

# ARTICLES

## CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA: NUESTRA EXPERIENCIA EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS.

Pau Umbert

Servei Dermatologia. Hospital Sagrat Cor (Q.S.A. - U.B.)  
Instituto Umbert de Dermatología. Clínica Corachán.  
Plaza Gironella, 4. 08017 Barcelona.

### RESUMEN

*El cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) es el tumor cutáneo más frecuente. En los últimos 20 años en nuestro servicio, han sido diagnosticados histológicamente y tratados 14.066 carcinomas, siendo el carcinoma basocelular (CB) 4,1 veces más frecuente que el carcinoma espinocelular (CE). El tratamiento idóneo, entre las 9 opciones terapéuticas utilizadas, viene determinado por varios parámetros. Se revisan las características clínicas, las indicaciones de los tratamientos, los factores pronósticos así como los avances etiopatogénicos.*

### ABSTRACT

*The non-melanoma skin cancer is the most frequent cutaneous tumor. In the last 20 years, 14.066 carcinomas have been histopathologically diagnosed and treated in our department. The incidence of Basal Cell Carcinoma was 4,1 times greater than squamous'. Several circumstances determine the choice of the best treatment among the nine therapeutic options. Clinical features, therapeutical indications, prognostical factors and etiopathogenic advances are always reviewed.*

Debido a sus altas prevalencia y morbilidad así como a los costes derivados de su tratamiento, el cáncer cutáneo ha devenido un problema social; tanto el de origen epitelial, carcinoma, como el de origen melanocítico, melanoma.

En los E.U.A., donde las estadísticas son las más fiables, se contabilizan un millón de nuevos casos de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) similar a la incidencia anual de todos los cánceres (1). En Inglaterra, el aumento ha sido

del 238% en los últimos 14 años (2), teniendo en cuenta que se trata de individuos de piel blanca que son los de mayor riesgo; sin embargo, es posible que estos datos sean infravalorados debido a las altas tasas de curación y el tratamiento ambulatorio de gran parte de los pacientes. Por CCNM nos referimos al **carcinoma basocelular (CB)** y al **carcinoma espinocelular (CE)**, sin englobar otras procedencias que son las de menor frecuencia: tumores anexiales, vasculares, nerviosos, musculares, entre

otros.

En individuos mayores de 85 años la incidencia es de 1.528 por 100.000 habitantes para los varones y de 781 por 100.000 para las mujeres (11,12).

Nuestra experiencia de los últimos 20 años (1976-1995) corresponde a 14.066 carcinomas biopsiados con confirmación histológica y su mayoría tratados en ambos centros (Fig. 1). El

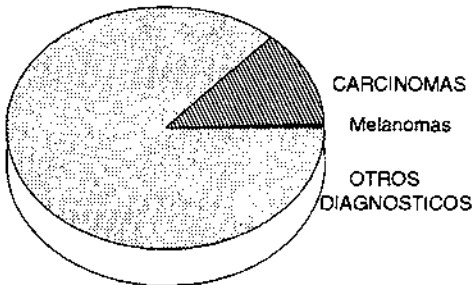


Fig. 1.  
Esquema del n.º y porcentajes de carcinomas (14.066=12,96%) o melanomas (426=0,4%) en relación con otros diagnósticos (93.998=86,64%).

porcentaje entre nuestras primeras visitas y los CCNM corresponde al 12,96%. La relación de CB/CE de carcinomas diagnosticados es de 4,4/1.

## DECISIÓN TERAPÉUTICA

El número importante de carcinomas diagnosticados y tratados en su mayoría en ambas instituciones ha sido posible gracias a un organigrama ágil y bien sincronizado, estando integrados en el Servicio de Dermatología todos los eslabones necesarios para ello: Biopsia (primera visita), laboratorio de histopatología cutánea e inmunohistoquímica (5.º día), sesión oncológica (7.º día), decisión terapéutica.

