

Indicadores morfométricos del carcinoma basocelular sólido con valor diagnóstico y pronóstico

Morphometric indicators of solid basocelular carcinoma with diagnostic and prognostic value

Meilin Alonso-Trasobares^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0593-3614>

Pedro Augusto Díaz-Rojas¹ <https://orcid.org/0000-0003-4897-363X>

Yamila Oro-Pozo¹ <https://orcid.org/0000-0002-8524-3620>

Susel Rodríguez-Fortuny¹ <https://orcid.org/0000-0002-7139-9026>

Yaliana Isla-Labrada¹ <https://orcid.org/0000-0002-0252-1905>

Deimarys Toledo-Hidalgo¹ <https://orcid.org/0000-0001-7813-1471>

¹ Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Departamento de Ciencias Básicas. Holguín, Cuba.

*Autor por correspondencia (email): alonsotrasobares@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: El carcinoma basocelular sólido es el tumor más frecuente de piel con un grado de malignidad limitada que rara vez metastiza, a pesar de esto se detectan cada vez más personas que sufren este tipo de cáncer, lo que indica una falla en su diagnóstico y tratamiento oportuno. Los estudios morfométricos se hacen necesarios por el valor que aportan en el diagnóstico histológico y el pronóstico de la enfermedad.

Objetivo: Describir el comportamiento de indicadores morfométricos como el área nuclear, volumen nuclear y factor de forma nuclear de las células tumorales del carcinoma basocelular sólido.

Métodos: Se realizó un estudio de serie de casos de siete pacientes con el diagnóstico de carcinoma basocelular sólido de piel en el período septiembre 2018 a septiembre 2019 en la provincia Holguín. Se seleccionaron 300 campos y se midieron 1 777 núcleos celulares, lo que constituyó la muestra. Se caracterizaron indicadores morfométricos nucleares como el área, el volumen y el factor de forma. Se emplearon métodos teóricos y empíricos fundamentalmente, estos últimos basados en técnicas morfométricas.

Resultados: La media aritmética del área nuclear es $130 \mu\text{m}^2$ y del volumen nuclear es $923 \mu\text{m}^3$, ambos están aumentados si se comparan con otros estudios realizados en piel sana envejecida. El factor de forma nuclear es 0,77, se acerca al valor 1 por lo que el pleomorfismo es bajo en el carcinoma basocelular.

Conclusiones: Las células tumorales en el carcinoma basocelular sólido de piel se caracterizan por presentar núcleos que muestran un bajo pleomorfismo y un gran volumen, mayor que en el melanoma maligno, aunque menor que en la piel normal de personas mayores de 40 años.

DeCS: CARCINOMA BASOCELULAR/diagnóstico; CARCINOMA BASOCELULAR/patología; PRONÓSTICO; PIEL/anatomía&histología; PIEL/patología.

ABSTRACT

Introduction: Solid basal cell carcinoma is the most frequent tumor of the skin with a limited degree of malignancy that rarely metastasizes, despite the fact that more and more people suffering from this type of cancer are being detected, which indicates a failure in its diagnosis and timely treatment. The morphometric studies are necessary due to the value they bring to the histological diagnosis and prognosis of the disease.

Objective: To describe the behavior of morphometric indicators such as nuclear area, nuclear volume and nuclear shape factor of tumor cells from solid basal cell carcinoma.

Methods: A study was carried out on a series of cases of 7 patients diagnosed with solid basal cell carcinoma of the skin from September 2018 to September 2019 in the province of Holguín. 300 fields were selected and 1 777 cell nuclei were averaged, which constituted the sample. Nuclear morphometric indicators such as area, volume and shape factor were characterized. Theoretical and empirical methods were used, the latter fundamentally based on morphometric techniques.

Results: The arithmetic average of the nuclear area is $130 \mu\text{m}^2$ and of the nuclear volume is $923 \mu\text{m}^3$, both are increased if compared to other studies carried out on healthy, aged skin. The nuclear form factor is 0.77, it approaches the value 1 for that reason the pleomorphism is low in the basal cell carcinoma.

