

Características clínicas de los pacientes con carcinoma basocelular. Una serie de 305 casos en Bucaramanga

Ricardo Flaminio Rojas López*
Luis Alfonso Díaz Martínez**

Resumen

Antecedentes: El carcinoma basocelular (CBC) es la neoplasia maligna más frecuente de la piel, de crecimiento lento y baja mortalidad pero con ocasional gran poder destructivo que causa gran incapacidad laboral y social. La exposición a la luz solar es el principal factor de riesgo conocido. **Objetivo:** Describir las características demográficas, clínicas, histopatológicas y de tratamiento de una serie de pacientes atendidos en una consulta dermatológica particular de Bucaramanga, Colombia. **Metodología:** Serie de 305 casos sucesivos de CBC con confirmación histopatológica atendidos entre junio de 1996 y mayo de 2002. **Resultados:** Se detectaron 391 lesiones entre 305 pacientes entre 27 y 100 años de edad (22% menores de 50 años); 57.7% eran mujeres. Los hombres presentan más lesiones que las mujeres ($1.38 \pm 0,79$ vs $1,22 \pm 0,64$, $p = 0.013$); la edad es superior entre los pacientes con mayor número de lesiones. El 91% de las lesiones se localizan en cabeza y cuello (22,4% en la nariz). La forma clínica más frecuente es la nodular (65%); 13.2% de las lesiones tenía más de un tipo histológico. Las lesiones superficiales son más frecuentes fuera de la cabeza y el cuello. **Conclusión:** El CBC hallado en esta serie de casos presenta características clínicas similares a las halladas en otras partes, excepto en la proporción de pacientes con lesiones superficiales. [Rojas RF, Díaz LA. Características clínicas de los pacientes con carcinoma basocelular. Una serie de 305 casos en Bucaramanga. MEDUNAB 2002; 5(14):69-74].

Palabras clave: Neoplasias de la piel, carcinoma basocelular, envejecimiento.

Introducción

El carcinoma basocelular (CBC) es un tumor maligno epitelial originado en las células basales de la epidermis y los apéndices cutáneos, y aunque raramente hace metástasis, su malignidad local y el compromiso en zonas muy visibles como la cara, lo hace muy importante desde el punto de vista estético.^{1, 2} Es el tumor maligno más frecuente de la piel y del ser humano.^{1, 3} Corresponde al 75-90% de todos los cánceres de piel en EEUU,^{1, 4, 5} con

frecuencia en aumento.⁶ Puede ser un problema de salud pública en áreas geográficas de intensa exposición al sol por su directa relación causal con la radiación ultravioleta (RUV) y con poblaciones de piel muy blanca.^{4, 7} Santander, por su ubicación en el trópico y por su historia de migraciones repetidas de europeos, es territorio de alto riesgo para este tipo de neoplasias.⁸

Se considera como un tumor que aparece por igual en ambos sexos, aunque en ocasiones puede haber un ligero predominio en varones, tal vez relacionado con la historia

* Dermatólogo. Profesor Asociado, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

** Pediatra, especialista en Epidemiología; Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia, en comisión de estudios en la Maestría en Epidemiología de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr Rojas, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Calle 157 # 19-55, Cañaveral Parque, Bucaramanga. E-mail: rfrl@col1.telecom.com.co

Recibido: junio 14/2002; **aceptado:** julio 15/2002.

laboral. Se presenta con mayor frecuencia después de los 50 años. Las lesiones se observan principalmente en zonas expuestas de la cara, particularmente en nariz.⁹ Existen varios tipos clínicos y no hay una clasificación estándar, de tal forma que los estudios clasifican de manera diferente las lesiones. La histopatología, además de confirmar el diagnóstico, permite clasificarlo y definir terapéutica y pronóstico.^{1,9}

Quizás por ser una neoplasia maligna de baja mortalidad se le concede poca importancia,^{1,2} aunque se olvida que se presentan casos con gran poder destructivo que ocasionan gran morbilidad estética y funcional que llevan a incapacidad laboral y social.¹⁰ A su vez, los pacientes con CBC tienen mayor riesgo de morir por otros cánceres que las personas que no sufren de CBC.¹¹ Por tanto, es prudente reconocer en forma temprana las lesiones compatibles con CBC así como los principales factores de riesgo que existen en nuestro medio a fin de reconocer oportunamente las lesiones y poder ofrecer un tratamiento temprano adecuado conducente a la curación del paciente.

