



Universidad Autónoma de Sinaloa

Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de Salud

Hospital Civil de Culiacán

Estudio clínico e histopatológico de carcinoma basocelular en individuos menores
de 40 años

Tesis para obtener el grado de especialista en Dermatología

Priscila Nohemí Verdugo Castro

Directores de tesis:

Dr. Víctor Fernando Muñoz Estrada

Dr. Edgar Dehesa López

Culiacán Sinaloa, Febrero de 2019

Vo. Bo.

Dr. Carlos Corona Sapiens

Director del Centro del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de Salud

Dr. Edgar Dehesa López

Subdirector de Investigación

Dra. Érika María Celis Aguilar

Subdirector de Enseñanza

Director de tesis: Dr. Víctor Fernando Muñoz Estrada.

Jefe de servicio de Dermatología y Micología

Agradecimientos.

A mis padres, Clara Castro López y Francisco Verdugo Velázquez, por su apoyo incondicional durante mi formación profesional, por inculcarme el valor de la perseverancia, que fue fundamental durante mi preparación durante la residencia y proyectos de vida.

A mi maestro, Doctor Víctor Fernando Muñoz Estrada, por su apoyo en la realización de este trabajo, así como por la tutela ofrecida durante los años de residencia, tanto académica como personalmente, con grandes enseñanzas de vida, de manera ilimitada y desinteresada. Un maestro que dejó huella en mi vida.

A mi maestra, Doctora Edna Azucena Gaxiola Álvarez, por sus grandiosas enseñanzas e inculcarme el gusto por la dermatopatología, camino en el que continuaré, así como por su tutoría en la realización de este trabajo.

A la Doctora Rosalba Muñoz Muñoz, por ser una gran amiga y compañera de residencia, por sus valiosos consejos y apoyo en momentos difíciles.

Al servicio de Dermatología y Dermatopatología del Hospital Civil de Culiacán, por su contribución en la realización de este trabajo.

A Dios, por darme la fuerza y tenacidad para cumplir mis objetivos, para finalmente, terminar mi especialidad y por poner en mi vida personas valiosas y especiales como mis maestros y amigos de residencia que han enriquecido mi vida.

Estudio clínico e histopatológico de carcinoma basocelular en individuos menores de 40 años

Resumen:

Introducción. El comportamiento del carcinoma basocelular (CBC) difiere entre jóvenes y adultos; en jóvenes se presentan variantes histológicas agresivas y topografías menos comunes como tronco y extremidades.

Objetivo. Descripción clínica e histológica de CBC en menores de 40 años.

Material y métodos. Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal en individuos menores de 40 años del Hospital Civil de Culiacán del 1 de enero de 1994 al 31 de diciembre de 2017.

Resultados. Se estudiaron 1078 pacientes de los cuales 15.83% (n=171) correspondieron a menores de 40 años. La edad media fue de 35 años. El sexo femenino se afectó en 57%. El fototipo III fue el más frecuente en 44%. El 100% de los casos se presentó en cabeza y de ésta, la nariz (66%). Predominó la morfología nodular en 63%. El patrón histológico más común fue el sólido en 58% pero las estirpes histológicas agresivas correspondieron al 41% (basoescamoso, mixto, adenoide, morfeiforme, superficial).

Conclusiones. El carcinoma basocelular es frecuente en el estado de Sinaloa, con un perfil clínico distinto y un alto porcentaje de formas histológicas agresivas en menores de 40 años.

Palabras clave: carcinoma basocelular, basalioma, patrones histopatológicos agresivos.

Índice.

Capítulo 1. Marco teórico.....	7
Capítulo 2. Planteamiento del problema.....	37
Capítulo 3. Justificación.....	38
Capítulo 4. Objetivos.....	39
Capítulo 5. Material y métodos.....	40
Capítulo 6. Aspectos éticos.....	45
Capítulo 7. Recursos y financiamiento.....	47
Capítulo 8. Resultados.....	48
Capítulo 9. Discusión.....	53
Capítulo 10. Conclusiones.....	58
Referencias bibliográficas.....	59
Anexos.....	64

CAPITULO 1. MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

Según la clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, siglas en inglés) definen el carcinoma basocelular como un tumor de la piel cuyo origen es en las células basales de la epidermis interfolicular o en las células madre del bulbo del folículo piloso, es de topografía centrofacial, polimorfo, de crecimiento lento y localmente invasor que rara vez metastatiza y junto con el carcinoma epidermoide forman el cáncer de piel no melanoma (1) (2) (3). También se le conoce como epiteloma basocelular o basalioma (3) (4).

HISTORIA

Los primeros registros de cáncer de piel datan del año 2500 antes de Cristo y se encuentran documentados en papiros de Egipto (5). Hipócrates se refirió al cáncer de piel como “carcinosis”, del griego “cangrejo”, por el aspecto exofítico que presentaron algunas lesiones con proyecciones similares a dedos; tiempo después Celsus utiliza el término “cáncer”, proveniente del latín, para referirse a los tumores de piel (5). Durante el siglo XIV el carcinoma basocelular fue llamado “*noli me tangere*”, que en latín significa: “no me toques” (6). Más adelante, Galeno introduce el término “oncología” del griego “oncos” que significa inflamación (5). En los años 1800, la oncología dio un gran avance con el advenimiento del microscopio y en 1827 Jacob realiza la primera descripción del carcinoma basocelular (5). Posteriormente Virchow, el padre de la patología celular, ofreció las bases de la patología actual del cáncer demostrando que las células que dan origen al cáncer provienen de otras células y sugirió que la exposición a la radiación crónica ocasionaba cáncer (5).

A partir de los años 1500, el cáncer de piel fue tratado con cirugía en los casos localizados (5).

En el año de 1900, Krompecher describió al carcinoma basocelular como una neoformación maligna localmente invasora y destructiva dándole el nombre de

carcinoma epitelial adenoide y fue uno de los primeros en clasificar esta neoplasia utilizando principios histológicos y genéticos; en 1903 lo llamó “basalzellenkrebs” y describió su crecimiento en la capa basal de la epidermis o en el folículo piloso (6). Es a partir de entonces cuando se le considera como un tumor “semi maligno”, por su agresividad localizada, poca capacidad metastásica y un largo período de evolución (6).

Durante los siglos XIX y XX un grupo conformado por científicos, médicos y dermatólogos estudiaron la relación existente entre el cáncer de piel y su inducción tras la exposición a la radiación ultravioleta, observaron la pigmentación secundaria producida como un fenómeno protector hacia la radiación, explicaron el efecto de sustancias químicas que ocasionaban daños a la piel y producían cáncer así como otros químicos que llegaban a bloquear la radiación y se obtenía un mecanismo de protección para la piel, pero es hasta el año de 1928 cuando por primera vez es utilizado el protector solar (5).

En 1930 aparece la cirugía de Mohs que hoy por hoy se sigue usando con éxito en el abordaje terapéutico de los tumores de la piel (5).

Si bien es cierto se había estudiado la radiación ultravioleta y su relación con la aparición de cáncer de piel, fue durante la década de 1940 que se demostró el daño ocasionado al ADN (5).

En la década de 1960, surgen nuevas opciones de tratamiento gracias al avance de la biología molecular. Durante los años setentas se descubrieron los oncogenes y los genes supresores de tumores como parte de una familia de genes relacionados al desarrollo de cáncer (5).

En el año de 1974, la Organización Mundial de la Salud acuña el término de carcinoma basocelular (6).

Con el paso de los años aparecieron otras modalidades de tratamiento para el cáncer de piel y lesiones pre malignas como el láser y la terapia fotodinámica. En el 2012, fue aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, siglas en inglés) el uso de Vismodegib para el tratamiento de

carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico gracias a los avances en la biología molecular (5).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial del cáncer de piel no melanoma, en este caso del carcinoma basocelular, es difícil de estimar, ya que en la mayoría de los casos no se reporta a los registros de cáncer de la Asociación Internacional de Registros de Cáncer (IACR) y la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer o solo se reportan los casos de primera aparición, por lo tanto el carcinoma basocelular no es de notificación obligatoria aunque si está incluido en los registros de mortalidad, éstos varían ampliamente dependiendo del acceso y facilidad de búsqueda de las historias clínicas de los pacientes (7) (8).

El carcinoma basocelular es el cáncer de piel no melanoma más común a nivel mundial y posiblemente el cáncer más común en los seres humanos con un incremento cada vez mayor, presentando un aumento en su incidencia del 3 al 10% anualmente (9) (10). De los 3.5 millones de casos de cáncer de piel no melanoma que se diagnostican cada año en Estados Unidos de América, 80% corresponden a carcinoma basocelular (11). La incidencia del cáncer de piel no melanoma es 18 veces mayor que el melanoma (12).

En el año de 1990, las estadísticas estimaron la incidencia del carcinoma basocelular en Estados Unidos de América en 191 casos por 100 000 habitantes, acrecentándose de manera importante en el año de 1994 a 407 por 100 000 en el sexo masculino y 217 por 100 000 en mujeres (9). Sin embargo, se reporta por Miller y Weinstockque en el año de 1994, cifras de hasta 900 000 a 1 200 000 para el cáncer de piel no melanoma; estimándose un riesgo de adquirir carcinoma basocelular del 28 al 33% para personas que nacieron en el año de 1994; actualmente el riesgo de vida de parecer carcinoma basocelular en individuos de piel blanca va del 33 al 39% en hombres y del 23 al 28% en mujeres en la región de Estados Unidos de América (11) (13).

En el año de 1998, la incidencia del carcinoma basocelular en individuos mayores de 70 años fue 5 veces mayor que en personas entre 50 y 55 años de edad, se ha observado un incremento en personas jóvenes en especial los que habitan en regiones más expuestas al sol en cercanía con el ecuador, duplicándose la incidencia por cada 8 a 10 grados menos de latitud (9) (12).

Para el año 2002, la incidencia alcanzó 600 000 casos nuevos por año correspondientes al cáncer de piel no melanoma, de los cuales 500 000 eran carcinoma basocelular, presentándose una relación 1:4 en relación al carcinoma espinocelular (12).

Este fenómeno en la alza de presentación de carcinoma basocelular se ha observado a nivel mundial, por ejemplo en Australia se reportan 884 casos por 100 000 (incidencia ajustada por edad) desde el año 2002 y la prevalencia para cáncer de piel no melanoma en 2 % (14) (15).

La incidencia en Kauai, Hawaii, región en proximidad al ecuador, es de 422 casos por 100 000 residentes de piel blanca, casi 3 veces mayor en comparación con regiones como Rochester Minnesota con 146 casos por 100 000 (11).

La dosis estimada de radiación ultravioleta por unidad de tiempo a nivel del ecuador en la región del océano Pacífico es muy alta, aproximadamente 200% en comparación con Europa o el norte de Estados Unidos de América y 30% más que en la zona sur de Estados Unidos de América (12).

En el norte de Humberstone, Reino Unido, la incidencia por edad en el año de 1978 fue de 38.8 en hombres y 37.1 en mujeres, para el año de 1991, 115.6 en hombres y 103.7 en mujeres (12).

El aumento en la incidencia de carcinoma basocelular se ha atribuido en parte a la gran radiación ultravioleta B que recibe la superficie del globo terráqueo como resultado de la depleción del ozono en la atmósfera. En los años subsecuentes al 2002, se presentó una reducción del 2% en la capa de ozono, al disminuir tan solo 1% los casos de cáncer de piel no melanoma se incrementaron en 2 a 7%; la radiación ultravioleta recibida de forma adicional por una disminución del 2% en la

capa de ozono causará un aumento del 6 al 12% en cáncer de piel no melanona en poblaciones expuestas (12). Sin embargo, es alarmante saber que el espesor de la capa de ozono sobre el hemisferio norte ha disminuido en un 10-40% durante los meses de la época de invierno y primavera. Como regla general, una reducción del 10% en el espesor de la capa de ozono provoca un aumento del 20% en la radiación ultravioleta e incremento del 40% en el cáncer de piel, por lo que cambios mínimos en el espesor de la capa de ozono tienen un impacto importante en la salud humana. De no tomar medidas preventivas, 233 casos adicionales anuales por millón de cáncer de piel tendrán lugar en el año 2030 y 1890 casos por millón en el año 2070 en Estados Unidos de América (12).

A continuación se muestra un esquema comparativo en la incidencia a partir del año 2002 al 2014.

Incidencia por 100 000 estandarizada por edad (IEE) de cáncer de piel no melanoma en 2002 comparado con 2014 (7) (16).

Lugar	Año	Hombres		Mujeres	
		Casos	IEE	Casos	IEE
Australia, Queensland	2002	171	1.5	87	0.7
	2014	298	1.9	176	1.1
Canadá	2002	893	0.9	839	0.7
	2014	5754	4.5	5134	3.4
Brasil, Goiania	2002	1993	169.5	2294	154.8
	2014	4466	226.1	5394	205.2
China, Hong Kong	2002	840	4.4	883	4.0
	2014	1600	6.2	1666	5.0
República Checa	2002	23983	69.2	24083	48.7
	2014	32110	78.4	32115	58.4

Los costos generados por el cáncer de piel no melanoma en el año de 2004 en Estados Unidos de América fueron de 1.45 billones, más 961 millones por costos indirectos secundarios a pérdidas en la productividad. El cáncer de piel representa un importante impacto en los ámbitos psicosocial y económico por lo que es importante la prevención, detección temprana y tratamiento oportuno (11).

