de exposición al sol dependiendo de si se acumuló durante trabajos o durante actividades de ocio y deportes. En este caso se asume un patrón general de exposición que es más constante y mantenido en los trabajos, mientras en actividades de ocio se producen exposiciones más esporádicas y puntuales en el tiempo.

El análisis univariante muestra una asociación del sol acumulado en trabajos, tanto en verano como en invierno, con el cáncer de piel. Los estimadores puntuales del riesgo relativo presentan incrementos en general inferiores al 100%, si bien sólo resultan estadísticamente significativas las exposiciones acumuladas moderadas para trabajos en invierno, y cercanas a la significación las exposiciones acumuladas extremas (por encima del percentil 75) recibidas en verano. En el modelo multivariante se mantiene esta asociación sólo para trabajos en verano, distinguiéndose como categoría de mayor riesgo la de exposiciones extremas, aunque en el límite de la significación.

En cáncer de labio las diferencias son mayores. El sol acumulado en trabajos al aire libre incrementa el riesgo para todos los cuartiles en el análisis univariante, con aumentos

superiores a 15 veces si los trabajos se realizaron en verano, y más débiles en invierno. Al ajustar por otras variables, en el análisis multivariante, el trabajo en verano aparece como un importante predictor, cuando se comparan expuestos y no expuestos.

Este patrón de riesgo asociado al sol acumulado durante trabajos, especialmente en verano, es consistente con la relación, ya establecida, entre radiación actínica excesiva y riesgo de padecer cáncer de piel y de labio. El trabajo al aire libre, en concreto, implica un tipo de exposición más constante, extendida a lo largo de los años. Cuando se compara el área de actividad económica en la que cada sujeto ha trabajado, el predominio de tareas agrícolas, forestales y de pesca es evidente en los casos, en comparación con los controles; el análisis univariante muestra incrementos de casi un 50% en el riesgo para las personas con antecedentes de ese tipo de trabajos en cáncer de piel, y de hasta tres veces más en cáncer de labio. Esto sintener en cuenta que otro tipo de actividades, como la industria, se clasifican trabajos tan relacionados con exposición solar como la construcción, por ejemplo. Además, el lugar de las lesiones en los casos, con el predominio de las zonas expuestas y, dentro de ellas, las menos protegibles por la ropa, refuerza el carácter causal de esta asociación.

El sol acumulado en actividades de ocio o deportes tiene un comportamiento diferente al acumulado en trabajos. Así, para cáncer de piel, el análisis univariante muestra un efecto protector que no es estadísticamente significativo para el recibido durante el invierno, pero sí para el recibido en actividades realizadas en verano. En este último caso, se observa una significación clara para exposiciones extremas (por encima del percentil 75), con una estimación puntual de 0.49. Al ajustar por otros confundentes, la asociación se mantiene como estadísticamente significativa, tanto si la variable de sol en ocio durante verano se trata como categórica (modelo 1), como si se mantiene continua con transformación logarítmica (modelo 2). Para el caso categórico, se ha usado como criterio de corte la distribución de los cuartiles

de la variable en los controles expuestos. Sólo el nivel de máxima exposición alcanza la significación estadística, con una OR asociada de 0.47, prácticamente idéntica al modelo univariante. De forma consistente, el modelo de regresión logística que incluye el logaritmo de la exposición acumulada durante verano, usando como unidad de medida la semana completa de exposición solar, es estadísticamente significativo. La transformación logarítmica implica mayores riesgos en los niveles máximos de expresión, por lo que ambas formas de tratar la variable ofrecen resultados similares.

El papel protector del sol acumulado en actividades de ocio, para el cáncer de piel, puede parecer a primera vista paradójico, especialmente si se considera que se ha ajustado previamente por la cantidad de sol acumulado en trabajos, que sí es un factor de riesgo. De no haberse producido tal ajuste, la explicación lógica hubiera sido que quienes trabajan al aire libre son precisamente aquéllos que menos oportunidades tienen de practicar actividades al aire libre en forma de ocio. Sin embargo, el control por sol acumulado en trabajo implica que, a igualdad de exposición laboral, quienes tienen más exposición en ocio soportan un menor riesgo de desarrollar cáncer de piel. Esta formulación tiene dos posibles soluciones.

Una de ellas es pensar que la cantidad de sol acumulado en ocio traduce una mayor disponibilidad de tiempo y recursos de todo tipo para practicar tal tipo de actividades. En ese caso se estaría usando las actividades de ocio como un mero indicador de hábitos de vida *posibles*, es decir, un indicador indirecto de nivel social y económico, con el que la accesibilidad a actividades de ocio está estrechamente relacionada. Según ésto, un menor nivel socio-económico estaría relacionado con mayor riesgo de cáncer de piel, controlando además por cantidad de radiación recibida en trabajos.

Otra posible forma de entender el problema es la que sugiere el modelo 3 ajustado para cáncer de piel. Según éste, existe una interacción entre la cantidad de sol acumulada en

trabajos al aire libre y en actividades de ocio, ambos en verano. Es decir, el efecto del sol recibido durante actividades de ocio incrementa el riesgo de sufrir cáncer de piel conforme aumenta su cantidad, en las personas sin antecedentes de trabajo al aire libre. Así, tomando como referencia a los no expuestos a ninguna de las dos formas de radiación, el riesgo llega a ser de casi tres veces mayor para los expuestos a grandes dosis de sol en actividades de ocio (por encima del percentil 75), si nunca han tenido trabajos al aire libre. El sol acumulado en trabajos triplica el riesgo en quienes no han practicado actividades de ocio (OR=3.6 para los tres primeros cuartiles, OR=3.22 para el último cuartil), pero su efecto está mediatizado por la cantidad de sol acumulado en quienes sí practican actividades de ocio al aire libre. De esta forma, el sol acumulado en trabajo presenta un menor riesgo conforme aumenta la cantidad de sol recibido en actividades de ocio. Sin embargo, el atenuamiento del efecto del sol en trabajos es menos apreciable cuando la exposición laboral es extrema, indicando un cierto efecto umbral a partir del cual la protección relacionada con el ocio deja de actuar. Probablemente este comportamiento está relacionado con la capacidad de conseguir un bronceado adecuado, que confiera una mayor protección frente a la radiación solar. Según esta interpretación, el sol acumulado en ocio expresa aisladamente un mayor riesgo de padecer cáncer de piel, aunque exposiciones moderadas en personas que trabajan al aire libre no son perjudiciales, siempre que la exposición laboral no sea excesiva.

Esta última interpretación, sin embargo, requiere explicar los mecanismos hipotéticamente subyacentes, y no debe olvidarse además la posibilidad de un error tipo I acumulado, especialmente en hallazgos inesperados tras pruebas de hipótesis múltiples. Por esa razón, una actitud más prudente aconsejaría mantener como modelo de referencia el que sólo incluye los efectos principales y no tiene en cuenta el posible componente de interacción.

Los efectos de los diferentes patrones de exposición, no obstante, distan mucho de estar completamente aclarados. En el melanoma cutáneo, por ejemplo, hay aspectos de su epidemiología en poblaciones europeas que parecen poco consistentes con una relación simple con la exposición solar. En muchas de esas poblaciones, el melanoma ocurre con la misma frecuencia en hombres y en mujeres, aunque se supone que los hombres trabajan más al aire libre. Además, el melanoma es más frecuente en trabajadores de interior que en los que trabajan al aire libre, y en los de alto nivel socioeconómico que en los de estatus más bajo.

Esas observaciones llevaron a la hipótesis de *exposición intermitente* para la relación entre luz del sol y melanoma. Esta hipótesis establece que la incidencia de melanoma está determinada más por el patrón de exposición al sol que por la dosis total acumulada de exposición solar y, más específicamente, que exposiciones infrecuentes o intermitentes de piel poco bronceada a luz solar intensa aumentan especialmente la incidencia de melanoma<sup>110</sup>. Si, como parece plausible, el efecto de la intermitencia es debido al engrosamiento y pigmentación protectores de la epidermis que ocurren en exposiciones solares más continuas, entonces el efecto de la exposición intermitente sería máximo si ocurriera a intervalos mayores que el tiempo que tarda la piel en volver a su nivel previo de sensibilidad después de un único episodio de exposición solar (dos o tres semanas). Hay evidencias epidemiológicas consistentes con esta idea de relacionar el melanoma cutáneo con exposición no ocupacional, especialmente con vacaciones relacionadas con el sol, en poblaciones con comparativamente poca exposición solar acumulada en otras actividades<sup>111,112,113,114,115,116</sup>, y con episodios de quemaduras solares<sup>117</sup>. Aunque ésto puede ser válido para el melanoma cutáneo, hay un menor soporte hasta la fecha para implicar al patrón de exposición UV en el cáncer de piel no melanoma. Tanto como conjunto como separadamente, carcinoma basocelular y espinocelular, son ambos más comunes en



hombres que en mujeres<sup>118,119</sup>.

En el cáncer de labio, el sol acumulado en actividades de ocio, tanto en verano como en invierno, juega un papel protector en el análisis univariante cuando se trata como variable continua, también con transformación logarítmica. Esta transformación implica un mayor riesgo en los niveles más elevados de exposición acumulada. Esto coincide con el comportamiento de la variable cuando se categoriza por percentiles, un comportamiento muy similar al observado en cáncer de piel, especialmente para las categorías de exposición más elevadas en verano (OR=0.32). En invierno, además, se observa el mismo papel protector, tanto para exposiciones moderadas como extremas (a partir del percentil 75) algo no observado en cáncer de piel. Sin embargo, esa asociación desaparece en el modelo multivariante, cuando se ajusta por otras variables. Especialmente, la asociación deja de ser significativa cuando se produce el ajuste por años de estudio, un dato que apoya la idea de los años acumulados en actividades de ocio como indicador indirecto de nivel socioeconómico. Al ser el nivel cultural un indicador más explícito de ese nivel, se prefirió mantener en el modelo multivariante los años de estudio en lugar de la exposición solar en actividades de ocio.

Además de la exposición solar acumulada, interesaba valorar la posibilidad de que exposiciones precoces al sol tuvieran un papel, independientemente de (o ajustando por) las demás variables, incluida la cantidad de radiación solar recibida. Una aproximación válida es conocer la edad en la que se sufrió la primera quemadura solar. Aún cuando se puede asumir que esta cuestión es especialmente vulnerable a un sesgo de mala clasificación no diferencial, puede suponerse que el intento de recuerdo requiere tener en cuenta a qué edad se produjeron las primeras exposiciones intensas al sol, fuera cual fuera el tipo de actividad que las motivaba. De esta forma sería posible medir el impacto de exposiciones más o menos

precoces, independientemente de la intensidad y duración de la radiación solar acumulada a lo largo de la vida.

Al tratar la edad de primera quemadura como variable continua se encuentra una débil relación con el cáncer de piel (incrementos en el riesgo del 1% por cada año de aumento de la edad) en el análisis univariante. Sin embargo probablemente esa asociación no sea de tipo lineal. El análisis teniendo en cuenta los cuartiles de esa variable en los controles no expuestos, revela que son los expuestos a quemaduras a edades más precoces (los situados en el primer cuartil) quienes están a mayor riesgo, alrededor del doble, cuando se les compara con los que no refieren haber sufrido quemadura solar alguna. Quemaduras a edades superiores no parecen asociarse a cambios en el riesgo de cáncer de piel. Los diferentes modelos multivariantes confirman e incluso aumentan los datos del análisis univariante. Los individuos que refieren haber sufrido alguna quemadura solar antes de los 15 años de edad multiplican por 5 o 6 veces el riesgo de cáncer de piel, en todos los modelos. Quienes refieren primeras quemaduras solares a edades posteriores tienen el mismo riesgo que los que nunca se quemaron al sol.

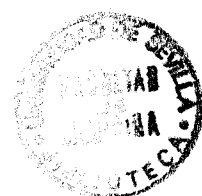
El cáncer de labio muestra unos resultados respecto a esta variable semejantes en el análisis univariante, cuando se trata como continua, pero no cuando se categoriza. El ajuste por otras predictoras ofrece estimadores puntuales mucho mayores, llegando a alcanzar magnitudes que oscilan entre 6 y 13 veces el riesgo en los expuestos a edades más precoces, aunque los errores estándar impiden alcanzar la significación estadística.

La relación de las exposiciones precoces con el riesgo de cáncer de piel, y el efecto protector de las quemaduras solares a edades tardías en cáncer de labio, encuentran apoyo en estudios que han encontrado una asociación entre las quemaduras y otros indicadores de exposición intermitente y cáncer basocelular de la piel<sup>119,120</sup>.

Los mecanismos por los que la luz UV puede causar cáncer incluyen daños en el ADN y su sistema de reparación. El enorme incremento de todos los tipos de cáncer de la piel en pacientes con xeroderma pigmentoso, que tienen un déficit en su capacidad de reparar el daño en el ADN inducido por los rayos UV, sugiere que ese daño directo sobre el ADN puede ser un paso en el mecanismo causal de los tumores de piel y labio. Existe evidencia de que bajos niveles de reparación del ADN podrían estar asociados con cáncer de piel en población general<sup>121</sup>. Esta posibilidad está reforzada por la observación de mutaciones específicas de la radiación UV del gen supresor p53 en un porcentaje de pacientes con cáncer de piel no melanoma. Se ha encontrado una sobre-expresión local de la proteína p53 en piel normal, expuesta a radiación UV, adyacente a carcinomas basocelulares y espinocelulares<sup>122</sup>, y en el interior de los tumores, inducida por mutaciones en ese gen supresor de mutaciones. No hay pruebas, sin embargo, de esa relación en el melanoma cutáneo.

Por otro lado, la exposición UV ha demostrado ser capaz de suprimir funciones inmunes en los humanos. Se sabe que los pacientes con transplante renal, que reciben terapia inmunosupresora a largo plazo, tienen un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer cutáneo no melanoma<sup>52</sup>, estimado en más de 20 veces; la razón de carcinoma basocelular a espinocelular cambia de 4:1 en población general a 1:1.7 en los transplantados, un hecho que sugiere un aumento especial en el riesgo de padecer espinocelular. La razón de que esos cambios en pacientes transplantados se asocien con la exposición solar es la aparición en lugares expuestos (similar a todos los cánceres no melanomas) y en pacientes que refieren antecedentes de alta exposición al sol.

Las características fenotípicas juegan también un importante papel en la etiología de los cánceres de piel y labio. Para evaluar la magnitud de su asociación, se recogió tanto el color del pelo como el de los ojos, así como la sensibilidad de la piel a las radiaciones solares



mediante el índice de Fitzpatrick. De la misma forma, se evaluó el papel de las exposiciones precoces mediante el recuerdo de la edad de primera quemadura solar.

El índice de Fitzpatrick mide el grado de sensibilidad de la piel. Clasifica a las personas según su reacción a la exposición solar de la siguiente manera: quienes nunca se broncean y siempre se queman pertenecen al grado I. En una situación intermedia se sitúan quienes a veces se queman (grado II) y los que a veces se broncean (grado III). El grado IV de Fitzpatrick define a los individuos que siempre se broncean y nunca se queman al exponerse al sol.

En cáncer de piel, el fototipo, medido de esa forma, muestra en el análisis univariante un exceso de riesgo para las personas de piel más sensible. Se encuentran incrementos de hasta el 50% en el riesgo para el grado II, que aumentan ligeramente para los clasificados en el grado I, aunque en el límite de la significación. En el modelo ajustado las cosas son semejantes, con estimadores puntuales ligeramente superiores a 1.5, que son significativos para un 90% de confianza, y se encuentran justo en el límite de la significación con una confianza del 95%.

Algo parecido se encuentra en cáncer de labio, aunque en este caso las diferencias en el análisis univariante sólo excluyen al azar para las personas más sensibles (grado IV de Fitzpatrick). Los distintos modelos ajustados muestran que, efectivamente, sólo el grado IV se asocia a un mayor riesgo, aunque la estimación de la magnitud es más fuerte que en cáncer de piel, llegando a triplicarse el riesgo para los individuos más sensibles, en comparación los que siempre se broncean y nunca se queman.

Otras características fenotípicas se asocian también de forma independiente con el cáncer de piel y de labio. Es el caso del color del pelo y de los ojos. El primero muestra una relación estadísticamente significativa con el riesgo de padecer cáncer de piel,

tanto si se trata como variable continua como si, de una forma más interpretable, se categoriza. En este último caso, las personas con un pelo más claro (categoría 5 a pelirrojo) presentan el doble de riesgo que quienes tienen el pelo más oscuro (categoría 4 a negro), en el análisis multivariante. En cáncer de labio, si bien existe una asociación, ésta no es estadísticamente significativa y se trata además de una relación más débil; cuando se ajusta por otras variables, el color del pelo deja de ser explicativo.

El color de los ojos se muestra como un débil predictor en relación al cáncer de piel. Aunque los estimadores puntuales muestran niveles de riesgo para los ojos más claros, no se alcanza la significación estadística ni aún para los ojos más claros. El análisis multivariante, que incluye factores como el fototipo (nivel de Fitzpatrick) y el color del pelo en los modelos, no admite a esta variable como predictora en cáncer de piel. Para el cáncer de labio, por el contrario, se encuentra un incremento en el riesgo ya en el análisis univariante. Así, para ojos de color marrón claro a verde, o para los de color azul o gris, el riesgo se multiplica por casi cuatro veces, en comparación con los sujetos de ojos negros o marrones oscuros. Usando la misma referencia, los ojos claros presentan similar magnitud de asociación, siempre de forma estadísticamente significativa, en el modelo de regresión logística múltiple.

El consumo de tabaco y el de alcohol se han revelado como importantes factores de riesgo en relación al cáncer de labio, no así para el de piel. En este último no se encuentran asociaciones de interés, tanto en el análisis univariante como en el multivariante, en relación al tabaco o al alcohol, ni siquiera cuando se exploran distintos tipos de tabaco. Sin embargo, el cáncer de labio muestra una estrecha relación con los antecedentes de este hábito. Un primer análisis en función del tipo de cigarrillo consumido habitualmente, comparando a los fumadores con los que nunca sufrieron esa adicción, muestra incrementos llamativos para aquéllos que habitualmente consumían tabaco negro. Este tipo de tabaco se asocia con

aumentos de hasta once veces en el riesgo de padecer cáncer de labio, frente a *sólo* aumentos de dos veces en los consumidores habituales de tabaco rubio. Cuando se compara la cantidad acumulada de cigarrillos consumida, se encuentran aumentos en el riesgo ya desde las categorías de consumo moderado, en comparación con los no expuestos. De esta forma, los fumadores que han acumulado hasta XXX cigarrillos a lo largo de su vida (por debajo del percentil 25), tienen un riesgo de desarrollar cáncer de labio de cinco veces más que los no fumadores. En categorías de consumo superiores, los riesgos se disparan hasta llegar a multiplicar por quince la probabilidad de contraer ese tipo de cáncer. Se observa un descenso ligero en los fumadores más excesivos, que podría estar relacionado por un lado con cierto grado de mala clasificación, y por otro con la coexistencia de riesgos competitivos, que podrían producir la aparición de otras enfermedades relacionadas con la exposición, especialmente a edades más altas.

El análisis multivariante muestra que las previsiones del univariante no están excesivamente confundidas. Cuando se utiliza el consumo acumulado de cigarrillos, ajustado por el resto de predictoras, y previa transformación logarítmica (es decir, suponiendo un riesgo enormemente mayor en los niveles más altos de exposición), como variable continua (modelo 1), es posible observar un aumento de un 12% en el riesgo por cada unidad de aumento en la variable independiente. Si se usa la categorización según los cuartiles de exposición en los controles no expuestos (modelo 3), se encuentra una duplicación en el riesgo para fumadores moderados que no es estadísticamente significativa. Sin embargo, el consumo excesivo (por encima del segundo cuartil) representa una multiplicación de casi siete veces en comparación con los no fumadores.

Por otro lado, el hábito de dejar el cigarrillo en la boca mientras se fuma implica aumentos en el riesgo. En comparación con los no fumadores, quienes fumaban pero no

dejaban el cigarro obtienen aumentos de siete veces, que llegan a ser de hasta veinte veces en quienes además se dejaban el cigarrillo en la boca. Sin embargo, el análisis univariante, sin ajustar por la cantidad de tabaco acumulado, podría estar confundiendo esta relación, de forma que se produjera una sobre-estimación del efecto. De esta forma, la diferencia entre los fumadores que se dejan el cigarrillo con los que no lo hacen simplemente traduciría niveles mayores de consumo, y la diferencia con los no fumadores sólo estaría traduciendo el efecto asociado con el tabaquismo. Para verificar esta posibilidad se introdujo la variable en el modelo multivariante (modelo 3), encontrándose una asociación independiente que es estadísticamente significativa. La comparación de los fumadores que habitualmente se dejaban el cigarrillo en la boca con los que no lo hacían y con los no fumadores, no encontró diferencias entre estos dos últimos. Por esa razón se colapsaron en una única categoría, la de quienes nunca se han dejado el cigarrillo en la boca, que se utilizó como referencia. En comparación con ella, el dejarse habitualmente el cigarrillo produce incrementos en el riesgo de unas tres veces, independientemente de la cantidad de tabaco que se haya acumulado.

El consumo de alcohol acumulado también es un predictor independiente del riesgo de sufrir cáncer de labio. Se encuentran aumentos ya en consumos moderados (por debajo del percentil 25), aunque la categoría que se ha considerado como moderada incluye desde consumos mínimos hasta algunos respetables. Consumos mayores producen un aumento en el riesgo, hasta multiplicarlo por siete y ocho veces. En el modelo multivariante, el alcohol es un factor de riesgo tanto si se trata como variable continua con transformación logarítmica (modelo 1), como si se categoriza según cuartiles (modelo 3), obteniéndose estimaciones de riesgos relativos que también alcanzan valores alrededor de siete veces en comparación con quienes nunca han consumido alcohol.

Sin embargo, el hábito de consumir alcohol y el tabaquismo no tienen un efecto

independiente. Al ajustar un modelo de regresión que contiene términos de interacción multiplicativa entre ambos, los resultados no son estadísticamente significativos. Pero el ajuste de términos de interacción entre la cantidad acumulada de etanol y el hábito de dejarse el cigarrillo en la boca mientras se fuma sí es significativo (modelo 4). Según esto, independientemente de la cantidad de tabaco acumulada, el efecto de la cantidad acumulada de alcohol depende de si existe la costumbre de fumar y dejar el cigarrillo en la boca mientras se hace. Así, dejar el cigarrillo en la boca no es peligroso en sí si no se consume alcohol, a igualdad de la cantidad de tabaco consumido. Sin embargo, el efecto del alcohol es mayor, tanto para consumos moderados e intermedios como para los excesivos (por encima del percentil 75), en personas que frecuentemente se dejan el cigarrillo en la boca. El riesgo de padecer cáncer de labio es casi veinte veces mayor en personas con un alto consumo de alcohol a lo largo de su vida, que además tienen la costumbre de dejar el cigarrillo en la boca mientras fuman.

La asociación del consumo de alcohol y tabaco con el cáncer de labio es consistente con hallazgos previos que demuestran la relación de estas exposiciones con cáncer oral, de faringe y de esófago. Sin embargo, pocas veces ha sido posible encontrar una interacción de tipo multiplicativo entre ambos factores para el cáncer oral. Rothman informó de una interacción de ese tipo, pero estudios posteriores no consiguieron reproducirla, aunque está bien determinada su existencia, especialmente en los lugares donde se produce una intersección entre vías respiratorias altas y tracto digestivo superior. La situación del labio, y en este caso especialmente el labio inferior, como *puerta de entrada*, justifica que la dependencia del alcohol respecto al tabaco se relacione más con la forma de fumar que sólo con la cantidad de tabaco consumida. En el resto de la boca y hasta la faringe y el esófago, los mecanismos de interrelación entre ambos deben ser distintos a los que ocurren sobre la



superficie labial. En este caso, la acción térmica y/o erosiva del cigarrillo depositado, y de vez en cuando extraído, mantenida de forma continua, puede verse favorecida por los frecuentes baños de la mucosa por el alcohol, más frecuentes cuanto mayor sea la cantidad de etanol acumulada a lo largo de la vida. Podría pensarse que una agresión de este tipo, más favorecedora de lesiones agudas (quemaduras, pequeñas heridas), debería facilitar su interrupción como hábito, especialmente en los grandes fumadores (los fumadores *en cadena*). Sin embargo, la superficie labial es lo suficientemente extensa como para que la localización del lugar donde se suele depositar el cigarrillo cambie durante el tiempo, permitiendo a los mecanismos regeneradores reparar parcialmente la mucosa, produciéndose así una rotación que permite que la agresión sea esencialmente de tipo crónico. Otra posibilidad es que el hábito de dejar el cigarrillo en la boca sea en realidad un indicador de alto consumo (precisamente, los fumadores *en cadena*), y que una mala clasificación del recuerdo del consumo acumulado de tabaco propicie un aparente efecto independiente de ese hábito. Sin embargo, una mala clasificación no diferencial de la cantidad de tabaco acumulado debería asociarse con una mala clasificación en el mismo sentido de la costumbre de dejar el cigarrillo. Además, no debería esperarse un mismo efecto de inhalaciones repetidas, en el caso de los grandes fumadores, con la agresión crónica que representa, aún en los menos fumadores, el mantenimiento continuado de cigarrillos encendidos en contacto con la mucosa bucal.

Por otro lado, el mecanismo facilitador de esta interacción podría estar mediado, al menos parcialmente, por los déficits nutricionales que frecuentemente acompañan al consumo excesivo de alcohol. Aunque el estudio no ha considerado ningún tipo de valoración dietética en los hábitos de los casos y los controles, por la complejidad de su manejo en un cuestionario de por sí extenso, el alto consumo de alcohol es un buen indicador indirecto de

déficits genéricos, entre los que se encuentra el específico de la vitamina A, implicada en los mecanismos reparadores de los epitelios. Parte de la carga de riesgo atribuida a la interacción podría estar asociada o facilitada en los individuos con alto consumo de etanol, por lo tanto, con déficits dietéticos, que además han sido relacionados con el cáncer de cavidad oral (recubierta por mucosa) por otros estudios<sup>123,124</sup>. El efecto conjunto del tabaco y el alcohol podría estar mediado incluso por mutaciones en el gen p53<sup>125</sup>, aunque las evidencias están aún poco contrastadas.

Otras agresiones a los epitelios, como los antecedentes de infección por herpes labial en cáncer de labio o cicatrices en cáncer de piel, y también infección previa por herpes zóster, muestran resultados contradictorios. Los antecedentes de cicatrices, tratadas de forma genérica, no muestran lógicamente relación significativa con ninguno de los dos tipos de cáncer. El herpes labial, paradójicamente, es un predictor del riesgo de cáncer de piel en el análisis univariante, con riesgos para el tipo crónico aumentados en un 50%, una asociación que es estadísticamente significativa. En cáncer de labio, el herpes labial es un factor de riesgo tanto en su forma esporádica como en la crónica, multiplicando el riesgo por aproximadamente dos veces en el modelo univariante. Al ajustar por otras predictoras, sin embargo, desaparece esa relación, en los dos tipos de cáncer. Los antecedentes de manifestaciones de herpes zoster, por su parte, no se asocian al cáncer de piel y ni con el de labio en ningún análisis.

La historia previa de presencia de verrugas vulgares, en cualquier parte del cuerpo, sí tiene un comportamiento predictor para ambos tipos de cáncer. En el caso de la piel, se observa una asociación en el modelo univariante que se reproduce en el multivariante (modelo 4). Se encuentran riesgos aumentados al doble, sobre todo en el caso de verrugas crónicas, que en el caso de las esporádicas está en el límite de la significación. Para el cáncer de labio la situación es semejante, aunque al ajustar por otras variables la significación estadística está

de nuevo en el límite (modelo 2). Esta cuestión plantea algunos interrogantes.

Por un lado, es posible que la definición de verruga vulgar esconda algún otro tipo de lesiones, como las actínicas que, al estar relacionadas con la exposición solar previa, aparenten un efecto predictor. En este caso parte de las lesiones identificadas no deberían tratarse como confundentes, ya que podrían ser eslabones intermedios en la hipotética ruta causal al menos de forma parcial o, en el mejor de los casos, estar causadas por la misma exposición (radiación solar) que se asocia con los tumores de piel y labio.

Por otro lado, si se pudiera suponer que no ha ocurrido mala clasificación, o que ésta, si existe, es de poca magnitud, sería posible relacionar los antecedentes de verrugas con situaciones de inmunodepresión. El argumento principal en favor de esta opción está, más que en la asociación encontrada en cáncer de piel, en la que se detecta para cáncer de labio. En efecto, en este último caso es difícil pensar que si la asociación es real, el mecanismo subyacente pueda ser uno de tipo local. Se requeriría una explicación que involucrara mecanismos de acción que actuaran a distancia de la lesión, y en este caso una alteración en los sistemas de defensa inmunológicos es plausible, más aún cuando son mediadores en la respuesta del huésped frente a una lesión predominantemente vírica. Si la explicación es válida para cáncer de labio, no tiene por qué no serla para cáncer de piel. Esto es coherente con la mayor incidencia de cáncer detectada, por ejemplo, en pacientes transplantados, que son sometidos a situaciones de inmunosupresión para disminuir la posibilidad de rechazo<sup>126</sup>.

Este estudio no ha podido evaluar directamente el papel independiente de situaciones relacionadas con problemas de la inmunidad en la génesis de los carcinomas, debido a la baja prevalencia encontrada para situaciones de ese tipo, que requerirían diseños específicos en poblaciones a mayor riesgo. Sin embargo, el hipotético papel de ciertos virus en la

carcinogénesis podría explicarse tanto mediante su relación con inmunodepresión causada por cualquier agente, como por alteraciones en genes específicos. Este sería el caso de la prevalencia de DNA de virus del papiloma humano o de herpes simple, detectados mediante reacciones en cadena de la polimerasa en células exfoliadas de la cavidad oral de casos con cáncer oral<sup>127</sup>. Otras evidencias apuntan a la infección por virus de Epstein-Barr, asociado con cáncer nasofaríngeo: se ha encontrado DNA de ese virus en todos sus tipos histológicos, y títulos elevados de anticuerpos IgG e IgA contra antígenos virales en casi todos los pacientes con ese tipo de cáncer<sup>128</sup>

Por otro lado, se sabe que la inmunidad mediada por células y la función inmune pueden estar modulados por la radiación UVB, por lo que ésta puede jugar así un papel en el desarrollo de tumores. El efecto de la presencia de virus como el del papiloma humano está especialmente asociado con carcinogénesis en pacientes inmunodeprimidos<sup>129</sup>. Sin embargo, no está bien establecido si la erradicación de infección clínicamente aparente por papilomavirus reduce el riesgo de cáncer espinocelular<sup>130</sup>. Es posible que la inducción de cáncer por virus de este tipo necesite la presencia de factores adicionales, como radiación ultravioleta, inmunidad celular disminuida o predisposición genética.

No obstante, las dificultades para garantizar la adecuada clasificación de esta posible exposición, en el caso de los antecedentes de verrugas, en ausencia de pruebas biológicas, aconsejan prudencia en la interpretación de los hallazgos de este estudio. Por otro lado, algunas de las evidencias antes citadas provienen de estudios de tipo transversal o de prevalencia, lo cual limita enormemente su capacidad para establecer inferencias de tipo causal.

El ajuste por la cantidad de sol acumulado a lo largo de la vida, ponderada según grado de protección y teniendo en cuenta el tipo de actividad que la motivó (ocio o trabajo),

limita la posibilidad de que indicadores más crudos entren en los modelos, por ejemplo, antecedentes de trabajo en agricultura u otros realizados al aire libre. Por otro lado, el instrumento de medición no contempla de forma directa variables relacionadas con la clase social o el estatus socioeconómico, que a su vez podrían estar relacionadas con las variables en estudio e incluso interaccionar con ellas. Sólomente sería posible un análisis en función del tipo de trabajos realizados a lo largo de la vida, que requiere la construcción de una matriz de exposición laboral, lo cual excede a los objetivos de este estudio. Sin embargo, una variable de uso fácil es el nivel de estudios alcanzado. Aunque podría argumentarse que su validez como indicador socioeconómico está limitada en personas ancianas, en las que su capacidad de discriminación puede llegar a ser casi nula, no es así en adultos y adultos jóvenes. Aún más, su valor aumenta si se tiene en cuenta los valores extremos, siempre que sea posible ajustar por edad. Con las reservas propias de todo indicador indirecto, el nivel cultural es, pues, una buena aproximación a la capacidad de los individuos para acceder a conocimientos, actitudes y comportamientos beneficiosos para su salud.

En el caso del cáncer de piel, el nivel de estudios se comporta como un factor protector conforme aumenta, con descensos en el riesgo de un 4% por cada año de estudio finalizado. Esta asociación es estadísticamente significativa. Sin embargo, la diferencia desaparece cuando se ajusta por cantidad acumulada de sol durante actividades de ocio, como ya se ha comentado. La correlación encontrada entre ambas variables, en un análisis univariante, explica este comportamiento. Dado que el sol en ocio ayuda a explicar mejor los datos, se prefirió mantener en el modelo multivariante a esta última variable. En cáncer de labio las cosas ocurren de otra forma. El análisis univariante muestra de nuevo el papel protector del nivel cultural, que aumenta conforme lo hace el número de años de estudio conseguidos, de forma estadísticamente significativa. Sin embargo esta relación no es

estrictamente lineal. En el modelo de regresión logística múltiple, ajustando por el resto de covariables, las personas que no pudieron alcanzar más de tres años de estudio muestran un riesgo de padecer cáncer de labio que es el doble en comparación con los de más estudios. Debe recordarse que esta estimación está ajustada tanto por edad como por fototipo, sensibilidad a la radiación solar, exposición al sol acumulada a lo largo de la vida, precocidad de esa exposición y hábitos de vida tales como el consumo acumulado de alcohol y tabaco. La clase social<sup>131</sup>, cuestiones relacionadas como inestabilidad social o bien comportamientos asociados con menores posibilidades de acceder a mejores niveles educativos, intervienen en la desigualdad en el riesgo de padecer estos problemas de salud, entre otros.

## CONCLUSIONES.

1.-El cáncer de piel no melanoma se asocia con los siguientes factores:

-Fenotipo: la piel sensible al sol, que siempre se quema y nunca se broncea, y el pelo de color claro aumentan el riesgo de padecer cáncer de piel.

-La exposición acumulada a lo largo de la vida al sol durante trabajos aumenta la probabilidad de padecer cáncer de piel.

-La exposición al sol en actividades de ocio se comporta como indicador indirecto de nivel socioeconómico, apareciendo como protectora conforme aumenta.

-La exposición solar precoz, medida como quemaduras solares sufridas antes de los 15 años, es un factor de riesgo para este cáncer.

2.-El cáncer de labio se asocia con los siguientes factores:

-Fenotipo: la piel sensible al sol, que siempre se quema y nunca se broncea, y los ojos de color claro aumentan el riesgo de padecer cáncer de labio.

-La exposición acumulada a lo largo de la vida al sol durante trabajos aumenta la probabilidad de padecer cáncer de labio.

-La exposición solar precoz, medida como quemaduras solares sufridas antes de los 15 años, es un factor de riesgo para este cáncer.

-El consumo acumulado de tabaco y alcohol son importantes factores de riesgo para el cáncer de labio, aunque el efecto del alcohol depende además del hábito de fumar dejando el cigarrillo permanentemente en la boca.

-El bajo nivel socioeconómico, medido indirectamente mediante el nivel de estudios, se comporta como un factor de riesgo independiente respecto al cáncer de labio.

3.-Tanto el cáncer de piel como el de labio se relacionan con características fenotípicas, la exposición acumulada al sol a lo largo de la vida, y las exposiciones precoces al sol. El cáncer de labio, además, está asociado, de forma independiente con hábitos de vida como el consumo acumulado de alcohol y tabaco y los patrones de tabaquismo. En ambos tipos de cáncer es importante el nivel socioeconómico como predictor del riesgo de padecerlos.



## TABLAS Y GRAFICOS

TABLA 1. INCIDENCIA DE CANCER DE LABIO. COMPARACION INTERNACIONAL. TASAS ESTANDARIZADAS POR POBLACION MUNDIAL (x 100.000). REGISTROS CON VALORES MAXIMOS Y MINIMOS.

HOMBRES			MUJERES		
REGISTRO	PERIODO	TASA	REGISTRO	PERIODO	TASA
1.- España, Granada*	88-90	13,5	1.- Thailand, Khon Kaen	88-89	3,8
2.- Australia, South	83-87	13,5	2.- Australia, South	83-87	2,5
3.- Canada, Newfoundland	83-87	11,0	3.- Israel: Born Israel	82-86	1,6
4.- Canada, Saskatchewan	83-87	10,6	4.- Australia, Victoria	83-87	1,5
5.- Spain, Zaragoza	83-85	10,1	5.- Hungary, Vas	83-87	1,3
6.- Spain, Murcia	84-87	10,0	6.- Australian Cap. Terr.	83-87	1,0
7.- Australian Cap. Terr.	83-87	8,9	7.- New Zealand: Non-Maori	83-87	1,0
8.- Hungary, Vas	83-87	8,5	8.- Canada, Manitoba	83-87	1,0
9.- Australia, Tasmania	83-87	8,4	9.- US, Hawaii: White	83-87	1,0
10.- Canada, Manitoba	83-87	8,1	10.- Hungary, Szabolcs	83-87	1,0
11.- Canada, P E I	83-87	7,8	11.- Switzerland, Neuchatel	83-87	1,0
12.- Hungary, Szabolcs	83-87	7,5	12.- Romania, County Cluj	83-87	1,0
13.- Poland, Nowy Sacz	83-86	7,2	13.- Canada, Alberta	83-87	0,9
14.- US, Utah	83-87	7,0	14.- Belarus	83-87	0,9
15.- Spain, Navarra	83-86	7,0	15.- Australia, Western	83-87	0,9
.	.	.	.	.	.
152.- Japan, Hiroshima	81-85	-	152.- US, Los Angeles: Filipino	83-87	-
153.- US, Detroit: Black	83-87	-	153.- Singapore: Malay	83-87	-
154.- India, Bangalore	83-87	-	154.- Japan, Yamagata	83-86	-
155.- US, Hawaii: Filipino	83-87	-	155.- Italy, Romagna	86-87	-
156.- Singapore: Indian	83-87	-	156.- Bermuda: Black	83-87	-
157.- US, Los Angeles: Korean	83-87	-	157.- Japan, Hiroshima	81-85	-
158.- US, Hawaii: Chinese	83-87	-	158.- Singapore: Indian	83-87	-
159.- US, Los Angeles: Chinese	83-87	-	159.- Ecuador, Quito	85-87	-
160.- US, Los Angeles: Japanese	83-87	-	160.- US, Los Angeles: Japanese	83-87	-
161.- US, Hawaii: Japanese	83-87	-	161.- The Gambia	87-89	-
162.- Bermuda: Black	83-87	-	162.- US, Hawaii: Filipino	83-87	-
163.- Philippines, Manila	83-87	-	163.- US, Los Angeles: Korean	83-87	-
164.- US, Los Angeles: Filipino	83-87	-	164.- France, Martinique	83-87	-
165.- New Zealand: Maori	83-87	-	165.- New Zealand: Maori	83-87	-
166.- US, Connecticut: Black	83-87	-	166.- US, Hawaii: Japanese	83-87	-

Fuente: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI (excepto \*). Elaboración Registro de Cáncer de Granada.

Tomada de: Carmen Martínez, Ed. "El Cáncer en Granada. Incidencia y Mortalidad 1988-90". Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública, 1994.

**TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS DE CÁNCER DE PIEL SEGÚN DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO**

HISTOLOGÍA	N	%
Basocelular	167	81.07 %
Espinocelular	35	16.99 %
Anexial	4	1.94 %
<b>TOTAL</b>	<b>206</b>	<b>100.00 %</b>

**TABLA 3. CÁNCER DE PIEL. DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS SEGÚN LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN.**

Localización	Basocelular		Espinocelular		Anexial		Total	
Cabeza-cuello	152	91.02%	25	71.43%	2	50%	179	86.90%
Tórax	13	7.78%	3	8.57%	1	25%	17	8.25%
Miembros	1	0.6%	6	17.14%	1	25%	8	3.88%
Otras	1	0.6%	1	2.86%	0	0%	2	0.97%
<b>Total</b>	<b>167</b>	<b>100 %</b>	<b>35</b>	<b>100 %</b>	<b>4</b>	<b>100 %</b>	<b>206</b>	<b>100 %</b>

TABLA 4. CÁNCER DE PIEL. ANTECEDENTES DE EXPOSICIÓN SOLAR EN DIVERSAS ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	CASOS (N=206)		CONTROLES (N=208)		TOTAL (N=414)	
Trabajo	184	89.32%	178	85.58%	362	87.44%
Ocio	134	65.05%	147	70.63%	281	67.87%
Vacaciones	91	44.17%	106	50.96%	197	47.58%

TABLA 5. CÁNCER DE PIEL. DISTRIBUCIÓN SEGÚN ANTECEDENTES LABORALES EN DIFERENTES SECTORES.

