

Cáncer cutáneo no melanoma

Non-melanoma skin cancer

Reyes-Álvarez Marta¹, Blasco-Morente Gonzalo², Aránega-Jiménez Antonia³

¹Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, España

²Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

³Catedrática del Departamento de Anatomía y Embriología Humana de la Facultad de Medicina de Granada

Resumen

En este trabajo hemos realizado una revisión de los principales subtipos de cáncer cutáneo no melanoma, incluyendo entre ellos el Carcinoma Basocelular (CBC) siendo esta patología la tumoración cutánea maligna más frecuente en Occidente que cursa con buen pronóstico si se trata y diagnostica de forma precoz; el Carcinoma Epidermoide siendo la segunda patología en frecuencia pero que puede metastatizar a nivel ganglionar; el Carcinoma de Células de Merkel y el Dermatofibrosarcoma Protuberans. Para ello, hemos analizado bibliográficamente las distintas formas de presentación clínica, su diagnóstico y el tratamiento pertinente de cada uno de ellos. La importancia de esta revisión clínica radica en conocer la actualidad en el diagnóstico y tratamiento de estos tipos de tumores y así, poder controlar la mortalidad debida a los mismos.

Para la obtención de información, hemos usado los buscadores PubMed y ScienceDirect. PubMed es un sistema de búsqueda que incluye mas de 26 millones de citas de información científica biomédica de MEDLINE, una base de datos internacional en el ámbito temático de Medicina y Ciencias de la Salud, producida por la US National Library of Medicine (NLM). ScienceDirect es un sitio web que posibilita acceso, de manera gratuita, a una gran base de datos de investigación científica y médica. de 3.500 revistas académicas y 34,000 libros electrónicos.

Abstract

In this work we have carried out a review of the main subtypes of non-melanoma skin cancer, including Basal Cell Carcinoma (CBC), this pathology is the most frequent malignant cutaneous tumor in the West that has a good prognosis if it is treated and diagnosed early; Epidermoid carcinoma being the second pathology in frequency but that can metastasize at the lymph node level; Merkel Cell Carcinoma and Dermatofibrosarcoma Protuberans. For this, we have analyzed bibliographically the different forms of clinical presentation, its diagnosis and the pertinent treatment of each of them. The importance of this review lies in knowing the news in the diagnosis and treatment of these types of tumors and thus, to control the mortality due to them.

To obtain information, we used the PubMed and ScienceDirect search engines. PubMed is a search system that includes more than 26 million citations of biomedical scientific information from MEDLINE, an international database in the thematic field of Medicine and Health Sciences, produced by the US National Library of Medicine (NLM). ScienceDirect is a website that allows access, free of charge, to a large database of scientific and medical research. of 3,500 academic journals and 34,000 electronic books

Palabras clave: tumor no melanocítico, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, carcinoma de células de Merkel, dermatofibrosarcoma protuberans.

Keywords: non-melanocytic tumor, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, Merkel cell carcinoma, protuberans dermatofibrosarcoma.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer de piel a nivel mundial, es una patología con una frecuencia de progresión ascendente (1). En España, igualmente su incremento también ha seguido esta misma tendencia (2-3). Estos datos se deben al interés de diferentes grupos de investigación que abordan esta patología desde diferentes puntos de vista habiéndose conseguido con ello múltiples logros científicos. La revisión bibliográfica realizada en torno a este tema arroja que en los

últimos 10 años se han realizado un total de 34.838 aportaciones, las cuales representan una progresión geométrica ascendente desde el año 2009 hasta la actualidad. De todas estas aportaciones 6.794 se corresponden a revisiones de artículos (4).

Este dato epidemiológico de esta patología, se asocia a una mayor concienciación a nivel sociológico sobre la importancia de un diagnóstico precoz y la prevención en todos los niveles (5).

Las campañas de sensibilización de la sociedad en este campo han pretendido mantener en alerta al conjunto de la población para que revisen su piel y ante cualquier cambio en algún lunar siguiendo la regla ABCDE (asimetría, bordes, color, diámetro y evolución) acudan a una revisión por parte de su dermatólogo.

