

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

Clinical and histopathological study of basal cell carcinoma in individuals under 40 years of age

Priscila Nohemí Verdugo-Castro^{1*}, Víctor Fernando Muñoz-Estrada², Edna Azucena Gaxiola-Álvarez³

¹Residente de la Especialidad en Dermatología.

²Jefe de servicio, Dermatólogo y micólogo.

³Dermatopatóloga y dermatóloga.

Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de Salud (CIDOCS) – Hospital Civil de Culiacán, Universidad Autónoma de Sinaloa.

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v9.n4.004>

Recibido 25 Febrero 2019, aceptado 05 Agosto 2019

Resumen

Objetivo: Descripción clínica e histológica de carcinoma basocelular en menores de 40 años. **Material y métodos.** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal en menores de 40 años con diagnóstico clínico e histológico de carcinoma basocelular 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 fue la zona más afectada en 66%. Predominó la morfología nodular en 63%. El patrón histológico más común fue el sólido en 58% de los casos, pero las estirpes histológicas agresivas correspondieron al 41% (basoescamoso, mixto, adenoido, morfeiforme, superficial).

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

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

Summary

Objective. Clinical and histological description of basal cell carcinoma in patients under 40 years old. **Material and methods.** Observational, descriptive, retrospective and transversal study in individuals under 40 years old with clinic and histologic diagnosis of basal cell carcinoma in the Hospital Civil of Culiacan from January 1, 1994 to December 31, 2017. **Results.** We studied 1078 patients of whom 15.83% (n = 171) corresponded to individuals under 40 years old. The average age was 35 years. Female sex was affected by 57%. Phototype III was most frequent in 44%. 100% of cases occurred in head and of this, nose was the most affected area in 66%. Nodular morphology predominated at 63%. The most common histological pattern was solid in 58% but the aggressive histological variants corresponded to 41% (basosquamous, mixed, adenoid, morpheiform and superficial form). **Conclusions.** Basal cell carcinoma is common in the state of Sinaloa Mexico and with a high percentage of aggressive histological forms in individuals under 40 years old. Key words: Basal cell carcinoma, basalioma, aggressive histopathological patterns.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) es un tumor maligno de la piel formado por células basaloides cuyo origen es la epidermis folicular o las células madre del bulbo del folículo piloso, se origina por la exposición a la radiación ultravioleta, es de topografía centropacial, polimorfo, de lento crecimiento y rara vez metastatiza.¹⁻²

El CBC fue descrito por primera vez en 1827 por Jacob; representa el cáncer de piel más común, en los últimos años ha aumentado su incidencia, en especial en pacientes jóvenes.³⁻⁶ La exposición a la radiación ultravioleta es el principal factor de riesgo para desarrollo de CBC, ocasiona mutación del gen PTCH y sobreactivación de la vía de señalización Sonic hedgehog.^{1,7,8} Aunque se manifiesta a partir de los 60 años de edad, se observan cada vez más casos de CBC en individuos menores de 40 años de edad no asociado a síndromes genéticos de predisposición a aparición

*Autor correspondiente: Priscila Nohemí Verdugo Castro. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Eustaquio Buelna No. 91, Col. Gabriel Leyva C.P. 80030, Culiacán, México. Tel:(+52) 667 713 79 78. Correo electrónico: prisnohemi@hotmail.com.

