

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Elastosis solar en carcinomas espinocelulares cutáneos

R. Corbalán-Vélez^{a,*}, J.A. Ruiz-Macia^b, C. Brufau^c, I. Oviedo-Ramírez^d,
E. Martínez-Barba^d, J.M. López-Lozano^e y F.J. Carapeto^f

^aServicio Dermatología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^bServicio de Anatomía Patológica, Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante, España

^cServicio de Dermatología, Hospital General Reina Sofía, Murcia, España

^dServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^eServicio de Medicina Preventiva, Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante, España

^fServicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 28 de octubre de 2009; aceptado el 18 de enero de 2010

Disponibile en Internet el 26 de junio de 2010

PALABRAS CLAVE

Elastosis solar;
Radiación
ultravioleta;
Carcinoma
espinocelular

Resumen

Introducción: El hallazgo de elastosis solar (degeneración basófila del colágeno) se podría considerar como un signo histológico del daño solar crónico.

Material y método: Se ha realizado un estudio retrospectivo sobre 222 carcinomas espinocelulares (CE). Se ha valorado si existía elastosis solar y si esta se extendía hasta la dermis reticular superficial, media o profunda. También se han analizado otras variables clínicas como la localización, la ubicación en áreas fotoexpuestas, así como la edad, el sexo y la inmunodepresión de los pacientes a los que se extirparon estos CE.

Resultados: En la mayoría de CE (182 CE, un 82%) se observa una intensa elastosis solar: 87 CE presentaban elastosis solar hasta la dermis reticular media y 95 CE hasta la dermis reticular profunda. Sólo hubo 6 CE (2,7%) que no presentaban elastosis solar. En algunos CE la elastosis solar era tan intensa que se extendía hasta el tejido celular subcutáneo o afectaba a la pared de venas y/o arteriolas. Existía una relación significativa entre la observación de elastosis solar a más profundidad y una edad mayor, así como con el sexo femenino.

Conclusiones: En la mayoría de CE se observa elastosis solar, lo que podría traducir un intenso daño solar crónico. La radiación ultravioleta sería el principal factor etiopatogénico en la mayoría de CE, aunque también podrían estar implicados otros factores etiopatogénicos, sobre todo en aquellos CE sin una elastosis solar intensa. Casi todos estos CE estudiados se asociarían a inmunodepresión (sistémica o localizada), basándonos en los importantes efectos inmunosupresores que producen las radiaciones solares, la edad avanzada o ambas.

© 2009 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raulcorb@gmail.com (R. Corbalán-Vélez).

KEYWORDS

Solar elastosis;
Ultraviolet rays;
Squamous cell
carcinoma

Solar Elastosis in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma**Abstract**

Introduction: Solar elastosis, or basophilic degeneration of collagen, may be a histologic sign of chronic sun damage.

Material and methods: We reviewed 222 cases of squamous cell carcinoma (SCC) to identify the presence of solar elastosis and its possible invasion of the upper, middle, or deep reticular dermis. We also analyzed clinical variables such as SCC location, location in exposed areas of the skin, age, sex, and immunosuppression. Patients included had undergone surgical excision of an SCC.

Results: Severe solar elastosis was found in most cases (182 patients, 82%): 87 extended to the middle reticular dermis and 95 had reached the deep reticular dermis. Only 6 (2.7%) patients had no solar elastosis. In some cases elastosis was so severe that it had affected the subcutaneous cellular tissue or venous or arteriolar walls. Deeper solar elastosis was significantly associated with older age and female sex.

Conclusions: Solar elastosis was found in most patients with SCC and seems to indicate chronic severe solar damage. Exposure to ultraviolet radiation would be the main cause of SCC, although other factors might also be implicated, particularly in patients who did not have severe solar elastosis. Systemic or localized immunosuppression was associated with nearly all the SCC cases studied, consistent with the marked immunosuppressant effects of sun exposure, the aging process, or both.

© 2009 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Unna, en 1896, fue el primero en relacionar la exposición solar crónica con la aparición de carcinomas cutáneos. Se considera que la radiación ultravioleta (UV) es el principal factor etiológico en el desarrollo de tumores cutáneos, sobre todo del carcinoma espinocelular (CE)¹. Más importante que la intensidad de la exposición sería el número total de horas de radiación ultravioleta (UV) acumulada (existe relación estadísticamente significativa entre la aparición de CE y la exposición solar acumulada por encima de las 70.000 h a lo largo de la vida)^{2,3}.

