

Cáncer de piel

Rosa Ma Gutiérrez Vidrio¹

¹ Profesor Titular del Curso de Posgrado para Médicos Especialistas en Dermatooncología. UNAM, Jefe de la Clínica de Tumores del Centro Dermatológico Pascua.

Es el cáncer más frecuente en el ser humano. Se sabe que ha aumentado su frecuencia en los últimos años a nivel mundial.¹ En nuestro país hay un subregistro de casos, ya que la mayoría de ellos no causan mortalidad y muchos son tratados sin estudio histopatológico confirmatorio. A pesar de esto, gracias al Registro Nacional de las Neoplasias en México el cáncer de piel desde hace algunos años ocupa el primer lugar en hombres y en mujeres el tercer lugar. En el año 1999 de un total de 90,605 neoplasias malignas 13,361 correspondieron a cáncer de piel (14.7%).²

Desafortunadamente los pacientes con tumores de la piel en nuestro país acuden en etapas muy avanzadas, sobre todo los melanomas, cuando ya no se puede ofrecer tratamiento, por lo que es importante que los médicos generales, otros especialistas así como estudiantes de medicina y público en general cuenten con conocimientos para detectar en forma temprana el cáncer de la piel y favorecer campañas a nivel nacional, ya que en general es sencillo de reconocer y tiene la ventaja de estar a la vista, así como en un examen de rutina para cualquier enfermedad, el médico revisa cuidadosamente el sistema cardiovascular, palpa el abdomen, también debe examinar la piel.

Para fines prácticos al cáncer cutáneo se le ha dividido en dos grandes grupos: cáncer de piel no melanoma y melanoma. Dentro del primer grupo vamos encontrar principalmente al carcinoma basocelular y al carcinoma epidermoide. Hay por supuesto otros tumores malignos en la piel como pueden ser carcinomas de glándulas sebáceas, sudoríparas, sarcomas o manifestaciones en piel de neoplasias internas pero son de observación rara.

Carcinoma basocelular

El carcinoma basocelular (CBC) es el más común de todos. Sus células muestran una morfología similar a las del estrato basal de la epidermis, de ahí su nombre. En términos generales se caracteriza por ser localmente invasivo, de crecimiento lento y escaso riesgo de metástasis. Sin embargo si no son tratados oportunamente o en forma adecuada la primera vez son capaces de provocar grandes destrucciones de la cara y tendencia a la recidiva.

Datos epidemiológicos. Es el cáncer más frecuente en la población blanca, en Estados Unidos la incidencia anual es de 146 por 100,000 habitantes, pero estas cifras varían en

todo el mundo, reportándose en Australia una incidencia hasta de 726 por 100,000 habitantes.¹

En las estadísticas del Servicio de Oncología Cutánea del Centro Dermatológico Pascua, ocupó el 72.4% de los tumores malignos de piel. La topografía de mayor frecuencia fue la cara con un 82.3% y de ésta la nariz principalmente.³

La incidencia del CBC se incrementa con la edad, aunque actualmente se están reportando un número creciente de casos en pacientes jóvenes. La literatura mundial menciona una mayor incidencia en hombres, aunque en años recientes se ha incrementado en mujeres.^{1,5} En nuestra población mexicana predomina en el sexo femenino en una relación de 2 a 1.^{3,7,8}

Etiopatogenia. El factor más importante involucrado en la patogénesis del cáncer de piel es la radiación ultravioleta (UV).⁴ En años recientes se han descrito los mecanismos por medio de los cuales la piel puede desarrollar un CBC. La inmunosupresión inducida por las radiaciones UV conlleva a una serie de eventos inmunológicos que resumimos en la figura 1.

