**COMPORTAMIENTO DE INFILTRADOS INFLAMATORIOS PERITUMORAL EN CARCINOMAS NO MELANOMAS**

**Autores:**

 **Jypsys de la Caridad, Cabrera Evin1, Belkis Angela, Cabrera Roche2, Mirelis, Pazo Rodríguez3, Raisel, García Pérez4, Raúl, López Pérez5, Iván, Triana de la Paz6 1**Especialista de primer grado en Medicina General integral e Histología, Departamento de Ciencias Básicas Morfológicas ,2 Especialista de primer grado en Medicina General integral e Histología, Departamento de Ciencias Básicas Morfológicas,3 Especialista de primer grado en Medicina General integral e Histología, Departamento de Ciencias Básicas Morfológicas,4Especialista de primer grado de Anatomía Patológica, Departamento de Ciencias Básicas Morfológicas,5Especialista de segundo grado de Histología, Departamento de Ciencias Básicas Morfológicas,6Especialista de grado en Medicina General integral e Histología, Departamento de Ciencias Básicas Morfológicas.

Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, Centro Investigaciones

Provincia Villa Clara, País Cuba.

e-mail primer autor: jypsyscabrera@nauta.cu

**Resumen**

Introducción, La inflamación es una respuesta fisiológica normal que ocurre cuando un tejido es lesionado, las células del sistema inmunitario del huésped aparecen como un mecanismo de defensa frente al tumor y su presencia se relaciona con el pronóstico, los infiltrados inflamatorios puede ser secundarios o no a la infección, esto ha sido motivo de estudio a lo largo de estos tiempos.

Objetivos,

 1. Identificar los tipos histológicos de CCNM.

 2. Identificar el margen y grado de inflamación peritumoral en biopsias con diagnóstico de CCNM.

3. Determinar diferencias en los valores promedios del área que ocupa la inflamación peritumoral en CE, CCB.

 Materiales y métodos, Se realizó un estudio descriptivo y transversal, de los infiltrados peritumorales presentes en biopsias de CCNM. Para ello se estudiaron 30 biopsias de pacientes diagnosticados en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Comandante Manuel Fajardo Rivero, de Villa Clara

Resultados y discusión, el carcinoma basocelular fue el más frecuente con menor área de infiltrado peritumoral**,** inflamación focal, y frecuencia del infiltrado peritumoral moderado, mientras que el carcinoma epidermoide mostró una inflamación difusa promedio y frecuencia del infiltrado peritumoral severo.

Conclusiones los diferentes tipos histológicos de cáncer de piel no melanoma mostraron diferencias en las áreas de infiltrado peritumoral.

**INTRODUCCION.**

Cáncer de piel a un conjunto de neoplasias malignas con características muy diferentes, por su origen, factores de riesgo y pronóstico1. Es común en los seres humanos, ellas abarcan cerca de un tercio total de las neoplasias. Se distinguen dos grandes grupos: el melanoma maligno (MM) y el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)2,3.

El CCNM es el cáncer más común a nivel mundial, el mismo incluyen al basocelular y epidermoide.

El carcinoma basocelular (CB) es el cáncer de piel más frecuente y generalmente cursa con buen pronóstico. Un porcentaje muy bajo tiene comportamiento agresivo con invasión local extensa, recurrencias y metástasis, a pesar de tratamientos quirúrgicos amplios. A diferencia del carcinoma epidermoide (CE) que tiene un comportamiento más agresivo4.Es el segundo tumor maligno cutáneo en incidencia. Puede aparecer sobre la piel, mucosas sanas o desarrollarse sobre dermatosis previas, fístulas cutáneas, úlceras crónicas, cicatrices anormales y lesiones por virus papiloma humano. Sus márgenes tienden a ser difusos, lo que conduce a gran área de afectación tumoral subclínica. Puede tener diseminación neurotrófica con parálisis de pares craneales, que sugiere invasión hasta el seno cavernos5.

En Cuba, el cáncer de piel es el de mayor incidencia, así lo demuestran los 12 070 casos reportados en el año 2015, que representaron poco más de la cuarta parte del total de casos de cáncer registrados.