Un signo objetivo del daño solar crónico puede ser la observación histológica de elastosis solar (degeneración basófila del colágeno) en la dermis. Realizamos un estudio para analizar la elastosis solar que existía en 222 CE. Aunque la mayoría de CE suelen aparecer en zonas de daño actínico crónico y, por tanto, la mayoría de casos se acompañarán de elastosis solar, queríamos comprobar en cuántos no existía elastosis solar o esta era mínima, así como medir su intensidad (si alcanzaba la dermis reticular [DR] superficial, media o profunda).

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo sobre 222 CE extirpados en el hospital Vega Baja de Orihuela (Alicante) durante un periodo de 5 años. Las preparaciones histológicas fueron obtenidas del archivo de Anatomía Patológica. Se consideró cada CE como un caso, aunque a un mismo paciente se le hubieran extirpado varios CE (estos 222 CE correspondían a 199 pacientes).

En el estudio no se incluyeron los CE localizados en el labio, en la región ano-genital o en las mucosas, aquellos CE en los que no era posible un buen análisis de la preparación

histológica (borde libre tumoral escaso, biopsias parciales, curetaje y electrocoagulación, etc.), ni aquellos en los que no se observó relación con la epidermis o los que podían ser recidivas de CE extirpados previamente.

Se analizaron las siguientes variables:

1. Elastosis solar: presencia de elastosis solar o degeneración basófila del colágeno⁴ en la dermis adyacente al tumor, y si esta se extendía hasta la DR superficial, media o profunda. Esta medición de la profundidad de la elastosis puede ser menos objetiva en determinadas localizaciones en las que la dermis tiene un menor grosor, como los pómulos o la frente. Como casi todos los CE presentaban elastosis solar, esta variable se agrupó según fuera leve (sin elastosis o hasta la DR superficial), moderada (hasta la DR media) o intensa (hasta la DR profunda). Aunque podríamos haber evaluado la elastosis solar como la presencia de grandes nódulos de elastosis, fibras gruesas abundantes o fibras finas (elastosis grave, moderada y leve, respectivamente), pensamos que clasificar la intensidad de la elastosis solar según la profundidad que alcanzara era un método más objetivo y reproducible (además, podrían existir casos en que la aparición de un tipo de elastosis solar u otro dependiera del fototipo cutáneo o de la existencia de quemaduras solares previas, etc.).
2. Variables clínicas: edad, pacientes con inmunodepresión conocida, sexo, localización (posteriormente se agrupó esta variable en localización en la cabeza-cuello, el tronco- extremidades y en las manos) y localización en zonas fotoexpuestas (se consideraron zonas fotoexpuestas la cabeza y el cuello, el dorso de las manos y las extremidades inferiores en las mujeres, y zonas no fotoexpuestas el tronco, las extremidades superiores y las inferiores en hombres).

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados mediante el paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows.

Realizamos un estudio estadístico para comprobar si existía relación entre una elastosis solar más profunda y las distintas variables clínicas. La posible relación entre variables cualitativas se estudió mediante un análisis de tablas de contingencia con la prueba de Chi cuadrado de Pearson, considerando significativos los riesgos de error inferiores al 5% ($p < 0,05$). La relación entre las variables cualitativas y las variables continuas (como la edad) se analizó mediante análisis de la varianza (ANOVA)⁵. Cuando se trataba de variables dicotómicas o variables con una distribución normal también se realizó análisis de regresión logística, que nos permitió calcular la *Odds ratio* (OR), y así estimar la asociación de cada variable de forma independiente, es decir, eliminando la posibilidad de que una variable confunda o dependa de otras⁶.

Resultados

En la mayoría de CE se objetivó una intensa elastosis solar (figs. 1–3,5 y 6). Casi el 82% de los CE (182 lesiones) presentaban elastosis solar hasta DR media o profunda. En 95 CE (42,79%) la elastosis se extendía hasta DR profunda o la sobrepasaba (los casos con afectación de tejido celular subcutáneo fueron considerados como DR profunda). Se observaba elastosis solar hasta DR media en 87 CE (39,2%) y hasta DR superficial en 34 CE (15,3%). Sólo hubo 6 lesiones (2,7%) en que no se observó elastosis solar. Por último, comentar que 5 CE presentaban una elastosis solar tan intensa que incluso afectaba la pared de las venas (tres casos) o de las arteriolas (dos casos; figs. 2B y 3).