La decisión terapéutica, que corresponde al fiel de la balanza de los pros y contras, viene determinada por diversos parámetros; el tipo de carcinoma, sus caracteres histopatológicos, factores clínicos tumorales, habilidad y experiencia en la técnica a utilizar, viabilidad del tratamiento, edad y estado general del paciente, factores cosméticos, lista de espera de la técnica a utilizar, entorno social –hospitalización/ambulatorio– (Fig. 2).

## TIPOS DE CARCINOMAS

a. BASOCELULAR (CB), el más frecuente, 62,86% de los tumores cutáneos malignos biopsiados, diagnosticados y tratados por nosotros (Tabla I).

a.1 Superficial: Simula clínicamente una dermatitis, de crecimiento lento y se diagnostican cuando el diámetro es considerable, existiendo en algún punto un componente infiltrativo. Se utilizan técnicas terapéuticas ciegas (sin confirmación histológica) como la criocirugía, Láser CO<sub>2</sub>, electrocirugía; su fácil observación clínica permite un control seguro.

a.2 Nodular: Bien circunscritos si son de pequeño tamaño, siendo invasivos cuando son mayores de 0,5 cm. Se utilizan técnicas ciegas para los menores de 0,3 cm y cirugía para los de mayor tamaño.

a.3 Infiltrativo:

a.3.1 Variedad morfeiforme, de crecimiento lateral, no es frágil al rascado con cucharilla y el tratamiento debe ser quirúrgico con amplios márgenes con control histológico y márgenes justos cuando utilicemos la cirugía microscó-

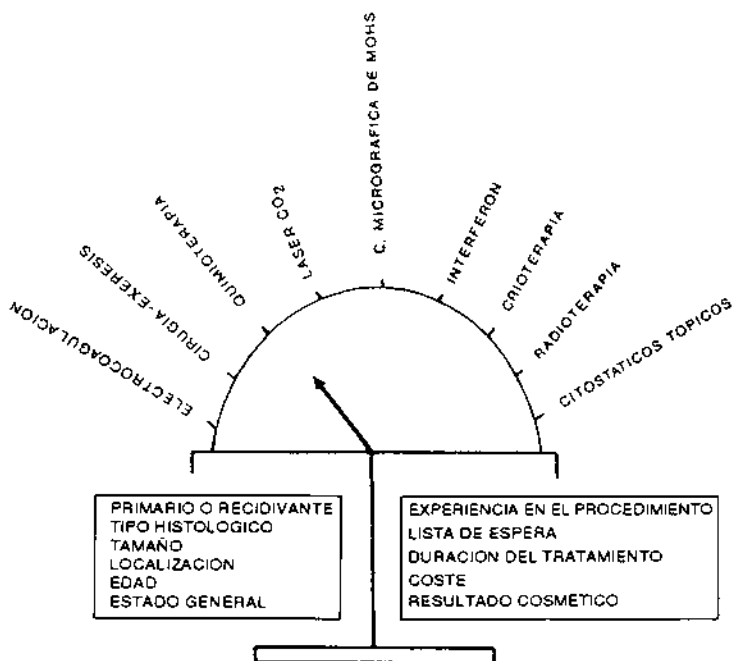


Fig. 2.  
Esquema de la decisión terapéutica.

pica controlada (C.M. Mohs), lo que facilita la reconstrucción ya que respetamos al máximo el tejido sano.

a.3.2 Variedad no morfeiforme, difícil de ver clínicamente, la invasión carcinomatosa no toca el estroma ni los apéndices, sólo los separa. El diagnóstico es tardío, cuando la invasión carci-

nomatosa es de tamaño importante >1 cm, el tratamiento idóneo es la C.M. Mohs.

a.4 Baso-Escamoso: comportamiento biológico de un carcinoma espinocelular.

a.5 Recidivante: El tamaño es generalmente proporcional al tiempo trans-

**Tabla I.**  
Tumores cutáneos malignos (de 1991 a 1995).

Número de biopsias: 21.504; Número de tumores: 4.795 (22,3%)