temprana como xeroderma pigmentoso, síndrome de Gorlin Goltz, albinismo, síndrome de Bázex Dupré Christol, Brooke Spiegler, síndrome de Rombo, tricoepiteliomas múltiples familiares, entre otros.^{1,6} El CBC es más frecuente en el sexo masculino.⁹ El diagnóstico se realiza al evaluar las características clínicas y se confirma mediante el estudio histológico. Las variedades histológicas pueden ser de comportamiento agresivo o no agresivo, definido por su alto grado de recurrencia e invasión perineural; entre las formas agresivas se encuentran la variedad morfeiforme, infiltrante, micronodular, basoescamoso, mixto, superficial y adenoide. El tratamiento de elección en los pacientes con carcinoma basocelular es quirúrgico.¹⁰⁻¹³ En los pacientes menores de 40 años con CBC se han descrito topografías distintas como tronco y extremidades así como patrones histológicos más agresivos en comparación con los individuos mayores de 40 años, sin embargo, en México y el mundo existe escasa información epidemiológica, clínica e histológica de carcinoma basocelular en éste grupo de edad, por lo que es trascendental estudiarlo.¹⁴

Material y métodos.

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal en individuos menores de 40 años con diagnóstico clínico e histológico de CBC de la consulta externa de Dermatología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud del Hospital Civil de Culiacán del 1 de enero de 1994 al 31 de diciembre de 2017. Se estudiaron

1078 pacientes. Se incluyeron en el estudio a pacientes menores de 40 años con expediente completo, diagnóstico clínico e histológico de CBC. Se excluyeron a los pacientes sin reporte histológico o datos clínicos incompletos y a aquellos con patologías de predisposición a desarrollo temprano de CBC, como síndrome de Gorlin Goltz, xeroderma pigmentoso, Bázex Dupré Christol, Brooke Spiegler, Rombo, tricoepiteliomas múltiples familiares, síndrome de mutación germinal BAP1 y albinismo. Se estudiaron las variables de edad, sexo, ocupación, lugar de origen, fototipo, topografía, morfología y tipo histológico. La edad se dividió en intervalos de 20 a 29 años y 30 a 39 años. Se reportó el municipio al cual pertenecían los pacientes. Se describió el fototipo cutáneo del I al VI con base en la clasificación de Fitzpatrick. La topografía se registró como cabeza y cuello, tronco, extremidad superior derecha, extremidad superior izquierda, extremidad inferior derecha y extremidad inferior izquierda, según la clasificación de Arenas. La morfología se describió como nodular, ulcerado, pigmentado, plano cicatrizal y vegetante, acorde a la clasificación de Amado Saúl y Jean Bolognia. El tipo histológico se registró como sólido o nodular, basoescamoso, morfeiforme, queratósico, superficial, adenoide y mixto; las estirpes histológicas no agresivas se clasificaron como nodular o sólido y queratósico; las estirpes agresivas se reportaron como superficial, basoescamoso, morfeiforme, adenoide y mixto, acorde a la clasificación de Lever y Mckee. La información se recabó de expedientes clínicos.

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva y medidas de tendencia central.

Resultados.

En un lapso de 23 años, que fue el periodo que abarcó la duración total del trabajo de investigación en nuestro centro hospitalario, se estudió a una población de 1078 pacientes, de los cuales el 15.83% (n=171) correspondió a individuos menores de 40 años de edad, los cuales contaban con diagnóstico clínico e histológico de carcinoma basocelular, que tenían un expediente clínico completo y que cumplían con los criterios de inclusión. El 84.7% (n=907) de la población restante correspondió a los individuos mayores de 40 años edad también con diagnóstico clínico e histológico de carcinoma basocelular. Ninguno de los pacientes presentó algún síndrome genético de predisposición al desarrollo temprano de carcinoma basocelular, como es el caso de xeroderma pigmentoso, síndrome de Gorlin Goltz o síndrome del nevo basocelular, síndrome de Bázex Dupré Christol, síndrome de Brooke Spiegler, síndrome de Rombo, síndrome de tricoepiteliomas múltiples familiares, síndrome de mutación germinal BAP1 o albinismo.

En cuanto a las características demográficas de la población de estudio, la edad mínima de presentación de los individuos fue de tan solo 20 años, la edad máxima presentada fue de 39 años, con una media de edad de 35 años. Las proporciones presentadas por intervalos fueron las siguientes: los individuos de los 20 a los 29 años de

edad correspondieron al 11% (n=19) de la población de estudio, el grupo de los pacientes de los 30 a los 39 años de edad se presentaron en el 89% (n=152) de los casos y en los pacientes menores de 20 años de edad no se presentó ningún caso de carcinoma basocelular.

