

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

INVASIÓN PERINEURAL INCIDENTAL EN EL CARCINOMA BASOCELULAR COMO FACTOR
DE RIESGO PARA RECIDIVA LOCAL

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA

DR. JUAN MANUEL RUIZ MATTA

TUTOR DE TESIS:

DR. JUDITH DOMÍNGUEZ CHERIT

ASESOR

DRA. SILVIA MÉNDEZ FLORES

MÉXICO, D.F.

JULIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



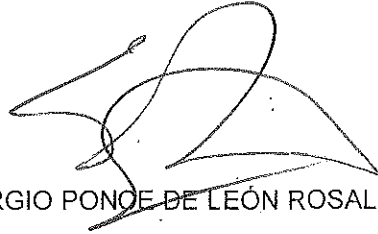
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INVASIÓN PERINEURAL INCIDENTAL EN EL CARCINOMA BASOCELULAR COMO FACTOR
DE RIESGO PARA RECIDIVA LOCAL



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



DRA. JUDITH DOMÍNGUEZ CHERIT

Profesor Titular del Curso de Dermatología

Tutor de Tesis



DRA. SILVIA MÉNDEZ FLORES

Asesor de Tesis

Departamento de Dermatología

Juan Manuel Ruiz Matta

Residente de Tercer Año De Dermatología

Contenido

ANTECEDENTES	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
JUSTIFICACIÓN	9
HIPÓTESIS.....	10
OBJETIVOS.....	11
Objetivo principal	11
Objetivos Específicos	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
Diseño del Estudio	12
Recolección de Datos.....	12
Procedimientos	12
Datos demográficos.....	12
Datos histológicos.....	12
Inmunohistoquímica.....	13
Definición de Casos y Controles	13
Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación	14
Análisis Estadístico	15
Definición de Variables.....	17
Consideraciones Éticas	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXOS.....	30
TABLAS.....	32

Resumen

Antecedentes: El carcinoma basocelular (CBC) es el cáncer de piel no melanoma (CPNM) más común en la especie humana. Existen características clínico-patológicas que suponen un comportamiento clínico más agresivo, siendo la invasión perineural (IPN) incidental una de ellas. Sin embargo, por si misma, la IPN de nervios de pequeño calibre (<0.1 mm de diámetro) no parecería condicionar un mal pronóstico. Algunos autores sugieren que el tratamiento del CBC con IPN sea mediante radioterapia superficial, por si sola o en combinación con cirugía. Sin embargo, dichos reportes no ofrecen resultados concluyentes, que con frecuencia no diferencian entre los distintos carcinomas cutáneos.

Materiales y métodos: Se revisaron los casos de CBC recidivantes y no recidivantes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán del 2000-2013. Se recabaron y analizaron sus características clínicas e histopatológicas.

Resultados: se estudiaron 45 casos de CBC, 32 no recidivantes y 12 recidivantes. Veintiocho casos fueron hombres y 17 mujeres, 13 casos presentaron un cáncer de piel distinto al CBC. El rango de tamaño de las neoplasias fue de 3 – 25mm, y la mayoría se encontraron en la zona H de alto riesgo. El subtipo histológico predominante fue el nodular (78% y 75% de los CBC no recidivantes y recidivantes respectivamente), sin diferencia en la ulceración histológica ($p = 0.44$). La IPN incidental se encontró en 3 casos de los CBC no recidivante y 1 caso de los CBC recidivantes, $p = 0.806$.

Conclusiones: Se requieren estudios prospectivos que evalúen las guías de manejo de los CBC con IPN incidental, donde se defina el verdadero factor de riesgo que representa este hallazgo histológico. En nuestro estudio, aunque se trata de una pequeña muestra de casos, no se pudo corroborar que la IPN realmente signifique un factor de riesgo que se pueda sumar a la lista de factores clínicos e histológicos conocidos como de mal pronóstico.

Abstract

Background: Basal cell carcinoma (BCC) is the most common nonmelanoma skin cancer. There are histologic and clinical risk factors for an aggressive behaviour, being incidental perineural invasion (PNI) one of them. Nevertheless, it seems that PNI of less than 0.1 mm is not a risk factor. Some authors suggest the treatment of BCC with PNI with radiotherapy or extensive surgery. These reports don't offer conclusive results.

Methods: We review the cases of recurrent BCC and non recurrent BCC in the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán from 2000-2013. We got and analysed their clinical and histopathological characteristics.

Results: There were 45 cases of BCC, 32 non recurrent and 12 recurrent. Twenty eight cases were men and 17 were women, 13 cases had skin cancer (SCC or melanoma). The tumors' size range was 3 – 25mm, and most of them were present in the high risk H zone. The most common histologic subtype was nodular (78% for non recurrent BCC and 75% for recurrent BCC), with no statistical difference ($p = 0.44$). PNI was found in 3 cases of non recurrent BCC and 1 case of recurrent BCC, $p = 0.806$.

Conclusions: There's a lack of prospective studies that evaluate the clinical guidelines of BCC with incidental PNI, and also that define the true significance of this histological characteristic. In our study, even it is a small number of cases, we didn't find that PNI really means a negative risk factor that could be taken apart from the others characterized.