Como un aporte en este propósito, en el presente estudio se describen las características demográficas clínicas, histopatológicas y de tratamiento de una serie de pacientes atendidos en una consulta dermatológica particular de Bucaramanga, Colombia.

Materiales y métodos

Se estudiaron todos los pacientes de una consulta dermatológica del Centro Médico Carlos Ardila Lülle de Bucaramanga que tenían diagnóstico histopatológico de carcinoma basocelular y que acudieron entre el 1º de junio de 1996 y el 31 de mayo de 2002. Dentro de los aspectos a evaluar se incluyeron edad y género al momento del diagnóstico; antecedente personal de CBC y de otras patologías malignas o de la piel; número, tipo clínico y localización de las lesiones; tipo histopatológico (información disponible a partir de los casos diagnosticados desde junio de 1998) y tratamiento recibido. Menos de la mitad de las historias tenían registrado el fototipo de piel de los pacientes, su ocupación, estrato social, sitio de residencia (urbano o rural), ni los antecedentes familiares de patología similar o asociada, por lo que no se analizó esta información.

Los datos habían sido tomados de forma prospectiva por el dermatólogo (RFRL) una vez cada caso era tratado en una base de datos diseñada en Microsoft Excel que para el análisis se importó a Epi Info 6.04c.¹² Este análisis consistió en primera instancia en la generación de la distribución de frecuencia de cada variable y el cálculo de promedios \pm desviación estándar según el caso; posteriormente hacer los cruces entre todas las variables.

Cualquier diferencia se estableció por medio del análisis de varianza para las distintas variables relacionadas con la edad o chi cuadrado para las demás variables nominales, aceptando como estadísticamente significativas aquellas en las que la probabilidad de error al aceptar tales diferencias era inferior al 5% ($p < 0.05$).

Resultados

Se estudiaron 305 pacientes con carcinoma basocelular que tenían entre 27 y 100 años, con un promedio de edad de 61,8 años; el 22% de los pacientes tenían entre 27 y 49 años. Eran 176 mujeres (57.7%) y 129 varones (42,3%), correspondiendo a una relación de 136 mujeres por cada 100 varones. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad por sexo (figura 1).

Un paciente tenía antecedente previo de mieloma múltiple. Solo dos casos se encontraron asociados a otra patología de piel, uno de asociación de CBC con nevus sebáceo en la frente de una mujer de 42 años y otro de una paciente de 67 años con antecedente de tratamiento con PUVA por psoriasis. Un total de 246 (80.7%) pacientes tenía lesiones primarias, es decir, era la primera lesión que tenía en su vida, mientras que 49 (16.1%) presentaba segundos primarios (lesiones de novo en focos no relacionados) y otros 48 (15,7%) recidivas de lesiones previamente tratadas en otras instituciones; es de tener en cuenta que un paciente podía tener más de un evento de los atrás anunciados.

En total se hallaron 391 lesiones; 246 (80,6%) pacientes tenían una sola lesión, 42 (13,7%) dos focos y los restantes 17 (5,5%) tenían entre 3 y 6 lesiones. Los hombres presentaban más lesiones que las mujeres ($1.38 \pm 0,79$ vs $1,22 \pm 0,64$, $p = 0.013$), correspondiendo con el hecho de que el 73,6% de los hombres tenía una sola lesión, frente a las mujeres en donde esta proporción es de 85,2% ($p = 0.012$). Así mismo la edad es superior entre los pacientes con mayor número de lesiones, pues aquellos con una sola lesión tenían 60.3 ± 14.3 años frente a $67.7 \pm 12,5$ años de los que tenían dos lesiones y 70.1 ± 10.9 de los que presentaban tres o más lesiones ($p = 0.03$).