El carcinoma basocelular se ha caracterizado por ser una neoplasia común de ancianos, con incremento en la incidencia con la edad (12). La prevalencia promedio de carcinoma basocelular en mayores de 65 años es 5.4%, de 35 a 64 años es 1.3% y 0.06% en menores de 34 años, con un riesgo de vida de padecerlo de 1 en 5 (17).

Poco se sabe en cuanto a la incidencia en menores de 40 años (18). Los registros de cáncer estudian de forma esporádica poblaciones de jóvenes, pero el número de casos reportados son pocos como para establecer una tendencia (18). Desde la década de los 1930's se han publicado casos de carcinoma basocelular en personas jóvenes no relacionado a trastornos genéticos, reportándose en algunos estudios frecuencias del 1 al 3% (6). Un reporte realizado en el norte de Inglaterra no mostró cambios significativos en las tasas de incidencia del período de 1968 a 1995, no obstante el número de participantes en el estudio fue muy pequeño (18).

Christenson y colaboradores reportaron en Minnesota en menores de 40 años una incidencia ajustada por edad de 25.9 por 100 000 en mujeres y 20.9 por 100 000 en hombres durante el periodo de 1976 al 2003, de un total de 328 casos de carcinoma basocelular (18).

En el 2006, en un estudio realizado en la comunidad europea en menores de 35 años mostró un aumento en la incidencia, con 30 casos en 1994 y 47 casos en el 2003 (6).

En México, del año 2006 al 2009, Díaz – González reportaron en su estudio que el carcinoma basocelular es la neoplasia de piel más frecuente en menores de 40 años, con una prevalencia de 6.9% (19).

En México la incidencia del carcinoma basocelular es difícil de estimar por el subregistro, reportándose únicamente algunos casos y estimándose la prevalencia en algunas regiones de la República (6) (20).

Según las estadísticas del servicio de oncología cutánea del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua en 1997, el carcinoma basocelular representó 77.2% de los tumores malignos de piel (6).

En el año de 1998 en el Hospital General de México, se estudiaron 1,235 casos de los cuales el carcinoma basocelular ocupó el primer lugar con 78.4%, observándose una relación 3 a 4:1 respecto al carcinoma espinocelular (6).

En el año 2005 Hernández y colaboradores realizan un estudio retrospectivo de 10 años y reportaron 2,320 neoplasias, el 75% de ellos correspondieron a carcinoma basocelular (20).

Durante los años 2004 al 2011 en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, el carcinoma basocelular fue la neoplasia más frecuente con una prevalencia del 74% (20).

En el año 2006, se detectaron 15,597 casos de cáncer de piel en México (21).

En el Hospital General de Pemex en Veracruz del 2006 al 2013, la prevalencia del carcinoma basocelular fue de 78.49% correspondiente a 73 pacientes (21). En 2008, el cáncer de piel ocupó el primer lugar como motivo de consulta en hombres y el cuarto en mujeres en el Instituto Nacional de Cancerología (21).

Un estudio retrospectivo de 10 años llevado a cabo en el 2010 en el Hospital Regional de Nuevo León en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) reportó 591 pacientes con diagnóstico de cáncer de piel de los cuales el 65% correspondía a carcinoma basocelular (20).

Durante el periodo del año 2008 al 2012 se estudió la incidencia de cáncer de piel en Zacatecas en el sector público y privado, reportándose 958 casos, correspondientes a 63.6% de los casos al carcinoma basocelular, estimándose una incidencia de 20 casos por 100 000 habitantes y un incremento anual de 10.5% (22).

En el estado de Nuevo León se realizó un estudio en el ISSSTE del 2008 al 2012 y se encontraron 269 pacientes con cáncer de piel, de los cuales 191 (71%) correspondían a carcinoma basocelular observándose un incremento en los casos año con año (en el 2008 35 casos, en 2009 37 casos, en 2010 42 casos, en 2011 33 casos y en 2012 44 casos) (23).

PATOGÉNESIS

La radiación ultravioleta es una porción del espectro solar, tiene una alta actividad cancerígena que eleva el riesgo de cáncer de piel (24).

La radiación ionizante genera energía suficiente para romper enlaces químicos, la radiación no ionizante da origen a moléculas excitatorias (24). El espectro no ionizante se divide en radiación óptica y campos electromagnéticos; la región óptica a su vez se divide en ultravioleta (visible) e infrarrojo. La radiación ultravioleta se puede clasificar en UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) y UVC (100-280 nm). La óptima absorción de luz ultravioleta por el ADN es de 254 nm (24).

La radiación UVA alcanza la superficie de la tierra en 90 al 95% y los UVB en 5 al 10%. La luz UVA penetra la capa de ozono y la UVB es absorbida en su mayoría (24). La capacidad de penetración de la radiación ultravioleta en la piel dependerá de su longitud de onda, a mayor longitud de onda se alcanzarán capas más profundas de la piel. Los rayos UVA llegan a la dermis ocasionando fotodaño (elastosis solar), es menos carcinogénico en comparación con UVB que permanece en la epidermis. Si bien es cierto una pequeña fracción de radiación UVB llega a la tierra, tiene mayor potencial carcinógeno a menores dosis respecto a la radiación UVA (24) (25).

La radiación UVB produce un efecto directo en el ADN, es absorbida por cromóforos, la absorción es menor a mayores longitudes de onda como la radiación UVA (24) (25).

Aunque los rayos UVB son la principal causa de cáncer, los UVA tienen impacto en la carcinogénesis debido a que dañan al ADN de forma indirecta por foto oxidación (24) (25). Los UVA se absorben al ADN por cromóforos y forman especies reactivas

de oxígeno por medio de una reacción fotosensibilizante. El blanco de las especies reactivas de oxígeno en el ADN es en guanina y 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina, la formación de dímeros de pirimidina provoca un efecto inmunosupresor y disminuye la detención del ciclo celular. Esto puede originar dímeros más mutagénicos que los producidos por UVB (24) (25).

Los rayos UVB son absorbidos de manera directa por el ADN y se forman fotoproductos: dímeros de pirimidina ciclobutano y los 6 pirimidina-4 pirimidona que juegan un rol importante en la carcinogénesis. Los fotoproductos están constituidos por dos residuos de timinas contiguas o citosinas que forman un anillo ciclobutano y 6 pirimidina-4 pirimidona, se produce un enlace sencillo no cíclico entre los residuos del carbono 6 de la 5'pirimidina y el carbono 4 de la 3'pirimidina. Los dímeros de pirimidina ciclobutano se producen en 66% y los 6 pirimidina-4 pirimidona en 33%, ambos ocasionan gran distorsión en la estructura de ADN (24) (25).

Estas distorsiones causan inhibición de las polimerasas durante la transcripción o replicación del ADN en la división celular. Al no ser reparados estos cambios pueden ocasionar mutaciones en las secuencias de ADN, se cambian las bases citosina (C) a timina (T) y CC a TT, lo que se le conoce como "mutaciones firmadas por la radiación ultravioleta" ya que ningún otro mutágeno ocasiona esas mutaciones (24) (25) (26).

Si los cambios ocurren en la fase S del ciclo celular pueden originarse mutaciones. Los dímeros son sustituidos sobre la cadena molde con dos adeninas en la cadena opuesta incorporando erróneamente adenina por citosina. Esta es una mutación característica de la radiación UVB, las mutaciones generadas por UVA corresponden al 8% y ocasionan cambios en guanina y timina. Las mutaciones acumuladas producen fallo en los genes reguladores, ocasionan diferenciación y crecimiento celular incontrolados que resulta en cáncer de piel. (24) (25).

La pérdida de la heterocigosidad en la región del cromosoma 9q22.3 es importante en la patogénesis de los casos esporádicos del carcinoma basocelular (2). Este patrón es consistente con el de genes supresores de tumores; en el estudio

molecular se identificó el gen responsable, un homólogo humano de *Drosophila patched*, conocido como PTCH, codifica un receptor para la vía de señalización Sonic hedgehog (SHH) involucrada en el crecimiento, desarrollo, proliferación, diferenciación y apoptosis de organismos vertebrados (2) (27).

Para iniciar la cascada de eventos el ligando de la vía señalización Sonic hedgehog se une al receptor PTCH, lo inhibe y permite la señalización. PTCH es una proteína inhibitoria que permite la sobreactivación de la vía de señalización Sonic hedgehog e inactiva mutaciones (2).

Estudios en ratones muestran que la sobreactivación de la vía de señalización Sonic hedgehog permite el desarrollo de múltiples carcinomas basocelulares y rasgos clínicos del síndrome de carcinoma basocelular nevoide (2).

La activación de mutaciones en ratones y seres humanos en Smoothed (SMO), proteína transmembrana ubicada debajo de PTCH, desarrolla carcinoma basocelular; SMO actúa como proto oncogén (2).

SMO interactúa con proteínas supresoras de fusión (SUFU), produce sobre expresión de proteínas Gli, factores de transcripción Gli1, Gli2 y Gli3 controlados por fosforilación y degradación proteolítica; Gli2 induce la fase G1-S del ciclo celular y su progresión a G2-M; en estudios en ratones se ha visto que inducen aparición de carcinoma basocelular y cuando expresan Gli2 muestran regresión del carcinoma basocelular (2) (27).

Los factores de transcripción Gli inducen activación y proliferación celular a través de diversos genes entre ellos Gli (en retroalimentación positiva), PTCH (en retroalimentación negativa), factor de crecimiento transformante beta, proteína 2 contra la apoptosis de linfoma de célula B (Bcl-2), factor receptor derivado del crecimiento plaquetario, CD95/FasL proapoptótico (regulado negativamente por Gli), proteína E1 y M1 (27).

Además, hay sinergismo con las vías de señalización kinasa 3 fosfoinosítido/Akt y Wnt (Wingless e INT-1) reguladas por beta catenina (27).

Es necesaria una sobre activación para la iniciación de la vía de señalización Sonic hedgehog y quizá sea suficiente para el desarrollo de carcinoma basocelular; se presenta en el 67 al 90% de los casos esporádicos con mutaciones, pérdida de uno o más alelos o ambos en PTCH y en 10 al 20% con mutaciones en SMO. Representa la mayoría de los casos diagnosticados, en las formas heredadas forman parte de numerosos síndromes entre ellos el síndrome de carcinoma basocelular nevoide (2) (28) (27).

Otro cambios genético es la mutación del gen supresor de tumores TP53 sobre el que influye la radiación ultravioleta e ionizante considerada la segunda alteración genética más común, ocurre en 50% a 65% especialmente en formas agresivas de la enfermedad (2) (27). La frecuencia de mutaciones de TP53 conforme se incrementa la edad, sin embargo la inestabilidad del cromosoma 9 es independiente de la edad (29).

Los genes p53 y PTCH han sido implicados en el desarrollo temprano de carcinoma basocelular (30).

Mutaciones en el locus CDKN2A (2A inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina), en miembros de la familia del gen ras (H-ras, K-ras y N-ras), genes supresores de tumores p14^{ARF} (“p14 alternate reading frame”) y p16^{INK4a} se han visto casos en un pequeño número de casos de carcinoma basocelular (2) (27).

El rol de la reparación del DNA en casos esporádicos es controversial (27). Se ha reportado que individuos con menor capacidad de reparación por escisión de nucleótidos tienen incremento del riesgo de cáncer de piel (31).

Las variantes menos agresivas del carcinoma basocelular muestran menos inestabilidad genómica en comparación con otros tumores. Polimorfismos en PTCH es un factor de riesgo para el desarrollo de carcinomas basocelulares más agresivos (27).

Por otra parte, el receptor de melanocortina 1 (MC1R) es muy polimórfico en personas de piel clara. La unión de la hormona estimulante de melanocitos alfa (α-MSH) al receptor produce eumelanina fotoprotectora (melanina café o negra).

Algunas variantes se han asociado con fenotipos en personas pelirrojas de piel clara en quienes predomina la feomelanina (melanina roja o amarilla). Individuos con variaciones en MC1R muestran un riesgo incrementado de padecer carcinoma basocelular (27).

Se han descrito otros genes en personas de piel blanca que intervienen en la pigmentación como ASIP (proteína de señalización agutí, un alfa antagonista de MC1R) y TYR (tirosinasa), sus variantes llevan a un incremento en el riesgo de aparición de carcinoma basocelular; un factor de riesgo genético no relacionado a la pigmentación es la variedad del gen keratina 5 (27).

El origen del carcinoma basocelular permanece en controversia. Modelos en ratones que mostraron mutaciones en SMO formaron carcinomas basocelulares cuando se expresaban en las células basales de la epidermis interfolicular y no cuando se expresaban en las células madre del folículo piloso (2). Los carcinomas basocelulares superficiales se originan en la epidermis interfolicular y los nodulares de las células madre del folículo piloso (2). En otras investigaciones realizadas en ratones sometidos a radiación mostraron alteraciones en p53 y se originaron carcinomas basocelulares en la epidermis interfolicular y en mayor medida a nivel del bulbo. Dependiendo del contexto, el carcinoma basocelular puede originarse en las células basales de la epidermis folicular o bien, en las células madre del bulbo del folículo piloso (2).