Invasión perineural incidental en el carcinoma basocelular como factor de riesgo para recidiva local

ANTECEDENTES

El carcinoma basocelular (CBC) constituye el 80% de los cánceres de piel no melanoma (CPNM), incluyendo la población mexicana.^{1,2} La edad media de presentación es de los 50 – 80 años dependiendo la población estudiada,³ con una proporción hombre:mujer de 2:1.⁴ El riesgo a lo largo de la vida de un paciente de desarrollar esta neoplasia es del 30% y el riesgo de desarrollar un nuevo CBC en los siguientes tres años es del 44%, sin embargo la probabilidad de desarrollarlo es 19 veces menos en las poblaciones con piel oscura en comparación con los caucásicos.^{1,4}

Dentro de los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de esta neoplasia, la exposición a radiación ultravioleta (RUV) es sin duda el factor más importante. Sin embargo, existen otros factores de predisposición como radiación ionizante, inmunosupresión crónica, exposición crónica al arsénico y enfermedades hereditarias, tales como el albinismo, xeroderma pigmentoso, síndrome de Gorlin, síndrome de Rombo y síndrome de Bazex-Christol-Dupré.^{2,5-7}

El CBC típicamente se presenta clínicamente como una neoformación cupuliforme, con bordes perlados y telangiectasias, con o sin ulceración.^{1,8,9} La localización más frecuente es cabeza y cuello en el 70% de los casos. El riesgo de recidiva independientemente de la modalidad de tratamiento, es de aproximadamente 12%.^{7,9}

Histopatológicamente, el CBC se subdivide en las variedades nodular, micronodular, morfeiforme, superficial, infiltrante y basoescamoso, mismas que no correlacionan con la edad del paciente. La variedad nodular se considera la forma clásica del CBC y se caracteriza por una proliferación de queratinocitos basaloides, derivados de las células basales de la epidermis y/o del epitelio infundibular del folículo piloso, que se agregan formando nódulos dérmicos en los cuales los queratinocitos neoplásicos se disponen en un patrón en empalizada en la periferia y de manera azarosa en el centro de dichos

agregados. Típicamente se observan abundantes figuras mitóticas entre los queratinocitos neoplásicos, necrosis celular individual y en ocasiones necrosis en masa en el centro de agregados celulares de gran tamaño. Los nódulos celulares se encuentran embebidos en un estroma fibromixoide y se separan de éste mediante artificios de retracción. Ocasionalmente es posible apreciar focos de calcificación distrófica.^{8,9}

El comportamiento biológico del CBC es insidioso, con un crecimiento lento, un riesgo bajo de extensión local por contigüidad y un mínimo potencial metastásico, siendo aproximadamente de 0.0028% - 0.5%.^{1,5} Sin embargo, ciertas características clínico-patológicas permiten suponer en ciertos casos un comportamiento clínico más agresivo (mayor riesgo de recurrencias, metástasis y/o muerte) e incluyen: lesiones de gran tamaño (> 2cm), localización (región centrofacial, nariz y pabellones auriculares), tiempo de evolución mayor a 5 años y la escisión incompleta del tumor.^{4,9} Dentro de los factores histopatológicos destacan las variantes histológicas designadas como de alto riesgo (morfeiforme, infiltrante, micronodular, basoescamoso o una mezcla de estos subtipos histológicos), la invasión vascular y la invasión perineural (IPN).^{1,9} Sin embargo, por si misma, la IPN de nervios de pequeño calibre (<0.1 mm de diámetro) no parecería condicionar un mal pronóstico, en ausencia de otros factores asociados.^{10,11,12} En contraste, IPN en otros tipos de carcinomas (próstata, páncreas, vía biliar, colon, carcinoma epidermoide) se asocia de manera incuestionable a una mayor morbilidad y mortalidad, incluso cuando se trata de invasión microscópica y asintomática.¹³

Se ha postulado que los nervios al ser estructuras altamente vascularizadas favorecen la diseminación de las células tumorales.⁷ La baja resistencia del perineurio permite que las células del CBC se intercalen de manera extensa y en ocasiones discontinua, pudiendo dejar áreas no afectadas tanto de manera proximal como distal al sitio de invasión perineural confirmada. Lo anterior dificulta la interpretación histopatológica de estas lesiones, ya que el margen libre de neoplasia puede ser difícil de determinar.⁷ Si bien la fisiopatogenia de la IPN en el CBC no se encuentra totalmente elucidada, a través de estudios de inmunohistoquímica, se ha demostrado inmunoreactividad en

las células del CBC para moléculas de adhesión celular neural incluyendo el factor de crecimiento neural, sus receptores p75NGFR y receptor de tirosín cinasa A, B y C. Lo anterior sugiere interacciones directas entre las células neurales, las células neoplásicas del CBC y el medio intercelular.¹³

La IPN es un hallazgo infrecuente en el CPNM que se asocia a una mayor recurrencia y a una mayor profundidad del tumor.^{6,11} El índice reportado de IPN en CBC oscila entre 0.18% y 3%, encontrándose hasta en 10% de los CBC con un subtipo histológico agresivo y en el 60% al 90% de los CBC recurrentes.^{6,7,11,13,14} Leibovitch y colaboradores encontraron que el CBC infiltrante presenta el mayor grado de IPN, seguido de la variedad morfeiforme; a pesar de que la mayoría de los tumores (73.1%) tenían una evolución menor a 5 años.^{11,14} En relación a la topografía, la IPN es más común, en orden decreciente de frecuencia, en nariz (25%), mejillas/región maxilar (23%) y frente (18%).^{7,13,14} Por otro lado, un tamaño tumoral mayor a 2cm de diámetro se asoció también a mayor frecuencia de IPN (48%).^{7,9,13,14} En el estudio de seguimiento a 5 años que realizaron los autores, los pacientes con CBC e IPN tratados mediante cirugía micrográfica de Mohs (CMM), presentaron recurrencias en el 7.7% de los casos contra 2.4% en aquellos sin IPN.^{14,15} Sin embargo, no es claro si dichas recurrencias fueron condicionadas por el subtipo histopatológico agresivo o que dichos CBC fueran del tipo recurrente, posterior a extirpación quirúrgica.

