

CÁNCER DE PIEL: ASPECTOS SOCIALES Y SANITARIOS

Enrique Herrera Ceballos

Catedrático de Dermatología y Venereología de Málaga y Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

Conferencia impartida en Málaga el 22 de junio de 2017 con motivo de la clausura del Curso Académico 2016-17

La piel es un órgano que separa nuestro cuerpo del mundo externo y juega un papel multidimensional en la expresión del cáncer.

El cáncer primario de piel es el más frecuente de todos los cánceres y va aumentando la incidencia a pesar de que su prevención es muy fácil. También puede ser expresión de cánceres internos.

Su fácil acceso facilita un fácil diagnóstico y tratamiento.

Desde el punto de vista anatómico, la piel tiene tres capas: epidermis, dermis e hipodermis. También comprende las mucosas dermopapilares orales y anogenitales. La piel es indispensable para la vida. Tiene un peso total de 5 kilogramos (12-15% del peso corporal) y una superficie total aproximada de 2 m². Su grosor y color es variable según la localización.

Las funciones fundamentales de la piel son: protectora, sensitiva, excretora, termorreguladora, defensa inmunológica y producción de vitamina D.

Se han descrito más de 250 tumores cutáneos, de los cuales 76 son malignos destacando, por su frecuencia, el Carcinoma basocelular, el Carcinoma espinocelular y el Melanoma (GRIFFITHS et al. 2016).

El cáncer de piel es la neoplasia maligna más frecuente de la humanidad. Su incidencia aumenta un 3-8% en todo el mundo. Se pueden hacer dos grandes apartados:

A) Cáncer cutáneo no melanoma (95% de casos) que comprende Carcinoma basocelular y el Carcinoma espinocelular. Estos cánceres están entre los 5 tumores que más costes sanitarios generan. El carcinoma basocelular es el cáncer cutáneo más frecuente ocurriendo

en el 80% de los casos de cáncer cutáneo no melanoma, mientras que el carcinoma espinocelular ocurre en el 20% de casos, siendo el segundo en frecuencia.

B) Melanoma, cáncer cutáneo de origen melanocitario. Es la neoplasia cutánea que más años de vida destruye. Ocurre en un 4,5% de todos los cánceres cutáneos (PARKIN et al. 2002, ACEITUNO-MADERA et al. 2010).

Desde el punto de vista epidemiológico el cáncer cutáneo es el tumor que más aumenta de forma continua su incidencia y prevalencia en la raza caucásica, llegando a ser considerado por algunos epidemiólogos como una auténtica epidemia. Este gran aumento estaría motivado por su aparición, cada vez más frecuente, en edades más tempranas, en el aumento de esperanza de vida, por los cambios en el estilo de vida y cambios ambientales y climáticos. (DIEPGEN & MAHLER 2002, LEITER & GARBE 2008, GUY & EKWUEME 2011).

CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA (CCNM)

Es el cáncer más frecuente en la población blanca mundial ocupando el 95% de todos los cánceres de piel. En EE.UU. se detectan más de 2.000.000 de casos nuevos-año. Muestra una baja mortalidad (0.1-0.3%) y una alta morbilidad. Un 40% de las personas diagnosticadas de CCNM desarrollan otro CCNM en los siguientes 3 años (MARCIL & STERN 2000).

En relación a la incidencia, según la Agencia Internacional de Investigación de Cáncer (IARC), el CCNM ha aumentado en los últimos 30 años entre un 3% y un 8% anual (MOLGÓ et al. 2007, LOMAS et al. 2012). Este aumento ha sido mayor en mujeres y en sujetos menores de 40 años, siendo los varones los que más incidencia presentan. En Australia se da

una cifra de 1000 x 100.000, en Irlanda 146.3 x 100.000 y en Suiza 113 x 100.000. En España ha sido estudiada en Palma de Mallorca en 1997 dando una cifra de 100.8 x 100.000 (ACEITUNO 2010) y en Málaga en 2006, 81.7 x 100.000 (HERRERA 2007).