FACTORES DE RIESGO

La exposición a la radiación ultravioleta es el principal factor de riesgo para desarrollo de carcinoma basocelular (2). El riesgo depende del tipo de exposición. La exposición solar intermitente e intensa en la infancia y adolescencia (RR [95% IC] 1.34 (1.01 – 1.87), periodo crítico que establece el riesgo de carcinoma basocelular en la adultez. La exposición solar acumulativa anual parece no tener impacto en el riesgo (2) (32). La exposición UV es un importante factor de riesgo para desarrollo temprano de carcinoma basocelular (30).

La historia familiar de cáncer de piel se asocia fuertemente con inicio temprano de carcinoma basocelular, es mayor en familiares de primer grado con diagnóstico antes de los 50 años (OR 4.79 [95% IC], 2.9 – 7.9), el riesgo varía según la forma clínica y edad de diagnóstico del familiar (33).

El origen étnico del norte de Europa, personas de piel clara con mayor tendencia a quemarse que a broncearse (fototipos I y II de Fitzpatrick, RR [95% IC] 5.1(1.4 – 11.3), historia de quemaduras solares en la infancia que ocasionaron ampollas y habitar en regiones cercanas al ecuador son factores de riesgo (2) (32).

En un estudio de casos y controles de 199 pacientes y 200 controles se observó la presencia de nevo displásico como factor de riesgo para presentación temprana de carcinoma basocelular (OR: 6.4 [95% IC]:1.5–27.2) (34).

El uso de cámaras de bronceado se ha asociado con incremento significativo del riesgo de cáncer de piel no melanoma, en especial cuando se usan a edades tempranas (2). Un meta análisis mostró el riesgo relativo para desarrollo de carcinoma basocelular al utilizar cámaras de bronceado antes de los 25 años fue 1.40 (95% IC = 1.29-1.52), esto es 40% de riesgo en comparación con la población control (35).

La variante R151C del receptor de melanocortina 1 y el uso de cámaras de bronceado predicen el desarrollo de carcinoma basocelular a edades tempranas (36).

Ferrucci y colaboradores reportaron que las variantes de MC1R y las características fenotípicas se asociaron a riesgo de carcinoma basocelular a edades tempranas en especial en personas de piel blanca (37).

La exposición terapéutica a radiación ionizante es factor de riesgo. En un grupo de 1690 pacientes sometidos a radiación por patologías no relacionadas a cáncer de piel, el riesgo relativo fue 2.3 (95% IC = 1.7 - 3.1) y mayor riesgo asociado a edades más tempranas de exposición. Alter refiere el riesgo relativo de radiación ionizante es 3.0 (95% IC = 1.6 – 5.5) (2) (32).

La inmunosupresión en receptores de trasplante es riesgo para desarrollo de cáncer de piel no melanoma en relación a la duración del tratamiento, la incidencia de carcinoma basocelular aumenta 10 veces (2). Otros estados de inmunosupresión por enfermedad o tratamientos con inmunosupresores han sido relacionados (9) (38).

El uso de glucocorticoides es controversial. Algunos estudios refieren aumento del riesgo del 15 al 16%. Troche y colaboradores no encontraron asociación en cuanto a riesgo de aparición temprana de carcinoma basocelular y uso de estos fármacos (39).

La infección por VIH confiere el doble de riesgo para carcinoma basocelular sin guardar relación con el conteo de CD4 (2).

Síndromes genéticos como el carcinoma basocelular nevoide (Gorlin Goltz), xeroderma pigmentoso, Bázex Dupré Christol, Brooke Spiegler, Rombo, tricoepiteliomas múltiples familiar, síndrome de mutación germinal BAP1 y albinismo confieren riesgo para el desarrollo de carcinoma basocelular con múltiples lesiones (2) (9) (32).

El uso de PUVA y psoralenos en pacientes con psoriasis confieren un riesgo bajo (2).

Los medicamentos fotosensibilizantes como tetraciclinas, diuréticos tiazidas, retinoides y antiinflamatorios no esteroideos producen reacciones fototóxicas o fotoalérgicas con la exposición a la radiación ultravioleta e incrementa la vulnerabilidad de la piel al daño por los rayos UV. El uso de estos fármacos se ha asociado a un aumento de riesgo de carcinoma basocelular en edades tempranas (OR = 1.5 para edad de 50 años o menores, 95% IC = 1.1- 2.1), atribuyendo el uso de tetraciclinas para el tratamiento de adolescentes con acné y la exposición a la radiación ultravioleta (2).

Se ha sugerido que el antecedente de alergias y atopia influye en el riesgo de carcinoma basocelular de forma temprana, presentan una asociación inversa (OR 0.61 [95% IC], 0.38 – 0.97) mayormente en mujeres (40).

El consumo de medicamentos o agua contaminada con arsénico se ha asociado con aumento del riesgo de carcinoma basocelular (RR [95% IC] 1.44 (0.74–2.81), los alimentos provenientes del mar son la fuente más rica en arsénico en la dieta, sin embargo su efecto en el riesgo de carcinoma basocelular se desconoce (2).

Exposición a alquitrán de hulla, trauma crónico como radiodermatitis, úlceras y cicatrices han conferido cierto riesgo (32).

El tabaquismo se ha visto relacionado con aumento de riesgo de carcinoma basocelular en edades tempranas (9).

El consumo de alcohol parece aumentar el efecto carcinógeno de la radiación ultravioleta, altera el sistema antioxidante de defensa e interfiere en la función inmune. Zhang estudió su relación con aparición temprana de carcinoma basocelular sin mostrar diferencias significativas (41).

CUADRO CLÍNICO

El carcinoma basocelular predomina en la sexta y séptima décadas de vida. Es posible su presentación en jóvenes y niños en especial cuando se liga a síndromes genéticos. Es más frecuente en el sexo masculino (3).

Se localiza en cara y cuello en la mayoría de los casos pero puede localizarse el cualquier parte del cuerpo (42). Saúl reporta afección facial en 94% en un grupo de 1358 carcinomas basocelulares, con afección de nariz en 33%, párpados inferiores 23%, mejillas 13%, frente 10% y extremidades 1% (3).

La presencia de cualquier lesión friable que no cicatrice debe plantear la sospecha de cáncer de piel. Las características clínicas son ulceración, telangiectasias, translucidez y borde acordonado que pueden variar según la forma clínica y se dividen en carcinoma basocelular nodular, pseudoquístico, vegetante, superficial, plano cicatrizal o escleroatrófico, morfeiforme o esclerodermiforme, ulceroso, nódulo ulceroso, pigmentado y fibroepitelioma de Pinkus. La topografía puede favorecer algún subtipo en particular (42).

Carcinoma basocelular nodular. Es la forma más común de carcinoma basocelular, representa más del 70% de estos tumores, se localiza en cabeza y cuello con predominio en mejilla, pliegues nasolabiales, frente y párpados, se observa como una pápula o nódulo translúcido del color de la piel o rosada con telangiectasias arborizantes, de superficie lisa y brillante, borde acordonado, consistencia firme y en ocasiones centro hundido, es frecuente el sangrado con el traumatismo mínimo y puede llegar a ulcerarse. Es poco destructiva. El diagnóstico diferencial de la forma nodular no ulcerada incluye melanoma amelanico, nevo intradérmico traumatizado, molusco contagioso, hiperplasia sebácea, carcinoma de células de Merkel, pápula fibrótica de la nariz, tricoepitelioma, tumores de anexos y si se encuentra ulcerada es difícil distinguirla del carcinoma epidermoide y queratoacantoma (2) (3) (42) (43).

Carcinoma basocelular pseudoquístico. Simula la variedad nodular, es de consistencia menos firme, rosa amarillento con telangiectasias. El aspecto quístico y translúcido es debido a degeneración de las células tumorales que origina espacios de material amorfo (3).

Carcinoma basocelular vegetante. Es una forma rara, se presenta como tumor exofítico de superficie papilomatosa, erosionada o ulcerada (3).

Carcinoma basocelular superficial. Es el segundo tipo más frecuente y representa el 15% de los carcinomas basocelulares. Tiene predilección por el tronco y extremidades, tiende a ocurrir en personas más jóvenes, aparece como una pápula o placa eritematosa o eritematoescamosa bien delimitada con un margen perlado fino poco elevado consistente con pequeñas pápulas y escasa infiltración, lesiones de mayor tamaño pueden tener costras hemorrágicas, crecen progresivamente, áreas de regresión espontánea pueden ocurrir que dejan atrofia e hipopigmentación, con cantidades variables de melanina, asintomáticas. Su aspecto puede simular una enfermedad de Paget del pezón (carcinoma basocelular pagetoide). Se confunde con eccema, dermatitis numular, melanoma amelanico, enfermedad de Bowen, psoriasis, tiñas, queratosis liquenoide y queratosis actínica liquenoide (2) (3) (42).

Carcinoma basocelular planocicatrizal o escleroatrófico. Son placas esclerosas y atróficas de aspecto cicatrizal limitadas por un borde brillante, es infiltrante, puede invadir cartílago y hueso con destrucción local de carácter recurrente, puede haber ulceración superficial, denominándose ulcerocicatrizal (3).

Carcinoma basocelular pigmentado. Es un subtipo de la variedad nodular con mayor melanización. Representa 6 a 10% de los casos, en la población mexicana hasta el 16%. Se presenta como una pápula hiperpigmentada café marrón o azulada, translúcida que puede llegar a erosionarse. Muchas veces los focos de pigmento son menores de 1 mm y se distribuyen de forma dispersa en la pápula. La pigmentación no rebasa los bordes de la lesión. Puede existir un componente quístico central que muestra apariencia translúcida macroscópica. Debe diferenciarse del melanoma nodular (42) (43).

Carcinoma basocelular morfeiforme o esclerosante. Representa el 3%. También se le conoce como carcinoma basocelular desmoplásico, fibrosante y cicatrizal. Afecta cabeza y cuello. Es de crecimiento lento y agresivo, se presenta como una pápula o placa plana o ligeramente elevada, esclerosa, indurada, engastada en la piel, color amarillo o blanco que semeja una lesión de morfea o una cicatriz, puede tener costras, erosiones o telangiectasias. La aparición de tejido cicatrizal sin antecedente traumático o quirúrgico debe hacer sospechar de esta forma. Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran la morfea, cicatriz, dermatofibrosarcoma protuberans, carcinoma de células de Merkel, melanoma amelanico y carcinoma aneural microquístico (2) (3) (42) (43).

Carcinoma basocelular ulceroso (ulcus rodens). Inician como una úlcera con diverso grado de destrucción e infiltración que llega a ocasionar grandes destrucciones en cara (3).

Carcinoma basocelular nódulo ulceroso. Aparece como una lesión de aspecto nodular con borde elevado, duro, de superficie brillante con telangiectasias que se ulcera y deprime en la parte central conforme crece la lesión (3).

Fibroepitelioma de Pinkus. Por lo general se localiza en tórax, a nivel lumbar y extremidades, también se describe en genitales, ingles o plantas. Se observa como una pápula, placa o nódulo rosado, liso, sésil, en forma de cúpula o pediculado. Expresan receptores de andrógenos lo que avala su clasificación dentro de carcinoma basocelular. Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentra el acrocordón (42) (43).

DIAGNÓSTICO

Es fundamentalmente clínico. La dermatoscopia o dermoscopia es una herramienta útil, se utiliza un dispositivo que magnifica la lesión y emite luz polarizada, puede observarse, según el tipo clínico, diversas estructuras:

Vasos arborizantes clásicos: en el carcinoma basocelular nodular.
Vasos arborizantes finos: carcinoma basocelular esclerosante e infiltrante.
Vasos arborizantes cortos: carcinoma basocelular superficial, esclerosante, fibroepitelioma de Pinkus.

Nidos grandes azul gris: carcinoma basocelular nodular.

Puntos azul gris y glóbulos: carcinoma basocelular nodular, fibroepitelioma de Pinkus.

Puntos enfocados: carcinoma basocelular infiltrante.

Estructuras en rueda de carro: carcinoma basocelular superficial.
Estructuras en hoja de arce: carcinoma basocelular superficial.
Ulceración.

El carcinoma basocelular pigmentado puede ser un reto diagnóstico ya que muestra características de lesiones melanocíticas como puntos o glóbulos café o negros, estructuras tipo velo azul blanquecino y vasos no arborizantes (2) (44).

La biopsia y el estudio histopatológico dan el diagnóstico definitivo y con ello se decide la terapéutica. Lesiones no sospechosas pueden ser tratadas sin confirmación histopatológica. Existen varias técnicas de biopsia: incisional, excisional, rasurado y punch. Rasurado y punch tienen precisión diagnóstica

limitada. Pacientes en los que el resultado cosmético no es prioridad, la biopsia excisional remueve la totalidad de la lesión y es considerada la terapéutica definitiva (2).

Según las características histopatológicas pueden dividirse en dos categorías: los de crecimiento indolente (nodular y superficial que clínicamente corresponde a la variedad nodular y superficial) y los de crecimiento agresivo con alto riesgo de recurrencia y destrucción local (morfeiforme, infiltrante, micronodular y basoescamoso). Combinaciones de los patrones pueden encontrarse en una sola muestra lo que se conoce como patrón mixto, representa el 40% de los carcinomas basocelulares primarios (2).