En la mayoría de las ocasiones los pacientes con CBC e IPN no experimentan síntomas asociados. Sin embargo, cuando se encuentran presentes alteraciones motoras o sensoriales existe un mayor riesgo de complicaciones y enfermedad avanzada.^{1,7,11,16} En una revisión de la literatura se encontró IPN en 50 de 54 pacientes (92.6%) con CBC localizados en cabeza, y 65 de 70 tumores (92.9%) correspondieron a neoplasias recurrentes.¹ El riesgo metastásico en CBC es del 0.003% al 0.55%, y en estos casos, el 83% de los tumores primarios ocurrieron en cara y el 41% de estas neoplasias presentaban IPN.^{17,18} Si se sospecha de un involucro extenso al nervio, se recomienda realizar una resonancia magnética nuclear (IRM) para evaluar la extensión del mismo y descartar involucro intracraneal. Teóricamente, la demostración de IPN supone un

riesgo aumentado de enfermedad metastásica, predominantemente a ganglios linfáticos.^{7,11}

El tratamiento de elección para el CBC es la cirugía, ya sea mediante cirugía micrográfica de Mohs o escisión simple, dado que la extirpación completa del tumor se considera curativa en casi todas las ocasiones y a que la evaluación completa del margen quirúrgico minimiza el riesgo de recurrencia, especialmente si existe IPN.^{1,19} Algunos autores sugieren que el tratamiento del CBC con IPN sea mediante radioterapia superficial, por si sola o en combinación con cirugía. Sin embargo, dichos reportes no ofrecen resultados concluyentes, al tratarse de series pequeñas que con frecuencia no diferencian entre los distintos carcinomas cutáneos. Por otro lado, otros autores han demostrado que el uso de radioterapia adyuvante no modifica el pronóstico cuando se compara con monoterapia mediante cirugía.^{11,20} Diferentes estudios recomiendan realizar tratamiento con CMM, cirugía escisional convencional con cierre diferido posterior al reporte de los márgenes, o radioterapia en aquellos pacientes no candidatos a cirugía.^{10,11,20} Sin embargo, aun cuando los márgenes quirúrgicos sean negativos, si existe IPN extensa o de nervios de gran calibre, se ha recomendado en diversas publicaciones la implementación de radioterapia adyuvante.^{6,10,11} Garcia-Serra y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo donde estudiaron el pronóstico de pacientes con CBC e IPN microscópica posterior al tratamiento mediante y encontrando únicamente 1 paciente que presentó recurrencias durante el seguimiento. Sin embargo en este estudio no se detalla si la invasión perineural microscópica fue el único criterio de selección para el tratamiento con radioterapia. Por otro lado en el análisis de los autores no se detalla si dicho caso recurrente correspondía a un CBC o a un CEC.^{7,21,22} En conclusión, la IPN microscópica en el CBC posiblemente no condicione un pronóstico ominoso per se, sino un hallazgo frecuentemente asociado a CBC de subtipo agresivo o a lesiones recurrentes, dada la mayor frecuencia de IPN microscópica en este último contexto.^{1,6} En contraste, la IPN clínica en pacientes con CBC genera menor controversia para su tratamiento y pronóstico, ya que la mayoría de estos casos son tratados con cirugía y radioterapia post-operatoria, dado el riesgo de invasión intracraneal.^{11,23,24}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma basocelular es el cáncer de piel no melanoma más común, siendo de 30% el riesgo de presentar este tipo de cáncer durante toda la vida. En los pacientes que presentan carcinoma basocelular la presencia de invasión perineural incidental se ha reportado en 0.18% - 3% de los casos, y se define por la evidencia histológica de células tumorales infiltrando el espacio perineural.

A este dato se le debe dar una interpretación adecuada determinando si representa un verdadero factor de riesgo para la recurrencia del carcinoma basocelular. Sin embargo, hasta este momento, no hay estudios que determinen si la invasión perineural incidental en pacientes que tienen carcinoma basocelular es un factor de riesgo para la presencia de recidiva.

JUSTIFICACIÓN

La invasión perineural incidental en otro tipo de tumores se asocia a un peor pronóstico y tratamientos más agresivos por la mayor frecuencia de recidiva, metástasis y muerte relacionada a la enfermedad. El significado clínico y el manejo apropiado de los pacientes con carcinoma basocelular con invasión perineural incidental no es claro en las distintas guías de tratamiento, lo cual lleva a recomendaciones sobre el uso de radioterapia o escisiones amplias que conllevan una mayor morbilidad para el paciente. Sin embargo no hay estudios que especifiquen el significado clínico de este hallazgo en el carcinoma basocelular.

El conocer si la invasión perineural incidental es un factor de riesgo en el desarrollo de recidiva del carcinoma basocelular nos puede dar pauta a plantear un tratamiento en los pacientes que la presenten.

HIPÓTESIS

La invasión perineural incidental en biopsias de CBC incrementa el riesgo de recidiva en un 30% en comparación con sujetos con CBC sin invasión perineural incidental.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Determinar si la invasión perineural incidental es un factor de riesgo para la recidiva en pacientes con carcinoma basocelular.

Objetivos Específicos

- Comparar las características demográficas (edad, sexo, residencia, ocupación, comorbilidades y su tratamiento, otras neoplasias extracutáneas y de piel) de los pacientes con carcinoma basocelular con invasión perineural incidental las de los pacientes con carcinoma basocelular sin invasión perineural incidental.
- Comparar las características clínicas (localización, tiempo de evolución, síntomas, ganglios palpables, tratamiento, tiempo de seguimiento) de los pacientes con carcinoma basocelular incidental con las de los pacientes con carcinoma basocelular sin invasión perineural incidental.
- Comparar las características histológicas de los carcinomas basocelulares con invasión perineural incidental con los carcinomas basocelulares sin invasión perineural incidental.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, comparativo y analítico.

Recolección de Datos

Se revisaron los expedientes clínicos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” con diagnósticos de carcinoma basocelular, comprendidos entre los años 2000 – 2013, mediante la búsqueda de casos en el archivo clínico.

Se analizaron las características clínicas e histológicas de los pacientes mediante un formato prediseñado. (Anexo 1 y 2).

Procedimientos

Datos demográficos

De cada uno de los casos revisados se obtuvieron datos demográficos que incluían edad, sexo, antecedentes o presencia de otros tipos de cáncer de piel, tiempo de seguimiento en el instituto, tamaño y localización del tumor, ulceración clínica, tiempo de evolución de la neoplasia y si hubo recidiva. Los datos que no estuvieran descritos en el expediente se consideraron datos perdidos.