Carcinoma Basocelular

Neoplasia epitelial cutánea de malignidad limitada por su crecimiento lento y excepcional capacidad de dar metástasis. Ocupa el 80% de todos los CCNM. Su incidencia en España es de 101 x 100.00 (HERRERA 2007) y en Málaga de 99.8 x 100.000 (HERRERA 2007). Es más incidente en varones mayores de 60 años. Actualmente está aumentando de forma considerable en sujetos menores de 40 años.

Como factores de riesgo a padecerlo se considera la exposición solar continua por actividad profesional (obreros de la construcción, agricultores, marineros,...), múltiples quemaduras solares en la infancia, cultura de bronceado, fenotipo de piel clara pelo rubio y ojos claros, enfermedades genéticas e inmunosupresión.

Las posibilidades de padecerlo son un 11% a un 28% de la población dependiendo del censo y lugar de residencia. Se considera que una persona mayor de 60 años tiene un 25% de posibilidades de padecerlo, una persona mayor de 70 años un 33% y una mayor de 80 años un 50%.

Carcinoma Espinocelular

Ocupa el 20% de todos los CCNM. Su incidencia en España es de 20 x 100.000 (HERRERA 2007) y en Málaga 21.4 x 100.000 (HERRERA 2007).

Se origina en las células epiteliales de la epidermis. Tiene capacidad infiltrante y destructora con posibilidad de dar metástasis por vía linfática y hemática. Lo padecen más los varones que las mujeres y su mayor incidencia es en hombres mayores de 70 años. Tiene una relación directa con la exposición a la radiación ultravioleta, siendo precedido habitualmente por una lesión precursora que se denomina *queratoma actínico*.

Como factores de riesgo a padecerlo se consideran la exposición solar continua por actividad profesional, radiaciones ionizantes

y carcinógenos ambientales, fenotipo de piel clara, pelo rubio y ojos claros, enfermedades genéticas, inmunosupresión e infección por papiloma virus (MADAN et al. 2010).

Tratamiento del CCNM

El mejor tratamiento del CCNM es la prevención mediante la fotoprotección. Más adelante hablaremos de ello.

Una vez que el cáncer se ha desarrollado el tratamiento de primera elección es la cirugía, bien mediante extirpación completa del tumor y reparación de los defectos resultantes mediante cierres directos, plastias locales o injertos o bien extirpación mediante la cirugía controlada al microscopio (Cirugía de Mohs). Esta técnica permite el control *in situ* de los bordes de extirpación tanto laterales como profundos. El cierre de los defectos resultante será igual que en el primer apartado.

Otros tratamientos de segunda elección, que se utilizarán dependiendo de múltiples circunstancias, siempre y cuando no se pueda extirpar el tumor, serían: criocirugía, quimioterapia tópica, radioterapia, Láser de CO₂, terapia fotodinámica y uso de modificadores de la respuesta biológica. Con estos tratamientos se obtienen curaciones definitivas en un 95% de casos de casos de carcinoma basocelular (TELFER et al. 2008) y de un 94% en el carcinoma espinocelular, con una mortalidad que oscila entre el 1,1% a 4.1%

Costes sanitarios del cáncer cutáneo no melanoma

Su gran incidencia ocasiona un gran costo en todos los países del mundo. En Estados Unidos es la quinta neoplasia maligna que más costes sanitarios genera tras el cáncer de próstata, pulmón, colon y mama. Según MEDICARE (2013) el coste total por año que ocasiona el CCNM sería de 426 millones de dólares/año. En Australia ocasiona el 9% del coste total de todos los cánceres motivando la cifra de 264 millones de dólares/año. En Europa, tanto en Gran Bretaña como en Alemania da lugar a una cifra de 130 millones de euros al año. En España, solo el tratamiento quirúrgico de estos tumores ocasionaría un gasto de 80 millones de euros/año y en Málaga de 2 millones de euros/año.

