

FACTORES DE RIESGO PARA CARCINOMA BASOCELULAR ESTUDIO DE CASOS-CONTROLES EN CORDOBA

ALEJANDRO RUIZ LASCANO¹, RAQUEL KUZNITZKY¹, ILIANA GARAY¹,
CRISTINA DUCASSE¹, RICARDO ALBERTINI²

¹Servicio de Dermatología y ²Clínica Médica, del Hospital Privado de Córdoba.

Resumen El carcinoma basocelular es una enfermedad compleja. Su etiología es todavía poco clara y a pesar de su frecuencia hay pocos datos sobre factores de riesgo. Nosotros evaluamos factores de riesgo potenciales para carcinoma basocelular en una población de Córdoba (Argentina). Este estudio de casos y controles incluyó a 88 casos nuevos de carcinoma basocelular, y 88 controles pareados por sexo y edad. Los siguientes factores de riesgo fueron significativos en el análisis multivariado: fototipos I, II y III, exposición solar recreativa alta después de los 20 años de edad, exposición solar alta en vacaciones en la playa y la presencia de queratosis actínicas.

Palabras clave: carcinoma basocelular, factores de riesgo, Argentina, estudio de casos-contróles

Abstract *Risk factors for basal cell carcinoma. Case-control study in Cordoba.* Basal cell carcinoma is undoubtedly a complex disease. Its etiology is still unclear and despite its frequency, there is a paucity of data on its risk factors. We assessed potential risk factors for basal cell carcinoma in a population from Córdoba (Argentina). This case-control study involved 88 newly diagnosed cases and 88 controls, matched by age and sex. The following risk factors were significant in the multivariate analysis: skin type I-II-III, high recreational sun exposure after 20 years of age, high sun exposure for beach holidays and actinic keratosis.

Key words: basal cell carcinoma, risk factors, Argentina, case-control study

El carcinoma basocelular (CBC) es un tumor maligno de la piel que, se cree, surge del folículo piloso¹. Es el cáncer más común en la población blanca mundial^{2,3,4}, y el tumor cutáneo más frecuente; representa aproximadamente el 70% de las enfermedades malignas de la piel⁵.

La mortalidad por CBC no es alta debido a su bajo potencial metastatizante; presenta una incidencia de metástasis entre 0.003% a 0.55%⁶, pero es alta la morbilidad y los costos para el sistema de salud². Es paradójico en medicina, que muchas veces condiciones raras son muy estudiadas mientras que las comunes son dejadas de lado, tal ha sido el caso del CBC⁷; a pesar de su alta frecuencia existen pocos datos sobre factores de riesgo (FR)⁸ y menos aún trabajos realizados en poblaciones sudamericanas. Además, hasta hace poco tiempo, el carcinoma espinocelular y el CBC eran estudiados colec-

tivamente como cáncer de piel no melanoma y se atribuían mayormente a la exposición solar acumulada⁷. La distribución del CBC y el carcinoma espinocelular no es la misma, el carcinoma espinocelular es más común en áreas de exposición solar intensa, mientras que el CBC lo es en áreas de exposición moderada⁹. Mientras que la luz ultravioleta ha sido aceptada como el principal FR para CBC, la relación causal es mucho menos clara que en el caso del carcinoma espinocelular¹. Esta relación entre la radiación ultravioleta y el CBC es compleja, y discutida especialmente en cuanto a los patrones de exposición solar en diferentes períodos de la vida, que se suponen críticos para el desarrollo tumoral². Estudios de casos-contróles recientes documentan una falta de asociación con la exposición solar acumulada y un riesgo aumentado con la exposición solar en etapas tempranas de la vida⁹⁻¹⁰.

