

Comportamiento del carcinoma espinocelular en Pinar del Río.2019-2020.

Behavior of squamous cell carcinoma in Pinar del Río. 2019-2020.

Autores:

Grecia María Giniebra Marín¹, Roxana Rivera Rivadulla², Yaima Gorrín Díaz³, Carlos Emilio Díaz Domínguez⁴, Julio César Camero Machín⁵

¹ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Dermatología. MsC. en Urgencias Médicas en APS. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Hospital Clínico Quirúrgico Docente León Cuervo Rubio. Pinar del Río. greciam@infomed.sld.cu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2179-4482>.

² Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Dermatología. MsC. en Atención integral al niño. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Hospital Clínico Quirúrgico Docente León Cuervo Rubio. . Pinar del Río. roxanarivadulla@gmail.com. ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-4545-2233>.

³ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Dermatología. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Hospital Clínico Quirúrgico Docente León Cuervo Rubio. . Pinar del Río. eduard13@nauta.cu. ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-4685-6472>

⁴ Especialista de Primer Grado en Medicina Legal. Profesor Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. Mario Muñoz Monroy. Matanzas. diazdominguezcarlosemilio@gmail.com.

⁵ Especialista de Segundo Grado en Medicina General e Integral y Primer Grado en Dermatología. Máster en Longevidad Satisfactoria .Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Dr. León Cuervo Rubio. Pinar del Río. Cuba. mfungoide74@gmail.com

Autora para la correspondencia:

MsC. Dra. Grecia María Giniebra Marín, Hospital Clínico Quirúrgico Docente León Cuervo Rubio. Pinar del Río. greciam@infomed.sld.cu

Resumen:

Fundamento: El carcinoma espinocelular es un tumor maligno derivado de los queratinocitos epidérmicos, con potencial metastásico y su incidencia va en aumento a nivel mundial. **Objetivo:** Caracterizar el comportamiento clínico y epidemiológico del carcinoma epidermoide en la provincia Pinar del Río. 2019-2020. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo para caracterizar el comportamiento clínico epidemiológico del carcinoma espinocelular, diagnosticado por histopatología en los hospitales León Cuervo Rubio y Abel Santamaría, durante el periodo de enero de 2019 a diciembre 2020. El universo estuvo integrado por 1817 pacientes, y la muestra por 453 pacientes, que son los diagnosticados de carcinoma espinocelular, según reportes de biopsia de dichas instituciones. Se estudiaron variables como edad, sexo, color de piel, formas clínicas, localización y grado de diferenciación del tumor. Para la obtención de la información se utilizó la revisión de informes de biopsias y reportes de cáncer. **Resultados:** El 45,91% de los pacientes fueron mayores de 60 años y el 60,70% pertenecieron al sexo masculino, 417 pacientes pertenecieron a la raza blanca, la forma clínica más frecuente fue la ulcerada con 109 pacientes, La principal localización del tumor fue en cabeza y cuello con 108 pacientes y el 57,17% tuvo un tumor bien diferenciado. **Conclusiones:** predominó el grupo de 60 años y más, el sexo masculino y la raza blanca, siendo la forma ulcerada la principal forma clínica, los fueron más frecuentes en cabeza y cuello, predominando en los pacientes los CEC bien diferenciados.

Palabras laves: queratinocitos, espinocelular, tumor, carcinoma, diferenciación

Background: Squamous cell carcinoma is a malignant tumor derived from epidermal keratinocytes, with metastatic potential and its incidence is increasing worldwide. **Objective:** To characterize the clinical and epidemiological behavior of squamous cell carcinoma in Pinar del Río province. 2019-2020 **Method:** A descriptive, longitudinal and retrospective study was carried out to characterize the epidemiological clinical behavior of squamous cell carcinoma, diagnosed by histopathology in León hospitals Cuervo Rubio and Abel Santamaria, during the period from January 2019 to December 2020. The universe was made up of 1817 patients, and the sample of 453 patients, who are diagnosed with squamous cell carcinoma, according to biopsy reports from these institutions. Variables such as age, sex, skin color, clinical forms, location and degree of differentiation of the tumor were studied. To obtain the information, the review of biopsy reports and cancer reports was used. **Results:** 45.91% of the patients were older than 60 years and 60.70% belonged to the male sex, 417 patients belonged to the white race, the most frequent clinical form was ulceration with 109 patients, the main location of the tumor was in the head and neck with 108 patients and 57.17% had a well differentiated tumor. **Conclusions:** the group of 60 years and over, the male sex and the white race predominated, being the ulcerated form the main clinical form; they were more frequent in the head and neck, with well-differentiated CPB prevailing in the patients.