Qu. Actinica	427 (8,9%)	Tum anexiales	121 (2,52%)
Leucopl/Bowen	196 (4,1%)	Metastasis	21 (0,44%)
Linfoma	45 (0,1%)	Kaposi	19 (0,4%)
CB	3014 (62,9%)	Angiosarcoma	7 (0,15%)
CE	684 (14,26%)	MM	129 (2,69%)
Queratoacantoma	125 (2,61%)	Fibroxantoma atip	7 (0,15%)

currido. No se debe utilizar la técnica empleada previamente. Tratamiento obligado de C.M. Mohs.

a.6 Nevus del Carcinoma Basocelular: Enfermedad familiar autosómica dominante que debe tratarse con retinoides orales y tratamiento precoz de los carcinomas que van apareciendo.

b. ESPINOCELULAR (CE), corresponden al 14,26% de los carcinomas cutáneos diagnosticados y tratados por nosotros y es el segundo más frecuente; está identificado como displasia intraepidérmica o invasiva (Tabla I).

b.1 Displasia intraepidérmica: Queratosis actínicas de un bajo potencial biológico, un 5 a 20% se transforman en SCC en un período de 10 a 25 años.

b.2 Carcinoma in situ: Enfermedad de Bowen, la eritroplasia de Queyrat, siendo esta última de un alto riesgo de transformación en un carcinoma invasivo de la mucosa del glande.

El carcinoma espinocelular (invasivo) se presenta como un nódulo eritematoso con bordes elevados y, en ocasiones, ulcerado. Puede presentarse también como un cuerno cutáneo. Su carácter invasivo es debido a su comportamiento expansivo e infiltrativo, invadiendo subcutis y músculo, colocándose entre los planos de la fascia, el pericondrio, periostio. La invasión perineural y perivascular es frecuente que inicialmente sea silenciosa (5). Las metástasis son linfáticas y por vía hemática. El perfil de un CE de alto riesgo es el de un tumor recidivante, profundo (debajo de la dermis reticular), mayor de 1-3 cm, en pacientes mayores o inmunodeprimidos, histológicamente poco diferenciado, en localizaciones de conocido riesgo co-

mo: orejas y periauricular, temporal, frente y zona central de la cara y dorso de manos.

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El CB y el CE son invasivos localmente, al necrosarse, ulcerarse e infectarse destruyen las estructuras y órganos como nariz, ojo, oreja, llegando a destrozarse la cara del paciente. Si el tratamiento no ha sido bien seleccionado dentro de las diferentes opciones terapéuticas, recidivan. En un 30%, esta recidiva se presentará al primer año y el resto en tres años (7). El riesgo de una segunda recidiva después del tratamiento es mayor que inicialmente (8). No deben utilizarse técnicas ciegas (electrocoagulación, criocirugía, láser CO<sub>2</sub>) en el tratamiento de carcinomas recidivantes; la C.M. Mohs es la mejor indicación al tener el índice de curación más alto (9,10).

### Riesgo de nuevo tumor

En un estudio reciente hecho sobre 260 pacientes controlados durante 5 años, en un 45% aparecieron uno o más CB, que contrasta con el 5% en la incidencia de la población blanca en los EUA (13). Pacientes con CB y CE tienen un mayor riesgo de desarrollar un melanoma maligno cutáneo. El examen cutáneo anual es económico y efectivo en la oncología cutánea (14).

### Metástasis

En el CB es muy rara la metástasis (<1 por 4.000 casos 10 años después de tratado el tumor primario) (15); corresponden a tumores ulcerados, recidivantes de cara, cuero cabelludo y cuello. Se disemina a través de la vía

linfática o por compartimentos intersticiales, los ganglios linfáticos generalmente están afectados así como otros órganos (15).

En el CE es más frecuente (3-10%) y aparece a los 6 meses de iniciado el tratamiento. Factores de riesgo son el tamaño mayor de 1 cm de diámetro, la profundidad (dermis reticular) y la poca diferenciación (16). Los ganglios linfáticos regionales afectan en un 85%, además del hígado, pulmón, huesos y cerebro.