Además de la exposición a radiaciones ultravioletas, factores del huésped, como color del pelo y ojos, tendencia a quemarse con el sol o pobre capacidad de bronceado también han sido asociados a mayor riesgo de CBC². En un número considerable de estudios, el riesgo atribuido a estas variables es relativamente bajo y se ha

Recibido: 11-VI-2004

Aceptado: 23-IX-2005

Dirección postal: Dra. Raquel Kuznitzky. Hospital Privado de Córdoba, Naciones Unidas 346, Barrio Parque Vélez Sarsfield, 5016 Córdoba, Argentina.
Fax: (0351) 468-8865

e-mail: raquelku@hotmail.com

sugerido que la mayoría de los pacientes con CBC no tienen marcadores fenotípicos identificables de riesgo alto⁷.

Quedan aún muchas dudas sobre FR para CBC, y existen pocos estudios sobre este tema; no encontramos ninguno realizado en Argentina en la bibliografía revisada; esto nos motivó a realizar un estudio de casos-controles sobre factores de riesgo para CBC entre los pacientes que concurren al Hospital Privado de Córdoba (Argentina). La naturaleza exploratoria del estudio genera problemas. Por ejemplo, la historia de exposición solar está basada en datos relatados por el paciente, dependiendo de la subjetividad de los mismos; el examen de los casos y controles no es ciego y puede inducir sesgos, sin embargo algunas de las observaciones son objetivas como por ejemplo el color de pelo y ojos, y el fototipo. El sesgo de la memoria es una limitación de los estudios de casos-controles que requieren completar cuestionarios detallados para evaluar la exposición solar⁷; por ejemplo, los enfermos tienen más precisión en la contestación de los cuestionarios que aquellos que no lo son. En el futuro se podrán desarrollar medidas más sensibles y objetivas de la exposición solar individual y la irradiación ultravioleta⁷; hasta entonces, este tipo de estudios son una herramienta válida para avanzar en el conocimiento de esta enfermedad.

Materiales y métodos

Realizamos un estudio de casos-controles, donde identificamos e incluimos en forma consecutiva los pacientes con CBC nuevos, confirmados histológicamente, que concurren al servicio de dermatología del Hospital Privado de Córdoba entre enero y diciembre del 2003.

Como controles, se incluyeron pacientes que consultaron en el servicio de clínica médica del mismo hospital, por motivos no relacionados, pareados por sexo y edad, sin antecedentes de cáncer cutáneo o enfermedades cutáneas que hubiesen requerido tratamiento con radiación ultravioleta o protección solar.

Para la recolección de datos se usó un cuestionario estandarizado, a llenar por médicos previamente entrenados. Tanto a los casos como a los controles se los invitaba a participar en el estudio. Las preguntas fueron: país de nacimiento de los abuelos como sustituto de etnicidad¹¹, antecedente familiar CBC, antecedente personal de CBC (sólo a los casos, ya que era un criterio de exclusión en los controles), nivel de educación (años de estudio); hábito tabáquico; y fototipo (fototipos: escala de 6 puntos basada principalmente en la capacidad cutánea de broncearse o quemarse con la exposición solar: fototipo I: se quema fácil y fuertemente y nunca se broncea, fototipo II: se quema fácilmente, se broncea mínimamente y con dificultad, fototipo III: se quema moderadamente, se broncea moderada y uniformemente, fototipo IV: se quema mínimamente, se broncea fácilmente en forma moderada, fototipo V: rara vez se quema, se broncea profusamente (marrón oscuro), fototipo VI: nunca se quema, se broncea profusamente (marrón oscuro o negro))¹²; exposición solar continua, considerada como laboral o recreativa

(deportes y/o hábitos como el bronceado, la jardinería, etc.), divididas en una escala de alta, mediana y baja; y exposición solar intermitente considerada como: historia de quemaduras solares graves (eritema intenso con ampollas) antes y después de los 20 años de edad, y semanas de vacaciones, separando la playa de otros lugares; y dividiendo también esta última en: alta, mediana y baja. Se interrogó sobre el uso de protección solar y la exposición a radiación ultravioleta de fuentes no solares (lámpara y cama solar, y fluorescentes).

