



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Caracterización y curso clínico de los pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular de bajo riesgo, llevados a criocirugía en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2009 y agosto de 2012

Dra. Ana Cecilia Martínez Ibarra

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
División Especializada en Dermatología
Bogotá, Colombia

2014

Caracterización y curso clínico de los pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular de bajo riesgo, llevados a criocirugía en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2009 y agosto de 2012

Dra. Ana Cecilia Martínez Ibarra

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Dermatología

Director:

Dr. Álvaro Acosta Madiedo de Hart

Médico Universidad Nacional de Colombia, Dermatólogo Oncólogo Universidad Javeriana Docente asociado, programa de posgrado en Dermatología, Universidad Nacional de Colombia.

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
División especializada en Dermatología
Bogotá, Colombia

2014

A mi madre que con su ejemplo, apoyo y amor me ha acompañado en el camino recorrido, a ella debo todo lo que soy y seré.

Instituciones:

Universidad Nacional de Colombia.

Carrera 30 No. 45-03, FACULTAD DE MEDICINA, Edificio 471 piso 5to
Departamento de Medicina.
Bogotá D.C (Colombia)

Instituto Nacional de Cancerología

Calle 1 Nr. 9-85
Bogotá D.C. (Colombia)
Tel:57(1)-3341111 Ext 3623

Correspondencia:

Ana Cecilia Martínez Ibarra. Universidad Nacional de Colombia,
Carrera 30 No. 45-03, FACULTAD DE MEDICINA, Edificio 471 piso 5to.,
Departamento de Medicina. Conmutador (57) (1) 3165000 extensión
15011 - 15012. Bogotá D.C.
E-mail: acmartinezi@unal.edu.co

Autorizo la **publicación de mi dirección de correspondencia.**

Conflicto de intereses:

- No se declara ningún de conflicto de intereses por parte de los autores.

Conteo de palabras:

- Texto (8622) palabras.
- Resumen: (433) palabras.

Tablas y figuras:

- Tablas (4).
- Figuras (25)

Sección a la cual va dirigido el artículo:

- Artículo original

Contenido

Pág

Agradecimientos	VIII
Resumen	IX
Lista de Figuras	XIII
Lista de tablas	XV
Introducción	1
1. Marco Teórico	3
1.1 Epidemiología	3
1.2 Fisiopatogenia	5
1.3 Factores de riesgo etiológicos	6
1.3.1 Factores exposicionales	6
1.3.2 Características físicas	6
1.3.3 Genodermatosis	6
1.3.4 Inmunosupresión	7
1.4 Características clínicas	7
1.5 Características Histopatológicas	11
1.6 Factores pronósticos	15
1.6.1 Factores clínicos	15
1.6.2 Factores histopatológicos	16
1.7 Consideraciones generales sobre el tratamiento	17
1.7.1 Métodos con control histológico de los márgenes	18
1.7.1.1 Cirugía micrográfica de Mohs	18
1.7.1.2 Cirugía convencional	18
1.7.2 Métodos sin control histológico de los márgenes	18

1.7.2.1	Curetaje y cauterización.....	18
1.7.2.2	Criocirugía.....	18
1.7.2.3	Radioterapia.....	19
1.7.2.4	Terapia tópica con Imiquimod.....	20
1.8	Seguimiento.....	21
1.9	Prevención.....	22
2.	Objetivos.....	23
2.1	Objetivo general.....	23
2.2	Objetivos específicos.....	23
3.	Metodología.....	24
3.1	Diseño.....	24
3.2	Criterios de inclusión.....	24
3.3	Criterios de exclusión.....	24
3.4	Definición y tipo de las variables.....	24
3.5	Recolección de datos.....	26
3.6	Análisis de los datos.....	27
3.7	Consideraciones éticas	27
4.	Resultados.....	29
4.1	Características demográficas.....	29
4.2	Características clínicas e histopatológicas.....	31
5.	Discusión.....	43
6.	Conclusiones.....	47
A.	Anexo: Formato de recolección de datos.....	48
7.	Bibliografía.....	51

Agradecimientos

Agradezco al Instituto nacional de Cancerología por haber hecho posible la realización de este trabajo de investigación y haber facilitado los procesos durante su planeación, ejecución y conclusión.

Al Dr Álvaro Enrique Acosta Madiedo de Hart, , Profesor Asociado de la Universidad Nacional de Colombia y Coordinador de la Clínica De Piel del Instituto Nacional de Cancerología y por su acompañamiento durante mi residencia y en la elaboración de este trabajo como Investigador Principal y a los Doctores Xavier Rueda, Dermatólogo Oncólogo de la Clínica de Piel del Instituto Nacional de Cancerología y co - investigador, y David Fernando López Daza, Epidemiólogo del Instituto y también co- investigador por su invaluable aporte.

Resumen

Introducción y objetivos: La criocirugía se ha planteado como una opción válida, y costo-efectiva en el manejo de carcinoma basocelular de bajo riesgo, teniendo en cuenta la elevada incidencia de este tipo de tumores en se hace necesario realizar un estudio analítico que permita determinar la respuesta en términos de recidiva o curación tumoral de los pacientes sometidos a dicho tratamiento en la población colombiana y correlacionarlo con lo encontrado en la literatura médica.

Materiales y Métodos: se realizó una serie de casos retrospectiva. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular de bajo riesgo con base en los criterios clínicos y patológicos según la clasificación del National Comprehensive Cancer Network versión 1.2012 y las Guías de práctica clínica para el tratamiento el carcinoma basocelular de la Asociación Colombiana de Dermatología, tratados con criocirugía en el servicio de dermatología del Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2009 y agosto de 2012. Para el análisis de los datos se emplearon medidas de frecuencia absoluta y relativa, medidas de tendencia central y medidas de dispersión, según se tratara de variables cuantitativas o cualitativas. Se validó el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilks y la evaluación de la kurtosis y el grado de apuntalamiento de las variables cuantitativas.

Resultados: Se analizaron los datos recolectados de las historias clínicas de 105 pacientes, 37 hombres y 68 mujeres, con una edad promedio de 63 años y 67,6 años respectivamente, se categorizaron en uno o dos o más tumores, con un total de 155 tumores. Todos fueron sometidos a criocirugía y el 30% tuvo saucerización inmediatamente antes del procedimiento. El tipo histológico más frecuente fue el nodular 52,9%, y la localización más frecuente fue zona de alto riesgo en cabeza (Zona H) 59,4%. La curación clínica se presentó en el 98,7% de los pacientes, presentando recidiva tumoral dos pacientes de sexo masculino. El seguimiento de los pacientes fue de 1,7 a 58,1 meses con un promedio de 21,5 meses entre los pacientes que no tuvieron recidiva. En los pacientes que presentaron recaída esta se dio a los 17 y 22 meses. Es

de esperar que si el seguimiento clínico de estos pacientes se prolonga en el tiempo el porcentaje de recidiva aumentará.

Conclusión: según lo revisado por los autores este es el primer estudio realizado en Colombia acerca de los resultados de la criocirugía en el carcinoma basocelular de bajo riesgo. Los datos de curación clínica son similares a los reportados en la literatura, en los casos de recidiva tumoral la localización fue la zona H de la cabeza y se diagnosticó después de 1,4 años.

Palabras clave: Carcinoma Basocelular; Criocirugía; Terapéutica; cáncer de piel.

Abstract

Introduction and objectives: Cryosurgery has been raised as a viable and cost-effective option in the management of low-risk basal cell carcinoma, given the high incidence of these tumors is necessary, in an analytical study, to determine the response in terms of tumor recurrence or cure of patients undergoing such treatment in the Colombian population and correlate it with the findings in the literature.

Materials and Methods: A retrospective case series was conducted, patients diagnosed with low-risk basal cell carcinoma based on clinical and pathological criteria as the classification of the National Comprehensive Cancer Network version 1.2012 and clinical practice guidelines for treating basal cell carcinoma of the Colombian Association of Dermatology were included, all of them treated with cryosurgery in the dermatology department of the Instituto Nacional de Cancerología between January 2009 and August 2012. For the analysis of the data measures of absolute and relative frequency, measures of central tendency and dispersion measures were used, as were qualitative or quantitative variables. The normality assumption is validated by the Shapiro-Wilks and evaluation of the degree of kurtosis and shoring of quantitative variables.

Results: Data collected from the medical records of 105 patients, 37 men and 68 women were analyzed, with an average age of 63 years and 67 years, respectively, were categorized into one or two or more tumors, with a total of 155 tumors. All underwent cryosurgery and 30% had shaving biopsy immediately before the procedure. The most common histological type was nodular 52,9% and the most frequent location was high-risk mask area of the face 59.4%. Clinical cure occurred in 98.7% of patients, two male patients presented tumor recurrence. The clinical follow-up of patients was 1.7 to 58.1 months with an average of 21.5 months among patients who did not relapse, in patients who relapsed this occurred at 17 and 22 months. It is hoped that if the clinical monitoring of these patients is prolonged in time increase the recurrence rate.

Conclusion: as revised by the authors this is the first study in Colombia which evaluates the results of cryosurgery in the low-risk basal cell carcinoma. Clinical cure data are similar to those reported in the literature, in the two cases of tumor recurrence location was the high-risk area of the face and were diagnosed after 1.4 years.

Keywords: Carcinoma, Basal Cell; Cryosurgery; Therapeutics; skin cancer

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Carcinoma Basocelular Nodular.....	8
Figura 2. Carcinoma Basocelular Superficial.....	8
Figura 3. Carcinoma Basocelular Plano cicatricial.....	9
Figura 4. Carcinoma Basocelular Morfeiforme	10
Figura 5. Carcinoma Basocelular Ulcus Rodens.....	10
Figura 6. Carcinoma Basocelular Terebrante	11
Figura 7. Carcinoma Basocelular Nodular, aspecto histológico (20).....	12
Figura 8. Carcinoma Basocelular Superficial, aspecto histológico (20).....	12
Figura 9. Carcinoma Basocelular Micronodular, aspecto histológico (20)	13
Figura 10. Carcinoma Basocelular Morfeiforme, aspecto histológico (20)	14
Figura 11. Carcinoma Basocelular Trabecular, aspecto histológico(20).....	14
Figura 12. Área Facial de Alto Riesgo (9).....	16
Figura 13. Distribución de los pacientes por sexo.....	29
Figura 14. Distribución por tipo de aseguradora en Salud.....	30
Figura 15. Distribución de los pacientes según procedencia geográfica.....	31
Figura 16. Distribución de los pacientes por número de tumores.....	32
Figura 17. Distribución de los pacientes por localización del tumor.....	33
Figura 18. Distribución de los pacientes por localización del tumor, un solo tumor...33	33
Figura 19. Distribución de los pacientes por localización del tumor, grupo de dos o más tumores	34
Figura 20. Distribución global de los pacientes por tamaño del tumor	35
Figura 21. Distribución de los pacientes por tamaño del tumor, un solo tumor	35
Figura 22. Distribución de los pacientes por tamaño del tumor, grupo de dos o más tumores.....	36
Figura 23. Distribución global de los pacientes por subtipo histológico.....	37
Figura 24. Distribución de los pacientes por subtipo histológico, un solo tumor.....	37

Figura 25.	Distribución de los pacientes por subtipo histológico, grupo de dos o más tumores	38
Figura 26.	Distribución de los pacientes por tipo de complicación.....	39

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Distribución de los pacientes por edad.....	30
Tabla 2. Características sociodemográficas de la población a estudio.....	40
Tabla 3. Características clínicas e histopatológicas de pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular tratados con criocirugía.....	41
Tabla 4. Complicaciones y secuelas de pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular tratados con criocirugía.....	42
Tabla 5. Distribución de pacientes según seguimiento.....	42

Introducción

Los tumores malignos de origen queratinocítico como el carcinoma escamocelular y el carcinoma basocelular se constituyen como las neoplasias cutáneas más frecuentes a nivel mundial originando un problema de salud pública por los elevados costos de su diagnóstico, estudio, manejo y seguimiento¹. De estos tumores el más frecuente es el carcinoma basocelular, ejemplo de ello son los resultados del estudio de incidencia del cáncer de piel no melanoma realizado en Estados Unidos en el 2006, en el que se observa una cifra que duplica a la del carcinoma escamocelular². De igual manera se puede observar en los reportes de la Organización Mundial de la Salud en los cuales la incidencia de carcinoma basocelular llega al triple en comparación con la de los demás tumores de piel en los países evaluados³. En cuanto a las cifras locales, de acuerdo a los datos suministrados por el servicio de Vigilancia Epidemiológica del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, durante el año 2009 hubo 954 casos de cáncer de piel, en el año 2010 hubo 1273 casos (de los cuales el carcinoma de células basales aporta 757 casos⁴) y en el año 2011 se registraron 1117 casos.

El carcinoma basocelular es una neoplasia de lento crecimiento, localmente invasiva, el riesgo de mortalidad que acarrea es bajo y su morbilidad se deriva de la destrucción local de tejidos, el manejo de primera línea lo constituye la resección local amplia con márgenes oncológicos aunque existen otros tipos de abordaje tanto quirúrgicos como no quirúrgicos⁵. Se ha observado que la criocirugía logra un porcentaje de curación significativa con menor costo y morbilidad que otras técnicas como la cirugía convencional⁶. Debido a la importancia creciente de esta patología, por ser la más frecuente en lo referente a tumores de origen cutáneo y por los elevados costos de su manejo, se hace necesario el desarrollo, implementación y estudio de múltiples opciones de tratamiento que permitan una adecuada accesibilidad y adherencia por parte de los pacientes. Este tipo de terapias deben ser de fácil manejo por parte de los médicos tratantes y de las instituciones, buscando obtener porcentajes de morbilidad y curación razonables frente al manejo quirúrgico convencional.