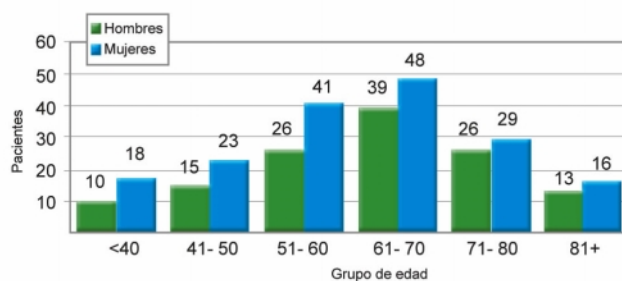


Figura 1. Distribución de la edad por género de 305 pacientes con carcinoma basocelular

Tabla 1. Forma clínica según sexo

Forma clínica	Varones		Mujeres		Total lesiones	
	n	%	n	%	n	%
Nodular	112	62.9	142	66.7	254	65.0
Nódulo-ulcerada	47	26.4	44	20.7	91	23.2
Superficial ^a	6	3.4	18	8.5	24	6.1
Morfeiforme	12	6.7	9	4.2	22	5.7
Adenoide	1	0.6	-	-	1	0.3
Total	178	100.0	213	100.0	391	100.0

a) $p = 0.03$ entre hombre y mujeres para lesiones superficiales

En la tabla 1 se puede apreciar la frecuencia de las formas clínicas descritas entre las 391 lesiones, siendo la más frecuente la nodular con el 65% de los casos. La forma superficial es más frecuente entre las mujeres que los varones, distribuyéndose las otras formas clínicas en proporciones similares entre los dos sexos.

La edad a la que consultan los pacientes con diversas formas clínicas es diferente (tabla 2): los pacientes con CBC superficial son más jóvenes que aquellos con las otras cuatro formas clínicas analizadas. Esta diferencia se mantiene entre las mujeres y hombres.

El 91% de las lesiones se localizaron en zonas de la cabeza y el cuello, 84% en regiones de la cara, siendo la nasal la más comprometida con el 22,4% de todas las lesiones halladas, tal como se aprecia en la tabla 3. Otros sitios de gran frecuencia en cara fueron las zonas malares y de la frente. Las mujeres presentan mayor proporción de lesiones en la nariz, particularmente el dorso nasal, mientras que los varones tienen mayor compromiso en la

zona malar. De la misma forma, los varones tienen mayor proporción de lesiones clínicamente superficiales que las mujeres (tabla 3).

Dependiendo del tipo de lesión clínica las lesiones del carcinoma basocelular no se distribuyen uniformemente por el cuerpo: 79 de las 284 lesiones ubicadas en cabeza y cuello eran de tipo nódulo-ulceradas, frente a 3 de las 27 localizadas en otras regiones (27.8% vs 11.1%, $p = 0.049$), mientras que había menor proporción de lesiones superficiales en cabeza y cuello (4.2% vs 33.3%, $p = 0.000$).

No fue posible establecer el tipo histopatológico en 80 lesiones (20,5%). En las 311 lesiones que contaron con tal informe detallado se encontraron 40 (12.9%) lesiones con dos tipos histológicos dentro de una misma lesión y una (0.3%) con tres tipos histológicos; la más frecuente asociación fue sólido y adenoide en 22 (53.7%) lesiones y sólido junto a micronodular en 9 (22.0%). Igual que para el tipo clínico de la lesión, las mujeres tuvieron una mayor proporción de lesiones superficiales que los varones (tabla 4), así como una mayor proporción de lesiones en cabeza y cuello que en otras zonas de lesiones sólidas (79.8% vs 40.9%, $p = 0.000$) y menor de lesiones superficiales (5.2% vs 40.9%; $p = 0.000$).

De las 391 lesiones, 7 (1.8%) no recibieron tratamiento. En las 384 a quienes se les realizó, en 318 (82.2%) fueron tratadas con cirugía, 60 (15.0%) con radioterapia y los restantes con crioterapia o cauterización.

Discusión

Este es el primer reporte de características demográficas y clínicas del CBC en el área de influencia de Bucaramanga. El único estudio equivalente en un área geográfica cercana fue publicado por Vergara en 1996, en