MELANOMA

Tumor originado a partir de las células de la piel que producen melanina o *melanocitos*. Motiva el 4'55% del total de los cánceres de piel y es el responsable del 85% de las muertes por cáncer de piel. En EE.UU., en el año 2012, fue la séptima neoplasia maligna más frecuente. Como factores de riesgo más importantes se consideran la exposición solar intermitente natural o artificial, las quemaduras solares múltiples durante los primeros 20 años de vida, la presencia de más de 50 nevos melanocíticos comunes, nevos atípicos o nevos congénitos, fenotipo II, con piel clara pelo rubio y ojos claros y una historia familiar de melanoma, en cuyo caso se puede encontrar mutaciones en los genes CDKN2A, CDK4, BAP1, MITE, MC1R y OCA2. La inmunosupresión también juega un papel relevante (SIEGEL 2014).

Incidencia del Melanoma

Según IACR (Asociación Internacional de Registros de Cáncer) la incidencia del melanoma ha aumentado desde 1960 entre un 3% y un 7% anual. En EE.UU. el riesgo acumulativo a padecer melanoma en un ciudadano blanco ha variado desde el año 2000 con 1/600 al 1/50 del año 2015. En Australia presenta una incidencia de 51 x 100.000, en Europa entre 19 y 12/100.000. En España 7,3 x 100.000 y en Málaga en el 2015 2.1 x 100.000 (HERRERA 2007).

Clínica

La localización más común de melanoma es el tronco en el hombre y las piernas en mujer. El 50% ocurre en sujetos menores de 50 años. Su evolución natural es crecer y dar metástasis por vía linfática y hemática. El factor pronóstico más importante es el grosor del tumor o índice de Breslow, que se expresa en milímetros. Los melanomas menores de 0,76 mm tienen solo un 2% de posibilidad de dar metástasis ganglionares a los 3 años y un 5% de metástasis a distancia a los 5 años. Melanomas de más de 4 mm de grosor presentan un 62% de posibilidades de metástasis ganglionares a los 3 años y un 72% de metástasis a los 5 años. La afectación ganglionar reduce la supervivencia por debajo del 40% a los 5 años y las metástasis a distancia reducen la supervivencia por debajo del 10% a

los 5 años. En conclusión, podemos decir que una lesión que mida menos de 1 mm de grosor tendrá una supervivencia a los 5 años superior al 90% y si mide más de 4 mm la supervivencia a los 5 años sería menor del 40%.

Tratamiento del melanoma

Los protocolos de actuación van a depender del grosor del tumor, de la afectación de los ganglios linfáticos regionales, de la afectación de órganos internos (cerebro, hígado, pulmón,...) y del estudio de la patología molecular del tumor en relación a diferentes mutaciones (BRAF, vía de la kinasas e inhibidores del MECK) (TEJERA-VAQUERIZO et al. 2012 a, b).

En el momento actual ante una lesión sospechosa de melanoma se considera que se debe extirpar "a bordes" para confirmar el diagnóstico y estudiar el grosor del tumor. Si tras el estudio de anatomía patológica, el tumor mide menos de 0,99 mm, se amplían márgenes superficiales a 1 cm y profundos hasta tejido celular subcutáneo y revisión hasta 10 años. Si el tumor es mayor de 1 mm, tras el estudio de anatomía patológica, se amplían márgenes entre 1 y 2 cm y se realiza la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela. Si ésta es positiva se realiza vaciamiento ganglionar. Si el melanoma se encuentra a partir de un estadio II además se podrá tratar al paciente con IFN- α o bien con quimioterapia (Dacarbazina, Temozolomide, Abiraterona), terapia inmunológica (Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab) y/o terapia diana (Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib, Trametinib, Cobimetinib, Selumetinib, Binimetinib, Imatinib, Nilotinib).

Costes sanitarios del Melanoma

En líneas generales el 95% de los gastos del melanoma estarían motivados por el tratamiento de los estadios avanzados. En EE.UU., el coste sanitario del tratamiento del melanoma fue de 421 millones de dólares en el 2011, calculándose que para el 2035 este gasto crecerá en más de un 250%.

En España las cifras totales no están bien calculadas pero puede variar el gasto sanitario por paciente entre 5.034 euros en estadios iniciales a 108.000 euros en estadios tardíos (SERRA-ARBELOA et al. 2017).