Otros factores que intervienen en su patogenia son la predisposición genética. Mutaciones del gen supresor P-53 es la anomalía genética descrita con más frecuencia, sustancias carcinógenas como el arsénico, los rayos X, además de traumas mecánicos o térmicos, cicatrices de vacunación anti-variolosa o por BCG, infecciones, úlceras crónicas y por supuesto inmunosupresión.⁵⁻⁷

Cuadro clínico. El CBC puede manifestarse bajo aspectos muy diferentes, constituyendo diversas formas clínicas, generalmente típicas, que permiten la identificación del tumor. En general se observan cuatro tipos fundamentales de lesiones: exofíticas, planas, ulceradas y pigmentadas.^{7,8}

Exofíticas. La forma *tumoral* mal llamada nodular, aparece como una lesión hemisférica, eritematosa o violácea, a veces de aspecto lobulado y con telangiectasias. Constituye la variedad clínica más frecuente, puede pigmentarse o ulcerarse y rara vez puede adoptar un aspecto *vegetante*. La forma *seudoquistica* es hemiesférica, con telangiectasias, de color rosa amarillento, con aspecto translúcido que se debe a degeneración o necrosis de las células tumorales, que dan origen a espacios vacíos o llenos de un material amorfo, en el interior de la masa neoplásica.

Planas. La forma *superficial* está constituida por placas eritematosas o eritematoescamosas superficiales, con escasa infiltración, a veces limitadas por un fino borde brillante, su aspecto puede simular la enfermedad de Paget del pezón, a

una placa de psoriasis o de lupus eritematoso. Puede ser múltiple y en esos casos predomina en el tórax. La variedad *plano-cicatrizal o escleroatrófico*: Son placas de aspecto cicatrizal, esclerosas y atróficas, generalmente limitadas por el borde brillante, característico del CBC. A diferencia de la forma superficial, son lesiones infiltrantes que pueden invadir el cartílago y el hueso y tienden a la recidiva. Si están ulceradas constituyen la variedad denominada ulcero-cicatrizal. La variedad *morfeiforme*: son lesiones planas, esclerosas de color blanco amarillento, engastadas en la piel y no presentan el borde brillante típico del CBC; deben su nombre a su semejanza con placas de morfea (esclerodermia localizada). Esta variedad clínica es muy rara y es de los más agresivos ya que invade a gran profundidad.

Ulceradas. La forma *terebrante*, también llamada *Ulcus rodens*, está caracterizada por lesiones ulceradas desde su inicio con diversos grados de infiltración y destrucción de tejidos vecinos.

La forma *nódulo-ulcerosa* se inicia con una lesión de aspecto nodular que se deprime y ulcera en la parte central con-

forme aumenta de tamaño. Los bordes de las lesiones son elevados, duros, acordonados, de superficie brillante y con telangiectasias.

CBC pigmentado. Cuando la pigmentación es suficiente para constituir una característica importante del tumor, según algunos autores esto sucede del 6 al 10% de los casos. En nuestro medio es más frecuente y constituyen alrededor del 20% de los casos^{7,8} (figuras 2 y 3).

Histopatología. Se observan células semejantes a las de la capa basal, con núcleos grandes y dispuestas en palizada, formando cordones que se extienden hacia la dermis. Con tinción hematoxilina y eosina se tiñen intensamente de violeta, observándose escasas mitosis y anaplasia ocasional. Estas células se encuentran inmersas en un estroma constituido por abundantes fibroblastos y mucina, que en ocasiones puede presentar retracción⁹.

Diagnóstico. En general es sencillo si tomamos en cuenta que tienen una morfología característica, como lo es el borde elevado en la periferia, una evolución que en general va en relación con el tamaño del tumor, pues crecen en promedio .5 cm por año, topografía generalmente en cara en aproximadamente el 82% de los casos. Se debe confirmar con el estudio histológico.^{5,7,8,10}

Tratamiento. El objetivo principal en el tratamiento de este tumor es su eliminación completa con resultados cosméticos aceptables. Se encuentran disponibles varias modalidades de tratamiento; la elección depende del tipo de tumor, de cada paciente y de los recursos disponibles. El tratamiento del CBC se puede resumir en dos grandes grupos: los procedimientos quirúrgicos y los no quirúrgicos. Dentro de los procedimientos quirúrgicos se encuentran: a). las técnicas destructivas como son el curetaje y electrodesecación y la criocirugía; y b). Técnicas excisionales, es decir extirpación quirúrgica con márgenes y la cirugía micrográfica de Mohs.