Tabla 2. Forma clínica y edad promedio

Forma clínica	Hombres		Mujeres		Todos los pacientes	
	Lesiones	Promedio ^a	Lesiones	Promedio ^b	Lesiones	Promedio ^c
Nodular	112 (62.9%)	51.7±15.5	142 (66.7%)	58.5±15.2	254 (65.0%)	60.1±14.4
Nódulo-ulcerosa	47 (26.4%)	65.1±15.4	44 (20.7%)	65.3±13.6	91 (23.3%)	65.2±14.4
Superficial ^d	6 (13.4%)	51.7±15.5	18 (8.5%)	54.0±13.9	24 (6.1%)	53.6±13.7
Morfeiforme	13 (7.3%)	63.1±13.6	9 (4.2%)	67.1±9.6	21 (5.4%)	64.9±11.9
Total	178 (100%)	51.7±15.5	213 (100%)	58.5±15.2	391 (100%)	60.1±14.4

a) $p = 0.013$ en el promedio de edad de los hombres

b) $p = 0.005$ en el promedio de edad de las mujeres

c) $p = 0.002$ en el promedio de edad de todos los pacientes

d) $p = 0.031$ en la proporción en hombres y mujeres de la forma clínica superficial

Tabla 3. Zonas de presentación de las lesiones por sexo

Localización	Varones		Mujeres		Total lesiones	
	n	%	n	%	n	%
Cara	150	84.3	181	85.0	331	84.7
Nariz ^a	46	25.8	77	36.2	88	22.5
Punta nasal	13	7.3	16	7.5	29	7.4
Dorso nasal	11	6.2	25	11.7	36	9.2
Alas nasales	11	6.2	16	7.5	27	6.9
Vertientes nasales	11	6.2	21	9.9	32	8.2
Frente ^b	20	11.2	20	9.4	40	10.2
Temporal	10	5.6	11	5.2	21	5.4
Órbita	17	9.6	22	10.3	39	10.0
Cigomática	5	2.8	3	1.4	8	2.0
Peribucal	10	5.6	17	8.0	27	6.9
Pabellón auricular	8	4.5	4	1.9	12	3.1
Mejilla	10	5.6	7	3.3	17	4.3
Maxilar inferior	0	0.0	3	1.4	3	0.8
Malar ^c	24	13.5	16	7.5	40	10.2
Extrafacial	27	15.2	33	15.5	57	14.6
Cuero cabelludo	3	1.7	4	1.9	7	1.8
Cuello	9	5.1	14	6.6	23	5.9
Hombros	3	1.7	1	0.5	4	1.0
Tórax anterior	5	2.8	3	1.4	8	2.0
Tórax posterior	2	1.1	5	2.3	7	1.8
Miembros inferiores	1	0.6	1	0.5	2	0.5
Miembros superiores	3	1.7	3	1.4	6	1.5
Otros	1	0.6	2	0.9	3	0.8
TOTAL	178	100.0	213	100.0	391	100.0

- a) $p = 0.032$ en la proporción en hombres y mujeres en ubicación nasal
b) $p = 0.060$ en la proporción en hombres y mujeres en ubicación frontal
c) $p = 0.051$ en la proporción en hombres y mujeres en ubicación malar

donde se incluían los casos con biopsia informadas como cáncer de piel en Barrancabermeja, a 120 km al oeste de la ciudad, sobre la rivera del río Magdalena, entre 1984 y 1993.¹³

En nuestro estudio, la edad a la que consultaron los pacientes fue en su mayoría por encima de los 50 años, como corresponde a lo conocido previamente.^{1, 4, 5} Sin embargo, hubo un ligero predominio de las mujeres con un 57,2% que está en contra de lo descrito,^{1, 4} pero se correlaciona con lo encontrado en el estudio de Barrancabermeja.¹³ Es posible que exista un sesgo de selección dado por el hecho de que los pacientes acuden voluntariamente a esta consulta; la única manera para poder corregir este posible sesgo es haciendo un estudio poblacional o de al menos una muestra aleatoria de todos los pacientes que consultan a todos los médicos de la región que atienden este tipo de pacientes.

La mayoría de los paciente presentan lesiones únicas. Entre los casos con lesiones múltiples llama la atención que se presentaban más en hombres y a una edad mayor; esto último sin duda tiene que ver con el hecho de requerirse tiempo para la aparición de las lesiones subsecuentes a la primera que se presenta. Otra posible explicación estaría relacionada con un mayor tiempo de exposición a RUV y una consulta más tardía en los varones. De hecho, los factores de riesgo que se encuentran firmemente sustentados en la literatura son la historia previa de tratamiento con radiación ionizante de baja dosis en la zona donde luego aparece el CBC (OR 3.3, IC 95% 1.6-6.81)¹⁴ y el gradiente de radiación solar que se recibe.¹⁵ A su vez, los pacientes con un CBC tienen 10 veces más riesgo de desarrollar otro CBC que otras personas de la misma edad y género que nunca lo han tenido.¹⁶

