

Factores etiopatogénicos que influyen en la aparición del carcinoma basocelular

Factores etiopatogénicos que influyen en la aparición del carcinoma basocelular

Roine Alberto Pena-Olivera¹  , Ana Laura Navarro-Baldellot¹ , Leydiani Espín-Guerra¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Facultad de Medicina. Cienfuegos, Cuba.

Recibido: 05 de febrero de 2021 | Aceptado: 04 de abril de 2021 | Publicado: 03 de junio de 2021

Citar como: Pena-Olivera RA, Navarro-Baldellot AL, Espín-Guerra L. Factores etiopatogénicos que influyen en la aparición del carcinoma basocelular. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2021 [citado: Fecha de acceso]; [In Press]:e668. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/668>

RESUMEN

Introducción: el carcinoma basocelular es una neoplasia cutánea de elevada incidencia, caracterizado por un crecimiento lento y baja capacidad de generar metástasis.

Objetivo: describir los factores etiopatogénicos que inciden en la aparición del carcinoma basocelular.

Método: Se realizó una búsqueda de información entre noviembre de 2020 y enero de 2021 en las bases de datos PubMed, SciELO, ScienceDirect, Medigraphic y Scopus. Se empleó una estrategia de búsqueda mediante la combinación de términos relacionados mediante operadores booleanos. Se seleccionaron 28 artículos en español e inglés.

Desarrollo: La radiación ultravioleta se considera como el principal determinante en el desarrollo del carcinoma basocelular, donde la radiación ultravioleta tipo A constituye la de mayor incidencia. Los fototipos I y II se determinan como más propensos al desarrollo de la enfermedad. Existe una base genética que confiere susceptibilidad para el desarrollo de carcinoma basocelular. Pacientes con ciertos grados de inmunosupresión ya sea por enfermedades o por hábitos como el alcoholismo son propensos a desarrollar la enfermedad.

Conclusiones: la radiación ultravioleta, el fototipo, los factores genéticos e inmunológicos, la herencia, el consumo de sustancias como arsénico, clorofenoles y fármacos inmunodepresores y la exposición a radiación ionizante constituyen factores etiopatogénicos que influyen en la aparición del carcinoma basocelular. Otros factores como el pobre acceso a campañas preventivas, servicios de salud y medios de comunicación, así como el aumento de la población que no emplea métodos de protección solar, pueden incrementar el riesgo de padecer esta enfermedad.

Palabras clave: Carcinoma Basocelular; Carcinoma; Neoplasias Cutáneas.

ABSTRACT

Introduction: basal cell carcinoma is a cutaneous neoplasm of high incidence, characterized by slow growth and low metastatic capacity.

Objective: to describe the ethiopathogenic factors that influence on the onset of basal cell carcinoma.

Methods: a search for information was carried out between November 2020 and January 2021 in PubMed, SciELO, ScienceDirect, Medigraphic and Scopus databases. A search strategy was employed by combining related terms using Boolean operators. Twenty-eight articles in Spanish and English were chosen.

Development: ultraviolet radiation is considered to be the main determinant in the development of basal cell carcinoma, where ultraviolet radiation type A is the one with the highest incidence. Photo-types I and II are determined to be more prone to the development of the disease. There is a genetic basis that confers susceptibility for the development of basal cell carcinoma. Patients with certain degrees of immunosuppression either by disease or by habits such as alcoholism are prone to develop the disease.

Conclusions: ultraviolet radiation, photo-type, genetic and immunological factors, heredity, consumption of substances such as arsenic, chlorophenols and immunosuppressive drugs, and exposure to ionizing radiation are ethiopathogenic factors that influence on the onset of basal cell carcinoma. Other factors such as poor access to preventive campaigns, health services and the media, as well as the increase in the population that does not make use of sun protection methods, may increase the risk of suffering from this disease.