En el examen se contó el número de nevos melanocíticos, de dos o más milímetros de diámetro en ambos miembros superiores entre muñeca y axila; se evaluó el color de piel con una escala de 3 grados, de acuerdo a la cara anterior del antebrazo (oscura, mediana y clara), para el color de pelo, considerado como el color natural a los veinte años de edad; se lo separó en negro o castaño oscuro, castaño, rubio y pelirrojo; y para el color de ojos en: negro o marrón oscuro, marrón y verde o azul. Se definieron a las pecas o efélides como lesiones maculares puntiformes, múltiples, color marrón claro con márgenes pobremente definidos agrupadas en cara, parte superior de tronco o brazos, que tienden a desaparecer en los meses de invierno, diferenciándolas de los lentigos que no desaparecen al suspender la exposición solar. También se evaluó al examen físico la presencia clínica de queratosis actínicas.

Análisis estadístico

La homogeneidad de distribución de casos y controles para variables categóricas se evaluó con prueba de χ^2 , ajustada con corrección de continuidad de Yates en pruebas de un grado de libertad. Para edad en escala continua, expresada como media aritmética \pm desvío estándar y rango, se aplicó test de Student (*t*) a dos colas, asumiendo varianzas homogéneas. En ambas pruebas se informaron los grados de libertad (*gl*) y significación estadística correspondientes (*p*).

Se realizó un primer análisis univariado de asociación entre cada FR y CBC, con el cálculo el color de pelo y ojos se unificó en una sola variable con tres categorías de riesgo creciente, luego de evaluar todas las combinaciones posibles.

Mediante análisis de regresión logística, sin mecanismos de selección escalonada (técnica no condicional), se calcularon los *odds ratios* ponderados (OR) e IC95% respectivos para cada factor introducido al modelo.

Para cada variable, la categoría de referencia escogida (definida como OR 1.00) fue aquella que se correspondía con el menor nivel de riesgo.

El análisis estadístico fue realizado con el *software* SPSS® 9.0 (SPSS Inc., Chicago 2001) para Windows (Microsoft®).

Resultados

El número total de pacientes que ingresaron al estudio fue de 88 casos y 88 controles. De un total de 92 pacientes con CBC, incluimos 88 (95%) al presente estudio; de los 4 que faltan, 2 se negaron a participar y 2 fueron excluidos por fallas importantes de la memoria; de los controles solo un paciente se negó a participar. La edad promedio de los casos fue de 62.9 años, y la edad promedio de los controles de 62.1 años.

Entre los pacientes con CBC, 29 (33.0%) tenían antecedentes personales de cáncer de piel. En cuanto al antecedente familiar de cáncer de piel, fue positivo para

TABLA 1.— Distribución de casos y controles de acuerdo a sexo, edad, años de educación formal y hábito tabáquico

	Casos		Controles		p
	n	(%)	n	(%)	
Sexo					
Femenino	49	(55.7)	49	(55.7)	1.000
Masculino	39	(44.3)	39	(44.3)	
Edad (años)					
25-49	11	(12.5)	13	(14.8)	0.825
50-59	17	(19.3)	16	(18.2)	
60-69	30	(34.1)	34	(38.6)	
70 o más	30	(34.1)	25	(28.4)	
Estudios (años)					
7 o menos	9	(10.2)	20	(22.7)	0.042
Más de 7	79	(89.8)	68	(77.3)	
Tabaquismo					
Nunca	44	(50.0)	48	(54.5)	0.799
Ex-fumador	31	(35.2)	27	(30.7)	
Fuma	13	(14.8)	13	(14.8)	

27 (31.4%) casos, y no estuvo presente en ninguno de los controles.

En la Tabla 1 se muestra la distribución de los 88 casos y sendos controles según sexo, edad, años de estudios y hábito tabáquico, destacándose que no se encontró diferencia entre casos y controles en cuanto a hábito tabáquico y sí una mayor proporción de individuos con más de 7 años de estudio entre los casos respecto a los controles, diferencia esta estadísticamente significativa ($p = 0.042$).