Todos los subtipos histológicos de carcinoma basocelular tienen en común la presencia de agregados de células basaloides en empalizada periférica que forman lóbulos, bandas o cordones con disposición aleatoria de células basaloides dentro de ellos rodeados por estroma con conexión a la epidermis. Las células basaloides son intensamente basofílicas, tienen núcleo grande hipercromático y uniforme con escaso citoplasma pequeño mal definido similar a las células de la capa basal de la epidermis, sin embargo, en el carcinoma basocelular, tienen mayor radio núcleo citoplasma y no muestran puentes intercelulares. Se encuentran figuras con diversos grados de atipia y mitosis típicas así como células tumorales apoptóticas sin afectar el curso clínico. Puede haber retracción artefacta entre el tumor y el estroma creando hendiduras. El estroma se forma de nuevo y es diferente al de la dermis adyacente por su contenido de mucopolisacáridos ácidos con numerosos fibroblastos en las áreas que rodean el tumor. Hay liberación de queratina al estroma como resultado de la apoptosis que forma depósitos amiloides. Degeneración quística de mucina, vacuolización con sebocitos, diferenciación folicular o ductal, remolinos de células escamosas, gránulos tricohialinos y corneocitos azul gris pueden estar presentes. Los espacios quísticos pueden formarse como resultado de necrosis tumoral o de la adhesión celular y se observan como grandes masas celulares. Los melanocitos pueden proliferar en algunos tumores y producir pigmentación. En lesiones grandes puede haber ulceración. Los

tumores de larga duración y agresivos se extienden a la dermis profunda. La extensión profunda puede ser difusa o en las rutas de los anexos cutáneos. En la mayoría de los casos, la dermis adyacente muestra elastosis solar. De manera frecuente puede encontrarse un infiltrado inflamatorio celular variable de linfocitos TCD4, células asesinas naturales, mastocitos y células de Langerhans; la presencia de células plasmáticas se relaciona con ulceración. La regresión activa se caracteriza por un infiltrado linfocítico que rodea y penetra los nidos tumorales con rotura de la línea celular normal y formación de células apoptóticas. Una regresión previa puede verse como áreas de colágeno eosinofílico nuevo en el tumor, asociado a la ausencia de nidos tumorales, aumento de pequeños vasos sanguíneos, pérdida de anexos e infiltrado inflamatorio variable. Una regresión central intensa forma una cicatriz tisular con aspecto en “fuego de campo” de las células basales. Puede haber calcificaciones en los quistes de queratina en algunos subtipos histológicos. El patrón de crecimiento, la presencia de afección perineural y escisión de márgenes, en especial si son menores de 1 mm, deben reportarse (1) (2) (4) (45) (46).

Puede dividirse en dos grupos: diferenciado y no diferenciado. Los diferenciados muestran una leve diferenciación hacia apéndices cutáneos: cabello, glándulas sebáceas, apócrinas o ecrinas, aunque muchos de los no diferenciados muestran áreas de diferenciación y la mayoría de los subtipos muestran falta de diferenciación (4).

En ocasiones es necesario diferenciarlo de melanoma requiriendo el uso de marcadores de queratina de bajo peso y proteína ácida S100. BerEP4, marcador de queratina, se ha utilizado para diferenciar carcinoma basocelular de carcinoma epidermoide y tricoepitelioma. Aunado a BerEP4, Bcl2 es otro marcador para para diferenciarlo del tricoepitelioma. CK20, marcador de células de Merkel, se ha usado para identificar tricoblastoma, tricoepitelioma o fibroepitelioma, se encuentra ausente en carcinoma basocelular (1) (47).

Carcinoma basocelular nodular. También llamado sólido, es la variante presente en el 70% de los casos y se caracteriza por tener grandes nidos de células basaloides

en empalizada periférica en dermis papilar o reticular acompañada de retracción peritumoral del estroma con disposición aleatoria de las células más centrales. Puede haber ulceración con pronunciada reacción inflamatoria y espacios quísticos en el tumor secundario a necrosis (cribiforme). Si hay áreas de mucina en estos espacios centrales el tumor (patrón adenoide) es llamado nódulo quístico (1) (2) (4) (45) (46).

Carcinoma basocelular superficial. Las células basaloides proliferan de forma irregular y paralela a la epidermis, no llegan más allá de la dermis papilar. Puede observarse retracción en hendidura del estroma subyacente de las células basaloides y la empalizada periférica. Son descritos como multifocales si hay múltiples focos de proliferación o patrón en red ya que la mayoría de las formas superficiales no son verdaderamente multifocales. La epidermis suele mostrar atrofia (1) (2) (4) (45) (46).

Carcinoma basocelular morfeiforme o esclerosante. Se ha descrito como lesiones fibrosas y desmoplásicas. Representa el 5% de los tumores. Se observan finas hebras de células basaloides de una a cinco células de grosor que se extienden entre haces densos de colágeno y fibrosis, es pobremente demarcado y puede invadir dermis reticular y tejido celular subcutáneo. Hay mayor atipia que en el resto de los subtipos. La retracción artefacta es rara, la empalizada periférica está ausente (1) (2) (4) (45) (46).

Carcinoma basocelular infiltrante. Representa el 5% de los tumores. Similar al morfeiforme, muestra importante fibrosis del estroma y haces de colágeno densos pobremente circunscritos que pueden alcanzar tejido celular subcutáneo. Las células tumorales forman grandes nódulos con contornos irregulares además de hebras, nidos y cordones de células basaloides con escaso citoplasma, entre 4 a 8 células de espesor de tamaño variable, infiltra relativamente entre los haces de colágeno. La empalizada y los espacios de retracción no son vistos en esta variante. Con frecuencia hay un patrón sólido superficial con nidos infiltrativos en la periferia o en la base de la lesión. Se asocia con invasión perineural. Queratinas de bajo

peso molecular son marcadores útiles para confirmar la invasión perineural (1) (2) (4) (45) (46).

Carcinoma basocelular micronodular. Contiene nidos o nódulos tumorales redondos u ovals pequeños y dispersos que se extienden hasta dermis profunda, en ocasiones hasta tejido celular subcutáneo separados de colágeno normal. Es relativamente simétrico y circunscrito pero con más elementos infiltrativos en su base. El tamaño de los nódulos es como el del bulbo folicular. Presenta proliferación estromal. El infiltrado periférico no siempre está bien desarrollado. Tiene mayor tendencia a recidivar que el tipo sólido. Los márgenes quirúrgicos pueden ser llegar a subestimarse (1) (2) (4) (45) (46).

Carcinoma basocelular basoescamoso. También conocido como metatípico, tienen abundante citoplasma, el núcleo tiene cromatina vesicular con pleomorfismo, hay cordones dentados infiltrantes de células tumorales, algunas áreas con empalizada periférica abortada y clara morfología basaloides, con zonas de queratinización citoplasmática y puentes intercelulares con fibrosis central que irradia reborde periférico de células infiltrativas que se extienden hasta dermis o tejido celular subcutáneo. Hay nidos y bandas de células que maduran a células más grandes y pálidas, compuesto por células basaloides, escamosas e intermedias. Se asocia a extensión regional o metástasis (1) (2) (4) (46).

Fibroepitelioma de Pinkus. También llamado tumor de Pinkus o carcinoma basocelular fibroepitelial, presenta una red arborizante de cordones de células basaloides que se extienden debajo de la epidermis que forman un patrón fenestrado embebidas en un estroma marcado disperso. Suele ser superficial y demarcado. Hay hebras de células basaloides rodeadas por estroma fibrovascular, puede haber ductos en algunos cordones que representan la pre existencia de ductos ecrinos. Los cordones se asocian con bulbos de folículos pilosos pequeños que están rodeados de tejido conectivo (1) (4) (45) (46).

Carcinoma basocelular con diferenciación anexial. Se caracteriza por la presencia de diferenciación anexial como papilas basaloides, elementos ductales, sebáceos o triquilemales, apócrina y ecrina. La diferenciación folicular puede predominar en

carcinomas basocelulares. Es importante distinguirlos de carcinomas de glándulas sudoríparas ya que tienen alto riesgo de metástasis. Algunas formas pueden sobreponerse o clasificarse como tumor benigno anexial, hamartoma folicular basaloide, tricoepitelioma, tricoblastoma o triquilemoma (1) (4) (45) (46).

Carcinoma basocelular queratósico. Comparte las características de la forma nodular, difiere en la presencia de diferenciación escamosa y queratinización en el centro de la lesión. La queratinización puede ser laminar o infundibular, hialina y triquilemal o con células queratinizadas “sombra” que representan diferenciación pilomatricomal. Hay calcificación distrófica y queratinocitos pálidos (1) (4) (45) (46).

Otras variantes representan menos del 10% de los carcinomas basocelulares, mencionadas a continuación (1).

Quístico. Contiene uno o más espacios quísticos de tamaño variable cerca del centro del tumor en algunos o todos los islotes tumorales, debido a la degeneración de las células centralmente puede asociarse a un aumento de mucina entre las células tumorales cercanas al quiste (1) (4) (45) (46).

Adenoide. Hay hebras delgadas de células basaloideas que forman un patrón reticulado con depósito de mucina estromal. Es raro en forma pura. Puede presentarse en asociación con la forma nodular (1) (4) (45) (46).

Infundíbuloquístico. Compuesta por pequeñas estructuras tipo infundibular o folículos en fase telogén, con tapón central de queratina y componente periférico de células basaloideas, los nidos están organizados en un patrón de anastomosis (1) (4) (46).

Pigmentado. La pigmentación puede ocurrir en algunas variantes como la nodular, micronodular, multifocal superficial, queratósica y folicular. Los melanocitos están dispersos en los nidos del tumor y los melanófagos se encuentran en el estroma con pocos melanosomas en las células tumorales (1) (4) (45) (46)

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son la remoción completa del tumor para preservar al máximo la función y cosmética. La decisión del tratamiento depende en gran medida del riesgo de recurrencia de la lesión dependiendo de las características clínicas e histopatológicas y su localización. Una correcta evaluación del riesgo de recurrencia y la selección apropiada del tratamiento es importante para evitar sobretratar lesiones de bajo riesgo o dejar sin tratamiento adecuado a lesiones de alto riesgo.

Factores de riesgo de recurrencia de carcinoma basocelular del National Comprehensive Cancer Network (48).

	Bajo riesgo	Alto riesgo
Localización	Área L < 20 mm	Área L ≥ 20 mm
	Área M < 10 mm*	Área M ≥ 10 mm
		Área H
Bordes	Bien definidos	Mal definidos
Primario vs recurrente	Primario	Recurrente
Inmunosupresión	Ausente	Presente
Sitio previo de radioterapia	(-)	(+)
Patología:		
Variedad	Nodular, superficial**	Patrón de crecimiento agresivo***
Envolvimiento perineural	(-)	(+)

Área H: “máscara” de la cara (área centrofacial, párpados, cejas, periorbitario, nariz, labios, mentón, mandíbula, surco pre y post auricular, sien, oreja), genitales, manos y pies, independiente del tamaño

Área M: mejillas, frente, piel cabelluda, cuello y región pretibial.

Área L: tronco y extremidades (se excluye la región pretibial, manos, pies, uñas, tobillos).

*Localización independiente del tamaño constituye alto riesgo. **Subtipos de bajo riesgo histológico: nodular, superficial, queratósico, infundíbuloquístico, fibroepitelioma de Pinkus. ***Morfeiforme, basoescamoso (metatípico), esclerosante, infiltrante, micronodular o mixto en alguna porción del tumor.

El carcinoma basocelular de bajo riesgo de recurrencia puede manejarse con electrodesecación y curetaje o escisión quirúrgica, tratamiento tópico con 5 fluorouracilo o imiquimod, criocirugía y terapia fotodinámica (2).

La cirugía de Mohs provee la tasa más alta de curación, está indicada en lesiones de alto riesgo de recurrencia en áreas donde la funcionalidad y la anatomía necesitan ser preservada, la escisión y radioterapia son otras alternativas. Electrodesecación y curetaje no están indicados en lesiones de alto riesgo por la alta probabilidad de recurrencia (2).

Electrodesecación y curetaje. Es una técnica sencilla para tratar carcinoma basocelular de bajo riesgo. Tiene ventajas a la hora de tratar lesiones superficiales extensas porque evita amplias reparaciones quirúrgicas. No está indicada en zonas con abundante densidad de pelo o cuando el tumor llega hasta tejido celular subcutáneo, el éxito de la técnica es operador dependiente. Consiste en ablación superficial mediante electrofulguración y raspado de la lesión con una cureta. Puede repetirse el ciclo. La hipopigmentación en el sitio de tratamiento es un efecto adverso. El riesgo de recurrencia con ésta técnica varía en relación al área anatómica y tamaño de la lesión, cuando la topografía afecta piel cabelluda, frente, región pre y post auricular o mejillas la tasa de recurrencia fue de 5% para lesiones menores de 10 mm y 23% para lesiones mayores de 10 mm, tumores en nariz, área paranasal, pliegue nasolabial, oreja, mentón, mandíbula, región peri oral o peri ocular recurrieron en 5% de los casos en lesiones menores de 6 mm o en 18% en

lesiones mayores de 6 mm. Para carcinoma basocelular recurrente la tasa de recurrencia a 5 años es de 40%. En resumen, esta técnica es más apropiada para lesiones de bajo riesgo superficiales y carcinoma basocelular nodular en tronco y extremidades. No se prefiere usar en cara por la hipopigmentación residual, lesiones recurrentes inicialmente tratadas con ésta técnica pueden tener comportamiento más agresivo con potencial destrucción (2) (43).