La criocirugía como aproximación quirúrgica sin control histológico, posee extensos antecedentes y ha sido estudiada frente a abordajes quirúrgicos con control histológico de los márgenes. En las guías de práctica clínica para el tratamiento del carcinoma basocelular en Colombia, se menciona que el porcentaje de curación con los diferentes métodos de tratamiento es la siguiente: en la cirugía convencional el porcentaje de curación en carcinoma basocelular primario es del orden de 92-95%, con la criocirugía el porcentaje de curación de carcinoma basocelular de bajo riesgo está entre 95-97% y con el doble electrocuretaje el porcentaje de curación a cinco años varía de 81,2% a 86,8%. No se menciona específicamente el porcentaje de recaída del carcinoma basocelular de bajo riesgo⁵. En un artículo más reciente Arguayo y cols⁶ señalan los siguientes datos de recurrencia: en cirugía convencional entre 1.3 y 10% para carcinoma basocelular primario, siendo mayores para los carcinomas infiltrativo y nodular, para aquellos ubicados en cabeza (6,6%) y con tamaño mayor de 10 milímetros (9%). Y en cuanto a métodos no quirúrgicos: en criocirugía la curación para el carcinoma basocelular de bajo riesgo es de 95 a 97% y con el electrocuretaje es hasta del 97%. En México, se desarrolló un estudio de respuesta a manejo de carcinoma basocelular con criocirugía y electrocuretaje, con un total de 32 pacientes, reportando índices de curación del 97% y en lo referente al resultado cosmético, éste demostró como complicación más frecuente la presencia de una cicatriz hipocrómica en el 62% de los pacientes⁷. Otro estudio desarrollado en la ciudad de la Habana, Cuba, acerca de la respuesta al manejo con criocirugía en carcinomas basocelulares múltiples, demostró una respuesta total del 85% y parcial del 15% con recidivas hasta del 10%⁸. Hasta el momento no se han realizado a cabo estudios en instituciones colombianas que evalúen su respuesta.

El objetivo de este estudio fue determinar las características clínicas de la población de pacientes con carcinoma basocelular de bajo riesgo que han sido llevados a criocirugía como primera opción de manejo en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2009 y agosto de 2012, y evaluar su comportamiento luego de la criocirugía y su respuesta clínica en términos de curación y recidiva tumoral.

1. Marco teórico

La proliferación anormal de los queratinocitos tanto de la epidermis como de los anexos cutáneos da lugar a un gran espectro de lesiones que varían desde el extremo benigno como los acantomas hasta su contraparte maligna en la cual se encuentran tumores con riesgo de metastásis como el carcinoma escamocelular o con potencial destructivo local y deformidad importante como el carcinoma basocelular¹.

Se han descrito variables del carcinoma basocelular con base tanto en sus características clínicas como en sus rasgos histopatológicos, dentro de estas se encuentran superficial, nodular, micronodular, infiltrativo, fibroepitelial y con diferenciación anexial según la clasificación de la OMS¹, mientras que otras clasificaciones incluyen variantes clínicas como el ulcus rodens, plano cicatricial y morfeiforme y variantes histopatológicas adicionales como el morfeiforme o el mixto^{5,9,10}.

Si bien el riesgo de mortalidad que acarrea el carcinoma basocelular es muy bajo y el riesgo de metástasis menor a 1 por cada 10000^{1,5}, su potencial destructivo local no es despreciable, cuando germina en la proximidad de estructuras vitales como el globo ocular es necesario erradicarlo completamente a través de métodos que garanticen el mayor porcentaje de curación conocida, esto es, la cirugía convencional con control de márgenes post-quirúrgicos; por el contrario aquellos carcinomas basocelulares de bajo potencial de recidiva tumoral y de destrucción local permiten abordajes terapéuticos variados con métodos que no requieren control histológico posterior como la criocirugía con o sin saucerización previa, el doble electrocuretaje y la utilización de agentes tópicos o intralesionales^{1,5,6,9}.

1.1 Epidemiología

Los tumores de origen queratinocítico constituyen aproximadamente el 90% de todos los tumores malignos de origen cutáneo y dentro de estos el carcinoma basocelular es el más frecuente presentándose en el 70 % de los casos¹. Este grupo de tumores representa un problema de salud pública a nivel mundial pese a su baja mortalidad, dada su alta morbilidad y el consumo de recursos financieros durante su manejo. Si bien el

costo por paciente afectado es significativamente menor que otros cánceres, su elevada incidencia los pone muy por encima cuando de cifras globales se trata, en Estados Unidos, por ejemplo, se convirtió en el quinto cáncer más costoso para el año 2006^{1,2}, es difícil calcular dicho impacto económico en Centroamérica y Suramérica ya que se presenta un subregistro importante en países como Colombia, Argentina Perú o Brasil o una ausencia total de registro en países como Venezuela y Uruguay^{3,11}

A nivel mundial Australia tiene la mayor incidencia de cáncer de piel no melanoma con cifras de 1%-2% por 100,000 personas por año; en los países bajos se llevo a cabo un estudio que demostró un alarmante incremento del 7% por año entre 1991 y 2007; en los Estados Unidos la incidencia en el 2008 era cercana a 3.69 millones, incrementándose casi el doble con relación con la última década¹³.

En cuanto a Latinoamérica, el informe de Incidencia de Cáncer en los cinco continentes de la Agencia Internacional para la investigación en Cáncer, la Organización Mundial de la Salud y la Organización Internacional de Registro del Cáncer de 2007³ señala la mayor incidencia de carcinoma basocelular en Brasil con 149 casos por 100000 habitantes hombres y 137 casos por 100000 habitantes mujeres y la menor incidencia en Argentina con 12,9 casos por 100000 habitantes hombres y 9,5 casos por 100000 habitantes mujeres^{3,11}.

En Colombia se inicio el registro de cáncer de piel no melanoma en 1960 en la ciudad de Cali el cual ha persistido en los informes posteriores de la Agencia Internacional para la investigación en Cáncer^{3,11}, en el 2011 se publicó un estudio de incidencia de cáncer de piel entre los años 2003 y 2007 con base en registros nacionales de diversa índole, en dicho estudio se concluye que la tasa estimada de cáncer de piel en Colombia pasó de 23 casos por cada 100.000 habitantes en el año 2003 a 41 casos por 100.000 habitantes en 2007, la razón varones :mujeres fue de 1,2:1, la tasa por franjas de edad se duplicó por encima de los 60 años y los departamentos con la mayor incidencia fueron Bogotá D.C., Antioquia, Cundinamarca y Boyacá. De acuerdo a esto la incidencia esperada de cáncer de piel en Colombia para el año 2020 es de aproximadamente 102 casos por 100.000 habitantes¹².

El cáncer de piel no melanoma se constituye entonces, y a través de múltiples estudios a nivel mundial, como una epidemia que requiere intervención tanto desde la prevención primaria como en la generación de estrategias de manejo que disminuyan los costos de tratamiento y rehabilitación^{12,13}.

1.2 Fisiopatogenia

La radiación ultravioleta se ha implicado como factor principal en la génesis del carcinoma basocelular, por el efecto deletéreo que ejerce sobre el ADN las células queratinocíticas de la piel, pero se requiere además una respuesta defectuosa del huésped a dicha radiación para que se generen los eventos que determinarán la aparición del tumor^{5,14}.

La exposición a la radiación ultravioleta B (en el espectro de 290 – 320nm) induce la formación de enlaces covalentes entre las bases pirimidínicas generando fotoproductos como dímeros de ciclodipirimidina y lesiones que, de no ser reparadas, se tornan mutagénicas; existen además polimorfismos de diversos genes fuertemente asociadas a un incremento en la susceptibilidad a la radiación UV y a determinado fenotipo en el individuo, tal es el caso del gen del receptor de melanocortina 1 (MC1R), asociado a aumento del riesgo de carcinoma basocelular hasta 3,59 veces y a la presencia de más de un tumor, el riesgo conferido por este gen tiende a ser mayor en los fototipos oscuros^{14,15}.

Mutaciones en los genes supresores tumorales p53 y PTCH, también como consecuencia de la radiación ultravioleta, dan como resultado proteínas truncadas que carecen de la capacidad reparadora de la proteína normal y elevan el riesgo de carcinogénesis, se ha postulado que este factor puede contribuir al desarrollo de carcinoma basocelular en individuos jóvenes. Otro factor etiológico es la presencia de polimorfismo de genes implicados en la reparación de la escisión de nucleótidos causada por la radiación UV, otros autores sugieren el rol del complejo de reparación del rompimiento de doble cadena y de alteraciones de genes tales como E185Q en la proteína p95^{1, 14, 15,16}.

1.3 Factores de riesgo etiológicos

1.3.1 Factores exposicionales

La radiación ultravioleta proveniente de la luz solar es el factor más relevante implicado en la etiología del cáncer de piel no melanoma, es por esto que la mayoría de los tumores se desarrollan en la piel fotoexpuesta de cabeza y cuello⁵. Mientras que la aparición de carcinoma escamocelular parece estar ligada con la exposición acumulativa, la relación entre exposición y desarrollo de carcinoma basocelular parece ser más compleja, se destacan la exposición recreacional durante la infancia y la adolescencia, mientras que la exposición intermitente intensa genera el mismo riesgo que un grado similar de exposición continua^{16,17}.

El riesgo derivado de la exposición a arsénico a través de agua contaminada ha sido estudiado en poblaciones del suroeste de taiwan desde 1960, este riesgo se comparte con tumores de órganos sólidos como vejiga y pulmón pero no con melanoma^{17,19}.

1.3.2 Características físicas

Algunas características fenotípicas del sujeto son factores de riesgo independientes para el desarrollo de carcinoma basocelular, son estas el cabello rubio o rojizo, los ojos de color azul o verde y la piel blanca^{16,17}. En nuestro concepto, en Colombia tenemos una gran mezcla de razas y encontramos pacientes con piel oscura pero ojos claros y que refieren intolerancia a la exposición solar (se queman con facilidad). Por este motivo y por la carencia de estudios raciales y su correlación con el cáncer de la piel que no se pueden emitir conceptos precisos para nuestra población.

1.3.3 Genodermatosis

Existen múltiples enfermedades hereditarias con predisposición al cáncer de piel no melanoma. El síndrome de Gorlin Goltz es autosómico dominante, presenta mutación en los genes PTCH1 y PTCH2, y se caracteriza por la presencia de múltiples carcinomas basocelulares a edad temprana. En el síndrome de Rombo el gen mutado se desconoce, se cree que el daño involucra vías de reparación del ADN y del ciclo celular, los tumores se desarrollan en la edad adulta aunque su aparición está influenciada por factores

exposicionales. El síndrome de Bazex-Dupre-Christol es una enfermedad dominante ligada a X, presenta múltiples carcinomas basocelulares después de la primera década aunque se han reportado casos de tumores en menores de 6 años. En el xeroderma pigmentoso, heredado en forma autosómica recesiva, existe una mutación en genes que codifican proteínas involucradas en las vías de reparación de la escisión de nucleótidos, se caracteriza porque aparecen múltiples carcinomas escamocelulares y basocelulares en individuos fotoexpuestos a una edad promedio de 8 – 9 años, el riesgo de malignidad cutánea en esta patología se incrementa 1000 veces comparado con a población general^{18,19}.

1.3.4 Inmunosupresión

Los estados que producen inmunosupresión crónica como los derivados del manejo de pacientes trasplantados, enfermedades reumatológicas, enfermedades autoinmunes y SIDA se han establecido como factores de riesgo para la aparición de cáncer de piel no melanoma, contrario a lo que ocurre en la población general, en la cual la relación carcinoma basocelular: carcinoma escamocelular es 4:1, en este subgrupo la relación es de aproximadamente 1:2, se cree que el virus del papiloma humano está involucrado en la mayor incidencia de este tipo de cáncer. La prevalencia de cáncer de piel de origen queratinocítico aumenta con la duración de la inmunosupresión^{17,19}.

1.4 Características clínicas

El carcinoma basocelular puede originarse en cualquier sitio pero es más frecuente en áreas fotoexpuestas de cabeza y cuello, su incidencia aumenta con la edad siendo poco común antes de la cuarta década de la vida^{5,19,20}. Existen 6 tipos principales de carcinoma basocelular según las características clínicas:

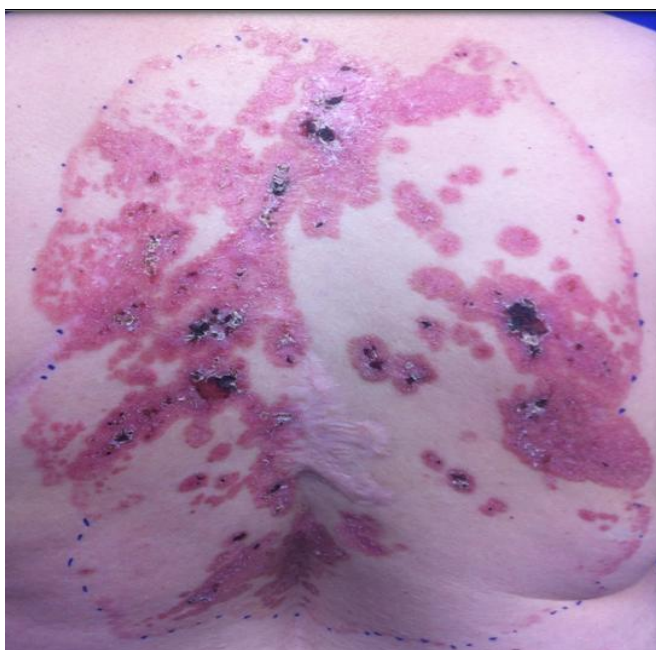
- **Nodular:** es la forma clásica, constituido por una pápula o nódulo de bordes bien definidos, superficie lisa y perlada con telangiectasias en su superficie, puede presentar ulceración o costra central^{5, 19}

Figura 1. Carcinoma basocelular nodular en vertiente nasal izquierda. Imagen del atlas personal del autor.