ANTECEDENTES LABORALES	CASOS		CONTROLES		TOTAL	
No trabaja	2	0.97%	1	0.48%	3	0.73%
Todos los sectores	21	10.19%	12	5.77%	33	7.97%
Sólo Agricultura	55	26.71%	57	27.40%	112	27.05%
Sólo Industria*	16	7.77%	19	9.14%	35	8.45%
Sólo Servicios	26	12.62%	24	11.54%	50	12.08%
Agricultura e Industria	61	29.61%	55	26.44%	116	28.02%
Agricultura y Servicios	15	7.28%	16	7.69%	31	7.49%
Industria y Servicios	10	4.85%	24	11.54%	34	8.21%
<b>TOTAL</b>	<b>206</b>	<b>100.00%</b>	<b>208</b>	<b>100.00%</b>	<b>414</b>	<b>100%</b>

\*Industria engloba a trabajo en Construcción

TABLA 6. CÁNCER DE LABIO. DISTRIBUCIÓN SEGÚN ANTECEDENTES LABORALES EN DIFERENTES SECTORES.

ANTECEDENTES LABORALES	CASOS		CONTROLES		TOTAL	
No trabaja	0	0%	3	1.26%	3	0.87%
Todos los sectores	4	3.81%	16	6.69%	20	5.81%
Sólo Agricultura	42	40.00%	65	27.20%	107	31.11%
Sólo Industria	7	6.67%	22	9.20%	29	8.43%
Sólo Servicios	1	0.95%	28	11.72%	29	8.43%
Agricultura e Industria	41	39.05%	63	26.36%	104	30.23%
Agricultura y Servicios	5	4.76%	16	6.69%	21	6.11%
Industria y Servicios	5	4.76%	26	10.88%	31	9.01%
<b>TOTAL</b>	<b>105</b>	<b>100.00%</b>	<b>239</b>	<b>100.00%</b>	<b>344</b>	<b>100.00%</b>

**\*Industria engloba a trabajo en Construcción**

**TABLA 7. CÁNCER DE PIEL. CUARTILES DE SOL DE OCIO TOTAL EN  
CONTROLES EXPUESTOS.**

SOL DE OCIO TOTAL	
Primer Cuartil (p25)	1.86
Segundo Cuartil (p50)	6.86
Tercer Cuartil (p75)	16.31

**TABLA 8. CÁNCER DE PIEL. CUARTILES DE SOL DE OCIO EN VERANO EN  
CONTROLES EXPUESTOS.**

SOL DE OCIO EN VERANO	
Primer Cuartil (p25)	1.82
Segundo Cuartil (p50)	5.70
Tercer Cuartil (p75)	14.28

**TABLA 9. CÁNCER DE PIEL. CUARTILES DE SOL DE OCIO EN INVIERNO EN  
CONTROLES EXPUESTOS.**

SOL DE OCIO EN INVIERNO	
Primer Cuartil (p25)	0.77
Segundo Cuartil (p50)	4.09
Tercer Cuartil (p75)	9.83

**TABLA 10. CÁNCER DE PIEL. CUARTILES DE SOL DE TRABAJOS TOTAL EN CONTROLES EXPUESTOS.**

<b>SOL DE TRABAJOS TOTAL</b>	
Primer Cuartil (p25)	22.770
Segundo Cuartil (p50)	34.215
Tercer Cuartil (p75)	53.000

**TABLA 11. CÁNCER DE PIEL. CUARTILES DE SOL DE TRABAJO EN VERANO EN CONTROLES EXPUESTOS.**

<b>SOL DE TRABAJO EN VERANO</b>	
Primer Cuartil (p25)	10.350
Segundo Cuartil (p50)	24.230
Tercer Cuartil (p75)	37.150

**TABLA 12. CÁNCER DE PIEL. CUARTILES DE SOL DE TRABAJO EN INVIERNO EN CONTROLES EXPUESTOS.**

<b>SOL DE TRABAJO EN INVIERNO</b>	
Primer Cuartil (p25)	1.850
Segundo Cuartil (p50)	4.190
Tercer Cuartil (p75)	13.000

**TABLA 13. CÁNCER DE PIEL. CUARTILES DE EDAD DE 1ª QUEMADURA SOLAR  
CONTROLES EXPUESTOS.**

EDAD DE 1ª QUEMADURA SOLAR	
Primer Cuartil (p25)	21
Segundo Cuartil (p50)	30
Tercer Cuartil (p75)	46

**TABLA 14. CÁNCER DE PIEL. CUARTILES DE CC ETANOL CONSUMIDOS EN  
CONTROLES EXPUESTOS.**

CC ETANOL CONSUMIDOS	
Primer Cuartil (p25)	234022.2
Segundo Cuartil (p50)	436759.8
Tercer Cuartil (p75)	869571.0

**TABLA 15. CÁNCER DE PIEL. CUARTILES DE N° DE CIGARRILLOS  
CONSUMIDOS EN CONTROLES EXPUESTOS.**

N° DE CIGARRILLOS CONSUMIDOS	
Primer Cuartil (p25)	135600.5
Segundo Cuartil (p50)	285670.0
Tercer Cuartil (p75)	467460.0



TABLA 16. CANCER DE PIEL

SOL OCIO VERANO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	70	33.65	86	41.75	156	37.58
Expuestos	138	66.35	120	58.25	258	62.32
TOTAL	208	100.00	206	100.00	414	100.00
0 (No expuestos)	70	33.65	86	41.75	156	37.58
1 (<P25)	34	16.35	33	16.02	67	16.18
2 (<P50)	35	16.83	32	15.53	67	16.18
3 (<P75)	35	16.83	34	16.50	69	16.67
4 (>P75)	34	16.35	21	10.19	55	13.29

TABLA 17. CANCER DE PIEL

SOL OCIO INVIERNO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	86	41.35	96	46.60	182	43.96
Expuestos	122	58.65	110	53.40	232	56.04
TOTAL	208	100.00	206	100.00	414	100.00
0 (No expuestos)	86	41.35	96	46.60	182	43.96
1 (<P25)	30	14.42	33	16.02	63	15.22
2 (<P50)	31	14.90	37	17.96	68	16.43
3 (<P75)	31	14.90	21	10.19	52	12.56
4 (>P75)	30	14.42	19	9.22	49	11.84

TABLA 18. CANCER DE PIEL

SOL DE TRABAJO VERANO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	30	14.42	22	10.68	52	12.56
Expuestos	178	85.58	184	89.32	362	87.44
TOTAL	208	100.00	206	100.00	414	100.00
0 (No expuestos)	30	14.42	22	10.68	52	12.56
1 (<P25)	44	21.15	45	21.84	89	21.50
2 (<P50)	45	21.63	44	21.36	89	21.50
3 (<P75)	45	21.63	45	21.84	90	21.74
4 (>P75)	44	21.15	50	24.27	94	22.71

TABLA 19. CANCER DE PIEL

SOL DE TRABAJO INVIERNO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	33	15.87	22	10.68	55	13.29
Expuestos	175	84.13	184	89.32	359	86.71
TOTAL	208	100.00	206	100.00	414	100.00
0 (No expuestos)	33	15.87	22	10.68	55	13.29
1 (<P25)	43	20.67	54	26.21	97	23.43
2 (<P50)	44	21.15	45	21.84	89	21.50
3 (<P75)	44	21.15	43	20.87	87	21.01
4 (>P75)	44	21.15	42	20.39	86	20.77

TABLA 20. CANCER DE PIEL

N° QUEMADURAS	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	176	84.62	157	76.21	333	80.43
Expuestos	32	15.38	49	23.79	81	19.57
TOTAL	208	100.00	206	100.00	414	100.00
0 (No expuestos)	176	84.62	157	76.21	333	80.43
1 (<P25)	-	-	-	-	-	-
2 (<P50)	13	6.25	22	10.68	35	8.45
3 (<P75)	9	4.33	15	7.28	24	5.80
4 (>P75)	10	4.81	12	5.83	22	5.31

TABLA 21. CANCER DE PIEL

EDAD 1ª QUEMADURA	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	176	84.62	157	76.21	333	80.43
Expuestos	32	15.38	49	23.79	81	19.57
TOTAL	208	100.00	206	100.00	414	100.00
0 (No expuestos)	176	84.62	157	76.21	333	80.43
1 (<P25)	8	3.85	18	8.74	26	6.28
2 (<P50)	8	3.85	6	2.91	14	3.38
3 (<P75)	8	3.85	10	4.85	18	4.35
4 (>P75)	8	3.85	15	7.28	23	5.56

TABLA 22. CANCER DE PIEL

ALCOHOL (CC ETANOL)	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	34	16.35	29	14.08	63	15.22
Expuestos	174	83.65	177	85.92	351	84.78
TOTAL	208	100.00	206	100.00	414	100.00
0 (No expuestos)	34	16.35	29	14.08	63	15.22
1 (<P25)	43	20.67	37	17.96	80	19.32
2 (<P50)	44	21.15	38	18.45	82	19.81
3 (<P75)	44	21.15	61	29.61	105	25.36
4 (>P75)	43	20.67	41	19.90	84	20.29

TABLA 23. CANCER DE PIEL

CIGARRILLOS	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	32	15.38	36	17.48	68	16.43
Expuestos	176	84.62	170	82.52	346	83.57
TOTAL	208	100.00	206	100.00	414	100.00
0 (No expuestos)	32	15.38	36	17.48	68	16.43
1 (<P25)	44	21.15	31	15.05	75	18.12
2 (<P50)	44	21.15	38	18.45	82	19.81
3 (<P75)	43	20.67	59	28.64	102	24.64
4 (>P75)	45	21.63	42	20.39	87	21.01

TABLA 24 CANCER DE PIEL

AÑOS DE ESTUDIOS	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
0	17	8.17	18	8.74	35	8.45
1	6	2.88	19	9.22	25	6.04
2	25	12.02	14	6.80	39	9.42
3	39	18.75	33	16.02	72	17.39
4	17	8.17	23	11.17	40	9.66
5	5	2.40	10	4.85	15	3.62
6	8	3.85	21	10.19	29	7.00
7	4	1.92	8	3.88	12	2.90
8	53	25.48	35	16.99	88	21.26
9	0	0	0	0	0	0.00
10	2	0.96	3	1.46	5	1.21
11	8	3.85	5	2.43	13	3.14
12	0	0	1	0.49	1	0.24
13	3	1.44	1	0.49	4	0.97
14	11	5.29	5	2.43	16	3.86
17	7	3.37	10	4.85	17	4.11
22	3	1.44	0	0	3	0.72
TOTAL	208	100	206	100	414	100

TABLA 25. CANCER DE PIEL

OJOS	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
1 (Negro-Marrón oscuro)	75	36.06	62	30.10	137	33.09
2 (Marrón claro-Verde)	72	34.62	81	39.32	153	36.96
3 (Azul-Gris)	61	29.33	63	30.58	124	29.95
TOTAL	208	100	206	100	414	100

TABLA 26. CANCER DE PIEL

PELO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	83	39.90	65	31.55	148	35.75
4	66	31.73	45	21.84	111	26.81
5	29	13.94	40	19.42	69	16.67
6	7	3.37	19	9.22	26	6.28
7	16	7.69	24	11.65	40	9.66
8	2	0.96	4	1.94	6	1.45
9	3	1.44	8	3.88	11	2.66
10	1	0.48	0	0	1	0.24
11	1	0.48	1	0.49	2	0.48
TOTAL	208	100	206	100	414	100

TABLA 27. CANCER DE PIEL

PELO	CONTROLES	CASOS
1 (1-4)	149 (71.63%)	110 (53.39%)
2 (5-11)	59 (28.37%)	96 (46.61%)
TOTAL	208	106

TABLA 28. CANCER DE PIEL

FOTOTIPO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
1 (Sensible)	41	19.71	50	24.27	91	21.98
2	89	42.79	101	49.03	190	45.89
3	39	18.75	26	12.62	65	15.70
4 (Resistente)	38	18.27	28	13.59	66	15.94
9	1	0.48	1	0.49	2	0.48
TOTAL	208	100	206	100	414	100

TABLA 29. CANCER DE PIEL

QUEMADURA SOLAR	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no)	176	84.62	157	76.21	333	80.43
1 (sí)	32	15.38	49	23.79	81	19.57
TOTAL	208	100	206	100	414	100



TABLA 30. CANCER DE PIEL

HERPES LABIAL	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no)	108	51.92	89	43.20	197	47.58
1 (esporádico)	63	30.29	66	32.04	129	31.16
2 (crónico)	37	17.79	51	24.76	88	21.26
TOTAL	208	100	206	100	414	100

TABLA 31. CANCER DE PIEL

HERPES ZOSTER	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no)	173	83.17	171	83.01	344	83.09
1 (esporádico)	30	14.42	33	16.02	63	15.22
2 (crónico)	5	2.40	2	0.97	7	1.69
TOTAL	208	100	206	100	414	100

TABLA 32. CANCER DE PIEL

VERRUGAS VULGARES	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no)	139	66.83	113	54.85	252	60.87
1 (esporádico)	50	24.04	63	30.58	113	27.29
2 (crónico)	19	9.13	30	14.56	49	11.84
TOTAL	208	100	206	100	414	100

TABLA 33. CANCER DE PIEL

CICATRICES	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no)	61	29.33	72	34.95	133	32.13
1 (sí)	147	70.67	134	65.05	281	67.87
TOTAL	208	100	206	100	414	100

TABLA 34. CANCER DE PIEL

TRABAJO AGRICOLA	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no)	68	32.69	54	26.21	122	29.47
1 (sí)	140	67.31	152	73.79	292	70.53
TOTAL	208	100	206	100	414	100

TABLA 35. CANCER DE PIEL

TIPO TABACO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (No fuma) <sup>1</sup>	37	17.79	40	19.42	77	18.60
1 (Sólo Rubio)	26	12.50	18	8.74	44	10.63
2 (Sólo Negro)	132	63.46	132	64.08	264	63.77
3 (Ambos)	13	6.25	16	7.77	29	7.00
TOTAL	208	100	206	100	414	100

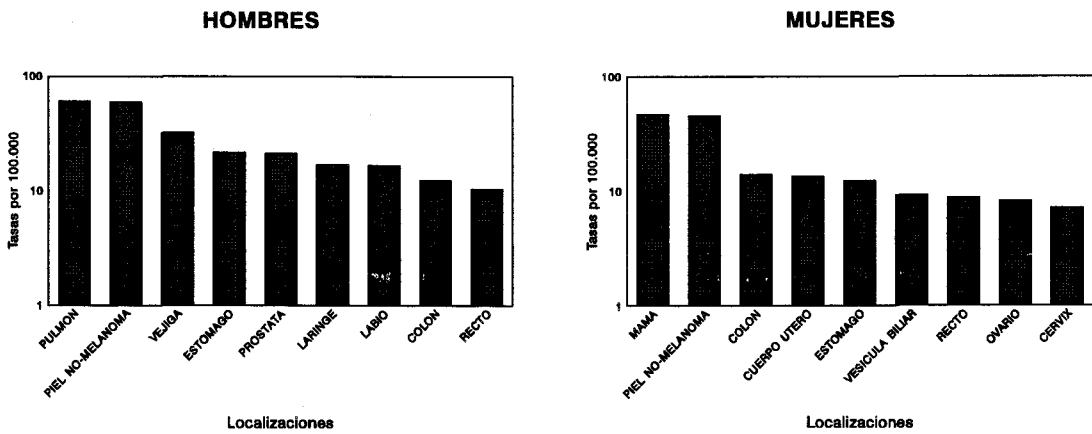
<sup>1</sup>Valores faltantes para tipo de tabaco: 9

TABLA 36. CANCER DE PIEL

DEJAR CIGARRILLO EN BOCA	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no+ NO FUMADORES!!)	165	79.33	166	80.58	331	79.95
1 (sí)	43	20.67	40	19.42	83	20.05
TOTAL	208	100	206	100	414	100

GRAFICO 1

**Incidencia de Cáncer.  
Localizaciones más frecuentes por sexo.**  
Tasas Brutas por 100.000 hab. GRANADA 1988-90.



Tomado de: Carmen Martínez, Ed. "El Cáncer en Granada. Incidencia y Mortalidad 1988-90".  
Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública, 1994

GRAFICO 2

**INCIDENCIA DE CANCER DE LABIO**

Comparación de los registros españoles con los valores máximo y mínimo europeos.

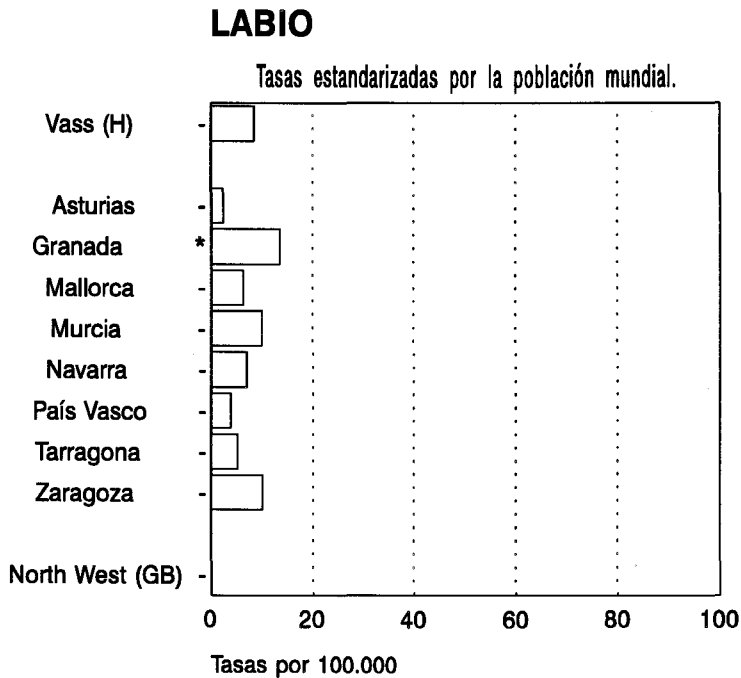
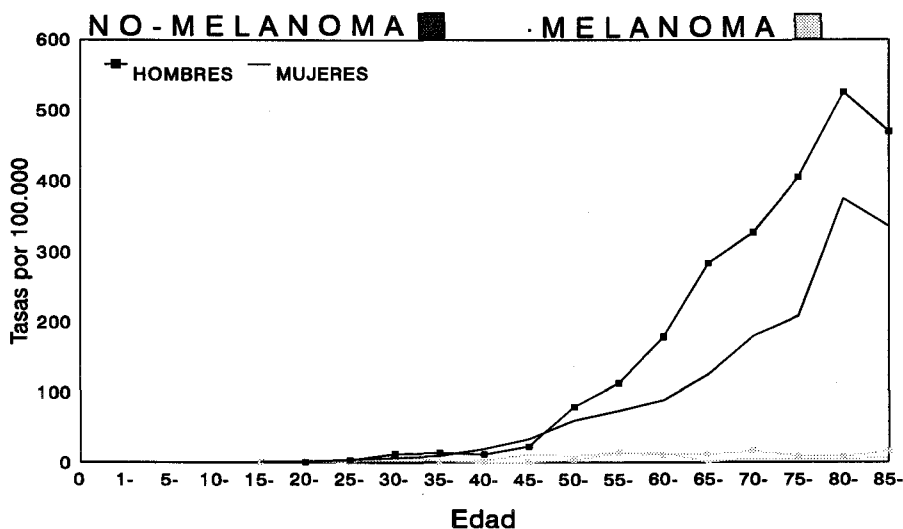


GRAFICO 3

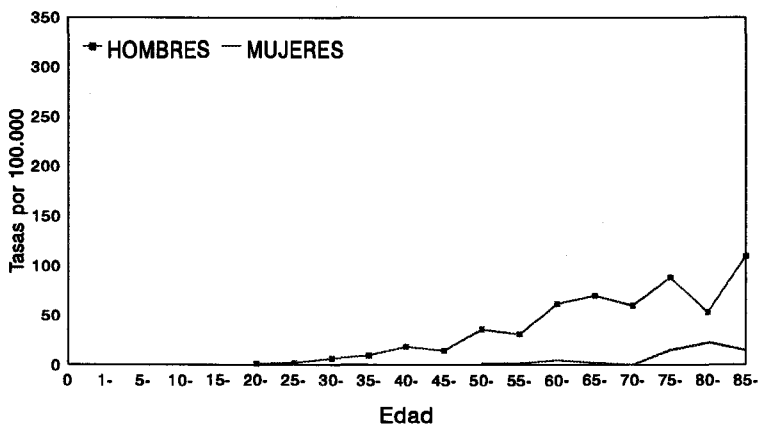
**Incidencia de cáncer de Piel.**  
 Tasas específicas por edad y sexo. GRANADA 1988-90



Tomado de: C. Martínez, Ed. "El Cáncer en Granada. Incidencia y Mortalidad 1988-90"  
 Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública, 1994.

GRAFICO 4

**Incidencia de cáncer de Labio.**  
 Tasas específicas por edad y sexo. GRANADA 1988-90



Tomado de: Carmen Martínez, Ed. "El Cáncer en Granada. Incidencia y Mortalidad 1988-90".  
 Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública, 1994.

## GRAFICOS DE CANCER DE PIEL

GRAFICO 5

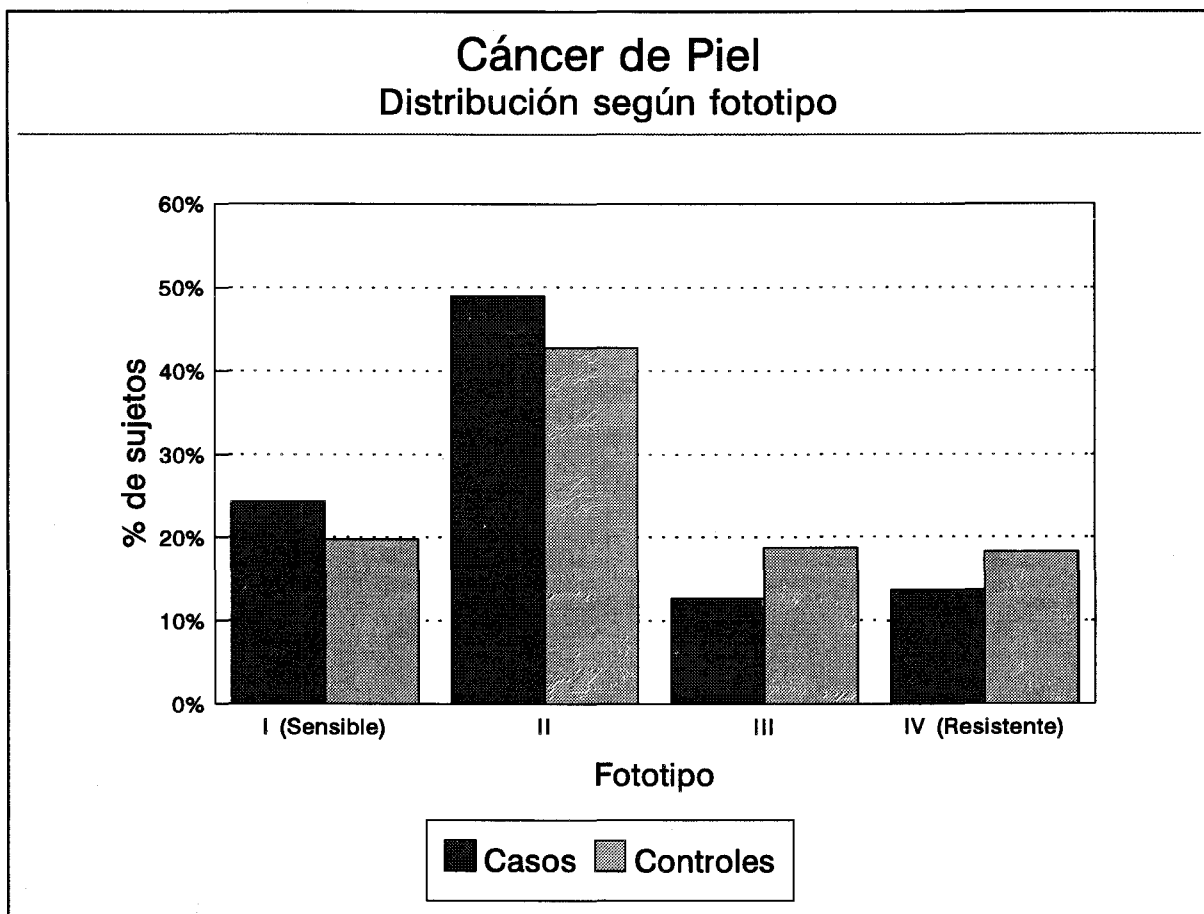


GRAFICO 6

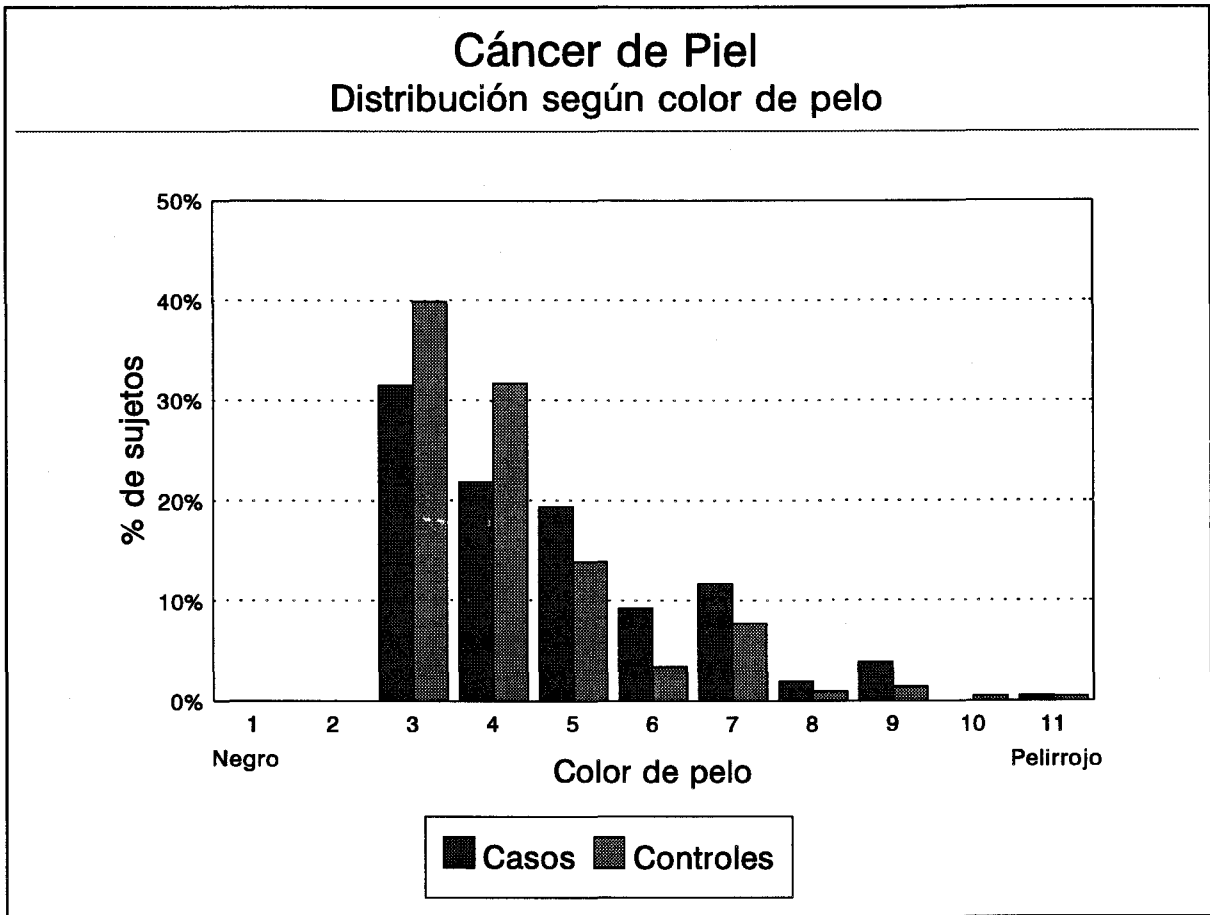


GRAFICO 7

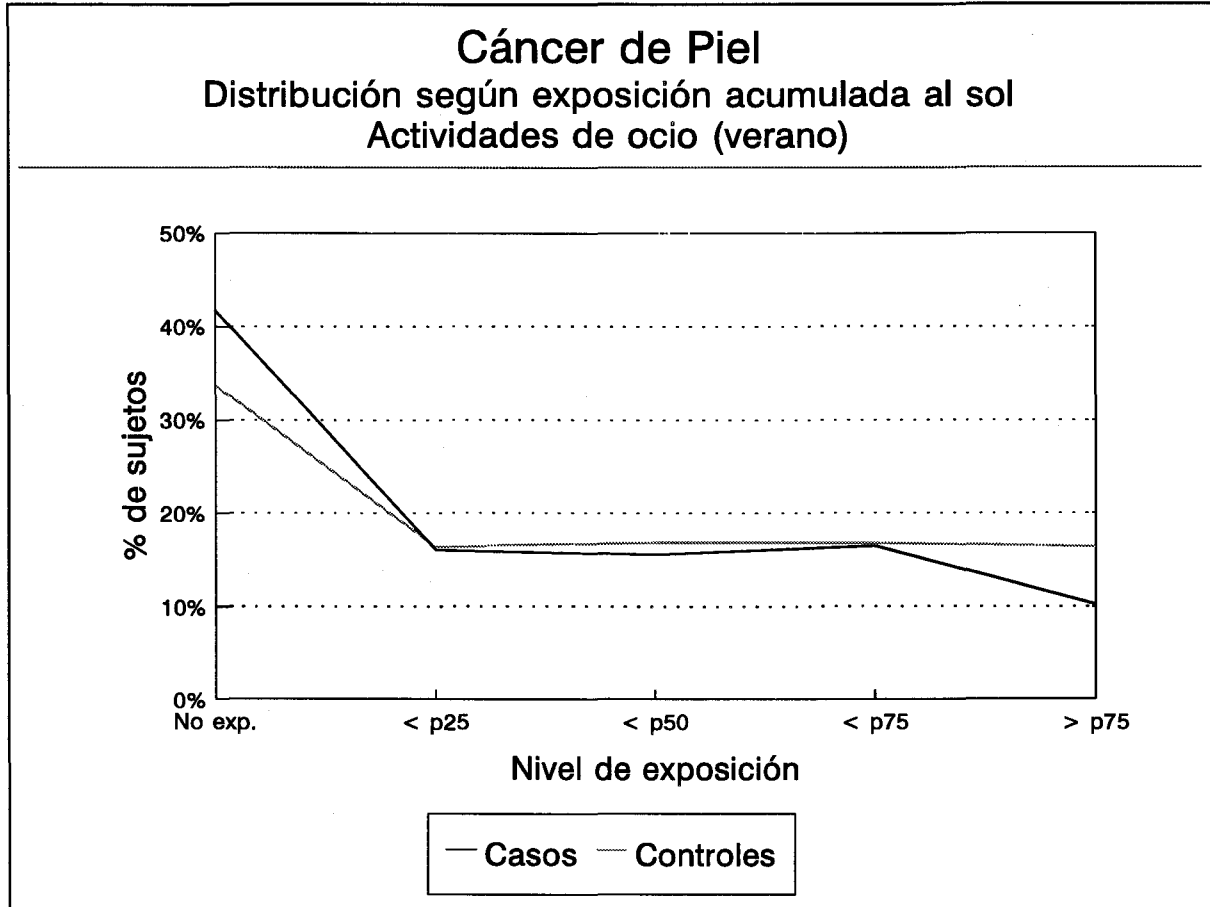


GRAFICO 8

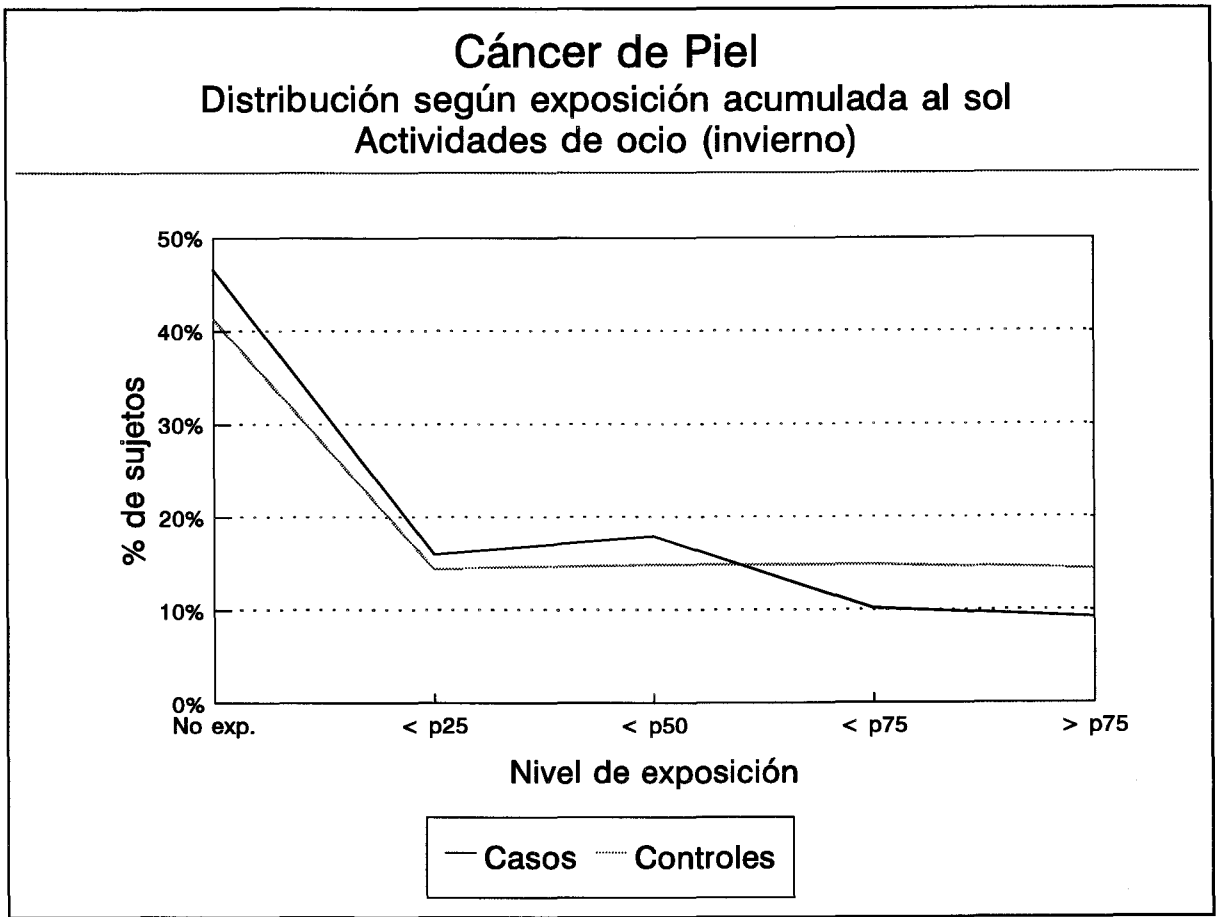


GRAFICO 9

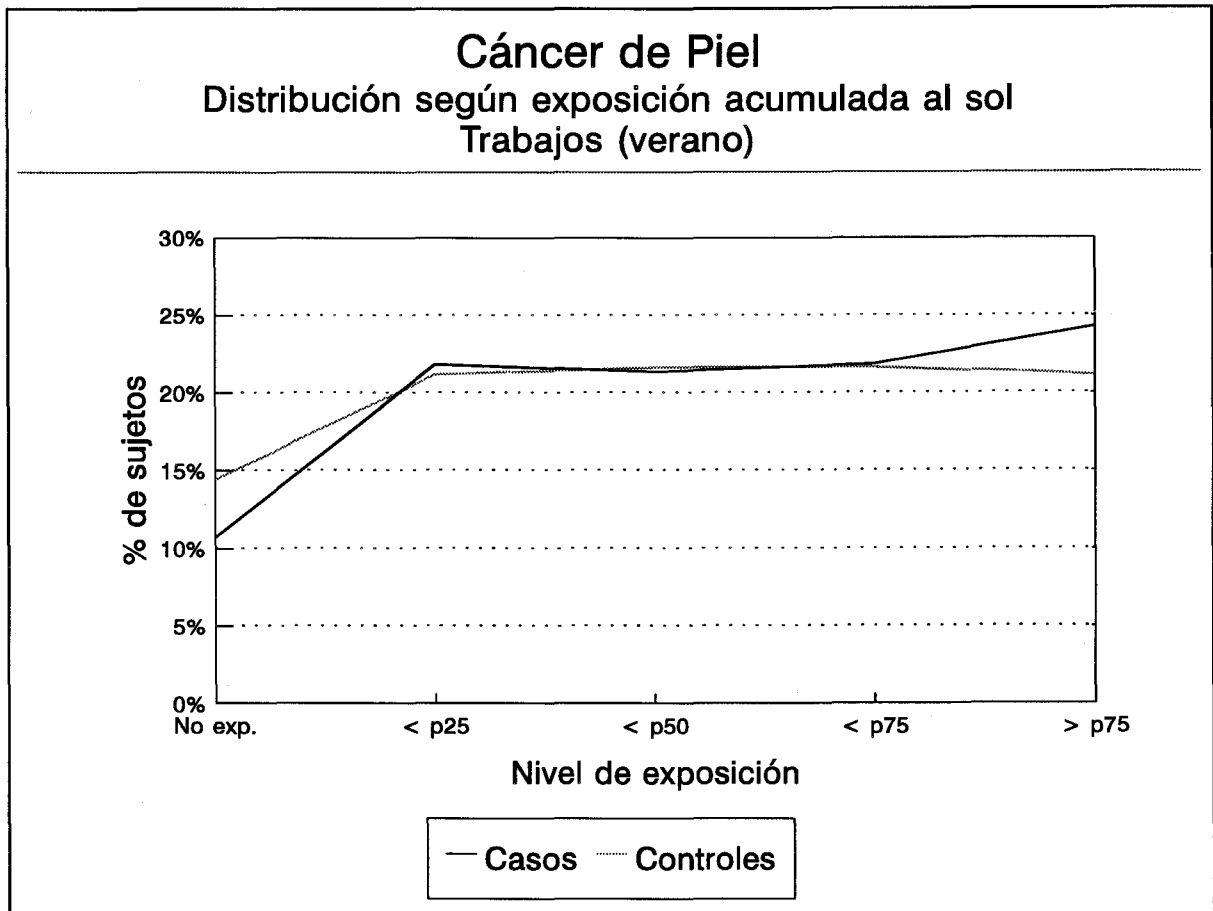




GRAFICO 10

### Cáncer de Piel

Distribución según exposición acumulada al sol  
Trabajos (invierno)