Mortalidad del Melanoma

El melanoma es el causante del 80% de muertes por cáncer de piel con una tasa de mortalidad en el hemisferio norte de 1-3 casos/100.000/año y en el hemisferio sur de 5-10 casos/100.000/año. La mortalidad en melanoma ha crecido más acusadamente que el resto de los cánceres pero no paralelamente a la incidencia, ya que, en el momento actual, debido a las numerosas campañas de prevención, aunque se diagnostican más melanomas estos tienen mejor pronóstico.

España es uno de los países con más baja mortalidad dando una cifra de 1,76 casos/100.000/año en hombres y 1.26 casos/100.000/año en mujeres, aunque existe una tendencia a estabilizarse. Debido al mejor conocimiento del melanoma la supervivencia ha mejorado considerablemente ya que en 1975 había una supervivencia total del 80% y en 2007 la supervivencia creció al 91.3%.

FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PIEL

Según el Prof. Bert Vogelstein el cáncer es una mezcla de malos genes, malos hábitos y mala suerte. Múltiples son los estudios que hay en relación a la genética del cáncer de piel y han dado lugar a resultados muy satisfactorios que nos dan a conocer múltiples mutaciones de diferentes genes en los diferentes tumores.

En relación a los malos hábitos, el cáncer de piel está directamente relacionado con la exposición solar. Una exposición a radiación ultravioleta de forma repetida y continua motiva el cáncer cutáneo no melanoma (Carcinoma basocelular y C. espinocelular). Una exposición ultravioleta de forma discontinua e intensa da lugar al melanoma y al C. basocelular.

Entre el 50 y el 90% de los cánceres de piel están causados por la exposición a las radiaciones ultravioletas procedentes del sol o de fuentes artificiales (MANCERO & WANG 2014). Los baños en la playa, los deportes y los trabajos al aire libre son prácticas de riesgo del cáncer de piel. Las quemaduras solares son un factor determinante de riesgo especialmente en carcinomas basocelulares y en melanomas. La infancia es una etapa crítica de riesgo. *¡Tan solo una quemadura solar en la infancia duplica el riesgo de padecer melanoma en la vida adulta!* (BALK 2011).

El uso de cabinas de bronceado artificial aumenta el riesgo a padecer melanoma en un 87% en sujetos menores de 35 años (BONNIOL et al. 2012).

PERO, Y ¿QUÉ HA PASADO CON EL HÁBITO DE EXPOSICIÓN AL SOL?

El color y el aspecto de la piel siempre han sido un signo de distinción social. Antes del siglo XX la alta sociedad siempre presentaba pieles blancas y brillantes ya que la presencia de manchas y pigmentación era signo de clase trabajadora. A finales del siglo XIX, John Harvey Kellogg, inventor de los "corn flakes" y primer director del sanatorio Battle Creek, donde se usaban métodos holísticos, llevaba a la práctica sus teorías haciendo particular énfasis en la helioterapia, nutrición, ejercicio físico y uso terapéutico de enemas. El Dr. Niels Ryberg Finsen, premio Nobel del año 1903, inventó los primeros simuladores solares siendo utilizados desde el punto de vista terapéutico en múltiples patologías. A principios del siglo XX, con la Belle Époque, la sociedad empezó a disfrutar del tiempo libre utilizando balnearios y usando las playas con modas de vestir que cubrían la totalidad del tegumento. Fue Coco Chanel, en el verano de 1928, la que le dio un cambio sustancial a la moda modificando los conceptos estéticos. Se la vio en un crucero en Cannes con el duque de Westminster con la piel, en un principio, quemada y, más adelante, bronceada. Fue un accidente pero marcó moda e hizo célebre la frase "toda mujer tiene derecho a estar guapa" e hizo de la moda un negocio de masas.