Dentro de los tumores cutáneos no melanoma, destacamos el Carcinoma Basocelular (CBC), esta patología constituye la tumoración cutánea maligna más frecuente en todo el mundo. Aproximadamente, se diagnostican 54 millones al año de CBC y Carcinoma Espinocelular (CEC), representando el CBC el 80% de los tumores cutáneos diagnosticados.

El CEC ocupa el segundo lugar en frecuencia y cursa, en algunos casos, con metástasis en los ganglios regionales que son las causantes del aumento de las tasas de mortalidad (6). Por ello, las estrategias actuales están diseñadas en diagnosticar y tratar adecuadamente estas lesiones de forma precoz y así poder controlar la mortalidad debida a los mismos.

El análisis realizado por diferentes grupos de investigación indica que el incremento de la incidencia de este tipo de tumores se debe a diferentes causas siendo la más relevante la exposición crónica y continuada de la radiación ultravioleta tanto natural (sol) como artificial (cabinas de rayos UVA) (7). Por ello, hay consenso en el ámbito científico, que una de las razones por las que se estén dando casos más precoces en gente joven, puede deberse a esta causa. Adicionalmente, también influyen otros factores tan importantes como la genética, el fototipo de piel y la predisposición a tener nevos (8).

En la actualidad y siendo consecuentes con los estudios llevados a cabo por diferentes autores, se están estandarizando medidas de prevención tales como evitar las quemaduras solares tanto en la infancia como en la adolescencia y sobre todo usar medidas de fotoprotección (9).

En la revisión clínica que hemos llevado a cabo nos hemos centrado fundamentalmente en el Carcinoma Basocelular (CBC), Carcinoma Espinocelular o escamoso (CEC), el Carcinoma de células de Merkel y el Dermatofibrosarcoma Protuberans.

Carcinoma Basocelular

El Carcinoma Basocelular (CBC) es el tumor cutáneo maligno más frecuente especialmente en Occidente dentro de la raza caucásica. Representa aproximadamente el 80% de todas las enfermedades malignas de la piel y es 5 veces más frecuente que el Carcinoma Espinocelular (10).

Histológicamente deriva de las células no queratinizadas de la capa basal de la epidermis que proliferan y se disponen en forma de nidos y cordones celulares en empalizada. Se caracteriza por la presencia de lóbulos tumorales en la dermis, espacios claros por retracción peritumoral y respuesta moderada del estroma (11).

Para el desarrollo del tumor intervienen como principales factores:

- Exposición solar crónica, de ahí que suele aparecer en las zonas fotoexpuestas sobre todo en cabeza y cuello.
- Edad avanzada.
- Fototipos I o II.
- Sexo, siendo más frecuente en varones.
- Exposición crónica al arsénico.
- Exposición a radioterapia.
- Cicatrices recalcitrantes
- Historia personal previa o familiar de CBC.
- Síndromes hereditarios como el Albinismo, el Xeroderma pigmentoso o el Síndrome de Gorlin-Goltz.

El mecanismo de producción que actualmente más se relaciona con el CBC es vía de señalización de Hedgehog (12).

Clínica

La exploración clínica de la zona cutánea afectada muestra una pápula rosada de brillo perlado que tiende a ulcerarse y a sangrar (13). Puede acompañarse de telangiectasias arboriformes y/o nódulos pigmentados en su interior (Figuras 1) junto con el resto de características dermatoscópicas que describimos a continuación. Presenta una elevada agresividad local y las metástasis son excepcionales, siendo la capacidad de recidiva elevada cuando el tratamiento resulta insuficiente.