Keywords: Carcinoma, Basal Cell; Carcinoma; Skin Neoplasms.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) es una neoplasia cutánea caracterizada por una malignidad limitada, crecimiento lento y baja capacidad de generar metástasis.⁽¹⁾ En 1807, Jacob refirió lesiones que surgen de células pluripotenciales de la zona basal de la epidermis y de la vaina radicular externa del pelo a nivel del istmo inferior y de la protuberancia.⁽²⁾ El primer caso que coincide con las características del carcinoma basocelular metastásico data de 1894 siendo reportado por Beadles; desde entonces se han descrito más de 240 casos en la literatura, localizándose el 85 % de los tumores primarios a nivel de cabeza y cuello. El término de carcinoma basocelular o carcinoma de células basales fue propuesto por Krompecher en 1903,⁽¹⁾ sin embargo, no fue hasta 1951, que se detallaron los criterios necesarios para diagnosticar un carcinoma basocelular metastásico por Lattes y Kessler.⁽³⁾

El cáncer de piel constituye la neoplasia maligna con mayor incidencia y prevalencia a nivel mundial, se encuentra en continuo aumento, alcanzando la consideración de una epidemia mundial.^(3,4) Se describen cifras elevadas en países como Estados Unidos, donde representa el 25 % de todos los tumores y se estima que alrededor de 8500 pacientes reciben diagnóstico de novo diariamente. Además, se plantea que este tipo de carcinoma representa entre el 75 y el 80 % de todos los cánceres de piel no melanomas.^(1,5) En Australia, se exhiben los porcentajes más altos del mundo, con un aumento de la incidencia de 1 a 2 % por año.^(1,3,5) Es más frecuente en ancianos, aunque se ha presentado en menores de 50 años, y en estudios recientes se ha descrito un incremento significativo en mujeres menores de 40 años.^(6,7)

En América, países como México, a través del Registro Nacional Histopatológico de Neoplasias Malignas, reporta que el cáncer de piel no melanoma, ocupa el primer lugar en frecuencia.⁽⁸⁾ En los últimos 50 años, los países de América Latina y el Caribe experimentan cambios demográficos y epidemiológicos que favorecen el aumento de personas que padecen la enfermedad.⁽²⁾

En Cuba, según datos del Anuario Estadístico de la Salud de 2019,⁽⁹⁾ el cáncer de piel se ubica en el primer lugar de la tabla general por cáncer para ambos sexos, reportándose 6 555 casos en el sexo masculino y 5 654 casos en el sexo femenino. A pesar de que aún existen dificultades en el reporte de la enfermedad, al comparar estas cifras con años anteriores se evidencia un incremento considerable en el número de los casos.

Los factores etiopatogénicos mediante los cuales se induce el desarrollo del carcinoma basocelular son muy complejos y están lejos de ser comprendidos en su totalidad. Como sucede en la mayoría de las neoplasias malignas, se plantea que este carcinoma comienza con mutaciones en el Ácido desoxirribonucleico (ADN) celular e inestabilidad genómica de los queratinocitos normales. Actualmente se conocen una gran variedad de factores etiopatogénicos.^(1,2,3)

El principal valor del conocimiento de los factores desencadenantes de esta entidad, es que en su mayoría son prevenibles, constituyendo un deber la realización de actividades preventivas por parte del personal médico. La presente investigación se desarrolló con el objetivo de describir los factores etiopatogénicos que inciden en la aparición del carcinoma basocelular.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de información entre noviembre de 2020 y enero de 2021 en las bases de datos PubMed, SciELO, ScienceDirect, Medigraphic y Scopus, recuperando los artículos publicados sobre carcinoma basocelular y sus factores etiopatogénicos. Se emplearon los términos “carcinoma basocelular”, “causalidad”, “neoplasias cutáneas” así como sus traducciones correspondientes en idioma inglés “basal cell carcinoma”, “causality” y “skin neoplasms”. Los términos fueron usados en una estrategia de búsqueda, y se relacionaron mediante operadores booleanos (AND, NOT, OR). La estructura de la estrategia de búsqueda fue específica para cada base de datos, basado en su sintaxis propia. Se seleccionaron los artículos relacionados con el tema, disponibles a texto completo, publicados en el periodo 2016-2021; se agregaron artículos externos al periodo por la importancia para el desarrollo de la presente. La búsqueda resultó en 28 artículos que se tomaron como base para la realización de la revisión bibliográfica.