Conclusions: The tumoral cells in solid basal cell carcinoma of the skin are characterized by presenting nuclei that show a low pleomorphism and a large volume, larger than in malignant melanoma, even smaller than in normal skin of people older than 40 years.

DeCS: CARCINOMA, BASAL CELL/diagnosis; CARCINOMA, BASAL CELL/pathology; PROGNOSIS; SKIN/anatomy&histology; SKIN/pathology.

Recibido: 27/03/2023

Aprobado: 21/09/2023

Ronda: 1

INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel constituye un problema social que aumenta en grandes proporciones, principalmente en países tropicales. Engloba a un conjunto de enfermedades neoplásicas como el carcinoma basocelular (CBC), el carcinoma de células escamosas y el tipo más grave, el melanoma maligno.^(1,2,3)

El carcinoma basocelular sólido, es el tumor epitelial maligno más frecuente de la piel, constituye entre 60 y 80 % de todos los cánceres cutáneos.⁽⁴⁾ Se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) por los hallazgos histológicos de los tumores de la piel, como tumor localmente invasivo, de lenta diseminación, que rara vez metastiza y se origina a partir de las células madres indiferenciadas y pluripotentes de la capa basal de epidermis y los folículos pilosos, en los que, en particular, las células de la periferia semejan a las células basales de la epidermis.^(5,6)

En su origen intervienen factores extrínsecos e intrínsecos pero la radiación ultravioleta acumulada juega un papel etiopatogénico fundamental pues la mayoría de los casos aparece en cabeza y cuello.^(5,7)

En los últimos 50 años, los países de América Latina y el Caribe, han experimentado cambios demográficos y epidemiológicos, que provocan un aumento absoluto de las personas que padecen la enfermedad.^(7,8)

En Cuba en el año 2021, se produjeron 26 791 defunciones por algún tipo de cáncer. Se detectan cada vez más personas que sufren de cáncer cutáneo no melanoma y llegan a la atención secundaria de salud con alteraciones funcionales, morfológicas y estéticas importantes, que determinan grados variables de invalidez, lo que contrasta con el poco poder invasivo y de metástasis que posee este tipo de proceso oncoproliferativo de la piel.^(9,10)

Es fundamental el diagnóstico precoz, que permita instaurar un tratamiento oportuno, correcto y eficaz, con el que se elimine el proceso neoplásico maligno de la piel y se logre el adecuado seguimiento del paciente, asociado a la pertinente búsqueda de otras lesiones cutáneas pre malignas y malignas, que muchas veces pasan inadvertidas para el enfermo y que a mediano o largo plazo propiciarán la aparición de nuevos procesos tumorales de la piel y sobre las que hay que actuar de forma rápida, para evitar futuras complicaciones.⁽¹¹⁾

Hoy en día, además de los métodos y técnicas para el estudio de la piel se destacan técnicas morfométricas y estereológicas. La morfometría tradicional basa sus estudios en mediciones lineales como el alto, el largo, el ancho de un objeto, la morfometría geométrica estudia la forma del objeto

y la relación espacial entre sus partes, lo que favorece el análisis de los cambios morfológicos ante determinada enfermedad.⁽¹²⁾

Son múltiples los indicadores morfométricos que pueden emplearse en el estudio de los diferentes tipos de cáncer y en particular del carcinoma basocelular sólido de piel, entre éstos se destacan mediciones nucleares como área, perímetro, volumen y factor de forma entre otros.^(12,13,14) Sin embargo, son escasos los trabajos en los que se describen estudios realizados con aplicación de estos métodos, de igual manera la valoración que se hace de los diferentes indicadores en distintos estudios no facilita el análisis cualitativo a partir de indicadores cuantitativos.