En el grupo de los procedimientos no quirúrgicos se encuentran: La radioterapia, el 5-Fluoruracilo intralesional, la interferón intralesional, la terapia fotodinámica, la quimioterapia, los retinoides, y más recientemente el imiquimod.^{1,5,9-11}

En todos los casos los resultados estéticos dependerán de la pericia del operador.

Cuando se realiza excisión quirúrgica se debe proporcionar un margen de seguridad, que dependerá del tamaño del tumor, de la localización y de la variedad histológica; con la finalidad de remover todo el tejido tumoral.^{5,6,10} La cirugía micrográfica de Mohs es el tratamiento de elección propuesto en la actualidad para tumores recurrentes, pobremente delimitados y/o que presenten un patrón histológico agresivo, como el CBC infiltrante. También está indicado en tumores con topografía sugerente de alto índice de recurrencia como es el área periorbitaria y centrofacial, pues permite por cortes por congelación horizontales y un mapeo estricto, control de todos los márgenes con las cifras más altas de curación sobre todos los otros métodos.^{5,10}

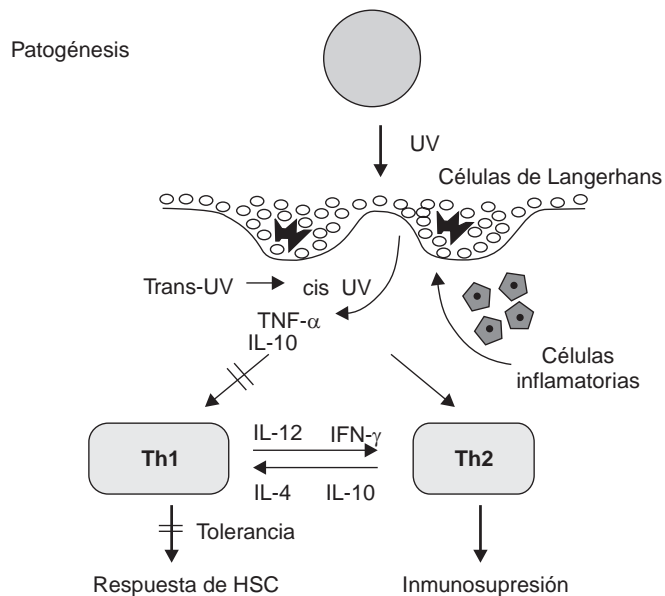


Figura 1. La radiación UV favorece mecanismos inmunológicos supresores sobre los colaboradores, alterando la función de presentación de antígenos de las células de Langerhans permitiendo el flujo de células inflamatorias. Además, ocurre isomerización del ácido urocánico (UA) y producción de TNF-alfa e IL-10 por los queratinocitos. Este evento promueve el desarrollo de células Th2 e inhibición de células Th1, resultando en la supresión de la respuesta de hipersensibilidad por contacto (HSC). Las células Th1 y Th2 están reguladas por citocinas. La IL-12 y el IFN-gamma producidos por las células Th1 y otras células inflamatorias favorecen la respuesta tipo Th1 e inhiben a las células Th2, mientras que IL-4 e IL-10 producidas por las células Th2 y queratinocitos favorecen la respuesta tipo Th2 y tienen efectos negativos en las células Th1.



Figura 2. Paciente joven con carcinoma basocelular ulcerado y pigmentado de 7 años de evolución.



Figura 3. Carcinoma basocelular pigmentado incipiente de un año de evolución. En este caso el tratamiento es sencillo a diferencia del anterior.



Figura 4. Carcinoma epidermoide variedad nodular queratósico moderadamente diferenciado.



Figura 5. Carcinoma o epiteloma espinocelular tumoral. Desde el punto de vista clínico e histopatológico indiferenciado. De crecimiento rápido.