## OPCIONES TERAPÉUTICAS

### 1. Criocirugía

Consiste en la aplicación de  $N_2$  líquido a los tejidos para conseguir destrucción celular al congelar a  $-190\text{ }^\circ\text{C}$ . Está indicada en: lesiones precancerosas, cánceres superficiales, múltiples carcinomas, carcinomas en áreas poco móviles en pacientes con riesgo de cicatrices hipertróficas y aquellos que reciben anticoagulantes.

Está contraindicada en: Enfermedad de Raynaud, crioglobulinemias, cánceres recidivantes y de alto riesgo, de localización en áreas periorificiales y cartilaginosas.

La desventaja es el largo período postoperatorio (3-10 semanas) y la hipopigmentación residual (1).

### 2. Exéresis quirúrgica

Está indicada en tumores que no han sido tratados previamente y donde el defecto no será demasiado traumático cosméticamente. De entre las distintas modalidades se prefiere la exéresis simple con cierre por 1.<sup>a</sup> intención (borde a borde) que no requiere movimiento

de tejidos; o bien por 2.<sup>a</sup> intención, donde el resultado final puede ser mejor estéticamente (superficies cóncavas). Esta última técnica tiene el inconveniente de que el tiempo empleado en cicatrizar es mucho más largo que el cierre directo.

Otras técnicas más complejas son colgajos e injertos cutáneos.

Normalmente, se utilizan para reparar defectos de mayor tamaño cuando se ha descartado afectación marginal después de practicar C.M. Mohs.

### 3. Electrocoagulación y curetaje.

#### Láser $CO_2$ y Curetaje

Dentro de este tratamiento puede utilizarse la disección, la coagulación y el corte. Tiene la ventaja de que con la cucharilla puede seguirse el tumor.

Está indicada en lesiones precancerosas, carcinomas in situ y pequeños carcinomas; con buenos resultados en manos expertas.

Contraindicaciones: Tumores mal delimitados, recidivantes y de alto riesgo (ojos, nariz, labio superior, áreas auricular y preauricular).

Desventajas: En tronco deja cicatrices antiestéticas y no existe certeza histopatológica de la curación de las lesiones.

Hoy día se está sustituyendo la electrocoagulación por el Láser  $CO_2$  y curetaje, consiguiendo una mejor visión del campo que se trata al existir menos hemorragia, además de que los resultados cosméticos son mejores al ser menor el daño térmico.

### 4. Radioterapia

Está indicada en adultos sobre 50 años, en áreas donde la cirugía produciría alteraciones importantes (párp-

dos, ángulo de los ojos, pabellón auricular, ala nasal y grandes epitelomas de la cara) (28).

Contraindicaciones: Cánceres recidivantes, con componente fibrótico, carcinomas con diferenciación pilosa (son más radioresistentes).

Ventajas: no es doloroso, tiene buenos resultados cosméticos.

Desventajas: 14-15 desplazamientos del paciente, alto costo del aparato, requiere personal especializado, no se tiene la certeza de curación de la lesión por no tener la confirmación histopatológica, lo que obliga a controles rigurosos (2).

### **5. Cirugía micrográfica de Mohs**

(Técnica introducida en España en nuestro Servicio el año 1981 (10)).

Es una técnica de escisión quirúrgica con control microscópico. Tras aplicar anestesia local se extirpa el tumor. En lugar de realizar un corte vertical como en la cirugía convencional, en este caso el corte del bisturí es oblicuo con un ángulo de 45° casi paralelo a la piel. Con esto se consigue una observación de toda la parte inferior de la exéresis. La técnica consiste en cortar el tejido extirpado en fragmentos de 1 cm cada uno, pintando los bordes con distintos colores (rojo, negro), formando de este modo un mapa gráfico del tumor. Estas piezas así obtenidas se congelan, cortan y tiñen, ya sea con H.E. (cuando se trata de un C. Espinocelular) o azul de toluidina (si es un C. Basocelular). La lectura al microscopio es efectuada por el mismo cirujano, con el asesoramiento del dermatopatólogo en las imágenes problemáticas. Si se encuentran áreas afectas se repite la operación hasta ob-

tener bordes limpios, no afectos.

