

Cáncer de la piel, primera parte

Aspectos epidemiológicos

Dr. Jorge Peniche, Servicio de Dermatología, Hospital General de México, SSA. Profesor titular de Dermatología, UNAM.

En la piel puede aparecer una gran variedad de tumores de diferente comportamiento biológico, que se pueden dividir esquemáticamente en tres grupos: benignos, premalignos y malignos. Estos últimos constituyen el cáncer de la piel. El término cáncer cutáneo agrupa varias neoplasias que tienen en común un comportamiento considerado como maligno; pero que individualmente presentan grados muy diversos de agresividad local, tendencia a la metástasis, y mortalidad. Estas diferencias de malignidad constituyen una de las características más especiales del cáncer cutáneo.

En la piel se origina el cáncer de menor malignidad: el carcinoma basocelular; y es también la piel el sitio de origen de una de las neoplasias más malignas: el melanoma. Pueden observarse, aun en un mismo individuo, desde queratosis precancerosas y carcinomas superficiales de crecimiento lento, hasta tumores muy invasores, destructivos y capaces de originar metástasis. El médico que trata pacientes con cáncer cutáneo debe saber apreciar estas diferencias de comportamiento. Algunos tipos de cáncer de la piel requieren tratamientos extensos, otros, en cambio, son susceptibles de curar con métodos conservadores.

El término cáncer cutáneo incluye tumores de diferente estirpe celular, agresividad y pronóstico: carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular o epidermoide, adenocarcinomas de glándula sebácea y sudorípara, melanoma maligno, sarcomas

y manifestaciones cutáneas de linfomas malignos.

La epidermis es una simbiosis de células queratinizantes (queratinocitos) y células productoras de pigmento (melanocitos); las proliferaciones malignas de estos dos tipos celulares constituyen las variedades más comunes de cáncer de la piel: los carcinomas basocelular y espinocelular o epidermoide, derivados del queratinocito, y el melanoma maligno, derivado del melanocito. Por el contrario, el cáncer originado en la dermis (sarcoma) o en los anexos cutáneos (adenocarcinomas sebáceo y sudorípara) es de muy baja frecuencia. En esta presentación usaremos el término de cáncer de la piel para referirnos, en especial, a los carcinomas basocelular y espinocelular y al melanoma maligno.

Frecuencia

El cáncer cutáneo es una de las formas más comunes de malignidad. El principal factor carcinogénico para individuos de raza blanca es la exposición solar prolongada, debido al escaso pigmento protector del daño provocado por la fracción carcinogénica de la luz ultravioleta. Por tal motivo, la frecuencia del cáncer cutáneo varía en relación con condiciones climáticas especiales que favorecen un mayor grado de exposición solar, y en poblaciones con predominio de piel blanca. En Australia, estas condiciones coinciden con una población descendiente de inmigrantes ingleses que habitan en un medio ambiente de gran exposición solar, lo que da lugar a que esa región tenga la máxima frecuencia mundial de cáncer cutáneo. En Australia más de la mitad de todos los cánceres se origina en la piel.^{5, 6}