Figura 7. Melanoma maligno nodular amelanítico que sólo por topografía en nuestro país debe pensarse en la entidad.



Figura 6. Melanoma maligno de extensión superficial con crecimiento vertical en el centro, véase las diversas tonalidades de color y los bordes irregulares característicos del melanoma maligno.

Pronóstico. En general por su crecimiento lento y el bajísimo riesgo de metástasis (alrededor del 3%), la mayoría de estos tumores son curables, sin embargo las formas infiltrantes tienen tendencia a la recidiva, así como las lesiones de gran tamaño en localizaciones de pliegues de fusión embrionaria.¹⁰

Carcinoma epidermoide

También llamado epiteloma espinocelular o carcinoma de células espinosas. Se trata de una neoplasia maligna derivada de las células de la epidermis o sus anexos, con capacidad de

producir metástasis a ganglios regionales u otros órganos. Tiene un crecimiento rápido y aparece con mucha frecuencia sobre lesiones precancerosas como las queratosis actínicas, úlceras crónicas, después de tratamientos con PUVA (psoralenos y radiación ultravioleta). A diferencia del basocelular éste aparece en genitales, mucosas, palmas y plantas.^{5,7,8,12}

Datos epidemiológicos. Esta variedad de cáncer de la piel ocupa el 2º lugar en frecuencia. En las estadísticas del Centro Dermatológico Pascua viene a ser el 17% de los tumores malignos de la piel.³ Se ha visto a nivel mundial un aumento en un 4 a 8% anual. Predomina en personas de piel blanca que se exponen en forma importante a las radiaciones solares. Afecta más al sexo masculino. Hay un franco predominio después de los 60 años de edad.

Etiopatogenia. Deriva de las células de la epidermis o sus anexos y puede desencadenarse por agentes químicos (hidrocarburos), medios físicos (radiaciones ionizantes o ultravioleta), enfermedades virales y lo favorecen la inmunosupresión, ya sea por fármacos, enfermedades linfoproliferativas, trasplantes así como inmunodeficiencia humana. Los factores de riesgo más importantes son la exposición solar, piel blanca, ojos claros, la edad, tabaquismo. Pueden aparecer de novo o bien sobre lesiones precancerosas, sobre todo en queratosis actínicas, menos comúnmente en queilitis, leucoplasia, cicatrices o úlceras crónicas.^{1,4,5,7,8,12}

Cuadro clínico. Predomina en la cara (alrededor del 50%) de ésta en labio inferior, mejillas y pabellones auriculares. Le siguen en frecuencia las extremidades, principalmente superiores, siendo más común en el dorso de la mano. Puede verse en genitales, mucosa oral y anal. El de pene es frecuente en Uganda, México, China, India, Vietnam, Puerto Rico, se relaciona con mala higiene y en no circuncidados.

La clasificación clínica que utilizamos en la dermatología mexicana es la propuesta por el Dr. Peniche quien la divide en: superficial, ulcerada, tumoral, vegetante o verrugosa y nodular queratósica.^{7,8}

La variedad superficial es intraepidérmica (*in situ*) y puede permanecer por un periodo largo de evolución. Se observa como una placa eritematosa de uno o varios centímetros, se le conoce como enfermedad de Bowen o eritroplasia de Queyrat si afecta al pene.

La forma ulcerada es la más frecuente, está constituida por una úlcera de superficie anfractuosa, infiltrada en su base, sangra fácilmente y es de crecimiento rápido.

La nodular queratósica tiene un aspecto queratósico, su base generalmente está infiltrada, puede parecer un cuerno cutáneo o mostrar ulceración central con un cráter de queratina.^{5,7,8}

La forma vegetante o verrugosa se desarrolla con frecuencia sobre lesiones inflamatorias crónicas como cicatrices pueden alcanzar grandes dimensiones (figuras 4 y 5).

En forma internacional se clasifica según el sistema TNM que mide el tamaño del tumor en cm (T), presencia de ganglios regionales (N) y las metástasis (M).