Indicaciones: Recurrencias de carcinomas basocelular y espinocelular, lesiones en ángulo interno del ojo, surco nasogeniano y pabellón auricular, carcinomas agresivos esclerodermiformes y en aquellos casos en los que la estética es importante o bien se quiere conservar el máximo de tejido. Esta cirugía ofrece un alto porcentaje (98,1%) de curación en carcinomas primitivos y recidivantes superando en estos últimos ampliamente a las demás técnicas (3). Número de casos tratados por nosotros hasta 1995: 2.197 casos.

### **6. Quimioterapia**

Ha sido utilizada en carcinomas de células basales metastásicos: como esta modalidad es rara (0,0028% al 0,1% de los CB) no ha habido extensa experiencia con este tipo de tratamiento. El cisplatino parece ser efectivo en combinación con bleomicina y/o metotrexate en el control de la enfermedad que escapa al terreno quirúrgico. Otros agentes utilizados incluyen ciclofosfamida, etoposide, fluoruracilo, doxorubicin, pero todavía faltan estudios para extraer conclusiones fidedignas (26).

### **7. Retinoides**

La utilización de retinoides en oncología cutánea se basa en su acción en la diferenciación y en la quimiopreención del cáncer al revertir lesiones premalignas o evitar la aparición de nuevos tumores. Debido a los efectos tóxicos, no se ha utilizado en la población sana y sí en pacientes con genodermatosis oncogénicas como el xeroderma pigmentosum, epidermodisplasia verruciforme y el síndrome del nevus basocelular. También utilizados

en pacientes sometidos a trasplantes renales. En pacientes con tumores de cabeza o cuello, no lográndose reducir el número de recidivas pero sí disminuir la incidencia de segundas neoplasias.

Lo utilizamos en los carcinomas in situ bucales (24). Con el empleo combinado de isotretinoin e interferon se ha conseguido lograr respuestas superiores al 50% en los carcinomas epidermoides (25). Los retinoides se han mostrado útiles tanto en la prevención como en el tratamiento del cáncer.

### **8. Interferon**

Es indudable que la respuesta inmune juega un rol importante en el desarrollo de los tumores cutáneos. Aunque los mecanismos de acción no son del todo entendidos, inyecciones perilesionales de interferón han mostrado ser efectivas en algunos pacientes con BCC (6); nuestra experiencia nos ha revelado un 60% de curación en los carcinomas basocelulares superficiales y de pequeño tamaño (27).

## **AVANCES EN ETIOPATOGENIA**

Estudios epidemiológicos sugieren que la exposición solar hasta la edad de 20 años inicia el proceso de carcinogénesis que se manifestará 40-60 años después. Los estudios de longitud de onda, duración de la exposición y dosis total de la radiación están bien documentadas en el CE, pero no en el CB al no existir modelos animales.

Los RUV se cree actúan como carcinógeno completo (iniciador y promotor). Los RUVB juegan un papel importante en los defectos genéticos que se forman a través de formación de dime-

ros de pirimidina.

La inducción de tumor maligno cutáneo por la insolación de los RUVB (280-320 nm) viene dada por un efecto oncogénico epidérmico, además de una producción de cambios inmunológicos específicos inhibiendo o previniendo la respuesta inmune frente a las células tumorales incipientes del huésped.

La exposición UVB sobre la epidermis produce la liberación de citoquinas inmunomoduladoras. Los queratinocitos, bajo la acción de los UVB liberan citoquinas que inhiben las presentación de Ag tumorales a la epidermis. (Tumor necrosis factor, Interleukinas 10 y 1B). La radiación UVB produce la isomerización Trans Cis del ácido urocánico, así como la activación del factor estimulante c granulocítica-macrofágica (17).