A partir de los antecedentes referidos y teniendo en cuenta que el carcinoma basocelular sólido es un tumor frecuente y que produce secuelas estéticas y psicológicas, se hacen necesarios los estudios morfométricos y estereológicos por el valor que aportan éstos en el diagnóstico histológico para realizar el pronóstico de la enfermedad más acertado, la que se conoce que en estadios tempranos es curable.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de reporte de casos en un universo de siete pacientes, con diagnóstico de carcinoma basocelular sólido de piel atendidos en la consulta de la especialidad de Dermatología del Centro Oncológico del Hospital Universitario Vladimir Ilich Lenin y Hospital Clínico Quirúrgico Universitario Lucía Iñiguez Landín de la provincia Holguín, en el periodo desde septiembre de 2018 hasta septiembre de 2019. Se incluyeron los pacientes con el diagnóstico positivo de carcinoma basocelular sólido a partir de parámetro de calidad de las láminas. El tipo de muestreo fue intencional en la selección de las biopsias escisionales con diagnóstico confirmado de melanoma maligno de piel en siete pacientes.

Entre los métodos teóricos se emplearon:

La revisión documental, histórico-lógico, análisis-síntesis, inducción-deducción

Del nivel empírico:

La observación y la morfometría que permitió realizar las determinaciones de los indicadores objeto de estudio a partir de imágenes digitalizadas de piel de pacientes portadores de melanoma maligno.

Los indicadores morfométricos estudiados fueron:

- Área nuclear.
- Volumen nuclear.
- Factor de forma nuclear.

Para obtener la muestra se coordinó con los servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales Universitarios Vladimir Ilich Lenin y Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín, la muestra se

procesó por la técnica clásica de la parafina. Se recibieron de estas instituciones de salud los bloques de tejido para su corte, coloración y montaje según los patrones de calidad en los laboratorios de la Universidad de Ciencias Médicas de la provincia Holguín.

Por cada paciente con diagnóstico positivo de en el carcinoma basocelular sólido de piel se seleccionó un bloque de tejido, según elementos que respondieran a calidad del proceso de inclusión, obteniéndose un total de 12 bloques. De cada bloque se realizaron cinco láminas portaobjeto, lo que representó cinco láminas por pacientes para un total de 60 láminas a estudiar.

Los cortes fueron de diez micrómetros de espesor, con un micrótomo vertical *HistoLine* modelo MR 3000. Se obtuvieron de forma seriada de forma consecutiva en número de tres por lámina, tomadas de regiones diferentes, para lo cual se desechaban cinco cortes entre cada grupo a escoger de forma periódica, que permitió muestrear el tejido en toda su profundidad. Las muestras obtenidas se tiñeron con hematoxilina y eosina. Se establecieron los criterios de calidad de las muestras, a partir del principio de la correcta diferenciación de los núcleos en los cortes teñidos y la ausencia de artefactos. Las imágenes se capturaron con una cámara de video digital *Moticam* de tres megapíxeles acoplada al microscopio triocular *Motic* modelo BA-210 con la aplicación digital *MoticImagePlus* Versión tres de la compañía China *Motic* S.A. y conectada a una computadora *Dell*, modelo *Optiplex 7 010*, de la compañía *Dell*, mediante cable USB.

Para la lectura se procedió a la selección y captura de cinco campos entre los tres cortes de cada lámina para lo cual se desplazó de manera uniforme la platina en un número de dos veces y se digitalizó la imagen que coincidiera con el lente objetivo, para un total de 300 campos que cumplieran los requisitos de suficiente tejido, no existencia de artefactos en la preparación que impidieran su observación o interfirieran en sus características. Los aumentos objetivos empleados fueron de 10X, 40x y 100x.

Para la realización de las mediciones de los indicadores morfométricos se empleó la aplicación *ImageJ*, versión 1,49p del *National Institutes of Health*, USA, 2015.

Se procedió a calibrar para cada aumento objetivo con un portaobjeto de calibración milimetrado múltiple de la *Motic*.