Datos histológicos

Las biopsias fueron evaluados por dos dermatopatólogos de manera independiente y cegada. En caso de que hubiera discordancia en cuanto a la IPN incidental entre los patólogos se consultó un tercer patólogo quien evaluaría el caso para resolver la diferencia. Los bloques de parafina se obtuvieron del archivo del servicio de patología. Se revisó nuevamente la presencia de CBC, el subtipo histológico primario y secundario, presencia de ulceración histológica, profundidad de la neoplasia, IPN,

porcentaje de la circunferencia del nervio que presentaba IPN, linfocitos y neutrófilos intratumorales, e invasión vascular y linfática.

Inmunohistoquímica

Para aquellos casos en los que fuera necesaria la inmunotinción para poder definir adecuadamente la invasión perineural se hicieron cortes de los bloques de parafina de 5µm de grosor. Se pusieron a hervir las laminillas para recuperar el epítipo en buffer 1X de EDTA por 20 minutos. Las laminillas se incubaron con los anticuerpos para S-100 y AE1/3 por 1 hora a temperatura ambiente. La inmunotinción se hizo en los sistemas automatizados de acuerdo a las recomendaciones del fabricante.

Definición de Casos y Controles

a) Caso:

- Pacientes que tuvieran diagnóstico histopatológico y clínico de carcinoma basocelular recidivante.
- Pacientes que tuvieron reporte de márgenes y lecho quirúrgicos libres de neoformación en la revisión histopatológica del tumor primario.
- Casos de los pacientes en los que existió el material histopatológico para revisión en el archivo de patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- Pacientes que tuvieron seguimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por parte de dermatología de por lo menos 3 años.

b) Control:

- Paciente que tuvieran el diagnóstico histopatológico y clínico de carcinoma basocelular sin recidiva.
- Pacientes que tuvieron reporte de márgenes y lecho quirúrgicos libres de neoformación en la revisión histopatológica.
- Casos de los pacientes en los que existió el material histopatológico para revisión en el archivo de patología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
- Pacientes que tuvieron seguimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán por parte de dermatología de por lo menos 3 años.

Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación

a) Criterios de inclusión:

- Aquellos casos de pacientes que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de 2000 – 2013 con diagnóstico de CBC y que cumplieron con los criterios de casos o controles.

b) Criterios de exclusión:

- Pacientes inmunosuprimidos por trasplante de órgano sólido.
- Pacientes con enfermedad metastásica por carcinoma basocelular al momento del diagnóstico.
- Aquellos pacientes que no tengan por lo menos 3 años de seguimiento por dermatología en el expediente.

- Pacientes con diagnóstico de algún síndrome con predisposición a desarrollar carcinomas basocelulares (síndrome de Gorlin-Goltz, síndrome de Bazex, Síndrome de Rombo, xeroderma pigmentoso).

c) Criterios de eliminación:

- Los pacientes que no cuenten con expediente completo o que no se encuentre el material histológico en el archivo de patología.
- Aquellos expedientes donde el diagnóstico de invasión perineural incidental no sea concluyente para por lo menos dos patólogos y que no se cuente con material quirúrgico en el cual se puedan realizar estudios de inmunohistoquímica para corroborar el diagnóstico.
- Aquellos expedientes donde no se confirme el diagnóstico de carcinoma basocelular durante la revisión por el dermatopatólogo.

Análisis Estadístico

Se realizó estadística descriptiva no paramétrica, de acuerdo a la distribución de las variables. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Se utilizó prueba U de Man Withney para comparación de medianas entre dos grupos independientes.

Para el análisis de correlación se utilizó la prueba de Rho de Spearman. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS 20.0. Los datos se expresan como la mediana, el intervalo mínimo-máximo. Los valores de P menores o iguales a 0,05 fueron considerados como significativos.

Para el cálculo del tamaño de muestra, debido a que no existen estudio sobre el efecto de la IPN sobre la recidiva de CBC, se tomó en cuenta la información disponible de recidiva en carcinoma epidermoide (CEC). Se consideró un incremento del 30% de riesgo de recidiva ($w: 0.3$). Se utilizó la siguiente fórmula:

Frecuencia de la exposición entre los casos (p_1)

Frecuencia de la exposición entre los controles (p_2): 3% = **0.03**

Error de tipo I, con el objetivo de trabajar con una seguridad del 95% ($\alpha = 0,05$).

Error de tipo II. Es habitual tomar $\beta = 0,2$, es decir, un poder del 80%.

Por lo tanto, para una seguridad de un 95% y un poder estadístico del 80% se tiene que $z_{1-\alpha/2} = 1,96$ y $z_{1-\beta} = 0,84$.

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2} \quad \text{donde: } p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Frecuencia de exposición entre los controles: 3% = 0.03

Odds ratio: 3

Nivel de seguridad: 95%

Poder estadístico: 80%

$$p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2) + wp_2} \quad p_1 = 3 \times 0.03 / (1-0.03) + 3 \times 0.03 = 0.09 / 1.06 = 0.085 \quad \mathbf{p_1 = 0.11}$$

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2} \quad \text{donde: } p = \frac{p_1 + p_2}{2} \quad p = 0.04$$

$$n = \frac{(1.96 \sqrt{2 \cdot 0.04(1-0.04)} + 0.84 \sqrt{0.11(1-0.11) + 0.03(1-0.03)})^2}{(0.11-0.03)^2}$$

n = 110 pacientes. Para cada grupo.

Punto d, e y f: no aplicaron en este estudio.

Definición de Variables

Variable	Tipo	Medición
Sexo	Categórica	Hombre/Mujer
Edad	Continua	Años
Cáncer de piel (No CBC)	Categórica	Melanoma Carcinoma epidermoide
Tiempo de seguimiento	Continua	Años
Localización anatómica	Categórica	Zona H, zona M, zona L
Tamaño del tumor	Continua	Milímetros
Tiempo de evolución	Continua	Meses
Parestesias	Dicotómica	Sí/No
Invasión perineural incidental	Categórica	Sí/No
Recidiva	Dicotómica	Sí/No

a) Definiciones

Recidiva

Definición conceptual: se define cuando el carcinoma basocelular es del mismo tipo histológico y se presenta en la misma localización que el tumor primario.