Escisión quirúrgica. Bajo anestesia local se realiza un huso para extraer la lesión con márgenes de 4 mm, puede ser realizado en el consultorio. Puede sacrificar cantidades considerables de tejido sano para asegurar una adecuada tasa de curación. La pieza se fija en formol y se envía a estudio histopatológico donde se incluye en parafina, se procesa y tiñe para evaluación de márgenes (49). Localizaciones asociadas con la más alta tasa de recurrencia son la nariz, región periocular, paranasal y piel cabelluda. Carcinoma basocelular recurrente tratado con escisión quirúrgica tienen tasas de recurrencia a 5 años del 11 al 17% por lo que ésta técnica no debería ser empleada en estos casos. Patrones agresivos de crecimiento se han asociado a pobres márgenes de escisión en lesiones de curso indolente posterior a escisión quirúrgica. Esta técnica se considera efectiva para la mayoría de lesiones primarias en tronco y extremidades en donde la preservación de tejido no repercute de forma importante (2) (32).

Cirugía micrográfica de Mohs. Bajo anestesia local, se realiza curetaje de la lesión con mínimos márgenes, se mapea y procesa de forma inmediata por congelamiento, la pieza es cortada en segmentos y posteriormente con microtomo. Los márgenes profundos y laterales de cada segmento son vistos al microscopio para buscar la presencia de células del tumor o márgenes positivos, en tal caso, el mapeo permite la extirpación de remanentes del tumor. Ésta técnica tiene la menor tasa de recurrencia de todas las modalidades de tratamiento y preserva el tejido. La tasa de recurrencia para lesiones primarias es de 1.4% y para lesiones recurrentes 4%. Es el tratamiento de elección para lesiones de alto riesgo de recurrencia (2).

Radioterapia. Es una opción terapéutica cuando la cirugía no es posible por lo localización y extensión del tumor, comorbilidades o pacientes mayores de 60 años.

Electrones o fotones son empleados a dosis de 60 Gy con tasas de curación del 83% al 95%. Las complicaciones son dermatitis crónica en el sitio de radiación, alopecia y neoplasias cutáneas inducidas por radiación. Pobre resultado cosmético como áreas de hipo o hiperpigmentación, xerosis, atrofia, telangiectasias, fibrosis dérmica (dermatitis crónica por radiación) son efectos secundarios comunes (2) (32).

Terapia tópica.

Imiquimod. Es un modificador de la respuesta inmune, estimula los receptores tipo toll 7 y 8, permite la activación del factor nuclear kappa beta (NFkB), con inducción de mediadores proinflamatorios y migración de células inflamatorias. Indicado en carcinomas basocelulares superficiales y pequeños en adultos inmunocompetentes, en lesiones de máximo 2 cm cuadrados fuera de localizaciones de riesgo (nariz, oídos, párpados, región anogenital, manos y pies). Se usa 5 veces por semana por 8 a 12 semanas y revisión a las 12 semanas de descontinuado el tratamiento para valorar respuesta terapéutica. Los efectos adversos son eritema, prurito, quemadura, ulceración, costras y cuadro gripal. Hay correlación positiva entre los efectos adversos y la respuesta terapéutica (32).

5 Fluorouracilo (5 FU). Es un análogo de pirimidina. Los metabolitos de 5 FU son incorporados al ADN y ARN como bloques de construcción defectuosos, inhibe la enzima timidilato sintetasa, el crecimiento celular y la apoptosis. Indicado en carcinoma basocelular superficial en crema al 5%, si las medidas quirúrgicas o de radioterapia no han sido viables o exitosas. Puede aplicarse dos veces al día por 3 a 6 semanas y continuarse hasta que aparezca erosión. Sus efectos adversos son eritema, prurito, dolor, erosión y ulceración.

Terapia fotodinámica. Se utilizan sensibilizadores (ácido 5 aminolevulínico [ALA] y metil éster de ácido 5 aminolevulínico [MAL]) que penetran al estrato córneo y epidermis, se acumulan selectivamente en las células del tumor, el daño se confina a las células del tumor con buen resultado cosmético. ALA y MAL se convierten a protoporfirina IX, la cual es activada por luz de longitud de onda de 405 a 635 nm (lámpara Led, de halógeno, láser de luz pulsada), forma especies reactivas de

oxígeno que provoca necrosis y apoptosis de las células tumorales. El tratamiento no es doloroso. Tras un año de seguimiento, el 74% de las lesiones continúan con remisión completa. Está indicada en carcinoma basocelular superficial y nodular. Cuando se usan lámparas de amplio espectro (580 – 700 nm) deben ajustarse a 100 – 150 J/cm², para Led 37 – 50 J/cm². Dos tiempos de tratamiento en intervalo de 1 semana es más efectivo que una sola sesión de tratamiento. Los efectos adversos incluyen sensación de dolor y de quemaduras. No se recomienda uso tópico de anestésico local porque ocasiona cambios en el pH que inactiva los fotosensibilizadores y la vasoconstricción inhibe el efecto oxígeno dependiente de la terapia fotodinámica (32).

Criocirugía. Mediante nitrógeno líquido a -196 grados centígrados, se congela el tumor; puede dejar una zona hipopigmentada y tener alta tasa de recurrencia (2).

Interferón alfa 2b. Método prácticamente obsoleto. Se realiza inyección intralesional dolorosa, es útil para lesiones superficiales y nodulares. La terapia es por 3 semanas (2).

Retinoides tópicos y orales (ácido retinoico crema 0.1% solo o en combinación con acitetrín 0.4 mg/kg/día) han sido útiles en algunos casos, son derivados sintéticos de la vitamina A con efectos biológicos en la diferenciación, proliferación, apoptosis y respuesta inmune (50).

Actualmente se encuentran en estudio otras terapias tópicas con resultados prometedores sin embargo con muestras muy pequeñas de pacientes, como el diclofenaco sódico gel al 3%, calcitriol ungüento 3 mcgr/g e ingenol mebutato (51) (52).

Tratamiento para carcinoma basocelular localmente avanzado y metastásico.

Si se deja sin tratamiento, el carcinoma basocelular puede ser destructivo localmente al grado de no ser posible la resección quirúrgica por el tamaño que alcanza o la proximidad a estructuras vitales. Las metástasis van del 0.003 al 0.1 % de los casos (2) (32).

En enero de 2012, la FDA aprueba el uso de Vismodegib (Erivedge), una molécula inhibidora del receptor Smoothened de la vía de señalización Sonic hedgehog, para el tratamiento del carcinoma basocelular metastásico y localmente avanzado, con base en los resultados de la fase II de la prueba clínica ERIVANCE, muestra respuestas de 48.5% en 33 pacientes con carcinoma basocelular mestastásico durante un seguimiento de 30 meses, con una duración media de 14.8 meses. De los 66 pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado, 60.3% mostró respuesta con una duración media de respuesta de 26.2 meses. Efectos adversos presentados fueron espasmos musculares, alopecia, alteraciones en el gusto, pérdida competa del gusto, pérdida de peso, diarrea y fatiga, todos estos efectos son reversibles y se resuelven pocas semanas después de discontinuar el tratamiento. La pérdida de cabello puede persistir y ser permanente. La teratogenicidad es un efecto adverso importante, se requiere de anticoncepción efectiva la terapia y dos años posterior a ella (2) (32).

En un estudio de fase II (prueba clínica BOLT) se ha investigado Sonidegib (Odomzo), un antagonista oral de Smoothened que interfiere con el crecimiento y supervivencia del tumor. Se estudió la respuesta al tratamiento con dosis de 200 mg via oral de Sonidegib vs 800 mg por día. La dosis de 200 mg tuvo mejor respuesta y tolerabilidad, es la dosis actual recomendada una vez al día, provee respuestas mayores al 40% con una media de 13.9 meses tras seguimiento. Los efectos secundarios son los mismos que los de Vismodegib (32) (53).

Ya hay reportes de resistencias en el manejo con inhibidores de Smoothened para el carcinoma basocelular localmente avanzado. Se han identificado mutaciones en Smoothened que confieren resistencia y mantienen la señalización a través de la vía Sonic hedgehog ante en presencia de inhibidores de Smoothened. Se ha sugerido que los antagonistas de Gli pueden ser útiles contra la resistencia de los tumores resistentes a inhibidores de Smoothened (54).

Itraconazol es un potente antifúngico que recientemente ha mostrado utilidad en el tratamiento de carcinoma basocelular, inhibe la actividad de Sonic hedgehog y el crecimiento del carcinoma basocelular, actúa a nivel de Smoothened. En un estudio

en fase II de solo 29 pacientes, se dio itraconazol a dosis de 200 mg via oral cada 12 hrs por 4 semanas y a otro grupo 100 mg al dia por 1 a 4 meses, ambos grupos mostraron disminución de los niveles de RNAm de Gli1, menor proliferación celular, disminuyó el tamaño del tumor tras 1 a 2 meses de seguimiento y mostró respuesta similar sin embargo se sugirió que los tumores resistentes a vismodegib no responderían a itraconazol (55).

El riesgo de desarrollar un segundo carcinoma basocelular es 17.4% y 40% de los pacientes lo desarrollarán en los siguientes 5 años localizándose en cabeza y cuello. La tasa de mortalidad se ha estimado menor al 0.1% (32).

El seguimiento debe ser anual a partir del segundo año en el carcinoma basocelular primario y semianual para casos recurrentes, en este último caso de forma anual a partir del cuarto año (32).

PREVENCIÓN

Es necesario evitar los factores de riesgo e implementar medidas de fotoprotección y educar a los pacientes. El diagnóstico temprano y tratamiento son necesarios para disminuir la morbimortalidad (12).

CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma basocelular es una de las patologías más antiguas según relatan los escritos, se caracteriza por su largo periodo de evolución, agresividad localizada y poca capacidad metastásica, afecta principalmente a personas entre la quinta y séptima década de vida.

La exposición a la radiación ultravioleta es un importante factor de riesgo para desarrollo temprano de carcinoma basocelular. Se ha visto con mayor frecuencia en localizaciones cercanas al ecuador.

Desde hace varias décadas esta entidad se ha estudiado mayormente en cuanto a su etiología y mecanismos patogénicos estableciéndose un perfil clínico de riesgo característico en mayores de 50 años: afección de fototipos I y II con tipo histológico indolente, sin embargo, hay una tendencia de presentación de carcinoma basocelular en edades más tempranas, pero poco se sabe de ello.

Por lo tanto, ¿cuál es el perfil clínico e histopatológico del carcinoma basocelular en pacientes menores de 40 años del servicio de Dermatología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud – Hospital Civil de Culiacán del 1 de enero de 1994 al 31 de diciembre de 2017?

CAPÍTULO 3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de piel es la neoplasia más reportada a nivel mundial; el carcinoma basocelular es el tipo más frecuente, presenta un incremento en su incidencia del 3 al 10% anualmente; más de un millón de casos nuevos son diagnosticados cada año en Estados Unidos.

Este aumento notable se reporta a nivel mundial, en Australia por ejemplo se presentan 884 casos por 100 000 habitantes, con una importante morbilidad y costos elevados lo que representa un problema de salud pública.

En las últimas décadas, el carcinoma basocelular se ha visto con mayor proporción en personas jóvenes no asociado a otras enfermedades, ya que cada vez es más frecuente la práctica de actividades al aire libre, actividades recreativas y laborales así como el uso de cámaras de bronceado que trae en consecuencia la aparición de cáncer de piel en edades tempranas.

En México se cuenta con escasa información epidemiológica, clínica e histopatológica del carcinoma basocelular en jóvenes menores de 40 años, se ha sugerido que en el carcinoma basocelular se comporta de manera más agresiva en este grupo de edad por ello es importante estudiarlo y conocer sus características en nuestra región.

CAPÍTULO 4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas e histopatológicas del carcinoma basocelular en individuos menores de 40 años de edad de la consulta externa de Dermatología en el Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud – Hospital Civil de Culiacán del 1 de enero de 1994 al 31 de diciembre de 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir el sexo, edad, ocupación y lugar de origen.
2. Describir el fototipo cutáneo, topografía y morfología.
3. Describir el tipo histológico del carcinoma basocelular.

CAPÍTULO 5. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Universo de estudio.

Pacientes con diagnóstico clínico e histológico de carcinoma basocelular menores de 40 años de edad.

Lugar de realización.

Consulta externa de Dermatología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud – Hospital Civil de Culiacán.

Periodo de tiempo de realización.

1 de enero de 1994 al 31 de diciembre de 2017.

Criterios de inclusión.

Pacientes menores de 40 años de edad que cuenten con expediente, diagnóstico clínico e histológico de carcinoma basocelular.

Criterios de exclusión.

Pacientes menores de 40 años con diagnóstico clínico de carcinoma basocelular que no cuenten con reporte histológico.

Criterios de eliminación.