A mediados del siglo XX se normalizó el lucimiento corporal, se masificó el patrón de la belleza y se inventó el bikini y la minifalda. Fue el estilista francés Louis Réard quien presentó el 3 de julio de 1946, por primera vez, en su colección de trajes de baño uno de dos piezas al que llamo bikini en honor al atolón Bikini donde años antes hubo una explosión atómica. Se comparó la explosión social que causó el uso del bikini con la explosión atómica. A finales del siglo XX los patrones estéticos se anteponen a la salud y a principios del siglo XXI cada uno hace con su cuerpo lo que le da la gana (piercing, tatuajes, morenez exagerada,...). En contraposición a todo esto muchos han sido los recursos gastados por los diferentes países en relación a la prevención de la quemadura solar destacando Australia que consiguió, gracias a

campañas como la que realizó Nicole Kidman, lo que se llamó “belleza saludable”.

El sol es nuestro astro rey y es fundamental para la vida, tiene una acción euforizante y antidepresiva, aumenta el tono muscular, aumenta la amplitud respiratoria, activa la producción de hematíes y hemoglobina, interviene en la síntesis de vitamina D y aumenta la secreción de hormonas sexuales. Pero, por otro lado, el hábito social de la exposición al sol es el causante directo del enorme aumento del número de cánceres de piel, sobre todo del melanoma.

La irradiación solar puede motivar en minutos, horas o días quemaduras solares y patologías relacionadas como las diferentes dermatosis actínicas (urticaria solar, erupción polimorfa solar, reticuloide actínico,...). La exposición solar continua va a causar cáncer de piel y fotoenvejecimiento.

La primera manifestación que ocurre en nuestra piel cuando tomamos el sol y nos quemamos es el eritema actínico. La acción directa de la radiación ultravioleta B (RUVB) es sobre el núcleo del queratinocito de la epidermis motivando cambios en el DNA de éste y multitud de radicales libres. Cuando el ADN se daña y los mecanismos de reparación no funcionan comienza un proceso degenerativo celular que acaba en cáncer. Por ello en 1992 la IARC clasificó a las radiaciones ultravioleta como carcinógenos.

También el sol da lugar a una inmunosupresión cutánea que motiva degeneración del sistema inmunitario e incrementa la incidencia de infecciones y promueve el cáncer.

Las radiaciones ultravioleta A (RUVA) dan lugar a procesos oxidativos ocasionando unas moléculas altamente reactivas con capacidad de lesionar, que se denominan especies reactivas de oxígeno (ERO). Estas moléculas causan daño en el ADN celular, daño directo celular y formación de radicales libres.

La mayor exposición a las radiaciones ultravioleta no es debida a la mayor incidencia de las radiaciones ultravioleta en la Tierra sino al comportamiento de las personas hacia actividades en el exterior (DE TROYA 2015).

Es de uso común que la disminución de la capa de ozono está relacionada con el aumento

de cáncer de piel si bien existen trabajos que indican que la depleción de la capa de ozono aumenta las quemaduras y la fotosensibilidad (ABARCA et al. 2002) y que un 1% de disminución del grosor de la capa de ozono aumenta 1-2% de mortalidad en el melanoma (KRIPKE 1988). La mayoría de la comunidad científica indica que aún esta disminución no ha actuado significativamente sobre el cáncer de piel.

De la energía solar que nos llega a la Tierra el 53% son rayos infrarrojos, el 44 % luz visible y solo el 3% son radiaciones ultravioletas de las que el 95% son UVA y el 5% UVB. La cantidad de radiación que llega a la Tierra, y por consiguiente a nuestra piel, va a depender de la localización geográfica, de la época del año, de la hora del día, de la presencia de nubes, de los fenómenos de reflexión de la luz (agua, arena y nieve), de la presencia de sombra, del lugar donde incide (coche, casa), de los fotoprotectores endógenos (melanina) y de las aplicaciones de los fotoprotectores exógenos. Es importante conocer que el 50% de toda la radiación solar que nos llega en todo el día se concentra entre las 12:00 horas y las 16:00 horas. Es interesante conocer que una sombrilla en la playa no protege al 100% de las radiaciones ultravioletas ya que el tejido puede filtrar algunas radiaciones UV y se pueden producir quemaduras por la reflexión solar de la arena. Con la piel mojada el efecto de las ultravioletas es mayor por el efecto reflexión y efecto lente (AGUILERA et al. 2004, 2014).