Definición operacional: comprobación histológica de carcinoma basocelular que se encuentre en el sitio de una cicatriz quirúrgica correspondiente al sitio anatómico del tumor primario.

Invasión perineural incidental

Definición conceptual: el hallazgo histopatológico de células tumorales dentro de cualquiera de las 3 capas de la vaina nerviosa (epineuro, perineuro y endoneuro), o células tumorales envolviendo por lo menos 33% de la circunferencia del nervio.

Definición operacional: detección de invasión perineural en la revisión de laminillas del carcinoma basocelular primario al observarse células tumorales infiltrando la vaina nerviosa o que lo rodeen en por lo menos un tercio de su diámetro.

Sexo

Definición conceptual: es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina.

Definición operativa: se buscará el sexo en el expediente el cual se registrará como femenino o masculino.

Edad

Definición conceptual: tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.

Definición operativa: se buscará el sexo en el expediente el cual se registrará.

Cáncer de piel

Definición conceptual: tumor que se desarrolla de las células de la piel y que es capaz de invadir o distribuirse a otras partes del cuerpo.

Definición operacional: se registrará si el paciente presentó en algún momento de su vida algún otro cáncer de piel que no sea carcinoma basocelular.

Tiempo de seguimiento

Definición conceptual: Periodo de tiempo en el que se registran los datos clínicos en un expediente clínico.

Definición operacional: se registrará el número de años que el paciente continuó en seguimiento en las consultas de dermatología a partir del diagnóstico del primer carcinoma basocelular hasta la última consulta de dermatología.

Localización anatómica

Definición conceptual: posición relativa en el cuerpo a partir de la posición anatómica estándar.

Definición operacional: se registrará la región anatómica donde se encuentre el carcinoma basocelular.

Tamaño del tumor

Definición conceptual: son las dimensiones físicas de un tumor, medido en su diámetro mayor.

Definición operacional: se tomará en cuenta la descripción del carcinoma basocelular asentado en las notas de evolución del expediente.

Tiempo de evolución

Definición conceptual: periodo de tiempo desde la aparición clínica del carcinoma basocelular hasta la evaluación por un médico.

Definición operacional: se registrará el tiempo anotado de evolución en la nota médica de la evaluación del paciente.

Parestesias

Definición conceptual: la sensación de cosquilleo, quemazón u hormigueo en la piel de una persona sin aparente alteración física.

Definición operacional: se registrará si el paciente presenta parestesias al momento del diagnóstico del carcinoma basocelular primario.

Consideraciones Éticas

Este trabajo fue realizado de acuerdo con los principios expresados en la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación de nuestra institución.

RESULTADOS

Se estudiaron 45 casos de CBC, 32 no recidivantes, 12 recidivantes y 1 que no se corroboró el diagnóstico de CBC. De los 32 CBC no recidivantes, 21 (65.6%) de ellos fueron hombres y 11 mujeres (34.4%), con una proporción de H 1.9 a M 1, con una media de edad de 75.5 (57 – 88). Seis de estos pacientes tenían otro cáncer de piel distinto al CBC, siendo 3 con CEC y 3 con melanoma. El tiempo de seguimiento de los pacientes tuvo una mediana de 4 años (3 – 14). De las características clínicas de los CBC analizados, el tamaño fue de 8mm con un rango de 4 – 20mm. Ochenta y tres por ciento de ellos se encontraba en las zonas de alto riesgo (zona H), y el 17% restante (5 casos) en la zona M. Se describió ulceración clínica en 16 de 23 casos (70%) en los que se tenía registro de la descripción clínica de la neoformación. La mediana de evolución asentada en el expediente fue de 10 meses (2 – 28 meses). **(tabla 1)**

Respecto a los casos que recidivaron, 7 fueron hombres (53.8%) y 6 mujeres (46.3%), con una mediana de edad de 80 años (66 – 88), incluyendo el caso en el que no se corroboró el diagnóstico de CBC. Seis pacientes tenían el antecedente de diagnóstico de CEC y 1 caso de melanoma, los cuales comparándose con los casos de CBC no recidivante tuvo una $p = 0.019$. La mediana de seguimiento en años fue de 8 (3 – 14). En cuanto a las características clínicas de las neoformaciones, medían desde 5 – 25mm, mediana de 8mm. Las localizaciones fueron 10 en zona H y 3 en zona M; la ulceración clínica se describió en 3 de 10 casos, siendo estadísticamente significativa la diferencia con los CBC no recidivantes ($p = 0.042$) y el tiempo de evolución de la neoplasia al momento de la cirugía fue de 7 meses, con un rango de 4 – 24 meses. **(tabla 1)**

En cuanto a las características histológicas se excluyó un caso en el que no se corroboró el diagnóstico de CBC, por lo que fueron analizados 32 casos de CBC no recidivante y 12 casos de CBC recidivante. En ambos grupos el subtipo histológico predominante fue el nodular, 78% en los no recidivantes (25 casos) y 75% en los recidivantes (9 casos), siendo similar en ambos grupos la frecuencia del resto de los subtipos. La ulceración histológica igualmente fue similar en ambos grupos, 50% vs

41%, con una $p = 0.44$. Se observó un predominio en dermis de la profundidad del CBC, sin ser estadísticamente significativa la diferencia entre ambos grupos (29/32 en el CBC no recidivante vs 11/12 en el CBC recidivante). En cuanto a la IPN histológica, ésta se encontró en 3 casos de CBC no recidivante y en 1 caso de CBC recidivante, $p = 0.806$, corroborándose con la doble inmunomarcación en parafina. Los linfocitos intratumorales se hallaron en similar proporción en ambos grupos. Se buscaron también neutrófilos intratumorales, invasión vascular e invasión linfática, sin encontrarse presentes en ninguno de los casos. **(tabla 2)**

DISCUSIÓN

El significado pronóstico de la IPN incidental en el CBC no es claro actualmente. Por lo tanto no hay un consenso en las guías clínicas que mencionen el tratamiento más apropiado para este tipo de pacientes. Usualmente los pacientes son tratados mediante escisión quirúrgica, ya sea cirugía micrográfica de Mohs o cirugía convencional, con o sin radioterapia adyuvante. Los resultados de los estudios a 5 años mencionan un control local que va de 78 – 92%, sin embargo usualmente son estudios de cohortes pequeñas.¹³ En el caso del presente estudio, la baja incidencia de la IPN incidental se demuestra dada la baja prevalencia de este hallazgo en los casos de los pacientes con diagnóstico de CBC.