En Villa Clara, de los 3 408 casos de cáncer de todo tipo registrado durante el año 2016,1905 corresponden a la piel, para resultar también el de mayor incidencia. Todas estas cifras demuestran que el cáncer de piel constituye, indudablemente, un problema de salud para Cuba6.

La inflamación es una respuesta fisiológica normal que ocurre cuando un tejido es lesionado, ella comienza cuando los productos químicos son liberados por los tejidos dañados y en respuesta a esto los glóbulos blancos se dividen y crecen para contribuir a la reparación de dicho tejido y una vez que este sane pues el proceso inflamatorio abra terminado.7

Se ha comprobado que no siempre el proceso inflamatorio desaparece por reacciones inmunitarias anormales a los tejidos normales.

El infiltrado inflamatorio en los tumores fue descrito por primera vez por Virchow en 1863 y se pensaba entonces que el cáncer se originaba en sitios de inflamación crónica y el tumor crecía debido a este proceso inflamatorio. Sin embargo, pronto se observó que no era que el infiltrado inflamatorio fuera el origen del cáncer sino al contrario, las células del sistema inmunitario del huésped aparecían como un mecanismo de defensa frente al tumor y su presencia se relacionaba con un mejor pronóstico.

Existe una fuerte relación entre el cáncer y la inflamación la cual puede ser secundaria o no a la infección, esto ha sido motivo de estudio a lo largo de estos tiempos. Se conoce que en ambos procesos hay proliferación celular, activación de células madres, inflamación y angiogénesis, por lo que muchas veces si el proceso de inflamación no se resuelve convirtiéndose en un proceso crónico puede dar como resultado una cicatrización descontrolada que fomenta la sobrevida de las células tumorales.7, 8

Por otro lado existen evidencias que el sistema inmune puede contribuir a eliminar y/o controlar la expansión de las células transformadas.

Cuando un tumor empieza a crecer, destruir e invadir los tejidos normales (fase de crecimiento progresivo) se va a encontrar con las células del sistema inmunitario, que pueden matar las células tumorales, como las células dendríticas, linfocitos T y células NK, las cuales secretan determinadas citocinas e interleuquinas (IL) inmunosupresoras, que activan células T reguladoras y células NKT, para una respuesta inmunitaria específica. Si la activación del sistema inmune predomina sobre la inhibición se va a producir la regresión del tumor y si la inhibición del sistema inmune predomina sobre la activación, se producirá la progresión del tumor. Además, en cada estadio tumoral y debido a la inestabilidad genómica propia de las células tumorales, se va producir fenómenos de selección natural de las variantes tumorales hacia los fenotipos que consigan su crecimiento óptimo.8, 9

La capacidad de un tumor maligno para producir metástasis, parece depender de la agresividad intrínseca del tumor y de la intensidad de la respuesta inmunitaria contra el mismo. A mayor capacidad del sistema inmunitario, más intensa es la reacción inflamatoria para combatir la neoplasia.9-12

Existen grados variables de infiltrado inflamatorio, en la fase inicial de crecimiento, este se sitúa alrededor de los vasos del plexo superficial o formando una “faja” en la dermis papilar. Cuando la lesión alcanza la fase de crecimiento vertical la densidad del infiltrado inflamatorio tiende a disminuir, puede estar limitada a la periferia del tumor; menos frecuentemente, los linfocitos pueden penetrar entre las células neoplásicas (infiltrado intratumoral). Atendiendo a esto el infiltrado inflamatorio puede ser:

-Ligero: Si se limita al espacio perivascular.

-Moderado: Si ensombrece las papilas dérmicas de forma individual.

-Severo: Si rebasa las papilas dérmicas.

Algunos autores recomiendan medir el área del infiltrado inflamatorio desde la base del tumor .11-14

Esta área del infiltrado, puede tener márgenes bien definidos o mal definidos, pudiéndose clasificar en dos grupos en dependencia de la delimitación de los márgenes: 15,16

Inflamación focal: Con márgenes bien definidos.

Inflamación difusa: Con márgenes mal definidos.