El aumento total (A_t) de observación de las imágenes capturadas en la computadora se calculó por (Fórmula 1).

$$A_t = A_o \times ALR \times LP/SC$$

Donde:

A_t : Aumento total.

A_o : Aumento objetivo.

ALR : Aumento del lente reductor (0,5).

LP: Largo de pantalla (340 mm).

SC: Sensor de la cámara digital (8 mm).

De esta manera el aumento total con el que se trabajaron las imágenes histológicas fueron de:

- 850 X con lente objetivo de 40x.

- 2 125X con lente objetivo de 100x.

Para cumplir el principio esencial de la morfometría, la aleatoriedad de las mediciones, se utilizó la opción *Grid* del submenú *Plugins* de la aplicación *ImageJ* que permitió superponer sobre la imagen que se estudia un conjunto de herramientas, como un cuadrículado, una malla de puntos o cruces, un sistema de líneas paralelas entre otras.

En el estudio se utilizó la malla de cruces, para medir solo aquellos núcleos sobre los que coinciden puntos de intersección de las líneas de la cuadrícula (Figura 1).

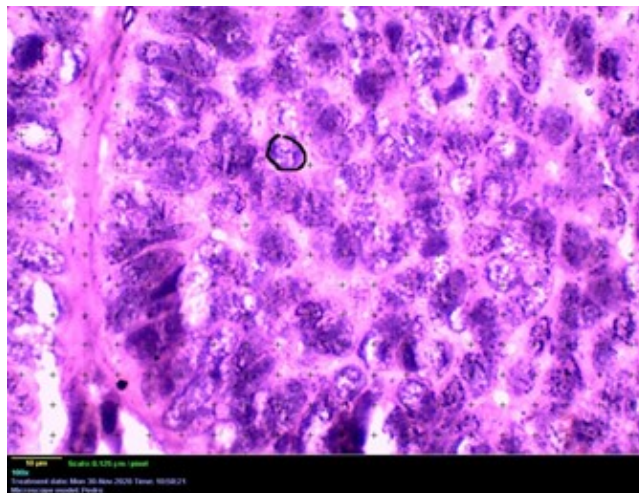


Figura 1 Imagen 2125X. Carcinoma basocelular sólido de piel. H y E.

El área de cada cuadrado fue de $50 \mu\text{m}^2$ y 1 777 los núcleos medidos que conformó la muestra del estudio. Se determinaron indicadores morfométricos como: área nuclear, volumen nuclear, factor de forma nuclear en cada uno de los núcleos que coincidían con la intersección de la cuadrícula.

Procedimiento según indicadores morfométricos:

Área nuclear.

Se obtuvo con la opción de contorneado del borde externo admisible de los núcleos de las células a manos libres del sistema *ImageJ*. Se midieron 1777 núcleos.

Volumen nuclear:

Se obtuvo con la opción *Fit Ellipse*, se contorneo el borde externo admisible de los núcleos de las células a manos libres del sistema *ImageJ*, el sistema devuelve el diámetro mayor y el diámetro menor de forma automática. Estos valores permiten el cálculo del volumen nuclear de las células tumorales. Se pasaron los datos de los diámetros mayor y menor a una hoja de cálculo de *Microsoft Excel* y se aplicó la fórmula de Palkovits (Fórmula 2):

$$V = 1,04\pi(A * B)\sqrt{A * B}$$

Donde:

A: Diámetro mayor.

B: Diámetro menor.

π : 3,1416.

Factor de forma nuclear:

Se obtuvo con la opción *Shape Descriptor*. Se contorneo el borde externo admisible de los núcleos de las células a manos libres del sistema *ImageJ*, el sistema devuelve el valor de la circularidad o factor de forma, para lo cual utiliza los indicadores de perímetro y área calculados automáticamente por la aplicación.

La fórmula que emplea *ImageJ* para determinar el factor de forma (Fórmula 3):

$$FF = 4 \pi A/p^2$$

Donde:

FF: Factor de forma nuclear.

π : 3,1416.

A: Area nuclear.

P: Perímetro nuclear.