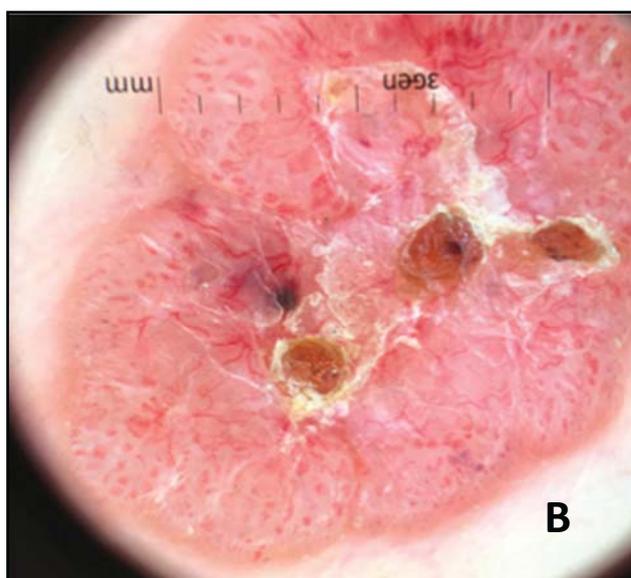


Figura 1. Carcinoma Basocelular subtipo nodular presentación clínica (A) y visión con dermatoscopia (B). Se puede apreciar en la segunda imagen telangiectasias arboriformes y ulceración central

Existen distintos tipos de formas de presentación que pueden ser resumidas en la Tabla 1. (Ver en la página siguiente).

Subtipo	Presentación Clínica	Localización principal
Nodular (es el más frecuente, 60% de los casos).	Pápula perlada de superficie lisa con telangiectasias arboriformes. Puede ulcerarse. En algunas ocasiones aparece pigmentado, siendo necesario el diagnóstico diferencial con el melanoma.	Surco nasogeniano, mejillas, frente y párpados
Superficial.	Mácula/ pápula eritematosa, bien delimitada. Escamas y costras.	Tronco y extremidades
Esclerodermiforme o morfeiforme (el más agresivo).	Pápulas o placas de centro deprimido-atrófico y eritematosas o pálidas.	No predilección
Basoescamoso	Rara. Características histológicas entre el CBC y CEC	No predilección

Tabla 1. Diferencias entre los distintos subtipos de Carcinoma Basocelular(8).

Diagnóstico

Fundamentalmente, el diagnóstico de esta patología está basado en la clínica acompañado de la histopatología(11). Para el diagnóstico diferencial es imprescindible el uso del dermatoscopio mediante el cual se debe apreciar:

1. Ausencia de retículo pigmentado
2. Al menos uno de los siguientes:
 - Estructuras en hojas de arce corresponden a nidos tumorales pigmentados en la dermis superficial
 - Patrón vascular típico: corresponde a la dilatación vascular. Incluye las telangiectasias arboriformes.
 - Ulceraciones únicas o múltiples por pérdida parcial o total de la epidermis o dermis superior
 - Nidos ovoides azul-gris redondeados u ovalados con márgenes netos
 - Imágenes en rueda dentada localizadas en la periferia del tumor constituidas por un eje central oscuro del cual parten proyecciones radiadas.

Tratamiento

El tratamiento de elección en todos los subtipos mayoritariamente consiste en la **extirpación quirúrgica del tumor con márgenes adecuados de seguridad**(14). Si los márgenes están invadidos se procede a reintervenir hasta conseguir márgenes libres de tumoración. En las recidivas y localizaciones de difícil acceso se opta por la Cirugía micrográfica de Mohs (CCM) mediante la cual se evalúan los márgenes quirúrgicos intraoperatorios mediante la tinción y congelación de las muestras(15).

Existen algunas alternativas a la cirugía tales como curetaje y electrocoagulación, criocirugía, RT, QT (5-fluoruracilo), inmunoterapia (**Imiquimod**), terapia fotodinámica, **Vismodegib**(16) (inhibidor de la vía de señalización Hedgehog) y **sonedegib**, que constituye una nueva herramienta terapéutica empleada en pacientes que no responden a la RT o no son candidatos a la cirugía.

Los márgenes de seguridad pueden variar según el subtipo de tumor como se presenta en la Tabla 2.

Tipos de CBC	Márgenes libres o negativos
CBC primarios, bordes bien definidos, < 2 cm, nodular o superficial	95% de curación con 5 mm de margen de seguridad)
CBC patrón histológico agresivo (esclerodermiforme)	95% de curación con 5-10 mm de seguridad)

Tabla 2. Márgenes de seguridad según British Association of Dermatology(6).