De los 88 pacientes con CBC, 78 presentaban una lesión única (88.6%) y 10 de ellos, 2 o más lesiones (11.4%).

Las características de los CBC se muestran en la Tabla 2. Dentro de las lesiones de cara (51 lesiones), 20 asentaron en nariz (39.2%), 13 en mejillas (25.5%), 8 en frente (15.7%), 5 en pabellón auricular o retroauricular (9.8%), 3 cercanos al ángulo interno del ojo (5.9%) y 2 en la zona peribucal (3.9%).

Los resultados del análisis univariado y multivariado se muestran en la Tabla 3 (ascendencia, características pigmentarias, fototipo y lesiones de piel) y en la Tabla 4 (exposición a radiación ultravioleta y protección solar).

En el modelo de regresión múltiple, sólo fototipos I, II y III, y las queratosis actínicas resultan indicadores independientes significativos de CBC; donde un fototipo III sería un factor relacionado con el aumento del riesgo para CBC hasta 10 veces, y un fototipo I-II hasta 23 veces, con referencia a un fototipo IV-V, en tanto que la presencia de queratosis actínica incrementaría el riesgo hasta 6 veces.

TABLA 2.— Distribución de las lesiones neoplásicas (n=98), en pacientes con CBC, según variante clínica y localización tumoral

Características de lesión actual	n	%
Variante clínica		
Nodular	63	64.3
Extensivo superficial	29	29.6
Morfeiforme	3	3.1
Nodular ulcerado	1	1.0
Ulcerado	1	1.0
Sin datos	1	1.0
Localización		
Cabeza y cuello	54	55.1
Cara	51	
Cuello	2	
Cuero cabelludo	1	
Tronco	29	29.6
Anterior	18	
Posterior	11	
Miembros	15	15.3
Superiores	9	
Inferiores	6	

En el análisis univariado, la historia de quemaduras solares graves antes de los 20 años de edad, una exposición solar alta por vacaciones en la playa o en otros sitios, y la exposición recreacional alta antes y después de los 20 años de edad, se asocian a mayor riesgo de CBC. Sin embargo, en el análisis multivariado, la historia de quemadura solar y la exposición recreativa antes de los 20 años y las vacaciones en otros sitios distintos a la playa pierden significación estadística; en tanto que la exposición solar alta en playa incrementaría el riesgo de CBC 6 veces, y la exposición solar alta recreativa después de los 20 años de edad lo haría casi 10 veces.

Discusión

De los resultados del trabajo, en primer lugar se pudo observar que la edad promedio de esta población estudiada no difiere de la descrita habitualmente para pacientes con CBC; sí en cambio, encontramos una mayor proporción de mujeres, y aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa, concuerda con la tendencia a un aumento en la incidencia femenina del CBC descrita en la literatura¹. Esto quizás pueda explicarse por los cambios de hábitos de las mujeres, que en las últimas décadas aumentaron su exposición solar con mayor práctica de deportes al aire libre, la moda del bronceado y compartir profesiones y trabajos con los varones, tales como arquitectura, agronomía, etc. También

TABLA 3.- Ascendencia, características pigmentarias, lesiones dermatológicas y fototipo: Distribución de casos y controles, y análisis univariado y multivariado