Tabla 4. Tipo histopatológico según sexo^a

Tipo histológico	Varones		Mujeres		Total lesiones	
	n	%	n	%	n	%
Sólido	108	81.2	127	72.6	235	75.6
Adenoide	17	12.8	21	12.0	38	12.2
Superficial ^b	5	3.8	22	12.6	27	8.7
Micronodular	11	8.3	10	5.7	21	6.8
Morfeiforme	10	7.5	7	4.0	17	5.5
Travecular	5	3.8	1	0.6	6	1.9
Multicéntrico	3	2.3	3	1.7	6	1.9
Queratósico	2	1.5	3	1.7	5	1.6
Infiltrante	1	0.8	3	1.7	4	1.3
TOTAL	133	100.0	175	100.0	311	100.0

- a) Una lesión puede tener más de un tipo histopatológico
b) $p = 0.003$ entre hombres y mujeres en las lesiones superficiales

El tipo clínico más frecuente fue el nodular, tal como lo describe la literatura,^{1, 4, 17} pero los hallazgos más llamativos corresponden a la forma superficial de CBC, tanto en la clínica como en la histopatología, en donde se encontró que era más frecuente en mujeres. La diferencia fue estadísticamente significativa en ambos casos. No se encontraron datos de estudios previos con hallazgos similares, por lo que quedaría por establecer si realmente esta es una situación propia de la región o producto del posible sesgo de selección producto de ser un estudio hecho en un solo sitio de consulta.

Respecto a la localización de las lesiones, son más frecuentes en cabeza y cuello (91%), más exactamente en cara (84%), específicamente en nariz (22,4%) como corresponde a lo descrito.^{1, 4, 5, 17, 18} Sin embargo, al cruzar la localización con el género se observó que en los varones era más frecuente en zonas males y en las mujeres en zona nasal, particularmente en el dorso. Tampoco hay descripción previa de estos hallazgos.

No hubo reporte de tipo histológico del CBC en 80 lesiones en los primeros años del estudio, pero debido a que el pronóstico y tratamiento del CBC depende en parte del tipo histológico se logró que los patólogos informaran de la manera más completa los estudios histopatológicos. El tipo histopatológico más frecuente es el sólido, que se correlacionaría con la mayor frecuencia de la forma clínica nodular. En 40 lesiones se reportaron patrones mixtos, es decir diferentes tipos histológicos dentro de un solo espécimen, en donde la asociación más frecuente es sólido con adenoide. Para lograr detectar estos casos se sigue recomendando tomar biopsias incisionales amplias de zonas significativas del tumor,⁴ a pesar que estudios sugieren que la citología¹⁹ y la biopsia por afeitado²⁰ podrían ser útiles, pero con menor potencial de diagnóstico certero. Por otro lado, un meta-análisis analizó las distintas modalidades de tratamiento disponibles para atender las lesiones de CBC, encontrado que para las lesiones nodulares o superficiales pequeñas la excisión quirúrgica con márgenes oncológicos es el tratamiento de elección, lo que por su localización en sitios visibles se requiere que este manejo oncológico se de con criterios estéticos, por eso que dermatólogos, cirujanos plásticos y cirujanos oncólogos son los llamados a manejar estos pacientes.²¹

Hay muchos puntos por evaluar en nuestro medio, no sólo temas tecnológicamente profundos de biología molecular y genética del CBC²² sino aspectos relativamente sencillos de la historia natural de la enfermedad en regiones tropicales como la nuestra, como el gradiente de exposición solar que una persona recibe dependiendo de las actividades que realiza, la proporción de personas con determinado fototipo de piel o el riesgo que tiene un persona de desarrollar un nuevo cáncer una vez se le

detecta un CBC, pasando por evaluación de medidas de prevención y control que se pueden emprender.^{23, 24} Es entonces este un primer aporte en este inexplorado y vasto campo de la oncología dermatológica.