Dentro de los pacientes que recidivaron se encontró una mayor cantidad de casos con CEC comparados con los casos que no recidivaron. Este evento es probable que sea causado por la mayor posibilidad de presentar un cáncer de piel no melanoma, específicamente CBC y CEC, pues se comparten entre estas patologías factores de riesgo comunes entre sí, como lo es la radiación UV y la edad, sin tener que presentar alteraciones genéticas hereditarias de predisposición al cáncer de piel.

Dentro de los casos revisados, se encontró un paciente que presentó múltiples CBC en la región de cabeza y cuello, algunos de ellos recidivantes (no se muestran los datos). El paciente tenía como ocupación taxista y presentaba mucho daño actínico consecuencia de su ocupación. El riesgo principal de este paciente pudo estar dado por el daño crónico y que presentaba un gran campo de cancerización, más que cualquier otro de los factores de riesgo mencionados.

Otro aspecto que resultó estadísticamente significativo fue la ulceración clínica. Los CBC no recidivantes presentaban en su descripción clínica la presencia de ulceración en una mayor cantidad de casos, aun considerando los datos perdidos, ya que para este análisis solo se tomaron en cuenta para la comparación los casos con descripción clínica. Si bien el CBC nodular es el que más frecuentemente se presenta ulcerado en la clínica, muchas de las ocasiones es secundario al traumatismo causado por el paciente

mediante el rascado o la fricción, lo cual se puede distinguir histológicamente de una ulceración causada por la neoplasia. El hecho de que no se corroborará en todos los casos histológicamente la ulceración muestra que el paciente puede realizar acciones que traumatizan la lesión sin que la neoformación sea causante *per se* de la necrosis y consecuente ulceración de la lesión.

La IPN en nuestro estudio no se encontró con diferencia significativa entre ambos grupos de CBC recidivante y no recidivante, aun los casos dudosos se corroboraron con la doble inmunotinción con S-100 y AE1/3. Si bien la cantidad de pacientes es pequeña y la IPN incidental se describe que se presenta hasta en 3% de los CBC, esperaríamos que todos aquellos casos en los que se detectó IPN tuvieran una mayor cantidad de recidivas al presentarse en el grupo de los casos que recidivaron. Ninguno de nuestros pacientes recibió tratamiento adyuvante con radioterapia o tuvo una extirpación más amplia de la recomendada en las guías clínicas.

El hecho de diferenciar la IPN incidental de la IPN clínica se basa en estudios donde claramente se demuestra una mayor supervivencia al comparar ambos grupos, tanto para CBC como para CEC. Balamucki y cols. en su seguimiento a 5 años encontraron que el control local y la enfermedad libre de metástasis a distancia tuvieron mejor pronóstico aquellos con IPN incidental que los de IPN clínica (80% vs 54%, $p = 0.0038$; y 90% vs 94%, $p = 0.1918$ respectivamente)²¹, sin embargo no se hace una diferencia entre CBC y CEC, así como otros autores encontraron resultados similares sin hacer esta distinción.²⁶

El propósito de analizar el tamaño de los nervios proviene de estudios de carcinoma epidermoide donde los pacientes que presentaban IPN en nervios $<0.1\text{mm}$ comparados con los de 0.1mm o mayores tenían mejor pronóstico que estos últimos, sugiriendo que no sería necesaria la radioterapia adyuvante en todos los casos.²⁷ Sin embargo, estos datos no pueden generalizarse a los CBC, pues se sabe que la IPN en CEC tiene peor pronóstico.²⁶ De hecho, la mayoría de los estudios no hacen diferencia entre los CBC y CEC, por lo que los resultados y conclusiones obtenidos no son

significativos, pues parten de distintos escenarios clínicos y pronósticos muy diferentes.

En algunos estudios se ha observado que la probabilidad de IPN incidental aumenta cuando el tamaño del tumor es mayor de 2cm, se localiza en la cara o tuvo tratamiento previo en ese lugar, incluso cuando se tuvo adecuado control de los márgenes durante la escisión previa.^{7,11,14}

La terapia que más se reporta en los estudios es la cirugía micrográfica de Mohs, incluso mencionan que se debe realizar un estadio más a partir de identificar la IPN. Geis y cols. realizaron un estudio donde observaron sus pacientes tratados con cirugía de Mohs y adicionalmente radioterapia, incluyendo casos de CBC recurrente con IPN, donde no encontraron recurrencia a 12 meses.²⁸ La recomendación es la realización de cirugía micrográfica de Mohs con o sin radioterapia adyuvante, sin embargo no se ha comparado esta modalidad de tratamiento contra cirugía convencional con o sin radioterapia.

El uso de radioterapia adyuvante se ha recomendado para los casos de CBC con IPN incidental, lo que conlleva mayor morbilidad para los pacientes, mayor tiempo de tratamiento, exposición a radiación como factor de riesgo para otras neoplasias, así como la disponibilidad limitada de este tipo de terapia. Existen estudios que comparan de manera retrospectiva el uso de radioterapia en la IPN incidental en CBC y CEC, mostrando un claro beneficio en la proporción de recidivas para el segundo (CBC 97% vs CEC 84%, $p = 0.02$).²⁶ En otro estudio, Lin y cols. analizaron los desenlaces de 89 pacientes con CBC e IPN incidental, 88 de ellos tratados con cirugía y radioterapia y 1 de solo con radioterapia, obteniendo 91% de periodo libre de enfermedad a 5 años.²⁷ Este dato, comparado con el hasta 12% de recidiva en el CBC muestra que los porcentajes son similares. De clarificarse la IPN incidental como factor de riesgo y ponderarse así el riesgo-beneficio que tiene esta terapia en estos pacientes, se elegiría de forma más juiciosa esta terapia.