DESARROLLO

La literatura reconoce el papel de la radiación ultravioleta en la aparición de enfermedades de la piel, siendo aceptado como el principal determinante en el desarrollo del carcinoma basocelular. Hoy se conoce que la radiación ultravioleta (RUV) se divide en A (UVA), B (UVB) y C (UVC); donde la UVC es filtrada por la capa de ozono en la estratósfera, por lo tanto, solo la A y B inciden en la superficie de la tierra y, por ende, en la piel. Cerca del 10 % de la radiación solar recibida corresponde a UVB y el 90 % a UVA; igualmente se sabe que a mayor altitud se recibe mayor cantidad de radiación.^(10,11,12)

La exposición a luz UVB produce daño directo al ADN al inducir mutaciones en los genes supresores tumorales. La exposición prolongada a esta radiación ocasiona cáncer de piel dado que penetra superficialmente afectando la epidermis, donde daña directamente al ADN celular. Por su parte, la exposición UVA penetra profundamente afectando la dermis, destruye las fibras elásticas y colágenas y condiciona envejecimiento, inmunosupresión, reacciones fotoalérgicas, reacciones fototóxicas debidas a medicamentos y genera radicales que dañan el ADN celular.^(12,13,14) Por ello, se considera que existe una relación sinérgica entre la UVA y UVB.

La intensidad de la exposición a dichas radiaciones constituye un factor a considerar, donde una exposiciones muy intensas, aunque sean de corta duración, genera un mayor riesgo de carcinoma basocelular.⁽¹⁰⁾ Se dice que cinco quemaduras solares antes de los 18 años aumentan la probabilidad en un 50 % de cáncer cuando se llega a la adultez.⁽¹²⁾ En este línea, los cambios ambientales tienen un efecto negativo, donde la disminución de la capa de ozono, el efecto invernadero y el calentamiento global provocan una mayor posibilidad de exposición a los rayos solares y por ende de desarrollar carcinoma basocelular.

Roque-Pérez y col.⁽¹⁵⁾ en un estudio realizado en Villa Clara obtuvieron que la principal etiología del cáncer de piel fue la exposición a la radiación solar. Además, señalaron que en esta entidad existe una relación inversamente proporcional entre pigmentación cutánea e incidencia, donde predominaron los pacientes con piel blanca (91,6 %). Este hecho se debe en gran parte al efecto protector de la melanina y a la sensibilidad de la piel clara a las radiaciones solares.

Sánchez y col.⁽¹⁶⁾ en Colombia planteó como principal factor etiológico del carcinoma basocelular la sensibilidad cutánea frente a la RUV (fototipo). Este hecho estuvo relacionado con características específicas presentadas por la población estudiada.

Kasumagic-Halilovic y col.⁽¹⁷⁾ en su estudio identificaron que los sujetos con fototipo I (piel muy clara, ojos azules, presencia de pecas y casi albinos) y fototipo II (piel clara, ojos claros, pelo rubio o pelirrojo) fueron más sensibles al desarrollo de carcinoma basocelular. Por su parte, Bordelois Abdo y col.⁽⁶⁾ obtuvieron en su estudio que el 40 % de los pacientes diagnosticados con carcinoma basocelular, presentaron fototipo cutáneo III (piel blanca, ojos y pelo castaño). Este hecho puede deberse a diferencias en las poblaciones estudiadas, así como la falsa sensación de seguridad presente en los pacientes con fototipo cutáneo III ante las radiaciones, puesto que en las primeras exposiciones sufren quemaduras leves o moderadas, pero posteriormente desarrollan capacidad de broncearse. Estos resultados evidencian que, aunque unos

fototipos cutáneos son más sensibles a la radiación solar, toda persona debe usar medios de protección contra la radiación.

La literatura sugiere la existencia de una base genética que confiere susceptibilidad para el desarrollo de carcinoma basocelular, la cual se fundamenta en una menor protección frente a la mutagénesis y menor capacidad de reparación del daño en el ADN.^(18,19,20,21,22) Al ser la radiación ultravioleta un factor de riesgo considerable del desarrollo de esta entidad, los genes implicados en la reparación del daño en el ADN inducido por la radiación son genes modificadores de riesgo de este tipo de carcinoma específicamente.⁽¹⁹⁾

Estudios refieren la identificación de mutaciones del gen p53 hasta en un 50 % de los carcinomas basocelulares;^(18,23,24) se plantea que aquellos más agresivos histológicamente se asocian significativamente con aumento de expresión de dicho gen. A pesar de ellos, es importante señalar que el gen p53 no es específico de este tipo de neoplasia ya que se puede afectar por otros factores.