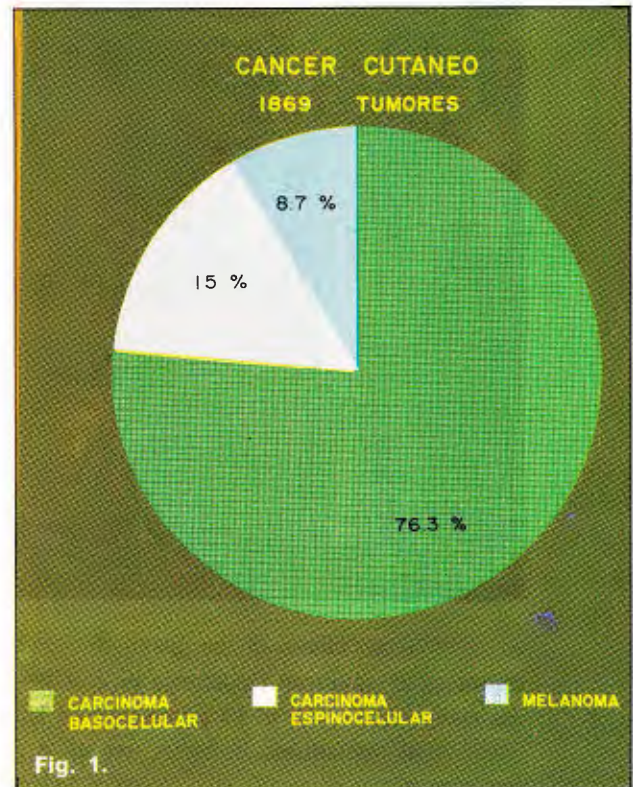
En los Estados Unidos, aproximadamente



la tercera parte de los casos de cáncer corresponden al cáncer cutáneo.²⁵ Al disminuir la latitud, aumenta la cantidad de sol que recibe la población, de tal modo que la frecuencia de cáncer cutáneo es mayor en los estados del sur, en comparación con los del norte.

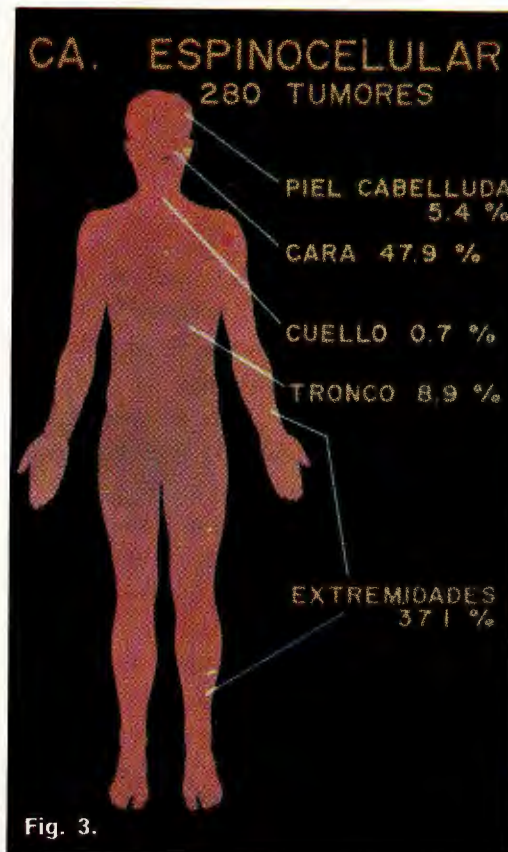
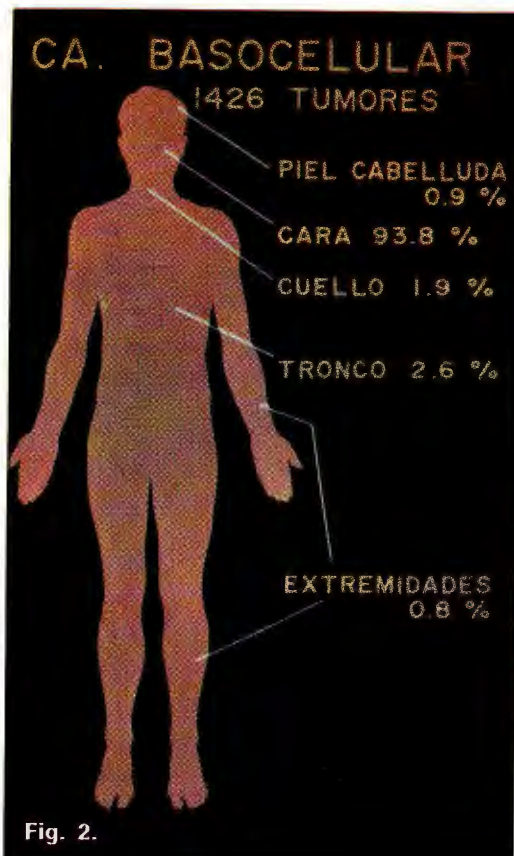
Por el contrario, en poblaciones con predominio de raza negra, la frecuencia del cáncer de la piel es baja, ya que no obraría en ellas el principal factor carcinogénico, el sol, sino únicamente otros factores de menor importancia. En un grupo de pacientes con cáncer cutáneo estudiados en el Hospital Anderson de la Universidad de Texas, únicamente el 1.5 por ciento correspondió a la raza negra, no obstante que su proporción en la población es de 12.5 por ciento.¹⁷ La prevalencia del cáncer cutáneo en Texas está calculada como mayor de $100 \times 100\,000$, para individuos de raza blanca no latinos; para la población latina, es de 5 a $20 \times 100\,000$.¹²