Key words: keratinocytes, squamous cell, tumor, carcinoma, differentiation.

Introducción:

El carcinoma espinocelular de piel (CEC) constituye el 10–20 % de todas las neoplasias malignas cutáneas y es el segundo cáncer cutáneo en frecuencia después del carcinoma basocelular (CBC). El origen celular es el queratinocito epidérmico, que sufre una transformación maligna debido a las mutaciones inducidas por la radiación ultravioleta. Suele ser muy frecuente en las personas de piel clara, y afortunadamente tiene una tasa de curación mayor del 95% si se detecta y trata precozmente. La patogenia del Carcinoma Espinocelular se relaciona de forma constante con la radiación ultravioleta, pero puede tener diferentes formas de presentación clínica e histológica. ^(1,2)

En el mundo se registran anualmente de dos a tres millones de casos de cáncer de piel no melanoma y 160 000 casos de melanoma maligno. Una de cada seis personas padecerá una neoplasia cutánea maligna a lo largo de su vida. En la población general, el carcinoma basocelular es más frecuente que el carcinoma espinocelular con una relación de 4:1. Sin embargo, debido a su mayor tendencia a recurrir y metastizar, el CEC produce la mayoría de las muertes debidas a cáncer de piel no melanoma. ^(1,3)

La incidencia de CEC variaría según área geográfica; las mayores incidencias se observan en las áreas de mayor exposición solar. Esto se ve reflejado en que las incidencias de CEC son mayores en los países cercanos al Ecuador. Se ha informado que en Australia la incidencia de CEC en varones es de 1035/100.000 y en mujeres es de 72/100.000 habitantes, estas tasas son mayores que las observadas en zonas alejadas del Ecuador. ⁽⁴⁾

El carcinoma espinocelular afecta sobre todo a varones blancos de edad avanzada, y su incidencia aumenta de forma marcada después de los 40 años de edad. Los hombres se afectan con una frecuencia dos- tres veces mayor que las mujeres. Estas diferencias en los distintos géneros se pueden explicar por las profesiones al aire libre, la utilización de ropa menos protectora y una mayor acumulación de exposición a la radiación ultravioleta a lo largo de la vida. Estimar la incidencia del CEC es difícil puesto que la mayoría de los registros sanitarios no incluyen el cáncer de piel no melanoma en sus bases de datos. En los países más afectados, se han publicado diferentes cifras, la mayor incidencia se encuentra en Australia, donde se cumplen los dos requisitos necesarios para que aparezca CEC: una intensa exposición a la radiación ultravioleta y una población dominante (92 %) de piel clara, y de origen caucásico. ⁽⁴⁾

Lo más preocupante de la tasa del carcinoma espinocelular es su continuo aumento, que ha hecho que su incidencia se duplique en los últimos 40 años. Una vez que se ha padecido un carcinoma epidermoide, el riesgo acumulado a los tres años de desarrollar otro CEC es del 18.6 %. Llama la atención que, si se ha padecido un carcinoma basocelular, el riesgo a los tres años de volverlo a padecer es significativamente menor, del 6 %. ⁽⁵⁾

Las razones por las que la incidencia del CEC está aumentando en todo el mundo son numerosas. La mejora del estilo de vida en los países industrializados ha permitido que se dedique más tiempo a realizar actividades al aire libre, y por tanto haya una mayor exposición a la radiación ultravioleta. También la mayor conciencia

pública de los signos de alarma del cáncer de piel y la exploración más frecuente han conseguido una detección más frecuente y precoz de los carcinomas espinocelulares. ⁽³⁾

Debido a la alta incidencia del cáncer de piel nos propusimos como objetivo caracterizar el comportamiento clínico-epidemiológico del carcinoma epidermoide de piel en la provincia Pinar del Río y de esta forma incentivar el nivel científico de los dermatólogos y residentes, educar a la población sobre dichas patologías y dirigir la enseñanza del médico de la familia hacia el diagnóstico precoz de las lesiones premalignas, así como la promoción de medidas de fotoprotección desde la infancia, para contribuir a la disminución de la incidencia del cáncer de piel.