Procesamiento estadístico:

Para el procesamiento de los datos se utilizó la estadística descriptiva. Se determinaron estadígrafos descriptivos como media, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalo de confianza para una $p \leq 0,05$. El editor estadístico utilizado fue el MyStat versión 12 del 2015 de la compañía SyStat. En todas las series de datos se realizó la prueba de normalidad de *Shapiro-Wilk* con vistas a determinar que los datos obtenidos provienen de una población que cumple los parámetros de la distribución normal.

Se realizó la triangulación de la información documental revisada, los datos primarios recopilados y utilización de métodos adecuados de procesamiento estadístico permitió arribar a conclusiones.

Se tuvo en cuenta los principios éticos para la investigación con información procedente de seres humanos de la *World Medical Association Declaration of Helsinki* y la Guía de OMS para los Comité de Ética de las Investigaciones, establecida por el *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) en el 2002.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra el indicador morfométrico, factor de forma nuclear en el carcinoma basocelular sólido de piel. Su valor promedio 0,7 (Tabla 1).

Tabla 1 Comportamiento del factor de forma nuclear en el carcinoma basocelular sólido de piel

Estadígrafos	Factor de forma
N*	1777
Valor mínimo	0,32
Valor máximo	0,98
Media aritmética	0,77
Desviación estándar	0,11
Coefficiente de variación	0,153

* Representan 1777 núcleos.

La tabla 2 describe los indicadores morfométricos de área nuclear y el volumen nuclear. La media aritmética del área nuclear $130 \mu\text{m}^2$ y del volumen nuclear $923 \mu\text{m}^3$ (Tabla 2).

Tabla 2 Comportamiento del área nuclear (μm^2) y volumen nuclear (μm^3) en el carcinoma basocelular sólido de piel

Estadígrafos	Área Nuclear (μm^2)	Volumen nuclear (μm^3)
Campos*	35	35
Valor mínimo	31,80	105,33
Valor máximo	3,58	3,980
Media aritmética	130,78	923,53
Desviación estándar	49	522,88
Coefficiente de variación	0,37	0,56

* Representan 1 777 núcleos.

DISCUSIÓN

Numerosas son las investigaciones como la de Oro et al.,⁽³⁾ en las que se aplica la morfometría al estudio de un tejido para lo cual utilizan indicadores morfométricos nucleares en su análisis, tanto para estudios de caracterización como para análisis pronóstico en diferentes tipos de cáncer.^(12,13,14)

Para el estudio de las neoplasias, el factor de forma nuclear es un indicador morfométrico que proporciona información importante sobre la estructura y la morfología de las células, cambios en el ciclo celular, proceso de diferenciación celular, estado del metabolismo durante diferentes estados fisiológicos de la célula y contribuye a estudios diagnósticos y pronósticos.^(3,14)

El comportamiento de este indicador en la investigación, habla a favor de que el pleomorfismo en el carcinoma basocelular sólido es bajo, pues el factor de forma nuclear se acerca al valor 1, cifra que constituye el patrón para evaluar una estructura perfectamente circular. Es más redondo el núcleo cuanto más se acerca a 1 y por tanto hay menor pleomorfismo.^(3,14)

Este resultado se corresponde con Oro et al.,⁽³⁾ en su investigación sobre indicadores morfométricos del melanoma maligno, en el que coincide con las características de los núcleos en cuanto a su forma y tendencia a la circularidad.

Autores como Toledo y Díaz,⁽¹⁴⁾ en su estudio sobre carcinoma papilar de tiroides, obtienen resultados semejantes y concluyen que el factor de forma nuclear pudiera ser una herramienta que contribuya al diagnóstico y pronóstico del carcinoma papilar de tiroides al estar de manera directa relacionado con la forma de las células y el valor de esta a la hora de establecer la gradación de un tumor.