El riesgo de aparición de metástasis tiene una relación con el tamaño del tumor (mayor de 2 cm) del grado de diferenciación, de la profundidad del tumor, del sitio afectado ya que se sabe que en mucosas o semimucosas es mucho más agresivo así como de la inmunocompetencia del paciente.^{1,5,7,10}

Histopatología. La confirmación histológica es definitiva y muestra una epidermis hiperqueratósica, con paraqueratosis, proliferación irregular de células del estrato espinoso, dispuestas en cordones mal limitados, invaden dermis, atipias celulares, mitosis, falta de puentes intercelulares y queratinización individual formando globos córneos.

Las células del CE pueden conservar su capacidad de maduración, lo que se manifiesta por el grado de queratinización. Brothers lo clasificó en cuatro grados según el porcentaje de células queratinizadas contra las no diferenciadas.⁹

Grado I. Más del 75% de células bien diferenciadas

Grado II. De 75% a 50% de células bien diferenciadas

Grado III. Del 50% a 25% de células bien diferenciadas

Grado IV. Menos del 25% de células bien diferenciadas

Tratamiento. La elección del método dependerá de una serie de consideraciones respecto a la localización, el tamaño, la profundidad, el grado de diferenciación histológica (Brothers) la edad, el estado clínico y psicológico del paciente. Puede ser quirúrgico, o utilizar la radioterapia y en casos avanzados quimioterapia.

Pronóstico. En general será bueno si las lesiones se diagnostican en forma temprana. Sin embargo las metástasis y el grado de invasión dependerán de factores de riesgo entre los cuales se deben tomar en cuenta: el tamaño mayor a 2 cm, la velocidad de crecimiento, el sitio anatómico, ya que se sabe que son más agresivos en mucosas o semimucosas, así como la etiología, pues los que aparecen sobre queratosis actínicas son menos agresivos que en cicatrices de quemadura. Otros factores son el grado de diferenciación histológica, mientras menos diferenciados peor pronóstico y la inmunosupresión que da un comportamiento más agresivo.

Melanoma maligno

Es una neoplasia de los melanocitos que afecta la piel en el 90% de los casos, pero puede aparecer en mucosas, globo ocular, leptomeninges y tracto gastrointestinal. Tiene una gran capacidad para metastatizar. Este tumor es la causa del 75% de muertes por cáncer de piel. El diagnóstico temprano es particularmente importante ya que la supervivencia disminuye de manera drástica cuando la neoplasia se profundiza en la dermis.

Es mucho más frecuente en caucásicos. La frecuencia más alta la tenemos en Australia. La edad promedio es alrededor de los 52 años, siendo excepcional en la infancia.¹³

Datos epidemiológicos. Es evidente que la incidencia ha aumentado en forma importante a partir de los años 70 en

poblaciones de raza blanca en Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, Europa. Las cifras de mortalidad por otro lado han disminuido o se han estabilizado, quizá debido al diagnóstico oportuno y a las campañas de prevención.^{5,13,15} En México representa el 7.9% de los tumores de la piel. Su epidemiología es diferente a las de otros países y no se ha demostrado que su incidencia esté aumentando.^{7,14} El promedio de edad es alrededor de los 54 años. Más común en la mujer que en el hombre en una relación de 1:1.22. La localización difiere mucho a la registrada en anglosajones. La más frecuente corresponde a las extremidades inferiores, le siguen cabeza y cuello, extremidades superiores y tronco.¹⁴

Etiopatogenia. No se conoce con exactitud, sin embargo se sabe de múltiples factores como son 1) la predisposición genética 2) exposición a sustancias ambientales ya sean químicas, virus o radiaciones ionizantes, 3) exposición a luz ultravioleta.