Métodos

Se realizó una investigación descriptiva, de corte longitudinal y retrospectiva con la finalidad de caracterizar clínica y epidemiológicamente a todos los pacientes con carcinoma espinocelular cutáneo diagnosticados por histopatología que acuden al servicio de anatomía patológica de los Hospitales Dr. León Cuervo Rubio y Abel Santamaría Cuadrado de la ciudad Pinar del Río en el periodo comprendido entre el 1ero enero 2019 al 31 de diciembre 2020.

El universo estuvo constituido por 1817 pacientes, que representan la totalidad de pacientes diagnosticados con cáncer de piel por medio de las biopsias de los departamentos de anatomía patológica de los hospitales León Cuervo Rubio y Abel Santamaría, en el periodo estudiado.

La muestra estuvo conformada por 453 pacientes, que son todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma espinocelular, de los departamentos de anatomía patológica de dichas instituciones, utilizándose un muestreo intencional por criterios.

Criterios de inclusión

Pacientes cuyos estudios histopatológicos fueron de carcinoma espinocelular cutáneo en el periodo del 1ero de enero del 2019 al 31 de diciembre de 2020.

Criterios de exclusión

Pacientes que presentaron resultados de biopsias neoplásicas de tipo melanocíticas, carcinoma basal o lesiones melanocíticas benignas e informes incompletos.

Métodos teóricos

Se realizó el análisis documental de la bibliografía consultada, resultados de biopsias de los departamentos de anatomía patológica de los hospitales Abel Santamaría y León Cuervo Rubio, textos de referencia para el objeto de estudio, reportes estadísticos de cáncer de las mismas entidades.

Se estableció como criterios histopatológicos de carcinoma espinocelular, la presencia de queratinocitos atípicos que sobrepasan la membrana basal y dermis. En la epidermis se observa presencia de hiperqueratosis con paraqueratosis. Proliferación irregular y anárquica del estrato espinoso dispuesta en cordones mal delimitada y que invaden la dermis, presencia globos córneos. Mitosis atípicas, falta

de puentes intercelulares y en la dermis se observa un infiltrado inflamatorio crónico moderado y elastosis solar.

Todos los datos fueron registrados en una base de datos creada en el sistema Excel para garantizar la confiabilidad en los datos y la mejor confección de tablas dinámicas para procesar los datos y fueron procesados por el sistema estadístico Epinfo utilizando para ello el análisis e interpretación de los resultados a través de los métodos de la estadística descriptiva en muestras paramétricas con media porcentual en las variables cualitativas. Los resultados quedaron reflejados en forma de tablas.

Resultados:

La Tabla 1 muestra la distribución de pacientes con carcinoma espinocelular según edad y sexo, siendo los más representados en el estudio las edades de 60 años y más con 208 pacientes, lo que representa un 45,91 %, seguido por el grupo de 50 - 59 años, con un total de 169 pacientes, para un 37,30 %. En cuanto al sexo, se encontró que hay un predominio de hombres, con 275 pacientes, para un 60,70 %.

Tabla 1. Distribución de pacientes según edad y sexo.

Grupo de edades (años)	Femenino		Masculino		Total	
	No	%	No	%	No	%
20 – 29	1	0.22	5	1.10	6	1.32
30 – 39	6	1.32	12	2.64	18	3.97
40 – 49	20	4.41	32	7.06	52	11.47
50 – 59	59	13.02	110	24.28	169	37.30
60 y más	92	20.30	116	25.60	208	45.91
TOTAL	178	39.29	275	60.70	453	100

La distribución de pacientes con carcinoma espinocelular cutáneo según color de piel se muestra en la Tabla 2, donde la mayoría corresponde al color de piel blanca representado por 417 pacientes de la muestra y representan un 92,05 %.

Tabla 2. Distribución de la muestra según color de la piel

Color de piel	No	%
Blanca	417	92.05
Negra	36	7.94
Total	453	100

Al analizar la Tabla 3, se puede apreciar la distribución de pacientes según las formas clínicas de la enfermedad, evidenciándose la presencia de 109 pacientes representando el 24,06 % de las formas ulceradas, seguido de las formas superficiales y nodulares con 21,19 % y 20,08 % respectivamente.