Con la edad existe una disminución en la reparación del DNA siendo un factor favorecedor del riesgo de padecer un cáncer cutáneo. Pacientes con una disminución de la capacidad de reparación del DNA y un aumento en la exposición solar tienen un riesgo estimado de desarrollar un carcinoma 5 veces mayor que el grupo control (18).

El control de la fidelidad del DNA es el punto clave en la patogénesis del cáncer. La mayoría de los carcinomas acumulan múltiples anomalías genéticas. La progresión de una hiperproliferación hacia la displasia, invasión y su capacidad metastatizante es paralela a la frecuencia de anomalías genéticas. La célula normal sana es capaz de inhibir el crecimiento de dos alteraciones genéticas; son necesarias múlti-

ples anormalidades para que la expansión clonal se cumpla (19).

El oncogen que mayor implicación tiene en la etiología del CCNM es el ras. La proteína del ras está localizada en la parte interna de la membrana celular y juega un papel crítico en los mecanismos que afectan al crecimiento y la diferenciación (20,21).

En el CCNM, la anomalía más frecuente identificada es en el gen P53. Se observan tanto en el CB como en el CE, pudiendo variar desde un 10% hasta un 90% (22). Todos estos hallazgos moleculares señalan los cambios del DNA de las células epidérmicas producidas por la aparición solar, suprimiendo selectivamente el sistema inmune y la capacidad de nuestro organismo para eliminar y destruir las células dañadas promotoras del carcinoma.

## **PERSPECTIVAS, PREVENCIÓN Y CONTROL**

Son necesarias múltiples estrategias para disminuir la curva ascendente del CCNM, debido a las implicaciones sanitarias, sociales y económicas que representan. Con una población de mayor edad y la disminución de la capa de ozono en la estratosfera, lógicamente el cáncer cutáneo, incluyendo el melanoma, será un problema epidémico mundial serio. Se cree que la disminución del 1% de la capa de ozono multiplica por dos la incidencia del CB y por cuatro la del CE.

Se debe educar desde la infancia sobre la forma de tomar el sol, evitando las quemaduras solares; los pediatras deberían informar a las madres sobre

los riesgos (piel blanca) y sobre la necesidad de la aplicación de filtros-barre-ras físicas.

Son recomendables el reconocimiento de las lesiones incipientes así como los controles anuales dermatológicos, preferentemente la población de alto riesgo, nada costosos si lo comparamos con otras especialidades para prevención de cáncer precoz (mama, rectal, urogenital, pulmonar, etc...). Los niños no deben jugar al sol en las escuelas, deben plantarse árboles en los patios y debe cambiar la dieta hacia una ingesta menor de grasa por su eficacia en el descenso del CCNM (3).

Una vez diagnosticado el carcinoma, se debe seleccionar el tratamiento idóneo. Hoy en día no es permisible la utilización de técnicas ciegas (electrocoagulación, criocirugía, láser, etc...) en el tratamiento de carcinomas recidivantes o de alto riesgo. Tampoco se recomienda un tratamiento por exceso como sería el tratamiento de un carcinoma nodular menor de 0,3 mm con técnicas costosas (C.M. Mohs).

### **Nuevos tratamientos**

Actualmente y todavía en fase experimental, el *tratamiento fotodinámico* es una nueva modalidad terapéutica de Láser no térmico que interacciona con los tejidos biológicos. Se trata de utilizar un Láser no ionizante (longitud de onda visible) en combinación con sustancias como las porfirinas, que tienen capacidad de sensibilizar el tumor. En dermatología, mediante la aplicación tópica de ALA (Ala Sintenasa) se produce una síntesis endógena de un fotosensibilizante activo, protoporfirina IX entre las células del carcinoma. La sín-



tesis sigue la vía del ciclo de hemo en que el ALA es el primer eslabón. Hoy, la técnica es prometedora por su fácil aplicación y bajo coste. Se aplica una solución acuosa de ALA que retiene la queratina anormal. La formación de porfirina IX se puede observar utilizando un Láser inducido de fluorescencia, haciendo que esta técnica no sea ciega. Ventajas: buenos resultados oncológicos 100% de curación en CB superfi-