La edad media de los pacientes a los que se extirparon estos CE era de 73,4 años, y la mediana de 73 años (intervalo intercuartílico: 67–80); respecto al sexo 154 CE correspondían a hombres y 68 a mujeres. Por otro lado, las mujeres tenían una edad media mayor que los hombres ($p < 0,001$; la edad media en mujeres fue de 77,2 años, mediana de 78 [71–84]), mientras que la de los hombres fue de 71,7 años (mediana de 72 años [66–78]). La localización más frecuente fue la cabeza y el cuello (151 CE). De los 222 CE 16 correspondían a pacientes inmunodeprimidos; se trataba de 7 pacientes, todos hombres, que además tenían una edad menor que los no inmunodeprimidos, $p < 0,001$ (edad media de 61,5 años, mediana de 62 años). Estos 16 CE extirpados a 7 pacientes inmunodeprimidos presentaban una elastosis más leve (sin elastosis o hasta la DR superficial; $p = 0,006$) si los comparamos con el resto de CE (con mayor detalle tres de estos CE no presentaban elastosis solar, en 4 alcanzaba DR superficial, en 7 llegaba hasta DR media y en dos hasta DR profunda).

La elastosis solar en los CE era más intensa cuanto mayor era la edad (hasta DR profunda; $p = 0,001$). La edad media era de 76 años (mediana: 77 años) cuando la elastosis alcanzaba DR profunda, de 72,1 años (mediana: 72 años) cuando llegaba a DR media y de 70,3 años (mediana: 70 años) en los CE sin elastosis solar o cuando esta llegaba hasta DR superficial.

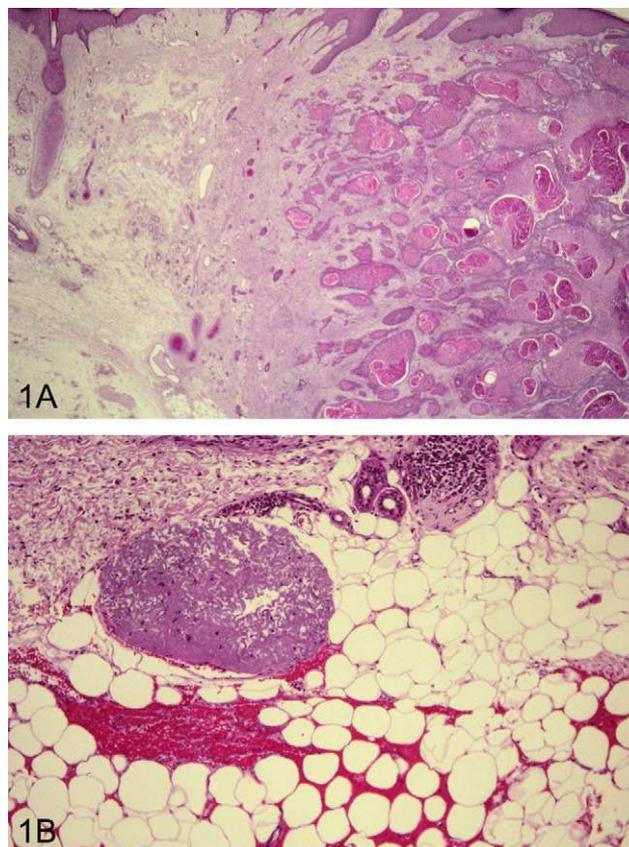


Figura 1 Intensa elastosis solar en la zona adyacente a carcinoma espinocelular; hematoxilina-eosina (H/E) $\times 16$ (A). Nido de elastosis solar en el tejido celular subcutáneo; HE $\times 200$ (B).

Por otra parte, los hombres presentaban una elastosis solar menor (hasta DR media) respecto a las mujeres (hasta DR profunda) ($p = 0,002$).