Tabla 3. Distribución de la muestra según formas clínicas

Formas clínicas	No	%
Superficial	96	21.19
Nodular queratósico	91	20.08
Ulcerado	109	24.06
Vegetante	82	18.10
Epiteliomatosis múltiple	75	16.55
Total	453	100

En la Tabla 4 se muestra la distribución porcentual de pacientes con diagnóstico de CEC según topografía del tumor, donde la región que mayor representada estuvo fue la región de cabeza y cuello con 108 pacientes para un 23,84 %; seguida de las extremidades con 102 pacientes para un 22,51 %. La región que menos incidencia tuvo durante el estudio fue en las mucosas y sobre lesiones de cicatrices.

Tabla 4. Distribución de la muestra según localización del tumor.

Localización	No	%
Cabeza y cuello	108	23.84
Mucosas	59	13.02
Tronco	99	21.85
Extremidades	102	22.51
Cicatrices	85	18.76
Total	453	100

El grado de diferenciación histológica se muestra en la tabla 5. El diagnóstico patológico más frecuente fue el de carcinoma espinocelular bien diferenciado (57,17 %), seguido del carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado con 21,63 %.

Tabla 5. Distribución de la muestra según tipos histológicos.

Tipos histológicos	No	%
--------------------	----	---

Bien diferenciado	259	57.17
Moderadamente diferenciado	98	21.63
Poco diferenciado	63	13.90
No determinado	33	7.28

Discusión

Como se puede apreciar existe un predominio de hombres, y su aparición está en relación directa a una mayor exposición y actividad crónica al sol en los hombres y en cuanto a la edad arrojada en este trabajo, se plantea firme asociación de la enfermedad con el aumento de la longevidad, y se observa hoy día un aumento agudo de la incidencia después de los 40 años, lo que coincide con otros autores y la literatura consultada. ^(5,6)

Hay que destacar que la incidencia del carcinoma espinocelular en el sexo femenino también es creciente, probablemente debido, entre otros factores, a la incorporación de la mujer a profesiones clásicamente reservadas a los varones, sin embargo es de enfatizar que el cabello largo, y el uso de lápiz labial pueden explicar la menor frecuencia de CEC en las orejas y los labios de las mujeres. ⁽⁷⁾

En su investigación Sánchez G y Nova J, ⁽⁴⁾ explica que el mayor número de enfermos con cáncer cutáneo, estuvieron en edades comprendidas entre 60 a 80 años, esto se explica porque el mayor número de personas afectadas aparecen generalmente después de la quinta y sexta década de la vida, y la presencia de las lesiones obedece a la exposición solar crónica a través de los años y dado al envejecimiento cronológico que facilita la aparición de la malignidad. ⁽⁴⁾

En estudio llevado a cabo en Reino Unido se registraron que el 80 % de los pacientes de raza blanca tenían mayor tendencia a desarrollar lesiones precancerosas de la piel. En relación con el color de la piel, predominó el cáncer cutáneo de tipo CEC en pacientes de piel blanca; al señalar que la capacidad que tiene la piel para defenderse de los efectos de la radiación solar mediante la pigmentación cutánea, explica por qué hay una menor incidencia de los tumores en la piel negra con una relación inversa entre la pigmentación de la piel y la incidencia del CEC por efecto protector de la melanina, aún en los climas tropicales; en tanto que las personas de piel blanca, debido a su relativa incapacidad para broncearse, son especialmente vulnerables. ^(8,9)

Actualmente el riesgo de CEC en el transcurso de la vida en los sujetos de raza blanca es de alrededor el 15 %, casi el doble que hace dos décadas atrás. Se ha encontrado que variantes genéticas del receptor M1CR, involucrado en la melanogénesis, que codifica el receptor de melanocortina 1 es un determinante importante de la pigmentación de la piel y el color del cabello, el cual es muy polimorfo con más de 20 variantes descritas y se asocia con mayor riesgo de CEC que es independiente al color de piel y color del cabello. Según lo anterior, una explicación genética molecular y de factores fenotípicos evidencia la asociación entre carcinoma epidermoide, piel blanca y cabello rubio o rojo. ^(10,11)