Otro factor a tomar en cuenta en el carcinoma basocelular lo constituye el sistema inmune, aunque su papel no se ha esclarecido. Se ha observado un ligero incremento de la incidencia en pacientes con ciertos grados de inmunosupresión, de este modo los pacientes con linfomas, leucemias, trasplantados y enfermos mantenidos con medicación inmunosupresora, presentan un notable aumento en la incidencia de este cáncer de piel.^(11,18,25) Los enfermos alcohólicos y los inmunodeprimidos crónicos, tienden a desarrollar carcinoma basocelular infiltrativo con elevada frecuencia.^(20,21,25)

Yen y col.⁽²⁶⁾ realizaron un estudio en 2017, donde obtuvieron que una mayor ingesta de alcohol estuvo significativamente asociada con un mayor riesgo de cáncer no melanoma, y dentro de este grupo, incluyeron una mayor predisposición hacia el desarrollo de carcinoma basocelular. El estudio identificó que por cada 10 gramos de ingesta de etanol el riesgo aumentó entre un 7 y 11 %. Cabe destacar que el alcoholismo constituye un factor que induce cambios a nivel del gen p53,⁽²³⁾ por lo que, además de ser un factor de riesgo que actúa directamente en la etiopatogenia del carcinoma basocelular, propicia cambios a nivel genético. Por tanto, los pacientes que consumen alcohol y presentan predisposición genética tienen un riesgo mayor de desarrollar esta entidad. En la literatura no se describen estudios sobre el comportamiento del cáncer de piel en sujetos donde confluyan estos factores predisponentes, por lo cual queda abierto el camino hacia futuras investigaciones.

Se plantea que el antecedente heredofamiliar se presenta en un 30 % a 60 % de los casos, y el antecedente personal aumenta el riesgo de un segundo carcinoma en un 36 % a 50 %.⁽¹⁾ Además, en algunas enfermedades hereditarias se observa aumento del riesgo y la propensión de carcinomas basocelulares múltiples, por ejemplo, el síndrome del nevo basocelular, xerodermia pigmentosa, síndrome de Bazer y síndrome de Rombo.^(11,26)

La exposición a radiación ionizante, arsénico, clorofenoles y los tratamientos durante un largo período con fármacos inmunodepresores (corticoides, azatioprina o ciclosporina) constituyen factores relacionados con la aparición de este tipo de cáncer. El arsénico se asocia con la inducción de lesiones neoplásicas, con una relación dosis-dependiente entre sus niveles en el agua potable y los carcinomas cutáneos.^(1,2,15,18,23)

Galimberti y col.⁽²⁸⁾ describen que los fármacos inmunosupresores tienen distintos mecanismos de acción que facilitan la inmunosupresión; sin embargo la alteración de la respuesta inmunitaria casi cuadruplica el riesgo de desarrollar neoplasias. Se plantean dos mecanismos por medio de los cuales los inmunosupresores pueden generar cáncer: por efecto carcinogénico directo y por alteración de la vigilancia inmunitaria. La azatioprina en su forma activa se acumula en los queratinocitos y cuando se usa durante años tiene un efecto promotor tumoral que, junto con sus metabolitos, aumentan la fotosensibilidad a la radiación ultravioleta e incrementa la carcinogénesis por medio de un efecto carcinogénico directo.

Otros factores como el pobre acceso a campañas preventivas, servicios de salud y medios de comunicación, así como el aumento de la población que no emplea métodos de protección solar, incrementando el riesgo de padecer esta enfermedad.⁽¹⁴⁾ A pesar de que se describe cierta relación entre estos factores con el

carcinoma basocelular, en la literatura no se consultaron estudios que profundicen en su papel como factores en la aparición de este carcinoma.

Aunque no se han identificado nuevos factores que condicionen la aparición del carcinoma basocelular, resulta imprescindible estudiar detalladamente aquellos cuya relación no se ha esclarecido, como es el caso del alcoholismo, las enfermedades hereditarias, el uso de arsénicos, clorofenoles y la exposición a radiaciones ionizantes.