Para descartar si la relación encontrada entre mayor edad y elastosis solar más profunda se debía al sexo (ya que las mujeres tienen más edad y una elastosis solar más profunda que los hombres) o a los pacientes inmunodeprimidos (que tienen menor edad, una elastosis solar menor y todos son hombres), realizamos análisis de regresión logística (la variable edad presentaba una distribución normal, y para convertir la variable elastosis solar en dicotómica consideramos por un lado los casos sin elastosis o aquellos en los que la elastosis llegaba hasta DR superficial y, por otro lado, los CE en que la elastosis solar llegaba hasta DR media y profunda). Se observa relación independiente entre edad y elastosis solar (OR = 1,038; intervalo de confianza de 95% [IC 95%]: 1,004–1,073), así como entre el sexo y la elastosis solar (OR = 2,162 [IC 95%]: 1,170–3,994]). Es decir, a mayor edad la elastosis solar es más profunda (independientemente del sexo o de que se trate de pacientes inmunodeprimidos) y, por otra parte, las mujeres presentan una elastosis solar más profunda que los hombres (independientemente de la edad).

Encontramos relación significativa entre una elastosis solar más intensa (hasta DR profunda) y los CE localizados en las manos y en cabeza-cuello ($p = 0,002$); los casos localiza-

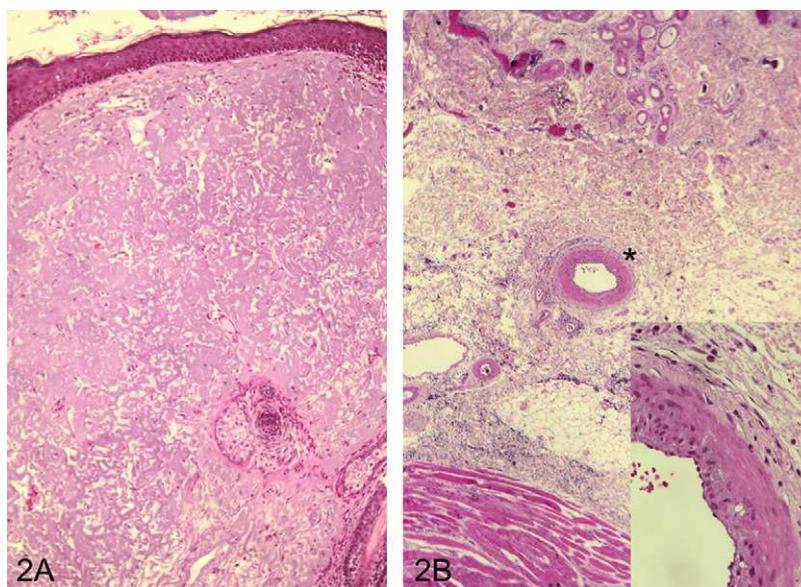


Figura 2 Elastosis solar que afecta toda la dermis en la zona adyacente a un carcinoma espinocelular. H/E \times 100 (A). Elastosis solar que se extiende hasta dermis reticular profunda e incluso afecta la pared de una arteria (*), H/E \times 200 (B) (detalle en recuadro inferior, H/E \times 400).

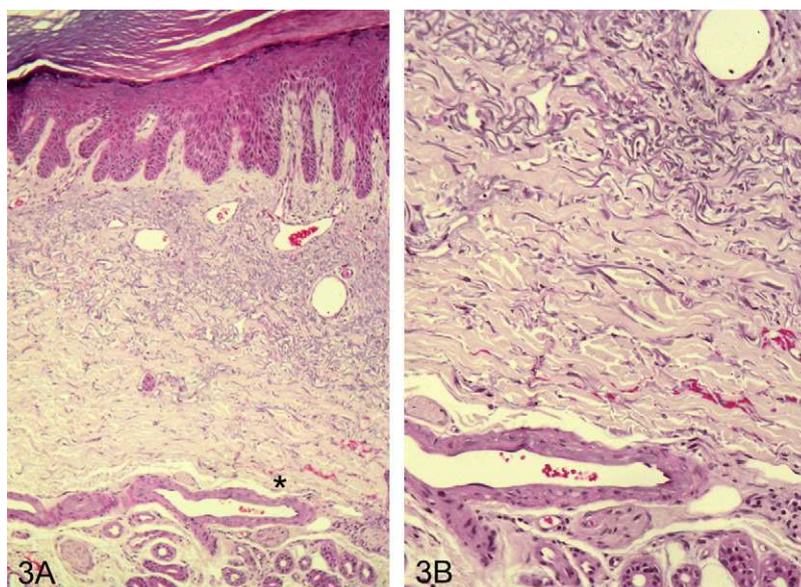


Figura 3 Elastosis solar en la dermis peritumoral, que incluso afecta las arteriolas (*); H/E \times 100 (A). Detalle de elastosis solar en las paredes de la arteriola (levemente más intensa en la zona más cercana a epidermis, que recibe más radiaciones solares) H/E \times 200 (B).