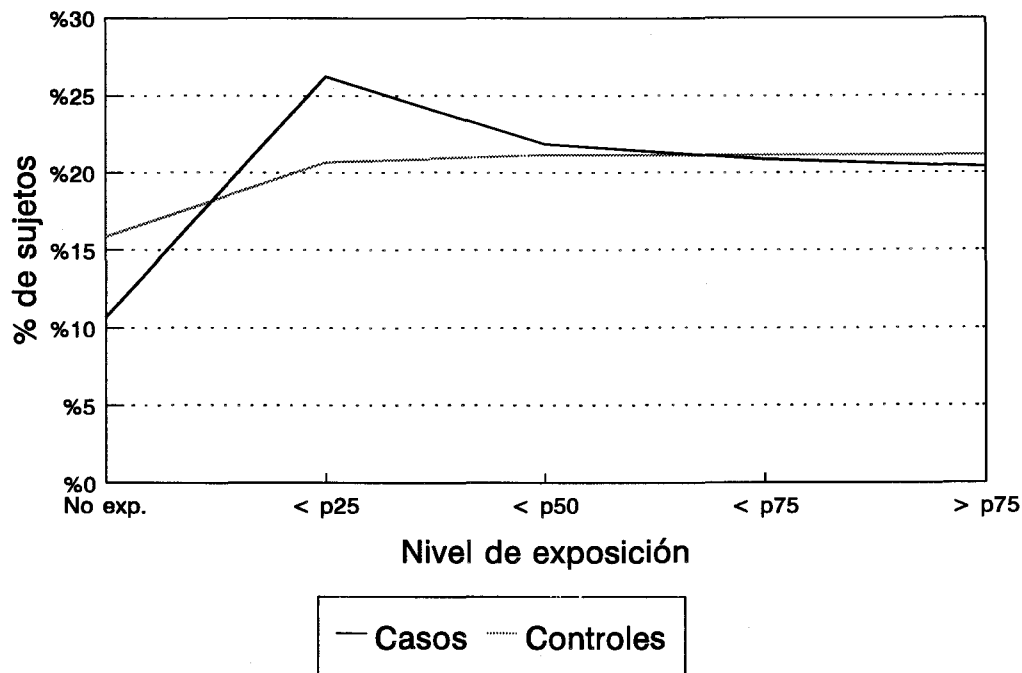


GRAFICO 11

### Cáncer de Piel

Distribución según edad de 1ª quemadura solar

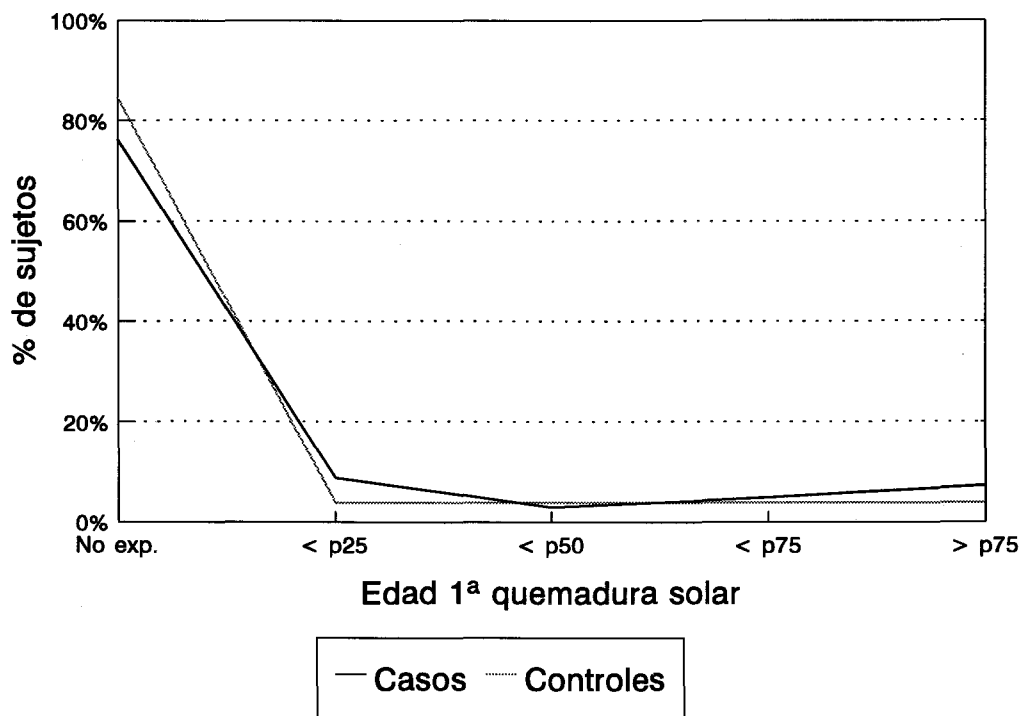


GRAFICO 12

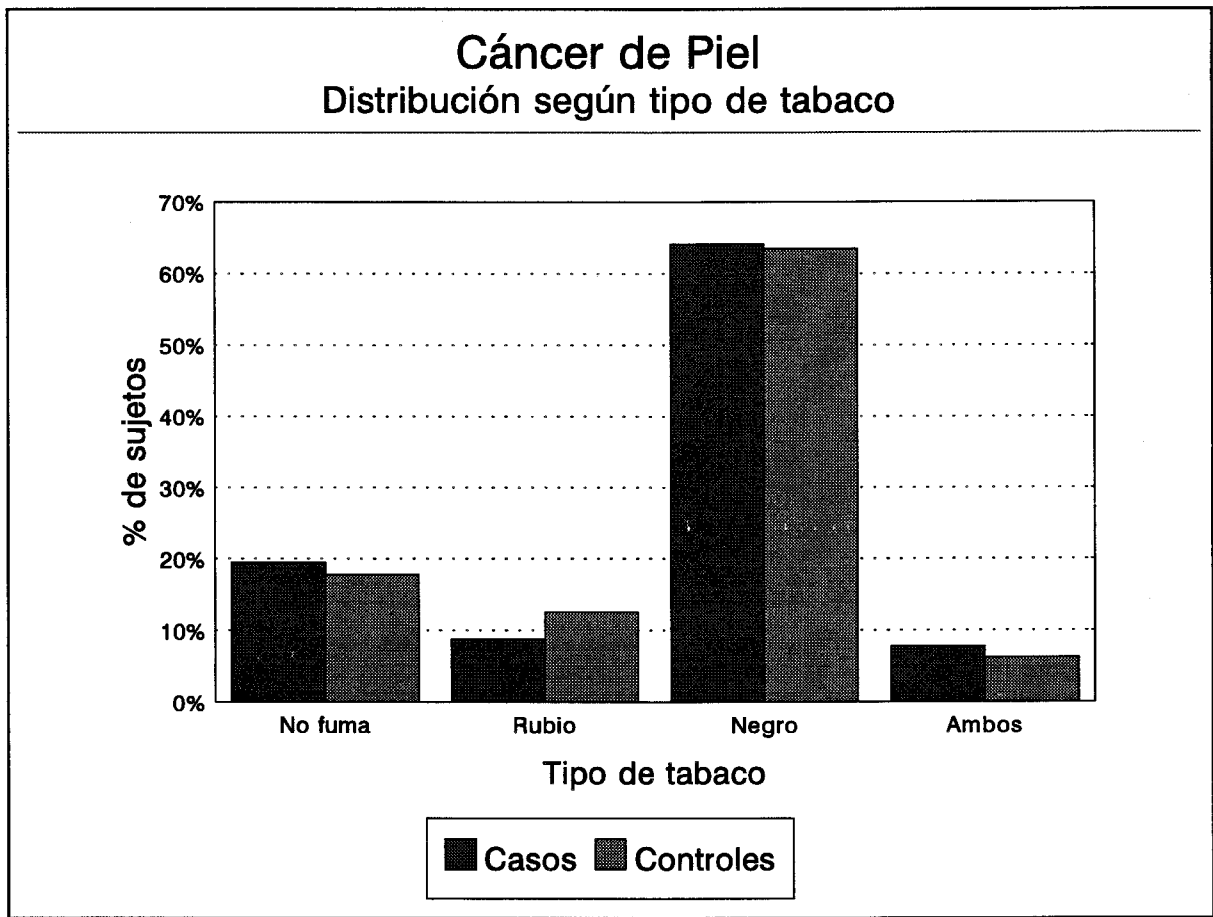


GRAFICO 13

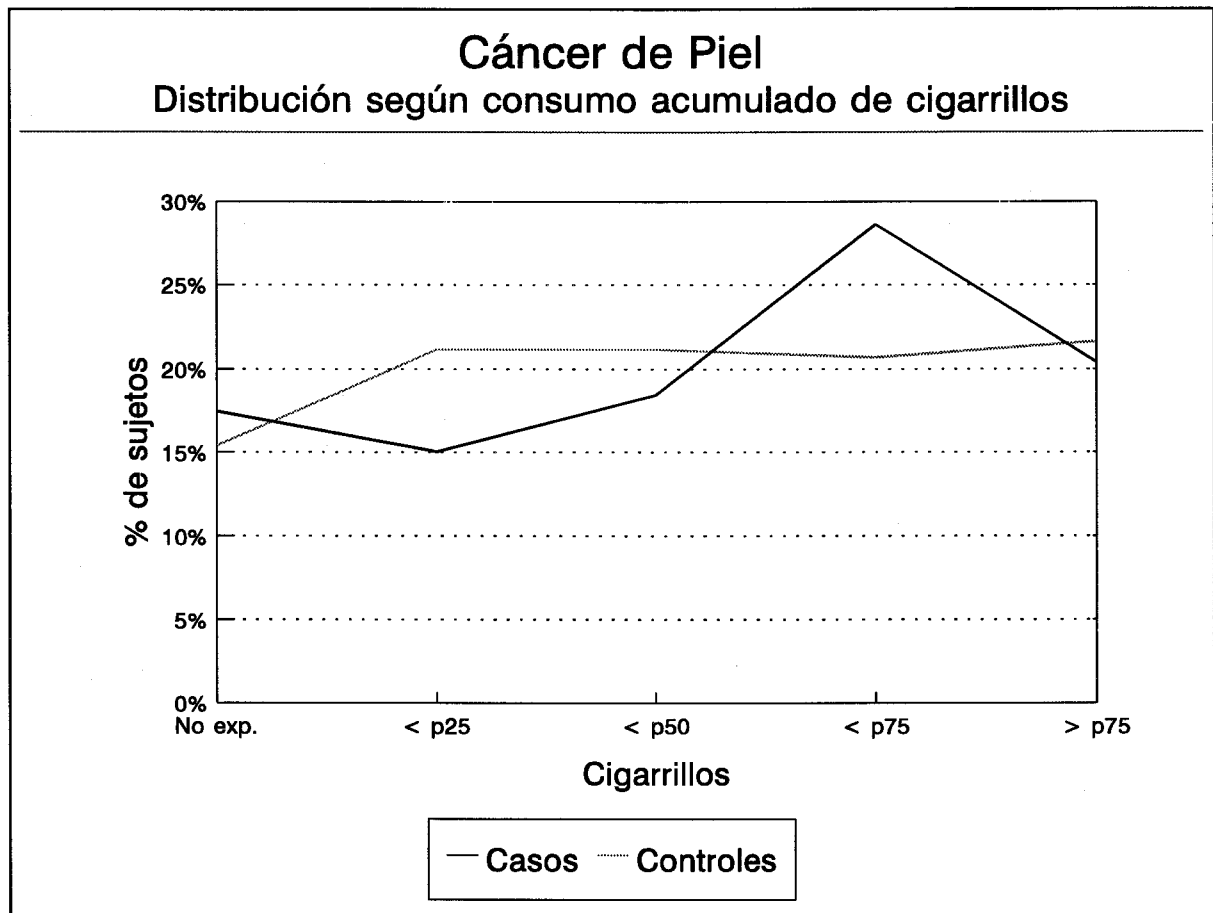


GRAFICO 14

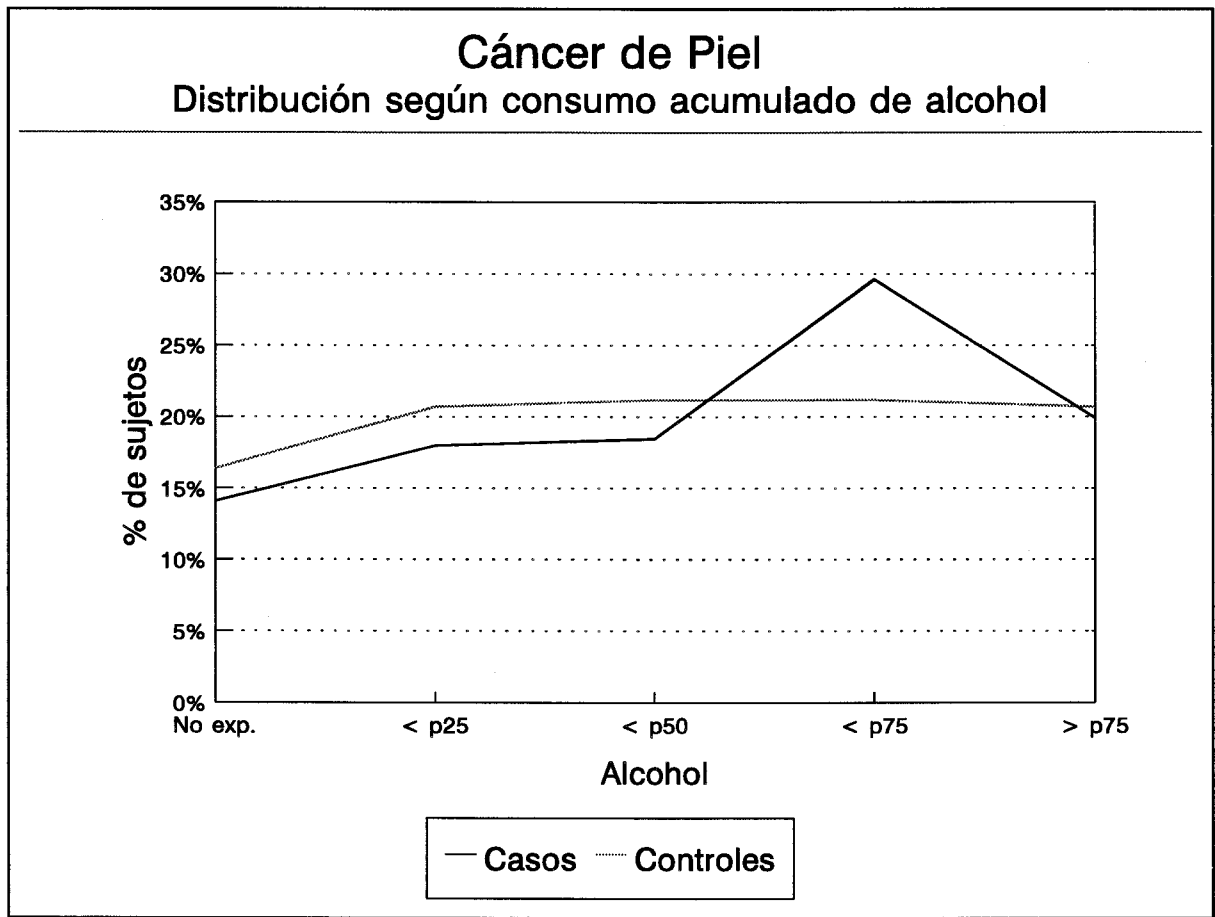


GRAFICO 16

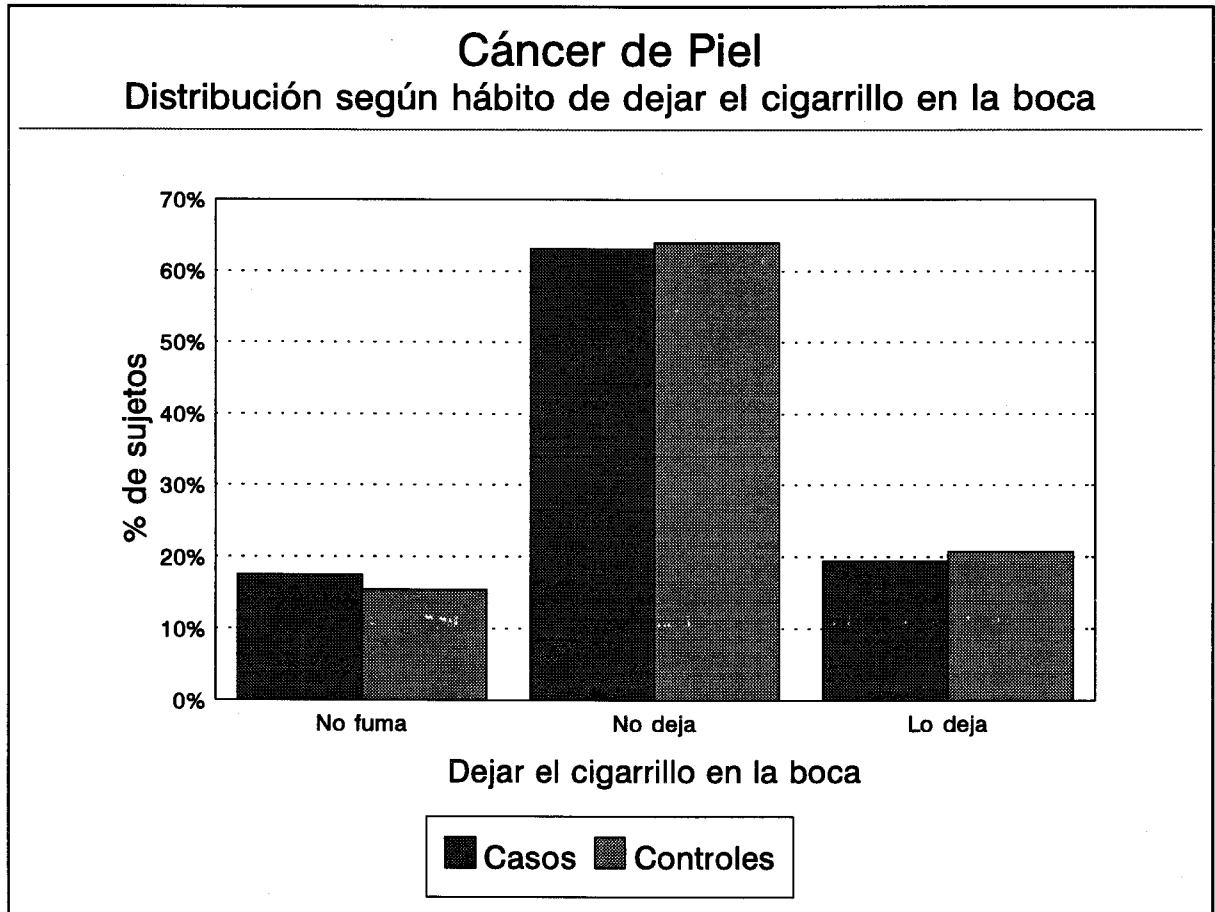


GRAFICO 16

### Cáncer de Piel Distribución según años de estudios

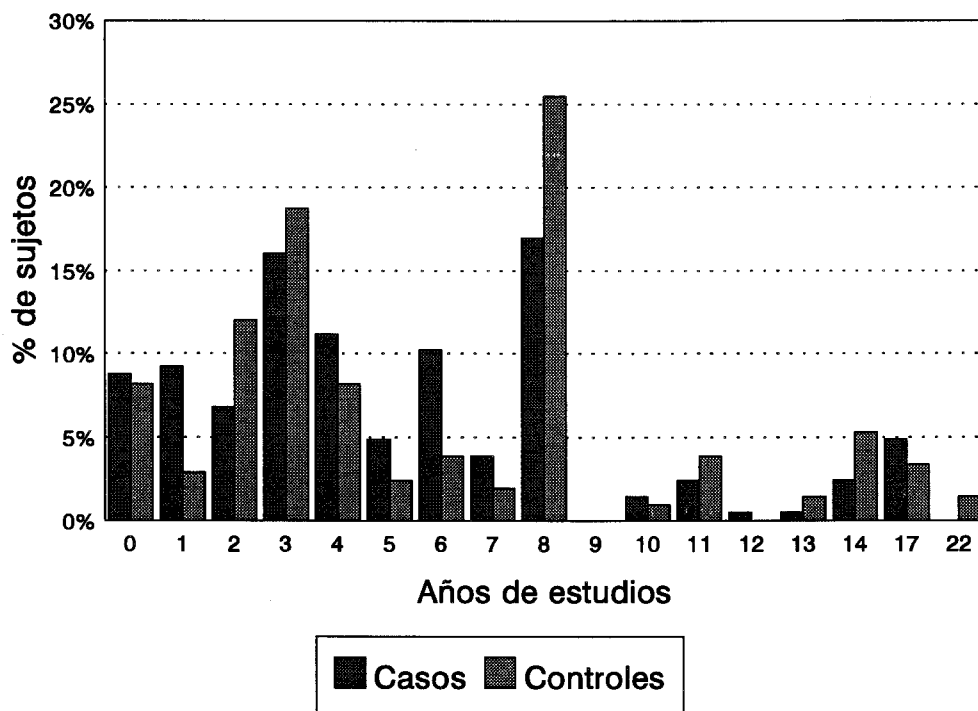


GRAFICO 17

### Cáncer de Piel Distribución según años de estudios

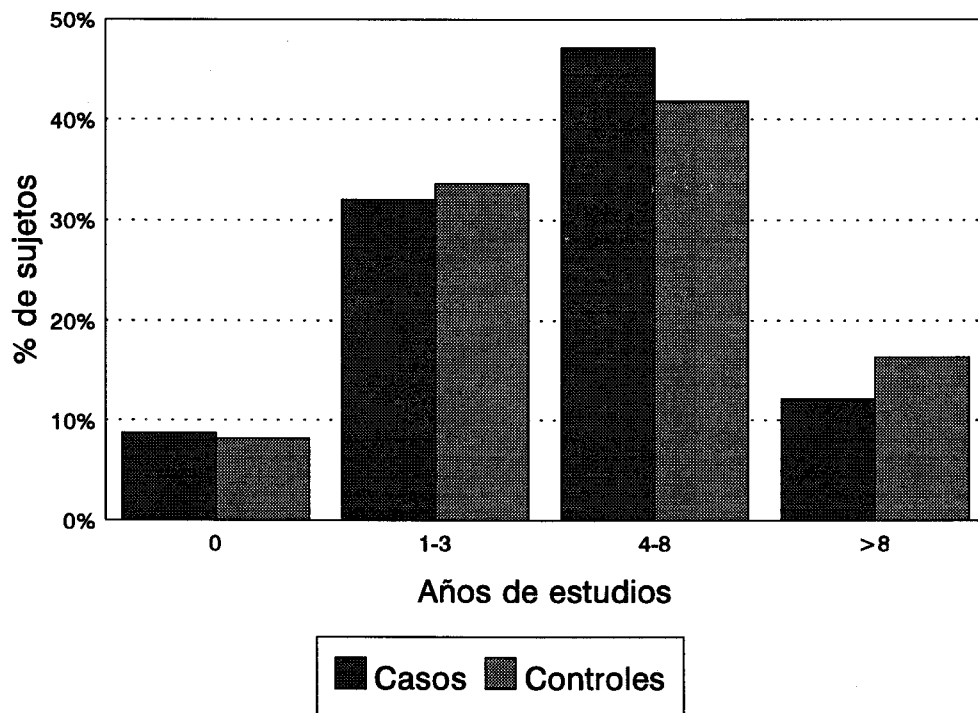


GRAFICO 18

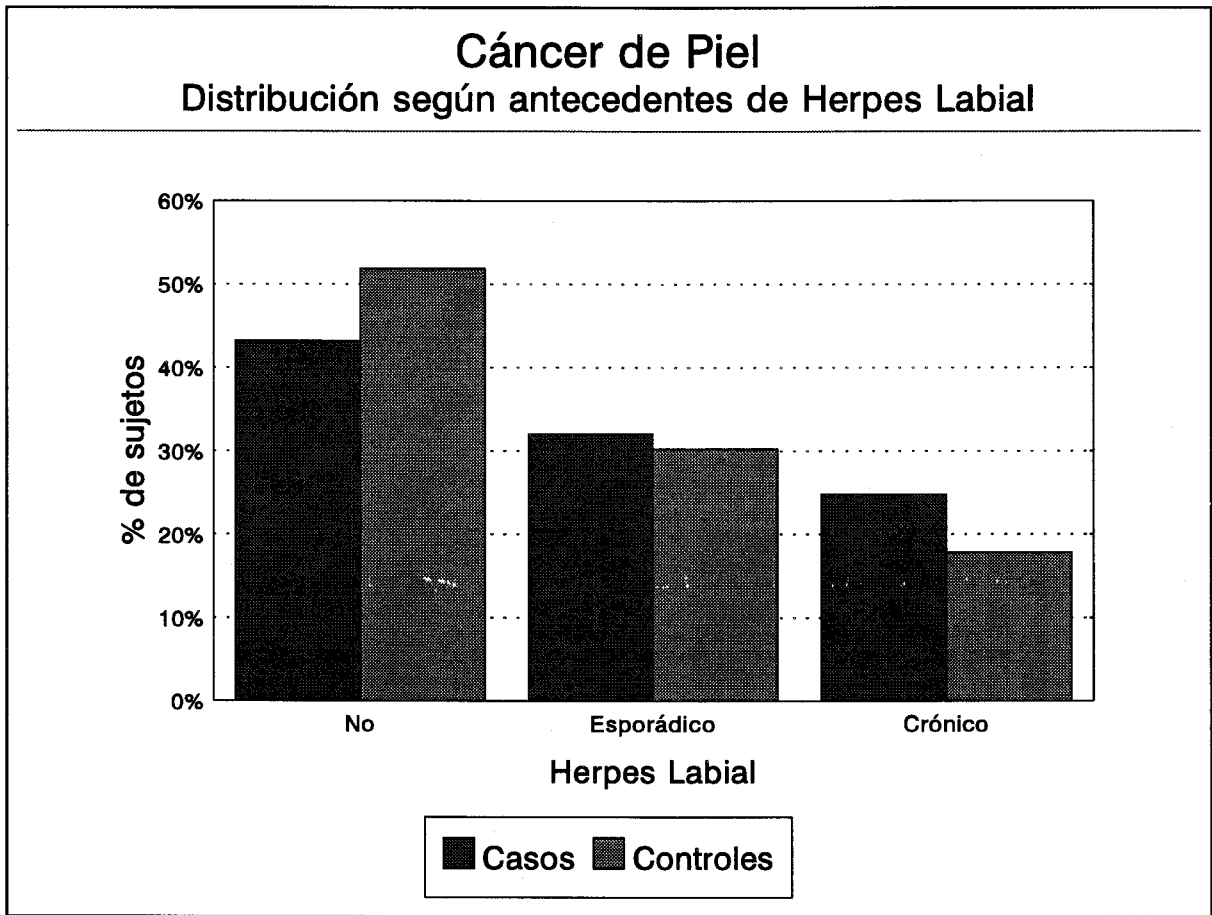


GRAFICO 19

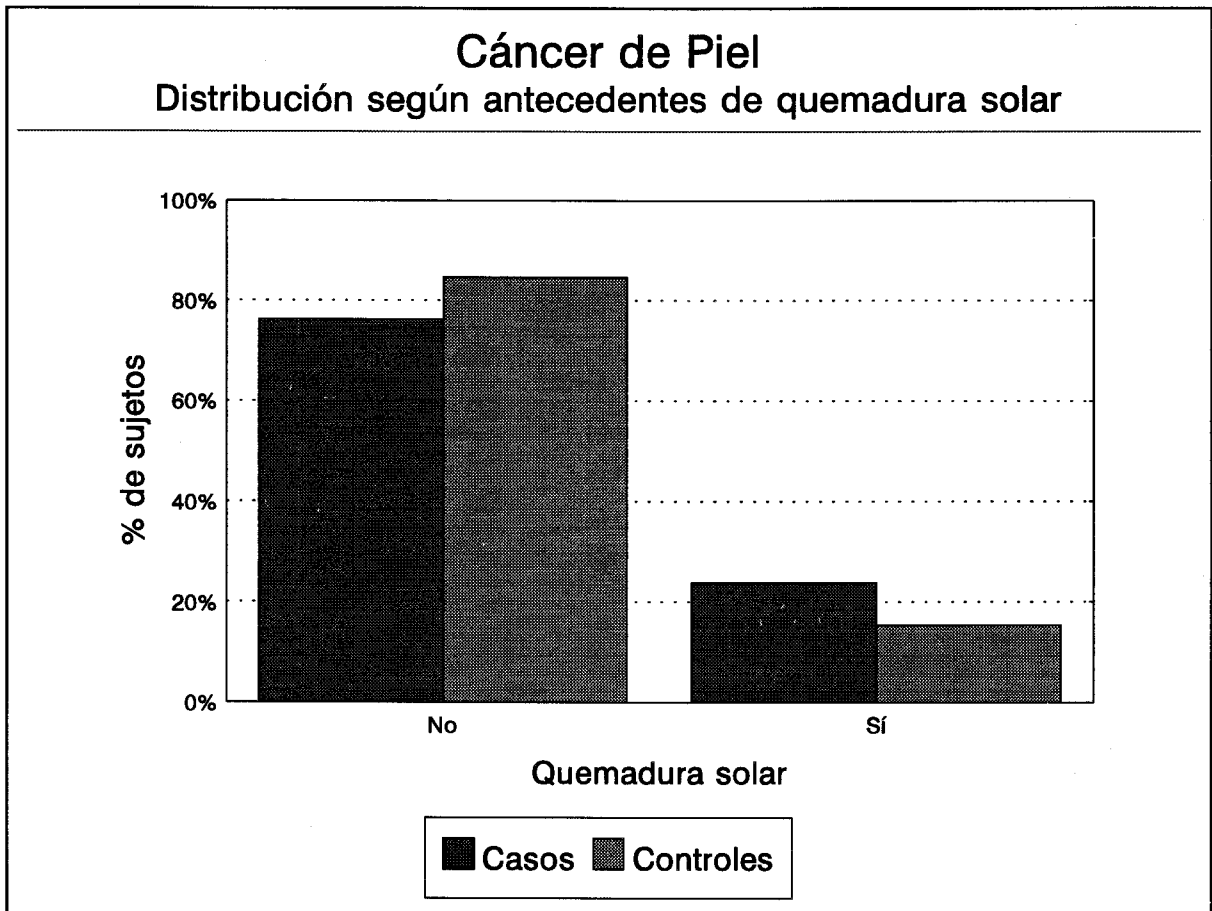


GRAFICO 20

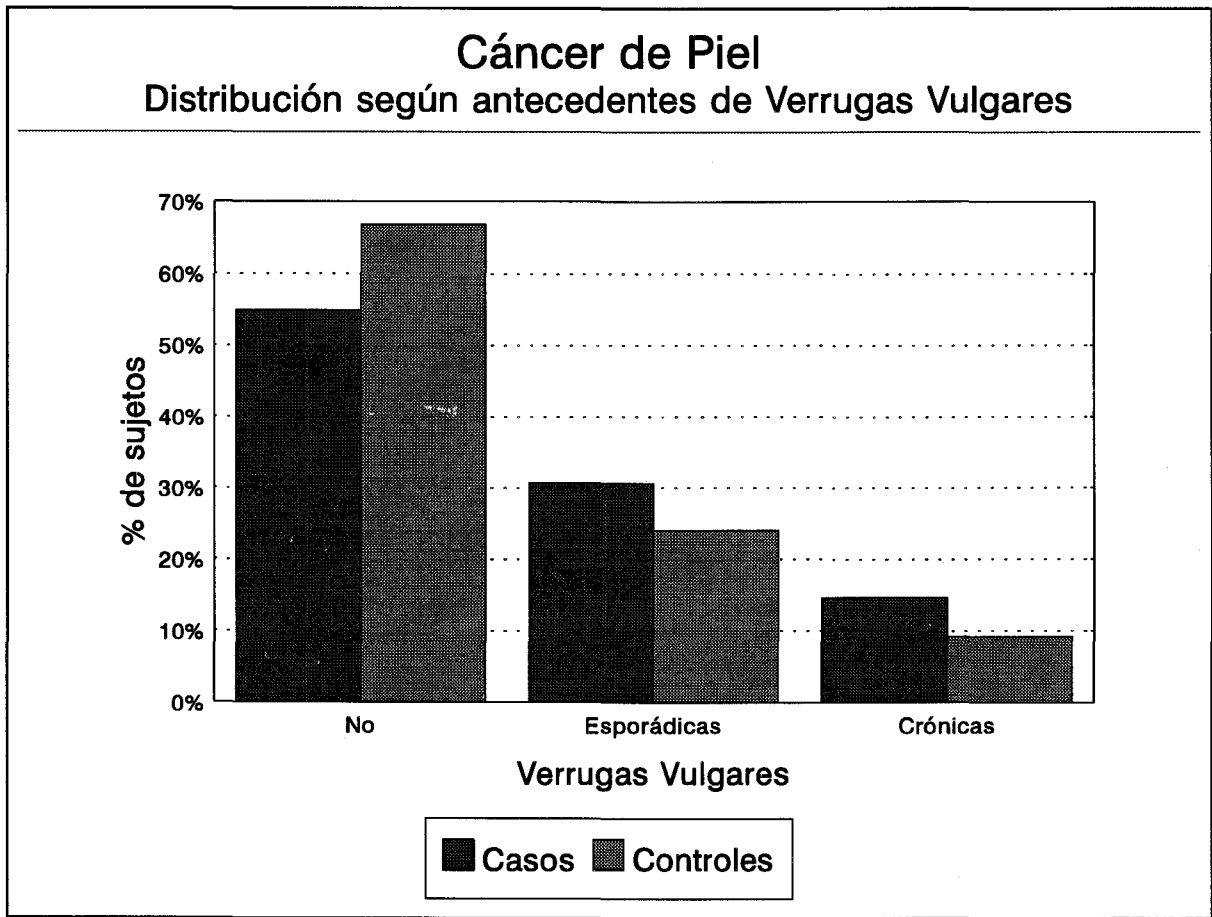


GRAFICO 21

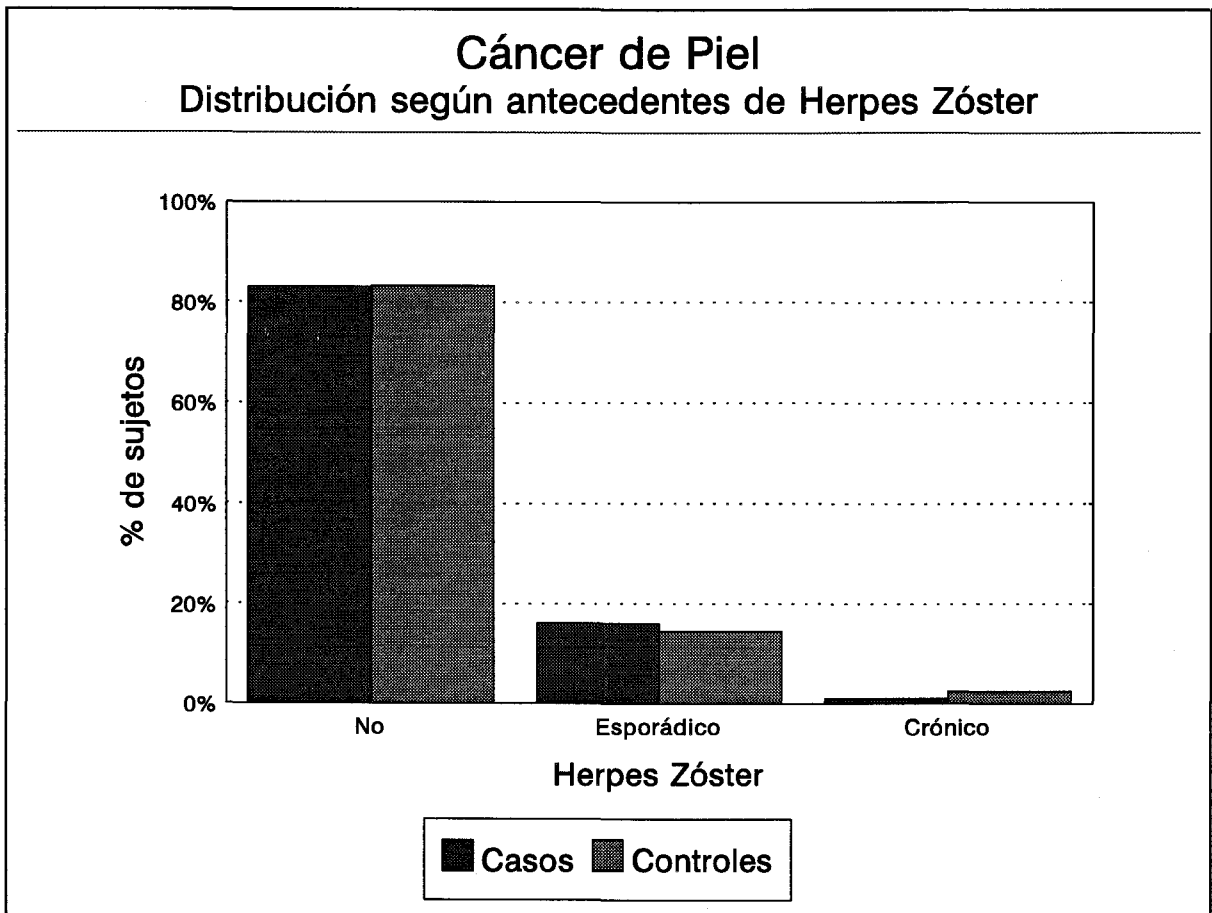


GRAFICO 22

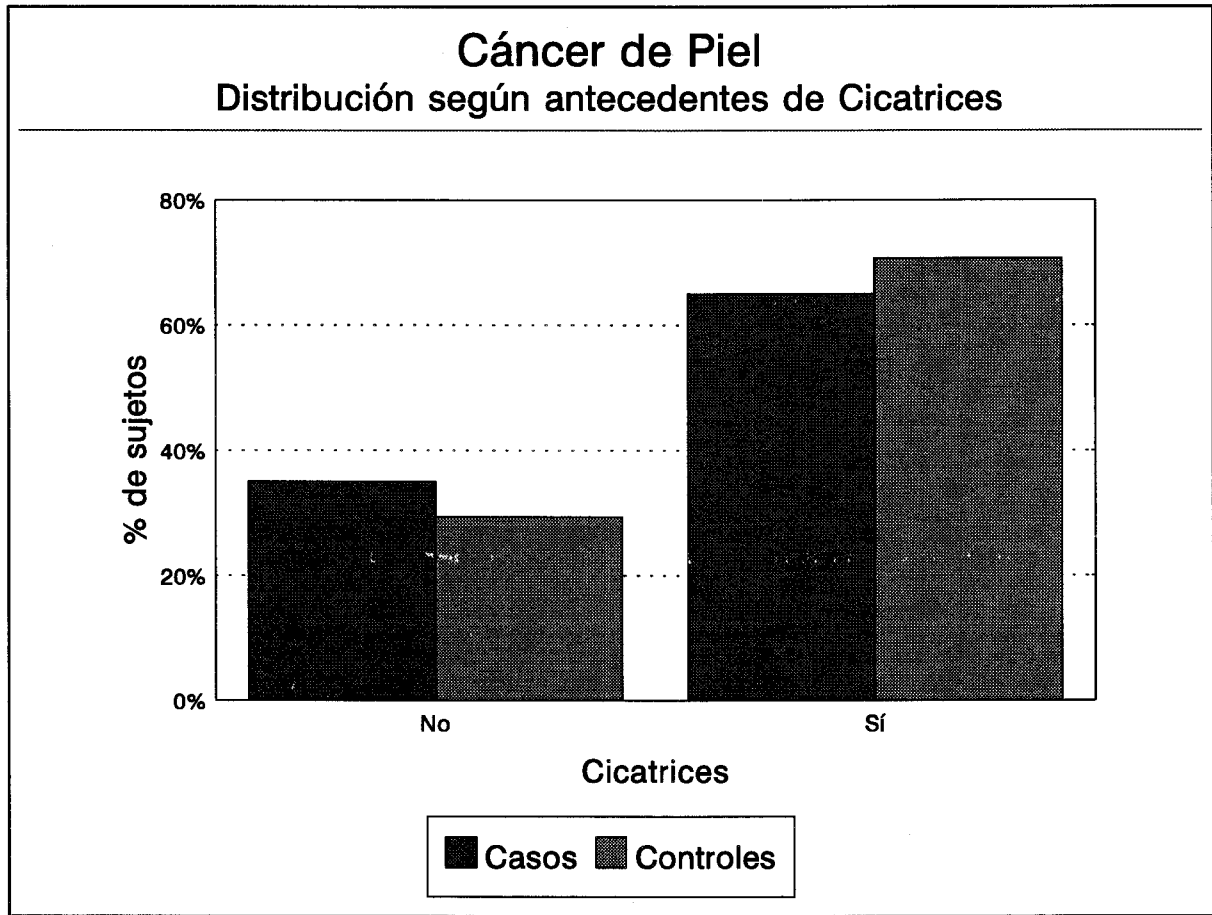


GRAFICO 23

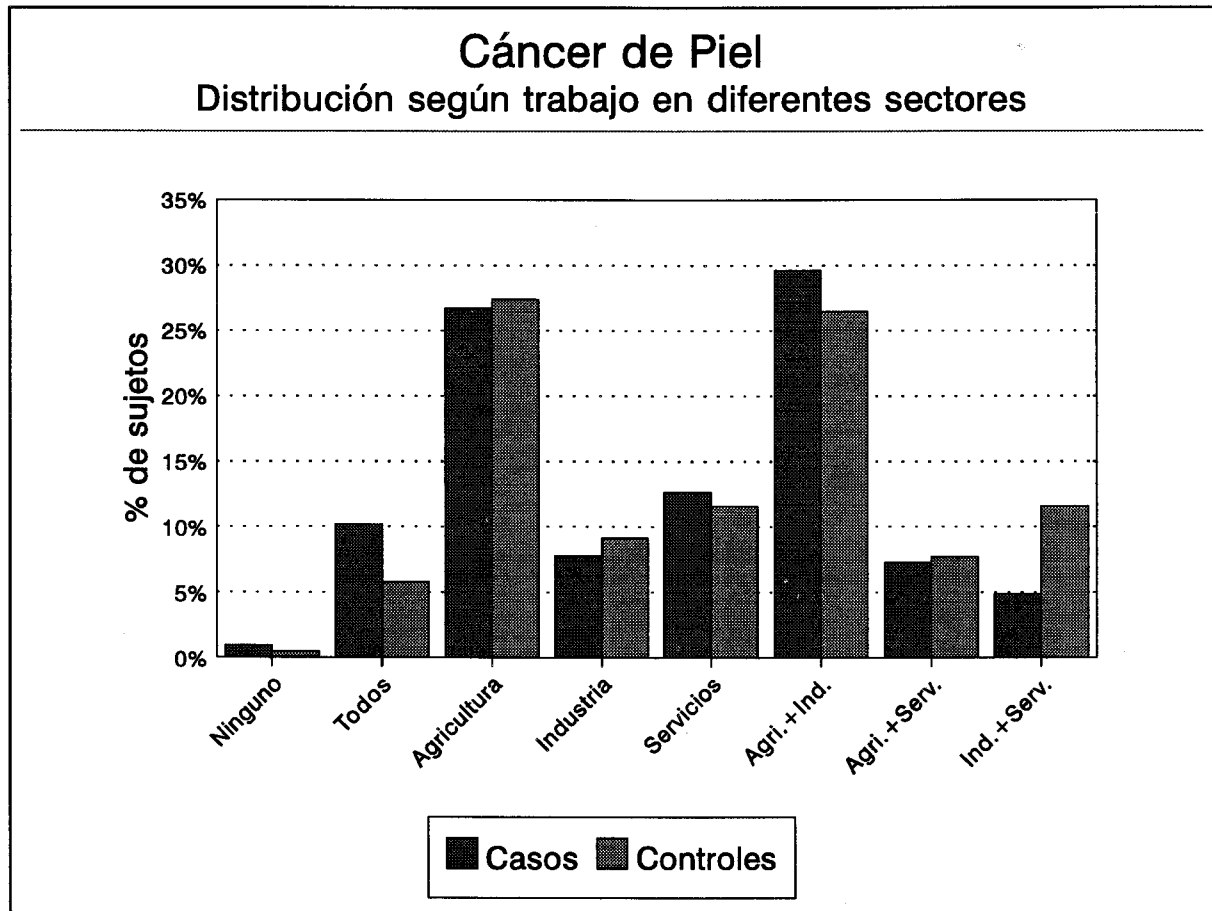


GRAFICO 24

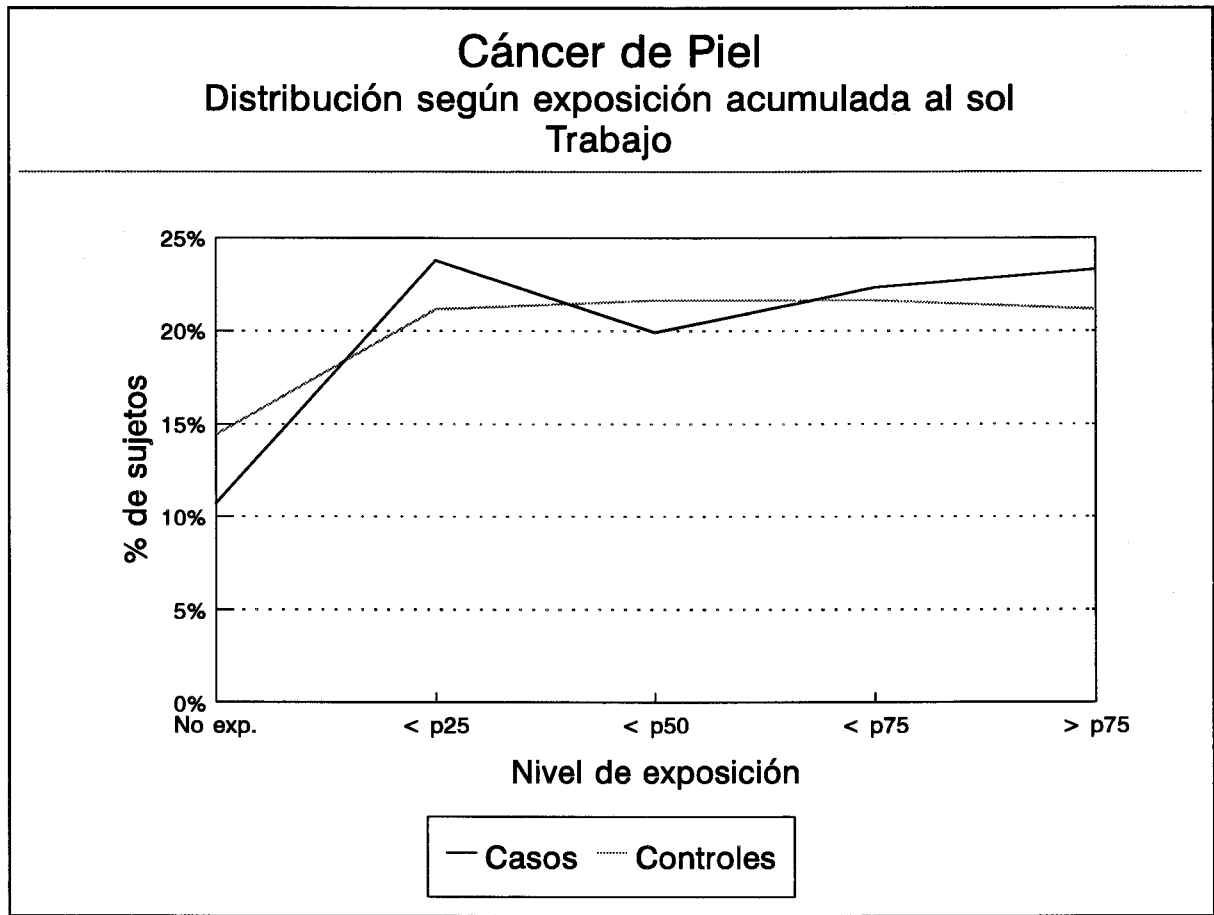


GRAFICO 25

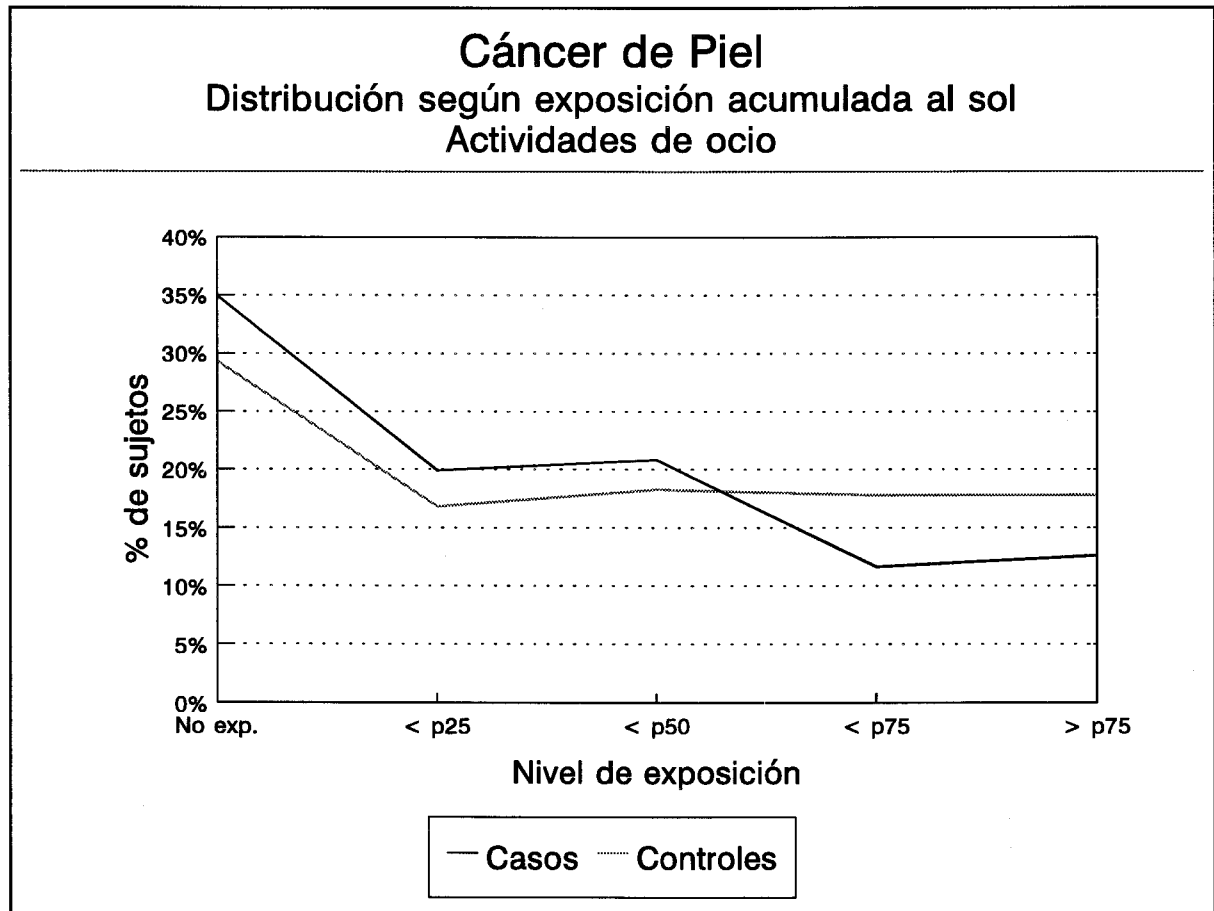




TABLA 37. Cáncer de Labio. Cuartiles de Sol de Ocio Total en controles expuestos.

Sol de Ocio Total	
Primer Cuartil (p25)	1.155
Segundo Cuartil (p50)	4.530
Tercer Cuartil (p75)	14.330

TABLA 38. Cáncer de Labio. Cuartiles de Sol de Ocio en Verano en controles expuestos.

Sol de Ocio en Verano	
Primer Cuartil (p25)	1.0075
Segundo Cuartil (p50)	4.2250
Tercer Cuartil (p75)	12.0925

TABLA 39. Cáncer de Labio. Cuartiles de Sol de Ocio en Invierno en controles expuestos.

Sol de Ocio en Invierno	
Primer Cuartil (p25)	0.270
Segundo Cuartil (p50)	1.140
Tercer Cuartil (p75)	4.135

TABLA 40. Cáncer de Labio. Cuartiles de Sol de Trabajos Total en controles expuestos.

Sol de Trabajos Total	
Primer Cuartil (p25)	42.6425
Segundo Cuartil (p50)	83.0750
Tercer Cuartil (p75)	176.8350

TABLA 41. Cáncer de Labio. Cuartiles de Sol de Trabajo en Verano en controles expuestos.

Sol de Trabajo en Verano	
Primer Cuartil (p25)	35.3725
Segundo Cuartil (p50)	68.610
Tercer Cuartil (p75)	122.580

TABLA 42. Cáncer de Labio. Cuartiles de Sol de Trabajo en Invierno en controles expuestos.

Sol de Trabajo en Invierno	
Primer Cuartil (p25)	6.030
Segundo Cuartil (p50)	10.690
Tercer Cuartil (p75)	40.530

TABLA 43. Cáncer de Labio. Cuartiles de Edad de 1ª Quemadura Solar controles expuestos.

Edad de 1ª Quemadura Solar	
Primer Cuartil (p25)	20
Segundo Cuartil (p50)	27
Tercer Cuartil (p75)	34

TABLA 44. Cáncer de Labio. Cuartiles de CC Etanol consumidos en controles expuestos.

CC Etanol consumidos	
Primer Cuartil (p25)	217280.8
Segundo Cuartil (p50)	415606.1
Tercer Cuartil (p75)	853114.5

TABLA 45. Cáncer de Labio. Cuartiles de N° de Cigarrillos consumidos en controles expuestos.

N° de Cigarrillos consumidos	
Primer Cuartil (p25)	135560.0
Segundo Cuartil (p50)	274540.0
Tercer Cuartil (p75)	455402.5

TABLA 46. CANCER DE LABIO

SOL OCIO VERANO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	85	35.56	41	39.05	126	36.63
Expuestos	154	64.44	64	60.95	218	63.37
TOTAL	239	100.00	105	100.00	344	100.00
0 (No expuestos)	85	35.56	41	39.05	126	36.63
1 (<P25)	38	15.90	19	18.10	57	16.57
2 (<P50)	39	16.32	24	22.86	63	18.31
3 (<P75)	39	16.32	15	14.29	54	15.70
4 (>P75)	38	15.90	6	5.71	44	12.79

TABLA 47. CANCER DE LABIO

SOL OCIO INVIERNO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	106	44.35	49	46.67	155	45.06
Expuestos	133	55.65	56	53.33	189	54.94
TOTAL	239	100.00	105	100.00	344	100.00
0 (No expuestos)	106	44.35	49	46.67	155	45.06
1 (<P25)	33	13.81	26	24.76	59	17.15
2 (<P50)	33	13.81	19	18.10	52	15.12
3 (<P75)	34	14.23	6	5.71	40	11.63
4 (>P75)	33	13.81	5	4.76	38	11.05

TABLA 48. CANCER DE LABIO

SOL DE TRABAJO VERANO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	37	15.48	1	0.95	38	11.05
Expuestos	202	84.52	104	99.05	306	88.95
<b>TOTAL</b>	<b>239</b>	<b>100</b>	<b>105</b>	<b>100</b>	<b>344</b>	<b>100</b>
0 (No expuestos)	37	15.48	1	0.95	38	11.05
1 (<P25)	50	20.92	21	20.00	71	20.64
2 (<P50)	51	21.34	29	27.62	80	23.26
3 (<P75)	51	21.34	23	21.90	74	21.51
4 (>P75)	50	20.92	31	29.52	81	23.55

TABLA 49. CANCER DE LABIO

SOL DE TRABAJO INVIERNO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	40	16.74	1	0.95	41	11.92
Expuestos	199	83.26	104	99.05	303	88.08
<b>TOTAL</b>	<b>239</b>	<b>100.00</b>	<b>105</b>	<b>100.00</b>	<b>344</b>	<b>100.00</b>
0 (No expuestos)	40	16.74	1	0.95	41	11.92
1 (<P25)	49	20.50	25	23.81	74	21.51
2 (<P50)	50	20.92	37	35.24	87	25.29
3 (<P75)	50	20.92	22	20.95	72	20.93
4 (>P75)	50	20.92	20	19.05	70	20.35

TABLA 50. CANCER DE LABIO

N° Quemaduras	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	203	84.94	99	94.29	302	87.79
Expuestos	36	15.06	6	5.71	42	12.21
<b>TOTAL</b>	<b>239</b>	<b>100.00</b>	<b>105</b>	<b>100.00</b>	<b>344</b>	<b>100.00</b>
0 (No expuestos)	203	84.94	99	94.29	302	87.79
1 (<P25)	6	2.51	1	0.95	7	2.03
2 (<P50)	11	4.60	1	0.95	12	3.49
3 (<P75)	10	4.18	-	-	10	2.91
4 (>P75)	9	3.77	4	3.81	13	3.78

TABLA 51. CANCER DE LABIO

Alcohol (cc etanol)	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	39	16.32	3	2.86	42	12.21
Expuestos	200	83.68	102	97.14	302	87.79
<b>TOTAL</b>	<b>239</b>	<b>100.00</b>	<b>105</b>	<b>100.00</b>	<b>344</b>	<b>100.00</b>
0 (No expuestos)	39	16.32	3	2.86	42	12.21
1 (<P25)	50	20.92	17	16.19	67	19.48
2 (<P50)	50	20.92	26	24.76	76	22.09
3 (<P75)	50	20.92	33	31.43	83	24.13
4 (>P75)	50	20.92	26	24.76	76	22.09

TABLA 52. CANCER DE LABIO

Cigarrillos	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
No expuestos	39	16.32	2	1.90	41	11.92
Expuestos	200	83.68	103	98.10	303	88.08
TOTAL	239	100.00	105	100.00	344	100.00
0 (No expuestos)	39	16.32	2	1.90	41	11.92
1 (<P25)	48	20.08	12	11.43	60	17.44
2 (<P50)	51	21.34	25	23.81	76	22.09
3 (<P75)	51	21.34	38	36.19	89	25.87
4 (>P75)	50	20.92	28	26.67	78	22.67



TABLA 53. CANCER DE LABIO

Años de estudios	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0	18	7.53	23	21.90	41	11.92
1	6	2.51	4	3.81	10	2.91
2	31	12.97	6	5.71	37	10.76
3	46	19.25	43	40.95	89	25.87
4	19	7.95	2	1.90	21	6.10
5	6	2.51	3	2.86	9	2.62
6	9	3.77	3	2.86	12	3.49
7	4	1.67	3	2.86	7	2.03
8	64	26.78	15	14.29	79	22.97
9	-	-	-	-	-	-
10	3	1.26	-	-	3	0.87
11	8	3.35	1	0.95	9	2.62
12	-	-	-	-	-	-
13	4	1.67	1	0.95	5	1.45
14	11	4.60	-	-	11	3.20
17	7	2.93	-	-	7	2.03
22	3	1.26	1	0.95	4	1.16
<b>TOTAL</b>	<b>239</b>	<b>100</b>	<b>105</b>	<b>100</b>	<b>344</b>	<b>100</b>

TABLA 54. CANCER DE LABIO

OJOS	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
1 (Negro-Marrón oscuro)	95	39.75	16	15.24	111	32.27
2 (Marrón claro-Verde)	76	31.80	50	47.62	126	36.63
3 (Azul-Gris)	68	28.45	39	37.14	107	31.10
TOTAL	239	100	105	100	344	100

TABLA 55. CANCER DE LABIO

PELO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
1	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-
3	97	40.59	46	43.81	143	41.57
4	78	32.64	20	19.05	98	28.49
5	30	12.55	19	18.10	49	14.24
6	9	3.77	-	-	9	2.62
7	18	7.53	14	13.33	32	9.30
8	2	0.84	-	-	2	0.58
9	3	1.26	6	5.71	9	2.62
10	1	0.42	-	-	1	0.29
11	1	0.42	-	-	1	0.29
<b>TOTAL</b>	<b>239</b>	<b>100</b>	<b>105</b>	<b>100</b>	<b>344</b>	<b>100</b>

TABLA 56. CANCER DE LABIO

PELO	CASOS	CONTROLES
1 (1-5)	85	205
2 (6-11)	20	34
<b>TOTAL</b>	<b>205</b>	<b>239</b>

TABLA 57. CANCER DE LABIO

FOTOTIPO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
1 (Sensible)	41	17.15	37	35.24	78	22.67
2	111	46.44	34	32.38	145	42.10
3	44	18.41	14	13.33	58	16.86
4 (Resistente)	42	17.57	20	19.05	62	18.02
9						
TOTAL	239	100	105	100	344	100

TABLA 58. CANCER DE LABIO

QUEMADURA SOLAR	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no)	203	84.94	99	94.29	302	87.79
1 (sí)	36	15.06	6	5.71	42	12.21
TOTAL	239	100	105	100	344	100

TABLA 59. CANCER DE LABIO

HERPES LABIAL	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no)	127	53.14	40	38.10	167	48.55
1 (esporádico)	71	29.71	38	36.19	109	31.69
2 (crónico)	41	17.15	27	25.71	68	19.77
TOTAL	239	100	105	100	344	100

TABLA 60. CANCER DE LABIO

HERPES ZOSTER	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no)	198	82.85	90	85.71	288	83.72
1 (esporádico)	36	15.06	14	13.33	52	14.53
2 (crónico)	5	2.09	1	0.95	6	1.74
TOTAL	239	100	105	100	344	100

TABLA 61. CANCER DE LABIO

VERRUGAS VULGARES	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no)	158	66.11	48	45.71	206	59.88
1 (esporádico)	56	23.43	39	37.14	95	27.62
2 (crónico)	25	10.46	18	17.14	43	12.50
TOTAL	239	100	105	100	344	100

TABLA 62. CANCER DE LABIO

CICATRICES	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no)	71	29.71	32	30.48	103	29.94
1 (sí)	168	70.29	73	69.52	241	70.06
TOTAL	239	100	105	100	344	100

TABLA 63. CANCER DE LABIO

TRABAJO AGRICOLA	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no)	79	33.05	15	14.29	94	27.33
1 (sí)	160	66.95	90	85.71	250	72.67
TOTAL	239	100	105	100	344	100

TABLA 64. CANCER DE LABIO

TIPO TABACO	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (No fuma)	46	19.25	3	2.86	49	14.24
1 (Sólo Rubio)	35	14.64	6	5.71	41	11.92
2 (Sólo Negro)	143	59.83	91	86.67	234	68.02
3 (Ambos)	15	6.28	5	4.76	20	5.81
TOTAL	239	100	105	100	344	100

TABLA 65. CANCER DE LABIO

DEJAR CIGARRILLO EN BOCA	CONTROLES		CASOS		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0 (no+ NO FUMADORES!!)	191	79.92	55	52.38	246	71.51
1 (sí)	48	20.08	50	47.62	98	28.49
TOTAL	239	100	105	100	344	100