	Casos n (%)	Controles n (%)	OR crudo (IC95%)	OR ponderado (IC95%) [p]
Ascendencia				
Argentina y no europea	37 (42.0)	63 (71.6)	1.00	1.0
Europea (occidental)	42 (47.7)	23 (26.1)	3.1 (1.6-6.0)	1.6 (0.6-3.7)[0.327]
Europea (oriental)	9 (10.2)	2 (2.3)	7.7 (1.6-37.4)	
Color Pelo / Ojos *				
Ojos negros	16 (18.2)	57 (64.8)	1.00	1.0
Pelo castaño	44 (50.0)	23 (26.1)	6.8 (3.2-14.4)	1.5 (0.5-4.2) [0.42]
Pelo rubio	28 (31.8)	8 (9.1)	12.5 (4.8-32.6)	2.0 (0.6-6.9) [0.25]
Color de Piel				
Oscura, media	19 (21.6)	26 (29.5)	1.0	—
Clara o blanca	69 (78.4)	62 (70.5)	1.5 (0.8-3.0)	—
Pecas				
No	55 (62.5)	69 (78.4)	1.0	1.0
Sí	33 (37.5)	19 (21.6)	2.2 (1.1-4.2)	1.4 (0.5-3.6) [0.4]
Nevos				
No	59 (67.0)	68 (77.3)	1.0	1.0
Sí	29 (33.0)	20 (22.7)	1.7 (0.8-3.3)	1.8 (0.7-4.6) [0.21]
Lentigo				
Ninguno /algunos	51 (58.0)	68 (77.3)	1.0	1.0
Muchos	37 (42.0)	20 (22.7)	2.5 (1.3-4.7)	1.9 (0.7-4.7) [0.16]
Queratosis actínica				
No	46 (52.3)	79 (89.8)	1.0	1.0
Sí	42 (47.7)	9 (10.2)	8.0 (3.6-17.9)	5.8 (2.1-16)[0.000]
Fototipo				
IV-V	50 (56.8)	13 (14.8)	1.0	1.0
III	32 (36.4)	19 (21.6)	15.7 (5.7-43.4)	10 (3-34) [0.000]
I-II	6 (6.8)	56 (63.6)	35.9 (12.7-101.5)	22 (6-82) [0.000]

* La categoría "Ojos negros" supone la presencia de este color de ojos independientemente del color del pelo; en tanto que las categorías de "Pelo castaño" o "Pelo rubio", suponen la presencia de estos colores de pelo con cualquier color de ojos que no sea negro.

— Excluido del análisis.

se observa, al igual que en otros trabajos, una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a años de estudios, presentando los casos más años de educación que los controles⁸⁻¹³. Una explicación podría ser que las personas con un nivel sociocultural más alto gocen de más tiempo libre y capacidad económica para mayor práctica recreativa, deportiva y vacacional con la fotoexposición que esto implica; otra posible explicación es que personas más informadas concurren más a servicios de dermatología, y por lo tanto se les diagnostique este tumor con más frecuencia. En cuanto al hábito tabáquico, al igual que en el trabajo de Corona y col, no se encontró diferencias entre los casos de CBC y los controles².

La distribución de las variantes clínicas de este tumor cutáneo, fue similar a las de la literatura; en la distribu-

ción según los sitios anatómicos, aunque muy semejante, se observa aumento de la presentación en miembros superiores. En una revisión reciente sobre CBC, se comenta sobre un cambio en la distribución, pero hacen referencia a un incremento en tronco, y no en miembros superiores¹⁴.

En segundo lugar, en este trabajo, tanto la ascendencia europea como las características pigmentarias que incluyen color claro de ojos y pelos, presencia de pecas, lentigos, queratosis actínicas y fototipos I, II y III tienen relación con CBC en el análisis univariado; no así el color de piel clara y la presencia de nevos melanocíticos. Sin embargo, tanto la ascendencia europea como color claro de pelos y ojos, presencia de pecas y lentigos no mantienen su independencia en el análisis

TABLA 4.— Exposición a radiación ultravioleta y protección solar: Distribución de casos y controles, y cálculo del riesgo crudo y ponderado.