Otra de las características clínicas que se estudiaron fue el sexo. Respecto a ello, el sexo femenino se afectó en el 57% (n=97) de los casos, la presentación en el sexo masculino fue del 43% (n=74), con una relación mujer hombre de 1.3:1. En los pacientes mayores de 40 años con diagnóstico de carcinoma basocelular, se presentó la misma proporción de afección tanto en hombres como en mujeres (57% [n=97] y 43% [n=74] respectivamente).

Como parte de los datos epidemiológicos, se estudió la ocupación a la cual se dedicaban los pacientes de nuestra población para observar si eran oficios relacionados con la exposición solar. La mayoría de los individuos con carcinoma basocelular menores de 40 años fueron amas de casa en un 46% (n=79), seguido de los agricultores en un 25% (n=42), albañiles en un 8% (n=14), pescadores en un 7% (n=12), comerciantes en un 6% (n=11), profesores en un 1% (n=1) y otras ocupaciones en el 7% (n=12) de los casos, entre las cuales se encontraban los arquitectos, contado-

res, oficinistas, abogados, jardineros y estudiantes. La mayoría de las ocupaciones correspondieron a oficios relacionados con la exposición solar intensa. La ocupación más frecuente en los pacientes con carcinoma basocelular mayor de 40 años de edad también fue la de amas de casa

Por último, dentro de las características epidemiológicas, se estudió el lugar de procedencia de los individuos. Todos los pacientes del grupo de estudio eran originarios del estado de Sinaloa, los cuales provenían de 8 de los 18 municipios que componen el estado, principalmente del municipio de Culiacán en 52% (n=89) de los casos y en menor frecuencia de los municipios de Navolato 18% (n=31), del municipio de Guasave en 9% (n=15), de Salvador Alvarado en 5% (n=9), de Mocorito en 4% (n=7), de Elota en 4% (n=6), de Cosalá en 1% (n=2), de Angostura en 4% (n=6), de Badiraguato en 3% (n=5) y del municipio de Guamúchil en 1% (n=1). No todos los casos provenían de las zonas costeras de estado de Sinaloa donde se recibe mayor cantidad de radiación ultravioleta, solo 3 de los 10 municipios corresponden a la zona litoral que conforman el Mar de Cortés y el Océano Pacífico, equivalente al 31% (n=53) de los casos estudiados. Dentro de estos municipios del estado que cuentan con zona litoral se encuentran Navolato, Guasave y Angostura.

Dentro de las características clínicas que fueron estudiadas en nuestros pacientes, se tomó en cuenta el fototipo cutáneo, el más frecuente fue el fototipo III de Fitzpatrick en un 44% (n=76), seguido del fototipo IV en un 30% (n=52), el fototipo

II en 16% (n=27) y del fototipo V en un 8% (n=14). El resto de la distribución de los fototipos cutáneos se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. 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

Otra característica clínica estudiada fue la topografía afectada que presentaron los pacientes menores de 40 años con carcinoma basocelular, de los cuales, el 100% (n=171) tuvo afección del segmento de cabeza y de ésta, la región más frecuentemente afectada fue la nariz en un 66% (n=113), en orden decreciente le sigue la zona de la mejilla en un 17% (n=29), la frente en un 11% (n=19) y el surco nasogeniano en un 4% que corresponde a 6 pacientes. El resto de las topografías afectadas de la zona de la cara se muestran en la tabla 2.