Probablemente, esa última cifra se aproxima a la frecuencia del cáncer cutáneo en nuestra población; pero es difícil señalar la morbilidad real en México, ya que sólo contamos con algunas estadísticas parciales fidedignas al respecto, mientras que otras carecen de la verificación histológica del diagnóstico en todos los casos calculados. Por otro lado, existe un número no calculado de carcinomas cutáneos extirpados en clínicas y consultorios, sin precisar su diagnóstico y sin registro, lo cual reduciría estadísticamente la frecuencia del cáncer de la piel. González Ochoa,¹¹ refiriéndose a pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, señaló que, de 1944 a 1958, se registraron 2 030 casos de cáncer cutáneo, correspondiendo al 6.5 por ciento del total,



superado únicamente por el carcinoma cervicouterino y el de mama. En la Unidad de Oncología del Hospital General de México, SSA, el cáncer de la piel ocupa también el tercer lugar en frecuencia.⁹ Por otro lado, también se atiende un número importante de pacientes con cáncer cutáneo en el Servicio de Dermatología del mismo Hospital. Nosotros, en ese servicio, observamos el cáncer cutáneo con una frecuencia del 2.4 por ciento en relación a las demás dermatosis.²¹ En comparación, en Australia, Belisario señala que el cáncer de la piel constituye el 24 por ciento de los padecimientos cutáneos.

El carcinoma basocelular es el tipo más frecuente de cáncer cutáneo. Lo observamos



en el 76.3 por ciento de un grupo de 1869 tumores; le siguió en frecuencia el carcinoma espinocelular, en el 15 por ciento de los casos y el melanoma maligno, en el 8.7 por ciento.

Factores carcinogénicos y dermatosis precancerosas

Herencia

La influencia del factor hereditario en la susceptibilidad al cáncer cutáneo es más bien de tipo indirecto, a través de un determinado color de piel, con escaso pigmento protector de la acción carcinogénica solar. Sin embargo, en algunos casos, el factor genético puede ser directamente responsable del desarrollo de cáncer cutáneo, como sucede en el xeroderma pigmentoso, padecimiento raro de tipo autosómico recesivo, en el cual la piel, al nacimiento, es aparentemente normal; pero debido a un defecto enzimático carece de un mecanismo que protege el ADN celular de la acción carcinogénica solar. Estos pacientes des-

arrollan precozmente lesiones múltiples de cáncer cutáneo y, habitualmente, fallecen antes de alcanzar la edad adulta, a menos que estén bajo un control médico estricto desde los primeros años de la vida, para realizar medidas de protección solar y tratar precozmente las neoplasias malignas que se desarrollen. Otro ejemplo de cáncer cutáneo inducido genéticamente es el síndrome de carcinomas basocelulares nevoides,¹⁴ padecimiento autosómico dominante¹ caracterizado por la aparición de carcinomas basocelulares múltiples desde la primera y segunda décadas de la vida.

Factores carcinogénicos externos

Existen también factores carcinogénicos extensos muy importantes en la producción de carcinomas cutáneos; los principales son: la exposición solar prolongada, la exposición a rayos X y otras radiaciones ionizantes, y los carcinógenos químicos como el arsénico y algunos hidrocarburos aromáticos. Otros factores, como traumatismos

repetidos, infecciones crónicas (tuberculosis cutánea, lepra, osteomielitis, etc.), úlceras y cicatrices también son capaces de estimular el desarrollo de carcinomas, aun cuando su importancia es menor.

Exposición solar

La exposición prolongada a la radiación ultravioleta carcinogénica del espectro solar (entre 190 y 320 nanómetros) es el factor más importante en individuos de piel blanca. Además de la producción experimental de cáncer en animales con esta longitud de onda, la importancia de la exposición solar en la producción de carcinomas se demuestra epidemiológicamente con la relación que existe entre la latitud y el color de la piel y la prevalencia del cáncer cutáneo, la mayor frecuencia de lesiones en zonas expuestas al sol, y la predominancia en ocupaciones con mayor grado de exposición solar, como agricultores, granjeros y marineros.^{12, 28} En nuestra casuística, observamos localización en la cara en el 93.8 por ciento de un grupo de 1 426 carcinomas basocelulares y en el 47.9 por ciento de un grupo de 280 carcinomas espinocelulares. Además, más de la tercera parte de nuestros pacientes del sexo masculino son campesinos.²¹