- **Superficial:** se presenta como un parche o una placa descamativa, eritematosa, con un borde que puede ser perlado y ulceraciones o costras en su superficie, se presenta comúnmente en el tronco ^{5,19,20}.

Figura 2. Carcinoma basocelular superficial. Lesión en dorso de 33 x 35cm. Imagen del atlas personal del autor.



Los tipos nodular y superficial pueden contener pigmento melánico que genere coloración marrón, azul o negra a la lesión ¹⁹.

- Plano cicatricial: se observa clínicamente como una lesión con cicatriz central y borde compuesto por pequeñas pápulas periféricas⁵.

Figura 3. Carcinoma basocelular plano cicatricial. Imagen del atlas personal del autor.



- Morfeiforme: también conocido como esclerosante, fibrosante o infiltrativo. Se observa como una placa de color nacarado, indurada con bordes clínicos pobremente definidos que puede ulcerarse⁵.

Figura 4. Carcinoma basocelular morfeiforme. Imagen del atlas personal del autor.



- Ulcus rodens: es una úlcera con bordes clínicos mal definidos que pueden o no ser indurados⁵.

Figura 5. Carcinoma basocelular ulcus rodens. Imagen del atlas personal del autor.



- Terebrante: es la variante clínica más agresiva e infiltrante que invade y destruye estructuras anatómicas a profundidad ⁵.

Figura 6. Carcinoma basocelular terebrante. Imagen del atlas personal del autor.

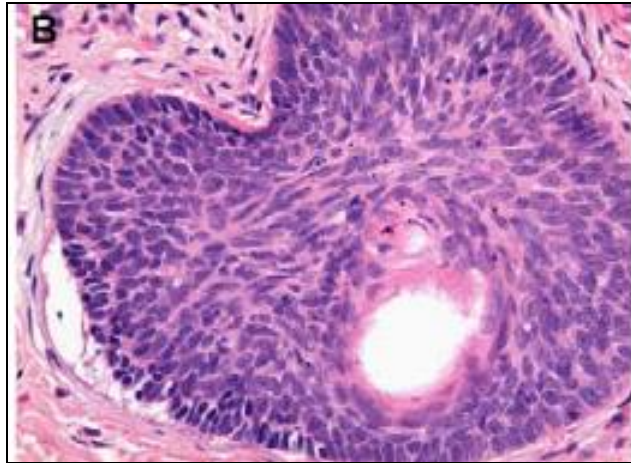


1.5 Características histopatológicas

El carcinoma basocelular presenta características histológicas que lo definen, en cuanto a su arquitectura los nidos tumorales tienen conexión clara con epidermis, sus células son basófilas con una relación núcleo – citoplasma elevada, núcleos de tamaño pequeño a mediano, ovales o elongados con cromatina condensada, tiene tasa mitótica y cuerpos apoptóticos variables, retracción entre epitelio y estroma, fibroplasia y desmoplasia estromal variable y respuesta inflamatoria conformada por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas²⁰. Puede presentar diferentes patrones histológicos que le confieren mayor o menor grado de agresividad, de acuerdo a estos se clasifica en:

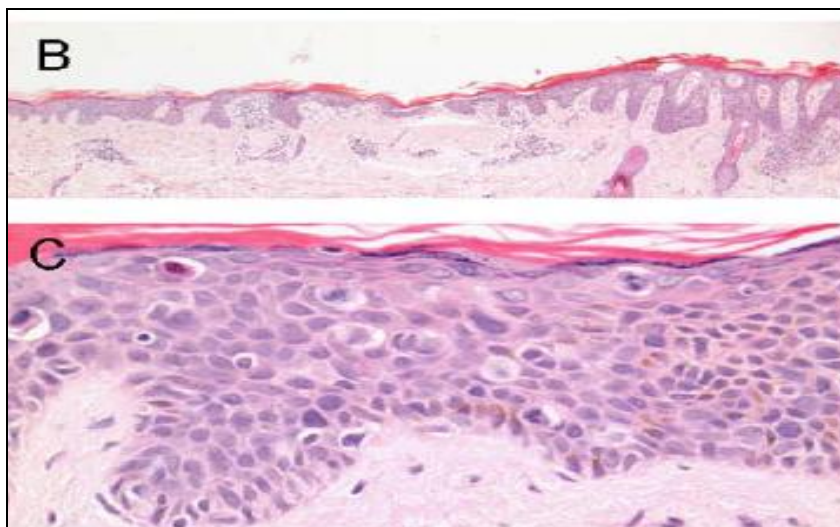
- Nodular: presenta nódulos tumorales circunscritos de diverso tamaño que se localizan en la dermis, estos nódulos se constituyen por células neoplásicas basaloides con un patrón de crecimiento expansivo, con empalizada periférica y hendidura estromal^{5,20}.

Figura 7. Carcinoma basocelular nodular, aspecto histológico²⁰



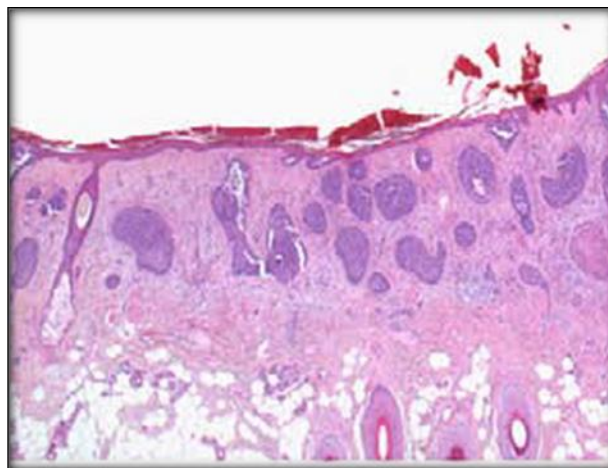
- Superficial: este tipo de tumor se caracteriza por múltiples nidos tumorales de células basaloides que se conectan con la epidermis y se extienden hasta la dermis papilar superficial, con un grosor que no supera 1 milímetro^{5,20}.

Figura 8. Carcinoma basocelular superficial, aspecto histológico²⁰.



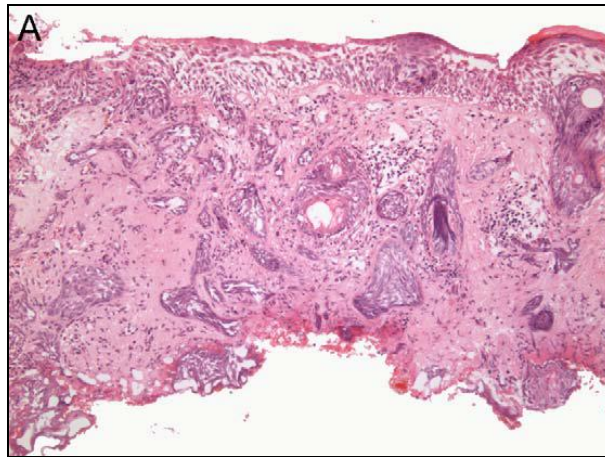
- Micronodular: son nidos tumorales pequeños, de menos de 25 células, redondeados que no presentan hendidura estromal, este tipo de tumor puede ser circunscrito o disperso^{5,20}. Dentro del protocolo de manejo del Instituto Nacional de Cancerología se considera que los tumores micronodulares circunscritos tienen un comportamiento pronóstico similar a los carcinomas basocelulares nodulares, motivo por el cual se clasifican en el subgrupo de tumores de bajo riesgo.

Figura 9. Carcinoma basocelular micronodular, aspecto histológico²⁰.



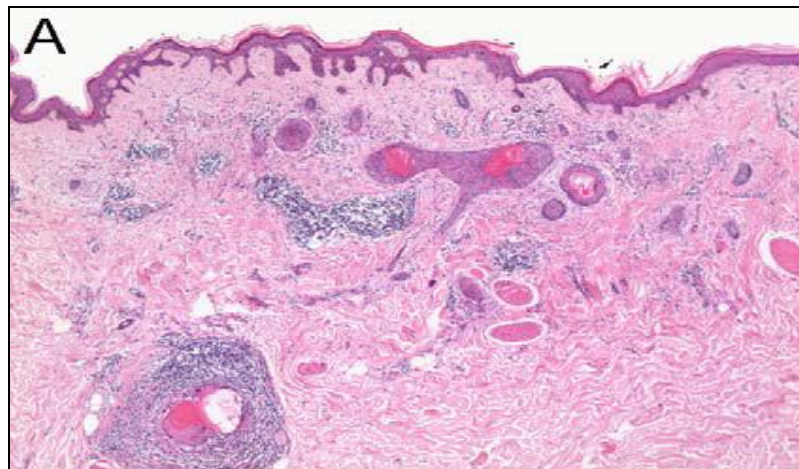
- Morfeiforme o desmoplásico: presenta islas tumorales de pequeño tamaño, alargadas y afiladas, dentro de un estroma denso, hipercelular, fibroso, esclerosante y de aspecto cicatricial, este tipo de tumor es disperso con frente de avance infiltrativo e infiltrado inflamatorio^{5,9,20}.

Figura 10. Carcinoma basocelular morfeiforme , aspecto histológico ²⁰.



- Trabecular o infiltrativo: es un tumor difuso compuesto por espículas o trabéculas elongadas e invasivas con bordes irregulares y un frente de avance infiltrativo^{5,20}.

Figura 11. Carcinoma basocelular trabecular, aspecto histológico²⁰.



- Mixto: es un carcinoma basocelular que presenta dos o más subtipos histológicos, el comportamiento depende del más agresivo de estos⁵.

1.6 Factores pronósticos

El porcentaje de metástasis en carcinoma basocelular es de 0,0028% a 0,55%, más frecuente a nódulos linfáticos regionales, seguido de hueso, pulmón e hígado¹⁹, su comportamiento biológico se relaciona tanto con sus características clínicas como con el subtipo histopatológico, lo cual permite clasificarlo en tumor de alto o bajo riesgo de recidiva tumoral y metástasis.

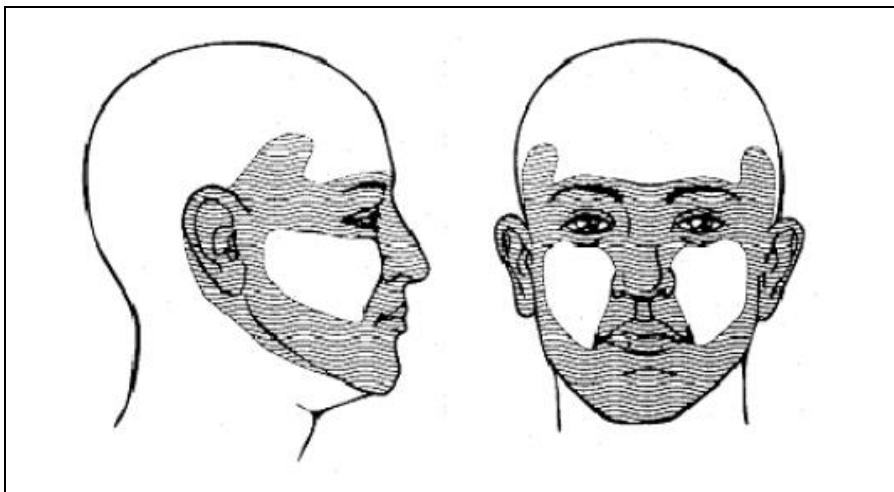
1.6.1 Factores clínicos:

- Subtipos clínicos: los tipos morfeiforme, plano cicatricial y ulcerado son de mal pronóstico por su importante extensión subclínica tanto lateral como en profundidad, el patrón terebrante es especialmente agresivo, de crecimiento rápido e invasión profunda⁵.
- Carcinoma basocelular recidivante independiente del tratamiento primario⁹, son particularmente difíciles de tratar los post radioterapia⁵.
- Tiempo de evolución prolongado: por el mayor riesgo de extensión tumoral e invasión profunda⁵.
- Bordes clínicos mal definidos: se asocian a extensión subclínica importante^{5, 21}.
- Localización anatómica: según la localización anatómica definida en las guías 2012 de National Comprehensive Cancer Network, el carcinoma basocelular se clasifican en bajo, mediano y alto riesgo. Los zona de alto riesgo comprende los tumores localizados en la llamada zona H (High risk) de la cara: región centrofacial, párpados, cejas, periorbital, nariz, labios (piel y bermellón), mentón, mandíbula, piel preauricular y postauricular, oreja y sien, genitales, manos y pies. El área de mediano riesgo o área M (Medium risk) comprende mejillas, frente, cuero cabelludo y cuello, y el área de bajo riesgo o área L (Low risk) se limita a tronco y extremidades^{5,9, 21}.
- Tamaño: se consideran de alto riesgo aquellos tumores que se ubican en la zona H cuyo tamaño supera los 6 milímetros de diámetro, los ubicados en zona de

mediano riesgo de más de 10 milímetros y los tumores de más de 20 milímetros localizados en tronco y extremidades, es decir, área de bajo riesgo.

Se entiende entonces que el hecho de que un carcinoma basocelular se ubique en la zona H no lo convierte en tumor de alto riesgo, para definir el pronóstico se debe tener en cuenta además de la localización el tamaño. Es por esto que dentro de la población objeto de estudio de la presente serie no se consideró como criterio de exclusión la localización de la lesión en zona H.

Figura 12. Área Facial de Alto Riesgo⁹.