Otra de las variables de estudio dentro de la categoría de las características clínicas fue la descripción de la morfología de las lesiones. La forma más frecuentemente observada en los pacientes

con carcinoma basocelular fue la variedad nodular en un 63% (n=108), seguido de la variedad ulcerada en un 19% (n=32) y de la forma pigmentada en un 11% (n=19). El resto de las morfologías presentadas se aprecian en la tabla 3. Dentro de las morfologías observadas, los tipos ulcerado y planocicatrizal, que corresponden al 24% de los casos, son de comportamiento clínico más agresivo, con mayor destrucción local e invasión perineural.

Tabla 2. 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

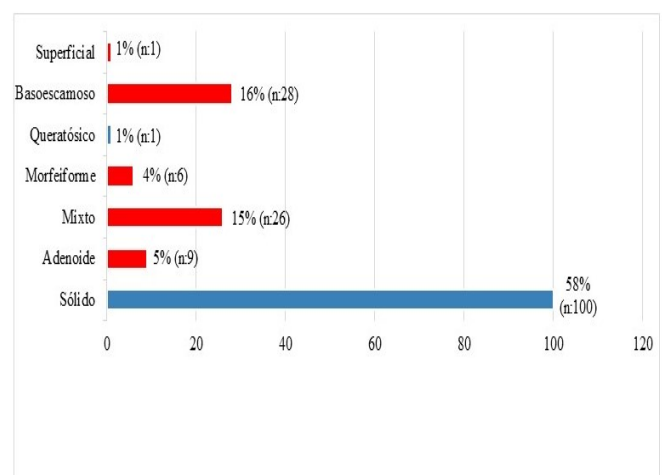
Tabla 3. Morfología.

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

En cuanto a las características histológicas del carcinoma basocelular, predominó el tipo sólido en un 58% (n=100), en frecuencia le sigue el tipo basoescamoso en un 16% (n=28) y el patrón mixto en un 15% (n=26). Dentro de las formas histológicas mixtas, las más frecuentes fueron los patrones compuestos por la variedad de tipo sólido y adenoide así como la combinación de variedades sólido e infiltrante. El resto de los tipos histológicos se puede apreciar en la tabla 4.

Los subtipos histopatológicos no agresivos correspondieron al 59% de los casos, dentro de los cuales se encontraron las variedades de tipo sólido en un 58% (n=100) así como el tipo queratósico en un 1% (n=1). Los tipos histológicos agresivos correspondieron al 41% de los casos, entre los que se encuentran el tipo superficial en un 1% (n=1), el tipo basoescamoso en un 16% (n=28), la variedad morfeiforme en un 4% (n=6), la forma mixta en un 15% (n=26) y por último el tipo adenoide en un 5% (n=9).

Tabla 4. Variedades histológicas de carcinoma basocelular. En color rojo: tipos agresivos. En color azul: formas no agresivas.



Discusión.

La frecuencia de carcinoma basocelular va en aumento particularmente en la población menor de 40 años. En México existe poca información en cuanto a estudios clínicos e histológicos de carcinoma basocelular en ese grupo de edad, únicamente hay 3 publicaciones respecto al tema.¹⁴⁻¹⁶ Nuestra casuística de 1078 pacientes es de las más grandes de México, precedida únicamente por la de Martínez-Guerra con su estudio de 10 años de 2660 pacientes, de los cuales 7% (n=186) corresponde a casos de cáncer de piel en menores de 40 años y de éstos, 52% (n=97) tuvo diagnóstico de carcinoma basocelular, sin embargo, la proporción de nuestra población fue mayor (15.83%).¹⁴ Los otros dos estudios mexicanos fueron publicados por Cardona y Díaz; el estudio de Cardona abarca 58 pacientes menores de 40 años con carcinoma basocelular y el de Díaz 730 individuos con cáncer de piel, de los que solo 6.8% (n=51), corresponden a pacientes con carcinoma basocelular menores de 40 años, porcentaje menor al de nuestra casuística.^{15,16} Una particularidad que encontramos es que hasta 11% de nuestros casos tiene tan entre 20 y 29 años de edad, con una edad mínima de presentación de tan solo 22 años, lo que nos habla de una presentación cada vez más temprana de CBC, ya que antes afectaba a personas a partir de los 60 o 70 años de edad.⁹ 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; 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.¹⁴⁻¹⁹ 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.²⁰ Cabello reportó 55.2% en mujeres (n=16).¹⁸ 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 un 67% (n=34).¹⁴⁻¹⁶ Estos hallazgos contrastan con la literatura ya que en pacientes mayores de 40 años predomina la afección en el sexo masculino en las publicaciones internacionales pero en México se afecta más el sexo femenino.^{1,2,9} La