Las lesiones precancerosas originadas por la exposición solar son las queratosis actínicas o solares, antiguamente conocidas como queratosis seniles. Son lesiones planas, hiperqueratóticas, de superficie rugosa, del color de la piel o ligeramente eritematosas o grisáceas. Se observan en las zonas de mayor exposición solar (cara y dorso de las manos) en forma de lesiones de 1 a 2 cm, generalmente múltiples. Es difícil calcular su porcentaje de malignización, ya que los pacientes pueden tener numerosas queratosis, y sólo algunas de ellas progresan a carcinomas espinocelulares.²³ Sin embargo, dada su frecuencia, constituyen una de las dermatosis precancerosas más importantes, y es obvio que un paciente con múltiples queratosis solares presenta el riesgo del desarrollo de carcinomas en algunas de ellas. El tratamiento moderno de estas lesiones

Fig. 4. Queratosis actínicas múltiples. En región temporal derecha, un carcinoma espinocelular de tipo vegetante.



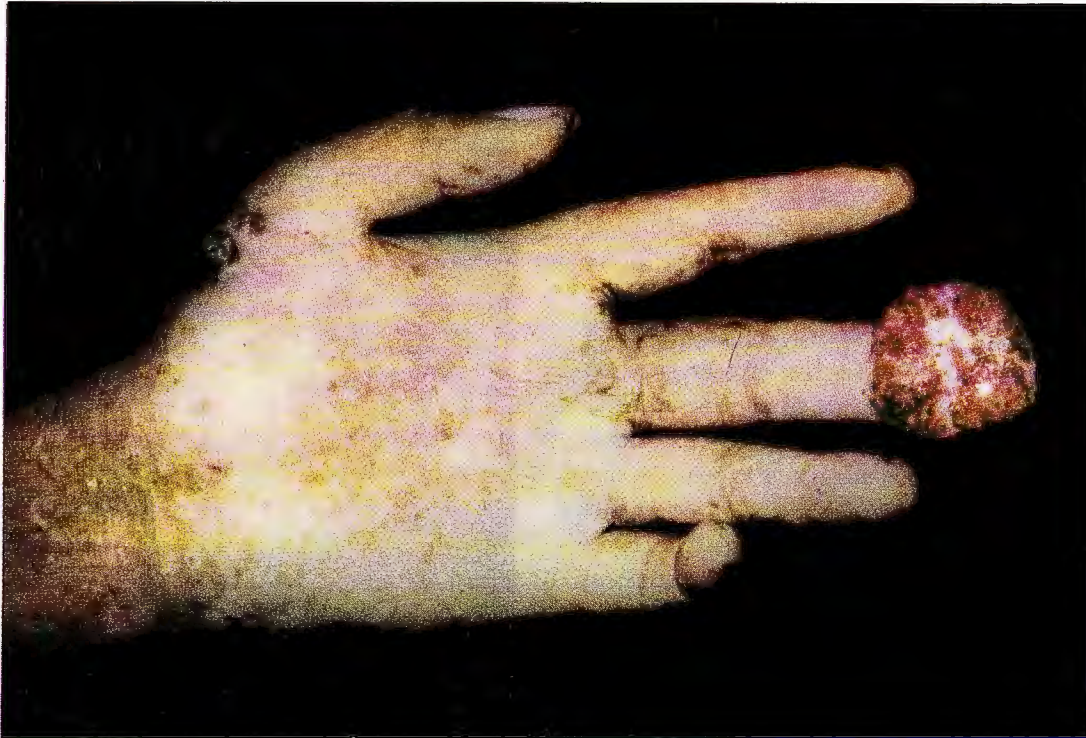
constituye un avance importante en la prevención del cáncer de la piel.

Rayos X

La acción carcinogénica de los rayos X fue conocida ya, pocos años después de su descubrimiento. En 1911, ya habían sido comunicados alrededor de 100 casos de cáncer cutáneo como consecuencia de su uso, especialmente en médicos y técnicos.¹² La radiodermatitis crónica, considerada también como una dermatitis precancerosa, se manifiesta clínicamente en forma de placas atróficas y telangiectásicas, en las que se observan zonas con hiperpigmentación e hipocromía, queratosis y, en ocasiones, úlceras tardías.