En la raza negra se presenta con menor incidencia, ya que se considera que la alta cantidad de melanina tiene un efecto protector en la aparición del carcinoma espinocelular, pero no en el pronóstico una vez que se presenta la enfermedad, ya que se ha observado una tendencia al desarrollo de lesiones en ubicaciones atípicas (protegidas del sol), de tipo distal (acral), subungueal y en mucosas. Este tipo de presentación poco evidente hace que el diagnóstico sea más tardío y con mayores complicaciones. ^(12,13)

Relacionado con las formas clínicas del CEC coincide con estudios realizados a nivel nacional e internacional, así como la literatura revisada. ⁽¹³⁾

Un estudio realizado a nivel internacional no coincidió con el trabajo y demostró la forma clínica vegetante en la cual los pacientes presentaban lesiones muy queratósicas, de aspecto en coliflor y exofíticas por el retardo de acudir con prontitud a las instalaciones de salud. ⁽¹³⁾

En el estudio a pesar de encontrar las formas ulceradas y de constituir según la literatura revisada las formas más malignas y de mayor posibilidad de producir metástasis, las mismas fueron removidas completamente según resultado de biopsias.

Las lesiones en cabeza estuvieron localizadas principalmente en cara, cuero cabelludo, mejillas y labio inferior, relacionadas con piel dañada por el sol, telangiectasias, lesiones premalignas como queratosis actínicas, hábito de fumar y alcoholismo de larga data, así como lesiones de queilitis actínicas, las de localización en labio inferior, y las lesiones en el cuello prevalecieron en regiones laterales del mismo y retro auriculares. Como se puede apreciar ocurren principalmente en zonas foto expuestas del cuerpo, lo que coincide con el estudio de otros autores. ⁽¹⁴⁾

Los CEC de tronco y extremidades están asociados con la exposición a rayos ultravioleta de manera intermitente, por lo habitual son zonas del cuerpo más cubiertas a la luz solar, aunque las extremidades superiores si presentaron mucho más daño por luz solar, por la presencia de más lesiones de queratosis actínicas en el dorso de las manos. La presentación en cabeza y cuello se asocia con la exposición más continúa a rayos ultravioleta. ⁽²⁻⁵⁾

El poco predominio del CEC en las mucosas y sobre lesiones de cicatrices por dermatosis crónicas, obtenidos en el presente trabajo, pudiera deberse a una baja percepción del riesgo en los pacientes, ya que, según estudios de Muranushi, en algunos casos, solo se le da cierta importancia a las lesiones que aparecen en zonas estéticas y se subvalora la transformación de lesiones persistentes, siendo estas muy propensas a la aparición del CEC y malignidad, debido a que sufren mayor traumatismo que en otras zonas del organismo. ^(15,16)

Al evaluar el grado de diferenciación celular tumoral, se aprecia que a medida que disminuye el grado de diferenciación tumoral se incrementa la capacidad de producir metástasis, pero en este trabajo, al igual que en estudios realizados a nivel internacional se observó predominio del carcinoma espinocelular bien diferenciado (CEBD), que guarda relación con los grados I y II de broders, que significa que más del 50 % de los pacientes presentan células bien diferenciadas y por tanto mejor pronóstico y menos propensión a desarrollar metástasis, diagnosticándose el cáncer en etapas tempranas. ⁽¹⁸⁾

El riesgo de aparición de metástasis tiene una relación con el tamaño del tumor (mayor de 2 cm), grado de diferenciación, profundidad del tumor, y sitio afectado ya que se sabe que en mucosas o semimucosas es mucho más agresivo así como de la inmunocompetencia del paciente. ^(17, 18)

Referencias Bibliográficas:

1. López Cruz ZC. Incidencia de carcinoma basocelular y epidermoide. Dermatología Rev Mex [Internet]. 2017 [citado 12 mar 2020]; 51 (4):149-53. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2007/rmd074c.pdf>
2. Uribe-Bojanini E, Londoño García AM, Jiménez Calfat G, Sanabria Quiroga AE, Mejía Montoya ME. Carcinoma espinocelular de piel de alto riesgo: definición, diagnóstico y manejo. Med Cutan Iber Lat Am [Internet]. 2017 [citado 18 mayo 2020]; 45 (1): 8-13. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2017/mc171b.pdf>
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal cell skin cancer, Version 2.2018. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
4. Sánchez G, Nova J. Factores de riesgo de carcinoma epidermoide. Factores de riesgo de carcinoma espinocelular, un estudio del Centro Nacional de Dermatología de Colombia. Actas Dermo-sifiliogr [Internet]. 2013 [citado 1 julio 2020];104 (8):672-678.Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731013000604>
5. Thompson AK, Kelley B, Prokop L, Murad M, baum C. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis and disease-specific death:a systemic review and meta-analysis. JAMA Dermatol.[Internet]. 2018 [citado 1 julio 2020]; 152 (4):419-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762219/>
6. Bishakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, BergD, et al. NCCN Guidelines Version 1.2017 Panel Members Squamous Cell Skin Cancer. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/295173447/squamous-Cell-Skin-Cancer-NCCN-Guidelines>.
7. Hernández-Zárate SI, Medina-Bojórquez A, AL López-Tello S, Alcalá-Pérez D. Epidemiología del cáncer de piel en pacientes de la Clínica deDermato-oncología del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.Estudio retrospectivo de los últimos ocho años. Dermatol Rev Mex [Internet]. 2018 [citado 1 junio 2020];56 (1):30-37. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2012/rmd121e.pdf>

8. Güémez-Granie MF, Plascencia-Gómez A, Graniel-Lavadore MJ, Dzul-Rosado K. Epidemiología del cáncer de piel en el Centro Dermatológico de Yucatán. *Dermatol RevMex*. [Internet]. 2015 [citado 1 julio 2020]; 59:9-18. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2015/rmd151c.pdf>
9. TelichTarriba JE, Monter Plata A, VictorBaldin a, Apellaniz Campo A. Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. *Acta Me Grupo Angeles* [Internet]. 2017 [citado 1 julio 2020]; 15 (2): 8-13. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/amga/v15n2/1870-7203-amga-15-02-00154.pdf>
10. Gandhi SA, Kampp J. Skin cancer epidemiology, detection and management. *MedClin North Am* [Internet]. 2015 [citado el 10 julio 2020]; 99 (6): 1323-1335. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476255/>
11. Krediet JT, Beyer M, Lenz K, Ulrich C, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, et al. Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* [Internet]. 2015 [citado 1 julio 2020]; 172 (4): 1029-1036. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25362868/>
12. Metterle L, Nelson C, Patel N. Intralesional 5-fluorouracil (FU) as a treatment for nonmelanoma skin cancer (NMSC): A review. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 [citado el 15 julio 2020]; 74 (3): 552-557. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962215022458#:~:text=Intralesional%205-fluorouracil%20%28FU%29%20as%20a%20treatment%20for%20nonmelanoma,costly%20cancer%20to%20treat%20in%20the%20Medicare%20population>
13. Kallini J, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int J Dermatol* [Internet]. 2017 [citado el 15 julio 2020]; 54 (2): 130-140. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijd.12553>
14. Domínguez-Cherit J, Rodríguez-Gutiérrez G, Narváez Rosales V, Toussaint Caire S, Fonte Avalos V. Características del carcinoma epidermoide cutáneo y riesgo para el desarrollo de recidivas con cirugía convencional y cirugía con transoperatorio tardío. *Cir Cir* [Internet]. 2017 [citado el 12 julio 2020]; 85 (6): 499-503. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741116301347>
15. Muranushi C, Olsen CM, Pandeya N, Green Ac. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs can prevent cutaneous squamous cell carcinoma: a

- systemic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2015 [citado el 23 julio 2020]; 135 (4):975-983. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15371852>
16. Schwaederle M, Elkin SK, Tomson BN, Carter JL, Kurzrock R. Squamousness: next – generation sequencing reveals shared molecular features across squamous tumor types. *Cell cycle* [Internet]. 2016 [citado el 12 julio 2020]; 15: 1-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030731/>
17. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the U.S population. *Jama Dermatol* [Internet]. 2016 [citado el 23 julio 2020]; 151 (10): 1081-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928283/>
18. Li L, Li F, Xia Y, Yang X, Lv Q, Fang F, Wang Q, Bu W, et al. [UVB induces cutaneous squamous cell carcinoma progression by de novo ID4 methylation via methylation regulating enzymes.](#) *E Bio Medicine* [Internet]. 2020 [citado el 28 julio 2020]; 57:102835. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574963/>