agricultura y la pesca son actividades importantes en el estado de Sinaloa por lo que gran parte de la población se dedica a estas actividades, sin embargo, las personas en quienes se presentó más el carcinoma basocelular fueron las amas de casa, agricultores y albañiles, oficios relacionados con una exposición solar intensa.

En México más del 90% de los individuos tiene fototipo III, IV y V.²¹ En nuestra población de estudio hasta 82% tiene fototipo con mayor respuesta al bronceado, es decir, tipo III, IV y V, lo que contrasta con lo reportado por Marzuka en la población en general, ya que habitualmente el carcinoma basocelular se presenta en individuos con fototipo I y II.¹ Además, observamos que en nuestros pacientes el fototipo III se afecta en casi la mitad de los casos (44%), lo que 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).¹⁴ En el resto de la literatura mundial los únicos estudios que mencionan el fototipo 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 CBC en México es distinto que en el resto del mundo.^{17,19,20} En cuanto a la topografía, observamos que en todos los pacientes el CBC se localizó en cabeza. Ésta es una característica particular de nuestro estudio ya que en el resto de las publicaciones respecto al tema se menciona afección

de todos los segmentos corporales 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 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).^{16,20} 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).²² 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%.^{17,18} Los grupos 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.^{14,15,23} Todo ello indica que el carcinoma basocelular tiene una conducta en nuestra población distinta a la del resto. En cuanto a la morfología, en nuestros pacientes predominó la forma nodular. De manera 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.^{1,2,9,15,16-20,22,23} Aunque la forma nodular es la variedad clínica más frecuente, los tipos pla-

nocicatrizal y ulcerado que presentan mayor invasión y destrucción local, representan casi una cuarta parte de los casos. Respecto al tipo histológico, la variedad tipo sólido predominó en más de la mitad de los casos, similar a lo reportado en otros estudios, pero cabe señalar que las formas agresivas ascienden al 40% de nuestra serie, correspondiente a las variedades adenoide, mixta, morfeiforme, superficial y basoescamoso.^{15,16,23} Este porcentaje es similar al del grupo de Martínez – Guerra y colaboradores, quienes reportaron un 44% de variedades agresivas, sin embargo, fueron variedades histológicas distintas (micronodular, metatípico, infiltrante y mixto).¹⁴ Cardona – Hernández en el Hospital General de México, alcanzaron un porcentaje de 63% de formas histológicas agresivas, pero 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 de tipo sólido – infiltrante.^{15-20, 22-23} La exposición solar es el principal factor de riesgo para desarrollo temprano de CBC. La población mexicana se expone de forma continua a la radiación ultravioleta desde la infancia, además, debido a su ubicación geográfica, México recibe altas cantidades de radiación casi todo el año, además, el 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.²¹ 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.²¹ Si bien se han descrito otros factores de riesgo como uso de cámaras de bronceado, exposición a radiación ionizante, antecedente de nevo displásico, uso de fármacos fotosensibilizantes (tetraciclinas, antiinflamatorios no esteroideos, retinoides) o bien los hábitos del tabaquismo y alcoholismo o la historia familiar de cáncer de piel, éstos factores son de menor peso para el desarrollo temprano de CBC.^{24,25}

Conclusiones.