La respuesta inflamatoria peritumoral puede variar en dependencia del tiempo de evolución del cáncer cutáneo, pudiera también estar influenciada por factores asociados a la lesión como prurito o escozor de la región, presencia de cicatrices o quemaduras, operaciones realizadas en otras ocasiones en dicha zona, el roce de objetos como por ejemplo espejuelos a nivel del puente nasal, aspectos que no se toman en cuenta por no estar dentro de los objetivos de nuestro estudio.

En los últimos años numerosos estudios han investigado la importancia clínica de la respuesta inflamatoria peritumoral, los factores pronósticos de estos fenómenos, se han desarrollado nuevas técnicas moleculares que han llevado a un mejor conocimiento.

Con esta base nos planteamos el estudio del comportamiento de los infiltrados inflamatorios que acompañan el CNM, basándonos en el estudio al microscopio del área que ocupa dicha inflamación y el grado de infiltrado peritumoral

# OBJETIVOS:

1. Identificar los tipos histológicos del carcinoma de piel no melanoma.
2. Identificar el margen y grado de inflamación peritumoral en biopsias de pacientes con diagnóstico de CCNM, basocelular y epidermoide.
3. Determinar diferencias en los valores promedios del área que ocupa la inflamación peritumoral en las variedades de CCNM

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se plantea un estudio de carácter descriptivo y transversal, con análisis de muestras de biopsias del departamento de anatomía patológica del Hospital Clínico Quirúrgico Docente Comandante Manuel Fajardo Rivero entre los años 2016- 2022 de Carcinomas no melanomas diagnosticados en dicho hospital

**Población de estudio:**

La población de estudio quedó constituida por 105 pacientes con biopsias positivas de cáncer de piel, se tomó como muestra intencional del trabajo 30 biopsias, aplicando muestreo no probabilístico, que cumplieron las siguientes condiciones:

**Criterio de Inclusión:**

1. Biopsias de pacientes con el diagnóstico de CBC y CEC.
2. Biopsias de pacientes con la adecuada preparación de las láminas histológicas.
3. Biopsias de pacientes que tenían inflamación peritumoral.

**Criterios de Exclusión**:

1. Biopsias de pacientes que las láminas presenten artefacto.

Con coordinación con la dirección del Hospital Clínico Quirúrgico Docente Comandante Manuel Fajardo Rivero, de Villa Clara, Santa Clara, del archivo del departamento de Anatomía Patológica, se tomaron las boletas y las láminas histológicas que contenían las muestras de biopsias de pacientes con cáncer de piel, las que fueron analizadas y observadas utilizando el microscopio óptico binocular Optech con lente ocular de 10X y objetivo de 4x, 10x, 20x para la selección de la muestra.

Los datos se obtuvieron directamente de las láminas histológicas utilizando al microscopio un lente ocular de 10x y objetivo de 4x como: el tipo de cáncer de piel, la presencia o no de infiltrado inflamatorio, las márgenes del área infiltrado (focal o difuso) y el grado de la inflamación ligera, moderada y severa.

La estadística descriptiva nos permitió realizar la descripción de las variables estudiadas a través de la utilización de las medidas de tendencia central y de dispersión relativa: media aritmética y desviación estándar.

Para relacionar las variables morfométricas se empleó la prueba no paramétrica de Chi cuadrado de independencia para determinar la asociación entre variables, De acuerdo al valor de p se clasificó la diferencia en:

• Muy significativa: Si p < 0.01.

• Significativa: Si p >= 0.01 y p < 0.05.

• No significativa: Si p >= 0.05.

Para determinar si existen diferencias en los distintos tipos histológicos del CCNM (CBC y CEC) en cada variable morfométrica se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann Wthiney, se prefijó un nivel de significación de α de 0,05 donde:

* Si p < α, existen diferencias significativas entre los valores promedios de la variable morfométrica estudiada en los distintos tipos histológicos del carcinoma de piel no melanoma.
* Si p ≥ α, no existen diferencias significativas entre los valores promedios de la variable morfométrica estudiada en los distintos tipos histológicos del carcinoma de piel no melanoma.