1.6.2 Factores histopatológicos:

- Patrón: el carcinoma basocelular nodular es de buen pronóstico por ser un tumor circunscrito, el superficial puede tener una extensión subclínica lateral importante pero no en profundidad, los tipos micronodular no circunscrito, morfeiforme y trabecular tienen un patrón de crecimiento infiltrante y extensión subclínica lateral y en profundidad importante^{5,9}.
- Dispersión y frente de avance: los tumores circunscritos, es decir compuestos por una masa de células compacta, con bordes laterales y profundos bien definidos, se asocian a un buen pronóstico, si los lóbulos tumorales están muy separados entre sí con límites laterales y profundos mal definidos, es decir difusos, es considerado un tumor de mal pronóstico⁵.

- Nivel de infiltración: cuando el tumor ha alcanzado en profundidad el tejido graso, periostio o pericondrio se considera de mal pronóstico⁵.
- Invasión perineural: esta característica tumoral denota alto riesgo de agresividad y recurrencia^{5,9}.

Por lo anterior se considera de alto riesgo todo aquel carcinoma basocelular que presente por lo menos una de las características de alto riesgo.

1.7 Consideraciones Generales sobre el Tratamiento

El objetivo del manejo del carcinoma basocelular es la cura oncológica y la máxima preservación de la función y la estética, cada paciente es particular y se deben tener en cuenta sus preferencias en el momento de elegir la modalidad terapéutica⁹.

El manejo quirúrgico es la opción más efectiva para lograr la erradicación tumoral en carcinoma de alto riesgo, en pacientes de bajo riesgo existen diferentes alternativas no quirúrgicas que deben ser consideradas cuando la resección está contraindicada o no es práctica.

En el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia el protocolo de manejo para cáncer de piel requiere que el cien por ciento de los pacientes con dicho diagnóstico se sometan a la evaluación por parte de la junta médico quirúrgica del servicio de dermatología oncológica de la institución. En este proceso se revisan tanto los factores clínicos como los histológicos, por medio de la observación directa de las placas de tejido, en conjunto con el reporte generado por el servicio de patología del instituto y se clasifica el tumor según su riesgo de recidiva para determinar el enfoque terapéutico apropiado .

En general el tratamiento se puede dividir en métodos con y sin control histológico de los márgenes.

1.7.1 Métodos con control histológico de los márgenes:

1.7.1.1 Cirugía micrográfica de Mohs

Es la opción de tratamiento en carcinoma basocelular invasivo, de gran tamaño, resecado de forma incompleta, con factores histopatológicos agresivos, para aquellos recurrentes, con invasión perineural, mal delimitados clínicamente y para los tumores localizados en áreas donde es imprescindible conservar tejido sano^{5,9}. Con la cirugía micrográfica de Mohs se logran porcentajes de curación a cinco años de 99% en tumores primarios y de 94,4% a 95% en recurrentes^{5,19,21}.

1.7.1.2 Cirugía convencional

Es el método de elección en pacientes con carcinoma basocelular de alto riesgo, se debe realizar cierre primario, por segunda intención o mediante injerto y evaluación posoperatoria de márgenes⁹. La curación a cinco años para tumores primarios es de 98%²¹. En lo referente a su tamaño, la curación en tumores de cabeza de menos de seis milímetros es de 97% en comparación con 92% en lesiones de seis o más milímetros¹⁹.

1.7.2 Métodos sin control histológico de los márgenes:

1.7.2.1 Curetaje y cauterización

Se considera dentro de la primera línea de manejo de carcinoma basocelular de bajo riesgo localizado en áreas no pilosas⁹, con este método se ha reportado curación a cinco años de 95%¹⁹.

1.7.2.2 Criocirugía

Esta modalidad terapéutica se reserva para los carcinomas que pueden ser clasificados como de bajo riesgo, aunque también es una opción en pacientes que no son candidatos quirúrgicos y para el manejo paliativo de tumores de alto riesgo. No existe una estandarización del proceso en los diferentes reportes ya que algunas instituciones optan

por un solo procedimiento mientras que otras, dentro de su protocolo, describen intervenciones seriadas con intervalos variables. La criocirugía requiere adecuada capacitación y es una técnica operador dependiente. En la literatura se encuentran reportes de curación a cinco años de 95%¹⁹, mientras que otros autores describen porcentajes de curación a cinco años de 99% en estudios de 1991 y 2004²¹.

En el Instituto Nacional De Cancerología la criocirugía se efectúa en los pacientes determinados por la junta médica. Después de la anestesia local, se procede a la marcación dermatoscópica de los márgenes quirúrgicos del tumor según el subtipo histológico, para tumores nodulares se deja un margen de cuatro milímetros y para los superficiales de seis milímetros, luego se realizan dos ciclos de congelación – descongelación con spray abierto, el tiempo de congelación varía entre treinta y sesenta segundos, y el tiempo de descongelación esperado es de dos minutos, en caso de que este tiempo de descongelación sea menor se procede a la realización de un tercer ciclo de congelación. Con la criocirugía se busca que los márgenes de congelación se extiendan entre uno y dos milímetros más allá de los márgenes oncológicos marcados. Hace parte del protocolo de manejo definido por la junta que siempre que exista tumor clínicamente evidente al momento de la intervención se realice saucerización previa, buscando tratar la mínima enfermedad residual.

Es importante anotar que en el Instituto Nacional de Cancerología la criocirugía es una técnica estandarizada, que se realiza de manera consistente en todos los pacientes y siempre por el mismo operador.

1.7.2.3 Radioterapia

Es una opción indicada en pacientes con tumores localizados en sitios anatómicos de difícil acceso, para aquellos que no son candidatos quirúrgicos o para tumores irresecables^{9,19}. Con este método se ha reportado recurrencia a cuatro años de 7,5% y resultado cosmético catalogado como bueno en el 69% de los pacientes¹⁹.

1.7.2.4 Terapia tópica con imiquimod

Según la FDA se reserva para el tratamiento del carcinoma basocelular de bajo riesgo con lesiones superficiales localizadas en tronco, cuello o extremidades de adultos inmunocompetentes¹⁹. El esquema de aplicación de cinco días a la semana por seis semanas ha reportado aclaramiento histológico de 82% a las 12 semanas¹⁹.

1.8 Seguimiento

Los pacientes con antecedente de cáncer de piel no melanoma requieren seguimiento clínico con el fin de detectar tempranamente recidivas locales y nuevos tumores de piel.

Si bien el riesgo de recidiva es individual y se basa en el tipo de tumor y el manejo realizado, se ha determinado que el primer año posterior al tratamiento de un carcinoma basocelular primario el riesgo de presentar un nuevo tumor es de 17%, este riesgo aumenta a 35% en los 3 primeros años y hasta 50% en cinco años, después de este periodo el riesgo disminuye a 18%; también se ha determinado que después de presentar un tumor de piel no melanoma la posibilidad de presentar melanoma es superior comparado con la población general ^{5,9,21}.

1.9 Prevención

La radiación ultravioleta se considera el principal factor de riesgo en el desarrollo de carcinoma basocelular, es por esto que la prevención primaria se basa en la protección solar y en la disminución de la exposición solar desde temprana edad^{5,19}, las campañas publicitarias que apuntan a este fin logran una mayor conciencia en la necesidad de protección solar pero sólo produce modificaciones conductuales transitorias¹⁹, de ahí la necesidad de que sean constantes y repetitivas.

La prevención secundaria se basa en el auto examen de piel y la consulta médica oportuna⁵.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Determinar las características clínicas de la población de pacientes con carcinoma basocelular de bajo riesgo, que han sido llevados a criocirugía en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2009 y agosto de 2012, y su comportamiento luego de la criocirugía para evaluar su respuesta clínica a dicho manejo en términos de curación y recidiva tumoral.

2.2 Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas e histopatológicas de pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular que fueron tratados con criocirugía.
- Detectar y describir la presencia de complicaciones derivadas de la intervención terapéutica en los pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular de bajo riesgo tratados con criocirugía.
- Determinar la frecuencia de cura tumoral posterior a la realización de criocirugía con base en los parámetros clínicos de seguimiento en las historias clínicas de los pacientes.
- Establecer la frecuencia de recidiva tumoral posterior a la realización de criocirugía en los pacientes con carcinoma basocelular tratados en el Instituto Nacional de Cancerología con base en los datos consignados en las historias clínicas.

3 Metodología

3.1 Diseño

Estudio descriptivo retrospectivo, tipo serie de casos. La población incluida fue tratada con criocirugía en el periodo comprendido entre enero de 2009 y agosto de 2012 en el Instituto Nacional de Cancerología.

3.2 Criterios de inclusión

Pacientes con edad mayor o igual a 18 años que consultaron al Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2009 y agosto de 2012 y fueron diagnosticados con carcinoma basocelular de bajo riesgo a quienes se les realizó criocirugía como tratamiento de primera línea.

3.3 Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de Genodermatosis y aquellos con criocirugía realizada como tratamiento paliativo.

3.4 Definición y tipo de las variables

Edad (variable cuantitativa discreta): Edad en años al momento de realizado el procedimiento terapéutico.

Sexo (variable cualitativa nominal).

Tipo de asegurador de salud (variable cualitativa categórica): tipo de aseguramiento en el cual se encuentra vinculado el sujeto a investigación ya sea contributivo, subsidiado, particular, no asegurado o régimen especial.

Asegurador de salud (variable cualitativa categórica nominal): Nombre de la empresa promotora de salud en la cual se encuentra afiliado el sujeto.

Sitio de vivienda actual (variable cualitativa categórica nominal): Lugar en el cual los sujetos se asientan en el momento del estudio.

Número de tumores (variable cualitativa continua): Cantidad de tumores por paciente intervenidos con criocirugía.

Localización (variable cualitativa categórica nominal): Sitio donde se localiza la lesión. Se define: *Cabeza zona H (high risk)*: Como el área comprendida en la región facial central, párpados, cejas, periorbital, nariz, piel de labios y bermellón, mentón, mandíbula, preauricular, postauricular, pabellón auricular, sien, genitales, manos y pies. *Cabeza zona M (medium risk)*: Como el áreas de mejillas, frente, cuero cabelludo y cuello. *Zona L (low risk)*: Tronco y extremidades.

Tamaño del tumor (variable cualitativa categórica ordinal): Medida en milímetros de la lesión, tomando la mayor longitud de esta.

Tipo histológico (variable cualitativa categórica nominal): Patrón histopatológico descrito en el reporte de patología del Instituto Nacional de Cancerología.

Saucerización (variable cualitativa categórica dicotómica): Obtención de una biopsia de piel por afeitado, inmediatamente anterior a la criocirugía.

Fecha del tratamiento: Fecha en la cual se realizó la criocirugía.

Curación clínica (Variable Cualitativa Categórica Dicotómica): Desaparición de los signos clínicos que sugieran tumor durante el tiempo de seguimiento.

Fecha de curación: se toma la fecha de la última consulta a la que el paciente asiste en la cual hay evidencia de curación clínica.

Recidiva tumoral (Variable Cualitativa Categórica Dicotómica): Hallazgos clínicos e histológicos que indiquen reaparición de la lesión tumoral en el sitio previamente tratado.

Fecha de recidiva: fecha del diagnóstico histopatológico que evidencia recidiva tumoral.

Complicación (Variable Cualitativa Categórica Nominal): cualquier Hallazgo clínico durante las consultas de control del sujeto que sugiera un resultado no deseado para el paciente o medico tratante.

Secuelas (Variable Cualitativa Categórica Nominal): se evaluó la Temporalidad de la complicación sea o no permanente.

3.5 Recolección de datos

Se realiza una revisión de las historias clínicas que cumplen los criterios de inclusión y se diligencia un formulario en donde se registra la información de las variables ya anotadas, posteriormente la información será verificada nuevamente por una persona ajena al grupo de investigación confrontando los datos de las historias clínicas con los datos recolectados para detectar posibles errores, esta información se lleva a una base de datos en Excel® para su respectivo análisis bioestadístico.

3.6 Análisis de los datos

La información será analizada y presentada de forma descriptiva, gráfica y tabular. El análisis descriptivo se realizará mediante medidas de frecuencia absoluta y relativa en el caso de las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se resumirá la información con medidas de tendencia central (promedios o medianas) y medidas de dispersión (desviaciones estándar o rangos) según corresponda a la normalidad en la distribución de cada variable. Se validará el supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilks y la evaluación de la kurtosis y el grado de apuntalamiento de las variables cuantitativas. No se realizarán análisis multivariados con la información encontrada.

La información clínica e histopatológica será tabulada por la presencia o no de recidiva. Debido a que cada paciente puede contar con dos o más tumores definidos en el protocolo, cada uno de ellos será analizados por separado según la ubicación. Se describirá la frecuencia de recaídas de los pacientes que cuenten como mínimo con un mes de seguimiento. No se realizará ningún tipo de análisis de supervivencia relacionado con recaídas dado que los pacientes no han logrado al menos cinco años de seguimiento como esta descrito en la literatura para realizar una adecuada comparación. Todos los análisis estadísticos serán realizados en el software STATA versión 11.0, registrado para el Instituto Nacional de Cancerología.

3.7 Consideraciones éticas

Según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio está considerado como investigación sin riesgo, por tratarse de revisión de datos retrospectivos en donde no habrá intervención alguna sobre los pacientes, conservando en todo momento

su anonimato. De esta forma, todos los procedimientos de la investigación serán efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico y metodológico, recayendo la responsabilidad del estudio en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo competente.

Este proyecto de investigación se presentó al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología y se respetaron los principios para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki, Informe de Belmont y legislación colombiana. Los resultados serán publicados en revistas de índole académica y científica, preservando la exactitud de los mismos y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.