Pacientes con patologías que predispongan al desarrollo temprano de carcinoma basocelular (carcinoma basocelular nevoide [Gorlin Goltz], xeroderma pigmentoso, Bázex Dupré Christol, Brooke Spiegler, Rombo, tricoepiteliomas múltiples familiar, síndrome de mutación germinal BAP1, albinismo).

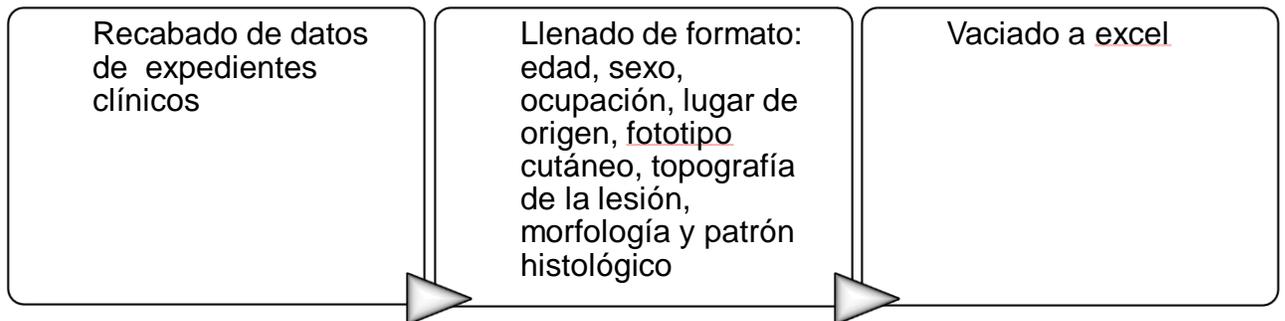
Pacientes menores de 40 años con diagnóstico clínico de carcinoma basocelular con expediente incompleto.

Análisis estadístico propuesto.

Estadística descriptiva.

Descripción general del estudio.

Se recabaron los datos de los expedientes clínicos y se vaciaron en un formato en el que se registrará la edad, sexo, ocupación, lugar de origen, fototipo cutáneo, topografía de la lesión, morfología y patrón histológico de carcinoma basocelular de cada paciente.



Definición operacional de variables.

Variable	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Numérica continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona expresado en años. Se clasificará: 0-20 años 20-29 años 30 a 39 años	Años
Ocupación	Categórica nominal	Actividad o profesión a la que se dedica una persona.	ama de casa, agricultores, albañiles, pescadores, comerciantes, profesores
Lugar de origen	Categórica nominal	Lugar de procedencia de la persona.	Municipios de Sinaloa: Ahome, Angostura,

			Badiraguato, Concordia, Cosalá, Culiacán, Choix, Elota, Escuinapa, El Fuerte, Guasave, Mazatlán, Mocorito, Rosario, Salvador Alvarado, San Ignacio, Sinaloa, Navolato.
Fototipo cutáneo	Categoría ordinal	<p>Capacidad de la piel de adaptación al sol.</p> <p>Fototipo I: se quema intensamente, nunca se broncea. Personas de piel muy blanca, pelirrojos.</p> <p>Fototipo II: se quema fácilmente, apenas se broncea. Personas blancas, rubios.</p> <p>Fototipo III: se quema moderadamente, se pigmenta correctamente. Personas con cabello castaño, piel intermedia.</p> <p>Fototipo IV: se quema moderada o mínimamente, se pigmenta con facilidad. Personas de piel oscura, cabello oscuro o negro.</p> <p>Fototipo V: raramente se quema, se</p>	Fototipo I, II, III, IV, V, VI

		pigmenta con facilidad. Fototipo VI: Nunca se quema, se pigmenta intensamente. Piel negra.	
Sexo	Categórica nominal	Condición física que distinguen al hombre de la mujer.	Femenino o masculino
Topografía	Categórica nominal	Sitio donde se encuentra la lesión o lesiones.	Cabeza, tronco, extremidad superior izquierda, extremidad superior derecha, extremidad inferior izquierda, extremidad inferior derecha.
Morfología	Categórica nominal	Variedad clínica de carcinoma basocelular.	Se clasificará en: Nodular, ulcerado, pigmentado, plano cicatrizal y vegetante.
Tipo histopatológico	Categórica nominal	Patrón celular de la lesión.	Sólido, basoescamoso, morfeiforme, queratósico, superficial, adenoide y mixto.

Instrumento de medición.

Clasificación clínica de carcinoma basocelular según Amado Saúl y Jean Bologna (3) (43).

Formas exofíticas	Nodular
	Pseudoquístico
	Vegetante
	Fibroepitelioma de Pinkus

Formas planas	Superficial
	Plano cicatrizal o escleroatrófico
	Morfeiforme o esclerosante
Ulcerados	Ulceroso
	Nódulo ulceroso
Pigmentados	Ulceroso

Clasificación histológica según Lever y Mckee (4) (46).

Estirpes no agresivas	Nodular
	Nóduloquístico
	Fibroepitelioma de Pinkus
	Queratótico
Estirpes agresivas	Superficial
	Infiltrante
	Morfeiforme
	Metatípico o basoescamoso
	Micronodular
	Adenoide

CAPÍTULO 6. ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo se regirá de acuerdo a la Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial (AMM) como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables y a la Ley General de Salud en su Título Quinto “Investigación para la salud” Capítulo único, Artículo 100; donde se establece los principios científicos y éticos para el desarrollo de investigaciones en materia de salud, y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud lo correspondiente al Título Segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” Capítulo 1, Artículos 13 al 27 y al Título Sexto “De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud” Capítulo Único, Artículos 113-120.

Se protegerá la confidencialidad del paciente de acuerdo a la pauta 12 del CIOMS sin afectar adversamente los derechos y el bienestar de las personas de quienes se recolectaron los datos, tomando las medidas para proteger la confidencialidad de la información vinculada a la identidad del paciente, por lo cual solo se compartirán datos anónimos o codificados con los investigadores y se limitará el acceso de terceros a los mismos.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud. Artículo 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, de acuerdo a la presente investigación se clasifica dentro de la categoría investigación sin riesgo.

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran:

cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Por lo que la presenta investigación se considera dentro de la categoría de investigación sin riesgo ya que implica obtención de información del expediente clínico, no contando con población vulnerable y por lo que no será necesario el consentimiento informado.

La recolección de datos se realizará mediante un instrumento diseñado para recolectar información sobre los aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes estudiados, así como la determinación del tipo histológico del carcinoma basocelular.

CAPÍTULO 7. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

- Presupuesto y personal.

La información se obtuvo de fuentes primarias por lo que no generará algún presupuesto.

Personal: Médicos adscritos y residentes y pasantes de servicio social de la consulta externa de Dermatología, médicos adscritos del servicio de Patología y Dermatopatología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud – Hospital Civil de Culiacán.

- Cronograma de actividades.

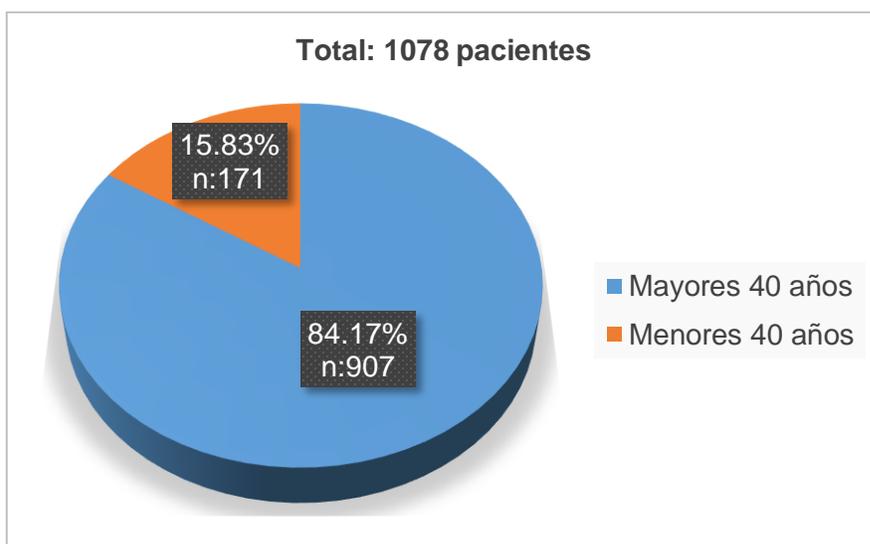
Marco teórico	Protocolo de investigación	Recolección de datos	Análisis estadístico y resultados	Entrega de tesis	Publicación de artículo científico
Agosto 2016	Octubre 2016	Diciembre 2017	Mayo 2018	Septiembre 2018	Diciembre 2018

CAPÍTULO 8. RESULTADOS

1. Características demográficas.

En un período de 23 años se estudiaron 1078 pacientes, de los cuales 15.83% (n=171) fueron menores de 40 años (Gráfica 1).

Gráfica 1. Pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular.



Pacientes mayores y menores de 40 años de edad al diagnóstico.

En cuanto a la edad, la mínima presentada fue de 20 años, máxima de 39 años, con una media de 35 años. Las proporciones por intervalos de edades se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Edad.

Edad	Casos	%
20-29	19	11
30-39	152	89
Total	171	100

Respecto al sexo, la mayoría de los pacientes perteneció al sexo femenino en 57% (n=97) y 43% (n=74) al sexo masculino, con una relación femenino masculino de 1.3:1 (Tabla 2).

Tabla 2. Sexo.

Sexo	Casos	%
Masculino	74	43
Femenino	97	57
Total	171	100

La ocupación más frecuente fue ama de casa en 46% (n=79), seguido de agricultores en 25% (n=42) y albañiles 8% (n=14), el resto de las ocupaciones se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Ocupación

Ocupación	Casos	%
Ama de casa	79	46
Agricultores	42	25
Pescadores	12	7
Comerciantes	11	6
Albañiles	14	8
Profesores	1	1
Otros	12	7
Total	171	100

El 100% de los pacientes (n=171) provenía de 8 de los 18 municipios que componen el estado de Sinaloa, principalmente Culiacán en 52% (n=89), Navolato

18% (n=31) y Guasave 9% (n=15). El resto de los municipios de los que provenían los pacientes se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Lugar de origen.

Municipio	Casos	%
Culiacán	89	52
Navolato	31	18
Guasave	15	9
Salvador Alvarado	9	5
Elota	6	4
Mocorito	7	4
Cosalá	2	1
Angostura	6	4
Badiraguato	5	3
Guamúchil	1	1
Total	171	100

2. Características dermatológicas.

En cuanto al fototipo cutáneo de Fitzpatrick la mayoría correspondió al fototipo III en 44% (n=76), seguido del fototipo IV en 30% (n=52) y del fototipo II 16% (n=27). El resto de los fototipos se aprecian en la tabla 5.

Tabla 5. Fototipo cutáneo

Fototipo	Casos	%
I	2	1
II	27	16
III	76	44
IV	52	30
V	14	8
VI	0	0
Total	171	100

En relación a la topografía, el 100% (n=171) de los casos se presentó en cabeza y de ésta, la región más frecuente fue nariz 66% (n=113), en orden decreciente le sigue mejilla en 17% (n=29) y frente 11% (n=19). El resto de las topografías afectadas se muestran en la tabla 6 y figura 1.

Tabla 6. Topografía

		Casos	%
Nariz		113	66
Mejilla		29	17
Frente		19	11
Labio cutáneo superior		2	1
Mentón		1	1
Nasogeniano		6	4
Piel cabelluda		1	1
Total		171	100

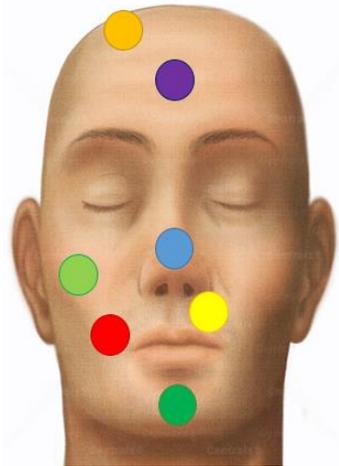


Figura 1. Zonas afectadas de cara.

Respecto a la morfología, la forma más frecuente fue la nodular en 63% (n=108), seguido de la variedad ulcerada en 19% (n=32) y pigmentado 11% (n=19). El resto de las morfologías se presentan en la gráfica 5).