dos en el tronco y las extremidades presentaban una elastosis solar más leve (sin elastosis o hasta DR superficial) ($p=0,002$). Respecto a la localización en las zonas fotoexpuestas y no fotoexpuestas, 26 CE pertenecían al grupo de zonas no fotoexpuestas. Sin embargo, en prácticamente todos estos CE se observaba elastosis solar (sólo existían 4 casos sin ella), e incluso en 5 de estos 26 casos la elastosis solar alcanzaba DR media o profunda. Por tanto se trataba también de zonas fotoexpuestas, por lo que no continuamos con el análisis de esta variable.

Por otra parte, observamos una disminución o casi desaparición de células de Langerhans en algunos CE que

tenían realizada una tinción inmunohistoquímica S-100. Para descartar que se tratara de melanocitos realizamos tinción inmunohistoquímica CD1A (positiva en las células de Langerhans) en 6 CE, y comprobamos que en los 6 casos existía una disminución o casi desaparición del número de células de Langerhans en la zona del CE, respecto a la zona adyacente al tumor (fig. 4A). Realizamos tinción CD1A también a 3 CE de zonas no fotoexpuestas (2 CE del área genital y uno retroauricular, sin elastosis solar, en un paciente inmunodeprimido) y comprobamos cómo en estos tres casos no se observaba esta disminución del número de células de Langerhans (fig. 4B).

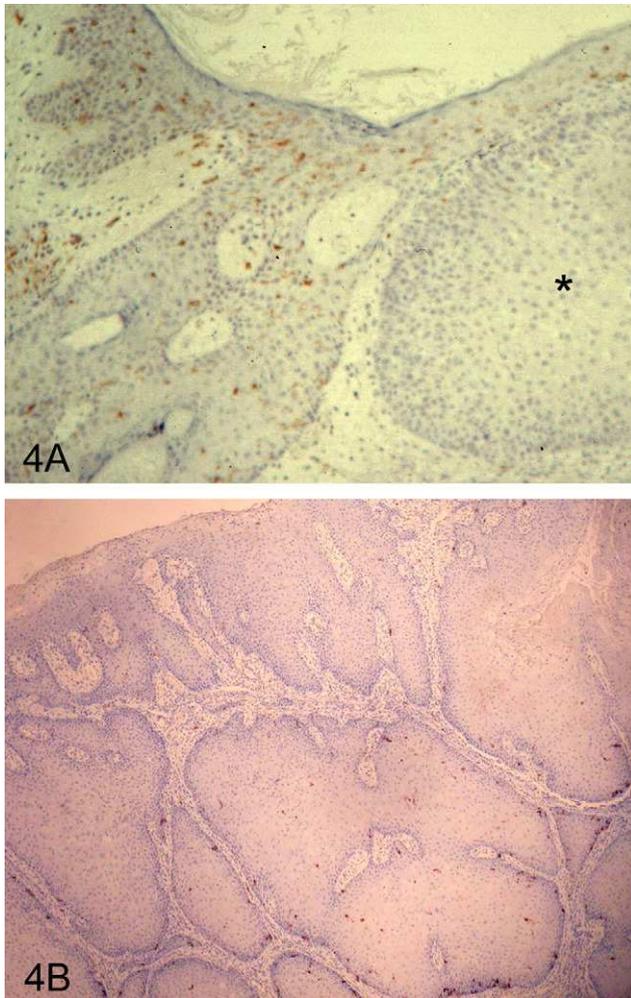


Figura 4 Importante disminución o casi desaparición en el número de células de Langerhans en la zona del carcinoma espinocelular (*) respecto a la zona adyacente al tumor (tinción CD1A $\times 100$) (A). Carcinoma espinocelular de zona no fotoexpuesta (vulva). Se siguen observando numerosas células de Langerhans en la zona tumoral (tinción CD1a $\times 40$) (B).