La forma como se ven las células y el tejido de un tumor al microscopio permite inferir su grado. Este, indica la rapidez con que probablemente crecerá y se extenderá el tumor. El pleomorfismo está presente en tumores indiferenciados y de peor pronóstico, en el cáncer bien diferenciado y de mejor pronóstico los núcleos celulares tienden a ser redondos.

El pleomorfismo nuclear es un indicador de gran importancia en el momento de evaluar el grado de diferenciación de una neoplasia. Las neoplasias malignas varían desde bien diferenciadas a indiferenciadas. Se dice que las compuestas por células totalmente indiferenciadas son anaplásicas. Esta es una característica clave de la transformación maligna. El cáncer bien diferenciado surge de la maduración o especialización que las células indiferenciadas adquieren al proliferar mientras que los tumores malignos indiferenciados derivan de la proliferación sin maduración de las células transformadas.^(15,16,17)

Por otra parte, los resultados de los indicadores morfométricos de área nuclear y el volumen nuclear demuestran que los núcleos en el carcinoma basocelular sólido están aumentados si se comparan con otros estudios realizados en la provincia Holguín, como el de Sánchez⁽¹⁸⁾ y Rojas et al.⁽¹⁹⁾ En él se aprecia que los núcleos de piel sana envejecida tuvieron un volumen nuclear del estrato basal de la epidermis $880,09 \mu\text{m}^3$, es el estrato que menos se ha modificado a pesar de ser piel envejecida por eso se toma de referencia, en este estrato se inicia el proceso de diferenciación de los queratinocitos y las dimensiones celulares con relación al estrato basal son menores.

El comportamiento de los indicadores morfométricos área y volumen nuclear en enfermedades malignas ha sido descrito por varios autores^(3,12,14) y se le confiere valor diagnóstico y pronóstico en muchas enfermedades tumorales.

Autores como Díaz y Sánchez,⁽¹²⁾ concluyen en su investigación sobre carcinoma ductal de la mama, que al comparar los tipos de lesión benigna frente a malignas reflejó diferencias significativas presentando la lesión maligna un área nuclear media superior a la de lesión benigna.

Toledo y Díaz,⁽¹⁴⁾ obtuvieron en su estudio valores de área y volumen nuclear de las células del carcinoma papilar de tiroides aumentados. Los núcleos celulares grandes, el número es disminuido en un campo y por tanto, el número de células afirma que en este estudio existe una hipertrofia de los núcleos y no hiperplasia, comportamiento que se corresponde con los tumores bien diferenciados

como lo es el carcinoma papilar de tiroides. Este resultado se corresponde con los valores del área y volumen nuclear del carcinoma basocelular sólido, un tumor de lenta diseminación.⁽⁶⁾

Los resultados de la investigación, no se corresponden con los resultados de área y volumen nuclear de Oro et al.,⁽³⁾ en su estudio, el área nuclear presenta una media aritmética de 27,56 μm^2 y el volumen nuclear su media aritmética es de 692,89 μm^3 que demuestra que los núcleos en el melanoma maligno cutáneo son pequeños en comparación con los valores de área y volumen nuclear del carcinoma basocelular sólido. Los autores consideran que estos resultados traducen mayor actividad mitótica y por consiguiente más división celular, más proliferación, más hiperplasia y más actividad invasiva del melanoma maligno cutáneo no así en el carcinoma basocelular sólido que rara vez metastiza.⁽⁶⁾

El área nuclear y el volumen nuclear son válidos para detectar malignidad en las lesiones tumorales. Estos resultados apuntan hacia la idea de estudiar de manera significativa dichos indicadores para el diagnóstico del carcinoma basocelular sólido.

Se discute también por otros autores la correlación encontrada entre el contenido de ácido desoxirribonucleico y el volumen nuclear. El contenido de ADN se incrementa con la simetría del cariotipo mientras menos contenido de ADN, el cariotipo es más asimétrico.^(19,20)

A criterio de los autores, a partir de la correlación entre la morfología nuclear alterada y ciertos estados de enfermedad, los indicadores morfométricos nucleares estudiados pueden brindar información de mucha utilidad para el diagnóstico y pronóstico del carcinoma basocelular sólido.