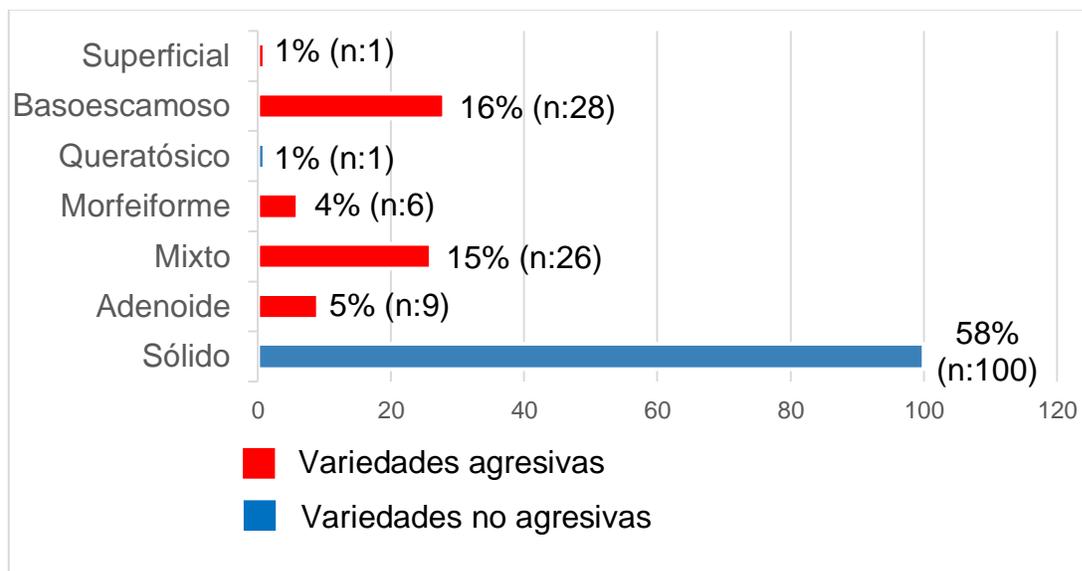
Gráfica 2. Morfología

Morfología	Casos	%
Nodular	108	63
Ulcerado	32	19
Pigmentado	19	11
Plano cicatrizal	9	5
Vegetante	3	2
Total	171	100

3. Características histológicas.

Respecto al patrón histológico de carcinoma basocelular, predominó el tipo sólido en 58% (n=100), en frecuencia le sigue el tipo basoescamoso en 16% (n=28) y el patrón mixto 15% (n=26). El resto de los tipos histológicos se aprecia en la gráfica 3.

Gráfica 3. Histología.



CAPÍTULO 9. DISCUSIÓN

El cáncer de piel ocupa el primer lugar de los tumores malignos en el ser humano, y de éstos, el carcinoma basocelular es el más frecuente. A pesar de manifestarse principalmente entre los 60 y 70 años de edad, se observan cada vez más casos de cáncer de piel en individuos menores de 40 años de edad no asociado a síndromes genéticos de predisposición a aparición temprana como xeroderma pigmentoso, síndrome de Gorlin Goltz, entre otros, o la presencia de nevo sebáceo de Jadassohn preexistente (3) (56) (57) (58). Las personas menores de 40 años con carcinoma basocelular no asociado a síndromes genéticos presentan topografías menos comunes en comparación con los individuos mayores de 40 años como extremidades y tronco así como patrones histológicos más agresivos, sin embargo, son pocos los estudios publicados en México y el mundo respecto al carcinoma basocelular en jóvenes sin síndromes genéticos (56). En México existen únicamente 3 publicaciones respecto a este tema (6) (19) (56). Nuestra casuística de 23 años con 1078 pacientes es la segunda más grande de México, precedida únicamente por la de Martínez-Guerra y colaboradores con su estudio de 10 años (años 2005 – 2015) en el Centro Dermatológico Pascua con un total de 2660 pacientes, sin embargo, a pesar de que la duración de su estudio es menor al nuestro, su número es mayor por ser un centro de referencia además que en su población de estudio fueron tomados en cuenta todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de piel, a diferencia de nuestro estudio que incluimos únicamente a pacientes con carcinoma basocelular y, de los 2660 pacientes que ellos estudiaron, 7% (n=186) correspondió a casos de cáncer de piel en menores de 40 años, de los cuales 52% (n=97) tuvo diagnóstico de carcinoma basocelular; en nuestro estudio estudiamos a 1078 pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular (menores y mayores de 40 años) (56). La proporción de pacientes menores de 40 años afectados en el grupo de Martínez-Guerra de 7% (n=186) es similar a la del grupo de Díaz-González del Hospital General de México, quienes estudiaron durante 4 años (años 2006-2009) a pacientes con diagnóstico de cáncer de piel menores de 40 años, de los cuales, 6.8% (51 pacientes), fueron individuos con carcinoma basocelular (19). En nuestro estudio, encontramos que 15.83% (171 pacientes), eran menores de 40 años de

edad, porcentaje mucho mayor que el de los dos estudios mexicanos mencionados anteriormente, por lo que nuestra casuística sería la de mayor proporción de pacientes jóvenes con carcinoma basocelular. Comparado con la literatura mundial, nuestro porcentaje sigue siendo mayor, comparado con el estudio de 10 años (1985-1994) de 489 casos de Cabello en Venezuela que reporta pacientes con carcinoma basocelular menores de 40 años en 6.5% (32 pacientes), Leffel en Michigan durante 7 años (1981-1987) 6.5% (209 pacientes) de un total de 3381 casos y Betti en Italia en su casuística de 5 años (periodo no especificado) 7.7% (53 pacientes) de 693 pacientes (57) (58) (59). En cuanto al sexo, encontramos en nuestra población que las mujeres fueron las más afectadas en 57% (n=97), esto es similar al resto de los estudios publicados en México y el mundo en donde también se reporta predominio en el sexo femenino, en porcentajes similares, por ejemplo, comparado con el estudio de Christenson de la Clínica Mayo en Minnesota en su estudio de 27 años (1976-2003) de 328 pacientes, 56.6% (n=186) correspondió al sexo femenino, además, reportaron una incidencia ajustada por edad de 25.9 casos por 100 000 habitantes en el sexo femenino contra 20.9 casos por 100 000 habitantes en el sexo masculino (18). Cabello reportó 55.2% en mujeres (n=16) (58). Sin embargo, el porcentaje de afección en mujeres en los estudios mexicanos es mayor al nuestro: Martínez-Guerra reportó 66% (n=64); Cardona en su estudio de 5 años (2008-2012) en el Hospital General de México de 58 pacientes publicó que el 74% de su población fueron mujeres (n=43) y Díaz-González 67% (n=34) (6) (19) (56). Estos hallazgos contrastan con la literatura ya que en pacientes mayores de 40 años predomina la afección en el sexo masculino (2) (3) (42) (43).

Respecto a la edad, la mayoría de nuestros pacientes fueron diagnosticados entre los 29 y 39 años de edad en 89% (n=152), con una media de 35 años, llama la atención que la edad mínima de presentación es de tan solo 22 años, esto afirma lo reportado por otros autores en cuanto a la presentación cada vez más temprana del carcinoma basocelular, con un cambio de comportamiento ya que antes afectaba a personas a partir de los 60 o 70 años de edad (56) (57) (60). La edad media de otras poblaciones en México y el mundo se sitúan entre los 30 y 38 años de edad, rango en el que se encuentra la media de nuestros pacientes. Por ejemplo, Cox reportó

una media de 30 años y edad mínima de 15 años, Cabello publica en su estudio una edad media de 32 años con edad mínima de 18 años; los grupos mexicanos de Martínez-Guerra mencionan una edad media de 32 años y edad mínima de 15 años, Cardona encontró una edad media de 37 años y Díaz-González si bien obtuvo una edad media de 38 años, el paciente de menor edad tenía tan solo 9 años de edad (19) (23) (56) (58) (56) (61). Por otra parte, Pearce reporta la media más baja de 21 años de edad, con una mínima de 7 meses, sin embargo, su población de estudio abarcó únicamente a pacientes menores de 25 años de edad y no especifican la asociación o no con síndromes genéticos, además, en ellos la neoplasia más frecuente fue melanoma y en segundo lugar carcinoma basocelular, a diferencia de lo publicado en la literatura (62).

En cuanto a la ocupación, cerca de la mitad de los pacientes fueron amas de casa, seguido de agricultores y albañiles, oficios relacionados con una exposición solar intensa.

En México más del 90% de la población tiene fototipos III, IV y V de Fitzpatrick (63). En nuestro estudio encontramos que el 82% estuvo constituido por los fototipos III, IV y V, con predominio en el fototipo III en casi la mitad de los casos (44%), esto indica que el cáncer de piel en la población joven se presenta en personas de piel morena o con mayor tendencia al bronceado. Esta idea es reforzada por otro grupo mexicano en el que reportaron mayor afección por los fototipos III en 52% (n=50) y IV en 42% (n=41) (56). En el resto de la literatura mundial los únicos estudios que mencionan el fototipo en sus variables son el de Christenson, Cox y Pearce, quienes señalaron que la población afectada tenían fototipos I y II o eran caucásicos por lo que el comportamiento del carcinoma basocelular en México es distinto que en el resto del mundo (18) (61) (62).

En cuanto a la topografía, observamos que en todos los pacientes la lesión se localizó en cabeza. Ésta es una característica particular de nuestro estudio ya que en el resto de las publicaciones existentes respecto al tema se menciona afección de todos los segmentos corporales pero con predominio en cabeza; tal es el caso de Christenson y colaboradores que reportaron afección de cabeza en 54.4%

(n=178), tronco 41.2% (n=135) y extremidades 4.3% (n=14); el grupo mexicano de Díaz-González reporta afección de cabeza en 58.8% (n=30), seguido de miembros inferiores en 17.6% (n=9), tronco 11.7% (n=6), miembros superiores 9.8% (n=5) y genitales 1.9% (n=1) (18) (19). Por otra parte Delfino et. al. también menciona afección de cabeza en 51.54% (n=183), tronco 41.4% (n= 147), miembros 5.9% (n=21) y otros 1.1% (n=4) (60). Los grupos que reportan afección de cabeza en porcentajes mayores son el de Cabello y Cox, Cabello reportó 96.6% (n=28) y en antebrazo 3.1% (n=1) y Cox 85% (n=47) en cabeza, tronco 14% y brazo 1%, aunque Cox tenía registro únicamente en la tercera parte de la topografía de su población de estudio (58) (61). Los grupos mexicanos de Martínez-Guerra y Cardona así como el de Leffel en Michigan mencionan mayor afección de cabeza pero no refieren los porcentajes de afección ni los otros segmentos afectados (6) (56) (57). Todo ello indica que el carcinoma basocelular tiene una conducta en nuestra población distinta a la del resto del país.

En cuanto a la morfología, en nuestros pacientes predominó la forma nodular. En forma general, la literatura describe la variedad nodular como la más frecuente, sin embargo, las series de casos reportadas en pacientes con carcinoma basocelular menores de 40 años no mencionan la forma clínica por lo que no hay estudios de este grupo etario con el cual hacer la comparación de nuestros resultados (2) (6) (18) (56) (58) (60) (61).

Respecto al tipo histológico, la variedad sólida predominó en más de la mitad de los casos, similar a lo reportado en otros estudios, pero cabe señalar que las variedades agresivas ocuparon el 40% de nuestra serie, correspondiente a las formas adenoides, mixtas, morfeiforme y basoescamoso (58) (60). Este porcentaje es similar al del grupo mexicano de Martínez – Guerra y colaboradores, quienes reportaron un 44% de variedades agresivas, sin embargo, fueron variedades histológicas distintas (micronodular, metatípico, infiltrante y mixto) (56). Cardona – Hernández en el Hospital General de México, alcanzaron un porcentaje de 63% de formas histológicas agresivas, pero llama la atención, que los porcentajes obtenidos en nuestro país son mayores que los publicados en la literatura internacional, que

varían entre un 9% y 38%, con variedades micronodular, metatípico, infiltrante, esclerosante y mixto (sólido – infiltrante) (6) (19) (34) (56) (57) (58) (59) (60) (62) (61).

Es importante señalar el hábito de la exposición solar en la patogenia del carcinoma basocelular en menores de 40 años. La población mexicana se expone de forma continua a la radiación ultravioleta desde la infancia, además, debido a su ubicación geográfica, México recibe altas de radiación casi todo el año, asimismo, un 80% de la radiación solar se acumula en la infancia y adolescencia, por lo que es importante la prevención en esas etapas de la vida (64) (65). En nuestro país, un tiempo considerable de las actividades escolares se realizan fuera del aula; durante los meses de marzo a junio, los estudiantes reciben la mitad de la dosis anual de la radiación ultravioleta y, de tomarse medidas preventivas, se reduciría de forma significativa la radiación ultravioleta acumulada, por ejemplo, la disminución del tiempo de las actividades fuera del aula durante 8 minutos, reduciría 2 años 4 meses de la dosis total acumulada a los 20 años de edad (63). Cabe señalar que las diferencias estructurales anatómicas de la piel de los niños y adultos, como un menor espesor de la epidermis, dermis y la unión dermoepidérmica, dejan más expuestas las células de la capa basal y la hace más susceptible al daño de la radiación ultravioleta lo que aumenta el riesgo de cáncer de piel en la adultez (66).

La exposición a la radiación ultravioleta es el factor de riesgo más importante asociado al desarrollo del carcinoma basocelular, si bien se han descrito otros factores de riesgo como el uso de cámaras de bronceado, exposición a radiación ionizante, antecedente de nevo displásico, uso de fármacos fotosensibilizantes (tetraciclinas, antiinflamatorios no esteroideos, retinoides), tabaquismo, alcoholismo, éstos son de menor peso (2) (9) (32) (35) (37) (41).