GRAFICO 26

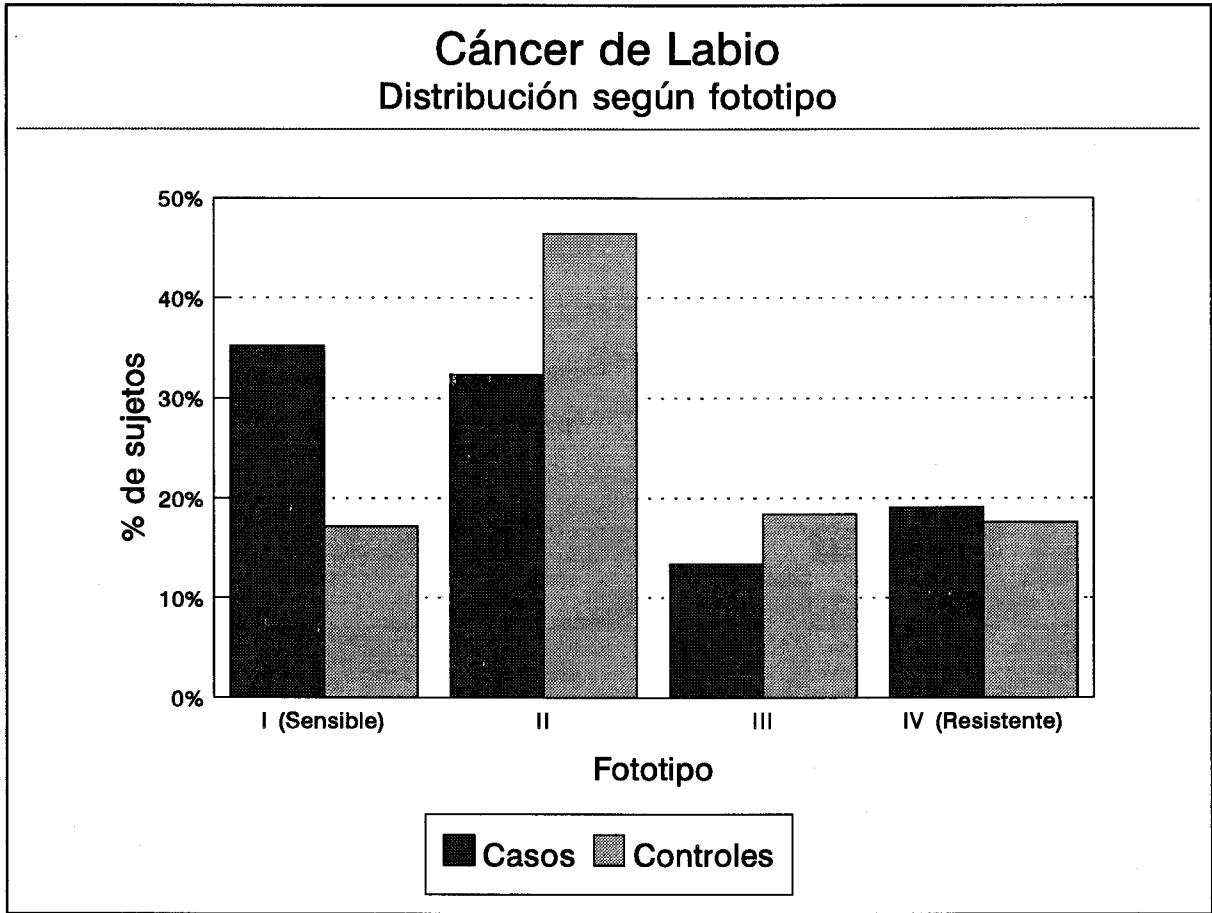


GRAFICO 27

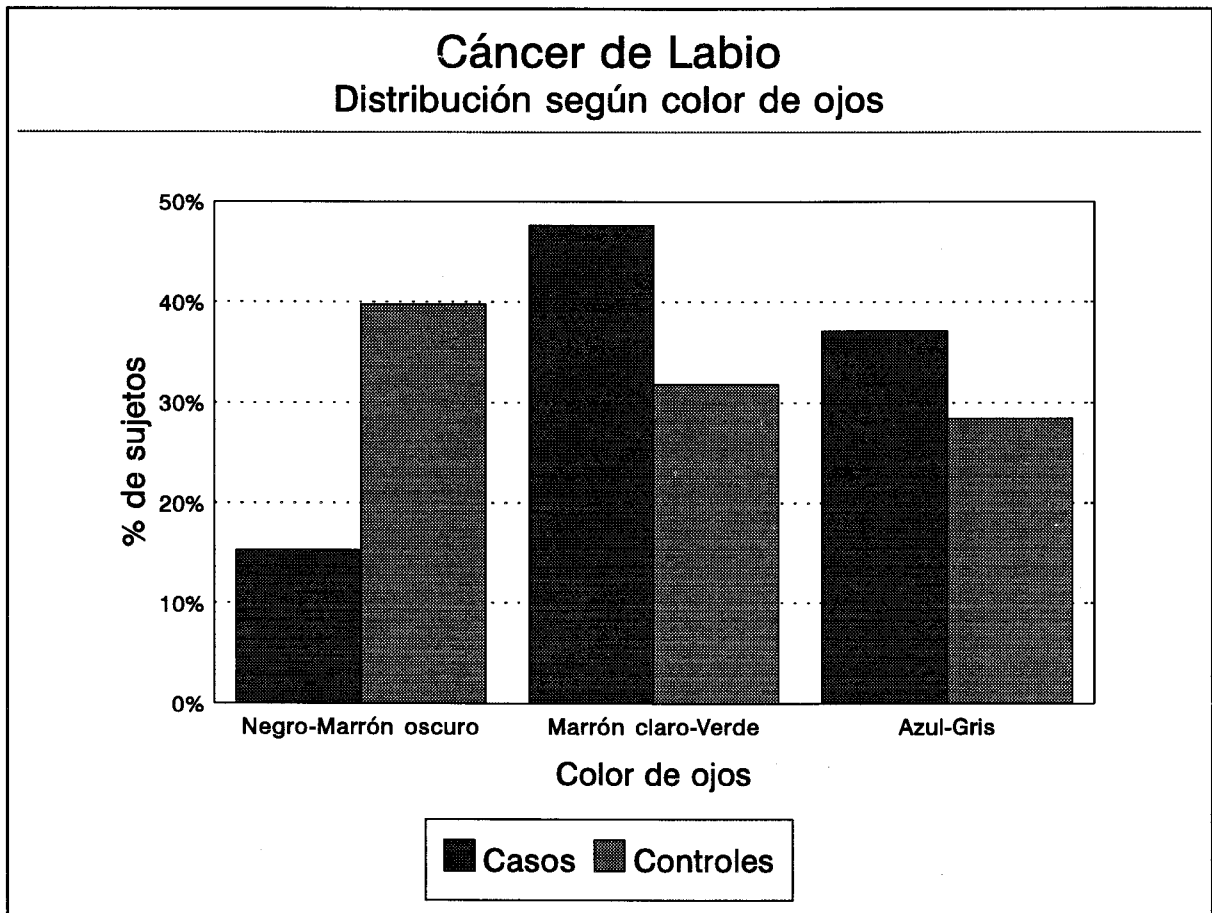




GRAFICO 28

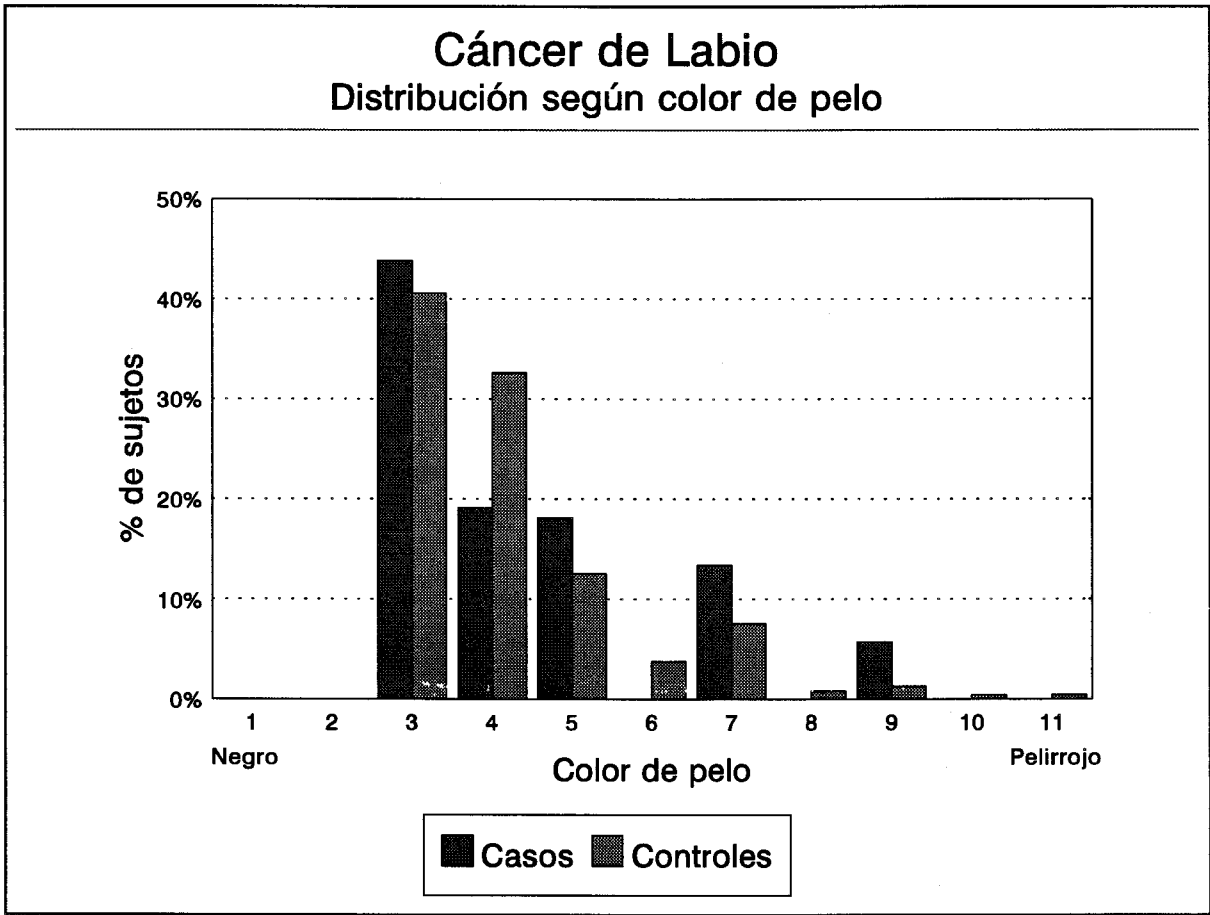


GRAFICO 29

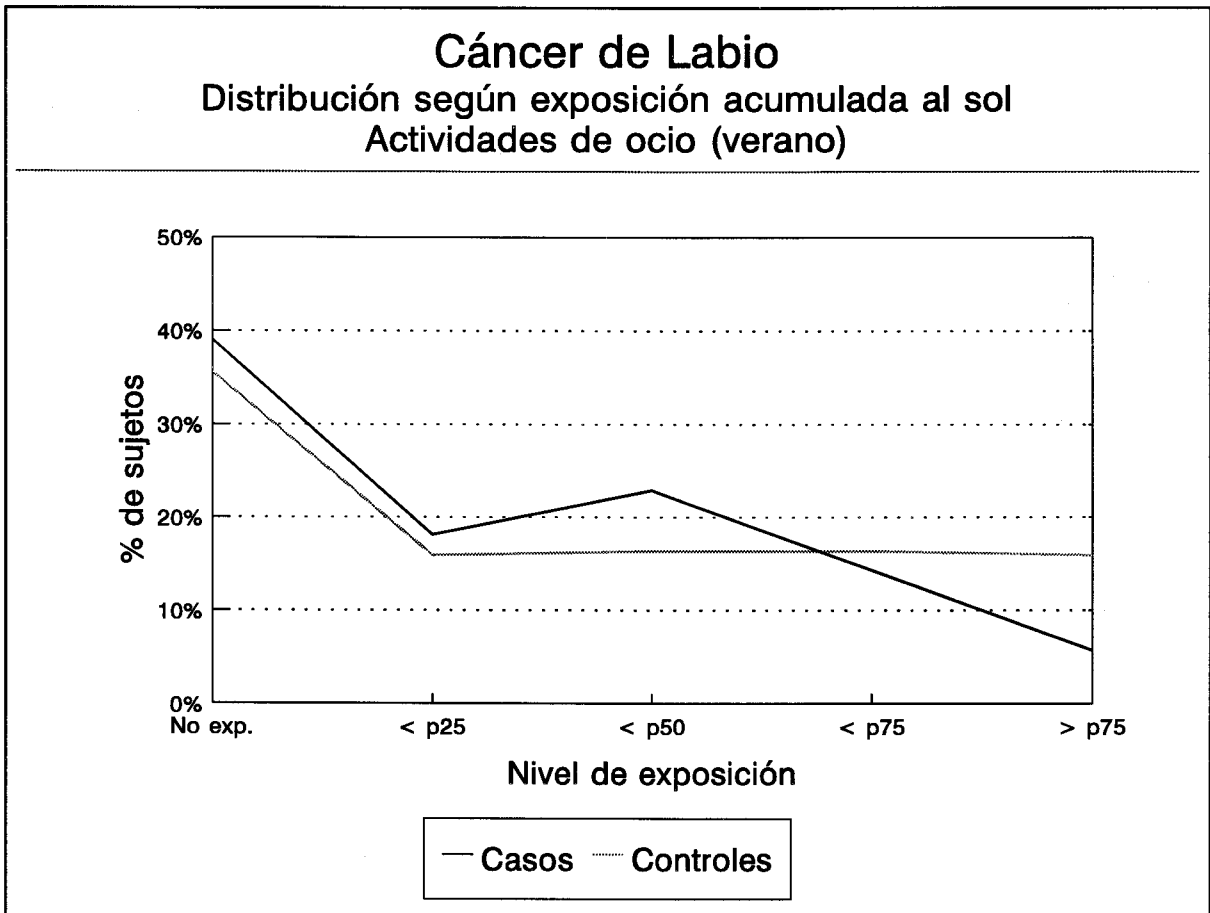


GRAFICO 30

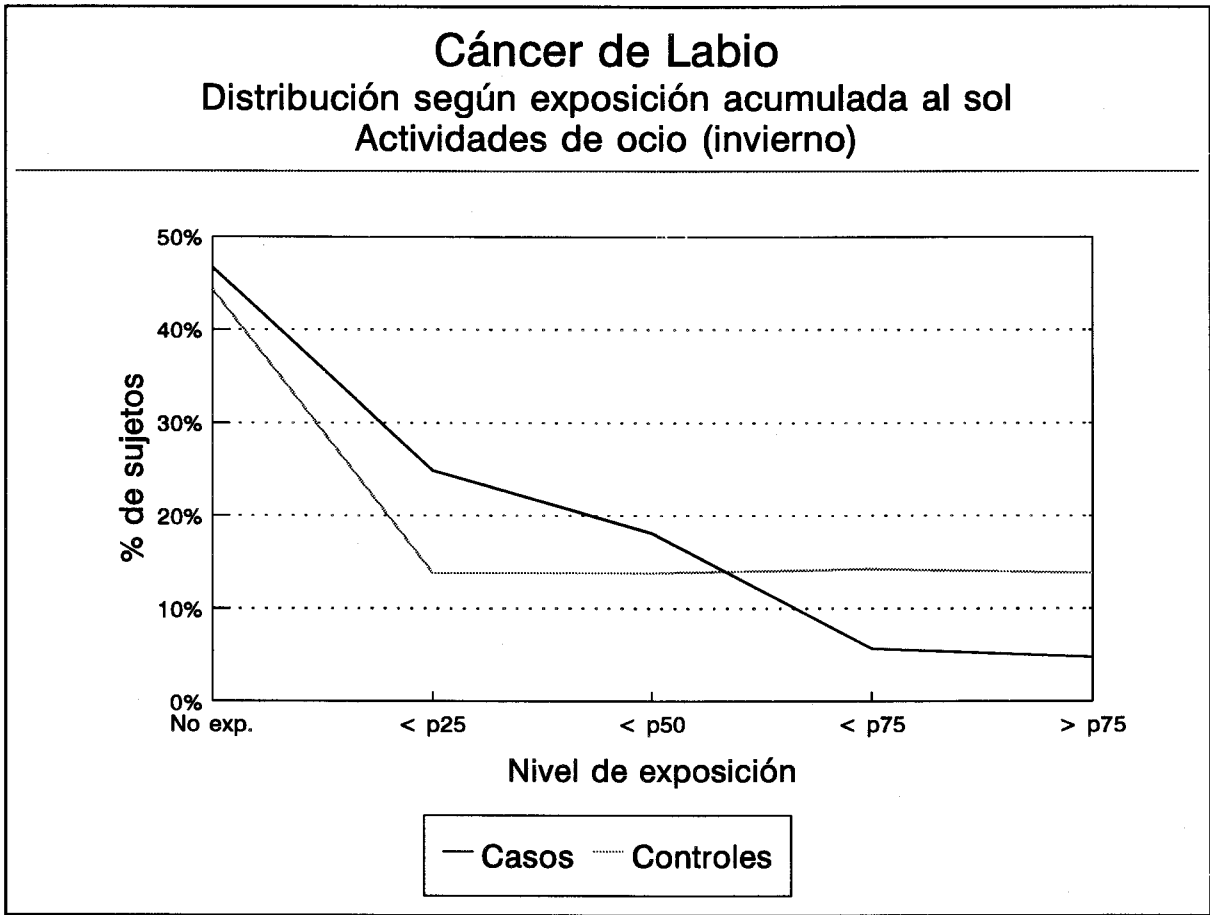


GRAFICO 31

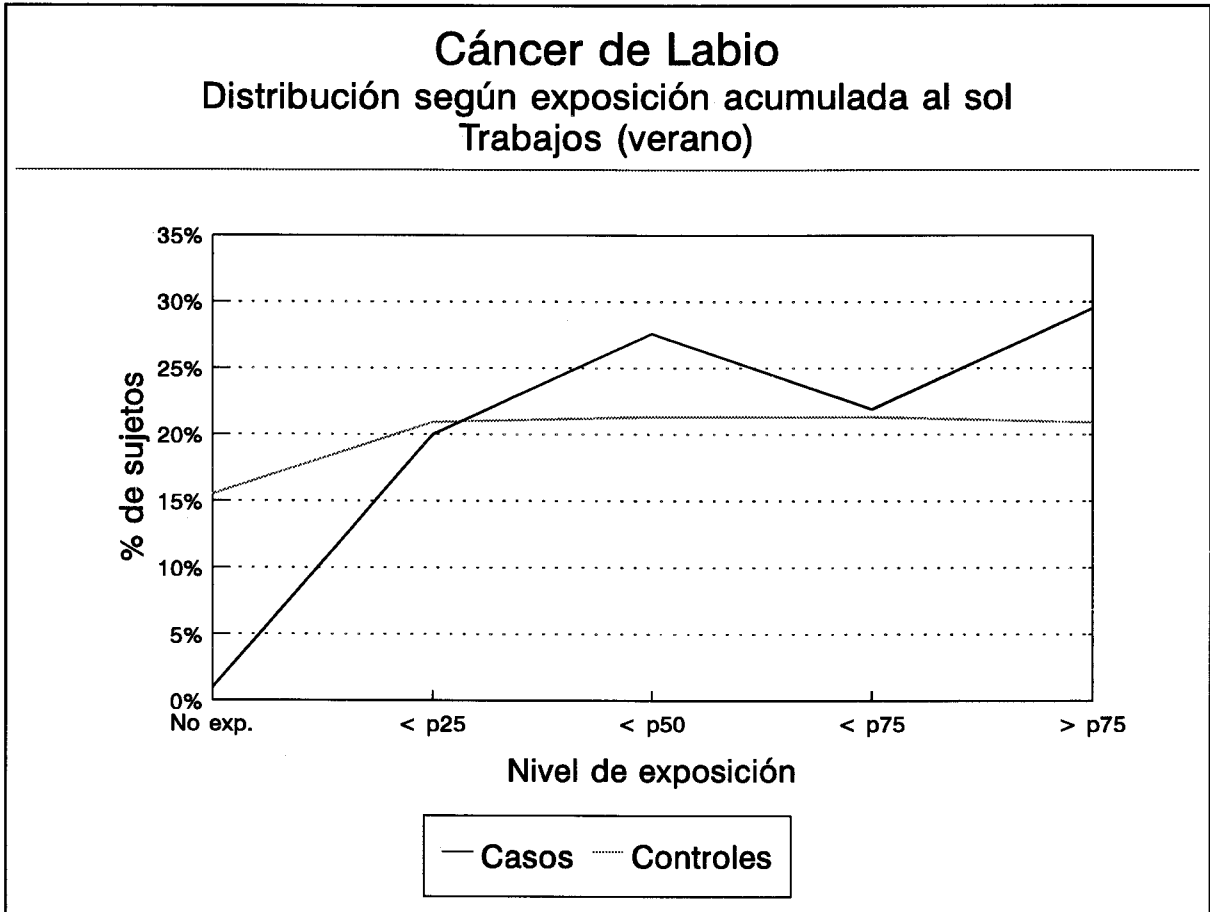


GRAFICO 32

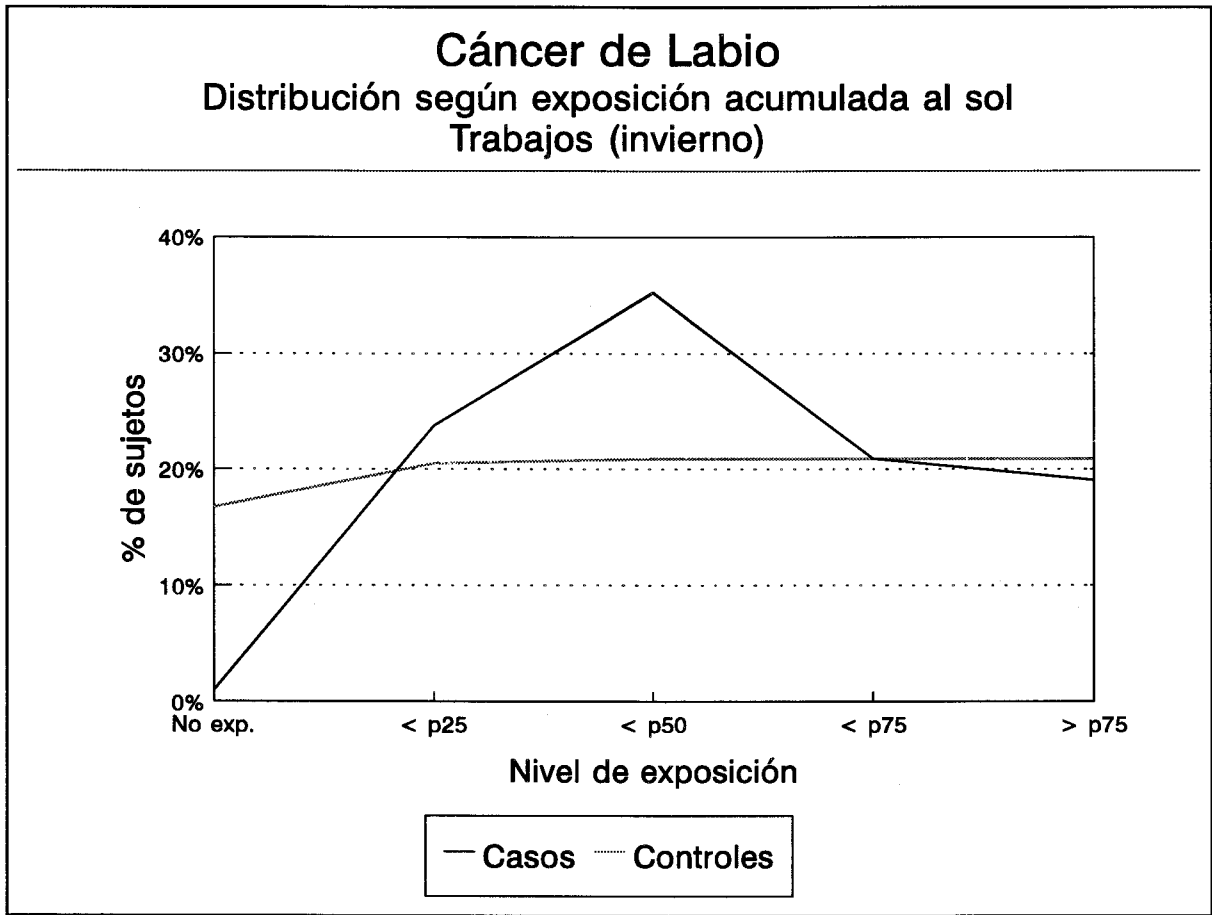


GRAFICO 33

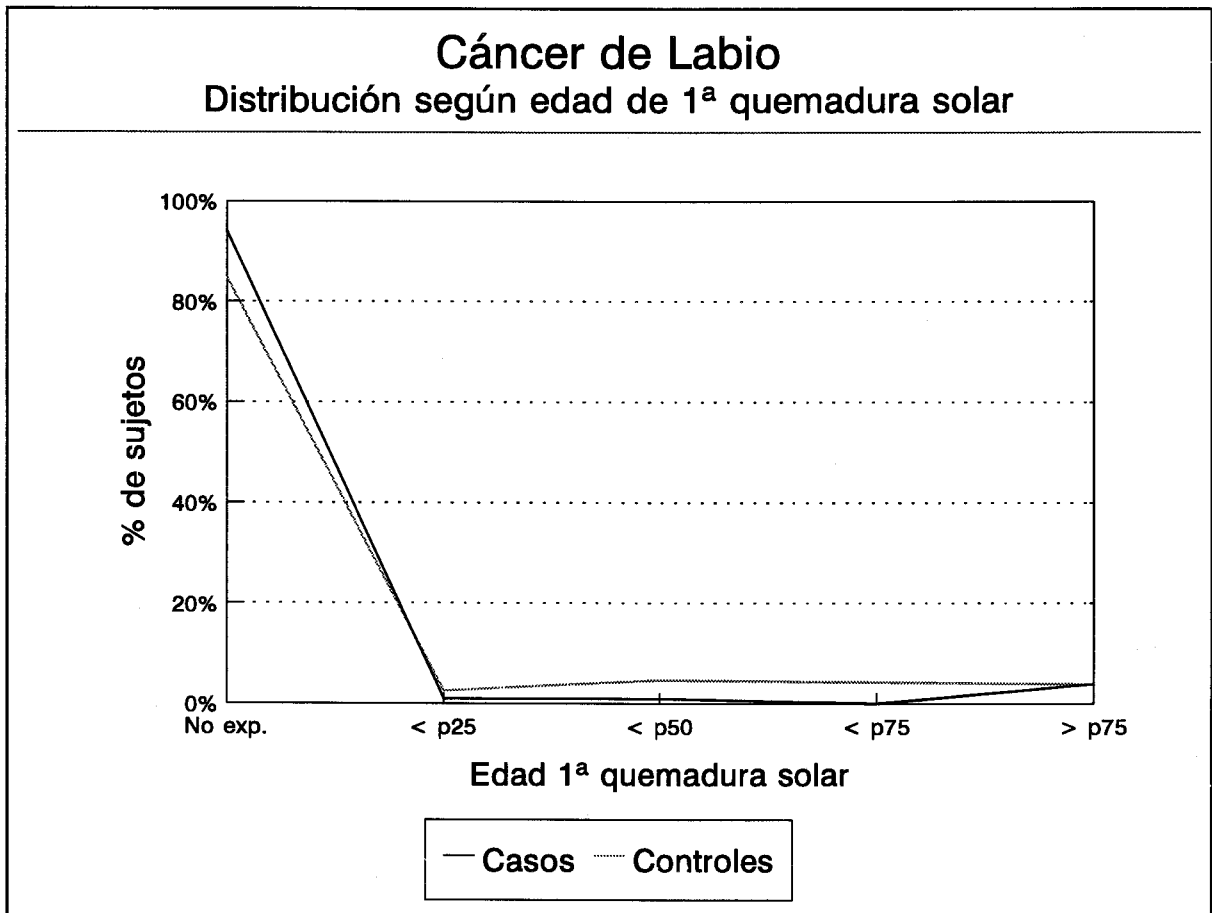


GRAFICO 34

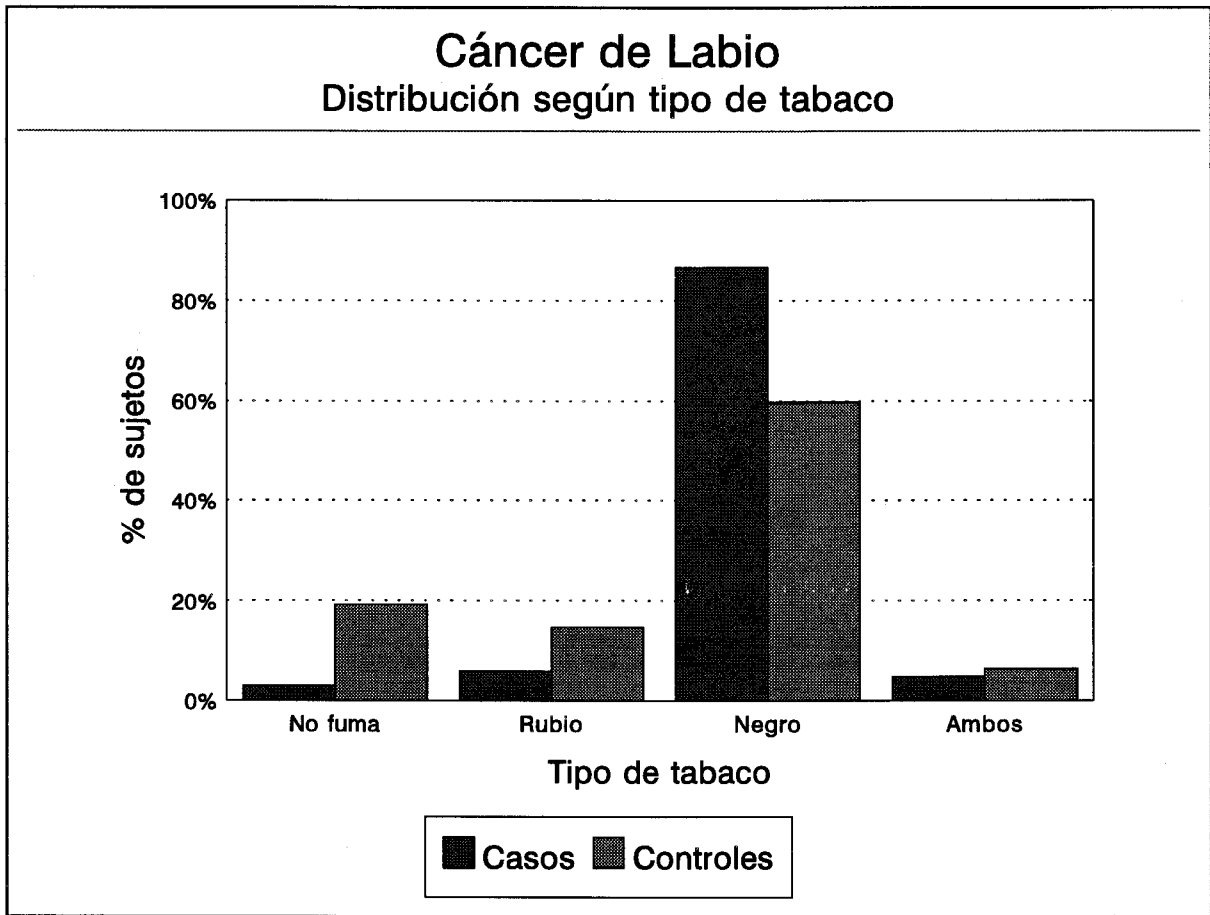


GRAFICO 35

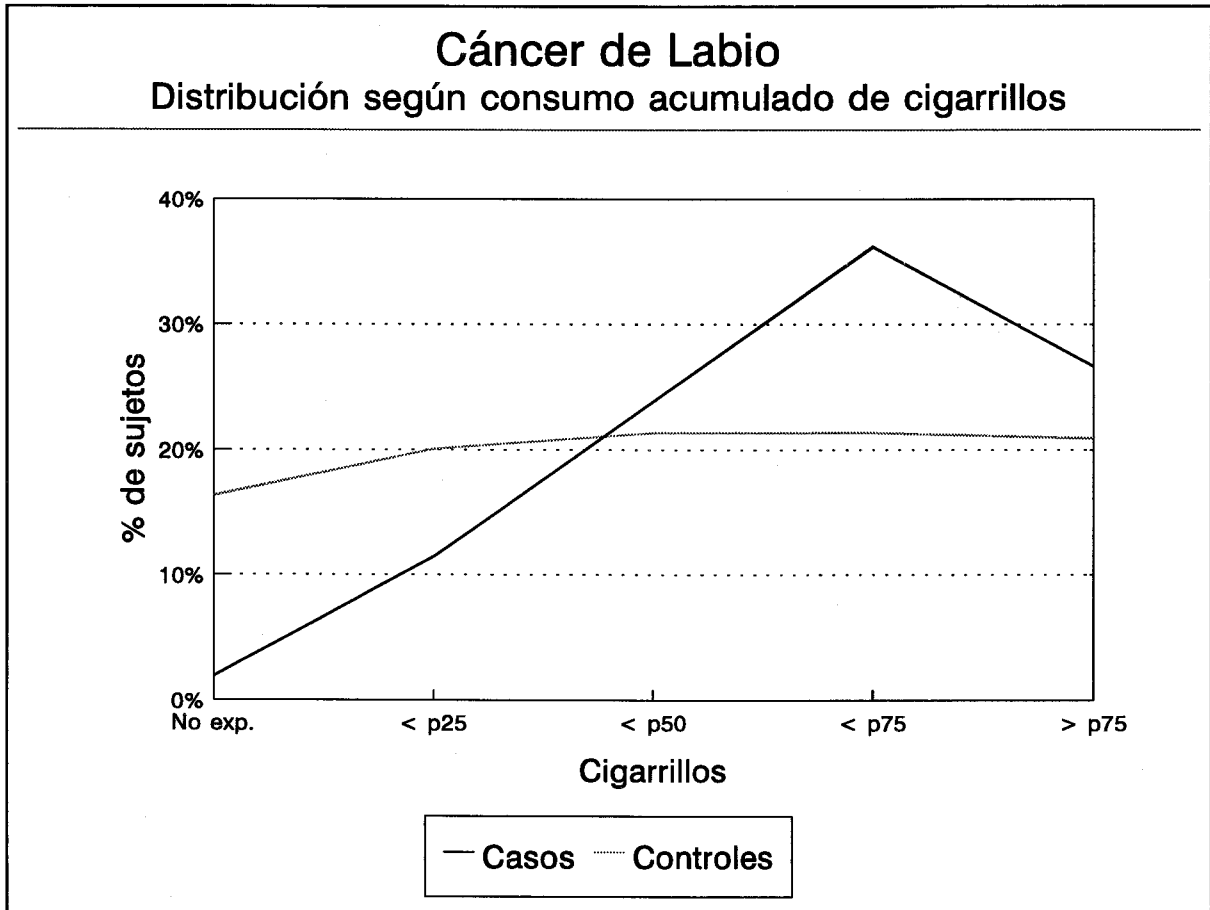


GRAFICO 36

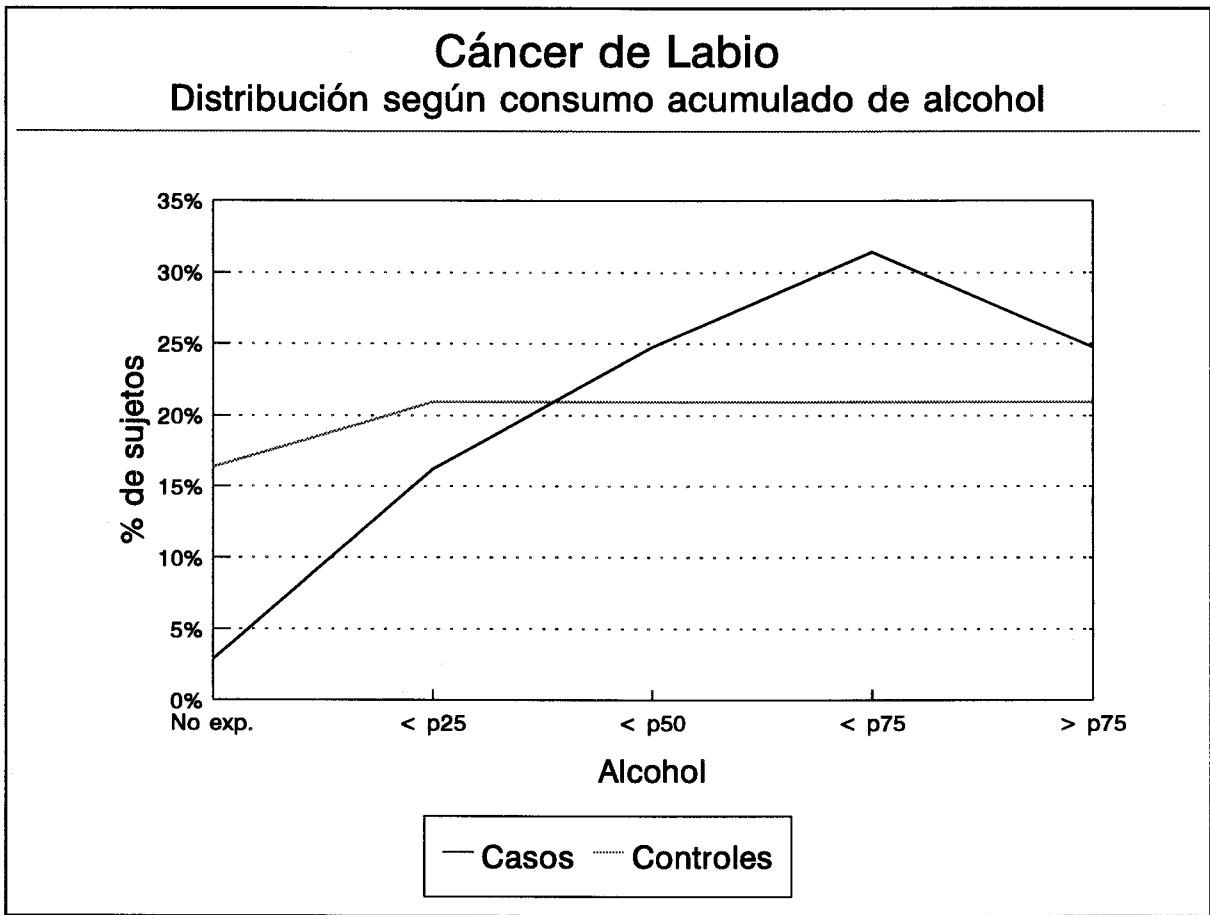


GRAFICO 37

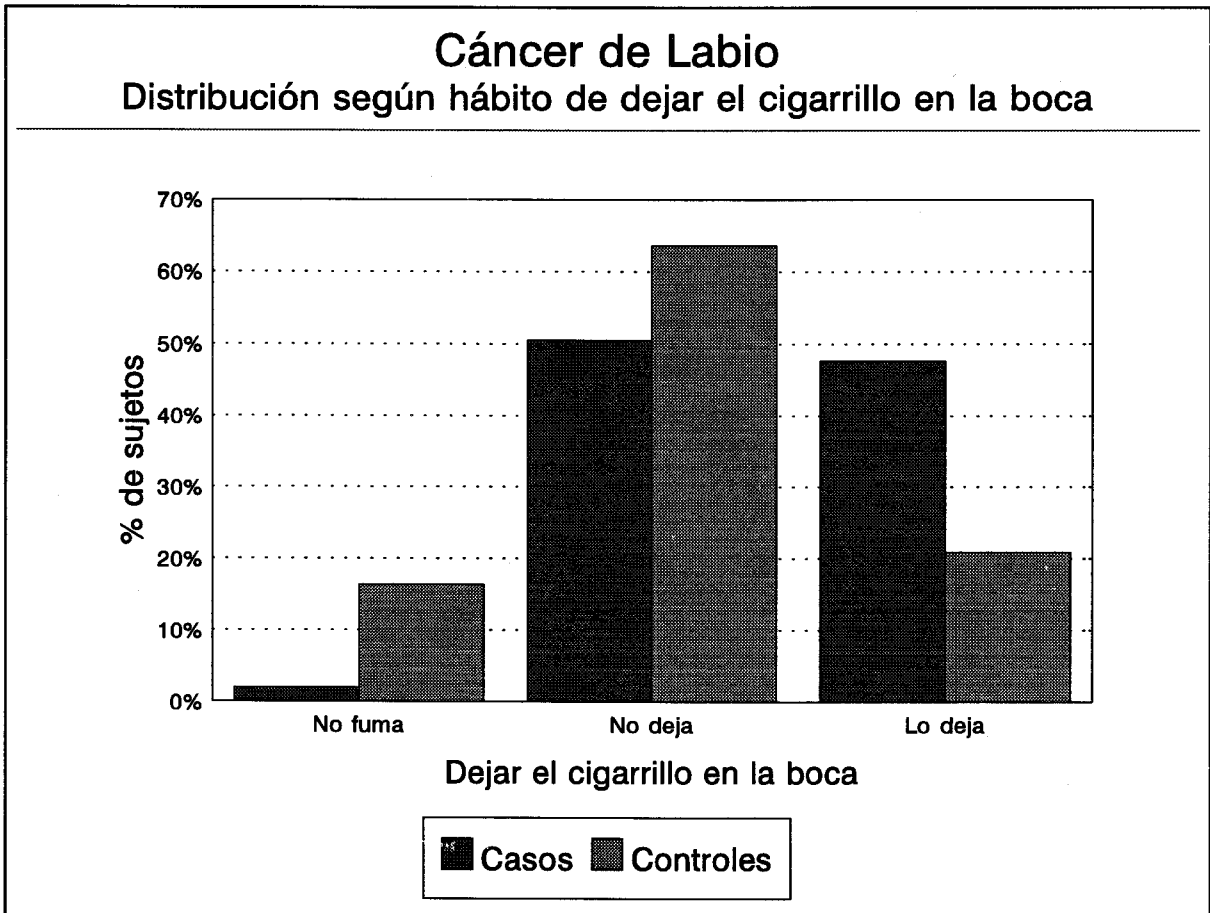


GRAFICO 38

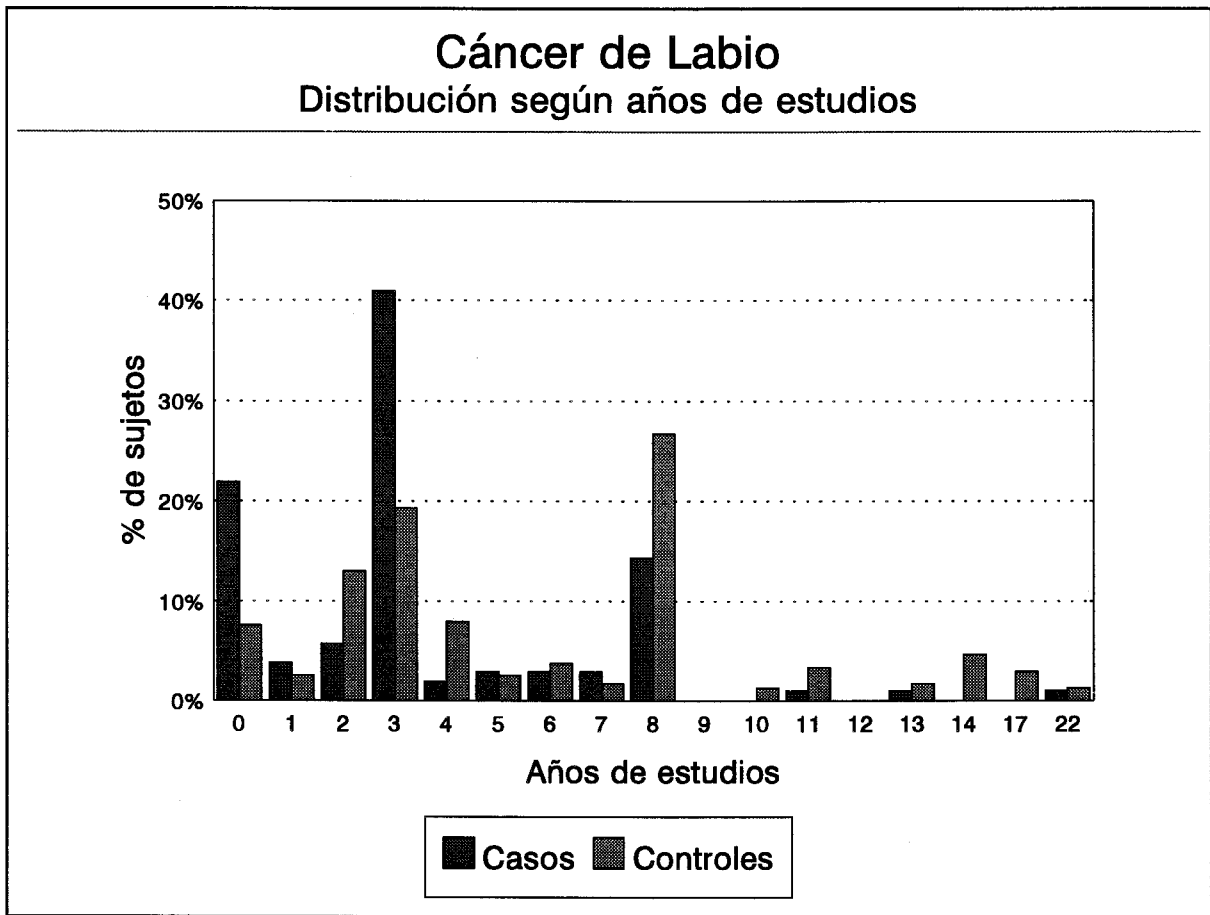


GRAFICO 39

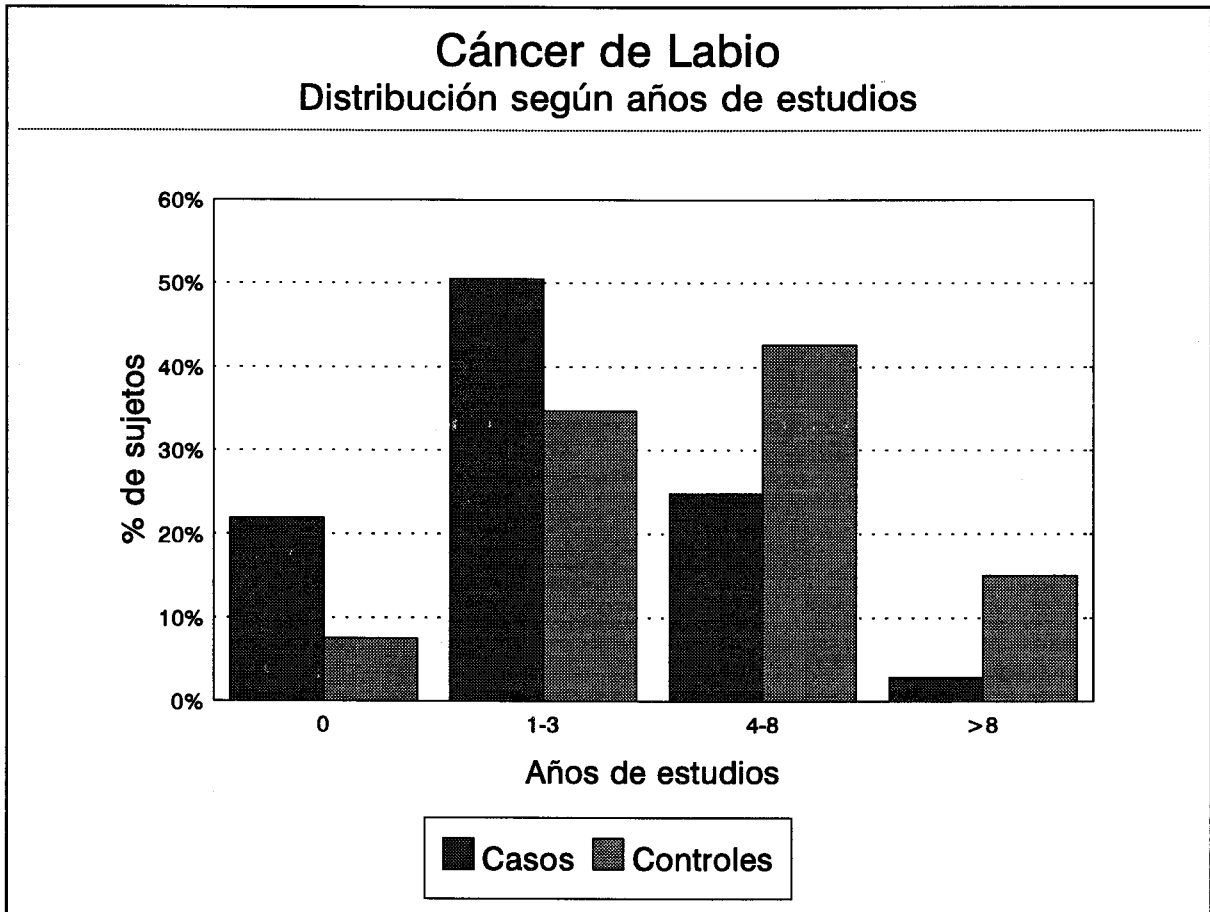


GRAFICO 40

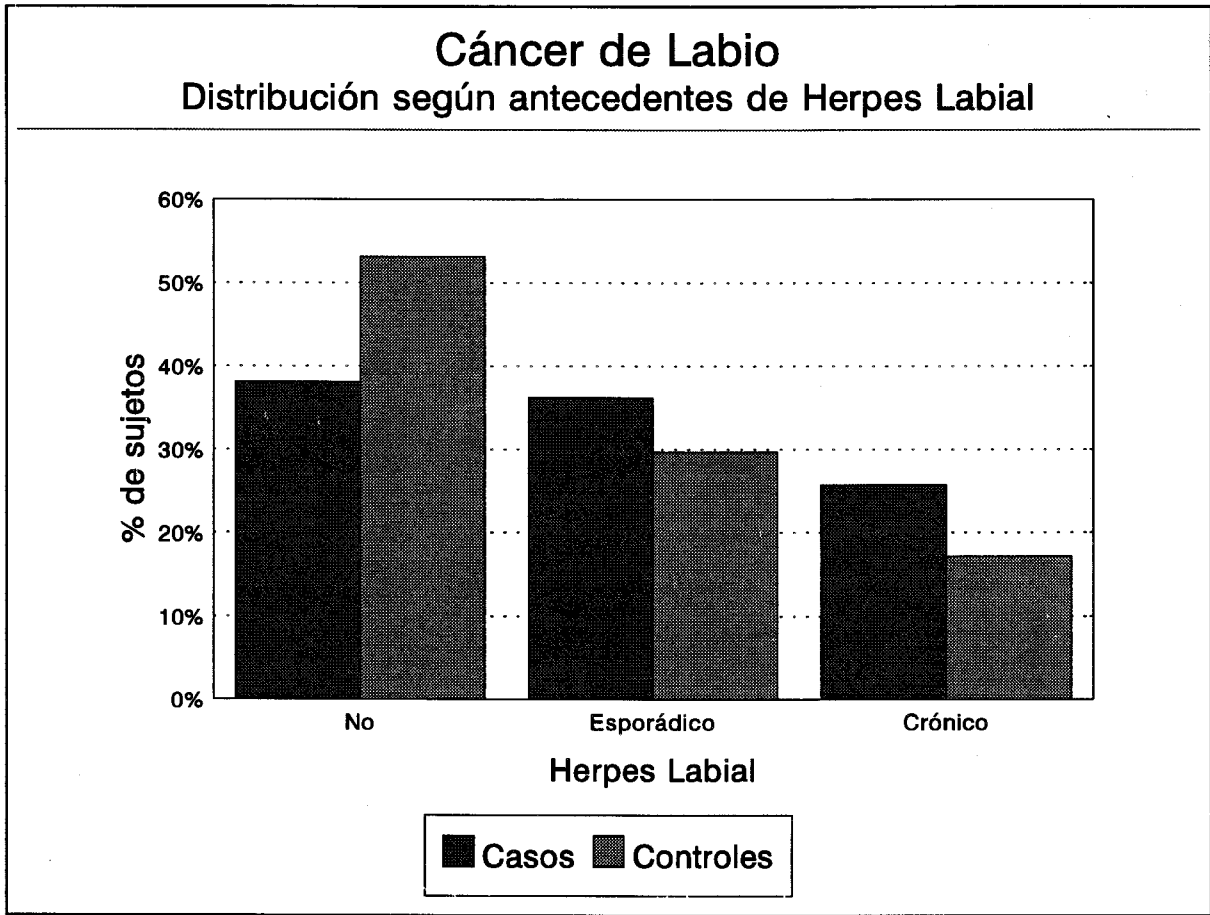


GRAFICO 41

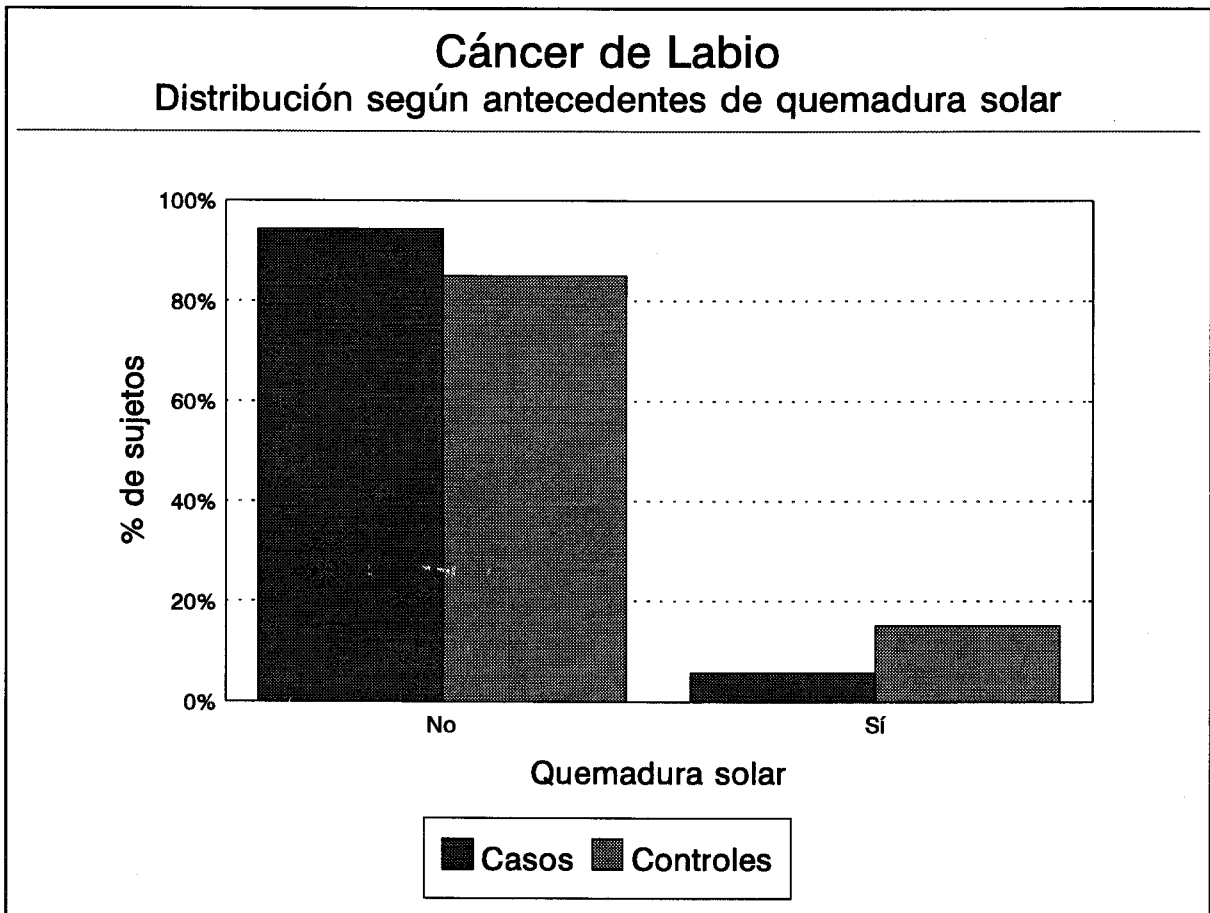


GRAFICO 42

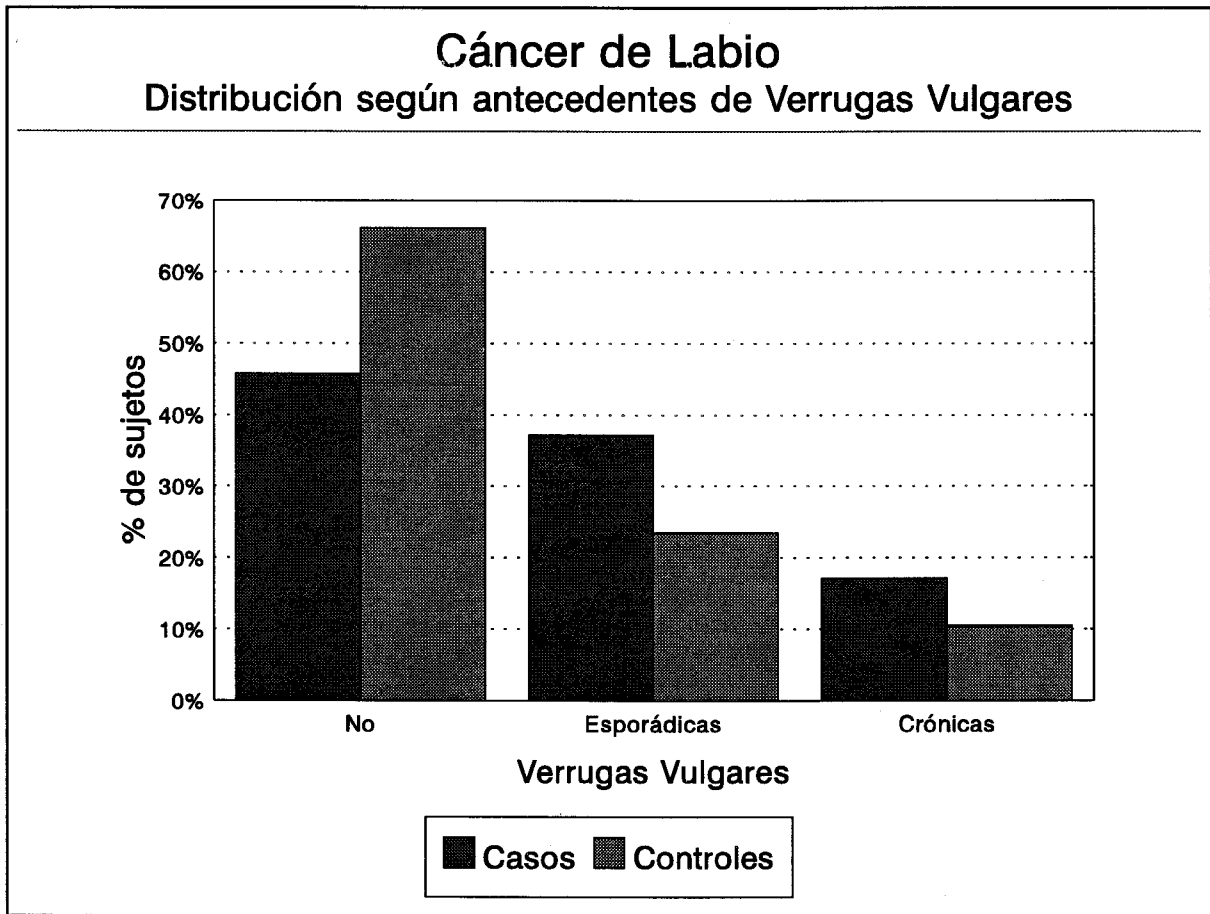


GRAFICO 43

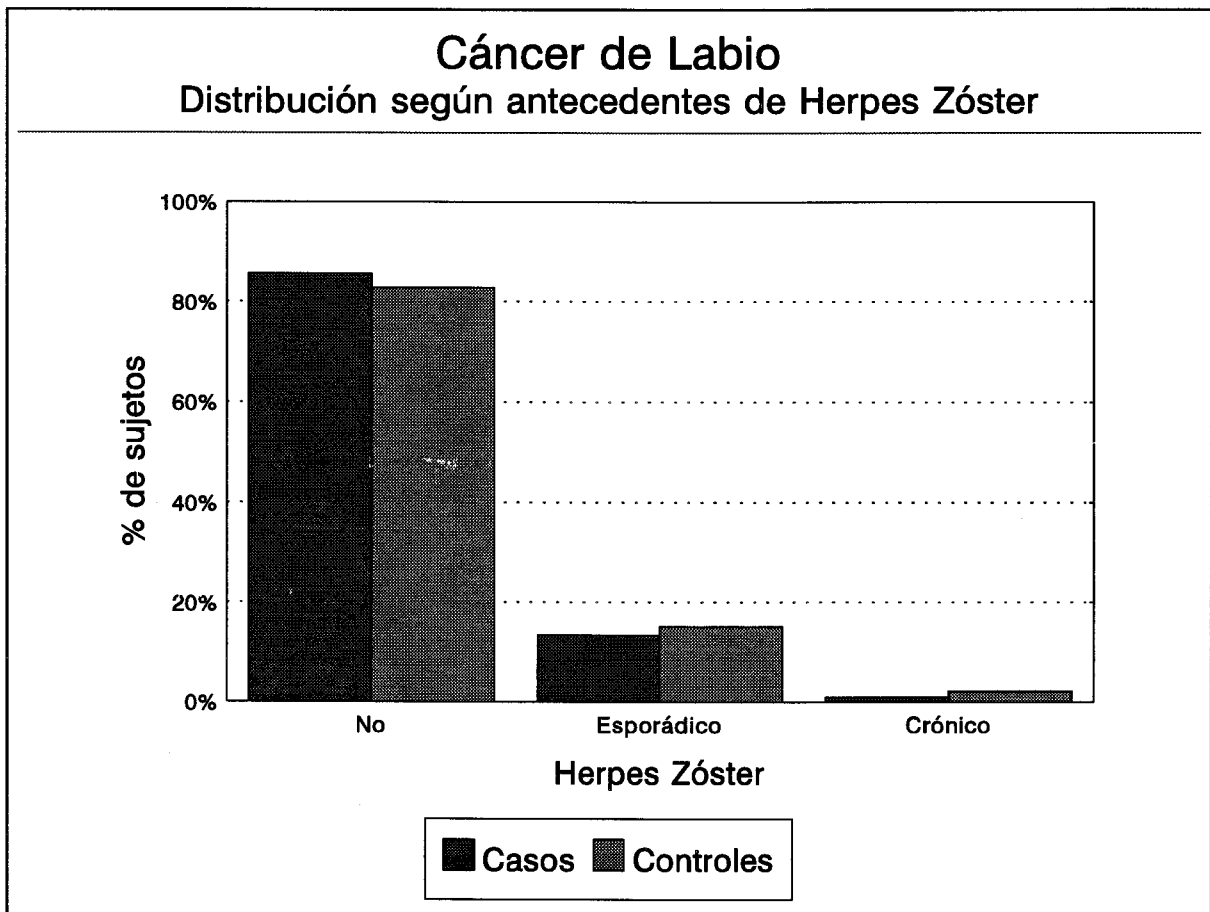




GRAFICO 44

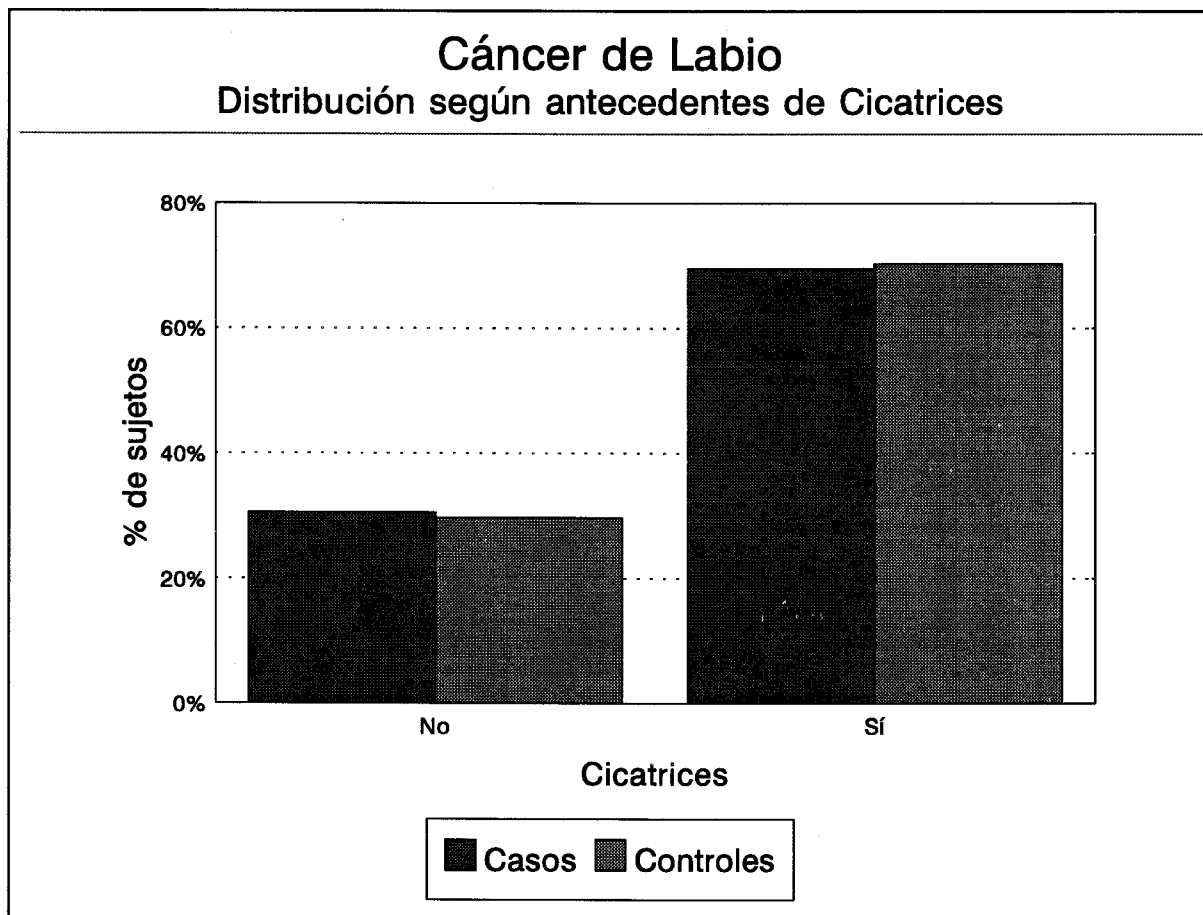


GRAFICO 45

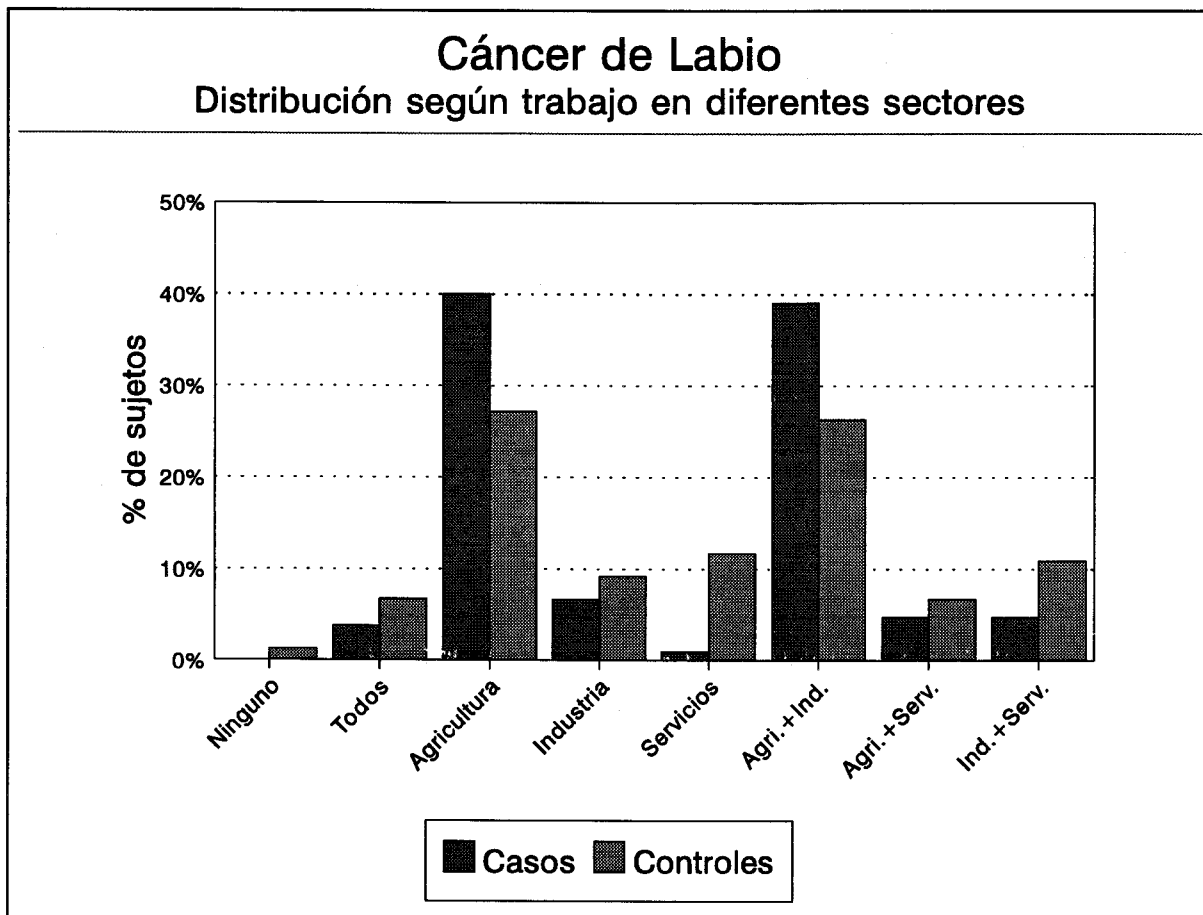


GRAFICO 46

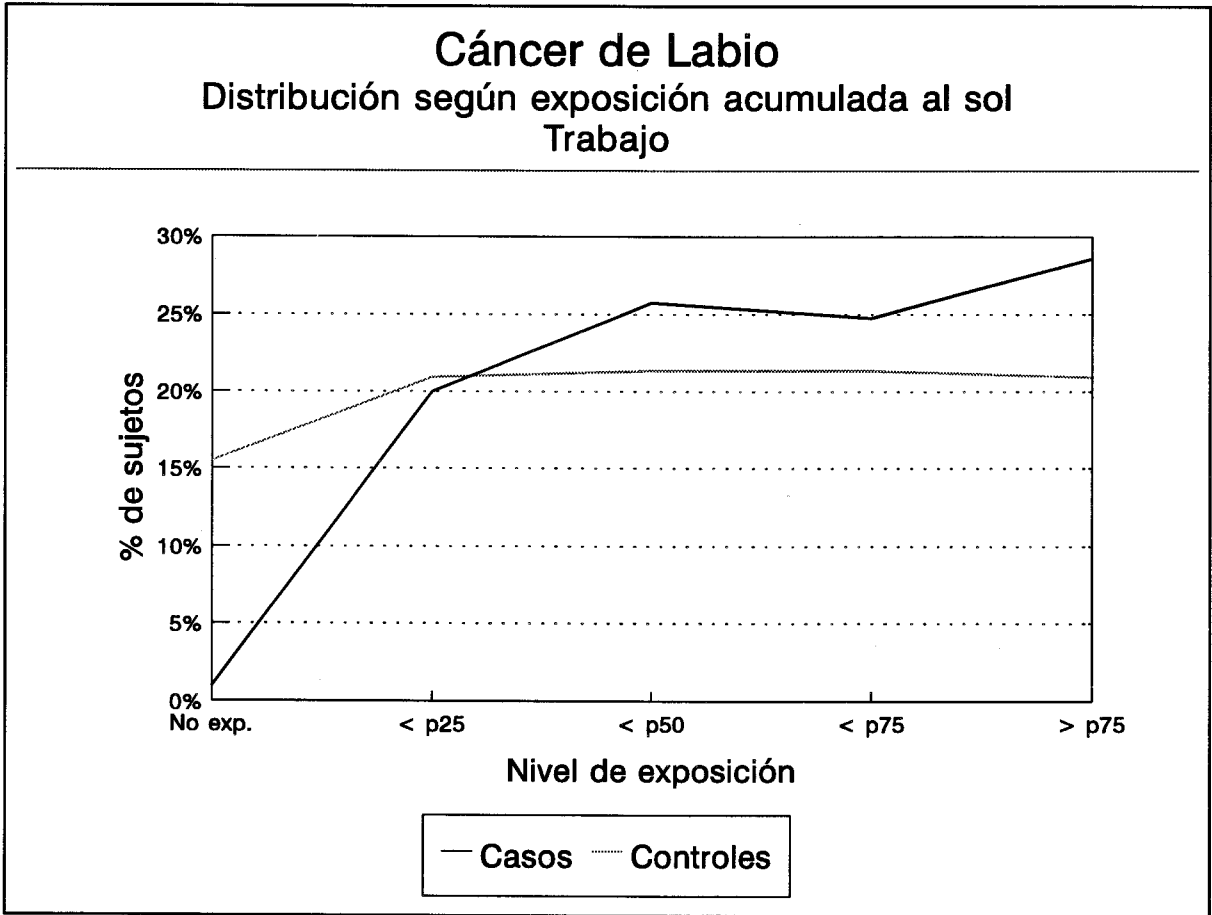
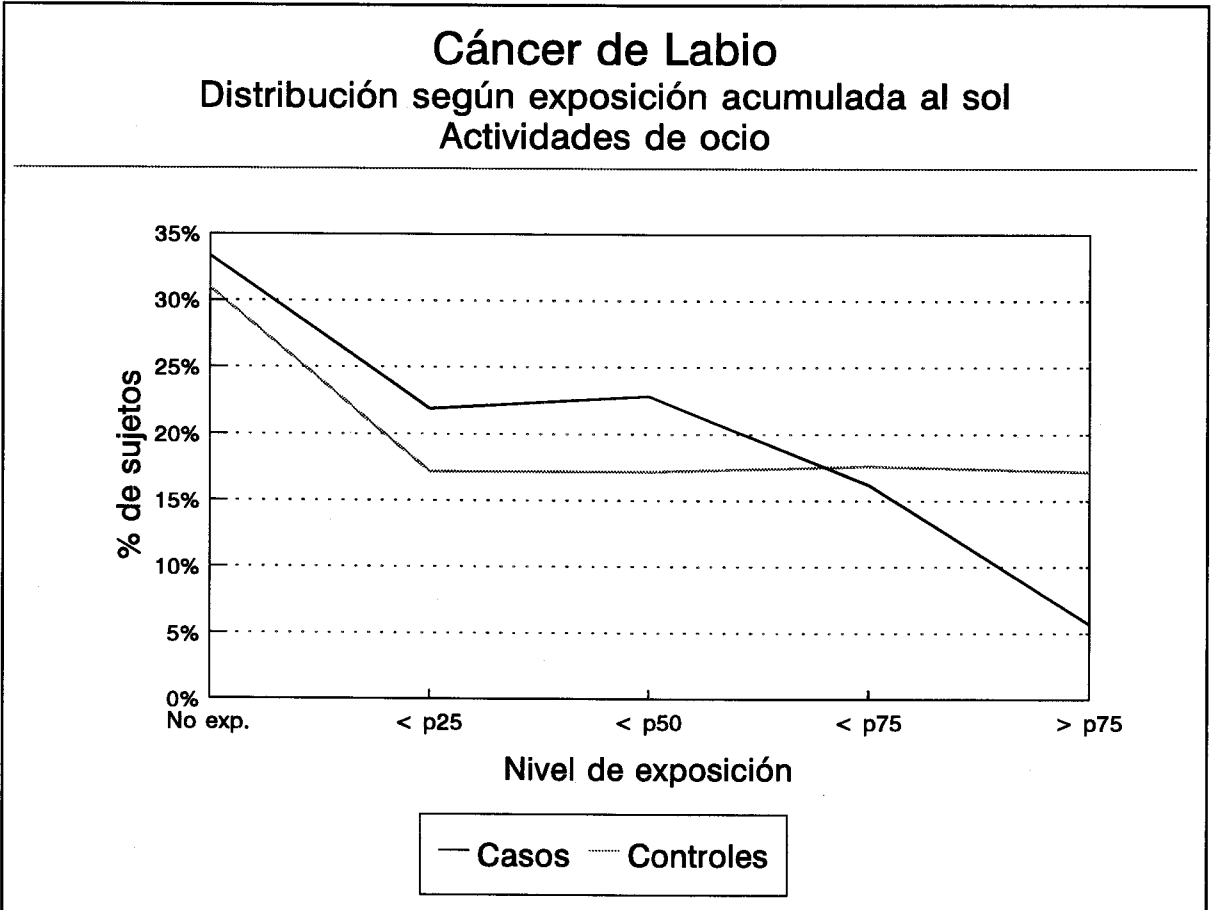


GRAFICO 47



FFOTO(2): NIVEL 3 DE FITZPATRICK (CATEGORIA DE REFERENCIA: NIVEL 4 FITZPATRICK)

FFOTO(3): NIVEL 2 DE FITZPATRICK

FFOTO(4): NIVEL 1 DE FITZPATRICK

OJOS(2): MARRON CLARO-VERDE (CATEGORIA DE REFERENCIA: NEGREO-MARRON OSCURO)

OJOS(3): AZUL-GRIS

PELO: ESCALA CONTINUA

PPELO(2): COLOR CLARO (CATEGORIA DE REFERENCIA: COLOR OSCURO)

AAGR(2): ANTECEDENTES TRABAJO EN AGRICULTURA

SOLA : SOL DE OCIO EN VERANO (ESCALA CONTINUA)

SOLB : SOL DE OCIO EN INVIERNO (ESCALA CONTINUA)

TRAA : SOL DE TRABAJOS EN VERANO (ESCALA CONTINUA)

TRAB : SOL DE TRABAJOS EN INVIERNO (ESCALA CONTINUA)

CSOA(2): CUARTILES DE SOL DE OCIO EN VERANO

CSOA(3)

CSOA(4)

CSOA(5)

CSOB(2): CUARTILES DE SOL DE OCIO EN INVIERNO

CSOB(3)

CSOB(4)

CSOB(5)

CTRA(2): CUARTILES DE SOL DE TRABAJO EN VERANO

CTRA(3)

CTRA(4)

CTRA(5)

CTRB(2): CUARTILES DE SOL DE TRABAJOS EN INVIERNO

CTRB(3)

CTRB(4)

CTRB(5)

EDQU : EDAD 1ª QUEMADURA SOLAR (ESCALA CONTINUA)

CEDQ(2): CUARTILES EDAD 1ª QUEMADURA SOLAR

CEDQ(3)

CEDQ(4)

CEDQ(5)

EEDQUEM(2): EDAD 1ª QUEMADURA > 15 AÑOS

EEDQUEM(3): EDAD 1ª QUEMADURA <= 15 AÑOS

ALCOHOL : CENTRIMETROS CUBICOS DE ETANOL CONSUMIDOS A LO LARGO DE LA VIDA (CONTINUA)

CETA(2) : CUARTILES CC ETANOL

CETA(3)

CETA(4)

CETA(5)

CIGA : NUMERO DE CIGARRILLOS CONSUMIDOS A LO LARGO DE LA VIDA

CCIG(2) : CUARTILES NUMERO DE CIGARRILLOS

CCIG(3)

CCIG(4)

CCIG(5)

CCIC(2)

DDEJ(2) : FUMA Y NO DEJA CIGARRILLO EN LA BOCA

DDEJ(3) : FUMA Y DEJA CIGARRILLO EN LA BOCA

RRUB(2) : TIPO DE TABACO: SOLO RUBIO

RRUB(3) : TIPO DE TABACO: SOLO NEGRO

RRUB(4) : TIPO DE TABACO: AMBOS

ESTUDIO : AÑOS DE ESTUDIOS (CONTINUA)

EESTUDIO(2): <=3 AÑOS DE ESTUDIOS

HHLA(2) : HERPES LABIAL ESPORADICO

HHLA(3) : HERPES LABIAL CRONICO

ZZOS(2) : HERPES ZOSTER ESPORADICO

ZZOS(3) : HERPES ZOSTER CRONICO

VVER(2) : VERRUGAS VULGARES ESPORADICAS

VVER(3) : VERRUGAS VULGARES CRONICAS

TABLA 66

Regresión Logística Univariante. Cáncer de Piel.

(Ajustado por edad)

Características Fenotípicas

Variable	Coefficiente	Error Est.	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
FFOTO(2)	-0.1053	0.3556	0.90	0.45	1.81	0.49	1.64
FFOTO(3)	0.4285	0.2886	1.53	0.87	2.70	0.94	2.50
FFOTO(4)	0.5017	0.3262	1.65	0.87	3.13	0.95	2.87
OJOS(2)	0.3154	0.2373	1.37	0.86	2.18	0.92	2.05
OJOS(3)	0.2278	0.2489	1.26	0.77	2.05	0.82	1.91
PELO	0.2004	0.0637	1.22	1.08	1.38	1.10	1.36
PPELO(2)	0.7978	0.2527	2.22	1.35	3.64	1.45	3.41

TABLA 67

Regresión Logística Univariante. Cáncer de Piel.  
 (Ajustado por edad)  