Existen características propias del individuo que predisponen a un riesgo mayor para desarrollar melanoma que se puede resumir de esta forma:

1. Piel blanca, pelo rubio o pelirrojo, ojos claros
2. Incapacidad de bronceado, tendencia a quemaduras solares
3. Aumento del número de lunares, o bien nevos atípicos
4. Presencia de nevos congénitos
5. Inmunosupresión
6. Historia familiar de melanoma

Se ha relacionado con mutaciones del oncogen N-ras, del p53, así como otras alteraciones en los cromosomas 1, 6 y 9. Un gen supresor CDKN2A ha sido localizado en el 9p21, en pacientes con melanoma familiar. En la actualidad se hacen estudios citogenéticos y moleculares que algún día ayudaran a contar con una vacuna.^{5,7,13-15}

Cuadro clínico. Existen cuatro tipos básicos de melanoma que cuentan con características histológicas, clínicas y de comportamiento biológico diferentes entre sí aceptadas en forma internacional: melanoma léntigo maligno, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular y melanoma acral lentiginoso.

El melanoma léntigo maligno. Se observa en cara o cuello, en personas de edades avanzadas, como una mancha hiperpigmentada, irregular, de larga evolución. Es el menos agresivo, puede permanecer “*in situ*” por varios años cuando hay induración o se ulcera, indica su progresión hacia un melanoma invasor.

Melanoma de extensión superficial. Al inicio es una lesión plana, con diferentes tonos de pigmentación, se pierden los pliegues normales de la piel, conforme avanza puede mostrar una zona infiltrada o elevada, esta forma es más común en la raza blanca.

Melanoma nodular. Es un tumor saliente, cuya superficie puede ser lisa o vegetante, de color casi negro o azulado. Puede

carecer o ser muy escaso el pigmento y se le conoce como amelanico y puede confundirse con otras entidades. Esta variedad casi desde el inicio tiene crecimiento vertical y es invasor, con mucha tendencia a diseminarse (figuras 6 y 7).

Melanoma acral lentiginoso. Empieza como una lesión macular, con pigmentación irregular de diversos tonos, se extiende en forma periférica o radial, para después hacerse infiltrada, queratósica con lesiones elevadas o vegetantes en el centro. Se localiza en la región palmar o plantar o bien áreas subungueales de manos y pies. Esta forma y el nodular son las formas más frecuentes en nuestro país.

Datos histopatológicos. El estudio histopatológico confirma el diagnóstico, debe ser urgente, nunca por rasurado y de preferencia excisional para no modificar el pronóstico. Siempre es preferible la inclusión en parafina y no por congelación, para evitar errores en la interpretación.

Las alteraciones se originan en la unión dermoepidérmica e invade progresivamente epidermis y dermis. Hay melanocitos con mitosis anormales, melanina y melanófagos. Según la variedad anatomoclínica encontraremos variaciones en el grado de pleomorfismo celular y actividad mitótica.

Diagnóstico. Es uno de los problemas de mayor responsabilidad en la práctica clínica. En casos avanzados es relativamente sencillo, sin embargo lo que importa es el diagnóstico temprano. El médico debe reconocer entre todas las lesiones pigmentadas, al examinar una lesión pigmentada deben evaluarse las siguientes características que nos pueden ayudar al diagnóstico.

- Asimetría
- Bordes irregulares
- Cambios de color
- Diámetro aumentado
- Elevación

Otros datos que deben tenerse en cuenta son la presencia de inflamación, sangrado, prurito, ulceración o costras y tener en cuenta que cualquier cambio de tamaño, color o forma de una lesión pigmentada debe ser sospechosa.

Estadificación. El dato más importante para valorar pronóstico es el nivel de invasión, creado por Clark que identifica cinco grado:^{5,13,15}

1. *In situ* (intra epidérmico)
2. Invasión de la dermis papilar
3. Invasión de la dermis reticular superficial
4. Invasión de la dermis profunda
5. Invasión del tejido celular subcutáneo

El método de Breslow mide el espesor del melanoma en milímetros, desde la capa granulosa hasta el nivel más profundo del tumor, es más seguro y es el factor pronóstico más importante en melanomas primarios de piel.