CAPÍTULO 10. CONCLUSIONES

El carcinoma basocelular es frecuente en la región de Sinaloa, particularmente en la población menor de 40 años. Afecta más al sexo femenino hasta en un 57%, principalmente en edades entre los 30 y 39 años, aunque el carcinoma basocelular puede presentarse a partir de los 20 años de edad en pacientes sin asociación a síndromes genéticos. El carcinoma basocelular se presenta más en las amas de casa (46%), seguido de los agricultores, albañiles y pescadores, oficios relacionados con la exposición solar. Los pacientes afectados con mayor frecuencia son pacientes de piel morena, con fototipo III en la mayoría de los casos, fototipo IV y V. El carcinoma basocelular en jóvenes se presenta en cabeza y de ésta, la región más afectada es la nariz, seguido de la mejilla y la frente, pero puede afectar otras áreas de cara. La morfología más frecuente es la forma nodular, seguido de variedad ulcerada, pigmentada y planocicatrizal. En cuanto a la histología, el tipo sólido es el más frecuente en 58%, sin embargo, las formas histológicas de comportamiento agresivo representan el 40% de los casos, comprendido en orden de frecuencia por las variedades basoescamoso, mixto, adenoide y morfeiforme. El carcinoma basocelular se presenta en edades tempranas con variedades histológicas de comportamiento agresivo, por lo que es importante la prevención desde la infancia haciendo énfasis en la fotoprotección como una medida esencial que impactaría en el comportamiento del cáncer de piel en jóvenes y con ello, en la morbilidad y costos de salud pública, por ello, es importante la realización de campañas en escuelas y en medios de difusión para que las familias mexicanas adopten hábitos correctos en cuanto a la cultura de la fotoprotección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LeBoit, Philip E. Pathology and genetics of skin tumours. Vol. 10. IARC, 2006.
2. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167.
3. Saúl A. Lecciones de Dermatología. 16a. Edición. México: Mc Graw Hill; 2015.
4. Health, Elder DE. *Lever's histopathology of the skin.* 11th ed. United States:Wolters Kluwer and 2015.
5. Falto AL, Griffith R, Simmons B, Nouri K. The history of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):AB27-AB27.
6. Hernández MÁC, Castellanos AP, Arias LF, García VA. Prevalencia de patrones histológicos agresivos de carcinoma basocelular en pacientes menores de 40 años. Experiencia de cinco años en el Hospital General de México. *Dermatol Rev Mex.* 2013;57(3):149-154.
7. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe MC, Kohler B, Piñeros M, et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X.* IARC Scientific Publication 1o. 164. 2014.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2016.* *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
9. Prieto GC, Paul RW. Basal cell carcinoma: Epidemiology, clinical and histologic features, and basic science overview. *Curr Probl Cancer.* 2015;39(4):198-205.
10. Silverberg E, Catherine CB, Teresa SS. *Cancer statistics, 1990.* *CA Cancer J Clin.* 1990;40(1):9-26.
11. Gandhi SA, Kampp J. Skin cancer epidemiology, detection, and management. *Med Clin North Am.* 2015;99(6):1323-1335.
12. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002;146(61):1-6.
13. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: Incidence. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:774–8.

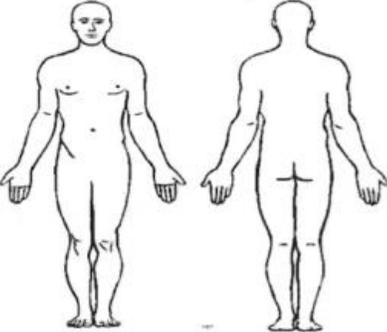
14. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust.* 2006;184(1):6-10.
15. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, Win AK, Sinclair R. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. *Australas J Dermatol.* 2015;56(4):258-267.
16. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents Vol. VIII. IARC scientific publications. 2002;155.
17. Hoorens I, Vossaert K, Ongenaes K, Brochez L. Is early detection of basal cell carcinoma worthwhile? Systematic review based on the WHO criteria for screening. *Br J Dermatol.* 2016.
18. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA.* 2005; 294(6):681-690.
19. Díaz GJM, Peniche CA, Fierro AL, Ponce ORM. Cáncer de piel en pacientes menores de 40 años. Experiencia de cuatro años en el Hospital General de México. *Gac Méd Méx.* 2011;147:17-21.
20. Hernández ZSI, Medina BA., López SAL, Alcalá PD. Epidemiología del cáncer de piel en pacientes de la Clínica de Dermatooncología del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Estudio retrospectivo de los últimos ocho años. *Dermatol Rev Mex.* 2012;. 56(1):30-7,
21. Depress CC, Arenas R, Memije MEV. Cánceres de piel más frecuentes en el Hospital General de Pemex de Veracruz. *Dermatología CMQ.* 2014;12(1):13-17.
22. Pinedo VJL, Castañeda LR., Dávila RJI, Mireles GF, Ríos MC, López SA. Incidencia de cáncer de piel en Zacatecas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(3):282-9.
23. Alfaro SA, García HL, Casados VR, Rodríguez CR, Piña OAK, Sánchez RA. Cáncer de piel. Epidemiología y variedades histológicas, estudio de cinco años en el noreste de México. *Dermatol Rev Mex.* 2016;60(2):106-113.
24. Seebode C, Lehmann J, Emmert S. Photocarcinogenesis and Skin Cancer Prevention Strategies. *Anticancer Res.* 2016;36:1371-1378.
25. Kielbassa C, Roza L, Epe B. Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light. *Carcinogenesis.* 1997;18(4):811–816.
26. Martinez MAR, Francisco G, Cabral LS, Ruiz IRG, Festa NC. Molecular genetics of non-melanoma skin cancer. *An Bras Dermatol.* 2006; 81(5):405-419.

27. Kraft S, Granter S. Molecular Pathology of Skin Neoplasms of the Head and Neck. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:759-787.
28. Rodrigues M, Francisco G, Sanches L. Molecular genetics of non-melanoma skin cancer* Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. *An Bras Dermatol*. 2006;81(5):405-19.
29. D'Errico M, Calcagnile AS, Corona R, Fucci M, Annessi G, Baliva G., et al. p53 mutations and chromosome instability in basal cell carcinomas developed at an early or late age. *Cancer Res*. 1997;57(4):747-752.
30. Zhang H, Ping XL, Lee PK, Wu XL, Yao YJ, Zhang MJ, et al. Role of PTCH and p53 genes in early-onset basal cell carcinoma. *Am J Patol*. 2001;158(2):381-385.
31. Dybdahl M, Vogel U, Frenzt G, Wallin H, Nexø BA. Polymorphisms in the DNA repair gene XPD: correlations with risk and age at onset of basal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(1):77-81.
32. Alter M, Hillen U, Leiter U, Sachse M, Gutzmer R. Current diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(9):863-875.
33. Berlin NL, Cartmel B, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST, Ferrucci LM. Family history of skin cancer is associated with early-onset basal cell carcinoma independent of MC1R genotype. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(6),1078-1083.
34. Dessinioti C, Tzannis K, Sypsa V, Nikolaou V, Kypreou K, Antoniou C, et al. Epidemiologic risk factors of basal cell carcinoma development and age at onset in a Southern European population from Greece. *Exp Dermatol*. 2011;20(8):622-626.
35. Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Br Med J*. 2012;345,e5909.
36. Molinaro AM, Ferrucci LM, Cartmel B, Lofthfield E, Leffell DJ, Bale AE, et al. Indoor tanning and the MC1R genotype: risk prediction for basal cell carcinoma risk in young people. *Am J Epidemiol*. 2015;181(11):908-916.
37. Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, Gordon PB, Leffell DJ, Bale AE, et al. Host phenotype characteristics and MC1R in relation to early-onset basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2012;132(4):1272-1279.
38. Liezel GL, Rehman FA, Lear JT. Non-melanoma skin cancer. *Clin Med*. 2016;16(1):62-65.
39. Troche JR, Ferrucci LM, Cartmel B, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST. Systemic glucocorticoid use and early-onset basal cell carcinoma. *Ann Epidemiol*. 2014;24(8):625.

40. Cheng J, Zens MS, Duell E, Perry AE, Chapman MS, Karagas MR. History of allergy and atopic dermatitis in relation to squamous cell and basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24(4):749-754.
41. Zhang Y, Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM., Leffell DJ, Bale AE, et al. Alcohol intake and early-onset basal cell carcinoma in a case–control study. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1451-1457.
42. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolf K. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General.* 8a Edición. México: Editorial Médica Panamericana; 2014.
43. Bologna JL, Jorizzo J, Schaffer Y. *Dermatology.* U. S. A.: Mosby; 2003.
44. Deinlein T, Richtig, G, Schwab C., Scarfi F, Arzberger E, Wolf I, et al. The use of dermatoscopy in diagnosis and therapy of nonmelanocytic skin cancer. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(2),144-151.
45. A., Patterson J. *Weedon's Skin Pathology.* 4th Ed. U. S. A.:Churchill Livingstone/Elsevier and 2016.
46. Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, McKee PH. *McKee's Pathology of the Skin.* 4th ed. :Saunders and 2011.
47. Elston DM, Ferringer T. *Requisites in Dermatology: Dermatopathology.*1st ed. U. S. A.:Mosby and 2008.
48. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Nat Compr Ca Net.* 2016;14(5):574-597.
49. Alcalá PD, García ADA, Torres GS, Trejo AJR, Medina BA, Cardona HMA. Elección de márgenes quirúrgicos para el tratamiento de carcinoma basocelular. *Dermatol Rev Mex.* 2015 and 59:294-302.
50. Zhang XB, Zhang SQ, Li CX, Huang ZM, Luo YW. Acitretin systemic and retinoic acid 0.1% cream supression of basal cell carcinoma. *Dermatol Rep.* 2010;2(1).
51. Savoia P, Cremona O, Fava P. New Perspectives in the Pharmacological Treatment of Non-Melanoma Skin Cancer. *Curr Drug Targets.* 2016;17(3):353-74.
52. Brinkhuizen T, Frencken KJ, Nelemans PJ, Hoff ML, Kelleners NW, Zur A, et al. The effect of topical diclofenac 3% and calcitriol 3 µg/g on superficial basal cell carcinoma (sBCC) and nodular basal cell carcinoma (nBCC): A phase II, randomized controlled. trial. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):126-34.
53. Burness CB, Scott LJ. Sonidegib: A Review in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma. *Target Oncol.* 2016;11(2):239-246.

54. Atwood SX, Sarin KY, Whitson RJ, Li JR., Kim G, Rezaee M, et al. Smoothened variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. *Cancer cell*. 2015;27(3):342-353.
55. Wahid M, Jawed A, Mandal RK, Dar SA, Khan S, Akhter N. Vismodegib, itraconazole and sonidegib as hedgehog pathway inhibitors and their relative competencies in the treatment of basal cell carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:235-241.
56. Martínez-Guerra EC, Sánchez-Uriarte ME, Medina-Bojórquez A, Torres S, Alcalá-Pérez D. Cáncer de piel en pacientes menores de 40 años. *Dermatol Rev Mex*. 2017;61(1):3-9.
57. Leffel D, Headington J, Wong D, Swanson N. Aggressive-Growth Basal Cell Carcinoma in Young Adults. *Arch Dermatol*. 1991;127:1663-1667.
58. Cabello I. Carcinoma Basocelular en Adultos jóvenes. *Derm Venez*. 1996;34:53-55.
59. Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol*. 1995;34:174-176.
60. Delfino S, Innocenzi D, Di Lorenzo G, Scalvenzi M, Montesarchio V, Feroce F, et al. An Increase in Basal Cell Carcinoma among the Young: an Epidemiological Study in a Middle-South Italian Population. *Anticancer Res*. 2006;26:4979-4984.
61. Cox N. Basal cell carcinoma in young adults. *Br J Dermatol*. 1992;127:26-29.
62. Pearce M, Parker L, Cotterill J, Gordon P, Craft A. *Melanoma Res*. 2003;13:421–426.
63. Carlos B. *Dermatoscopia. Utilidad y peculiaridades en piel pigmentada*. 1a. Edición. México: Mc Graw Hill; 2016. .
64. Castanedo-Cázares JP, Lepe V, Gordillo-Moscoso A, Moncada B. Dosis de radiación ultravioleta en escolares mexicanos. *Salud Públ Méx*. 2003; 45(6): 439-444.
65. Castanedo-Cázares, JP, Torres-Álvarez, B, Portales-González, B, Martínez-Rosales, K, Hernández-Blanco, D. Análisis de la radiación solar ultravioleta acumulada en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(1):26-31.

ANEXOS

SERVICIO DE DERMATOLOGIA			
HISTORIA CLINICA DERMATOLOGIA			
NOMBRE	EDAD	SEXO	
OCUPACION	RELIGION	ESCOLARIDAD	
EDO CIVIL	RESIDENTE	LUGAR DE ORIGEN	
FECHA	TELEFONO	FOTOTIPO	
MOTIVO DE CONSULTA			
<hr/> <hr/>			
DESCRIPCION DE LA DERMATOSIS			
<small>(Topografía Extensión. Segmento afectado. Predominio en. Simétrica o asimétrica: Número forma, color, tamaño, superficie, límites, consistencia, infiltración, temperatura, textura, adherida a planos, sensibilidad, evolución –aguda, subaguda, crónica-, síntomas acompañantes)</small>			
<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>			
			
RESTO DE PIEL Y ANEXOS:			
<hr/> <hr/>			
TRATAMIENTO PREVIO			
ANTECEDENTES:			
ESTUDIOS ADICIONALES:			
IMPRESIÓN DIAGNOSTICA:			
PLAN Y MANEJO :			