Pronóstico

Los datos epidemiológicos referidos al pronóstico de esta enfermedad son generalmente buenos, y están directamente relacionados con el diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz.

De forma esquemática la evolución y pronóstico de la enfermedad están relacionados con:

- Forma anatomopatológica, las formas tenebrantes suelen tener peor pronóstico.
- Localización. CBC localizados en suturas embrionarias pueden ensombrecer el pronóstico.
- Tiempo de evolución.
- Tratamiento inicial.
- Recidiva o persistencia.
- Aparición de metástasis.

Carcinoma espinocelular, epidermoide o escamoso

El carcinoma espinocelular se trata del segundo tumor cutáneo maligno más frecuente a nivel mundial y se presenta en un 50% más en hombres que en mujeres. Puede llegar a tener mayor incidencia que el carcinoma basocelular en algunas regiones como serían las manos (6).

Histológicamente deriva de los queratinocitos de la epidermis, aunque puede aparecer tanto en piel como en mucosa. Encontramos distintos subtipos:

- **Convencional:** proliferación de células epiteliales escamosas con núcleos alargados, pleomórficos y mitosis. Se inicia en epidermis con crecimiento hacia la dermis. Aparecen globos córneos.
- **Fusocelular:** constituido por células atípicas fusiformes eosinofílicas, con núcleos pleomórficos y mayor actividad mitótica. Inicia en epidermis y se infiltra la dermis. Puede acompañarse de ulceración.
- **Acantolítico o adenoacantoma:** formado por estructuras tubulares y alveolares formado por células poligonales, disqueratóticas. Suelen aparecer en cabeza y cuello como un nódulo ulcerado.

- **Verruciforme:** papilomatosis y acantosis. Escasa atípica citológica, poca disqueratosis y actividad mitótica baja. Poca reacción inflamatoria y fibrosa, inusual invasión vascular y/o perineural.
- **Productor de mucina:** las células son idénticas al subtipo convencional pero con mayor tamaño, citoplasma más pálido, PAS y mucicarmín positivas. A veces, forman estructuras glandulares. Mayor agresividad.

Suele generar metástasis a nivel ganglionar, sobre todo en las formas de alto riesgo, de manera frecuente.

Para el desarrollo del tumor intervienen los siguientes factores (18):

- Exposición solar crónica
- Inmunosupresión
- Carcinógenos ambientales
- Infección HPV
- Tabaquismo
- Exposición crónica a arsénico

Clínica

Clínicamente la presentación de este tumor sería polimorfa a modo de placas eritematosas o eritematodescamativas que con el paso del tiempo pasan a adoptar formas papulotumorales con frecuencia ulcerantes o sangrantes(13). El crecimiento del tumor puede ser lento sin dar sintomatología o crecer de forma rápida presentando dolor en la zona de la lesión (Figura 2).



Figura 2: Carcinomas espinocelulares en distintas localizaciones. A. Imagen con presentación en la mucosa bucal. B. Presentación prominente en región interparietal.

La localización más frecuente es la cara¹⁷ asentándose en regiones premalignas como serían las queratosis actínicas, leucoplasias, cicatrices, quielitis y úlceras crónicas.

Existen unas formas clínicas que serían las siguientes:

- **Carcinoma espinocelular in situ:** Membrana basal íntegra y, por tanto, no tienen capacidad de producir metástasis aunque sí de recidiva si no se tratan adecuadamente.
 - **Enfermedad de Bowen (19):** lesión de color rojo y escamosa de evolución crónica que afecta piel y mucosas, crecimiento superficial excéntrico y con un borde impreciso. En la dermatoscopia puede mostrar unas estructuras vasculares típicas llamadas vasos glomerulares.
 - **Eritroplasia de Queyrat (20):** Carcinoma in situ que afecta a la mucosa del pene. En la mayoría de casos se identifica HPV 8 y 16. Su prevención incluye la circuncisión e higiene minuciosa.
- **Carcinoma espinocelular invasivo:**
 - **Carcinoma papilar córneo o cuerno cutáneo(21):** tumoración con base infiltrada e hiperqueratosis.
 - **En cúpula:** Tumor en forma de cúpula, tamaño variable, superficie roja y limpia, que tiende a ulcerarse.
 - **Vegetante:** tumoración de superficie irregular, sobrelevada, que puede alcanzar un gran tamaño. (Figura 3).