En nuestro estudio se corroboran los datos clínicos e histológicos de mal pronóstico. Se pudo observar que tenían mayor probabilidad de recidiva los pacientes con CBC los pacientes de sexo masculino, aquellos que lo presentaron en las zonas de alto riesgo (frente, nariz, párpados, orejas, mentón) y tumores de mayor tamaño. También se debe observar que 46% de los pacientes que presentaron recidiva tuvieron también CEC, por lo que es probable que los pacientes tienen ya una predisposición para presentar cáncer de piel no melanoma debido a otros factores de riesgo, siendo el principal la exposición solar crónica, y que estas neoplasias sean más agresivas.

Caso contrario se pudo observar en las características histológicas de los casos de CBC revisados. De los factores histológicos clásicamente descritos como factores de mal pronóstico para recidiva, como el tipo histológico, la ulceración, la profundidad o la invasión perineural, ninguno apareció como factor determinante en los resultados obtenidos.

En los distintos estudios clínicos se han tratado de definir características histopatológicas de la IPN en el CBC, sin embargo los resultados han sido contradictorios o no significativos estadísticamente, ya que al parecer, en el caso de la IPN incidental, ni el grosor del nervio, la cantidad de nervios observados, o su presencia intratumoral o en la periferia conllevan pronósticos adversos. De igual forma, en nuestro estudio no se observaron características distintivas en los casos que tuvieron IPN.

Parte de las limitaciones del estudio es la pequeña muestra que se pudo analizar, dada la poca frecuencia de la IPN en el CBC, por lo que los resultados no son concluyentes. La pérdida de datos en los expedientes de igual forma disminuye la capacidad de concluir en este estudio si los factores de riesgo analizados realmente impactan en los pronósticos de los pacientes. Como fortaleza del estudio es el análisis específico de los CBC recidivantes sin incluir otro tipo de cáncer de piel no melanoma, para evitar la mezcla de resultados. Asimismo, el hecho de tener una población homogénea, y que el resto de los factores de riesgo fueran similares entre ambos grupos disminuye la posibilidad de sesgo en los resultados.

CONCLUSIONES

Se requieren estudios prospectivos que evalúen las guías de manejo de los CBC con IPN incidental, donde se defina el verdadero factor de riesgo que representa este hallazgo histológico. En nuestro estudio, aunque se trata de una pequeña muestra de casos, no se pudo corroborar que realmente signifique un factor de riesgo que se pueda sumar a la lista de factores clínicos e histológicos conocidos como de mal pronóstico. El beneficio de una cirugía con márgenes mayores a los establecidos en las guías clínicas actuales contra la cirugía convencional y la cirugía micrográfica de Mohs, así como la utilidad de la adyuvancia con radioterapia debe reevaluarse a partir de estos estudios. Asimismo la realización de un estudio de validación en la que se estandarice la definición de IPN incidental con el fin de homogeneizar las observaciones realizadas por los patólogos propiciará un diagnóstico y manejo más estandarizado en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev.* 2004 Aug-Dec;23(3-4):389-402.
2. Diaz J, Fierro L, Peniche A, Ponce R. Cáncer de piel en pacientes menores de 40 años. Experiencia de cuatro años en el Hospital General de México. *Gaceta Médica de México.* 2011;147:17-21.
3. Valquiria Pessoa C, Hélio Amante M. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol.* 2011, vol.86, n.2.
4. Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2007 Dec;157 Suppl 2:47-51.
5. Mohan SV, Chang ALS. Advanced basal cell carcinoma: Epidemiology and therapeutic innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2014 Feb 9;3:40-45. eCollection 2014.
6. Bechert CJ, Stern JB. Basal cell carcinoma with perineural invasion: reexcision perineural invasion? *J Cutan Pathol.* 2010 Mar;37(3):376-9.
7. Garcia-Serra A, Hinerman RW. Carcinoma of the skin with perineural invasion. *Head Neck.* 2003 Dec;25(12):1027-33.
8. Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol.* 2006 Aug;155(2):401-7.
9. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005 Nov 24;353(21):2262-9.
10. NCCN Guidelines Version 1.2015 Panel Members. Basal Cell Skin Cancer.
11. Mendenhall WM, Ferlito A, Takes RP, Bradford CR, Corry J. Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion. *Oral Oncol.* 2012 Oct;48(10):918-22.
12. Chen-Tsai CP, Colome-Grimmer M, Wagner RF. Correlations among Neural Cell Adhesion Molecule, Nerve Growth Factor, and its receptors, TrkA, TrkB, TrkC, and p75NGFR, in perineural invasion by basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas. *Dermatol Surg.* 2004 Jul;30(7):1009-16.

13. Buchanan L, De'Ambrosio B, DeAmbrosio K, Warren T, Huilgol S, *et al.* Defining incidental perineural invasion: the need for a national registry. *Australas J Dermatol.* 2014 May;55(2):107-10.
14. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia . Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Sep;53(3):458-63.
15. Cohen PR. Cancer-associated perineural invasion versus reexcision-associated perineural invasion. *J Cutan Pathol.* 2011 Jan;38(1):78-9.
16. Yosipovitch G, Mills KC, Nattkemper LA, Feneran A, Hong Liang T. Association of pain and itch with depth of invasion and inflammatory cell constitution in skin cancer: Results of a large clinicopathologic study. *JAMA Dermatol.* 2014 Nov;150(11):1160-6.
17. Brown C, Perry AE. Incidence of perineural invasion in histologically aggressive types of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopath* 22: 123–125, 2000.
18. Lo J, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma: Report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 24(5): 715–719, 1991.
19. Nagore E, Grau C, Molinero J, Fortea JM. Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J EADV* (2003) 17, 167– 170.
20. Panizza B, Warren T. Perineural invasion of head and neck skin cancer: Diagnostic and therapeutic implications. *Curr Oncol Rep.* 2013 Apr;15(2):128-33.
21. Kropp L, Balamucki CJ, Morris CG, Kirwan J, Cognetta AB. Mohs resection and postoperative radiotherapy for head and neck cancers with incidental perineural invasion. *Am J Otolaryngol.* 2013 Sep-Oct;34(5):373-7.
22. Gupta A, Veness M, De'Ambrosio B, Selva D, Huilgol SC. Management of squamous cell and basal cell carcinomas of the head and neck with perineural invasión. *Australas J Dermatol.* 2015 Mar 11.
23. Rieger KE, Linos E, Egbert BM, Swetter SM. Recurrence rates associated with incompletely excised low-risk nonmelanoma skin cáncer. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 59–67.