CONCLUSIONES

La radiación ultravioleta, el fototipo, los factores genéticos e inmunológicos, la herencia, el consumo de sustancias como arsénico, clorofenoles y fármacos inmunodepresores y la exposición a radiación ionizante constituyen factores etiopatogénicos que influyen en la aparición del carcinoma basocelular. Otros factores como el pobre acceso a campañas preventivas, servicios de salud y medios de comunicación, así como el aumento de la población que no emplea métodos de protección solar, pueden incrementar el riesgo de padecer esta enfermedad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

RAPO y ALNB participaron en la conceptualización. Todos los autores participaron en la redacción - borrador inicial, redacción - revisión y edición. LEG participó en la administración del proyecto.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez Castillo A, Rodríguez Alfaro JM, Salas Boza A. Revisión sistemática del carcinoma basocelular. Rev Méd sinerg. [Internet]. 2020 [citado 3/01/2021]; 5(5):e483. Disponible en: <http://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/483>
2. Díaz González L, Sánchez Acosta K, Maiquet Vega SA. Carcinoma basal en región nasal: tratamiento quirúrgico y reconstrucción con colgajo bilobulado. 16 de abril [Internet]. 2018 [citado 20/12/2020]; 57(269):201-206. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/702
3. Tanese K. Diagnosis and Management of Basal Cell Carcinoma. Curr Treat Options [Internet]. 2019 [citado 20/12/2020]; 20(2):13. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11864-019-0610-0>
4. Ferrá-Torres TM, Sánchez-Rodríguez E, Ballester-Caballero Y. Caracterización de pacientes con carcinoma basocelular tratados con HeberFERON. Rev Arch Méd Camagüey [Internet]. 2020 [citado 20/12/2020]; 24(2):10. Disponible en: <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/7136>
5. Muzic J, Schmitt A, Wriht A, Alniemi DT, Zubair AS, Olazagasti Lourido J, et al. Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. Mayo Clin Proc [Internet]. 2017 [citado 3/01/2021]; 92(6):890-898. Disponible en: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(17\)30164-7/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(17)30164-7/fulltext)
6. Bordelois Abdo JA, López Mateus M, Fernández Ramírez I, Lagos Ordoñez KJ. Caracterización del adulto mayor con diagnóstico probable de cáncer de piel. Rev. Inf. Cient. [Internet]. 2019 [citado 3/02/2021]; 98(1):7-16. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2194>

7. Kelleners-Smeets NW, Mosterd K, Nelemans PJ. Treatment of Low-Risk Basal Cell Carcinoma. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2017 [citado 20/12/2020]; 137(3):539-540. Disponible en: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(16\)32765-8/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(16)32765-8/fulltext)
8. Cuevas González MV, Vega-Memije ME, Chairez-Atienzo P, García-Calderón AM. Frecuencia de cáncer de piel en un centro de diagnóstico histopatológico en la ciudad de Durango, Durango, México. *Dermatol Rev Mex* [Internet]. 2016 [citado 3/01/2021]; 60(1):11-17. Disponible en: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/frecuencia-de-cancer-de-piel-en-un-centro-de-diagnostico-histopatologico-en-la-ciudad-de-durango-durango-mexico/>
9. Dirección de Registros Médicos y Estadística de salud. Anuario Estadístico de Salud 2019 [en línea]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2020. [citado 03/05/2020]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
10. Cameron MC, Lee E, Hibler B, Barker C, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. 2017 [citado 28/12/2020]; 80(2):303-317. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)30775-8/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)30775-8/fulltext)
11. Bakshi A, Chaudhary S, Rana M, Elmets CA, Athar M. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol Carcinog* [Internet]. 2017 [citado 26/12/2020]; 56(12):2543-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5962346/>
12. Little MP, Linet MS, Kimlin MG, Lee T, Tatalovich Z, Sigurdson AJ, et al. Cumulative solar ultraviolet radiation exposure and basal cell carcinoma of the skin in a nationwide US cohort using satellite and ground-based measures. *Environ Health* [Internet]. 2019 [citado 30/12/2020]; 18(2019):114. Disponible en: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-019-0536-9>
13. Álava Cedeño MS, Herrera Álava JC, Montesdeoca Chancay AL, Macías Palma AM, Quijije Roldan J. Carcinoma basocelular como debut por exposición al sol. *MEDICIENCIAS UTA* [Internet]. 2020 [citado 22/12/2020]; 4(2):49-53. Disponible en: <https://medicienciasuta.uta.edu.ec/index.php/MedicienciasUTA/article/view/331>
14. Sordo C, Gutiérrez C. Cáncer de piel y radiación solar: experiencia peruana en la prevención y detección temprana del cáncer de piel y melanoma. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Publica* [Internet]. 2013 [citado 12/01/2021]; 30(1):113-117. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36326085021>
15. Roque Pérez L, González Escudero M, Pérez Acosta ND. Algunas características del cáncer de piel en pacientes del municipio Sagua la Grande. *Medicent Electrón* [Internet]. 2020 [citado 25/12/2020]; 24(1):165-163. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2742/2516>
16. Sánchez G, Nova J, de la Hoz F. Factores de riesgo de carcinoma basocelular. Un estudio del Centro Nacional de Dermatología del Colombia. *Actas Dermosifiliogr*. [Internet]. 2012 [citado 13/01/2021]; 103(4):294-230. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-factores-riesgo-carcinoma-basocelular-un-articulo-S0001731011004212>
17. Kasumagic-Halilovic E, Hasic M, Ovcina-Kurtovic N. A Clinical Study of Basal Cell Carcinoma. *Med Arch* [Internet]. 2019 [citado 25/12/2020]; 73(6):394-398. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7007603/>
18. Suárez Hernández J, Fernández-de-Misa Cabrera R. Etiopatogenia del carcinoma basocelular. Vías genéticas y dianas terapéuticas. *Piel (BARC)* [Internet]. 2015 [citado 22/12/2020]; 30(9):561-569. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-piel-formacion-continuada-dermatologia-21-articulo-etipatogenia-del-carcinoma-basocelular-vias-S0213925115000738>