**Definiciones operacionales de las variables.**

1. **Tipo histológico de carcinoma no melanoma.**
* Tipo de variable: Cualitativa nominal.
* Definición Operacional:
* Basocelular:(Nodular sólido, Superficial, adenoideo, Esclerodermifoide)
* Epidermoide:(Poco Diferenciado, Moderadamente diferenciado, Muy diferenciado)
* Definición Conceptual: Son los dos principales tipos de cáncer cutáneo, con sus respectivas clasificaciones histológicas.
1. **Margen del área de inflamación.**
* Tipo de variable: Cualitativa nominal.
* Definición Operacional:
* Difusa: Márgenes mal definidos.
* Focal: Márgenes bien definidos.
* Definición Conceptual: Es el margen definido de la inflamación peritumoral.
1. **Grado de infiltracion peritumoral.**
* Tipo de variable: Cualitativa ordinal.
* Definición Operacional:
* Ligero: Limitado al espacio perivascular.
* Moderado: Ensombrece las papilas dérmicas.
* Severo: Sobrepasa las papilas dérmicas.
* Definición Conceptual: Extensión del infiltrado inflamatorio.

**RESULTADOS**.

La figura 1, se muestra mayor número de biopsias en el CBC, con 18, para el 60 %.

La Tabla 1, muestra tipos histológicos de CCNM según las márgenes de la inflamación y tipo de carcinoma, donde se observa que el CBC presentó una frecuencia mayor con inflamación focal en 13 biopsias para el 72,2 %, mientras que en el CEC presentó una frecuencia mayor con inflamación difusa en 9 biopsias para el 75,0 %. Al valorar la relación entre ambas, se obtuvieron valores estadísticos significativos, con un valor de p<0.05, lo que muestra que existió asociación entre las márgenes de la inflamación y tipo de carcinoma no melanoma.

La Tabla 2, según el grado de infiltracion peritumoral y la clasificación histológica del CBC. En el mismo se observa que se presentó una mayor frecuencia del tipo nodular, sólido con 14 para el 77,8 por ciento y con un grado infiltrado peritumoral moderado con 7 para el 38,9 por ciento.

La Tabla 3, grado de infiltracion peritumoral y clasificación histológica del CEC. En el mismo se observa que existió un predominio del tipo moderadamente diferenciado y de un grado de infiltrado peritumoral severo con 6 para el 50 por ciento respectivamente.

La Tabla 4, de las variables morfométricas de los diferentes tipos histológicos de CCNM según área de infiltrado peritumoral y tipos de carcinomas. En la misma se observa que el CBC presentó con mayor frecuencia una menor área de infiltrado peritumoral, entre 39 000 y 640 642 µm2 en 13 biopsias para el 72,2 por ciento, y a pesar de que existió un mayor número de pacientes portadores de este tipo de cáncer (n= 18), en el CEC se presentó un valor promedio y de la desviación estándar mayor (909557,83 ± 619836,395 µm2), en comparación con el tipo histológico del CBC.

**DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

El presente estudio es una caracterización de los infiltrados inflamatorios peritumoral en los diferentes tipos de carcinomas de piel no melanoma.

La variable tipo de carcinoma no melanoma indicó que de 30 muestras de biopsias estudiadas el carcinoma basocelular fue el más frecuente (18 para el 60 por ciento), en 13 biopsias para el 72,2 por ciento se presento una menor área de infiltrado peritumoral (39 000 y 640 642 micrómetros cuadrados) y una inflamación focal.

En el carcinoma epidermoide se presentó un valor promedio y de la desviación estándar mayor (909557,83 ± 619836,395 micrómetros cuadrados), y con mayor frecuencia una inflamación difusa con 9 biopsias para el 75,0 por ciento.

Existen numerosos estudios que constatan que el CBC es el carcinoma no melanoma más frecuentemente presente, uno de estos estudios es el realizado por Duarte Bailon, V. M. **17** en Ecuador donde se observa que dentro de la muestra de 235 pacientes con CPNM; El Carcinoma basocelular con el 47,66% (112 casos) es el tipo que más frecuente.

En otro estudio de Meza Méndez **18**, con un carácter retrospectivo realizado en pacientes diagnosticados de cáncer de piel no melanoma en el Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara”, Lima, Perú, se describieron las características epidemiológicas y al describir al carcinoma basocelular (CBC) este es el más frecuente, 4 veces más común que el carcinoma espinocelular (CEC), pero esta frecuencia es similar a lo que reportan estudios que proceden de poblaciones muy distintas a las del Perú **19**.