Figura 3: CEC en cabeza que muestra una presentación vegetante y ulcerada.

- **Carcinoma Verrugoso(22):** Grupo de carcinomas espinocelulares que tienen en común el denominador de su agresividad local pero que rara vez producen metástasis. Este grupo lo integran:
 - **Epitelioma cuniculatum(23),** localización más frecuente acral.
 - **Condilomatosis gigante(24),** localización predominantemente en genitales.

- **Papilomatosis cutis carcinoides**, suele aparecer en la mucosa oral.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico acompañado de la histopatología. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con el Queratoacantoma, el Carcinoma Basocelular y los Melanomas amelanóticos.

Tratamiento

El tratamiento de elección en estos tumores es la **cirugía con márgenes de seguridad** (17) (Tabla 3). Sistemáticamente se lleva a cabo la detección de posibles ganglios mediante palpación y en caso de presentarse hacer PAAF y/o biopsia ganglionar. Si la histopatología confirma la naturaleza metastásica de los ganglios se procede a llevar a cabo la **disección ganglionar y terapia adyuvante con RT y/o QT**. Si no hay respuesta terapéutica eficiente se pueden administrar **cetuximab** (25) o **erlotinib**.

Tipo de CE	Márgenes libres o negativos
CE bajo riesgo, <2cm, grado I (bien diferenciado), sin invasión, tronco y extremidades.	95% de curación con 4 mm de margen
CE alto riesgo, > 2 cm, grado II (50% o menos de diferenciación), con invasión	Se necesita un margen mínimo de 6 mm

Tabla 3. Márgenes libres de tumoración según British Association of Dermatology (6).

Es necesario hacer un seguimiento por la posibilidad de metastásis y por riesgo de desarrollar otro carcinoma.

Carcinoma de células de Merkel

El carcinoma de células de Merkel consiste en un tumor neuroendocrino que aparece en la zona de la unión dermoepidérmica (6).

Suele diagnosticarse con mayor frecuencia en adultos de edad avanzada(26), la media en mujeres es de 76,2 años siendo en hombres de 73,4 años.

No existe consenso acerca de su patogénesis pudiendo estar relacionado con una exposición solar crónica de ahí que aparezca en zonas como cabeza y cuello, igualmente existen evidencias que lo relacionan con el poliomavirus de las células de Merkel (27) en sujetos con inmunosupresión asociándose a infección VIH, trasplantados, artritis reumatoide y neoplasias hematológicas de células tipo B.

Se ha empleado el acrónimo AEIOU para resumir la combinación de los factores de riesgo y los signos de advertencia: A (asintomático), E (expansión rápida), I (inmunodepresión), O (mayores de 50 años) y U (radiación UV).

Clínica

Clínicamente lo encontramos como un nódulo dérmico e indoloro, palpable y solitario con color eritematoso. En algunos casos puede presentar ulceración(13). Se han descrito patrones característicos: sólido, trabecular y difuso, siendo este último el más frecuente.

Este tumor a su vez puede infiltrar los ganglios linfáticos dérmicos dando lugar a lesiones multisatélites ganglionares (28).

Las localizaciones mas frecuentes con cabeza y cuello seguidas de las extremidades.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante una biopsia para confirmarlo histológicamente. La inmunomarcación resulta fundamental en el diagnóstico de este tipo de tumor tanto para comprobar la diferenciación neuroendocrina como para excluir metástasis de carcinomas neuroendocrinos pulmonares primarios o melanomas de células pequeñas con las que el carcinoma de células de Merkel puede coincidir (29).