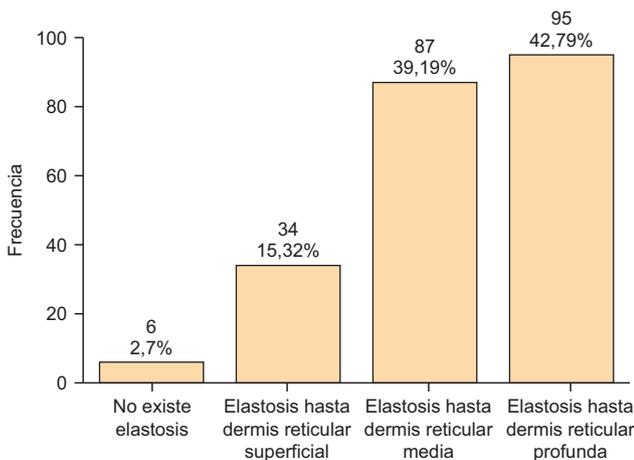


Figura 5 Elastosis solar observada en carcinomas espinocelulares.

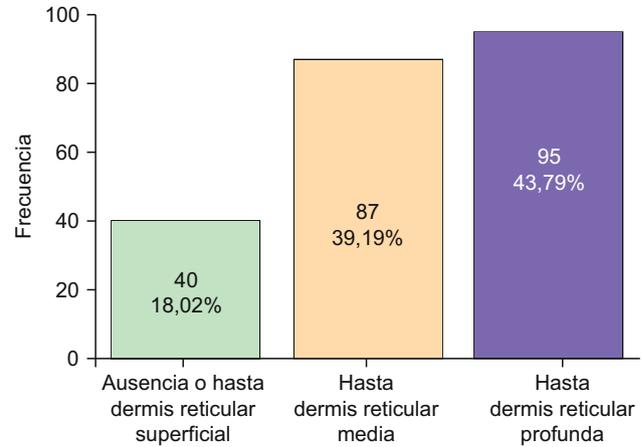


Figura 6 Agrupación de la elastosis solar observada en leve, moderada e intensa.

Discusión

La elastosis solar se puede considerar como un signo histológico objetivo del daño solar crónico. En la mayoría de CE de nuestro estudio se observa elastosis solar (un 97,3% de los CE presenta elastosis solar; en un 82% esta llega hasta DR media o profunda). Esta elastosis es muy intensa en casi la mitad de CE (en un 42,8% de los casos alcanzaba DR profunda), e incluso en algunos CE alcanza el tejido celular subcutáneo o la pared de las arteriolas o las venas. Todo esto indicaría que las radiaciones solares constituyen el principal factor etiopatogénico en el desarrollo de la mayoría de CE^{2,3}. Sin embargo, también existe un 18% del total de CE en que la elastosis solar se puede considerar como leve (6 CE sin elastosis solar, tres de ellos correspondientes a pacientes inmunodeprimidos y 34CE en que la elastosis solar llega hasta DR superficial, sólo 4 de ellos correspondientes a pacientes inmunodeprimidos). Según diversos estudios, en la etiopatogenia del CE podrían existir otros factores oncogénicos además de las radiaciones solares, como la inmunodepresión o la acción del papilomavirus (VPH)⁷, algo que sería más evidente en estos casos con una elastosis solar más leve.

Los 16 CE correspondientes a pacientes inmunodeprimidos se relacionan significativamente con una elastosis solar menos intensa y con una edad media menor. Se trata de pacientes trasplantados, jóvenes, y en ellos posiblemente sea la inmunodepresión el principal factor oncogénico⁸.

Por otra parte, basándonos en los importantes efectos inmunosupresores que pueden producir las radiaciones solares⁹⁻¹¹, la mayoría de pacientes «inmunocompetentes» que presentan esta elastosis solar tan intensa se podrían considerar como inmunodeprimidos, al menos de una forma localizada^{12,13}. La edad avanzada podría ser otro factor inmunosupresor¹⁴ que además, en nuestro estudio, se asocia con una elastosis solar más intensa. Es decir, que a efectos prácticos se podría considerar que prácticamente todos los CE de nuestro estudio se asocian con inmunodepresión, al menos de una forma «localizada o cutánea». En este sentido, estudiamos 6 CE con la tinción inmunohistoquímica CD1A y observamos una importante disminución en el número de células de Langerhans en la zona tumoral respecto a la zona adyacente al tumor (como se puede