	Casos n (%)	Controles n (%)	OR crudo (IC95%)	OR ponderado* (IC95%) [p]
Cama solar				
No	81 (92.0)	85 (96.6)	1.00	1.0
Sí	7 (8.0)	3 (3.4)	2.5 (0.6-9.8)	1.2 (0.1-11) [0.87]
Luz fluorescente				
No	29 (33.0)	30 (34.2)	1.0	1.0
Sí	59 (67.0)	58 (65.9)	1.0 (0.6-2.0)	1.2 (0.4-2.9) [0.70]
Exposición solar profesional				
Baja	73 (83.0)	79 (89.8)	1.0	1.0
Intermedia/alta	15 (17.0)	9 (10.2)	1.8 (0.7-4.4)	2.6 (0.6-10) [0.17]
Historia QSS < 20 años				
Ninguna	43 (48.9)	75 (85.2)	1.0	1.0
Alguna	45 (51.1)	13 (14.8)	6.0 (2.9-12.4)	1.8 (0.7-4.8) [0.21]
Historia QSS ≥ 20 años				
Ninguna	60 (68.2)	68 (77.3)	1.0	1.0
Alguna	28 (31.8)	20 (22.7)	1.6 (0.8-3.1)	1.0 (0.2-3.1) [0.62]
ESV en playa				
Baja/intermedia	71 (80.7)	84 (95.5)	1.0	1.0
Alta	17 (19.3)	4 (4.5)	5.0 (1.6-15.6)	6.9 (1.3-34) [0.018]
ESV otro sitio				
Baja/intermedia	53 (60.2)	67 (76.1)	1.0	1.0
Alta	35 (39.8)	21 (23.9)	2.1 (1.1-4.0)	1.3 (0.4-3.7) [0.59]
ESR < 20 años				
Baja	36 (40.9)	50 (56.8)	1.0	1.0
Intermedia/alta	52 (59.1)	38 (43.2)	1.9 (1.0-3.5)	1.2 (0.3-5.8) [0.68]
ESR ≥ 20 años				
Baja/intermedia	44 (50.0)	76 (86.4)	1.0	1.00
Alta	44 (50.0)	12 (13.6)	6.3 (3.0-13.2)	9.5 (2.8-31) [0.000]
Protección solar				
Nunca/ocasional	77 (87.5)	82 (93.2)	1.0	1.0
Siempre	11 (12.5)	6 (6.8)	1.9 (0.7-5.5)	2.0 (0.5-7) [0.28]

* Ajustado por fototipos.

QSS: Quemaduras solares graves.

ESV: Exposición solar por vacaciones.

ESR: Exposición solar recreativa.

multivariado, mientras que fototipos I, II y III, y presencia de queratosis actínicas, se mantienen como factores de riesgo independientes para CBC en el análisis multivariado; con un riesgo de hasta 22 veces más para CBC en las personas con fototipo I y II contra aquellas con fototipo IV o V; y de hasta 6 veces más para las personas con queratosis actínicas, comparado con las que no las tienen.

Estos resultados sobre las características pigmentarias coinciden en su mayoría, exceptuando el fototipo, con los resultados del trabajo de Corona y col.² realizado sobre una población mediterránea del centro y sur de Italia, y difieren de los resultados del trabajo de Naldi y col.⁸ también llevado a cabo en el sur italiano; dos po-

blaciones que en cierta forma podrían no diferir tanto de la del presente trabajo, ya que más de la mitad de los casos y casi la mitad de los controles eran de ascendencia italiana. Los resultados de la mayoría de los estudios publicados dirigidos a investigar la importancia de las características fenotípicas, la sensibilidad al sol y los diferentes indicadores de exposición solar en el desarrollo de CBC son inconsistentes² y en un número considerable de estudios, el riesgo atribuido a estas variables es relativamente bajo, sugiriendo que la mayoría de los pacientes con CBC no tienen marcadores fenotípicos identificables de riesgo alto⁹.

Con respecto a la exposición a la radiación ultravioleta proveniente de fuentes artificiales, en este trabajo no se

encontró ninguna evidencia de que el uso de lámpara o cama solar, y fluorescente, tenga relación con la presencia de CBC; este resultado también es similar al trabajo de Corona y col. Una explicación que ellos dan a esto es que la exposición a fuentes artificiales ultravioleta es pequeña comparada con aquella proveniente del sol².