Existen marcadores epiteliales y neuroendocrinos expresados por las células tumorales. Las citoqueratinas AE1/3, CAM 5. 2 y 20 se presentan en el citoplasma en forma de puntado paranuclear difuso. Dentro de los marcadores neuroendocrinos podemos destacar la naptofisina, enolasa, cromogranina A y CD56 (30).

Tratamiento

El tratamiento de elección consiste en la escisión quirúrgica amplia con 2-3 cm de margen acompañado de RT adyuvante en los casos con enfermedad local avanzada o regional, a excepción de los tumores en cabeza y cuello en los cuales los márgenes pueden ser menores. Es aconsejable llevar a cabo la biopsia el ganglio centinela por su potencial metastásico.

Según ciertos datos estadísticos, el 66% de los pacientes presentan enfermedad local, el 27% presentan diseminación linfática en el momento de diagnóstico y el 7% tienen metástasis al inicio (31).

La muerte sobreviene tras una diseminación en el hígado, los huesos, los pulmones, el sistema nervioso central o ganglionar(32).

Dermatofibrosarcoma Protuberans

El Dermatofibroma Protuberans es un tumor poco frecuente, su incidencia se ha calculado entre 0,8 y 5 casos por millón de habitantes al año (33), existiendo una mayor incidencia en raza negra. Parece que no existen diferencias en cuanto a sexos y que la edad de incidencia se encuentra entre los 30 y los 50 años.

Consiste en un tumor cutáneo de crecimiento lento infiltrativo con una alta tasa de recidivas a nivel local pero baja capacidad metastásica. La OMS lo clasifica dentro de los tumores cutáneos fibrosos, fibrohistiocíticos o histiocíticos.

La etiología no es bien conocida hasta el momento. Se han sugerido distintas hipótesis en las que parece que hay un antecedente de un traumatismo local en la zona del tumor u otras, en las que se demuestra que aumenta el crecimiento durante el embarazo. Parece que no existe una clara asociación con la radiación solar.

La localización mas frecuente es en el tronco, a nivel de la cintura escapular y de la espalda. También existen casos de esta patología a nivel de los miembros, de cabeza y cuello.

Histológicamente, está formado por una proliferación de células fusiformes, con núcleo grande, escaso pleomorfismo y disposición de las células en fascículos entrelazados de forma irregular.

Clínica

Inicialmente, se presenta como una placa de pequeño tamaño de coloración pardusca, marrón, rosada o violácea pudiendo pasar desapercibida. Existen tres formas de presentación diferentes que serían:

- **Morfea:** aparece como una placa indurada con coloración normal, blanquecina o grisácea.
- **Atrofia:** se presenta como una placa de consistencia blanda, deprimida, de aspecto atrófico sin alteraciones de la coloración.
- **Angioma:** se asemeja al angioma plano.

El desarrollo del tumor ocurre de forma lenta y progresiva, infiltrando en profundidad y en extensión, desarrollando nódulos superficiales.

El tumor se localiza en dermis e infiltra el tejido celular subcutáneo, de consistencia móvil y no adherido a planos profundos salvo casos de muchos años de evolución

Diagnóstico

Una vez que tenemos una sospecha clínica se puede confirmar con estudios inmunohistoquímicos que los orienten ya que estos tumores son CD34 positivo y Factor XIIIa negativo.

Se ha demostrado una alteración somática de los genes COLA1 y PDFGB junto con la traslocación t(17;22).

Tratamiento

Partimos de la base de que la extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección pero el crecimiento que presenta a modo de proyecciones digitiformes explican el alto índice de recurrencias (60%) y se reinterviene hasta conseguir márgenes histológicamente negativos.

Se está utilizando el Imatinib (inhibidor de la proteína tirosina quinasa) como terapia neoadyuvante en casos localmente avanzados o como tratamiento paliativo en casos metastásicos.