4. Resultados

Se incluyeron en el estudio 105 pacientes con un total de 155 tumores, que acudieron al Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo comprendido entre enero de 2009 y agosto de 2012, con diagnóstico de carcinoma basocelular de bajo riesgo, que fueron tratados con criocirugía como primera opción terapéutica.

4.1 Características demográficas

La mayoría de los pacientes eran mujeres (64,8%), quienes tenían una edad promedio de 67,6 años, cuatro años superior a la edad promedio entre varones, se observó un diagnóstico de carcinoma basocelular más temprano en hombres con una edad mínima de 26 años vs 34 años en mujeres, mientras que la edad máxima al momento de diagnóstico varió sólo por 3 años siendo mayor en las mujeres (91 vs 88 años).

Figura 13. Distribución de los pacientes por sexo.

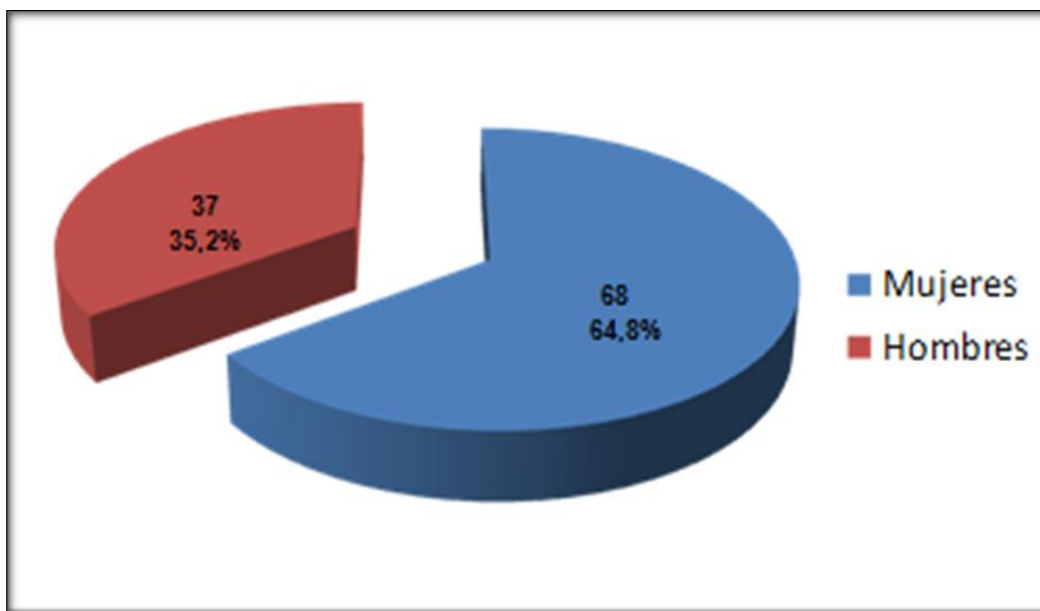
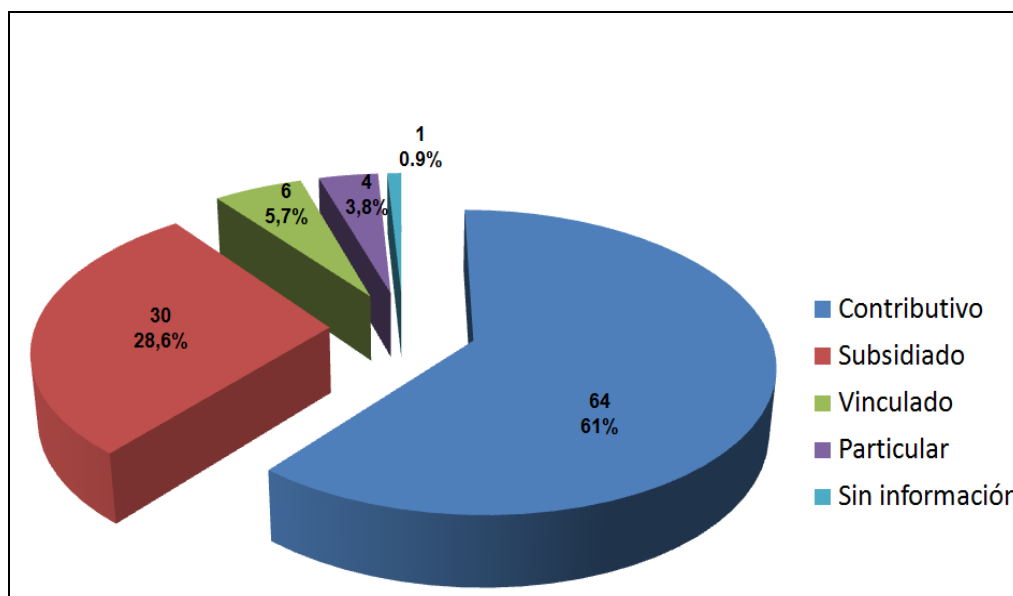


Tabla 1. Distribución de los pacientes por edad.

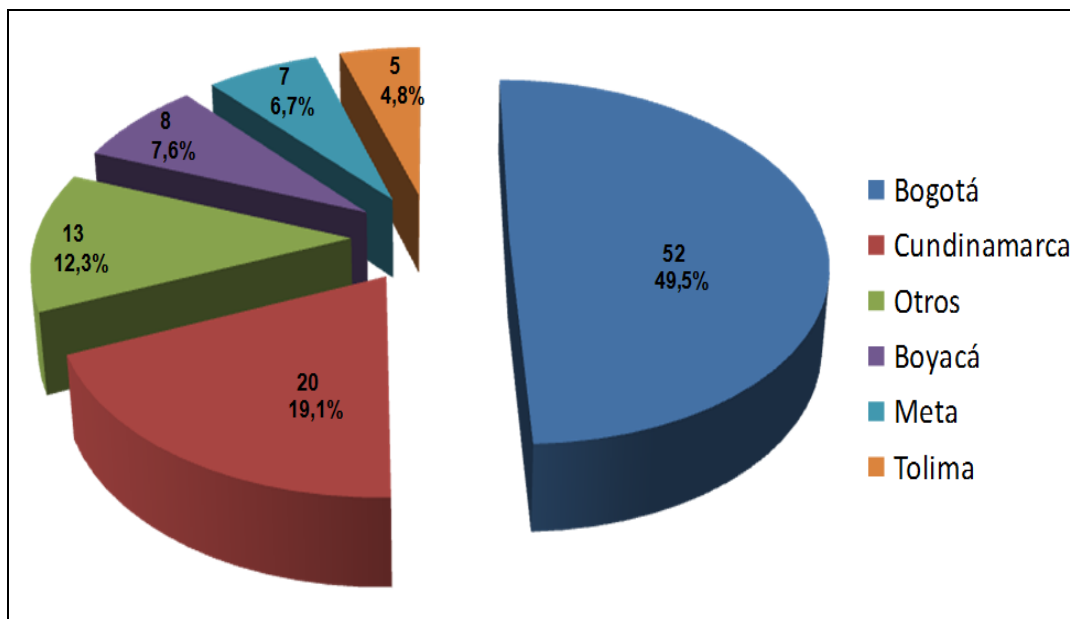
	Número de casos	Edad Promedio	Desviación estándar	Mínima	Máxima
Hombres	37	63	12,7	26	88
Mujeres	68	67,6	11,7	34	91

Se estudió el tipo de aseguradora en salud encontrando que la mayoría de los pacientes pertenecían al régimen contributivo (61%), seguido por los pacientes del régimen subsidiado (28,6%), los vinculados (5,7%), los que acudían al instituto de forma particular (3,8%) y finalmente un pequeño porcentaje que no poseía información referente a su afiliación (0,9%).

Figura 14. Distribución por tipo de aseguradora en Salud

En cuanto a la procedencia, la mitad de los pacientes fueron derivados de la ciudad de Bogotá, seguidos por departamentos pertenecientes a la región cundiboyacense territorio cubierto por el instituto Nacional de Cancerología (Cundinamarca 19,1%, Boyacá 7,6%), y en menor porcentaje de otros departamentos como Meta (6,7%) y Tolima (4,8%).

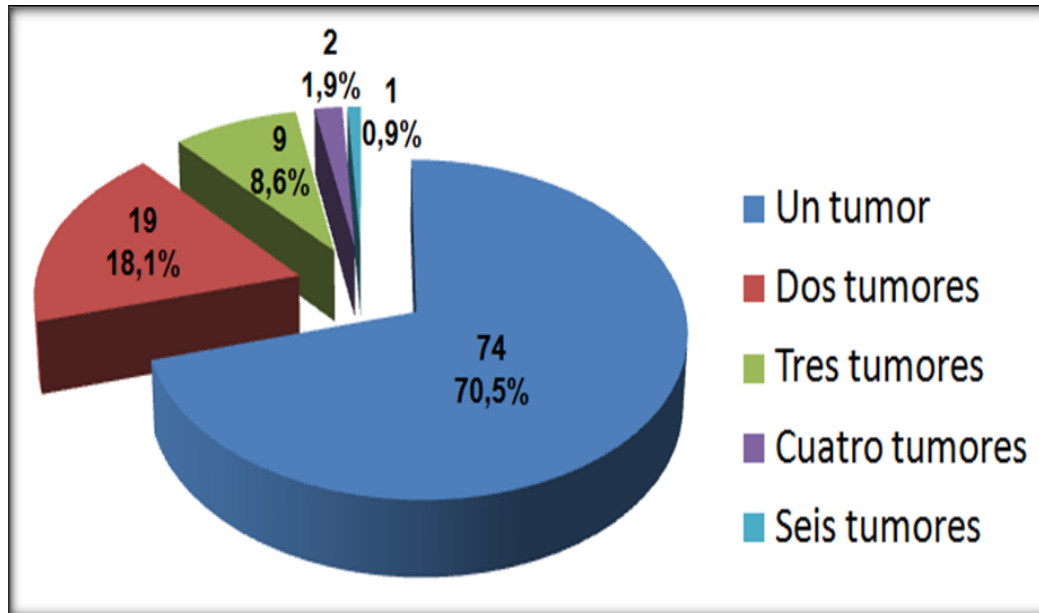
Figura 15. Distribución de los pacientes según procedencia geográfica.



4.2 Características clínicas e histopatológicas

Teniendo en cuenta que casi la tercera parte de los pacientes presentó más de un tumor diagnosticado como carcinoma basocelular, se decidió categorizar el número de tumores en uno o dos o más tumores, con el fin de describir diferencias entre ellos. 74 pacientes presentaron un solo tumor (70,5%), 19 pacientes presentaron dos tumores (18,1%), 9 pacientes presentaron tres tumores (8,6%), dos pacientes tuvieron diagnóstico de cuatro tumores (1,9%) y un solo paciente se diagnosticó con seis tumores (0,9%).

Figura 16. Distribución de los pacientes por número de tumores.



En lo referente a localización de los tumores, en ambos grupos de pacientes el lugar principal fue la zona H de la cabeza (59,4% en total, 31,6% correspondiente al grupo de un solo tumor y 27,7% en el grupo de dos o más tumores), seguido por la zona M (21,3% en total, con el mayor porcentaje en el grupo de dos o más tumores 12,9% vs 8,4%), la zona L en tronco (16,8% correspondientes a 7,7% vs 9%) y la menor frecuencia de presentación fue en zona L en extremidades (2,6%) distribuido por mitades en ambos grupos.

Figura 17. Distribución de los pacientes por localización del tumor.

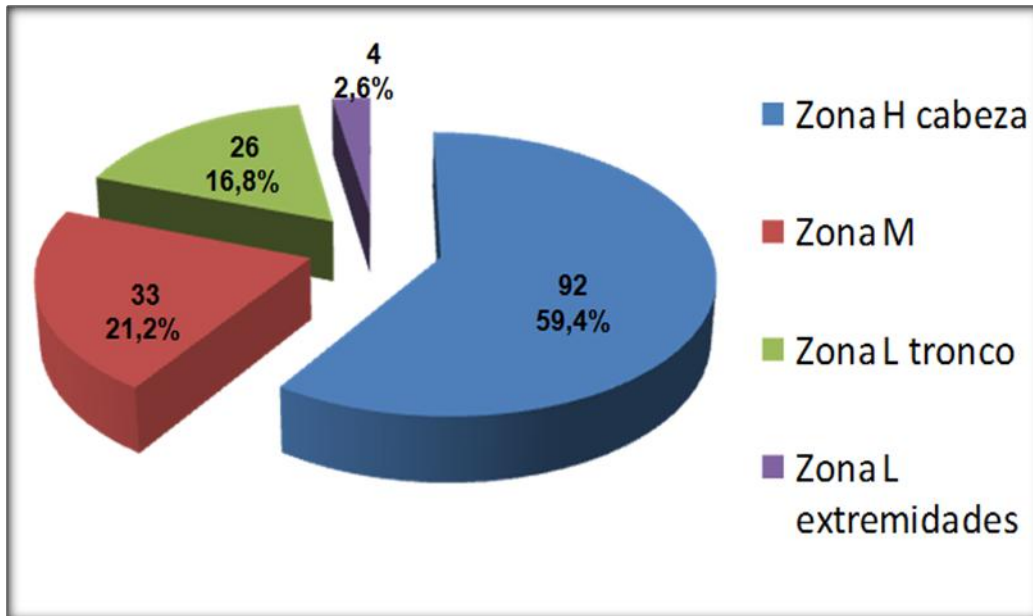


Figura 18. Distribución de los pacientes por localización del tumor, grupo de un solo tumor.