La frecuencia de malignización en áreas de radiodermatitis varía de 10 a 55 por ciento en diversas series publicadas. Habitualmente, transcurren varios años entre la exposición a los rayos X y la aparición

Fig. 5. Cáncer arsenical. Numerosas queratosis premalignas y dos carcinomas espinocelulares.



del cáncer. El riesgo de cambio maligno es mayor en radiodermatitis secundarias al tratamiento de dermatosis benignas, como acné, hirsutismo, hiperhidrosis, etc., o como consecuencia de actividades profesionales sin medidas adecuadas de protección, ya que la exposición a dosis pequeñas y repetidas de rayos X es más susceptible de originar carcinomas basocelulares o espinocelulares. En cambio, las dosis antitumorales administradas en un lapso corto para el tratamiento de neoplasias malignas de la piel o internas, tienen un potencial carcinogénico menor.^{10, 12}

Carcinógenos químicos

Los más importantes son el arsénico y algunos hidrocarburos aromáticos provenientes de la combustión y destilación de la hulla y el petróleo. El primer carcinógeno descubierto fue de este tipo, a partir de la descripción del cáncer del escroto de los desollinadores (Percival Poth, 1775) provocado por alquitranes. Actualmente, la frecuencia del cáncer por hidrocarburos ha

disminuido, al mejorar la higiene laboral y con la utilización de aceites refinados en los que se han eliminado las fracciones aromáticas carcinogénicas.^{12, 13}

El arsénico es más importante que los hidrocarburos como factor carcinogénico. El cáncer arsenical puede ser consecuencia del consumo de medicamentos que contengan arsénico, de exposición ocupacional o de contaminación del agua de abastecimiento de una región. Se ha observado cáncer arsenical en trabajadores de minas y fundiciones, y en agricultores que están en contacto con insecticidas y pesticidas que contienen arsénico, aun cuando este tipo de sustancias se va eliminando y substituyendo por productos no arsenicales.^{12, 24} Se ha señalado también la mayor frecuencia de cáncer cutáneo en poblaciones que consumen agua contaminada con arsénico. El estudio más demostrativo a este respecto, es el de Taiwan, en donde se observó que en las regiones de mayor contaminación arsenical, el 10 por ciento de la población mayor de 60 años, desarrolló cáncer de la

piel.²⁷

Las lesiones precancerosas arsenicales se presentan en forma de queratosis en manos y pies, más numerosas en las palmas y plantas que en el dorso. Aproximadamente un 20 por ciento de estas queratosis sufren transformación maligna,²⁰ desarrollándose en ellas carcinomas espinocelulares.

A estas queratosis de predominio palmo-plantar pueden asociarse lesiones eritematosas planas, de forma circular, de varios centímetros de diámetro, cubiertas por escamas y costras. Estas lesiones, conocidas como enfermedad de Bowen, presentan histológicamente los cambios celulares de un carcinoma *in situ* (intraepidérmico), pero su crecimiento es lento, y pasan varios años antes de que se desarrolle en ellas un carcinoma espinocelular invasor. La enfermedad de Bowen puede presentarse también independientemente de la etiología arsenical.¹⁵

La acción carcinogénica del arsénico tiene un gran periodo de latencia y pasan muchos años antes de la aparición de las lesiones premalignas y malignas. En la mayoría de los pacientes con lesiones típicas de cáncer arsenical es difícil precisar el antecedente de exposición.²⁴