CONCLUSIONES

En la revisión clínica que hemos llevado a cabo podemos concluir que en los cánceres cutáneos no melanomas estudiados siguen teniendo una elevada incidencia tanto a nivel mundial como en España. El Carcinoma Basocelular (CBC) es el tumor cutáneo maligno más frecuente especialmente en Occidente. Representa aproximadamente el 80% de todas las enfermedades malignas de la piel y es 5 veces más frecuente que el Carcinoma Espinocelular, siendo éste la segunda patología en frecuencia pero encontramos que puede metastatizar a nivel ganglionar. Aparte señalar, el Carcinoma de Células de Merkel, tumor neuroendocrino, que según ciertos datos estadísticos, el 66% de los pacientes diagnosticados de dicha patología presentan enfermedad local al inicio, el 27% presentan diseminación linfática en el momento de diagnóstico y el 7% tienen metástasis al inicio. Por último, el hablamos del Dermatofibrosarcoma Protuberans un tumor poco frecuente, cuya incidencia se ha calculado entre 0,8 y 5 casos por millón de habitantes al año.

Sin embargo, debido a los avances y logros científicos obtenidos se han controlado las tasas de mortalidad hasta obtener una tasa cruda de 2,6 por 100.000 habitantes (34). Esto se debe, entre otras causas, a un mayor conocimiento acerca de los mecanismos etiológicos causantes de la producción, destacando la importancia de la radiación solar en las lesiones dermatológicas junto con la genética, el fototipo de piel y la predisposición a tener nevus; y las continuas innovaciones diagnósticas que han permitido alcanzar indudables éxitos diagnósticos y así poder tratarlos precozmente con las distintas posibilidades y herramientas terapéuticas. El diagnóstico de las distintas lesiones se basa sobre todo en la clínica acompañada siempre de la histopatología característica de cada tumor. La herramienta terapéutica de elección más frecuente es

la escisión quirúrgica con márgenes de seguridad y el uso de fármacos como el imiquimod o el vismedogib posibilitan nuevas estrategias para el tratamiento de estos tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gordon R. Skin Cancer An Overview of epidemiology and risk factors. *Oncology Nursing*. 2013; 3: 160-169.
2. Arias-Santiago S, Martín-García E, Serrano-Ortega – S. Evolución de la incidencia de cáncer de piel y labio durante el periodo de 1978-2007. *ACTAS*. 2017;180: 335-345.
3. Saenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Melanoma Epidemiology in Spain. *ACTAS*. 2005; 46: 411-8.
4. Scienedirect [Internet]. 10 de Diciembre de 2017. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/>
5. Iregui M, Ronderos J. Cáncer de piel: una realidad cotidianamente ignorada. *Carta Comunitaria*. 2016; 24: 137.
6. Amanda F, Nahhas, Chase A. A review of the Global Guidelines on Surgical Margins for Nonmelanoma skin cancer. *JCAD*. 2017;10:37-45.
7. Im-Young K, Yu-Ying H. Ultraviolet radiation-induced non-melanoma skin cancer: Regulation of DNA damage repair and inflammation. *Genes & Diseases*. 2014; 1: 188-198.
8. Teich J, Monter A, Víctor A, Apellaniz A. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. *ACTAS*.2017; Vol (15):154-160.
9. Benlloch M, Castellano E, Sierra C, Fornes E, Palomar F, Bonias J. Knowledge of the early valence population in skin care. *Enferm Dermatol*. 2017; 11: 36-42.
10. Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, et al. Appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67(4): 531-550.
11. Fernández K, Rodríguez de Valentiner A, Chópita M, López C, Reyes J. Características clínicas e histológicas del carcinoma basocelular. 2003; 41: 9-14.
12. Monsterrat M, Dominguez J, Conejo-Mir J. Carcinoma Basocelular: biología molecular y nuevas dianas terapéuticas. *Medicina Cutánea*. 2016; 44 (2): 89-99
13. Blasco G., Garrido C., Pérez I., Martínez A. Manual Básico de Dermatología para Medicina de Familia. Vol 1. 1ª ed. Jaén. 2015.
14. Aguayo-Leyva I, Ríos-Buceta L, Jaén-Olasolo P. Tratamiento quirúrgico vs no quirúrgico en el carcinoma basocelular. *ACTAS*. 2010; 101: 683-692.
15. Ariza S, Espinosa S, Naranjo M. Terapias no quirúrgicas para el carcinoma basocelular: revisión. *ACTAS*. 2017; 108: 809-817.
16. Ruíz Salas V. Estudio de bases moleculares adicionales que definen la eficacia de vismedogib y fenómenos de resistencia en pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado y/o metastásico mediante la recogida de biopsias cutáneas seriadas durante el tratamiento con este fármaco (Tesis doctoral). 2016.
17. Domínguez – Cherit J, Rodríguez – Gutiérrez G, Narváez-Rosales V, Toussaint-Caire S. Fonte-Avalos V. Características del carcinoma epidermoide cutáneo y riesgo para el desarrollo de