observar en la fig. 4A). Además, esto no se observa en los CE de zonas no fotoexpuestas, lo que indicaría que está provocado por la acción de la radiación solar. Aunque podría tratarse de una disminución del número de células de Langerhans transitoria o «recuperable» (igual que ocurre en los pacientes psoriásicos cuando se les trata con PUVA¹⁰), estas observaciones podrían apoyar que exista inmunodepresión localizada en la zona tumoral. Recientemente se ha publicado un estudio en que se comprueba cómo disminuye el número de células de Langerhans en la epidermis supratumoral respecto a la epidermis peritumoral en 12 carcinomas basocelulares¹⁵, lo que apoyaría nuestras observaciones. Sería necesario estudiar un número mayor de tumores para demostrar todo esto; por otro lado, también puede ser muy interesante estudiar si existen otros signos de inmunodepresión localizada en la zona tumoral (por ejemplo, se podría estudiar si existe un aumento de linfocitos T CD8+ respecto a los linfocitos T CD4+, o una disminución de células *natural-killer*, o un aumento de interleucinas y citocinas inmunosupresoras, etc.)^{7,9-11}.

Hemos encontrado pocos estudios sobre la elastosis solar en carcinomas cutáneos¹⁶⁻¹⁹; es interesante comparar nuestros resultados en CE con lo observado en otros tumores, como los carcinomas basocelulares: se observa menos elastosis solar en los carcinomas basocelulares¹⁶⁻¹⁹, lo que apoyaría la hipótesis de que la radiación ultravioleta desempeña un papel mucho más importante en la etiopatogenia del CE que del basocelular^{3,20}, o también que el CE se relaciona con exposiciones solares crónicas y mantenidas («exposición solar de tipo laboral», que se asocia con la aparición de elastosis solar)³ mientras que el basocelular se asociaría a exposiciones solares esporádicas e intensas («exposición solar de tipo recreativo»)³, que conllevan una elastosis solar menor.

Respecto al resto de variables analizadas, únicamente cabe comentar que la mayoría de CE se localizan en la cabeza, el cuello y las manos, datos similares a los de otros estudios²¹. Además, estos CE se relacionan con una elastosis solar más intensa respecto a los CE localizados en el tronco o las extremidades. Pensamos que es lógico encontrar una elastosis solar menos intensa en los CE localizados en el tronco o en las extremidades, ya que estas son localizaciones no fotoexpuestas habitualmente (a pesar de que en algunos pacientes el tronco, los brazos o las piernas son áreas fotoexpuestas, según el tipo de ropa que utilicen, sus hábitos o su profesión. En nuestro estudio las áreas consideradas como «no fotoexpuestas» también presentan elastosis solar; por tanto, tiene mayor objetividad la medición de la elastosis solar que considerar determinadas localizaciones como fotoexpuestas o no).

Respecto a la relación con la edad o el sexo, existe una elastosis solar más intensa en los pacientes de más edad, en concordancia con que, a mayor edad, mayor cantidad de radiación solar acumulada¹⁻³. Esta relación es independiente del sexo o de que se trate de enfermos inmunodeprimidos, como hemos comprobado con los estudios de regresión logística.

Por otra parte, nos sorprende que exista una elastosis solar más intensa en mujeres que en hombres, y pensábamos que se debía a que las mujeres tienen una edad mayor. Sin embargo, la relación entre sexo y elastosis solar es independiente también de la edad (considerando la edad como constante las mujeres siguen presentando una

elastosis solar más profunda). Esto contradice la idea de que los hombres tienen mayor daño solar crónico, sobre todo por la clásica asociación de determinadas profesiones como la agricultura o la pesca¹ a este sexo. Una posible explicación podría ser que en la zona geográfica de nuestro estudio muchas mujeres trabajan en la agricultura.

La principal limitación de nuestro estudio es que es retrospectivo, por lo que podemos desconocer algunos parámetros clínicos de nuestros pacientes si estos no estaban reflejados en la historia clínica (por ejemplo, diversos fármacos o patologías que conlleven inmunosupresión). También habría sido interesante comparar la elastosis solar con el fototipo cutáneo de los pacientes (es posible que los sujetos con fototipos de piel más claros alcancen una elastosis solar más profunda a una edad menor, aunque habría que comprobarlo).