 Exposición solar acumulada en diferentes actividades

Variable	Coeficiente	Error Est.	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
AAGR (2)	0.3655	0.2226	1.44	0.93	2.23	0.99	2.10
SOLA	-0.009692	0.00999	0.99	0.97	1.01	0.97	1.01
SOLB	-0.0428	0.0198	0.96	0.92	1.00	0.93	0.99
TRAA	0.003117	0.002761	1.00	1.00	1.01	1.00	1.01
TRAB	-0.000242	0.008219	1.00	0.98	1.02	0.99	1.01
CSOA (2)	-0.2556	0.2934	0.77	0.44	1.38	0.47	1.27
CSOA (3)	-0.3078	0.2932	0.74	0.41	1.31	0.45	1.21
CSOA (4)	-0.2854	0.2921	0.75	0.42	1.33	0.46	1.23
CSOA (5)	-0.7067	0.3212	0.49	0.26	0.93	0.29	0.85
CSOB (2)	-0.02425	0.2929	0.98	0.55	1.73	0.59	1.60
CSOB (3)	0.02898	0.2866	1.03	0.59	1.81	0.63	1.67
CSOB (4)	-0.5219	0.3204	0.59	0.32	1.11	0.34	1.02
CSOB (5)	-0.583	0.3289	0.56	0.29	1.06	0.32	0.97
CTRA (2)	0.3938	0.3567	1.48	0.74	2.98	0.81	2.71
CTRA (3)	0.3552	0.3586	1.43	0.71	2.88	0.78	2.62
CTRA (4)	0.3924	0.3648	1.48	0.72	3.03	0.80	2.75
CTRA (5)	0.5204	0.3538	1.68	0.84	3.37	0.92	3.07
CTRB (2)	0.7004	0.3482	2.01	1.02	3.99	1.12	3.63
CTRB (3)	0.5142	0.3588	1.67	0.83	3.38	0.91	3.07
CTRB (4)	0.4886	0.3597	1.63	0.81	3.30	0.89	3.00
CTRB (5)	0.4243	0.3547	1.53	0.76	3.06	0.84	2.79
EDQU	0.0138	0.007353	1.01	1.00	1.03	1.00	1.03
CEDQ (2)	0.9283	0.443	2.53	1.06	6.03	1.19	5.36
CEDQ (3)	-0.1728	0.5512	0.84	0.29	2.48	0.33	2.14
CEDQ (4)	0.3389	0.487	1.40	0.54	3.65	0.61	3.20
CEDQ (5)	0.7427	0.4505	2.10	0.87	5.08	0.98	4.51
EEDQUEM (2)	0.4037	0.2652	1.50	0.89	2.52	0.96	2.35
EEDQUEM (3)	1.641	0.7987	5.16	1.08	24.69	1.33	19.98

Regresión Logística Univariante. Cáncer de Piel.  
 (Ajustado por edad)  
 alcohol y tabaco+años de estudio

Variable	Coefficiente	Error Est.	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
ALCOHOL	1.304E-07	1.51E-07	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
CETA (2)	0.00857	0.3475	1.01	0.51	1.99	0.56	1.82
CETA (3)	0.03073	0.3398	1.03	0.53	2.01	0.58	1.83
CETA (4)	0.5166	0.3229	1.68	0.89	3.16	0.97	2.90
CETA (5)	0.1653	0.3369	1.18	0.61	2.28	0.67	2.09
CIGA	-6.295E-08	3.914E-07	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
CCIG (2)	-0.4445	0.339	0.64	0.33	1.25	0.36	1.14
CCIG (3)	-0.2412	0.3302	0.79	0.41	1.50	0.45	1.38
CCIG (4)	0.274	0.3193	1.32	0.70	2.46	0.77	2.26
CCIG (5)	-0.141	0.3267	0.87	0.46	1.65	0.50	1.51
CCIC (2)	-0.2597	0.2112	0.77	0.51	1.17	0.54	1.10
DDEJ (2)	-0.1175	0.274	0.89	0.52	1.52	0.56	1.41
DDEJ (3)	-0.1073	0.3318	0.90	0.47	1.72	0.51	1.58
RRUB (2)	-0.4447	0.3866	0.64	0.30	1.37	0.33	1.23
RRUB (3)	-0.03202	0.262	0.97	0.58	1.62	0.62	1.51
RRUB (4)	0.1457	0.4385	1.16	0.49	2.73	0.55	2.43

Variable	Coefficiente	Error Est.	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
ESTUDIO	-0.04087	0.02337	0.96	0.92	1.00	0.92	1.00
EESTUDIO (2)	-0.01591	0.2026	0.98	0.66	1.46	0.70	1.39

Variable	Coefficiente	Error Est.	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
HHLA (2)	0.2437	0.2276	1.28	0.82	1.99	0.87	1.88
HHLA (3)	0.5151	0.2593	1.67	1.01	2.78	1.08	2.60
ZZOS (2)	0.1095	0.2746	1.12	0.65	1.91	0.70	1.78
ZZOS (3)	-0.9028	0.841	0.41	0.08	2.11	0.10	1.69
VVER (2)	0.4361	0.228	1.55	0.99	2.42	1.05	2.28
VVER (3)	0.6841	0.325	1.98	1.05	3.75	1.14	3.44

EDAD -0.002905 0.01127 1.00 0.98 1.02 0.98 1.02

TABLA 69  
 MODELO POR CUARTILES (Modelo 1)

variable	beta	error St	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
PELO 5-11	0.7925	0.2603	2.21	1.33	3.68	1.42	3.43
QUEM<15	1.751	0.8304	5.76	1.13	29.33	1.41	23.54
COA1-2-3	-0.2888	0.2221	0.75	0.48	1.16	0.51	1.09
COA 4	-0.7592	0.3454	0.47	0.24	0.92	0.26	0.84
CTA 1-2-3	0.43	0.3475	1.54	0.78	3.04	0.85	2.77
CTA 4	0.5739	0.3838	1.78	0.84	3.77	0.93	3.40
FOTO 3-4	0.4202	0.2228	1.52	0.98	2.36	1.04	2.22

TABLA 70  
 MODELO POR LOGARITMOS (Modelo 2)