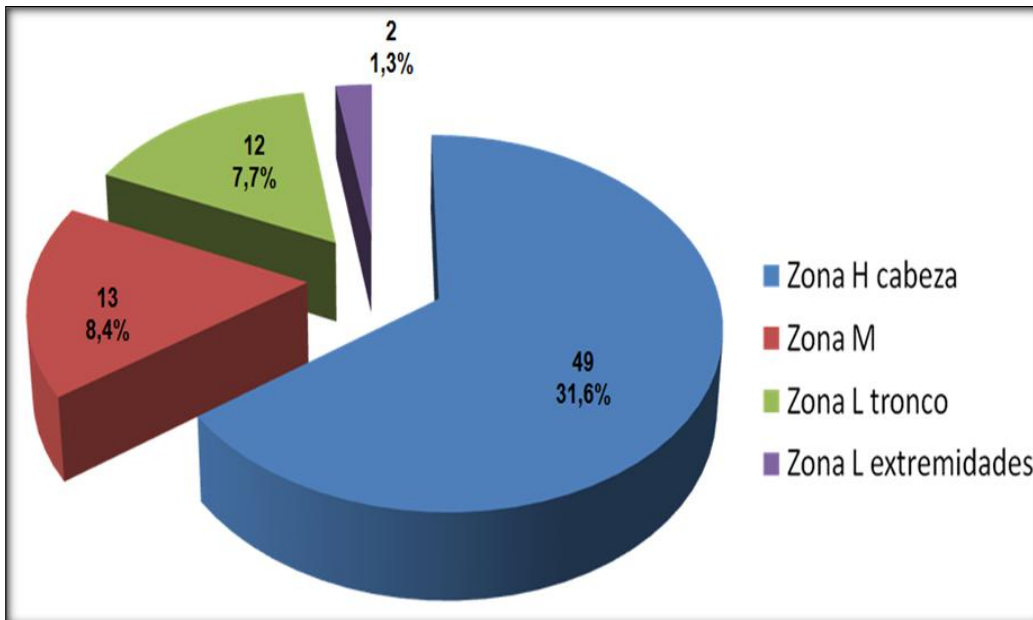
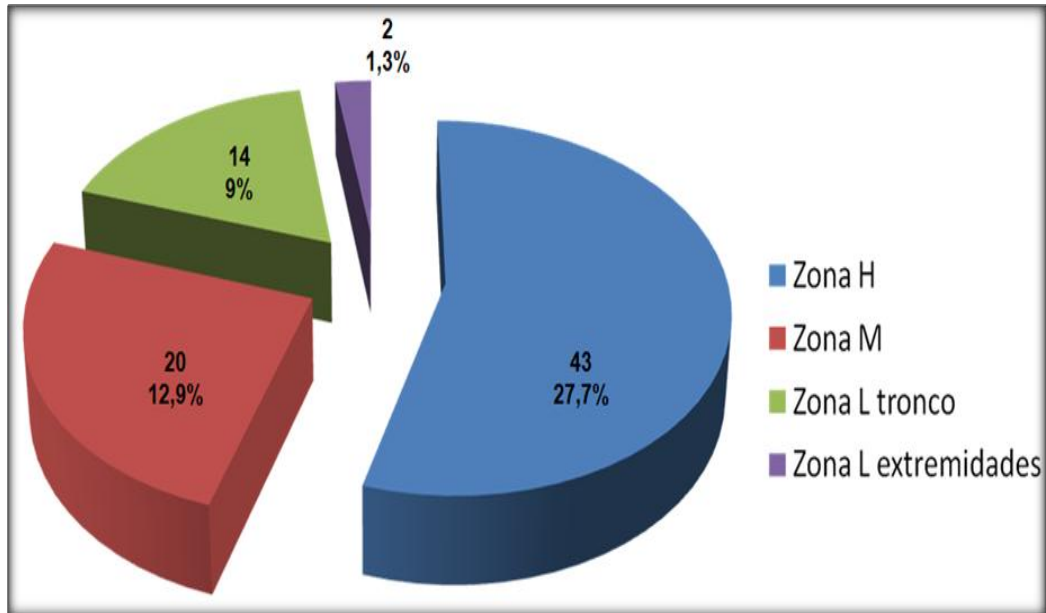


Figura 19. Distribución de los pacientes por localización del tumor, grupo de dos o más tumores.



Al revisar el tamaño tumoral se determinó que la mayoría de las lesiones eran menores a 6 milímetros y se localizaban en la zona H de la cabeza (44%) y la zona M (16%). En total el 67% de los tumores fue menor a 6 milímetros (34,2% en el grupo de un solo tumor vs 32,9% en el grupo de dos o más tumores), 20,7% presentó un tamaño entre 6 y 10 milímetros (6,5% para los de un solo tumor y 14,2% para el grupo contrario), 11% tuvo tamaño entre 11 y 20 milímetros (7,1% en los pacientes de un tumor vs 3,9% en dos o más tumores) y sólo 2 tumores de los pacientes con una lesión fueron mayores a 20 milímetros.

Figura 20. Distribución global de los pacientes por tamaño del tumor.

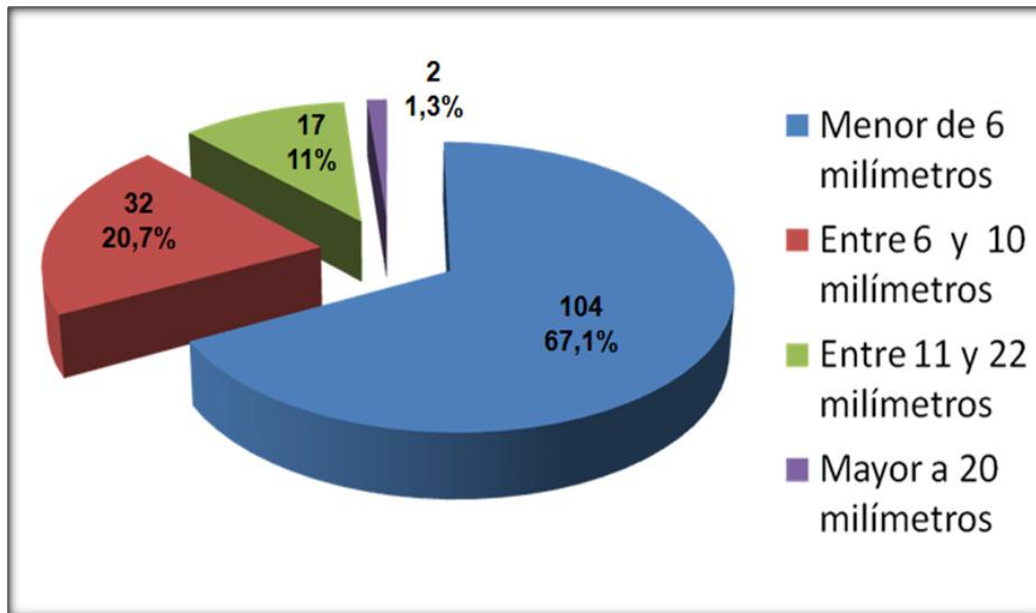


Figura 21. Distribución de los pacientes por tamaño del tumor, grupo de un solo tumor.

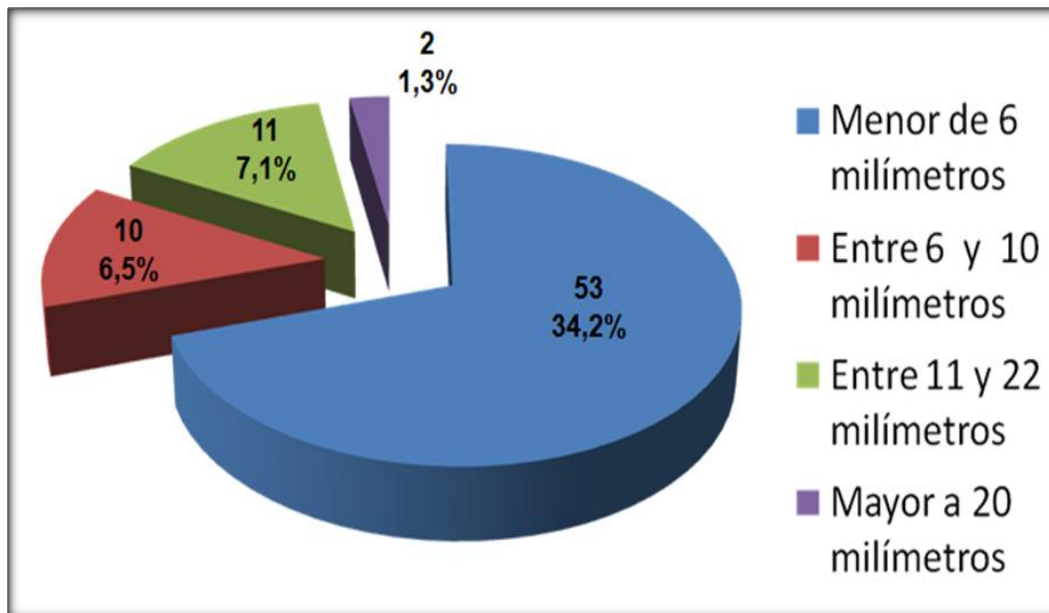
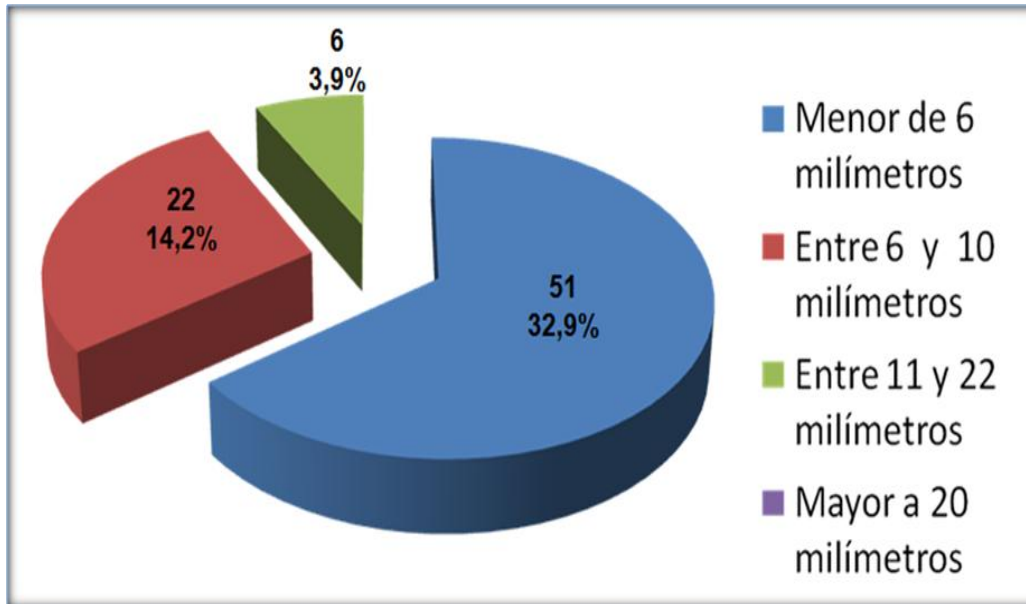


Figura 22. Distribución de los pacientes por tamaño del tumor, grupo de dos o más tumores.



En lo relativo al tipo histológico se tuvo en cuenta el reporte final dado por los patólogos del Instituto Nacional de Cancerología y el concepto de la junta médica del servicio de dermatología para la clasificación subsecuente. La mayoría de los tumores fueron nodulares (52,9%), seguido por el subtipo superficial (23,9%) y el mixto (23,2%). En el subgrupo de pacientes de un solo tumor la distribución fue: nodular 23,9% (37), mixto 12,3% (19) y superficial 12,9% (20). En los pacientes con dos o más tumores se presentaron los siguientes valores: nodular 29,1% (45), superficial 11,6% (18) y mixto 10,3% (16). La variedad micronodular circunscrito se presentó siempre en asociación a los subtipos histológicos nodular o superficial, no se encontraron tumores con este subtipo como único componente.

Figura 23. Distribución global de los pacientes por subtipo histológico.

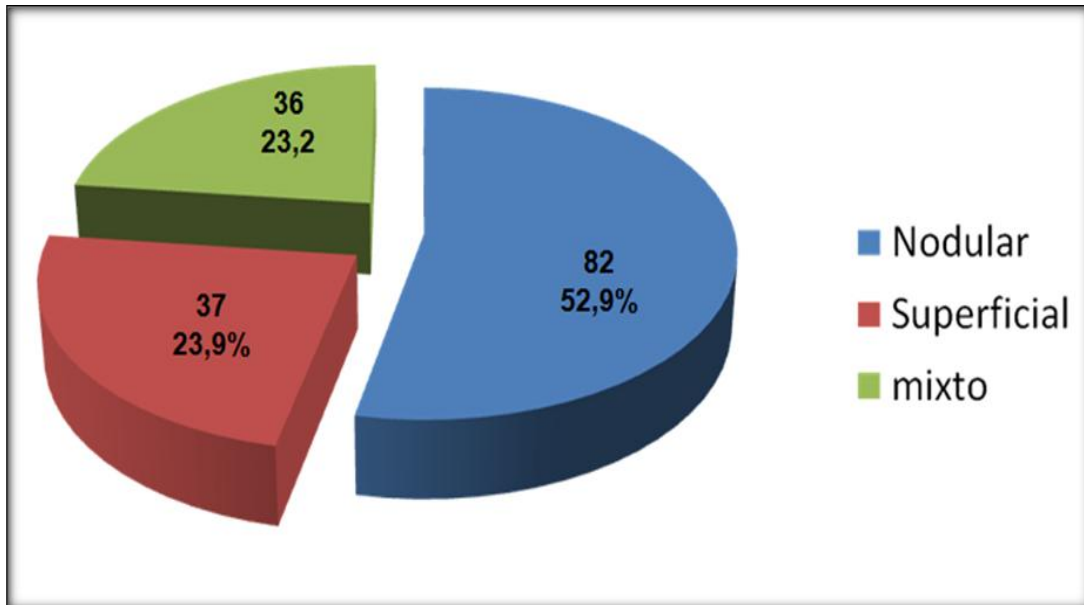


Figura 24. Distribución de los pacientes por subtipo histológico, pacientes con un tumor.