- recidivas con cirugía convencional y cirugía con transoperatorio tardío. *Cirugía y cirujanos*. 2017; 311: 1-5.
18. What are the key statistics about basal and squamous cell skin cancer? [Internet]. American Cancer Society. Disponible en: <http://www.cancer.org>.
 19. Del Río M, Hernández J. C, Torres A, Machado G, Pérez A. Enfermedad de Bowen con trasplante renal. *MEDICIEGO*. 2016; 22: 56-61.
 20. Pereira C, Valbuena M. Diagnóstico de las dermatosis infecciosas que afectan a los genitales masculinos. *Piel*. 2017; 32: 485-496.
 21. Millán-Cayetano J. F, García-Montero P, De Troya-Martín M. Squamous cell carcinoma presenting as bird beak-like cutaneous horn. *Medicina clínica*. 2017; 149.
 22. Patrascu V, Enache O, Ciurea R. Verrocous Carcinoma – Observation on 4 cases. *Current Health Sciences Journal*. 2016; 42: 102-110.
 23. Sanz Motilva V, Martorell Calatayud A. Un varón con una lesión verrucosa en el pie (carcinoma verrucoso, epiteloma cuniculatum). *Más Dermatol*. 2011; 14:14-16.
 24. Cuenca-Marín C, Álvarez-Palencia Rueda C, Ojeda-Paredes D, Martínez-Díez M, Luna-Ordóñez S, Martínez-Martínez C. Condiloma acuminado gigante (tumor de Buschke-Löwenstein). *Progresos de Obstreticia y Ginecología*. 2010; 53-55.
 25. Casassa E.A, Riffaud L, Sibaud V, Chira C et al. Efficacité de l'association placlitaxel/cetuximab chez 14 patients avec carcinome épidermoïde avancé. *Annales de Dermatologie et de Veneurologie*. 2017; 144: 163-164.
 26. Lombart B, Requena C, Cruz J. Actualización en el carcinoma de células de Merkel: epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y estadificación. *ACTAS*. 2017; 108: 108-119.
 27. Jung F, Martínez M, Gaggero A, Chnaiderman J. Polyomavirus en hoppederos inmunocomprometidos: situación en Sudamérica. *Revista Chilena de Infectología*. 2017; 34: 468-475.
 28. Llombart B, Kindem S, Chust M. Actualización en el carcinoma de células de Merkel: claves técnicas de imagen, factores pronóstico, tratamiento y seguimiento. *ACTAS*. 2017; 108: 98-107.
 29. Vásquez-Ramírez M, Puebla-Miranda M, Cuestas-Megías TC, Cortés-Guiterrez M.E, González-Alcuidia A.A. Remisión espontánea del tumor de células de Merkel. *Dermatol Rev Mex*. 2017; 61: 245-252.
 30. Vesely M.J, Murray D.J, Neligan P.C, et al. Complete spontaneous regression in Merkel cell carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61:165-171.
 31. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:375-381.
 32. Ellis D.L, Davis R.S. Evidence-based management of primary and localized Merkel cell carcinoma: A review. *Int J Dermatol*. 2013;52:1248-1258.
 33. Serra-Guillén C. Dermatofibrosarcoma protuberans. *ACTAS*. 2012; 103:762-777.
 34. Faustino A. Epidemiología del melanoma cutáneo en Chile. *Rev Med Clin Condes* 2011; 22(4): 459-465.