variable	beta	error St	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
PELO 5-11	0.7754	0.2588	2.17	1.31	3.61	1.40	3.37
QUEM<15	1.76	0.828	5.81	1.15	29.46	1.43	23.65
FOTO 3-4	0.4268	0.2212	1.53	0.99	2.36	1.05	2.23
LSOA	-0.05	0.0257	0.95	0.90	1.00	0.91	0.99
LTRA	0.04863	0.03219	1.05	0.99	1.12	0.99	1.11

TABLA 71  
 MODELO POR CUARTILES E INTERACCION (Modelo 3)

variable	beta	error St	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
PELO 5-11	0.8404	0.2703	2.32	1.36	3.94	1.47	3.66
QUEM<15	1.867	0.862	6.47	1.19	35.04	1.50	27.89
FOTO 3-4	0.4218	0.2264	1.52	0.98	2.38	1.04	2.24
CTA123 (2)	1.28	0.9798	3.60	0.53	24.54	0.68	18.93
CTA4 (3)	1.17	1.01	3.22	0.45	23.33	0.58	17.85
COA123 (2)	-0.06813	1.047	0.93	0.12	7.27	0.16	5.51
COA 4 (3)	1.073	1.084	2.92	0.35	24.47	0.47	18.36
CTA2COA2	-0.2504	1.081	0.78	0.09	6.48	0.12	4.86
CTA2COA3	-2.784	1.209	0.06	0.01	0.66	0.01	0.48
CTA3COA2	0.05946	1.143	1.06	0.11	9.97	0.15	7.37
CTA3COA3	-1.531	1.295	0.22	0.02	2.74	0.02	1.94



MODELO POR LOGARITMOS MAS VERRUGAS (Modelo 4)

variable	beta	error St	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
PELO 5-11	0.7281	0.2612	2.07	1.24	3.46	1.33	3.22
QUEM<15	1.758	0.8217	5.80	1.16	29.04	1.44	23.35
FOTO 3-4	0.4967	0.2259	1.64	1.06	2.56	1.12	2.41
LSOA	-0.05635	0.02609	0.95	0.90	0.99	0.90	0.99
LTRA	0.04303	0.03249	1.04	0.98	1.11	0.99	1.10
VER (2)	0.4437	0.2371	1.56	0.98	2.48	1.04	2.33
VER (3)	0.7855	0.3383	2.19	1.13	4.26	1.24	3.89

TABLA 73

Cáncer de Piel. Modelo tras diagnóstico.

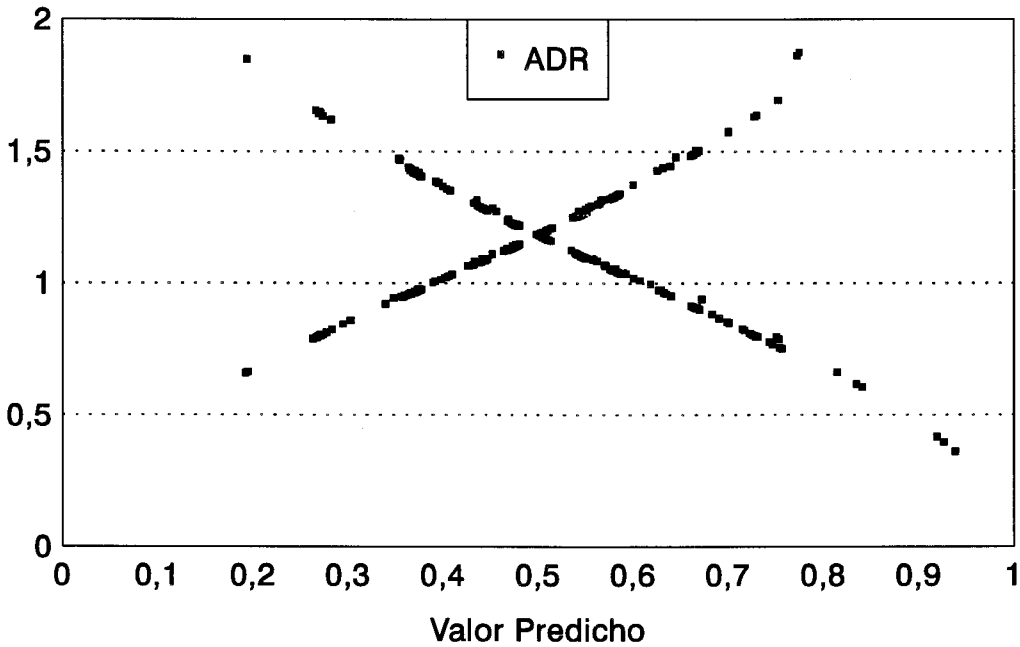
Variable	Coeficiente	Error Estándar	O.R.	I.C. 95%		I.C. 90%	
				Inferior	Superior	Inferior	Superior
Constante	-1.0640	0.8216	0.35	0.07	1.73	0.09	1.33
Edad	0.0089	0.0126	1.01	0.98	1.03	0.99	1.03
Pelo (2)	0.7802	0.2634	2.18	1.30	3.66	1.41	3.37
Edad quemadura	7.5170	7.3080	1839.04	0.00	*****	0.01	*****
Fototipo (2)	0.4086	0.2232	1.50	0.97	2.33	1.04	2.17
Sol Trabajo Verano (2)	0.2912	0.3541	1.34	0.67	2.68	0.75	2.40
Sol Trabajo Verano (3)	0.4610	0.3887	1.59	0.74	3.40	0.84	3.01
Sol Ocio Verano (2)	-0.2778	0.2229	0.76	0.49	1.17	0.52	1.09
Sol Ocio Verano (3)	-0.8545	0.3529	0.43	0.21	0.85	0.24	0.76

TABLA 74

	NO SOL EN OCIO	SOL EN OCIO (1º, 2º, 3º cuartil)	SOL EN OCIO (4º cuartil)
NO SOL EN TRABAJO	1	0.93 0.12-7.27 0.17-5.23	2.92 0.35-24.47 0.49-17.39
SOL EN TRABAJO (1º, 2º, 3º cuartil)	3.60 0.53-24.54 0.72-18.03	2.62 0.03-215.81 0.06-106.18	0.65 0.01-51.58 0.02-25.54
SOL EN TRABAJO (4º cuartil)	3.22 0.45-23.33 0.61-16.97	3.18 0.44-22.86 0.61-16.65	2.04 0.22-18.89 0.31-13.21

### Cáncer de Piel

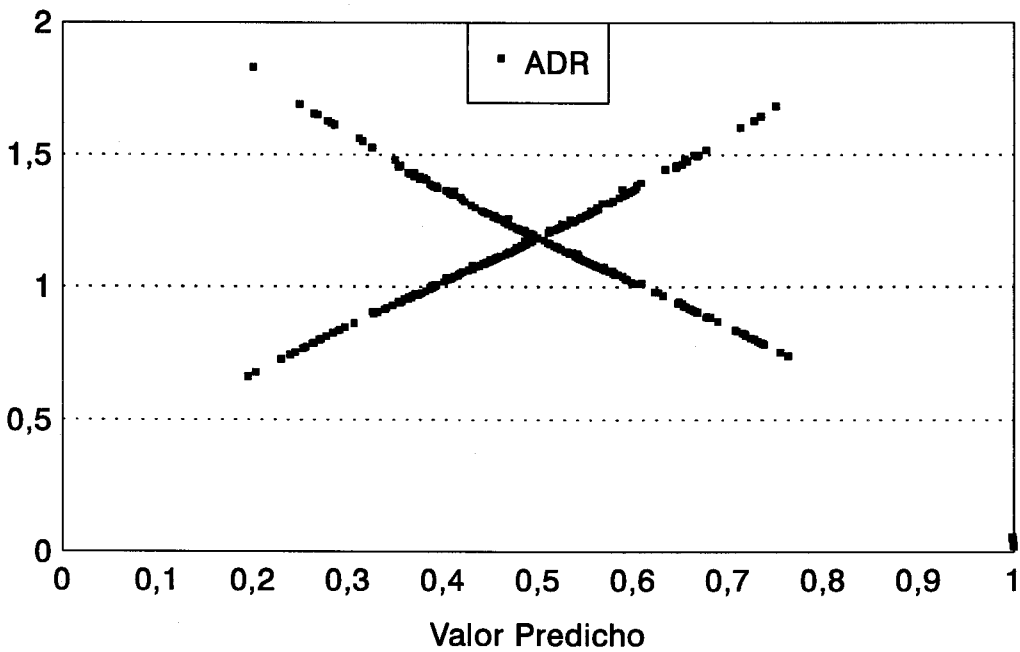
Diagnóstico del modelo con todas las observaciones



ADR: Residuales de la Deviance Ajustados

### Cáncer de Piel

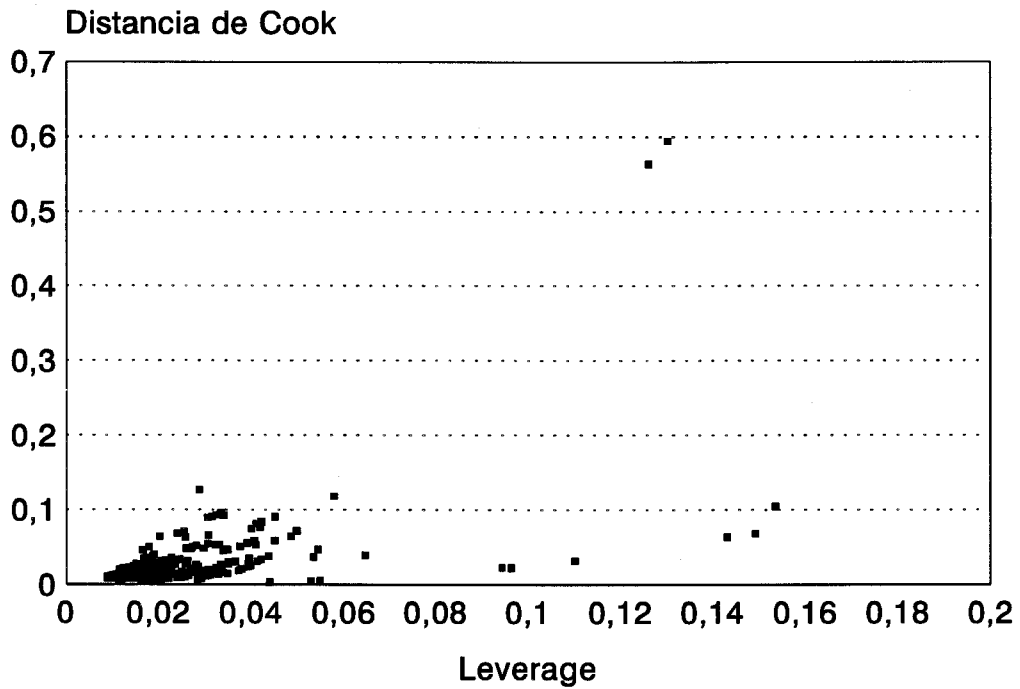
Diagnóstico del modelo sin influyentes



ADR: Residuales de la Deviance Ajustados

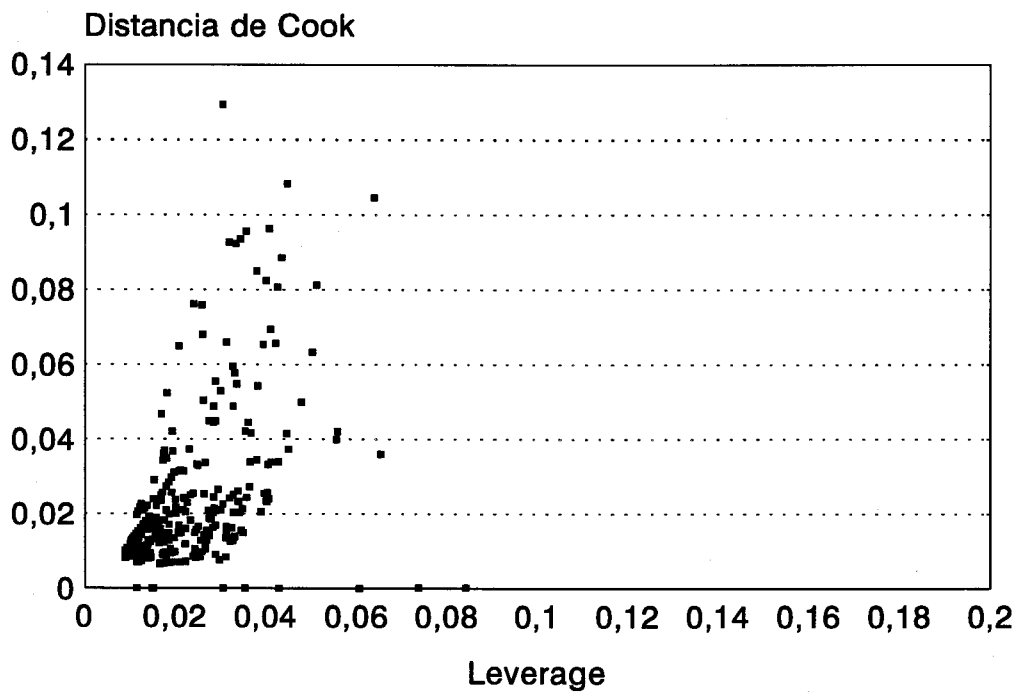
## Cáncer de Piel

Diagnóstico del modelo con todas las observaciones

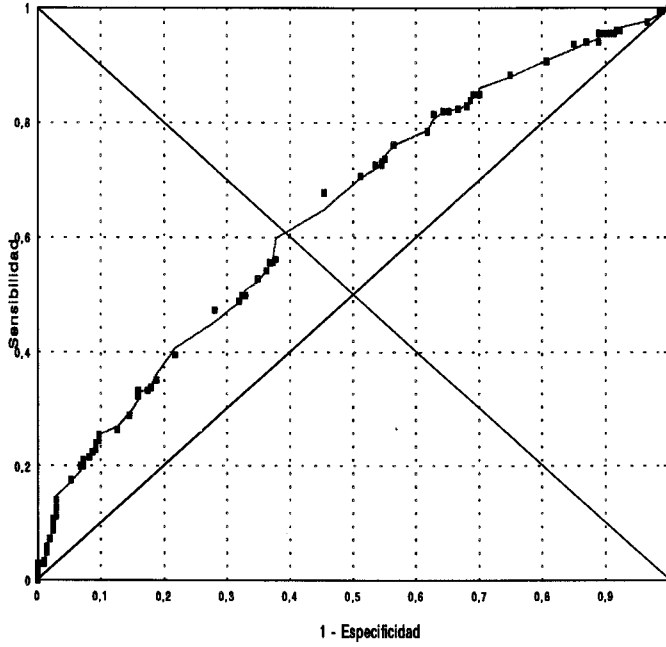


## Cáncer de Piel

Diagnóstico del modelo sin influentes



**Cáncer de Piel**  
**Modelo con cuartiles (previo a diagnóstico)**  
**Curva ROC**



**Cáncer de Piel**  
**Modelo con cuartiles (tras diagnóstico)**  
**Curva ROC**

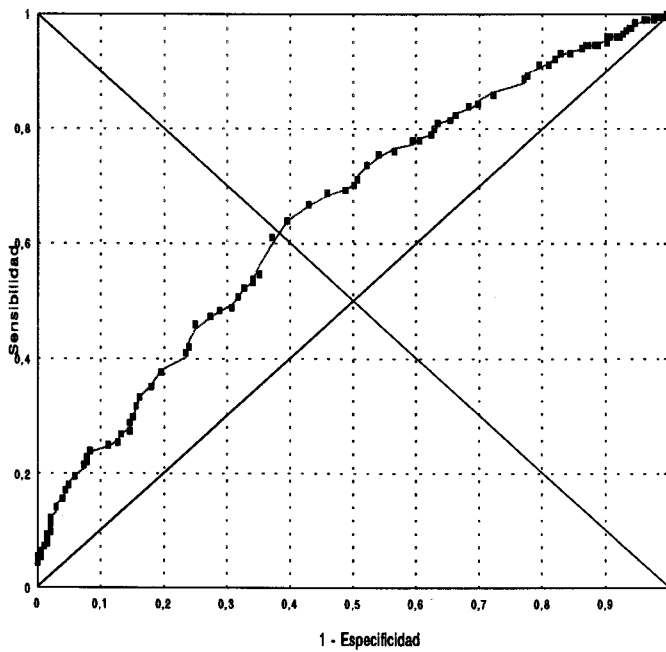


TABLA 75

Regresión Logística Univariante. Cáncer de Labio  
(Ajustado por edad)

variable	beta	error St	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
FFOTO(2)	-0.4016	0.4088	0.67	0.30	1.49	0.33	1.34
FFOTO(3)	-0.4419	0.3342	0.64	0.33	1.24	0.36	1.13
FFOTO(4)	0.6395	0.3534	1.90	0.95	3.79	1.04	3.45
OJOS(2)	1.385	0.3267	3.99	2.11	7.58	2.30	6.95
OJOS(3)	1.237	0.3374	3.45	1.78	6.67	1.94	6.10
PELO	0.101	0.07251	1.11	0.96	1.28	0.98	1.25

TABLA 75 (Cont.)