19. Ahmad I, Munner K, Chang M, Nasr H, Clay J, Huang C, et al. Ultraviolet Radiation Induced Down-regulation of SERCA2 Mediates Activation of NLRP3 Inflammasome in Basal Cell Carcinoma. *Photochem Photobiol Sci* [Internet]. 2018 [citado 21/12/2020]; 17(12):1872-1884. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/php.12725>
20. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fagnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* [Internet]. 2017 [citado 3/01/2021]; 18(11):2485. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/11/2485/htm>
21. Monserrat García MT, Domínguez Cruz JJ, Conejo-Mir J. Carcinoma basocelular: biología molecular y nuevas dianas terapéuticas. *Med Cutan Iber Lat Am* [Internet]. 2016 [citado 5/01/2021]; 44(2):89-99. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5704225>
22. Maturo MG, Rachakonda S, Heidenreich B, Pellegrini B, Srinivas N, Requena C. Coding and noncoding somatic mutations in candidate genes in basal cell carcinoma. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [citado 12/01/2021]; 10(2020):8005. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-65057-2#citeas>
23. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch F, Dirschka T, et al. S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma - Part 1: Epidemiology, Genetics and Diagnosis. *JDDG* [Internet]. 2019 [citado 20/01/2021]; 17(1):94-103. Disponible en: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.13733>
24. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch F, Dirschka T, et al. S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma - Part 2: Treatment, Prevention and Follow-up. *JDDG* [Internet]. 2019 [citado 20/01/2021]; 17(2):214-230. Disponible en: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.13755>
25. Williams H, Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong S, Colver G, Perkins W, et al. Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2017 [citado 20/12/2020]; 137(3):614-619. Disponible en: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(16\)32538-6/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(16)32538-6/fulltext)
26. Yen H, Dhana A, Okhovat P, Quereshi A, Kneum N, Cho E. Alcohol intake and risk of melanoma skin cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Br J Dermatol* [Internet]. 2017 [citado 1/4/2021]; 177(2017):696-707. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bdj.15647>
27. Deniz Demirseren D, Cicek C, Alisik M, Demirseren ME, Aktas A, Erel O. Dynamic Thiol/Disulphide Homeostasis in patients with Basal Cell Carcinoma. *Turk J Gastroenterol* [Internet]. 2018 [citado 23/12/2020]; 29(3):248-283. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15569527.2016.1268150?scroll=top&needAccess=true>
28. Galimberti RL, Rodríguez Chiapetta MF, Ferrario D, Galimberti NG. Inmunosupresores y cáncer de piel. *Rev Dermatol Argent* [Internet]. 2010 [citado 1/4/2021]; 16(4):279-282. Disponible en: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/404>