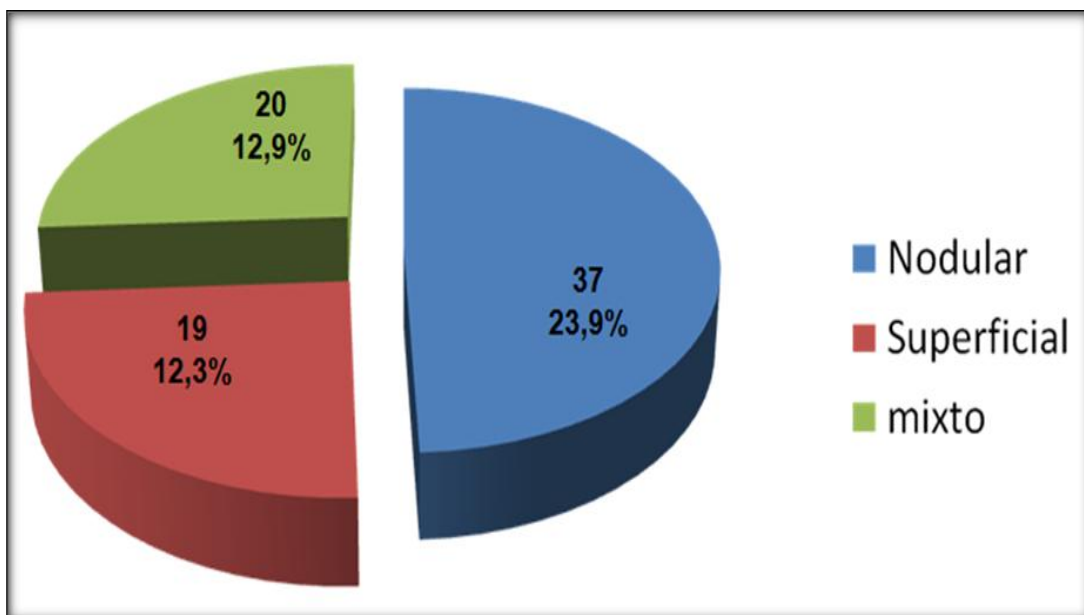
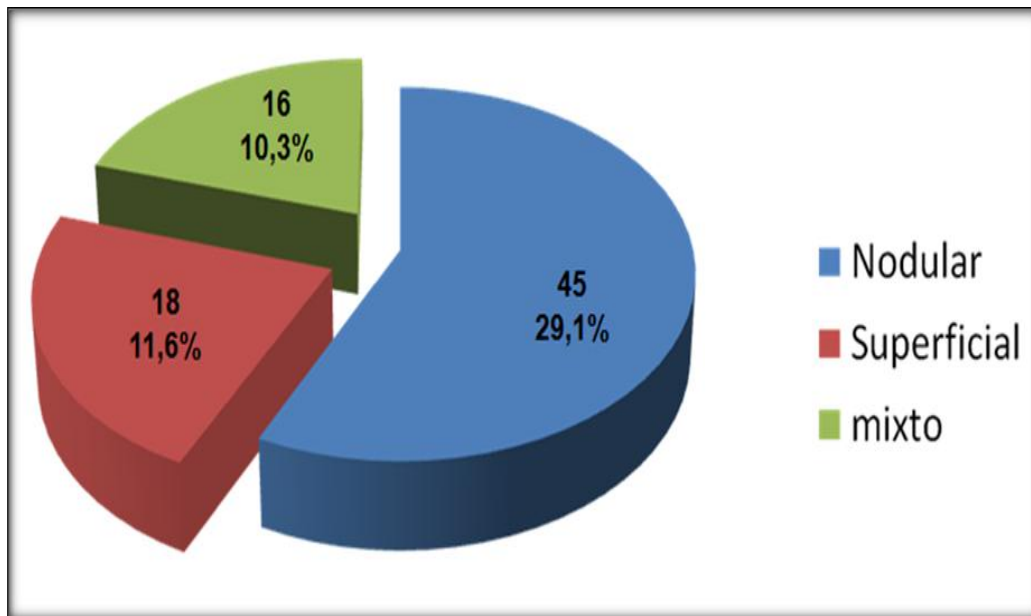


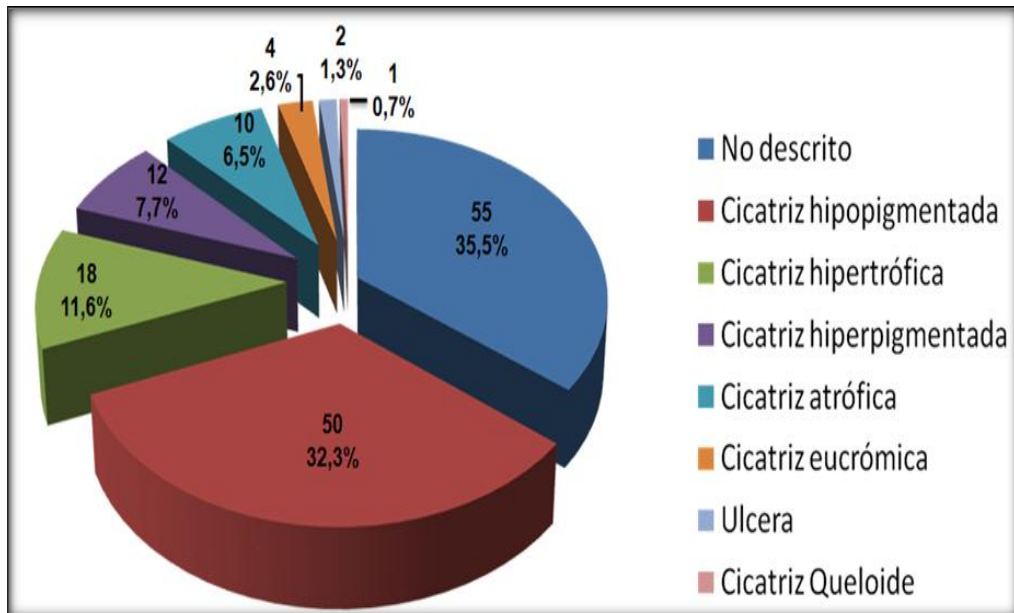
Figura 25. Distribución de los pacientes por subtipo histológico, grupo de dos o más tumores.



Al evaluar la realización de saucerización previa a la cirugía se pudo determinar que esta conducta se efectuó en la tercera parte de los casos.

Las complicaciones posteriores a la realización de criocirugía no fueron descritas en el 35,5% de los casos, de las que se consignaron en la historia clínica se encontraron en orden descendente: cicatriz hipopigmentada 32,3% (50), cicatriz hipertrófica 11,6% (18), cicatriz hiperpigmentada 7,7% (12), cicatriz atrófica 6,5% (10), cicatriz eucrómica en 2,6% (4), úlcera 1,3% (2) y cicatriz queiloide 0,7% (1), en 3 pacientes se reportaron múltiples secuelas. El 98% de las secuelas fue permanente y el 2% temporal correspondiente a los casos de úlceras.

Figura 26. Distribución de los pacientes por tipo de complicación



La curación clínica, se observó en la mayoría de los pacientes (98.7%) durante el tiempo de seguimiento. Se presentaron dos recidivas (1,3%), ambos pacientes masculinos (80 y 55 años), con diagnóstico de tumor primario en la zona H de la cabeza, ambos nodulares y de menos de 6 milímetros de diámetro, no se realizó saucerización en ninguna de las dos cirugías y la recidiva se presentó a los 518 y 679 días posteriores al tratamiento (1,4 y 1,8 años respectivamente).

Tabla 2. Características sociodemográficas de la población a estudio.

Característica		% (n)
Sexo	Hombres	35,2 (37)
	Mujeres	64,8 (68)
Edad*	Hombres	63 años (DE 12,7) (26;88)
	Mujeres	67,6 años (DE11,7)(34;91)
Tipo de asegurador	Contributiva	61,0 (64)
	Subsidiada	28,6 (30)
	Particular	3,8 (4)
	Vinculado	5,7 (6)
	Sin información	0,9 (1)
Sitio actual de vivienda	Bogotá	49,5 (52)
	Cundinamarca	19,1 (20)
	Boyacá	7,6 (8)
	Meta	6,7 (7)
	Tólima	4,8 (5)
	Otros	12,3 (13)
Número de tumores	1	70,5 (74)
	2	18,1 (19)
	3	8,6 (9)
	4	1,9 (2)
	6	0,9 (1)

* Expresada como media, desviación estándar (DE) y rango mínimo y máximo entre paréntesis.

Tabla 3. Características clínicas e histopatológicas de pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular tratados con criocirugía.

Característica		Total % (n)	Un solo tumor % (n)	Dos o más tumores % (n)
Localización	Zona H cabeza	59,4 (92)	31,6 (49)	27,7 (43)
	Zona M	21,3 (33)	8,4 (13)	12,9 (20)
	Zona L tronco	16,8 (26)	7,7 (12)	9,0 (14)
	Zona L extremidades	2,6 (4)	1,3 (2)	1,3 (2)
	<i>Total</i>	100,0(155)	49 (76)	51 (79)
Tamaño de tumor	Menor de 6 mm	67,1 (104)	34,2 (53)	32,9 (51)
	Entre 6,1 y 10mm	20,7 (32)	6,5 (10)	14,2 (22)
	Entre 11 y 20mm	11,0 (17)	7,1 (11)	3,9 (6)
	Mayor a 20mm	1,3 (2)	1,3 (2)	- (-)
	<i>Total</i>	100,0 (155)	49 (76)	51 (79)
Tipo histológico	Nodular	52,9 (82)	23,9 (37)	29,1 (45)
	Superficial	23,9 (37)	12,3 (19)	11,6 (18)
	Mixto	23,2 (36)	12,9 (20)	10,3 (16)
	<i>Total</i>	100,0 (155)	49 (76)	51 (79)
Biopsia por saucerización		30 (47)	14,2 (22)	16,1 (25)
Curación clínica		98,7 (153)	48,4 (75)	50,3 (78)
Recidiva tumoral		1,3 (2)	0,7 (1)	0,6 (1)

Tabla 4. Complicaciones y secuelas de pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular tratados con criocirugía.

Característica		Total % (n)
Complicaciones	No descrito	35,5 (55)
	Cicatriz hipopigmentada	32,3 (50)
	Cicatriz hipertrófica	11,6 (18)
	Cicatriz hiperpigmentada	7,7 (12)
	Cicatriz atrófica	6,5 (10)
	Cicatriz eucrómica	2,6 (4)
	Úlcera	1,3 (2)
	Cicatriz queloide	0,7 (1)
	Dos o más complicaciones	2,2 (3)
	<i>Total</i>	100,0 (156)
Secuelas	Temporal	2,0 (2)
	Permanente	98,0 (98)
	<i>Total</i>	100,0 (100)

En lo relacionado con el seguimiento de los pacientes, este se ubico en un rango de 1,7 a 58,1 meses con un promedio de seguimiento de 21,5 meses y DE de 13,4 entre los pacientes que no tuvieron recidiva, en los pacientes que presentaron recaída esta se dio a los 17 y 22 meses.

Tabla 5. Distribución de pacientes según seguimiento.

Tiempo de seguimiento	%	N
Igual o menor a un año	29,4%	45
De 12,1 a 24 meses	34,6	53
De 24,1 a 36 meses	20,3	31
De 36,1 a 48 meses	13,1	20
De 48,1 a 60 meses	4	2,6

5. Discusión

El carcinoma basocelular es el tumor de piel no melanoma más frecuente a nivel mundial, y es el cáncer más frecuente entre todos los cánceres en general en Europa, Australia, Estados Unidos y Colombia^{4,21}, su incidencia ha aumentado progresivamente en las últimas décadas hasta el punto de llegar a considerarse una epidemia inminente¹³. En Colombia la incidencia de cáncer de piel pasó de 23 casos por cada 100.000 habitantes en el año 2003 a 41 casos por 100.000 habitantes en 2007 y de acuerdo a estas cifras la proyección esperada para el año 2020 es de aproximadamente 102 casos por 100.000 habitantes¹².

En este estudio descriptivo de 105 pacientes con un total de 155 tumores catalogados como carcinoma basocelular de bajo riesgo, se encontró una mayor prevalencia en mujeres, 64,8%, con respecto a los hombres, este dato difiere de lo reportado en diversas fuentes de literatura en las cuales el carcinoma basocelular (sin discriminación por riesgo de recurrencia) es más frecuente en hombres en países como Brasil (Goiania) con 149 casos por cien mil habitantes en hombres y 137 en mujeres, Argentina (Bahía Blanca) con 12,9 en hombres y 9,5 casos por cien mil habitantes en mujeres y España (Navarra) 86,1 y 59,7 en hombres y mujeres respectivamente^{3,11}. Estos resultados reflejan los datos del último anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología⁴ en el cual de los 1273 nuevos casos de cáncer de piel, 757 fueron carcinomas de células basales y de estos 406 casos fueron mujeres (53,5%) y 351 fueron hombres (46,5).

La procedencia de la mayoría de los pacientes en la serie de casos correspondió a la ciudad de Bogotá (49,5 %, n=52), en el último anuario estadístico del instituto reportan un porcentaje menor, 20,5% de los pacientes con diagnóstico nuevo de cáncer de piel procedían de esta ciudad.