Regresión Logística Univariante. Cáncer de Labio  
(Ajustado por edad)

variable	beta	error St	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
AAGR(2)	1.12	0.3139	3.06	1.66	5.67	1.80	5.22
SOLA	-0.05247	0.02087	0.95	0.91	0.99	0.92	0.98
SOLB	-0.1791	0.06751	0.84	0.73	0.95	0.75	0.94
TRAA	0.002772	0.001163	1.00	1.00	1.01	1.00	1.00
TRAB	0.000827	0.003067	1.00	0.99	1.01	1.00	1.01
CSOA(2)	0.0326	0.3394	1.03	0.53	2.01	0.58	1.84
CSOA(3)	0.242	0.3225	1.27	0.68	2.40	0.74	2.20
CSOA(4)	-0.02417	0.3577	0.98	0.48	1.97	0.53	1.79
CSOA(5)	-1.13	0.4787	0.32	0.13	0.83	0.14	0.73
CSOB(2)	0.5292	0.3143	1.70	0.92	3.14	1.00	2.89
CSOB(3)	0.2254	0.3368	1.25	0.65	2.42	0.71	2.22
CSOB(4)	-0.9912	0.4767	0.37	0.15	0.94	0.17	0.83
CSOB(5)	-1.121	0.5101	0.33	0.12	0.89	0.14	0.77
CTRA(2)	2.777	1.003	16.07	2.25	114.76	2.94	87.98
CTRA(3)	3.133	1	22.94	3.23	162.88	4.21	124.96
CTRA(4)	2.926	1.005	18.65	2.60	133.73	3.40	102.46
CTRA(5)	3.228	1	25.23	3.55	179.11	4.63	137.41
CTRB(2)	3.092	0.9925	22.02	3.15	154.05	4.09	118.43
CTRB(3)	3.494	0.9887	32.92	4.74	228.57	6.16	175.89
CTRB(4)	2.962	0.995	19.34	2.75	135.94	3.58	104.43
CTRB(5)	2.854	0.9976	17.36	2.46	122.65	3.20	94.15
EDQU	-0.02857	0.01439	0.97	0.94	1.00	0.95	1.00
CEDQ(2)	-1.073	1.087	0.34	0.04	2.88	0.05	2.16
CEDQ(3)	-1.684	1.052	0.19	0.02	1.46	0.03	1.10
CEDQ(4)	-6.856	8.432	0.00	0.00	15846.75	0.00	1696.36
CEDQ(5)	-0.09477	0.6135	0.91	0.27	3.03	0.32	2.57

TABLA 75 (Cont.)

Regresión Logística Univariante. Cáncer de Labio  
(Ajustado por edad)

variable	beta	error St	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
ALCOHOL	3.02E-07	1.732E-07	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
CIGA	1.51E-06	4.452E-07	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
CETA(2)	1.44	0.6712	4.22	1.13	15.73	1.35	13.17
CETA(3)	1.902	0.6461	6.70	1.89	23.77	2.24	20.03
CETA(4)	2.139	0.6401	8.49	2.42	29.77	2.87	25.13
CETA(5)	1.94	0.6466	6.96	1.96	24.71	2.33	20.82
CCIG(2)	1.588	0.7908	4.89	1.04	23.06	1.28	18.70
CCIG(3)	2.24	0.7621	9.39	2.11	41.83	2.58	34.18
CCIG(4)	2.737	0.7559	15.44	3.51	67.94	4.29	55.60
CCIG(5)	2.489	0.7641	12.05	2.69	53.87	3.30	44.00
CCIC(2)	-0.03022	0.2543	0.97	0.59	1.60	0.63	1.49
RRUB(2)	0.8424	0.7463	2.32	0.54	10.03	0.66	8.23
RRUB(3)	2.415	0.6169	11.19	3.34	37.49	3.93	31.84
RRUB(4)	1.66	0.7898	5.26	1.12	24.73	1.38	20.06
DDEJ(2)	1.925	0.7398	6.86	1.61	29.22	1.96	24.02
DDEJ(3)	3.071	0.7511	21.56	4.95	93.99	6.04	77.02
ESTUDIO	-0.1839	0.03899	0.83	0.77	0.90	0.78	0.89

variable	beta	error St	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
HHLA(2)	0.5336	0.2717	1.71	1.00	2.90	1.08	2.70
HHLA(3)	0.7357	0.3072	2.09	1.14	3.81	1.24	3.51
ZZOS(2)	-0.1584	0.3392	0.85	0.44	1.66	0.48	1.52
ZZOS(3)	-0.8199	1.103	0.44	0.05	3.83	0.07	2.86
VVER(2)	0.829	0.2655	2.29	1.36	3.86	1.46	3.59
VVER(3)	0.9062	0.3527	2.47	1.24	4.94	1.36	4.50

EDAD	-0.002349	0.01179	1.00	0.97	1.02	0.98	1.02
------	-----------	---------	------	------	------	------	------



MULTIVARIANTE DE LOGARITMOS (Modelo 1)

variable	beta	error St	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
EDAD			1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
FFOTO(2)	-0.8307	0.4871	0.44	0.17	1.13	0.19	0.99
FFOTO(3)	-0.5868	0.3918	0.56	0.26	1.20	0.29	1.08
FFOTO(4)	0.9928	0.4443	2.70	1.13	6.45	1.27	5.73
OJO1-23	1.078	0.3664	2.94	1.43	6.03	1.58	5.47
LTRABAJOSVE	0.1813	0.07861	1.20	1.03	1.40	1.05	1.37
LCIG	0.1123	0.04816	1.12	1.02	1.23	1.03	1.21
ODEJ	1.094	0.3089	2.99	1.63	5.47	1.77	5.04
LETANOL	0.09281	0.03193	1.10	1.03	1.17	1.04	1.16
EESTUDIOS(2	0.8256	0.3228	2.28	1.21	4.30	1.32	3.95
EEDQUE 2	-1.623	0.5919	0.20	0.06	0.63	0.07	0.54
EEDQUE 3	1.921	1.431	6.83	0.41	112.82	0.60	77.21

TABLA 77

MODELO DE LOGARITMOS MAS VERRUGAS (Modelo 2)

variable	beta	error St	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
EDAD			1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
FFOTO(2)	-0.7271	0.4932	0.48	0.18	1.27	0.21	1.12
FFOTO(3)	-0.486	0.4029	0.62	0.28	1.35	0.31	1.22
FFOTO(4)	1.108	0.4544	3.03	1.24	7.38	1.40	6.54
OJO1-23	1.043	0.3784	2.84	1.35	5.96	1.49	5.39
LTRABAJOSVE	0.1658	0.07937	1.18	1.01	1.38	1.03	1.35
LCIG	0.1083	0.0472	1.11	1.02	1.22	1.03	1.21
ODEJ	1.079	0.3211	2.94	1.57	5.52	1.71	5.07
LETANOL	0.09352	0.03237	1.10	1.03	1.17	1.04	1.16
EESTUDIOS(2	0.7925	0.3314	2.21	1.15	4.23	1.26	3.87
EEDQUE 2	-1.678	0.6175	0.19	0.06	0.63	0.07	0.53
EEDQUE 3	1.783	1.482	5.95	0.33	108.61	0.48	73.33
VVERR 2	0.6142	0.3314	1.85	0.97	3.54	1.05	3.24
VVER 3	0.6577	0.4457	1.93	0.81	4.62	0.91	4.11

MODELO CON CUARTILES SIN INTERACCION (Modelo 3)

variable	beta	error St	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
EDAD			1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
EESTU 2	0.8355	0.3269	2.31	1.22	4.38	1.32	4.01
ODEJA 2	1.09	0.3147	2.97	1.61	5.51	1.74	5.07
OJO1 2-3	1.219	0.3745	3.38	1.62	7.05	1.79	6.38
EEDQ 2	-1.768	0.603	0.17	0.05	0.56	0.06	0.47
EEDQ 3	2.599	1.448	13.45	0.79	229.77	1.16	156.55
FFOTO 2	-0.7818	0.5099	0.46	0.17	1.24	0.19	1.09
FFOTO 3	-0.6595	0.4045	0.52	0.23	1.14	0.26	1.03
FFOTO 4	0.9841	0.4502	2.68	1.11	6.47	1.25	5.74
CTA 2	2.455	1.161	11.65	1.20	113.36	1.63	83.34
CTA 3	2.538	1.129	12.65	1.38	115.68	1.87	85.77
CCIGAR 2	0.6513	0.8695	1.92	0.35	10.54	0.44	8.37
CCIGAR 3	1.919	0.8044	6.81	1.41	32.97	1.74	26.64
CETANOL 2	2.196	0.7018	8.99	2.27	35.57	2.74	29.53
CETANOL 3	2.021	0.7332	7.55	1.79	31.76	2.18	26.15

variable	beta	error St	OR	IC 95inf	IC 95sup	IC 90inf	IC 90sup
EDAD			1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
EESTU 2	0.8314	0.3316	2.30	1.20	4.40	1.31	4.03
ODEJA 2	-5.667	7.244	0.00	0.00	5070.73	0.00	743.66
OJO1 2-3	1.188	0.3808	3.28	1.56	6.92	1.72	6.26
EEDQ 2	-1.894	0.631	0.15	0.04	0.52	0.05	0.44
EEDQ 3	2.431	1.425	11.37	0.70	185.68	1.02	127.28
FFOTO 2	-0.8172	0.5204	0.44	0.16	1.22	0.18	1.07
FFOTO 3	-0.6577	0.4047	0.52	0.23	1.15	0.26	1.03
FFOTO 4	1.106	0.4591	3.02	1.23	7.43	1.39	6.58
CTA 2	2.557	1.163	12.90	1.32	126.02	1.80	92.60
CTA 3	2.499	1.134	12.17	1.32	112.35	1.78	83.19
CCIGAR 2	0.8799	0.8781	2.41	0.43	13.48	0.54	10.68
CCIGAR 3	2.138	0.8149	8.48	1.72	41.90	2.13	33.76
CETANOL 2	1.451	0.7115	4.27	1.06	17.21	1.28	14.25
CETANOL 3	0.6102	0.8084	1.84	0.38	8.98	0.47	7.25
ODEJ2 CE2	6.54	7.253	692.29	0.00	*****	0.00	*****
ODEJ2 CE3	7.978	7.275	2916.09	0.00	*****	0.01	*****

\*\*\*\*\* Valores extremadamente grandes

TABLA 80

Cáncer de Labio. Modelo tras diagnóstico.

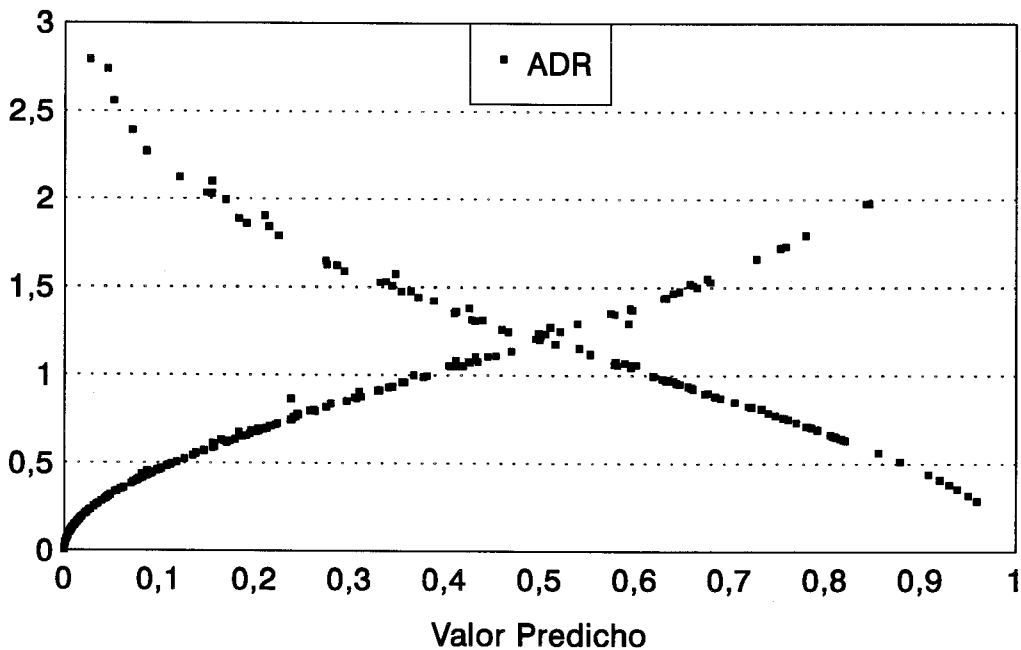
Variable	Coeficiente	Error Estándar	O.R.	I.C. 95%		I.C. 90%	
				Inferior	Superior	Inferior	Superior
Constante	-14.4800	9.2180	0.00	0.00	36.14	0.00	1.98
Edad	-0.0032	0.0176	1.00	0.96	1.03	0.97	1.03
Estudios (2)	0.6846	0.3538	1.98	0.99	3.97	1.11	3.55
Ojos (2)	1.8030	0.4403	6.07	2.56	14.38	2.94	12.52
Edad quemadura (2)	-2.3740	0.7174	0.09	0.02	0.38	0.03	0.30
Edad quemadura (3)	-3.5430	35.8700	0.03	0.00	*****	0.00	*****
Fototipo (2)	-0.7520	0.5531	0.47	0.16	1.39	0.19	1.17
Fototipo (3)	-0.6063	0.4353	0.55	0.23	1.28	0.27	1.12
Fototipo (4)	1.0480	0.4852	2.85	1.10	7.38	1.28	6.34
Sol Trabajo Verano (2)	8.0550	9.0370	3149.50	0.00	*****	0.00	*****
Sol Trabajo Verano (3)	7.6580	9.0340	2117.52	0.00	*****	0.00	*****
Cigarrillos (2)	1.2940	1.1700	3.65	0.37	36.13	0.53	24.99
Cigarrillos (3)	2.9750	1.1180	19.59	2.19	175.26	3.11	123.24
Dejarlo en boca (2)	-7.4090	19.2400	0.00	0.00	*****	0.00	*****
Etanol (2)	1.9630	0.8523	7.12	1.34	37.85	1.75	28.93
Etanol (3)	0.9905	0.9411	2.69	0.43	17.03	0.57	12.66
Dejarlo (2)*Etanol (2)	8.4710	19.2400	4774.29	0.00	*****	0.00	*****
Dejarlo (2)*Etanol (3)	10.0000	19.2500	*****	0.00	*****	0.00	*****

TABLA 81

	NO DEJA	DEJA
NO BEBE	1	0.00346 0.01-5070.73 0.01- 517.69
ETANOL (1º, 2º, 3º cuartil)	4.27 1.06-17.21 1.32-13.76	10.22 2.34-44.66 2.96-35.23
ETANOL (4º cuartil)	1.84 0.38-8.98 0.49-6.96	18.56 3.67-93.93 4.76-72.38

## Cáncer de Labio

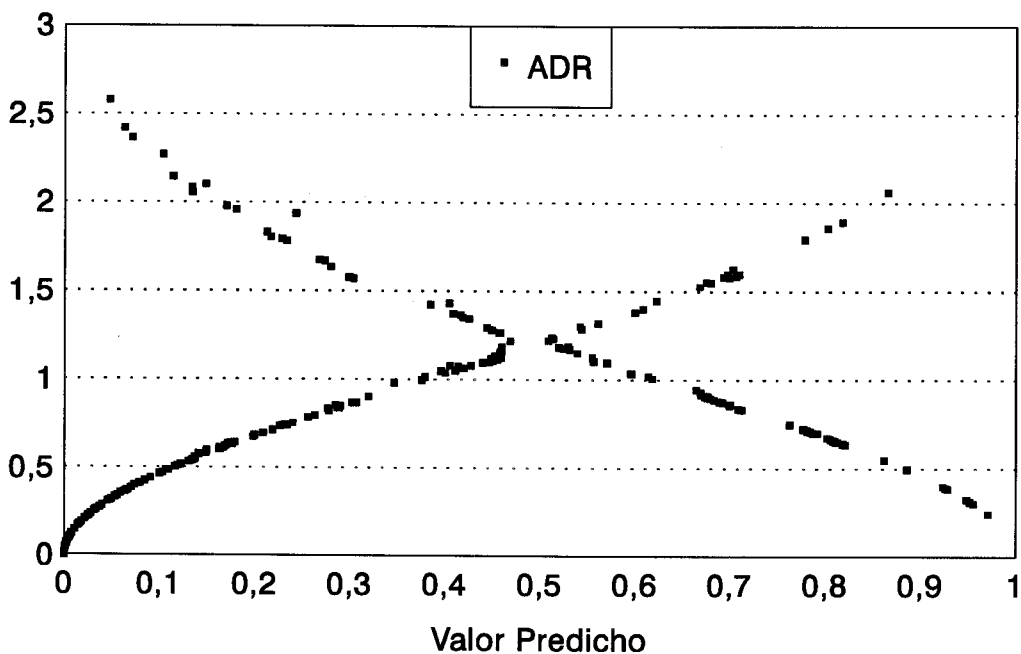
Diagnóstico del modelo con todas las observaciones



ADR: Residuales de la Deviance Ajustados

## Cáncer de Labio

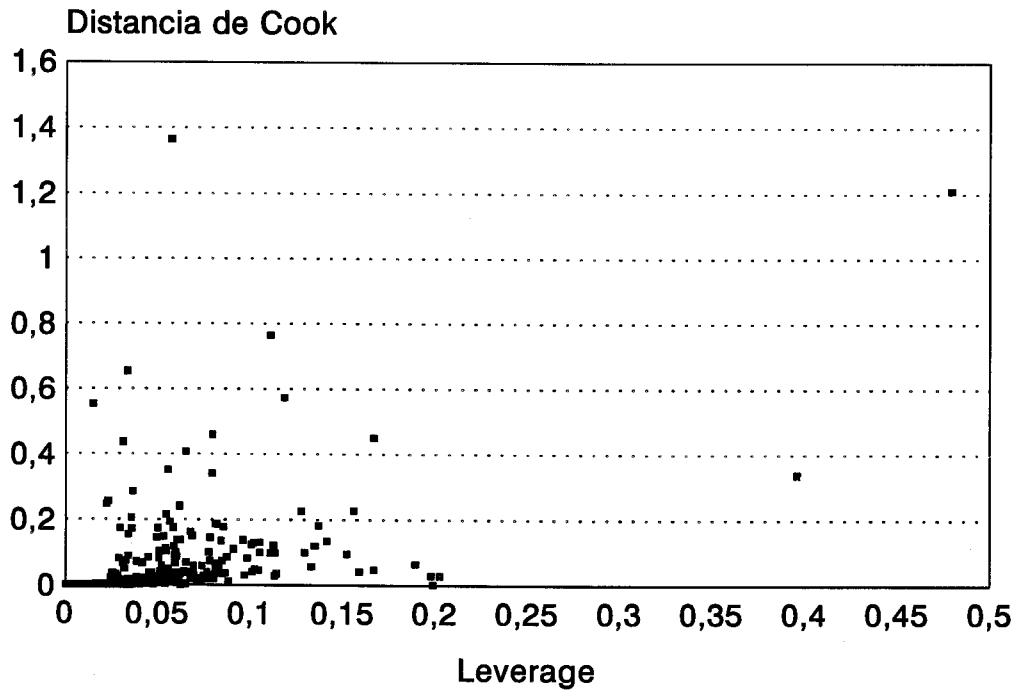
Diagnóstico del modelo sin influentes



ADR: Residuales de la Deviance Ajustados

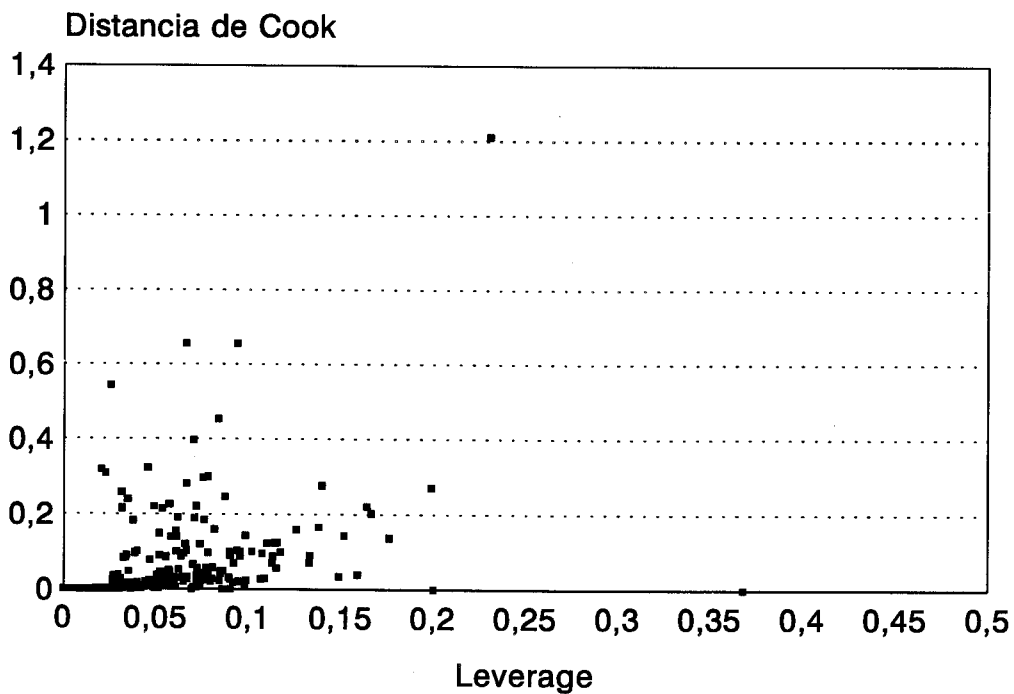
## Cáncer de Labio

Diagnóstico del modelo con todas las observaciones



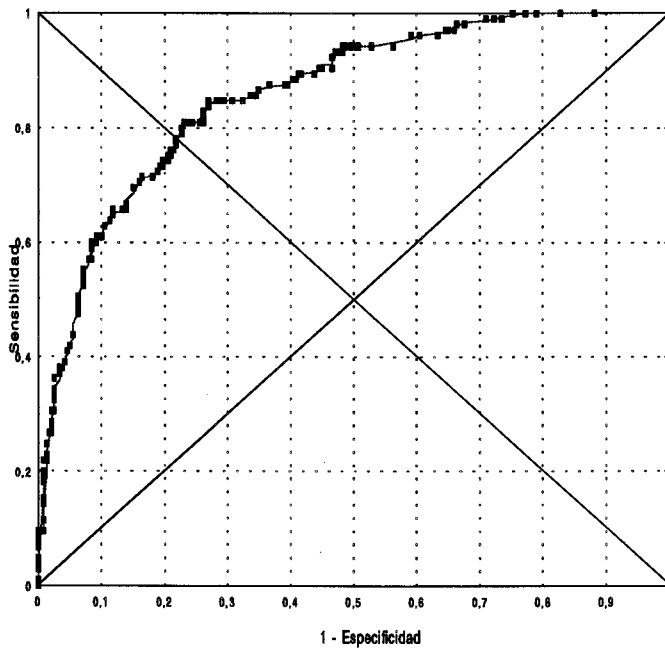
## Cáncer de Labio

Diagnóstico del modelo sin influentes



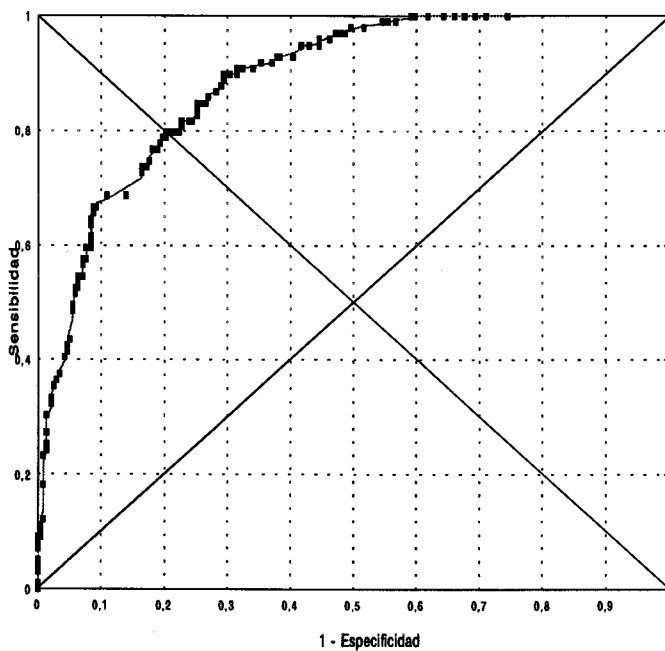
# Cáncer de Labio

Modelo con cuartiles (previo a diagnóstico)  
Curva ROC



# Cáncer de Labio

Modelo con cuartiles (tras diagnóstico)  
Curva ROC





## BIBLIOGRAFIA

- 1.-Adams SA, Clements TL, Parrish JA (1982). Vitamin D synthesis and metabolism after UV irradiation of normal and vitamin D deficient subjects. *N Engl J Med*, 306:722-725.
- 2.-Health Council of the Netherlands. 1986. UV radiation: human exposure to ultraviolet radiation. The Hague, Health Council of the Netherlands. Report 1986/93.
- 3.-McKinlay AF, Diffey BL. 1987. A reference action spectrum for ultraviolet induced erythema in human skin. *CIE J*, 6:17-22.
- 4.-Wolf P, Yarosh DB, Krippl ML. 1993. Effects of sunscreens and a DNA excision repair enzyme on ultraviolet radiation-induced inflammation, immune suppression and cyclobutane pyrimidine dimer formation in mice. *J Invest Dermatol* 101:523-527.
- 5.-Gange RW, Blackett AD, Matzinger EA, Sutherland BM, Kochevar IE. 1985. Comparative protection efficiency of UVA- and UVB-induced tans against erythema and formation of endonuclease-sensitive sites in DNA by UVB in human skin. *J Invest Dermatol* 85:362-364.
- 6.-Goldberg LH, Altman A. 1984. Benign skin changes associated with chronic sunlight exposure. *Cutis*, 34:33-39.
- 7.-Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S (eds). *Cancer incidence in five continents, vol. V. (IARC Scientific publications N° 88)*, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987.
- 8.-Young JL et al (eds). *SEER Program: Cancer incidence mortality in the United States, 1973-76. DHEW Publ. N° (NIH) 78-1837*. Bethesda. Md., NCI 1978
- 9.-IARC 1992. *Solar and ultraviolet radiation*. Lyon, International Agency for Research on Cancer (Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 55).
- 10.-Lancaster HO, Nelson J. Sunlight as a cause of melanoma: a clinical survey. *Med J Aust* 1957; 1:452-456.
- 11.-Gellin GA, Kopf AW, Garfinkel L. Basal cell epithelioma. A controlled study of associated factors. *Arch Dermatol* 1965; 91:38-45.
- 12.-O'Beirn SF, Judge P, Urbach F, MacCon CF, Martin F. Skin cancer in County Galway, Ireland. *Proc Natl Cancer Conf* 1970; 6:489-500.
- 13.-Urbach F, Epstein JH, Forbes PD. Ultraviolet carcinogenesis: experimental, global and genetic aspects. In: Pathak MA (ed). *Sunlight and man. Normal and abnormal photobiological responses*. Tokyo: University of Tokyo Press, 1974.
- 14.-Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. A case-control study in the Montreal region. *Cancer* 1985;55:907-911.
- 15.-O'Loughlin C, Moriarty MG, Herity B, Daly L. A reappraisal of risk factors for skin carcinoma in Ireland: a case-control study. *Ir J Med Sci* 1985;154:61-65.
- 16.-Herity B, O'Loughlin G, Moriarty MJ, Conroy R. Risk factors for non melanoma skin cancer. *Ir Med J* 1989;82:151-152.
- 17.-Hogan DJ, To T, Gran L, Wong D, Lane PR. Risk factors for basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1991;28:591-594.

- 18.-Gafá L, Filippazzo MG, Tumino R, Dardanoni G, Lanzarone F, Dardanoni L. Risk factors of non melanoma skin cancer in Ragusa, Sicily: a case-control study. *Cancer Causes Control* 1991;2:395-399.
- 19.-Doll R, Muir C, Waterhouse J (eds). *Cancer incidence in five continents. Vol II.* Berlin: Springer-Verlag, 1970.
- 20.-Waterhouse J, Muir C, Correa P, Powell J (eds). *Cancer incidence in five continents. Vol III (IARC Scientific Publications N° 15).* Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1976.
- 21.-Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K, Powell J (eds). *Cancer incidence in five continents Vol IV (IARC Scientific Publications N° 42).* Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1982.
- 22.-Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J (eds). *Cancer incidence in five continents, Vol VI (IARC Scientific Publications N° 120).* Lyon, 1992. International Agency for Research on Cancer. 1992.
- 23.-Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF. *Incidence of non melanoma skin cancer in the United States (NIH Pub. N°83-2433).* Bethesda, Maryland: National Cancer Institute. 1983.
- 24.-Scotto J, Fraumeni JF. In Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention, Chapter sixty.* WB Saunders Co, 1982
- 25.-Martinez C (ed). *El cáncer en Granada. Incidencia y mortalidad. 1988-1990.* Granada, 1994. Escuela Andaluza de Salud Pública.
- 26.-Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF. Solar radiation. In: Schottenfeld D. *Cancer epidemiology and Prevention:254-276.* WB Saunders Co., 1982.
- 27.-Unna PG. *Die Histopathologie der Hautkrenkheiten.* Berlin: Hirschwald, 1894.
- 28.-Shield AM. A remarkable case of multiple growths of the skin caused by exposure to the sun. *Lancet* 1899;1:22-23.
- 29.-Hyde JN. On the influence of light in the production of cancer of the skin. *Am J Med Sci* 1906;131:1-22.
- 30.-IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans. Some naturally occurring and synthetic food components, furocoumarins and ultraviolet radiation, Vol.40. Lyon, 1986.
- 31.-Findlay GM. Ultraviolet light and skin cancer. *Lancet* 1928;2:1070-1073.
- 32.-Roffo AH. Cancer et soleil. Carcinomes et sarcomes provoqués par l'action de soleil in toto. *Bull Assoc Franc Etude Cancer* 1934;23:590-616.
- 33.-Blum HF. Ultraviolet radiation and skin cancer: in mice and men. *Photochem Photobiol* 24:249-254. 1976.
- 34.-Blum HF. Sunlight as a causal factor in cancer of the skin of man. *JNCI* 9:247. 1948-13

- 35.-Blum HF. *Carcinogenesis by Ultraviolet Light*. Princeton, Princeton University Press, 1959-14
- 36.-Fears TR, Scotto J, Schneiderman MA. Mathematical model of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *Am J Epidemiol* 105:420-427. 1977.
- 37.-Urbach F et al, 1974-18][Vitaliano PP. The use of logistic regression for modelling risk factors: with application to non-melanoma skin cancer. *Am J Epidemiol* 108:402-414. 1978.
- 38.-Scott EL, Straf ML. Ultraviolet radiation as a cause of cancer. In: Hiatt HH, Watson JD, Winstein JA (eds): *Origins of human cancer*. Cold Spring Harbor Laboratory:529-546. 1977.
- 39.-Scott EL, Bloomfield P, Cole P, et al. Estimates of increases in skin cancer due to increased in ultraviolet radiation caused by reducing stratospheric ozone. In: *Environmental impact of stratospheric flight*. Washington: National Academy of Sciences, 1975.
- 40.-van der Leun JC, Daniels F. Biologic effects of stratospheric ozone decrease: a critical review of assessments. In: Grobecker AJ (ed). *Impacts of climatic change on the biosphere*. CIAP monographs 5. Washington: Dep. of Transportation, 1975.
- 41.-Martin H, Strong E, Spiro RH. Radiation induced skin cancer of the head and neck. *Cancer* 25:61-71. 1970.
- 42.-Takamashi S. A statistical study on human cancer induced by medical irradiation. *Nippon Acta Radiol* 23:1510-1530. 1964.
- 43.-Sevcova M, Sevc J, Thomas J. Alpha irradiation of the skin and the possibility of late effects. *Health Physics* 35:803-806. 1978.
- 44.-Merletti F et al. Target organs for carcinogenicity of chemicals and industrial exposures in humans: a review of results in the IARC Monographs on the Evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans. *Cancer Research* Vol.44:2244-2250. May 1984.
- 45.-Stern RS, Zierler S, Parrish JA. Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tat and artificial ultraviolet radiation. *Lancet* 1:732-735. 1980.
- 46.-Tanew A et al. Nonmelanoma skin tumors in long-term photochemotherapy treatment of psoriasis: an 8-year follow-up study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 12(1):67-73. 1985.
- 47.-Stern RS et al. Psoriasis and susceptibility to nonmelanoma skin cancer. *J. Am. Acad. Dermatol.* 12(1):67-73. 1985.
- 48.-Lindelof et al. Incidence of malignant skin tumors in 14140 patient Grenz-Ray treatment for bening skin disorders. *Arch Dermatol* 122(12):1391-1395. 1986.
- 49.-Keith WD, Kelly AP, Sumrall AJ et al. Squamous cell carcinoma arising in lesions of discoid lipus erythematosus in black persons. *Arch Dermatol* 116:315-317. 1980.
- 50.-Malik MOA, Hidaytalla A, Daoud EH, et al. Superficial cancer in the Sudan. A study of 1225 primary malignant superficial tumours. *Br J Cancer* 30:355-368. 1974.
- 51.-Kinlen LJ, Sheil AGR, Peto J et al. Collaborative United Kingdom. Australian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J* 2:1461-1466. 1979

- 52.-Manusow D, Weinerman BH. Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia. *JAMA* 232:267-269. 1975.
- 53.-McMichael AJ. Cancers of the head and neck. In: Bourque G (ed): *The epidemiology of Cancer*. London, 1983. Croom Helm and The Charles Press
- 54.-DeVita V, Hellman S, Rosenberg S (eds). *Cáncer. Principios y práctica de oncología* (2ª ed). Barcelona 1988, Salvat.
- 55.-WHO, 1977. *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death. International Classification of Diseases, 1975 rev, Vol 1: 102*. Geneva, 1977.
- 56.-Urbach F, Davies RE, Forbes PD. Ultraviolet radiation and skin cancer in man. In: Montagna W, Dobson RL (eds). *Advances in biology of skin, Vol VII, Carcinogenesis*. Oxford: Pergamon Press, 1966.
- 57.-Tomatis L (ed). *Cancer: Causes, Occurrence and Control*. Lyon, 1990. International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications N° 100).
- 58.-Gupta et al, 1980, citado por [McMichael AJ. Cancers of the head and neck. In: Bourque G (ed): *The epidemiology of Cancer*. London, 1983. Croom Helm and The Charles Press
- 59.-Waterhouse et al. *Cancer incidence in Five Continents*, 1976
- 60.-Blot WJ, Fraumeni JF. Geographic patterns of oral cancer in the United States: Etiologic implications. *J Chron Dis* 1977;30:745-757.
- 61.-Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J (eds). *Cancer incidence in five continents, Vol VI* (IARC Scientific Publications N° 120. Lyon, 1992. International Agency for Research on Cancer.
- 62.-Boyle P, Macfarlane GJ, Blot WJ, Chiesa F, Lefebvre JL, Mano Azul A, de Vries N, Scully C. 1995. *European School Of Oncology Advisory Report to the European Commission for the Europe Against Cancer Programme: Oral Carcinogenesis in Europe*. *Oral Oncol, Eur J Cancer*, 31B:75-85.
- 63.-Mahbouni E, Sayed GB. Oral cavity and pharynx. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds). *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia: Saunders, 1982.
- 64.- Morton RP et al. Classifying cancer of the lip: an epidemiological perspective. *Euro J Cancer Clin Oncol*, 1983. 19:875-879.
- 65.- Roth GJ et al. Precancerous conditions and carcinoma of the lower lip. Coincidences with leukoplakia and carcinoma of the oral cavity and larynx. *Dtsch Med Wochenschr*, 1984. 109:1229-1231.
- 66.- Carreras O. Epidemiología del cáncer de labios y piel de la cara. *Rev Cubana Cir*, 1983. 22:576-586.
- 67.- Lindqvist C et al. Occupations with low risk of lip cancer showing high risk of skin cancer of the head. *Comm Dent Oral Epidemiol*, 1981. 9:247-250.
- 68.-Keller AZ. 1970. Cellular types, survival, race, nativity, occupations, habits and associated diseases in the pathogenesis of lip cancers. *Am J Epidemiol*, 91:486-499.

- 69.-Spitzer WO, Hill GB, Chambers LW, Helliwell BE, Murphy HB. 1975. The occupation of fishing as a risk factor in cancer of the lip. *N Eng J Med*, 293:419-424.
- 70.-Lindqvist C. 1979. Risk factors in lip cancer: a questionnaire survey. *Am J Epidemiol*, 109:521-530.
- 71.-Dardanoni L, Gafá L, Paterno R, Pavone G. 1984. A case-control study on lip cancer risk factors in Ragusa (Sicily). *Int J Cancer*, 34:335-337.
- 72.-IARC. Solar and ultraviolet radiation. Lyon, 1992. International Agency for Research on Cancer (Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 55).
- 73.-McCredie M, Coates MS. Cancer incidence in migrants to New South Wales, 1972 to 1984. New South Wales Central Cancer Registry. Woolloomooloo, 1989. NSW Cancer Council.
- 74.-Steinitz R, Parkin DM, Young JL, Bieber CA, Katz L (ed). Cancer incidence in Jewish migrants to Israel, 1961-1981 (IARC Scientific Publications N° 98). Lyon, 1989. International Agency for Research on Cancer.
- 75.-Sanghvi LD. Cancer epidemiology: the Indian scene. *J Cancer Res Clin Oncol* 1981; 99:1-14.
- 76.-Hirayama T. An epidemiological study of oral and pharyngeal cancer in Central and South-East Asia. *Bull WHO* 1966;34:41-69.
- 77.-Jayant K, Balakrishnan V, Sanghvi LD, Jussawalla DJ. Quantification of the role of smoking and chewing tobacco in oral, pharyngeal and oesophageal cancers. *Br J Cancer* 1977; 35:232-235.
- 78.-Ashby J, Styles JA, Boyland E. Betel nuts, arecaidine, and oral cancer. *Lancet* 1979; 1:112.
- 79.-Wynder EL, Bross IDJ, Feldman RM. A study of the etiological factors in cancer of the mouth. *Cancer* 1957; 10:1300-1323.
- 80.-Graham S, Dayal H, Rohrer T, Swanson M, Sultz H, Shedd D et al. Dentition, diet, tobacco and alcohol in the epidemiology of oral cancer. *J Nat Cancer Inst* 1977; 59:1611-1618.
- 81.-Wynder EL, Stellman SD. Comparative epidemiology of tobacco related cancer. *Cancer Res* 1977; 37:4608-4622.
- 82.-Winn DM, Blot WJ, Shy CM, Pickle LW, Toledo A, Fraumeni JF. Snuff dipping and oral cancer among women in the Southern United States. *New Eng J Med* 1981; 304:745-749.
- 83.-McMichael AJ, Hetzel BS. Time trends in upper alimentary tract cancer mortality and alcohol consumption in Australia. *Comm Health Studies* 1978; 1:43-47.
- 84.-Sundby P. Alcoholism and mortality. New Brunswick: Rutgers Center on Alcohol Studies, 1967.
- 85.-Hakulinen T, Lehtinaki L, Lehtonen M. Cancer Morbidity among two male cohorts with increased alcohol consumption. *J Nat Cancer Inst* 1974; 52:1711-1714.