ciales, 64% en CB nodulares con sólo un tratamiento y 100% con un segundo tratamiento; en Bowen cutáneo, un 90% de curación. No es un tratamiento ionizante. Muy apropiado en tratamiento de tumores de gran tamaño en extensión que difícilmente son operables y en carcinomas localizados en áreas difíciles de curar quirúrgicamente como en región tibial, párpados, cuero cabelludo, etc... Está exento de efectos secundarios relevantes (23).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Miller DL, Weinstock MA. Non Melanoma Skin Cancer in USA: Incidence. *J Am Ac Dermatol* 1994; 30:774.
2. Ko CB et al. The emerging epidemic of skin cancer. *Br J Dermatol* 1994; 130:269.
3. Black HS et al. Evidence that a low fat diet reduces the occurrence of non melanoma skin cancer. *Int J Cancer* 1995; 62:165.
4. Gías AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1989; 262:2097.
- 4 bis. Magnus K. The nordic profile of skin cancer incidence. *Int J Cancer* 1991; 47:12.
5. Morris JGL, Joffe R. Perincural Spread of cutaneous basal and squamous cell carcinomas. *Arch Neurol* 1983; 40:424.
6. Mark R. Solar keratosis. *Br J Dermatol* 1990; 122:49.
7. Rowe DE et al. Long term recurrence rates in primary basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15:315.
8. Silverman MK, Kopf AW et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17:713.
9. Swanson NA. Mohs Surgery. *Arch Dermatol* 1983; 119:761.
10. Camps A. Cirugía Micrográfica de Mohs. Tesis Doctoral dirigida por Dr. Pablo Umbert Millert. Servicio Dermatología Hospital Sagrado Corazón-Q.S.A. Universidad de Barcelona. 1991.

11. Chuang TY, Popescu A, Su WPD. Basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22:413-7.
12. Scotto J et al. Incidence of non melanoma skin cancer in USA. Bethesda, Md. National Institute of Health Publications. n. 83. 1983; 2433:43-45.
13. Ashfaq A Margoob, Kopf AW et al. Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:22.
14. Ashfaq A Margoob et al. *Cancer* 1995; 75:707.
15. Von Domarus et al. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol*, 1984; 10:1043.
16. Breuninger H, Black B et al. Microstaging at squamous cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:624.
17. Crawstein RD. Evidence that sunscreen prevent UV radiation. *Arch Dermatol* 1995; 12:1201.
18. Qingyi Wei et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1614.
19. Weinberg RA. Oncogenes, tumour suppressor genes and cell transformation. Origins of human cancer. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor 1991, pp 1-16.
20. Bos JL. Ras oncogen in humans cancer: a review. *Cancer Res* 1989; 49:4682-89.
21. Egan SE. Weinberg RA. The pathway of signal achievement. *Nature* 1993; 365:781.
22. Campbell C, Quinn et al. The relation between P53 mutation and P53 immunostaining in non melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1993; 129:235.
23. Svanberg K et al. Photodynamic therapy of non melanoma malignant tumours of the skin using topical&aminolevulinic acid sensitization an laser radiation. *Br J Dermatol* 1994; 130:743.
24. Hong WK et al. 13 Cis Retinoic Acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Eng J Med* 1986; 315:1501.
25. Lipman SM. 13-Cis Retinoic acid and interferon-2 efective combination therapy for avanced SCC of the skin. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:235.
26. Clavère P et al. Treatment of locally advanced BCC by neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy. *Eur J Dermatol* 1996; 6:383.
27. Roura M, Forteza J, Rodríguez A, Umbert P. Interferón alfa 2a en el tratamiento del cáncer cutáneo. Póster. XX Congreso Nacional Dermatología y Venereología. Libro de Resúmenes. 1991.
28. Umbert P. Soft X Ray therapy today in our cutaneous oncology Unit. Experience with 587 carcinomes -1982-1990-. 18th. World Congress of Dermatology. Abstracts Book. New York 1992.