Hay diferentes sistemas de estadificación del melanoma, de una manera sencilla podríamos utilizar la clasificación de la AJC, de 1983, donde el estadio I corresponde a enfermedad localizada, II (enfermedad locorregional) III (enfermedad diseminada). También se utiliza el TNM modificado, pero en la actualidad la más utilizada es la del AJCC/UICC desde 1988 donde se marca el estadio:^{15,16}

IA - tumor primario ≥ 0.75 mm, no ganglios

IB - tumor primario 0.76-1.50 mm, no ganglios

IIA - tumor primario de 1.51-4.0 mm no ganglios

IIB - tumor primario > 4.0 mm no ganglios

III - ganglios regionales y/o metástasis en tránsito

IV - metástasis sistémicas

Recientemente se ha dado mucha importancia a si el tumor está o no ulcerado.

Tratamiento. La cirugía es hasta ahora el tratamiento de elección, son curables los melanomas primarios si se detectan en etapas tempranas. En melanomas *in situ* como puede ser el léntigo maligno melanoma puede ser suficiente con sólo .5 a 1 cm de margen de piel de aspecto normal, en melanomas de 1 mm de profundidad el margen puede ser de 1 cm. En tumores de más de 1-4 mm los márgenes pueden oscilar entre 1.5 a 3 cm.^{5,13-15}

En estudios donde se comparan los márgenes de 1 ó 3 cm para melanomas de menos de 2 mm de espesor, se demostró que la reducción del margen no afecta la supervivencia.¹⁶

El estudio sistematizado del ganglio centinela en melanomas localizados es indispensable para planear esquemas terapéuticos.

Pronóstico. Existen diversos factores pronósticos como son el tipo anatómico-clínico, localización, edad del paciente, el nivel de Clark y de Breslow y por supuesto el estadio clínico. Para tener una idea, un melanoma menor a 0.76 mm (Breslow 1) tie-

ne una sobrevida a 10 años de 98%. Mientras que los melanomas de más de 4 mm tienen un mal pronóstico a corto plazo.

Referencias

1. Freedberg, Eisen, Wolff, et al. *Dermatology in General Medicine*. Editorial Mc Graw-Hill. 1999.
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. 1999. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades, Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología.
3. Gutiérrez R. Servicio de Oncología Dermatológica. *Revista del Centro Dermatológico Pascua* 1997; 6(3): 143-149.
4. Rosso S, Zanetti R, Martínez C, Tormo MJ, Schraub S, et al. The Multicentre South European Study 'Helios' II: different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996; 73(11): 1440-6.
5. Friedman RJ, et al. *Cancer of the skin*. Editorial Saunders, EUA, 1991.
6. Pazos M. Carcinoma basocelular. *Piel* 1999; 14: 454-465.
7. Peniche J. Tumores de la piel. En: Saúl, A. *Lecciones de Dermatología*. 14^{ava} edición. México, D.F.: Méndez Cervantes Editores 2000: 539-592 .
8. Arenas. *Dermatología Atlas Diagnóstico y Tratamiento*. Segunda edición. Editorial McGraw Hill-Interamericana. México D.F. 1996.
9. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky Ch, Johnson B. *Lever's Histopathology of the skin*. 8^a edición. Editorial Lippincott-Raven. 1997.
10. The national comprehensive cancer network (NCCN) guidelines of Care for Nonmelanoma Skin Cancers. *Dermatol Surg* 2000; 26(3): 289-92.
11. Calderón C, Gutiérrez RM. Imiquimod al 5% en el tratamiento del carcinoma basocelular. Evaluación de la eficacia y tolerabilidad. *Dermatología Rev Mex* 2002; 46: 114-120.
12. Salashe S J. Epidemiology of actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J AM Acad Dermatol* 2000: 42-47.
13. Balch CM. *Cutaneous melanoma*. Philadelphia: JB Lippincott, 1992.
14. Alfeirán A, Escobar G, De la Barra F, et al. Epidemiología del melanoma de piel en México. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología*, 1998; 44: 168-174.
15. Chu AC, Edelson RL. *Malignant Tumors of the Skin*. Arnold London 1999.
16. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *New England Journal of Medicine* 1988; 318: 1159-1162.