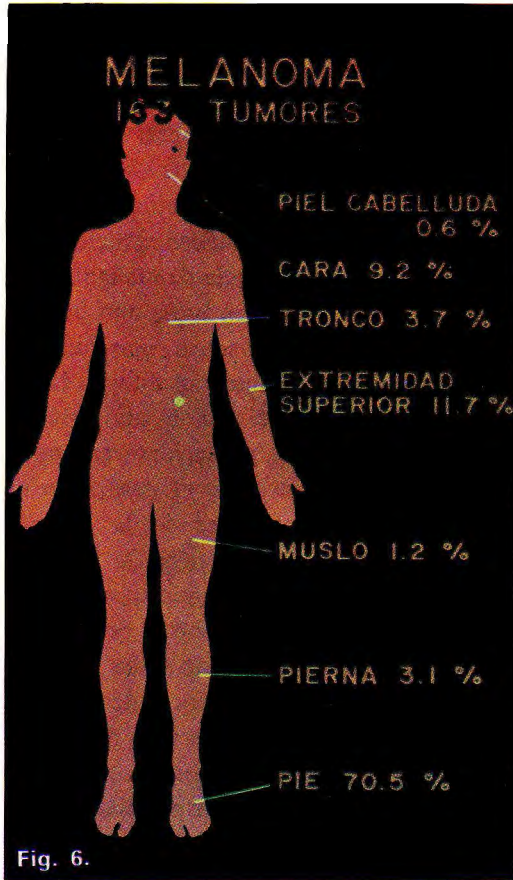
Úlceras y cicatrices

La piel alterada por infecciones crónicas, úlceras y cicatrices, puede presentar cierta tendencia al desarrollo de cáncer. Existen reportes en la literatura de carcinomas en úlceras o cicatrices de tuberculosis cutánea, lepra, fistulas de osteomielitis, etc., y nosotros hemos observado algunos ejemplos. Por el contrario, la frecuencia de carcinomas en las úlceras del complejo cutáneo-vascular de pierna (úlceras varicosas) es muy baja. La tuberculosis luposa había sido señalada en la literatura de la tercera década de este siglo como precursora del cáncer cutáneo en un porcentaje de 0.5 a 4 por ciento, aun cuando en la mayoría de los casos reportados existía el antecedente de tratamiento con rayos X, lo cual probablemente constituía el factor carcinogénico

básico o cuando menos coadyuvante. Actualmente, la malignización de la tuberculosis luposa es rara; sin embargo, nosotros tuvimos la oportunidad de observar el caso de un carcinoma espinocelular desarrollado sobre una cicatriz de tuberculosis luposa, tratada ya con los antifímicos actuales.

En general, la frecuencia de malignización de úlceras y cicatrices es baja, aun cuando las cicatrices de quemadura presentan un riesgo mayor. En cambio, constituyen factor de primera importancia en la etiología del cáncer cutáneo en las poblaciones africanas, en las cuales es frecuente el desarrollo de carcinomas espinocelulares en la llamada úlcera tropical y en cicatrices de las piernas. Las características más especiales del cáncer cutáneo en Africa son el predominio del carcinoma espinocelular sobre el basocelular, y la mayor frecuencia de localización en las piernas, a diferencia del cáncer de la raza blanca que predomina en la cara y es más común el tipo basocelular.^{4, 8}

Los factores carcinogénicos analizados se relacionan con el desarrollo de carcinomas basocelular y espinocelular. Los factores etiológicos en relación con el melanoma maligno son menos claros. Se ha señalado la herencia, el trauma y la exposición solar como posibles factores carcinogénicos en relación con melanomas, pero no hay pruebas concluyentes a este respecto. En la mayoría de los melanomas, no existe historia familiar; los melanomas familiares representan únicamente del 1 al 6 por ciento de los casos, y tienen como características el presentarse a edades más tempranas y la frecuencia de lesiones primarias múltiples.^{2, 7} Existen estudios epidemiológicos de Australia¹⁶ e Israel,¹⁹ que demuestran influencia de la exposición solar prolongada en individuos de piel blanca, en relación con la prevalencia de melanomas; pero, por otra parte, las lesiones no predominan, en la mayoría de las casuísticas, en zonas expuestas. Entre nosotros, el sol no parece ser un factor etiológico de importancia, a juzgar por la baja frecuencia de melanomas con localización facial, que contrasta con la



gran frecuencia de melanomas en los pies.²² En un grupo de 163 melanomas de nuestra consulta, predominó la localización de los pies en el 70 por ciento de los casos y, en cambio, únicamente el 9 por ciento de las lesiones se observaron en la cara.