24. Saabye Bøgeiund F, Ashiede Phiipsen P, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 330–334.
25. Ross A, Whalen F, Elenitsas R et al. Diameter of involved nerves predicts outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an investigator-blinded retrospective cohort study. *J Dermatol Surg* 2009; 35: 1859–66.
26. Jackson JE, Dickie GJ, Wiltshire KL, Keller J, Tripcony L, Poulsen MG, et al. Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach. *Head Neck* 2009;31:604–10.
27. Lin C, Tripcony L, Keller J et al. Perineural infiltration of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma without clinical features. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82: 334–40.
28. Geist DE, Garcia-Moliner M, Fitzek MM, Cho H, Rogers GS. Perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma: raising awareness and optimizing management. *Dermatol Surg.* 2008;34(12):1642-51.

ANEXOS

1. Hoja de recolección de datos clínicos carcinoma basocelular

Sexo	h=Hombre; m=Mujer
Edad al diagnóstico	En años
Otro cáncer de piel no CBC	0=No; 1=CEC; 2=Melanoma
Tiempo de seguimiento	En años
Tamaño del tumor	Mm
Localización	1=Zona H; 2=Zona M; 3=Zona L
Ulceración clínica	0=Ausente; 1=Presente
Tiempo de evolución	En meses
Recidiva	0=No; 1=Sí

2. Hoja de recolección de datos histológicos de carcinoma basocelular

CBC	0=No; 1=Sí
Subtipo histológico primario	1=nodular; 2=superficial; 3=micronodular; 4=infiltrante; 5=morfeiforme; 6=basoescamoso

Subtipo histológico secundario	1=nodular; 2=superficial; 3=micronodular; 4=infiltrante; 5=morfeiforme; 6=basoescamoso
Ulceración histológica	0=No; 1=Sí
Profundidad	1=Dermis; 2=TCS
Márgenes y lecho	0=Negativos; 1=Positivos
Invasión perineural	0=Ausente; 1=Presente intratumoral; 2=Presente extratumoral
Porcentaje de circunferencia de IPN	1=<33%; 2=33-66%; >66%
Linfocitos intratumorales	0=Ausentes; 1=Escasos; 2=Abundantes
Neutrófilo intratumorales	0=Ausentes; 1=Escasos; 2=Abundantes
Invasión linfática	0=Ausente; 1=Presente
Invasión vascular	0=Ausente; 1=Presente

TABLAS

Tabla 1. Características Demográficas

	CBC no recidivante (n:32)	CBC recidivante (n:13)	p
Género	Hombres: 21 (65.6%)	Hombres: 7 (53.8%)	0.51
	Mujeres: 11 (34.4%)	Mujeres: 6 (46.3%)	
Edad (años)	75.5 (57-88)*	80.0 (66-88)*	0.075
Otro cáncer de piel no CBC	No: 26 (81.3%)	No: 6 (46.2%)	0.019
	CEC 3 (9.4%)	CEC: 6 (46.2%)	
	Melanoma: 3 (9.4%)	Melanoma: 1 (7.7%)	
Tiempo de seguimiento (años)	4 (3-14)*	8 (3-14)*	0.254
Tamaño del tumor (milímetros)	8 (4-20)*	8 (5-25)*	1
Localización de riesgo	Zona H: 27 (83%)	Zona H: 10 (77%)	0.69
	Zona M: 5 (17%)	Zona M: 3 (23 %)	
Ulceración Clínica	16/23 (70%)	3/10 (30%)	0.042
Tiempo de evolución de la neoplasia al momento de la cirugía (meses)	10 (2-108)*	7 (4-24)*	0.619

CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma epidermoide; Zona H: región centrofacial, párpados, cejas, región periorbitaria, nariz, labios, mandíbula, preauricular, postauricular, temporal, pabellón auricular, genitales, manos y pies; Zona M: mejillas, frente, piel cabelluda, cuello y región pretibial.

* Medianas (mínimo-máximo)

Comparación de Medianas: U Man-Whitney

Comparación de Proporciones: Chi cuadrada

Tabla 2. Características histológicas			
	CBC no recidivante (n:32)	CBC recidivante (n:12)	p
Subtipo histológico			0.747
Nodular	25 (78%)	9 (75%)	
Superficial	3 (9%)	2 (16%)	
Infiltrante	2 (6%)	1 (8%)	
Basoescamoso	2 (6%)	0 (0%)	
Ulceración histológica	16/32 (50%)	5/12 (41%)	0.44
Profundidad del CBC			0.703
Dermis	29	11	
TCS	3	1	
IPN			0.806
Ausente	29	11	
Intratumoral	2	1	
Extratumoral	1	0	
Linfocitos intratumorales			0.649
Ausentes	26	10	
Escasos	4	2	
Abundantes	2	0	
Neutrófilos intratumorales	0/32	0/12	NA
Invasión vascular	0/32	0/12	NA
Invasión linfática	0/32	0/12	NA

Valores estadísticos analizados por prueba p de Fisher.

CBC: carcinoma basocelular; TCS: Tejido celular subcutáneo; IPN: invasión perineural.