El carcinoma basocelular es frecuente en el estado de Sinaloa, afecta cada vez más a la población menor de 40 años con un perfil clínico distinto. El carcinoma basocelular se presenta más en el sexo femenino en un 57%, a una edad media de 33 años, particularmente en amas de casas y agricultores. Los pacientes afectados son en su mayoría de fototipos III y IV, principalmente de piel morena. El carcinoma basocelular predomina en la región de cabeza y de ésta, la zona más afectada es la nariz. La morfología más frecuente es la forma nodular, aunque los tipos plano cicatrizal y ulcerado representan una cuarta parte de los casos, consideradas formas clínicas más agresivas. En cuanto a la histología, el tipo sólido es el más frecuente en 58%, y aunque este tipo es una variedad no agresiva, el porcentaje de formas agresivas asciende al 40%, correspondiente a las variedades superficial, basoescamoso, morfeiforme,

mixto y adenoide. La exposición a la radiación ultravioleta es el factor de riesgo más importante asociado al desarrollo temprano de carcinoma basocelular principalmente en la infancia, por lo que es importante fomentar hábitos de fotoprotección.

Agradecimientos.

Al departamento de Anatomía Patológica del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud del Hospital Civil de Culiacán de la Universidad Autónoma de Sinaloa por su participación en el procesamiento de las piezas histológicas de los pacientes del estudio así como a la Doctora Andrea Barragán Sánchez por su apoyo en el procesamiento y análisis de los datos. De igual forma al Doctor Edgar Dehesa López por la revisión del manuscrito del presente trabajo y al Doctor Felipe de Jesús Peraza Garay por el apoyo en la revisión de la parte estadística de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167.
2. Saúl-Cano A. Saúl Lecciones de Dermatología. 16a. Edición. México: Mc Graw Hill; 2015. p. 300-340.
3. Falto AL, Griffith R, Simmons B, Nouri K. The history of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):AB27-AB27.
4. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe MC, Kohler B, Piñeros M, et al. Cancer Incidence in Five Continents Vol. X. IARC. 2014;164:1-1436.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
6. Verkouteren J, Ramdas K, Wakkee M, Nigsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol* 2017;177(2):359-372.
7. Skoda A, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018;18(1):8-20.
8. Montagna E, López O. Molecular basis of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol.* 2017;92(4):517-20.
9. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology.* 4th. Edition. U. S. A.: Mosby; 2018. p. 1872-1893.
10. Patterson J. *Weedon's Skin Pathology.* 4th Edition. U. S. A.: Elsevier; 2016. p. 504-524.
11. Bichakjian C, Olencki T, Aasi S, Alam M, Andersen J, Blitzblau R, et al Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(5):574-97.
12. Alter M, Hillen U, Leiter U, Sachse M, Gutzmer R. Current diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *J Dtsh Dermatol Ges.* 2015;13(9):863-875.
13. Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, McKee PH. *McKee's Pathology of the Skin.* 5th Edition. U. S. A.: Elsevier; 2018. p. 1156-1233.
14. 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.
15. 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.

16. 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.
17. Cox N. Basal cell carcinoma in young adults. *Br J Dermatol.* 1992;127:26-29.
18. Cabello I. Carcinoma Basocelular en Adultos jóvenes. *Derm Venez.* 1996;34:53-55.
19. Pearce M, Parker L, Cotterill J, Gordon P, Craft A. *Melanoma Res.* 2003;13:421-426.
20. 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.
21. Arellano I, Alcalá D, Barba J, Carlos B, Castanedo J, De La Barreda F, et al. Recomendaciones clínicas para la fotoprotección en México. *Dermatol Cosm Med Quir.* 2014;12(4):243-255.
22. 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.
23. Leffel D, Headington J, Wong D, Swanson N. Aggressive-Growth Basal Cell Carcinoma in Young Adults. *Arch Dermatol.* 1991;127:1663-1667.
24. Berlin NL, Cartmel B, Leffel 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.
25. 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.