Carcinomas primarios múltiples

Los pacientes con carcinoma de la piel tienen un riesgo mayor de presentar nuevas lesiones, en comparación con individuos sin antecedente de carcinomas cutáneos. Entre la población blanca de Texas, se considera que un 12 por ciento de los enfermos tratados por cáncer cutáneo, desarrollarán al año una nueva lesión.¹⁷ Algunos pacientes presentan, inclusive, varios carcinomas simultáneamente. Nosotros hemos observado lesiones múltiples simultáneas en el 4.4 por ciento de nuestros pacientes, considerando arbitrariamente 3 o más lesiones para catalogar un caso como de lesiones múltiples.²¹

Mortalidad

En general, el cáncer cutáneo es de alta morbilidad y baja mortalidad, si excluimos al melanoma maligno. Afortunadamente, este tumor es de baja frecuencia en comparación con los carcinomas los cuales son accesibles al diagnóstico precoz y presentan un alto índice de curabilidad en sus etapas tempranas.

Sin embargo, existe una gran diferencia en las cifras de mortalidad por carcinomas cutáneos, en relación al tipo de lesiones que predominen, las facilidades de atención médica, la calidad de la misma, etc. Por ejemplo, en el estado de California, con una incidencia aproximada de 6 000 casos por año, la mortalidad anual por carcinomas es únicamente de 40 a 50 pacientes. Por el contrario, en el sur de Inglaterra, la supervivencia de 5 años en enfermos con carcinomas cutáneos fue alrededor del 60 por ciento. Estas discrepancias podrían deberse, cuando menos en parte, a que la mayoría de los carcinomas cutáneos en California son de origen solar y, por lo tanto, menos agresivos, mientras que en Inglaterra la mayoría de los casos tendrían otros orígenes.¹² En pacientes con carcinomas de etiología arsenical o desarrollados sobre cicatrices, la mortalidad reportada es del 25 al 30 por ciento.^{3, 12, 26}

El problema del melanoma es diferente, debido a la gran tendencia a la diseminación que presenta este tumor. Únicamente son curables las lesiones diagnosticadas en etapa temprana. En condiciones óptimas de atención médica, que permitan un diagnóstico clínico de lesiones iniciales y un tratamiento adecuado de las mismas, se calcula una supervivencia de 10 años en el 60 por ciento de los pacientes tratados en etapa de melanoma localizado¹ y en el 15 al 35 por ciento de aquéllos con metástasis linfática regional. Obviamente, los melanomas con metástasis distantes no son curables.

En un estudio realizado con material de autopsias por Albores y cols.,¹ en el Hospital General, de 2 498 individuos fallecidos por cáncer, en 78 de ellos la causa fue

carcinomas cutáneos, incluyendo los de pene. Los pacientes fallecidos por melanoma fueron 30, lo cual nos da un total de 108 individuos, en los cuales la causa de su muerte fue el cáncer de la piel, superado en ese aspecto únicamente por otras variedades de cáncer de reconocida agresividad, como el cervicouterino, broncogénico, del estómago, de mama, del sistema nervioso central, linfomas y leucemias, y sarcomas. No obstante la accesibilidad del cáncer cutáneo a un diagnóstico precoz y la buena respuesta al tratamiento, en etapas iniciales, de la mayoría de los carcinomas cutáneos, observamos, a juzgar por este estudio, que la mortalidad por cáncer cutáneo en nuestro medio no es despreciable, debido, en la mayoría de estos pacientes, a la falta de un diagnóstico oportuno y a tratamientos inadecuados antes de su ingreso al hospital. □

(Continuará en el próximo número)

Bibliografía

1. Albores Saavedra, J. y Altamirano Dimas, M.: Algunas consideraciones sobre 9412 autopsias realizadas en el Hospital General de México. Gac. Méd. Méx., 102: 4, 1971.
2. Anderson, D.E.: Clinical characteristics of the genetic variety of cutaneous melanoma in man. Cancer, 21: 721, 1971.
3. Arons, M.S., Lynch, J.B., Lewis, S.R. y Blocker, T.G.: Scar tissue carcinoma. Ann Surg., 161: 170, 1965.
4. Bassett, A.: Epidemiología de los cánceres cutáneos. 2o. Congreso Argentino de Dermatología, Mendoza, Arg., sept., 1974.
5. Belisario, J.C.: Cancer of the Skin. Butterworth Co., Londres, 1959, pp. 10-22.
6. Belisario, J.C.: Precancerous lesions of the skin. Acta Un. Int. Cancr., 20: 681, 1964.
7. Clark, W.H., Ainsworth, A.M., Bernardino, E.A., Yang, Ch., Mihm, M.C. y Reed, R.J.: Biología del desarrollo de los melanomas malignos humanos primarios. En Seminarios de Oncología. "Melanomas cutáneos malignos". Edit. Med. Panamericana S.A., Buenos Aires, 1976, pp. 9-46.