- 86.-Herity B, Moriarty M, Bourke GJ, Daly L. A case-control study of head and neck cancer in the Republic of Ireland. *Br J Cancer* 1981; 43:177-182.
- 87.-Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chron Dis* 1972; 25:711-716.
- 88.-Feldman J, Hazan M, Nagarajan M, Kissin B. A case-control investigation of alcohol, tobacco and diet in head and neck cancer. *Prev Med* 1975; 4:444-463.
- 89.-Bross IDJ, Coombs J. Early onset of oral cancer among women who drink and smoke. *Oncology* 1976; 33:135-139.
- 90.-Smith CJ. Global epidemiology and etiology of oral cancer. *Int Dental J* 1973; 23:82-93.
- 91.-Ibrahim K, Jafarey NA, Zuberi SJ. Plasma vitamin A and carotene levels in squamous cell carcinoma of oral cavity and oropharynx. *Clin Oncol* 1977; 3:203-207.
- 92.-Notani PN, Sanghvi LD. Role of diet in the cancers of the oral cavity. *Indian J Cancer* 1976; 13:156-160.
- 93.-McMichael AJ, Hartshorne JM. Mortality risks in Australian men in occupational groups. 1968-1978. *Med J Aust* 1982; 1:253-256.
- 94.-CIM-O Classification Internationale des Maladies. *Oncologie*. Organisation Mondiale de la Santé - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, 1980.
- 95.-Gafá L. problèmes d'enregistrement et de dénombrement des tumeurs multiples. Communication présentée à la XIV<sup>a</sup> réunion du 'Groupe pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer dans les Pays de Langue Latine'. Vevey, 4-5 Mai 1989, sous presse.
- 96.-Miettinen OS. Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in Medicine. Albany NY: Delmar Pub. Inc, 1985.
- 97.-Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Navarro C, Schraub S, Sancho-Garnier H, Franceschi S, Gafá L, Perea-Milla E, Tormo MJ et al. Do intermittent and constant sun exposures have a differential role in the etiology of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin? The Multicentre South-European Study HELIOS (in press).
- 98.-Fitzpatrick TB, Pathak MA. Sunlight and man. Tokyo: University of Tokyo Press, 1974.
- 99.-Clayton D, Hills M. Statistical models in Epidemiology. 1993. Oxford, Oxford University Press.
- 100.-Smith P. Study size:case-control study. IARC Cancer Epidemiology Course. August-September 1985.
- 101.-Gili M, Cayuela A. Sesgo de selección. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1990; 8:176-181.
- 102.-Ahlbom A. Study design and planning. In: Olsen J, Trichopoulos D (eds). Teaching epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 1992.
- 103.-Gili M, Carrasco M, Sentís J. Sesgo de información. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1990; 8:242-246.

- 104.-Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995; 60:489-494.
- 105.-Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. A dose response curve for sun exposure and basal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1995; 60:482-488.
- 106.-Gili M, Zunzunegui MV, Vilches A. Sesgo de confusión e interacción. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1990; 8:647-653.
- 107.-Weinberg C. Toward a clearer definition of confounding. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1-8.
- 108.-Perea-Milla E. Estudios de casos y controles. En: Burgos R (ed). *Metodología de investigación y escritura científica en clínica*. Granada: EASP, 1994.
- 109.-Doll R, Peto R. *The causes of cancer*. Oxford 1981. Oxford University Press.
- 110.-Armstrong BK. 1988. Epidemiology of malignant melanoma: intermittent or total accumulated exposure to the sun? *J Dermatol Surg Oncol*, 14:835-849.
- 111.-Klepp O, Magnus K. Some environmental and bodily characteristics of melanoma patients. A case-control study. *Int J Cancer* 1979; 23:482-486.
- 112.-Lew RA et al. Sun exposure habits in patients with cutaneous melanoma: a case-control study. *J Dermatol Surg Oncol* 1983; 9:981-986.
- 113.-Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, Pearson JCG. Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure: the Western Canada Melanoma Study. *Int J Cancer* 1985; 35:427-433.
- 114.-Osterlind A et al. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma II. Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 1988; 42:319-324.
- 115.-Beitner et al. Malignant melanoma: etiological importance of individual pigmentation and sun exposure. *Br J Dermatol* 1990; 122:43-51.
- 116.-Zanetti R, Franceschi S, Rosso S et al. Cutaneous melanoma and sunburns in childhood in a Southern European population. *Eur J Cancer* 1992; 28:1172-1176.
- 117.-IARC. 1992. Solar and ultraviolet radiation. Lyon, International Agency for Research on Cancer (Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 55).
- 118.-Kricker A, English DR, Randell PL, Heenan PJ, Clay CD, Delaney TA, Armstrong BK. 1990. Skin cancer in Geraldton, Western Australia: a survey of incidence and prevalence. *Med J Aust*, 152:399-407.
- 119.-Marks R, Staples M, Giles GG. 1993. Trends in non melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. *Int J Cancer*, 53:585-590.
- 120.-Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Willet WC, Speizer FE. 1990. Risk factors for basal cell carcinoma in a prospective cohort of women. *Am J Epidemiol*, 1:13-23.
- 121.-Munch-Petersen B, Frenzt G, Squire B, Wallevik K, Horn CC, Reyman F, Faber M. 1985. Abnormal lymphocyte response to UV radiation in multiple skin cancer. *Carcinogenesis*,



6:843-845.

122.-Shea CR, McNutt NS, Volkenandt M, Lugo J, Prioleau PG, Albino AP. 1992. Overexpression of p53 protein in basal cell carcinoma of human skin. *Am J Pathol*, 141:25-30.

123.-Franceschi S, Bidoli E, Barón A, La Vecchia C. 1990. Maize and risk of cancers of the oral cavity, pharinx, and esophagus in Northeastern Italy. *NEJM*, 82:14-20. [verificar]

124.-Flagg E, Coates R, Jones D, Byers T, Greenberg R, Gridley G et al. *Am J Epidemiol* 1994; 139:543-560.

125.-Brennan J, Boyle JO, Koch W, Goodman S, Hruban R, Eby Y, et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *NEJM* 1995; 712-718.

126.-King G, Healy C, Glover MT, Kwan J, Williams DM, Leigh I, Worthington H, Thornhill M. 1995. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal-transplant recipients. *NEJM*, 332:1052-1057.

127.-Vokes E, Weichselbaum R, Lippman S, Hong WK. 1993. Head and neck cancer. *NEJM*, 328:184-193.

128.-de-Vathaire F, Sancho-Garnier H, de-Thé H. 1988. *Int J Cancer*, 42:176-181.

129.-Dinehart SM, Chu DZJ, Maners AW, Pollack SV. 1990. Immunosuppression in patients with metastatic squamous cell carcinoma from the skin. *J Dermatol Surg Oncol*, 16:271-274.

130.-Preston D, Stern R. 1992. Nonmelanoma cancers of the skin. *NEJM*, 327:1649-1662.

131.-Greenberg RS, Haber M, Clark WS, Brockman JE, Liff J, Shoenberg J et al. 1991. The relation of socioeconomic status to oral and pharyngeal cancer. *Am J Epidemiol*, 1991 (**Epidemiology Resources Inc**)

**questionario**

---

PARTE A: INFORMACION REFERENTE A LA ENTREVISTA

CODIGO FICHA

10

0. centro \_\_\_\_\_

1

1. n° correlativo del cuestionario

1 1

2. caso = 1 control = 2

3. nombre del encuestador/a \_\_\_\_\_

1 1

4. fecha de la entrevista

1 1 1 1 1 1 1  
d m a

5. hora de comienzo de la entrevista \_\_\_\_\_

hora en que finaliza la entrevista \_\_\_\_\_

duración de la entrevista (en minutos) \_\_\_\_\_

1 1

6. lugar de la entrevista

hospital |1| domicilio |2| trabajo |3| otro |4|

estaban presentes otras personas? \_\_\_\_\_

7. quienes? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

8. han participado, éstas, activamente en la entrevista?  
\_\_\_\_\_

9. opinión del encuestador/a sobre la calidad de la entrevista

_____	excelente	1		
_____	buena	2		
_____	suficiente	3	_	completa  1
_____	poco creible	4		incompleta  2
_____	mala	5		interrumpida  3

PARTE B: DATOS DEMOGRAFICOS

CODIGO FICHA

10

1

1\_1\_

0. apellidos y nombre \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

1. sexo            |1| M            |2| F

2. estado civil

soltero/a |1|            casado/a o conviviendo en pareja |2|  
viudo/a    |3|            separado/divorciado/a            |4|

3. fecha de nacimiento

  |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|  
  d            m            a

4. lugar de nacimiento:

País. \_\_\_\_\_

1\_1\_

Provincia \_\_\_\_\_

1\_1\_

Municipio \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

5. lugar de residencia:

País \_\_\_\_\_

1\_1\_

Provincia \_\_\_\_\_

1\_1\_

Municipio \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

dirección: \_\_\_\_\_

n° tel.: \_\_\_\_\_

6. domicilio habitual:

País \_\_\_\_\_ |\_\_|

Provincia \_\_\_\_\_ |\_\_|

Municipio \_\_\_\_\_ |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

dirección: \_\_\_\_\_

n° tel.: \_\_\_\_\_

=====

CODIGO FICHA \_\_\_\_\_ |0|

|\_\_|

|\_\_|

7. Indique por orden las provincias o países extranjeros donde ha vivido al menos un año, a partir del lugar de nacimiento:

lugar	indice	país	provincia	de años	a
_____	__	__ __	__	__	__
_____	__	__ __	__	__	__
_____	__	__ __	__	__	__
_____	__	__ __	__	__	__
_____	__	__ __	__	__	__
_____	__	__ __	__	__	__
_____	__	__ __	__	__	__
_____	__	__ __	__	__	__
_____	__	__ __	__	__	__
_____	__	__ __	__	__	__
_____	__	__ __	__	__	__
_____	__	__ __	__	__	__
_____	__	__ __	__	__	__
_____	__	__ __	__	__	__



CODIGO FICHA

10  
1  
1

8. Ha estado o vivido fuera de Europa, en Canarias, Ceuta o Melilla, al menos 2 semanas? (viajes de negocios o vacaciones, servicio militar, trabajo).

ind.	País/Region	País	Reg.	Estación local	n° de semanas
1	_____	1	1	_____	1
1	_____	1	1	_____	1
1	_____	1	1	_____	1
1	_____	1	1	_____	1
1	_____	1	1	_____	1
1	_____	1	1	_____	1
1	_____	1	1	_____	1
1	_____	1	1	_____	1
1	_____	1	1	_____	1
1	_____	1	1	_____	1

=====

CODIGO FICHA

10  
1  
1

9. lugar de nacimiento del padre:

País \_\_\_\_\_

Provincia \_\_\_\_\_

Municipio \_\_\_\_\_ 1 1 1 1 1 1

10. lugar de nacimiento de la madre:

País \_\_\_\_\_

Provincia \_\_\_\_\_

Municipio \_\_\_\_\_ 1 1 1 1 1 1

11. Título: \_\_\_\_\_ número de años de estudios \_\_\_\_\_ |\_

12. Profesión principal del marido/de la mujer:

\_\_\_\_\_ |\_

13. Profesión principal del padre: Madre (resp. escondida)

\_\_\_\_\_ |\_

14. Profesión principal de la madre:

\_\_\_\_\_ -

PARTE C: HISTORIA PROFESIONAL

CODIGO FICHA

101  
111  
111



Ahora quisiera que me diera algunos detalles de los trabajos remunerados o no, que ha tenido a lo largo de su vida. Interesan todos aquellos que han tenido una duración de al menos seis meses. Empezando por el más antiguo y hasta el mas reciente.

1. profesiones y empleos a partir del primer trabajo regular de

(código trabajo)	Nº de a		Nº de a		Nº de a		Nº de	
	_	_	_	_	_	_	_	_
oficio o profesión - funcion	_	_	_	_	_	_	_	_
patrono - dirección del lugar de trabajo	_	_	_	_	_	_	_	_
actividad del estable cimiento o empresa - productos o servicios	_	_	_	_	_	_	_	_
actividad del taller o departamento - productos o servicios	_	_	_	_	_	_	_	_
actividad específica del sujeto - herra- mient a o maquinas empleadas	_	_	_	_	_	_	_	_
trabaja (o ha traba- jado) al aire libre?	si  1  no  0	_	si  1  no  0	_	si  1  no  0	_	si  1  no	_
cuantas horas por dia y cuantos meses por periodo?:	horas/dia	meses	horas/dia	meses	horas/dia	meses	horas/dia	
a) mayo-septiembre	a)  _	_	a)  _	_	a)  _	_	a)  _	_
b) octubre-abril	b)  _	_	b)  _	_	b)  _	_	b)  _	_
se descubre (o descu- bría)?:	los bra-:a) _  b) _		a)  _  b)  _		a)  _  b)  _		a)  _  b)	_
1  parcialmente	el tron-:a) _  b) _		a)  _  b)  _		a)  _  b)  _		a)  _  b)	_
2  completamente	co							
3  habitualmente, no	las pier:a) _  b) _		a)  _  b)  _		a)  _  b)  _		a)  _  b)	_
se cubre (o cubría) la cabeza?	a) si  1  no  0	_	a)  _		a)  _		a)  _	_
	b) si  1  no  0	_	b)  _		b)  _		b)  _	_
en verano lleva (o llevaba) calcetines (o medias)?	si  1  no  0	_	_		_		_	_

PARTE D: EMPLEO DEL TIEMPO LIBRE

1. ACTIVIDADES AL AIRE LIBRE

CODIGO FICHA

10

1\_

1\_1\_

Vamos a continuación a ver actividades que realiza o ha realizado al aire libre. En primer lugar sobre deportes y otras actividades al aire libre como juegos, etc., y a continuación sobre los periodos de vacaciones.

0. practica, o practicaba, deportes u otras actividades al aire li  
 1. si si, cuales?

	indice  _  codigo de a	indice  _  codigo de a	indice  _  codigo de a	indice  _  codigo de a
practica (o practicaba) este deporte en la estación corrisp.?	1  mayo-septiembre (a)  2  octubre-abril (b)  3  todo el año			
qué promedio de horas cada vez y cuantas semanas en cada periodo?	horas/veces a)  _ _  b)  _ _	semanas a)  _ _  b)  _ _	horas/veces a)  _ _  b)  _ _	semanas a)  _ _  b)  _ _
con que frecuencia segun la estación?	1  casi todos los días  2  1-2 veces por semana  3  1-3 veces p			
habitualmente se descubre (se descubriría ..... en primavera o en otoño?	1  parcialmente  2  completamente  3  habitualmente no			
en primavera	los brazos:  _  el tronco:  _  las piernas:  _	_   _   _	_   _   _	_   _   _
en verano	los brazos:  _  el tronco:  _  las piernas:  _	_   _   _	_   _   _	_   _   _
en invierno	los brazos:  _  el tronco:  _  las piernas:  _	_   _   _	_   _   _	_   _   _
se cubre (se cubriría) la cabeza?	si  1  no  0  estación cálida: a) b)  1   0   1   0   1   0   1   0  estación fria: b) a)  1   0   1   0   1   0   1   0			
en verano, lleva (llevaba) calcetines (o medias)?	si  1  no  0   _	si  1  no  0   _	si  1  no  0   _	si  1  no  0   _

PARTE D: EMPLEO DEL TIEMPO LIBRE

2. VACACIONES

CODIGO FICHA

10  
1  
1\_

2. Toma (tomaba) vacaciones?

si |1|

no |0|

Para facilitarle el recuerdo, vamos a referir las preguntas sobre las vacaciones a los periodos de trabajo. Así, primero nos centraremos en el periodo anterior a su primer empleo, luego durante los años de trabajo y finalmente (si procede) tras la jubilación.

índice

## 2.1 ANTES DEL PRIMER EMPLEO

años de a	en la costa	en alta montaña	en baja montaña (700-1500 m)	en el campo huerta no montaña	en ciud
_ _   _ _	media  _ _	_ _	_ _	_ _	_ _
_ _   _ _	como  _ _	_ _	_ _	_ _	_ _
_ _   _ _	semanas  _ _	_ _	_ _	_ _	_ _
_ _   _ _	n° de  _ _	_ _	_ _	_ _	_ _

A - Cuantas horas pasaba al aire libre, sobre todo en la playa, si estaba en la costa?

a) por la mañana temprano o al atardecer: ..... horas

b) entre las 10 h. y las 17 h.: ..... horas

B - Estaba al sol?

horas a): nunca |1| <1 h. |2| >1 h. |3| siempre |4|

horas b): nunca |1| <1 h. |2| >1 h. |3| siempre |4|

C - Se descubría?:

los brazos: parcialmente |1| completamente |2| habitualmente no |3|

el tronco: " |1| " |2| " |3|

las piernas: " |1| " |2| " |3|

D - Habitualmente se cubría la cabeza?

si |1| no |0|

E - Llevaba calcetines (o medias)?

si |1| no |0|



2.2 DURANTE EL PERIODO DE TRABAJO

años de a	n° de semanas como media	en la costa	en alta montaña	en baja montaña (700-1500 m)	en el campo huerta no montaña	en ciudad
_ _   _ _		_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
_ _   _ _		_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
_ _   _ _		_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
_ _   _ _		_ _	_ _	_ _	_ _	_ _
_ _   _ _		_ _	_ _	_ _	_ _	_ _

A - Cuantas horas pasaba al aire libre, sobre todo en la playa, si estaba en la costa?

a) por la mañana temprano o al atardecer: ..... horas

b) entre las 10 h. y las 17 h.: ..... horas

B - Estaba al sol?

horas a): nunca |1| <1 h. |2| >1 h. |3| siempre |4|

horas b): nunca |1| <1 h. |2| >1 h. |3| siempre |4|

C - Se descubria?:

los brazos: parcialmente|1| completamente|2| habitualmente no|3|

el tronco: " |1| " |2| " " |3|

las piernas: " |1| " |2| " " |3|

D - Habitualmente se cubría la cabeza?

si |1| no |0|

E - Llevaba calcetines (o medias)?

si |1| no |0|

2.3 A PARTIR DE LA EDAD DE LA JUBILACION

años de a	en la costa	en alta montaña	en baja montaña (700-1500 m)	en el campo huerta no montaña	en ciudad
_ _ _   _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _
_ _ _   _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _
_ _ _   _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _
_ _ _   _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _
_ _ _   _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _

nº de semanas como media

A - Cuantas horas pasaba al aire libre, sobre todo en la playa, si estaba en la costa?

a) por la mañana temprano o al atardecer: ..... horas

b) entre las 10 h. y las 17 h.: ..... horas

B - Estaba al sol?

horas a): nunca |1| <1 h. |2| >1 h. |3| siempre |4|

horas b): nunca |1| <1 h. |2| >1 h. |3| siempre |4|

C - Se descubría?:

los brazos: parcialmente|1| completamente|2| habitualmente no|3|

el tronco: " |1| " |2| " |3|

las piernas: " |1| " |2| " |3|

D - Habitualmente se cubría la cabeza?

si |1| no |0|

E - Llevaba calcetines (o medias)?

si |1| no |0|

A continuación, pasamos a preguntas relacionadas con la piel: características, reacción al sol, exposiciones varias, etc.

PARTE E: CARACTERISTICAS FENOTIPICAS - REACCION DE LA PIEL A LA EXPOSICION  
SOLAR - COSMETICOS - HISTORIA DE QUEMADURAS - UTILIZACION DE  
FUENTES DE U.V.A. ARTIFICIALES.

CODIGO FICHA

10  
1  
1\_1

I color de los ojos:

- |1| negro - marrón oscuro
- |2| marrón claro - avellana - verde
- |3| azul - gris

II color natural del pelo (a los 20 años):

- |1| |2| |3| |4| |5|
- |6| |7| |8| |9| |10|

|11|

III color de la piel:

III.1 zona no expuesta

1\_1

III.2 zona expuesta

1\_

1. a los 20 años, cual era la reacción de la piel cuando se exponía al sol?

|1| se enrojecía siempre sin ponerse moreno nunca

|2| se enrojecía siempre pero se ponía moreno siempre

|3| a veces se enrojecía pero se ponía moreno siempre

|4| nunca se enrojecía y se ponía moreno siempre

El encuestado dice tener reacciones alérgicas al sol.

si |1|

no |0|

1.1. Y ahora, cual es la reacción de su piel?

2. Ha padecido alguna quemadura solar importante?  
si |1| no |0|

2.1 si "si", cuantas veces? |\_

2.2 que edad tenía la primera vez? |\_

2.3 en que partes del cuerpo?:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_	\_	\_
\_	\_	\_
\_	\_	\_
\_	\_	\_

3. Utiliza (o ha utilizado) regularmente productos para el sol?  
si |1| no |0|

3.1 Si "si", de que edad a que edad?  
de ..... a ..... años, por un total de ..... años |\_

3.2 Ha utilizado los mismos productos durante varios años?  
si |1| no |0|

3.3 Si "si", cuales?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

duración años |\_  
duración años |\_  
duración años |\_

4. A parte de quemaduras solares ha padecido quemaduras .....

A... térmicas o eléctricas                      si |1|      no |0|

A.1	en que partes del cuerpo?:	edad	codigo l
	_____	_ _	_ _
	_____	_ _	_ _
	_____	_ _	_ _
	_____	_ _	_ _
	_____	_ _	_ _

B... químicas                                      si |1|      no |0|

Producto \_\_\_\_\_

B.1	en que partes del cuerpo?:	edad	codigo l
	_____	_ _	_ _
	_____	_ _	_ _
	_____	_ _	_ _
	_____	_ _	_ _
	_____	_ _	_ _

5. Ha utilizado lamparas para el bronceado artificial?

si |1| no |0|

5.1 Si "si":

cuando?		donde	partes del cuerpo expuestas	frecuen
de	a	1.casa 2.centro espec. 3.ambos		
_ _ _  a	_ _ _  a	_	_____	_____
_ _ _  a	_ _ _  a	_T	_____	_____
_ _ _  a	_ _ _  a	_	_____	_____
_ _ _  a	_ _ _  a	_	_____	_____
índice total				_

5.2 ha utilizado la misma lampara en su casa durante varios años?

si |1| no |0|

5.3 cual?

	tipo	duración años
_____	_	_
_____	"  _	"  _
_____	"  _	"  _



PARTE F: EXPOSICIONES VARIAS DE LA PIEL

CODIGO FICHA

0. Se depila (depilaba) los brazos?

regularmente

rara vez

nunca

si regularmente: con qué técnica?

---

---

---

0.1. Se depila (depilaba) las piernas?

regularmente

rara vez

nunca

si regularmente: con qué técnica?

---

---

---

0.2. Se depila (depilaba) la cara?

regularmente

rara vez

nunca

si regularmente: con qué técnica?

---

---

---

1. Ha tomado baños de arena con finalidad terapéutica?  
si |1| no |0|

1.1 si "si", 1 - 2 veces: si |1| no |2|  
regularmente durante ..... años años|\_|

2. Ha tomado baños de lodo (barro)?  
si |1| no |0|

2.1 si "si":

estación termal	código de localidad	n° de veces	n° de aplicaciones cada vez
_____	_ _	_ _	_ _
_____	_ _	_ _	_ _
_____	_ _	_ _	_ _

3. Es (o ha sido) fumador/a?

si |1|

no |0|

|\_

3.0 Si "si": fumador/a) |1|

ex-fumador/a |2|

|\_

3.1. Fuma (fumaba):

cigarillos |1|

puros |2|

pipa |4|

|\_

3.2. con filtro |1|

--sin filtro |2|

ambos |3|

|\_

3.3. edad de comienzo

años |\_|

año en que dejó de fumar

años |\_|

3.4. cantidad media:

cigarillos por día:

|\_|

puros por semana:

|\_|

pipas por semana:

|\_|

PARTE G: HISTORIA SANITARIA

CODIGO FICHA

| 1 |

| \_ |

| \_ |

I. RADIOGRAFIA

1. Esta (o ha estado) sometido a exploraciones radiológicas periódicamente para la prevención\* o para control de enfermedades importantes\* o de accidentes graves?

si | 1 |

no | 0 |

Si "si", se trataba de:

1.1 **RADIOGRAFÍA SIMPLES:**

MOTIVO	EDAD de		SI   1   NO   0		FRECUCENCIA
	a	a	PARTE DEL CUERPO	COD. LOC.	
_____	_ _	_ _	_____	_ _ _ _	_____
_____	_ _	_ _	_____	_ _ _ _	_____
_____	_ _	_ _	_____	_ _ _ _	_____
_____	_ _	_ _	_____	_ _ _ _	_____
_____	_ _	_ _	_____	_ _ _ _	_____
_____	_ _	_ _	_____	_ _ _ _	_____

1.2 **RADIOSCOPIA:**

MOTIVO	EDAD de		SI   1   NO   0		FRECUCENCIA
	a	a	PARTE DEL CUERPO	COD. LOC.	
_____	_ _	_ _	_____	_ _ _ _	_____
_____	_ _	_ _	_____	_ _ _ _	_____
_____	_ _	_ _	_____	_ _ _ _	_____
_____	_ _	_ _	_____	_ _ _ _	_____
_____	_ _	_ _	_____	_ _ _ _	_____
_____	_ _	_ _	_____	_ _ _ _	_____

\* Ver listas A (lista nacional) y B.

Finalmente, le haré algunas preguntas sobre su historia sanitaria general y dermatológica.

1.3 OTRAS RADIOGRAFIAS*:			SI  1	NO  0			
MOTIVO	EDAD de	a	TIPO DE EXAMEN Y LOCALIZACION	COD. TIPO	COD. LOC.	FRECUENCIA	
_____	_ _	_ _	_____	_	_ _ _ _	_____	_
_____	_ _	_ _	_____	_	_ _ _ _	_____	_
_____	_ _	_ _	_____	_	_ _ _ _	_____	_
_____	_ _	_ _	_____	_	_ _ _ _	_____	_
_____	_ _	_ _	_____	_	_ _ _ _	_____	_
_____	_ _	_ _	_____	_	_ _ _ _	_____	_

2. Alguna vez le han hecho radiografías\*?

si |1| no |0|

2.1 Cuantas veces para cada una de las localizaciones siguientes, excluyendo las radiografías ya mencionadas previamente?

- |                        |                        |              |
|------------------------|------------------------|--------------|
| 1. CABEZA              | 2. CUELLO              | 3. DIGESTIVO |
| .....                  | .....                  | .....        |
| 4. TORAX               | 5. ABDOMEN             | 6. PELVIS    |
| .....                  | .....                  | .....        |
| 7. MIEMBROS SUPERIORES | 8. MIEMBROS INFERIORES |              |
| .....                  | .....                  |              |

un total de RX \_\_\_\_\_  
Localizaciones sometidas a 5 RX o más:

\* Ver lista C

3. Le han hecho una gammagrafía tiroidea?

si |1| no |0|

a que edad? \_\_\_\_\_

3.1 Se sometió entonces, o posteriormente a una prueba de fijación por el tiroides de Iodo radioactivo?

si |1| no |0|

## II RADIOTERAPIA

1. Ha recibido un tratamiento con radioterapia\* o radioterapia intersticial (curie-terapia)?

si |1| no |0|

1.0 Si "si": radioterapia |1| curie-terapia |2|

1.1 Cuando? (edad) \_\_\_\_\_ años |

1.2 Para qué enfermedad? \_\_\_\_\_

1.3 El tratamiento se hizo .....

en una consulta radiológica |1|

en una clinica u hospital |2|

Si |2|, en que centro?  
\_\_\_\_\_

\* Ver lista D

1.4 Que zona del cuerpo se irradió? \_\_\_\_\_

|\_|\_|\_|

\_\_\_\_\_

|\_|\_|\_|

1.5 Numero de sesiones

|\_|

Notas:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**III IMMUNOSUPRESORES**

( si |1| no |0| )

1. Le han realizado algún

|1| trasolante      |2| tratamiento con quimioterapia (cancer)

|4| tratamiento por una de las enfermedades de esta lista\*  
o con uno de estos medicamentos?

enfermedad \_\_\_\_\_

medicamento \_\_\_\_\_

1.1 Que edad tenía?

años |\_|

1.2 Duración del tratamiento

meses |\_|

Notas:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\* Enseñar la lista E



PARTE H: ANAMNESIS DERMATOLOGICA

CODIGO FICHA

|1|

|\_ |

|\_ |

1. Ha recibido algún tratamiento con rayos ultravioletos para alguna enfermedad de la piel\* o para otras enfermedades (raquitismo, tuberculosis, ictericia neonatal)?

si |1|

no |0|

1.1. Si "si", cual? a que edad? para que enfermedad?

	LOCALIZACIÓN	COD. LOC	EDAD	ENFERMEDAD	n° SESION
P.U.V.A. localizado	_____	_ _ _ _	_ _	_____	_
P.U.V.A. generalizado	_____	_ _ _ _	_ _	_____	_
U.V.A. solo	_____	_ _ _ _	_ _	_____	_
U.V.B. solo	_____	_ _ _ _	_ _	_____	_
U.V.B. + alquitron	_____	_ _ _ _	_ _	_____	_
U.V. s.p.	_____	_ _ _ _	_ _	_____	_

2. Padece (o ha padecido) una o varias de las enfermedades siguientes?

	de manera esporádica	de manera crónica	no
herpes labial	1	2	0
herpes genital	1	2	0
herpes zoster (zona)	1	2	0
Verrugas planas o vulgares	1	2	0
Condilomas acuminados	1	2	0

~~X~~ Le han operado <sup>Aratado</sup> de alguna lesión o herida de la piel?, En qué centro? En qué fecha?  
Tiene algún informe clínico? (Exposición de Piel).

\* Ver lista F

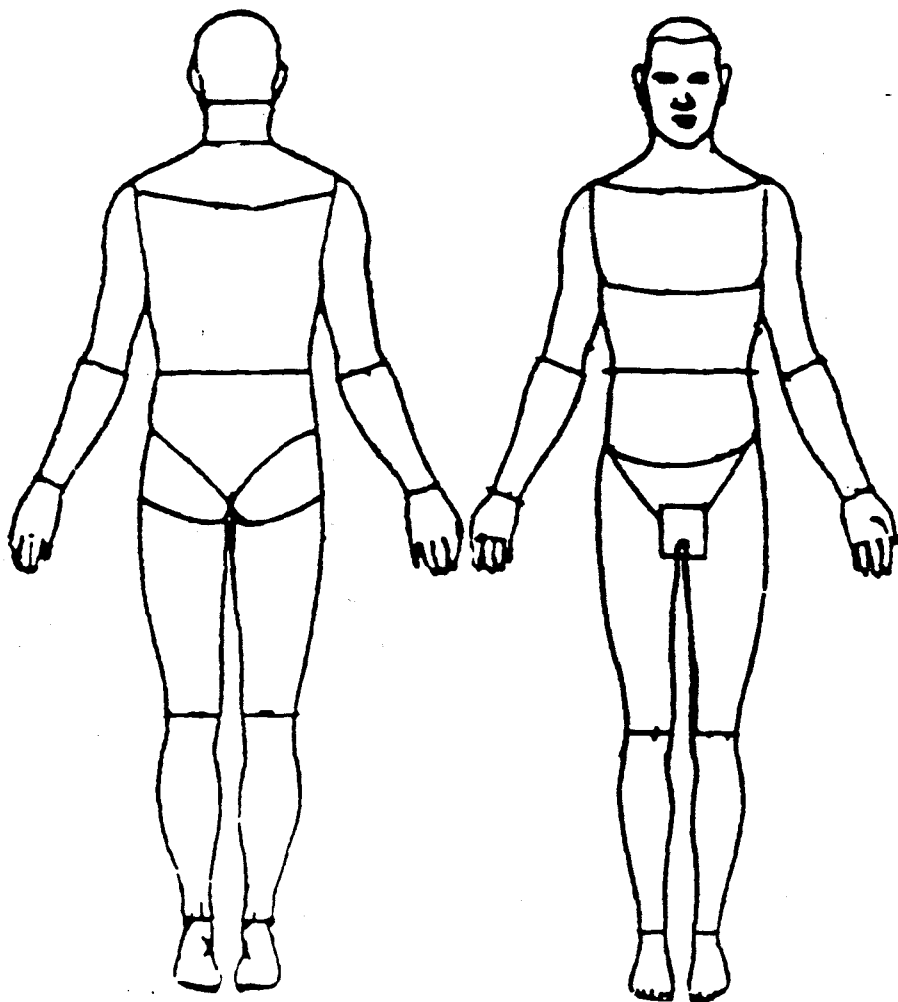
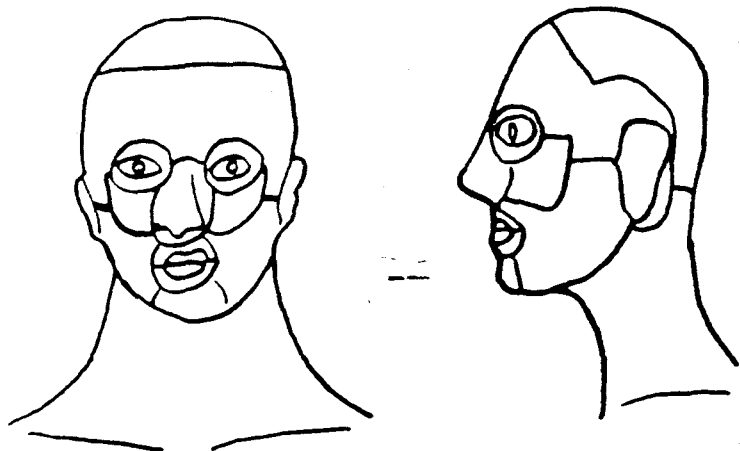
3. Tiene cicatrices de origen traumático, quirúrgico o debidas a un absceso?

si |1|

no |0|

|\_

3.1. Si "si", indique en este esquema la localización:



codigo 1°			
codigo 2°			
codigo 3°			
codigo 4°			
codigo 5°			

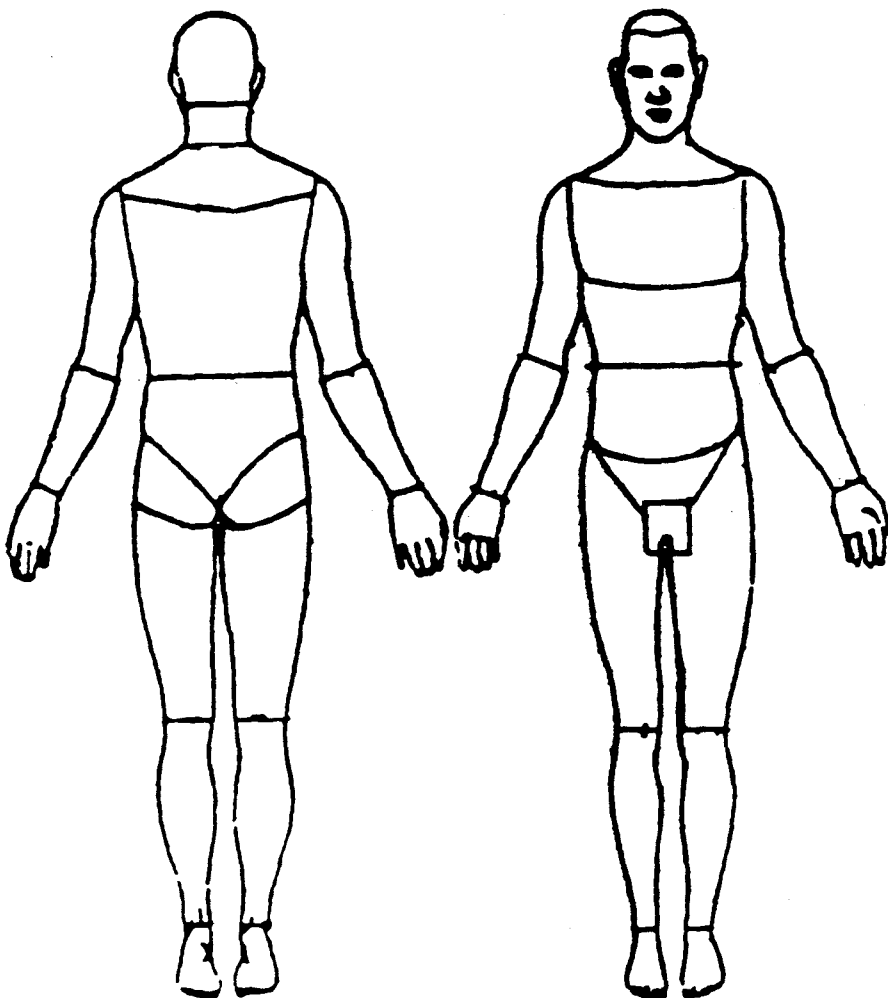
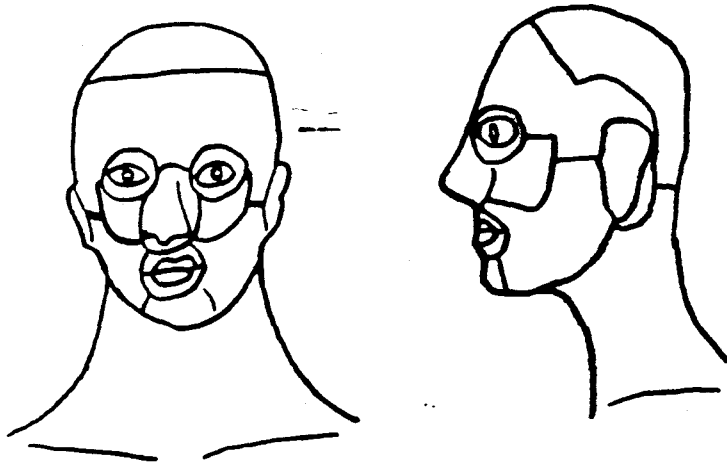
SCHEDA K: conferma istologica

CODICE SCHEDA

1	3	
\_	\_	
\_	\_	\_

diagnosi istologica \_\_\_\_\_

laboratorio \_\_\_\_\_ n° di referto \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_



|\_|\_|\_|\_|

Queremos agradecerle su participación y colaboración en esta entrevista, y hacerle saber que con su confianza y sinceridad ha contribuido a este esfuerzo colectivo cuyo objetivo es mejorar las condiciones de salud de la población.



HABITO DE FUMAR

HABITUALMENTE CUANDO FUMABA, ¿DEJABA EL CIGARRO EN LA BOCA?

Fumador       Exfumador       No fumador

FUMADORES:

Edad en que empezó a fumar:

menos de 10 años     10-15     16-20     20-25     26 y más

Cigarrillos:

Tipo:  Rubio     Negro     Emboquillados     Sin boquilla

Nº:     14     15-29     40 y más. Desde  hasta  edad

Nº:     14     15-29     40 y más. Desde  hasta  edad

Puros:

¿Cuántos años lleva fumando puros? Desde  hasta  edad

Número a la semana     

¿Inhala el humo?       sí       no

Pipa:

¿Cuántos años lleva fumando pipa? Desde  hasta  edad

Numero diario de pipas     

¿Inhala el humo?       sí       no

Tipo de tabaco:     Rubio       Negro

EXFUMADORES:

Años desde que dejó de fumar:  1-7     8-19     20 y más

HABITUALMENTE CUANDO FUMABA, ¿DEJABA EL CIGARRO EN LA BOCA?

sí       no

EN LOS ULTIMOS 5-10 AÑOS:

¿Solía lavarse los dientes con cepillo tras comer?  sí     no

¿Todos los días?     sí       no

Número de veces al día   

¿Solía utilizar palillos de dientes?     sí     no.

Desde  hasta  edad

¿Le han sangrado o se le han hinchado las encías habitualmente?

sí       no

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

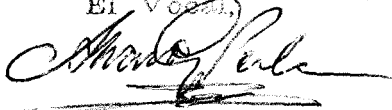
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de

D. Fernando Pérez-Milla López

titulada El efecto de la reducción de los niveles de colesterol y la pérdida de peso sobre la etiología de la enfermedad coronaria en melancólicos y en casos de tipo  
acordó otorgarle la calificación de aprobado con honores por unanimidad

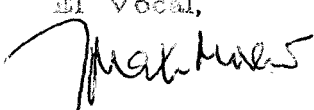
Sevilla, 10 de enero de 1995

El Vocal,

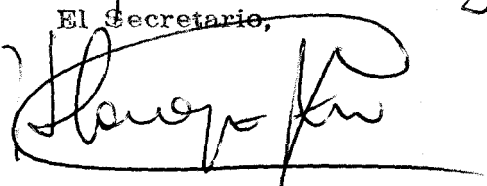


El Presidente

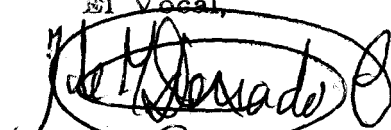
El Vocal,



El Secretario,



El Vocal,



El Doctorado,