FOTOPROTECCIÓN

Entendemos como fotoprotección al conjunto de herramientas que previenen los daños solares a nivel de piel y ojos. En los humanos los mecanismos de fotoprotección son los siguientes:

1.- Fotoprotección natural: produce engrosamiento de la capa cornea, producción de melanina, activación de sistemas antioxidantes, activación de sistemas de reparación del ADN, secreción de citosinas y estimulación de las proteínas anti-estrés.

2.- Fotoprotección artificial: uso de ropa, sombrillas, gorro, gafas, fotoprotectores, hidratación y consumo de sustancias antioxidantes.

Es necesario indicar que el bronceado no es un signo de belleza sino un mecanismo de fotoprotección.

Para finalizar comentaremos algo en relación a los fotoprotectores solares clasificándolos en filtros solares inorgánicos o físicos que nos fotoprotegen mediante el mecanismo de reflexión en la piel o bien filtros solares orgánicos o químicos, que nos fotoprotegen mediante el mecanismo de la absorción de las radiaciones ultravioletas e inactivación de éstas. En conclusión, sobre los filtros solares podemos decir que todos los filtros solares protegen, al menos parcialmente frente a la carcinogénesis. Los fotoprotectores inorgánicos o físicos son más eficaces en la prevención de cáncer de piel fotoinducido por tener acción tanto frente a la radiación UVB y UVA. El factor de protección solar no es un buen indicador de protección frente al daño cutáneo fotoinducido ya que no hace referencia al daño oxidativo e inmunosupresión. Los fotoprotectores pueden contribuir indirectamente al cáncer de piel por transmitir la impresión de seguridad al consumidor el cual, al creerse protegido se expone más tiempo al sol.

En definitiva, para reducir los riesgos de la exposición solar las OMS:

- 1.- Reducir el tiempo de exposición solar durante el día.
- 2.- Evitar el uso de cabinas de bronceado artificial.
- 3.- Usar medidas físicas de protección solar: sombra, sombreros, gafas de sol y prendas de vestir.
- 4.- Aplicar cremas fotoprotectoras FPS > 30 y amplio espectro.

Si se cumplen estas normas hasta el 80% de cáncer de piel podría evitarse y podríamos decir que de cáncer de piel nadie debería morir.

Como epílogo, comentar que en nuestro medio son múltiples las campañas y trabajos que se hacen para concienciar a la población del uso adecuado de la radiación ultravioleta.

Entre ellos destaca el distintivo de s@ludable acreditado por la agencia de calidad sanitaria de Andalucía con la colaboración del Hospital Costa del Sol de Marbella, el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, la Agencia Sanitaria Costa del Sol de la Consejería de Salud, la Universidad de Málaga y la Academia Española de Dermatología y Venereología. También existe

un proyecto educativo para las aulas que se denomina "convive con el sol" patrocinado por la fundación piel sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Así como varios proyectos de nuevas tecnologías sobre protección para la sociedad destacando la colaboración del laboratorio de Fotodermatología de la Universidad de Málaga y la fundación piel sana de la Academia de Dermatología y Venereología.