En resumen, hemos estudiado 222 CE, y en la gran mayoría de ellos se observa elastosis solar, muy intensa en casi la mitad de carcinomas, lo que traduciría un intenso daño solar crónico. En nuestro estudio la elastosis solar más intensa se asocia con edad avanzada, sexo femenino y con la localización en la cabeza, el cuello y el dorso de las manos. Serían necesarios más estudios para determinar si este daño solar crónico puede producir inmunodepresión «localizada o cutánea»^{12,13}; por otro lado, sería interesante comparar la elastosis solar que existe en los CE con la que pueda haber en el carcinoma basocelular o en otros tumores cutáneos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yáñez-Díaz S. Carcinomas espinocelulares. En: Herrera Ceballos E, editor. Tumores cutáneos. Madrid: Grupo Aula Médica; 1999. p. 97-116.
2. Zanetti R, Rosso S, Martínez C, Navarro C, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study "Helios" I: skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*. 1996;73:1440-6.
3. Rosso S, Zanetti R, Martínez C, Torno MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study "Helios" II: different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*. 1996;73:1447-54.
4. Heilman ER, Friedman RJ. Enfermedades degenerativas y perforantes. En: Elder D, et al. editores. *Lever. Histopatología de la piel*, 8ª ed. Buenos Aires: Intermédica; 1999. p. 309-11.
5. Doménech Massons JM. Bioestadística. Métodos estadísticos para investigadores. Barcelona: Herder; 1982.
6. Martínez González M, Irala Estevez J, Guillén Grima F. ¿Qué es una Odds ratio? *Med Clin (Barc)*. 1999;112:416-22.
7. Corbalán Vélez R, Ruiz Macia JA, Brufau C, Carapeto FJ. Carcinoma espinocelular cutáneo y papilomavirus (VPH). *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:583-93.
8. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:1-17.
9. Aubin F. Mechanism involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur J Dermatol*. 2003;13:515-23.
10. Carrascosa JM. Efectos de la radiación ultravioleta sobre el sistema inmunitario. Implicaciones terapéuticas. *Piel*. 2004;19:303-12.

11. Hanneman KK, Cooper KD, Baron ED. Ultraviolet immunosuppression: mechanisms and consequences. *Dermatol Clin*. 2006;24:19–25.
12. Corbalán-Vélez R, Ruiz-Macia JA, Brufau C, López-Lozano JM, Martínez-Barba E, Martínez-Escribano J, et al. Las células tipo epidermodisplasia verruciforme como marcador histológico de inmunodepresión: revisión de 229 carcinomas espinocelulares. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:269–74.
13. Villarrubia VG, Costa LA, Pérez M, Vidal S, Jaén P. Epidemiología e inmunopatogenia del cáncer cutáneo no melanoma. El papel iniciador y promotor del VPH. *Piel*. 2001;16:428–38.
14. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, Bologna G, Pedrazzoni M, Lavagetto G, et al. Shortage of circulating naive CD8+ T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood*. 2000;95:2860–8.
15. Mardones F, Zemelman V, Sazunic I, Morales C, Palma K, Vargas M. Células de Langerhans CD1a+ en la epidermis peritumoral del carcinoma basocelular. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:700–5.
16. Moon JS, Oh CH. Solar damage in skin tumors: quantification of elastotic material. *Dermatology*. 2001;202:289–92.
17. Carey FA, Hogan JM. The relationship of sun exposure and solar elastosis to skin cancer in a high risk population. *Ir J Med Sci*. 1990;159:44–7.
18. Zaynoun S, Ali LA, Shaib J, Kurban A. The relationship of sun exposure and solar elastosis to basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12:522–5.
19. Neale RE, Daavis M, Pandeya N, Whiteman DC, Green AC. Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:380–6.
20. Betti R, Brusca C, Inselvini E, Crosti C. Basal cell carcinoma of covered and unusual sites of the body. *Int J Dermatol*. 1997;36:503–5.
21. Chuang TY, Popescu NA, Su WP, Chute CG. Squamous cell carcinoma. A population-based incidence study in Rochester, Minn. *Arch Dermatol*. 1990;126:185–8.