CONCLUSIONES

Las células tumorales en el carcinoma basocelular sólido se caracterizan por presentar núcleos que muestran un bajo pleomorfismo y un gran volumen, mayor que en el melanoma maligno, aunque menor que en la piel normal de personas mayores de 40 años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shampo MA, Kyle RA. Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832). JAMA [Internet]. 1976 May [citado 18 Mar 2020];235(19):2104. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/vol/235/pg/2104>
2. Hubner J, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Eisemann N, Noftz M, et al. Interval cancers after skin cancer screening: incidence, tumour characteristics and risk factors for cutaneous melanoma. Br J Cancer [Internet]. 2017 Ene [citado 18 Mar 2020];116(2):253–59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5243984/>
<http://revistaamc.sld.cu/>

3. Oro-Pozo Y, Leyva-Sánchez E, Díaz-Rojas PA. Indicadores morfométricos del melanoma maligno de piel. Arch méd Camagüey [Internet]. 2020 [citado 21 Oct 2022];24(6). Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/7456/3889>
4. Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A, Gilabert Y, Fernández-Crehuet P, Husein-ElAhmed H, et al. Outpatient Dermatological Diagnoses in Spain: Results From the National DIADERM Random Sampling Project. Actas- Dermosifiliogr [Internet]. 2018 Jun [citado 18 Mar 2020];109 (5):416-23. Disponible en: <https://www.actadermo.org/es-outpatient-dermatological-diagnoses-in-spain-articulo-S1578219018301148>
5. Cardona Hernández MA, Peniche Castellanos A, Fierro Arias L, García Guerrero VA, Mercadillo P. Prevalencia de patrones histológicos agresivos de carcinoma basocelular en pacientes menores de 40 años. Experiencia de cinco años en el Hospital General de México. Dermatol Rev Mex [Internet]. 2013 May-Jun [citado 03 Mar 2022];57(3). Disponible en: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/prevalencia-de-patrones-histologicos-agresivos-de-carcinoma-basocelular-en-pacientes-menores-de-40-anos-experiencia-de-cinco-anos-en-el-hospital-general-de-mexico/>
6. Vázquez Blanco E, Domínguez Moralobo RA, Zamora León I, Valerino Guzmán E, Vázquez Ortiz HJ. Caracterización clínica y epidemiológica del carcinoma basocelular en el Hospital Celia Sánchez Manduley, 2017- 2019. Rev cienc méd Pinar Rio [Internet]. 2021 Sep-Oct [citado 21 Jun 2022];25 (5):e5053. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v25n5/1561-3194-rpr-25-05-e5053.pdf>
7. Fernández González O, Vigoa Aranguren L, Rojas Rondón I, Hernández Perugorría A, Abreu Perdomo FA. Características clínicas y patológicas del carcinoma basocelular palpebral. Rev cuba oftalmol [Internet]. 2021 [citado 21 Jun 2022];34(1). Disponible en: <https://revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/991/869>
8. Darias Domínguez C, Garrido Celis J. Carcinoma basocelular. Un reto actual para el dermatólogo. Rev méd electrón [Internet]. 2018 Ene-Feb [citado 21 Jun 2022];40(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000100017
9. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2021 [Internet]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2022 [citado 13 Ene 2022]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>
10. Menéndez García VD, Guiribitey Alcalde AA, Porro López HJ, Peña Martínez P. Análisis de la incidencia de tumores de la piel en el servicio de dermatología del hospital docente Dr. Salvador Allende durante 1977-1978. Rev cuban med [Internet]. 1985 May [citado 13 Ene 2022];24(5). Disponible en: <https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/2171/1767>
11. Garcias-Ladaria J, Morales-Morato FJ, Cuadrado Rosón M, Rocamora V. Carcinoma basocelular en pacientes jóvenes. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2017 May [citado 18 Mar 2022];108(4):376-77.

Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-carcinoma-basocelular-pacientes-jovenes-articulo-S0001731016303660>

12. Díaz Rojas PA, Sánchez Meca J. El área nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma ductal de la mama: un estudio metaanalítico. Rev cuban invest bioméd [Internet]. 2004 Jul-Sep [citado 18 Mar 2022];23(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002004000300004

13. Toledo Hidalgo D, Díaz Rojas PA, Torres Batista M, Sánchez Anta A. La densidad óptica nuclear como indicador diagnóstico en el carcinoma papilar de tiroides. Rev cuban invest bioméd [Internet]. 2020 [citado 21 Oct 2022];39(3). Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/634/877>

14. Toledo-Hidalgo D, Díaz-Rojas PA. Indicadores morfométricos del carcinoma papilar de tiroides diagnosticado por biopsia escisional. Arch méd Camagüey [Internet]. 2020 Jul-Ago [citado 20 Jun 2022];24(4). Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/rt/prINTERfriendly/7366/3604>

15. Pérez Porto J, Merino M. Pleomorfismo- Qué es, definición y concepto. Definición.de [Internet]. 2023 [actualizado 25 Sep 2022; citado 15 Feb 2023]. Disponible en: <https://definicion.de/pleomorfismo/>

16. Cirón Martínez G. Anatomía Patológica. Temas para enfermería [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005 [citado 15 Feb 2022]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/anatomia_patologica/completo.pdf

17. Seaman L, Meixner W, Snyder J, Rajapakse I. Periodicity of nuclear morphology in human fibroblasts. Nucleus [Internet]. 2015 [citado 15 Feb 2022];6(5):408-16. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915517/>

18. Sánchez Pérez E. Caracterización histológica y morfométrica de la piel facial en personas mayores de 40 años de la provincia Holguín [Tesis]. Holguín: Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Vladimir Ilich Lenin; 2017.

19. Rojas Bruzón R, Díaz Rojas PA, Concepción Osorio M, Rodríguez Amador T, Fernández Pérez S, García Zapata R. Estudio morfométrico de la mitosis y altura del epitelio, en piel facial expuesta al foto daño. Correo cient méd [Internet]. 2018 [citado 07 Jul 2022];22(1). Disponible en:

<https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2506/1221>

20. Hatice T, Etli O, Celik ZE, Alikanoglu AZ. Associations Between Nucleus Size, and Immunohistochemical Galectin-3, Cytokeratine-19 and Hbme-1 Markers in Thyroid Papillary Carcinoma: A Morphometric Analyze. Pathol Oncol Res [Internet]. 2017 [citado 23 Mar 2022];25:401-8. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12253-017-0337-9>

21. Jung Mendaçolli P, Vilaverde Schmitt J, Amante Miot H, Brianezi G, Alencar Marques M. Nuclear

<http://revistaamc.sld.cu/>

morphometry and chromatin textural characteristics of basal cell carcinoma. An Bras Dermatol [Internet]. 2015 [citado 03 Mar 2022];90(6):874-8. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/abd/a/tVJGXCWBWqxWKDvMXfn3W3vJ/?lang=en&format=pdf>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Meilin Alonso-Trasobares (Concepción y diseño del trabajo. Recolección- obtención de resultados. Análisis e interpretación de datos. Redacción del manuscrito. Obtención de financiamiento).

Perdro Augusto Díaz-Rojas (Análisis e interpretación de datos. Revisión crítica del manuscrito. Aprobación de su versión final. Aporte de pacientes o material de estudio. Asesoría estadística. Asesoría ética o administrativa).

Yamila Oro-Pozo (Redacción del manuscrito. Revisión crítica del manuscrito. Aprobación de su versión final).

Susel Rodríguez-Fortuny (Revisión crítica del manuscrito. Aprobación de su versión final).

Yaliana Isla-Labrada (Redacción del manuscrito. Aprobación de su versión final).

Deimarys Toledo-Hidalgo (Redacción del manuscrito).