La inflamación es un componente crítico en la progresión del tumor. El microambiente tumoral, orquestado por células inflamatorias, es un participante esencial en el proceso neoplásico, promoviendo la proliferación, la supervivencia y la migración de las células neoplásicas **20**.

En muchos estudios se describe específicamente las células que predominan en dichos infiltrados , otros solo se limitan a la distribución de dichos infiltrados por ejemplo Truchuelo Díez **56** respecto a la distribución del marcaje con p53 post-TFD, se objetivó que de las 24 biopsias post-TFD, la mayoría, 16/24 (67%), presentaban distribución difusa y 8/24 presentaban distribución focal (33%).

En esta investigación se determinó que del total de muestras estudiadas tenían distribución difusa e intensa el 54 % (13/24), difusa y moderada el 8% (2/24) de las biopsias y difusa y leve el 17% (4/24). Todos los leves fueron difusos. El 21% (5/24) restante presentaron distribución focal.

**CONCLUSIONES:**

* El CBC resultó ser el tipo histológico de mayor incidencia en el CCNM.
* La inflamación peritumoral se presentó con mayor frecuencia en el CBC, de tipo focal, y un infiltrado peritumoral moderado, mientras que en el CEC, con una inflamación difusa y un infiltrado peritumoral severo.
* Los diferentes tipos histológicos de CCNM mostraron diferencias en sus valores promedios de área de infiltrado peritumoral, donde el CBC presentó frecuentemente una menor área de infiltrado peritumoral, y el CEC presentó un valor promedio y de la desviación estándar mayor.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Andino, D. C. F., Gutiérrez, R. A. S. Cáncer de piel en pacientes un policlínico de Manzanillo. 2016-2017. *Multimed*, *22*(5). (2018). [citado 2019 May 22]; Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/999>.
2. Gaviria Uribe A, Ruiz Gómez F, Muñoz Muñoz NJ. Guía de Práctica Clínica con evaluación económica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de piel no melanoma: carcinoma basocelular. Guía completa para uso de profesionales de salud [Internet]. 2014 [citado 10 Marzo 2016];33:32-123. Disponible en:

<https://www.gpc.minsalud.gov.co/guias/documents/Cancer%2520Basocelular/GUIA%2520CARCINOMA%2520BASOCELULAR-%2520PROFESIONALES.pdf>

1. Darias Domínguez, Cristy, and Jessica Garrido Celis. "Carcinoma basocelular. Un reto actual para el dermatólogo." *Revista Médica Electrónica* 40.1 (2018): 172-182. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v40n1/rme170118.pdf>
2. Domínguez-Cherit, Judith, et al. "Características del carcinoma epidermoide cutáneo y riesgo para el desarrollo de recidivas con cirugía convencional y cirugía con transoperatorio tardío." *Cirugía y Cirujanos* 85.6 (2017): 499-503. Disponible en:

<https://www.researchgate.net/publication/312201210_Caracteristicas_del_carcinoma_epidermoide_cutaneo_y_riesgo_para_el_desarrollo_de_recidivas_con_cirugia_convencional_y_cirugia_con_transoperatorio_tardio>

1. Ruiz, E. S., Karia, P. S., Besaw, R., Schmults, C. D. Performance of the American Joint Committee on cancer staging manual, vs the brigham and women’s hospital tumor classification system for cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA dermatology*, (2019) *155*(7), 819-825. [citado 15 Feb 2020]; Disponible en:

https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2729752

1. MINSAP. Anuario Estadístico. Ciudad de La Habana: Dirección Nacional de Estadística [Internet]. 2018. Disponible en:

<http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019.pdf>

1. Díaz Pozo P. Análisis de expresión de factores proinflamatorios e inmunológicos en carcinoma de células de Merkel [tesis]. Valencia: Universitat Politècnica de València; 2018. Disponible en: https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/107674/D%c3%8dAZ%20-%20AN%c3%81LISIS%20DE%20LA%20EXPRESI%c3%93N%20DE%20FACTORES%20PROINFLAMATORIOS%20E%20INMUNOL%c3%93GICOS%20EN%20CARCINOMA%20DE%20C%c3%89L....pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Muro M. Factores inmunológicos y cáncer. Clinical University Hospital Virgen de la Arrixaca; 2007. Disponible en:

<https://www.researchgate.net/profile/Manuel_Muro/publication/288982057_Factores_Inmunologicos_y_Cancer/links/5689005908ae1e63f1f8b864.pdf>

1. Domínguez-Cherit, Judith, et al. "Características del carcinoma epidermoide cutáneo y riesgo para el desarrollo de recidivas con cirugía convencional y cirugía con transoperatorio tardío." *Cirugía y Cirujanos* 85.6 (2017): 499-503. Disponible en:

<https://www.researchgate.net/publication/312201210_Caracteristicas_del_carcinoma_epidermoide_cutaneo_y_riesgo_para_el_desarrollo_de_recidivas_con_cirugia_convencional_y_cirugia_con_transoperatorio_tardio>

1. MINSAP. Anuario Estadístico. Ciudad de La Habana: Dirección Nacional de Estadística [Internet]. 2018. Disponible en:

<http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019.pdf>

1. Pozo, Y. O., Sánchez, E. L., Augusto, P., Rojas, D., Hidalgo, D. T. INDICADORES MORFOMÉTRICOS DEL MELANOMA MALIGNO DE PIEL. HOLGUÍN. PERÍODO SEPTIEMBRE 2015 A SEPTIEMBRE. (2018) [citado 20 Sep 2019]. Disponible en:

http://www.morfovirtual2018.sld.cu/index.php/morfovirtual/2018/paper/viewPaper/124/250.

1. Macedo, A. M. C., Bernáldez, C. L., Carvalho, I. S. Carcinoma basocelular en labio superior. *FMC: Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, (2018) *25*(2), 124-125. [citado 15 Feb 2019];13(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6314512>
2. Domínguez-Cherit, Judith, et al. "Características del carcinoma epidermoide cutáneo y riesgo para el desarrollo de recidivas con cirugía convencional y cirugía con transoperatorio tardío." *Cirugía y Cirujanos* 85.6 (2017): 499-503. Disponible en:

<https://www.researchgate.net/publication/312201210_Caracteristicas_del_carcinoma_epidermoide_cutaneo_y_riesgo_para_el_desarrollo_de_recidivas_con_cirugia_convencional_y_cirugia_con_transoperatorio_tardio>

1. MINSAP. Anuario Estadístico. Ciudad de La Habana: Dirección Nacional de Estadística [Internet]. 2018. Disponible en:

<http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019.pdf>

1. Pozo, Y. O., Sánchez, E. L., Augusto, P., Rojas, D., Hidalgo, D. T. INDICADORES MORFOMÉTRICOS DEL MELANOMA MALIGNO DE PIEL. HOLGUÍN. PERÍODO SEPTIEMBRE 2015 A SEPTIEMBRE. (2018) [citado 20 Sep 2019]. Disponible en:

http://www.morfovirtual2018.sld.cu/index.php/morfovirtual/2018/paper/viewPaper/124/250.

1. Macedo, A. M. C., Bernáldez, C. L., Carvalho, I. S. Carcinoma basocelular en labio superior. *FMC: Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, (2018) *25*(2), 124-125. [citado 15 Feb 2019];13(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6314512>
2. Meza Méndez, Beatriz Virginia. "Características epidemiológicas del cáncer de piel no melanoma. Centro Médico Naval, 2009-2014." (2015). Disponible en:

<http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/2129/3/meza_bv.pdf>

1. Venables, Z. C., Autier, P., Nijsten, T., Wong, K. F., Langan, S. M., Rous, B., et,al. Nationwide incidence of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in England. *JAMA dermatology*, (2019). *155*(3), 298-306. Dsiponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2716293>
2. Miolo, N., Rodrigues, R. F., Silva, E. R. D., Piati, P. K., Campagnolo, O. A., Marques, L. F. Skin cancer incidence in rural workers at a reference hospital in western Paraná. *Anais brasileiros de dermatología*, (2019) *94*(2), 157-163. Disponible en: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962019000200157&script=sci_arttext>
3. Hashemi-Bahremani, M., Mortazavi, N., Novin, K., Ameri, A., Razzaghi, Z. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of response to chemotherapy in head-and-neck cancers. *Journal of Head & Neck Physicians And Surgeons*, *7*(1), 20. (2019). Disponible en:

<https://www.jhnps.org/article.asp?issn=2347-8128;year=2019;volume=7;issue=1;spage=20;epage=25;aulast=Hashemi-Bahremani>

**ANEXOS**

* Figura 1. Distribución de biopsias de pacientes con CCNM según tipo histológico.

Fuente: Historia clínica. X**2** =6,45 p =0,011

* Tabla 1. Distribución de biopsias de pacientes con CCNM según márgenes de inflamación y tipo de carcinoma.

|  |  |
| --- | --- |
| Márgenes de Inflamación |  Carcinoma  |
| Basocelular | Epidermoide |  Total |
| No | % | No | % | No | % |
| Difusa | 5 | 27,8 | 9 | 75,0 | 14 | 46,7 |
| Focal | 13 | 72,2 | 3 | 25,0 | 16 | 54,3 |
| Total | 18 | 100 | 12 | 100 | 30 | 100 |

Fuente: Historia clínica. X**2** =6,45 p =0,011

* Tabla 2. Distribución de biopsias de pacientes con carcinoma de piel no melanoma según grado de infiltración y clasificación histológica del Carcinoma Basocelular.

|  |  |
| --- | --- |
| Grado de Infiltración |  Carcinoma Basocelular |
| Nodular, Sólido  | Superficial, Adenoideo | Esclerodermiforme  |  Total |
| No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| Ligero | 4 | 22,2 | 2 | 11,1 | 0 | 0,0 | 6 | 33,3 |
| Moderado | 7 | 38,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 7 | 38,9 |
| Severo | 3 | 16,75 | 0 | 0,0 | 2 | 11,1 |  | 27,8 |
| Total | 14 | 77,8 | 2 | 11,1 | 2 | 11,1 | 18 | 100,0 |

Fuente: Historia clínica.

* Tabla 3. Distribución de biopsias de pacientes con carcinoma de piel no melanoma según grado de infiltración y clasificación histológica del Carcinoma Epidermoide.

|  |  |
| --- | --- |
| Grado de Infiltración | Carcinoma Epidermoide |
| Poco Diferenciado | ModeradamenteDiferenciado | Muy Diferenciado |  Total |
| No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| Ligero | 2 | 16,7 | 1 | 8,3 | 0 | 0,0 | 3 | 25,0 |
| Moderado | 0 | 0,0 | 3 | 25,0 | 0 | 0,0 | 3 | 25,0 |
| Severo | 0 | 0,0 | 2 | 16,7 | 4 | 33,3 | 6 | 50,0 |
| Total | 2 | 16,7 | 6 | 50,0 | 4 | 33,3 | 12 | 100,0 |

Fuente: Historia clínica.

* Tabla 4. Distribución de biopsias de pacientes con CCNM según área de infiltrado peritumoral y tipo de carcinoma no melanoma.

|  |  |
| --- | --- |
| Área de infiltrado peritumoral(micrómetros 2) |  Carcinoma |
| Basocelular | Epidermoide |  Total |
| No | % | No | % | No | % |
|  39 000 – 640 642 | 13 | 72,2 | 6 | 50,0 | 19 | 63,3 |
|  640 642 – 1 241 642 | 4 | 22,2 | 4 | 33,3 | 8 | 26,7 |
| 1 241 642 – 1 842 642 | 1 | 5,6 | 1 | 8,3 | 2 | 6,7 |
| 1 842 642 – 2 443 642 | 0 | 0,0 | 1 | 8,3 | 1 | 3,3 |
| Total | 18 | 100 | 12 | 100 | 30 | 100 |
| Áreas Promedio ± S | **504022,83± 384040,619** |  **909557,83±**  **619836,395** | **666236,83± 522512,275** |

Fuente: Datos morfométricos del estudio.