Ello ha permitido el desarrollo de una app UV-Derma (fotoprotección en tu Smartphone. www.uvderma.es) y derma-info (fotoprotección en pantallas informativas. www.dermainfo.es).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABARCA JF, CASICCIA CC, ZAMORANO FD. 2002. Increase in sunburns and photosensitivity disorders at the edge of the Antarctic ozone hole, Southern Chile, 1986-2000. *J Am Acad Dermatol* 46: 193-199.
- ACEITUNO-MADERA P, BUENDÍA-EISMAN A, ARIAS-SANTIAGO S, SERRANO-ORTEGA S. 2010. Changes in the incidence of skin cancer between 1978 and 2002. *Actas Dermosifilogr* 101 (1): 39-46.
- AGUILERA J, DE GÁLVEZ MV, CONDE R, HERRERA CEBALLOS E et al. 2004. Series temporales de medida de radiación solar ultravioleta y fotosintética en Málaga. *Actas Dermosifilogr* 95: 25-31.
- AGUILERA J, DE GÁLVEZ MV, SÁNCHEZ-ROLDAN C, HERRERA CEBALLOS E. 2014. New advances in protection against solar ultraviolet radiation in textiles for summer clothing. *Photochem Photobiol* 90: 1199-206.
- BALK SJ. 2011. Ultraviolet radiation: A hazard to children and adolescents. *Pediatrics* 127: 791-817.
- BONIOL M, AUTIER P, BOYLE P, GANDINI S. 2012. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis *BMJ* 345: e4757.
- DIEPGEN TL, MAHLER V. 2002. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 146-61: 1-6.
- GRIFFITHS CH, BARKER J, BLEIKER T, CHALMERS R, CREAMER D. (eds.). 2016. *Rook's Textbook of Dermatology*, 9^a edition. Part 12: Neoplastic, proliferative and infiltrative

- disorders affecting the skin. Wiley Blackwell.
- GUY GP, EKWUEME DU. 2011. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics* 29: 863-74.
- HERRERA E. 2007. Simposio oficial: Situación actual del cáncer cutáneo. Ponencia: *Estudio epidemiológico de la incidencia del cáncer cutáneo en España*. XXXV Congreso Nacional de Dermatología y Venerología. Granada 2007.
- KRIPKE ML. 1988. Impact of ozone depletion on skin cancers. *J Dermatol Surg Oncol* 14: 853-857.
- LEITER U, GARBE C. 2008. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 624: 89-103.
- LOMAS A, LEONARDI-BEE J, BATH-EXTALL F. 2012. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 166: 1069-80.
- MADAN V, LEAR JT, SZEIMIES RM. 2010. Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 375: 673-685.
- MANCERO SE, WANG SQ. 2014. Skin cancer role of ultraviolet radiation in carcinogenesis. *Rev Environ Health* 29: 265-73.
- MARCIL I, STERN NS. 2000. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 136: 1524-1530.
- MOLGÓ M, SÁENZ DE SANTAMARÍA ML, LUBIANO A. 2006. Epidemiología del cáncer cutáneo. *Piel* 21 (1): 9-13.
- PARKIN DM, WHELAN SL, FERLAY J, TEPPA L, THOMAS DB (eds.). 2002. *Cancer incidence in five continents, vol VIII*. Lyon, IARC Scientific Publications.
- SERRA-ARBELOA P, RABINES-JUÁREZ ÁO, ÁLVAREZ-RUIZ MS, GUILLÉN-GRIMA F. 2017. Estudio descriptivo de costes en melanoma cutáneo de diferentes estadios. *Actas Dermosifiliogr* 108: 229-36.
- SIEGEL J, MA J, ZOU Z, JEMAL A. 2014. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 64: 9-29.
- TEJERA-VAQUERIZO A, NAGORE E, HERRERA-ACOSTA E, MARTORELL-CALATAYUD A, MARTIN-CUEVAS P, HERRERA-CEBALLOS E. 2012 a. Prediction of sentinel lymph node positivity by growth rate of cutaneous melanoma. *Arch Dermatol*. 148(5): 577-584.
- TEJERA-VAQUERIZO A, NAGORE E, MELÉNDEZ JJ, LÓPEZ-NAVARRO N, MARTORELL-CALATAYUD A, HERRERA-ACOSTA E, TRAVES V, GILLEN C, HERRERA-CEBALLOS E. 2012 b. Chronology of metastasis in cutaneous melanoma: growth rate model. *J Invest Dermatol* 132(4): 1215-21.
- TELFER NR, COLVER GB, MORTON CA. 2008. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 159:35-58.
- TROYA de M. 2015. *Estudio de hábitos de fotoprotección: Conocimientos y actitudes frente al sol*. Tesis Doctoral. Universidad de Málaga.
<http://hdl.handle.net/10630/14022>.