La edad de aparición del carcinoma basocelular en el presente estudio fue de 63 años en hombres (DE 12,7) , con una edad mínima de 26 y máxima de 88 años, y 67,6 años en mujeres (DE 11,7), con edades entre los 34 y 91 años. Esto demuestra una aparición más temprana en hombres y un poco más precoz que la edad de aparición típica reportada en la literatura, después de la cuarta década de la vida^{10, 14}, excepto para el carcinoma basocelular superficial que se cree más frecuente en pacientes más jóvenes¹⁴. Si se comparan estos resultados con los reportados en el último anuario estadístico del instituto⁴ se evidencia que de los 668 nuevos casos diagnosticados en hombres el 29,1% se presentó en mayores de 75 años (177pacientes) al igual que en mujeres, 212 pacientes correspondientes al 31,87%.

En cuanto a la localización del tumor se encontró una mayor incidencia de carcinoma basocelular en cabeza y cuello (59,4%), el hecho de que este sea el tumor que prevalece en el presente estudio coinciden con lo reportado en la literatura mundial en la cual se relata que aproximadamente entre 80-85% de los carcinomas basocelulares se generan en las áreas fotoexpuestas de cabeza y cuello^{1,5,7,19,21}, y con la literatura colombiana cuya incidencia en estas localizaciones es de 87,5% como fue reportado por Sanchez G. y colaboradores en el 2011²².

Teniendo en cuenta que la serie de casos se compone únicamente de pacientes con carcinoma basocelular de bajo riesgo, se encontró que el subtipo histológico más frecuente fue el nodular (52,9%), coincidiendo con la literatura en la que ubican este tipo de tumores en primer lugar, con una frecuencia entre 60 – 80%^{1,7,10,20}. El segundo lugar lo ocupó el subtipo superficial (23,9%) siendo un poco superior a lo encontrado en la literatura revisada en la cual reportan una frecuencia entre 10-15%²³, seguido por el mixto (23,2%).

Entre las complicaciones derivadas de la criocirugía, en la presente serie se encontró en primer lugar la hipopigmentación (32,3%), seguida por la cicatriz hipertrófica (11,6%), en tercer lugar la cicatriz hiperpigmentada (7,7%) seguida por la atrófica (6,5%) y la complicación menos frecuente fue la cicatriz queloide en 0,7% de los tumores. En un estudio realizado en Méjico por Guevara E. y García C. publicado en 2001⁷ se relata como consecuencia principal de la criocirugía en carcinoma basocelular la cicatriz hipocrómica con un porcentaje superior al presente, 62,1%, seguido por 5,5% de los casos que presentaron cicatriz atrófica, es interesante el hecho de que los autores de dicho estudio no catalogan estas secuelas como complicaciones sino como la respuesta esperada a la intervención. En otras series se ha encontrado que esta complicación alcanza cifras aún mayores (88%) siempre ubicándose en la primera posición en lo que a complicaciones se refiere²⁴ como se demostró en la serie de casos. Al comparar el resultado cosmético de la criocirugía con el de la cirugía convencional en múltiples series se ha determinado que es mejor en esta última^{21, 24}. Si bien en la presente serie de casos la variable como tal ha sido denominada “complicación” también es bien sabido por los autores que este tipo de reacciones son como tal eventos previsible derivados del proceso terapéutico, que se le explican al paciente previamente y son de entero conocimiento por parte del dermatólogo oncólogo tratante

La curación se observó en el 98,7% de los pacientes durante el tiempo de seguimiento, esta cifra coincide con múltiples reportes en la literatura mundial que demuestran porcentajes de curación a cinco años de 95-97%⁵, 90-98,7%⁶, >95%¹⁹ y >99%²⁵. En los dos estudios que se han realizado en países latinoamericanos se observaron cifras de curación de 97% a cinco años en Méjico⁷ y 90% a dos años en Cuba⁸. El porcentaje de curación obtenido en la presente serie de casos corresponde a un tiempo de seguimiento mínimo de 1,7 meses y máximo de 58 meses, de esta forma se puede inferir que el porcentaje de curación sería menor si el tiempo de seguimiento de todos los pacientes fuese mayor a cinco años.

Se presentaron dos recidivas tumorales (1,3%), ambos pacientes de sexo masculino con edades de 80 y 55 años, la localización de los tumores primarios fue zona H de la cabeza, como se anotó anteriormente esta zona se considera la zona de mayor riesgo de recidiva tumoral, el subtipo histológico de estos casos fue nodular y el tamaño menor de 6 milímetros, no se realizó saucerización en ninguna de las dos cirugías y la recidiva se presentó a los 518 y 679 días posteriores al tratamiento (1,4 y 1,8 años respectivamente). Estos datos difieren de la literatura en cuanto al tiempo de aparición de la recidiva, los reportes indican que el mayor porcentaje de recidiva se da en el primer año posterior al tratamiento^{1,5}, por otra parte concuerda con otras series de casos en cuanto a la localización indicando que la mayor recurrencia ocurre en tumores ubicados en la zona de alto riesgo de cabeza, 6,6% vs 0,7% en otras localizaciones (Silverman y cols), 0,86 Vs 0,44 (Griffiths y cols)⁶ y 3% vs 0% (Guevara y cols)⁷, la población del presente estudio tuvo un seguimiento promedio de 21,5 meses con rango entre 1,7 y 58,1 meses, es de esperar que si el seguimiento se prolonga en el tiempo el porcentaje de recidiva aumentará.

El presente trabajo muestra limitaciones por el hecho de ser retrospectivo, con pacientes procedentes de una institución pública y con un tiempo de seguimiento entre 1,7 y 58 meses, sus resultados no son extrapolables ya que relata la experiencia de un solo centro con un solo operador. Así mismo se debe tener en cuenta que los sujetos de estudio son de difícil seguimiento porque este depende de múltiples factores como la accesibilidad al sistema de salud y la disponibilidad de recursos económicos para asistir a las citas médicas de control. Otra limitante es que no existen estudios similares en nuestra población con los que se pueda comparar nuestro grupo.

6. Conclusiones

La criocirugía se presenta como una opción de tratamiento económica y efectiva con cifras de curación similares a las de la resección quirúrgica en pacientes con carcinoma basocelular de bajo riesgo^{5,6,7,19,25}.

En Colombia existen recursos humanos y técnicos adecuados para la realización de criocirugía en carcinoma basocelular de bajo riesgo, se requiere la estandarización de los criterios de clasificación en este tipo de tumores para permitir un adecuado acceso a esta alternativa terapéutica por parte de los pacientes.

Se observó que el diagnóstico de carcinoma basocelular se presenta incluso en menores de 30 años lo cual hace necesario plantearse estrategias de prevención primaria adecuadas para la población colombiana que deriven en una presentación más tardía de la enfermedad en las próximas décadas.

De acuerdo al seguimiento realizado y al porcentaje de recidiva reportada en el presente estudio se puede inferir que si la observación clínica de la población estudiada es mayor a los 58 meses la proporción de recidiva aumentará, de allí la importancia de continuar con la serie de casos en un futuro.

Esta serie puede servir como base para nuevos estudios prospectivos del comportamiento de los pacientes tratados con criocirugía, ya que esta se plantea como una alternativa terapéutica razonable y económica tanto para las instituciones como para los dermatólogos y sus pacientes.

Hasta donde los autores conocen este es el primer estudio realizado en Colombia acerca de las características y el curso clínico de los pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular de bajo riesgo llevados a criocirugía, se propone que con base en la población estudiada y en los resultados obtenidos se retome la misma línea de trabajo en un futuro para realizar un seguimiento a más largo plazo determinando la proporción de curación y recidiva en un periodo mayor de tiempo.

A. Formato de recolección de datos



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO



Estudio de investigación: "Caracterización y curso clínico de los pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular de bajo riesgo llevados a criocirugía en el Instituto Nacional de Cancerología, entre enero de 2009 y agosto de 2012"

FORMATO 1

1. Código del paciente: - -
2. Fecha de diligenciamiento / / (dd/mmm/aaaa)

MODULO 1. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS

3. Edad años
4. Sexo
 Masculino
 Femenino
5. Tipo de asegurador de salud
 Contributiva
 Subsidiada
 Particular
 Régimen especial
 Vinculado
 Sin información

6. Asegurador de salud _____

7. Sitio de vivienda actual
 Departamento _____
 Municipio _____

MODULO 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

8. Número de tumores _____
9. Localización
 Zona H cabeza
 Zona H otras localizaciones
 Zona M
 Zona L tronco
 Zona L extremidades



REPÚBLICA DE COLOMBIA
 MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL
 INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
 EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO



Estudio de investigación: "Caracterización y curso clínico de los pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular de bajo riesgo llevados a cirugía en el Instituto Nacional de Cancerología, entre enero de 2009 y agosto de 2012"

10. Código del paciente: -
11. Tamaño del tumor Menor de 6mm
 De 6.1mm a 10mm
 De 11mm a 20mm
 Mayor de 20mm
12. Fecha del tratamiento / / (dd/mmm/aaaa)
13. Saucerización Sí No

MODULO 3. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

14. Tipo histológico: Nodular
 Micronodular circunscrito
 Superficial
 Mixto

MODULO 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE SEGUIMIENTO

15. Curación clínica : Sí No
16. Fecha de curación / / (dd/mmm/aaaa)
17. Recidiva tumoral: Sí No
 (Si responde Sí pase a la pregunta 18, de lo contrario a la pregunta 19)
18. Si responde sí, indique fecha de diagnóstico de recidiva / / (dd/mmm/aaaa)
19. Complicación: Cicatriz hipopigmentada
 Contracción tisular
 Infección
 Cicatriz queloides
 Cicatriz hiperpigmentada
 Cicatriz eucrómica
 Cicatriz hipertrófica
 Dolor crónico
 Cicatriz atrófica
 No se describe en la historia clínica
20. Secuelas Temporal Permanente



REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO



Estudio de investigación: "Caracterización y curso clínico de los pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular de bajo riesgo llevados a criocirugía en el Instituto Nacional de Cancerología, entre enero de 2009 y agosto de 2012"

21. Código del paciente: -

22. Diligenció: -

ESPACIO PARA FIRMA Y/O SELLO DE MONITORIA INC

7. Bibliografía

1. World Health Organization. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2006.
2. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer in the United States. Arch Dermatol. 2010;146(3):283-287.
3. International Agency for Research on Cancer, International Association of Cancer Registries. Cancer Incidence in Five Continents Volume IX. Lyon: IARC Scientific Publications; 2007.
4. República De Colombia, Ministerio De Salud Y Protección Social, Instituto Nacional De Cancerología. Anuario Estadístico 2010. Bogotá: Instituto Nacional De Cancerología; 2010.
5. RuedaX, Acosta A, Aristizabal L, Fierro E. Guías de práctica clínica para el tratamiento del carcinoma basocelular. Rev Asoc Col Dermatol. 2008; 16(2): 102-117.
6. Aguayo IR, Ríos L, Jaén P. Surgical vs Nonsurgical Treatment of Basal Cell Carcinoma. Actas Dermosifiliogr. 2010;101(8):683–692.
7. Guevara E, GarcíaC. Curetaje y criocirugía en el tratamiento del carcinoma basocelular: resultado del seguimiento a cinco años. Piel. 2001; 16: 439-443.

8. Alfonso I, Rodríguez M, Arguello J, Collazo S, e cols. Criocirugía en carcinomas basocelulares múltiples. Experiencia en el Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Hermanos Ameijeiras. *Piel*. 2009; 24(5):237-40.
9. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancer, Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.1.2012. National Comprehensive Cancer Network.
10. Crowson A. N. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod. Pathol*. 2006;19 Suppl 2:127–147.
11. Serrano S, Buendía A. Incidencia del cáncer cutáneo no melanoma en los países del CILAD. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2010;38(6):219-220.
12. Sánchez G, Nova J, Castañeda Carlos, De la Hoz F. Incidencia de cáncer de piel en Colombia años 2003, 2007. *Piel*. 2011; 26:171-177
13. Matthew R, Donaldson MR, Brett M, ColdironBM. No end in sight: the skin cancer epidemic continues. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30:3-5.
14. Kyrgidis A, Tzellos TG, Vahtsevanos K, Triaridis S. New Concepts for Basal Cell Carcinoma. Demographic, Clinical, Histological Risk Factors, and Biomarkers. A Systematic Review of Evidence Regarding Risk for Tumor Development, Susceptibility for Second Primary and Recurrence. *J Surg Res*. 2010;159:545-56.
15. Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, Gordon PB, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST. Host phenotype characteristics and MC1R in relation to early-onset basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2011;132(4): 1272–1279.
16. Zhang H, Ping X, Lee P, Wu X, et al. Role of PTCH and p53 genes in early-onset basal cell carcinoma. *Am. J. Pathol*. 2001;158:381–385.

17. Ridky T. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:484-501.
18. NiKolaou V, Stratigos A, Tsao H. *Semin Cutan Med Surg* 2012;31:204-210.
19. Rubin AI, Chen EH, Tatner D. Basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:2262-2269
20. Carra RA, Taibjeeb SM, Sanders DSA. Basaloid skin tumours: basal cell carcinoma. *Curr Diagn Pathol* 2007;13:252–272.
21. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *BR J Dermatol* 2008; 159:35-48
22. Sanchez G, Nova J, de la Hoz F. Risk factors for basal cell carcinoma: a study from the National Dermatology Center of Colombia. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:294–300.
23. Lee S, Selva D, Huilgol S, Goldberg A, Leibovitch I. Pharmacological treatments for basal cell carcinoma. *Drugs*. 2007; 67(6):915–34.
24. Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ* 2004;329 (7468) 705- 709.
25. Sharquie K, Noaimi A. Basal Cell Carcinoma: Topical Therapy versus Surgical Treatment. *JSSDS* 2012; 16(2): 41-51.