En cuanto a la exposición solar los resultados más significativos fueron: por exposición solar alta por vacaciones en la playa, 6 veces más relación, contra aquellas personas con exposición baja; y relación 9 veces mayor para personas con exposición solar recreativa alta, después de los 20 años de edad, comparado con aquellas en quienes esta exposición es intermedia o baja. Mientras que la exposición solar alta durante vacaciones en sitios distintos a la playa, la exposición solar alta recreativa antes de los 20 años de edad y la historia de quemaduras solares graves antes de los 20 años, también mostraron un aumento de la relación en el análisis univariado, pero que no se mantuvo como independiente en el multivariado. Por último, las quemaduras solares graves después de los 20 años de edad y la exposición solar profesional no se asociaron con una mayor relación de CBC, ni en el análisis univariado, ni en el multivariado.

En el presente trabajo son importantes en la génesis del CBC, tanto la exposición solar intensa esporádica (vacaciones en la playa), como la exposición solar continua y regular (recreacional), sin mayor significación para aquella que ocurre en edades tempranas de la vida. Y aunque la luz ultravioleta juega un papel importante en la causalidad del CBC, creemos que su relación precisa aún debe ser investigada, especialmente en cuanto a los patrones de exposición solar en diferentes periodos de la vida, que se suponen críticos para el desarrollo tumoral, no pudiendo concluir en la semejanza con los patrones de exposición del melanoma. Debemos también mencionar que algunas de las variables analizadas en el presente trabajo tienen intervalos de confianza muy amplios, esto puede obedecer a que el número de casos fue insuficiente para darle mayor precisión; a pesar de esta limitación creemos que sigue siendo una herramienta válida para conocer un poco más sobre esta enfermedad.

En conclusión, los cuatro factores de riesgo estadísticamente significativos para CBC en la población estudiada fueron: fototipos bajos (I, II y III), resultando éstos

una variable resumen, con el OR más alto; la exposición solar recreativa alta después de los 20 años de edad; la exposición solar alta en vacaciones en la playa; y la presencia de queratosis actínicas.

Bibliografía

1. Leffell D, Fitzgerald A. Basal Cell Carcinoma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: Mc Graw Hill, 1999, p 857.
2. Corona R, Dogliotti E, Errico M. Risk Factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population. Role of Recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1162-8.
3. Heckmann M, Zogelmeier F, Konz B. Frequency of facial basal cell carcinoma does not correlate with site-specific UV exposure. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1494-7.
4. Boyd A, Shyr Y, King L. Basal cell carcinoma in young women: An evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 706-9.
5. Weedon D, Strutton G. *Weedon. Tumores Malignos*. En: Piel, Patología. Madrid: Marbaran, 2002, p 648.
6. Robinson J, Dahiya M, Basal cell carcinoma with pulmonary and lymph node metastasis causing death. *Arch Dermatol* 2003; 139: 643-8.
7. Leman J, McHenry P. Basal cell carcinoma. Still an enigma. *Arch Dermatol* 2001;137: 1239-40.
8. Naldi L, DiLandro A, D'Avanzo B, et al. Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: Evidence from an Italian case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 446-52.
9. Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: Who, why and what can we do about it. *The Journal of Dermatology* 1995; 22: 853-7.
10. Gallagher RP, Gerry. BH, Bajdik. CD. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. *Arch Dermatol* 1995; 131: 157-63.
11. Loria D, Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. *Int J of Dermatol* 2001; 40: 108-14
12. Pathak M, Nghiem P, Fitzpatrick T. Acute and chronic effects of the sun. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: Mc Graw Hill, 1999, p 1598.
13. Svahn A, Pukkala E, Karavonen J. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol* 1999; 135: 781-6.
14. Wong M, Strange C, Lear T. Basal cell carcinoma. *BMJ* 2003; 327: 794-8.

Ce que l'on conçoit bien, s'annonce clairement - et les mots pour le dire arrivent aisément.

Lo que se concibe bien, se enuncia claramente - y las palabras para decirlo llegan fácilmente.

Nicolás Boileau - Depréaux (1636-1711)