Summary

Clinical features of basocellular carcinoma patients. A 305 cases serie in Bucaramanga. Basocellular carcinoma is maligne skin neoplasia more common. Its growing is slow, low mortality but sometime is very destructive and produce high social and laboral disability. Sunlight is principal known risk factor. The objective of this study was to describe demographical, clinical, histopathologic and treatment characteristics of a patient series from a private dermatological consult in Bucaramanga, Colombia. From June 1996 to may 2002, a total of 305 BCC cases succeed with histopathologic confirmation were studied. We identified 391 lesions in 305 patients, your age was from to 27 to 100 year old (22% under 50 year old); 57.7% was female. Men showed more lesions than women (1.38 ± 0,79 vs 1,22 ± 0,64, p = 0.013). Patients presenting more lesions were older. Ninety percent of lesions was in head and neck (22.4%, nose). Clinical presentation more frequent was nodular (65%). 13.2% of lesions had more than one histological classification. Superficial BCC were more usual out head and neck. We conclude that BCC in this case series present clinical features similar to others geographic regions, with exception the high number of superficial lesions.

Key words: Skin neoplasms, basocellular carcinoma, aging.

Referencias

1. Carter M, Lin A. Basal cell carcinoma. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K. *Dermatology in general medicine*. New York, McGraw-Hill, 1993: 840-7.
2. Restrepo HE, Franco A. Cancer morbidity and mortality among the insured population of the Social Security Institute of Antioquia, Colombia. *Int J Epidemiol* 1978; 7(3):285-91.
3. Golberg LH. Basal cell carcinoma. *Lancet* 1996; 347:663-7.
4. Acosta AE. Carcinoma basocelular. En: *Guías de práctica clínica en enfermedades neoplásicas*. Bogotá, Instituto Nacional de Cancerología, 2001: 15-31.
5. Garner KL, Rodney WM. Basal and squamous cell carcinoma. *Prim Care* 2000; 27:447-58.
6. Kennedy C, Bajdik CD. Descriptive epidemiology of skin cancer on Aruba: 1980-1995. *Int J Dermatol* 2001; 40:169-74.
7. Ahmad I, Das Gupta. Epidemiology of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the pinna. *J Laryng Otol* 2001; 115:85-6.
8. Harker V. R. Bucaramanga los inmigrantes y el progreso, ¿???
9. Peñaranda E, Acosta A, Rueda X. Carcinoma basocelular: conceptos actuales. *Médicas UIS* 2001; 15:67-74.
10. Miller SJ. Basal cell carcinoma, risk factors. In: Miller SJ, Malloney M (eds). *Cutaneous oncology*. London, Blackwell, 1998:614-8.

11. Kahn HS, Tatham LM, Patel AV, Thun MJ, Heath CW. Increased cancer mortality following a history of nonmelanoma skin cancer. *JAMA* 1998; 280:910-2.
12. Dean J, Coloumbier A, Dean M, et al. Epi Info 6.04c. A word processing, database, and statistic program for public health. Center for Disease Control and Prevention (Atlanta, USA), and World Health Organization (Geneva, Swizerland), 1997.
13. Vergara H. Cáncer de piel. *Rev Colomb Dermatol* 1996; 5:27-32.
14. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, et al. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000; 136:1007-11.
15. Jackson R. Geographic pathology of skin cancer. *J Cut Med Surg* 1999; 3:120-2.
16. Marcil I, Stern RS. Risk for developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: A critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000; 136:1524-30.
17. Ramsey ML. Basal cell carcinoma. In: www.eMedicine.com/derm/topic47.htm
18. Sachs D, Marghoob A, Halpern A. Skin cancer in elderly. *Clin Geriatr Med* 2001; 17:715-38.
19. Seidel A, Ruiz OA. Citología para diagnóstico del carcinoma basocelular. *Rev Colomb Dermatol* 2000; 8:141-6.
20. Russell B, Carrington P, Smoller B. Basal cell carcinoma: A comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 69-71.
21. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999; 135:1177-83
22. Harris CC. Molecular epidemiology of basal cell carcinoma. *J Natl Cancer Instit* 1996; 88:315-7.
23. Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, Muntwyler J, Hennekens CH. A randomized, 12-year primary-prevention trial of beta carotene supplementation for nonmelanoma skin cancer in the physician's health study. *Arch Dermatol* 2000; 136:179-84.
24. Soto J. Búsqueda activa del cáncer cutáneo. *Rev Colomb Dermatol* 1998; 6:39-42.