8. Davies, J.N.P., Wilson, B.A. y Knowelden, J.: Cancer incidence of the african population of Kyadondo (Uganda). Lancet, 2: 328, 1962.
9. Díaz Perches, R.: Comunicación personal.
10. Getzrow, P.L.: Chronic radiodermatitis and skin cancer. In Cancer of the skin, vol. 1, edit. Andrade, R., Gumpfort, S.L., Popkin, G.L. and Rees, T.D. Saunders Co., Philadelphia, 1976, pp. 458-472.
11. González Ochoa, A.: Epidemiología del cáncer cutáneo en México. Día Med., 33: 1899, 1961.
12. Gordon, D. y Silverstone, H.: Worldwide epidemiology of premalignant and malignant cutaneous lesions. In Cancer of the Skin, vol. 1, edit. Andrade, R., Gumpfort S.L., Popkin, G.L. and Rees, T.D. Saunders Co., Philadelphia, 1976, pp. 405-434.
13. Gotz, H.: Tar keratosis. In Cancer of the Skin, vol. 1, edit. Andrade, R., Gumpfort, S.L., Popkin, G.L. y Rees, T.D., Saunders Co., Philadelphia, 1976, pp. 492-523.
14. Howell, J.B. y Anderson, D.E.: The nevoid basal cell carcinoma syndrome. In Cancer of the Skin, vol. 2, edit. Andrade, R., Gumpfort, S.L., Popkin, G.L. and Rees, T.D., Saunders Co., Philadelphia, 1976, pp. 883-898.
15. Knox, J.M. y Joseph, L.M.: Bowen's disease and erythroplasia. In Cancer of the Skin, vol. 1, edit. Andrade, R., Gumpfort, S.L., Popkin, G.L. y Rees, T.D., Saunders Co., Philadelphia, 1976, pp. 646-661.
16. Lee, J.A. y Merrill, J.M.: Sunlight and the etiology of malignant melanomas: a synthesis. Med. J. Aust., 2: 846, 1970.
17. Macdonald, E.J. y Bubendorf, E.: Some epidemiologic aspects of skin cancer. In Tumors of the Skin Year Book Med. Publs., Chicago, 1964, pp. 23-65.
18. MacKee, G.M. y Cipollaro, A.C.: Cutaneous Cancer and Precancer. The American J. of Cancer. Nueva York, 1937, pp. 50-52.
19. Movshovitz, M. y Modan, B.: Role of sun exposure in the etiology of malignant melanoma: epidemiologic inference. J. Natl. cancer Inst. 51: 777, 1973.
20. Ormsby, O.S. y Montgomery, H.: Diseases of the Skin. Lea Febiger, Philadelphia, 1954, pp. 850-855.
21. Peniche, J. y Oberto, R.: Algunos aspectos epidemiológicos del cáncer cutáneo en México. Memorias del 5o. Congreso Mexicano de Dermatología, Soc. Mex. de Dermatología, México, D.F., 1970, pp. 401-408.
22. Peniche, J., López Sánchez, M., Andrade, R. e Isunza, O.: El melanoma maligno en la consulta dermatológica del Hospital General de México. S.S.A. Rev. Med. Hosp. Gral., 40: 593, 1977.
23. Pinkus, H.: Actinic skin. In Cancer of the Skin, vol. 1, edit. Andrade, R., Gumpfort, S.L., Popkin, G.L. y Rees, T.D., Saunders Co., Philadelphia, 1976, pp. 437-457.
24. Sanderson, K.V.: Arsenic and skin cancer. In Cancer of the Skin, vol. 1, edit. Andrade, R., Gumpfort, S.L., Popkin, G.L. y Rees, T.D. Saunders Co., Philadelphia, 1976, pp. 473-491.
25. Scotto, J., Kopf, A.W. y Urbach, F.: Non melanoma skin cancer among caucasian in four areas of the United States. Cancer, 34: 1333, 1974.
26. Shu Yeh, How, S.W. y Lin, C.S.: Arsenical cancer of the skin. Cancer, 21: 312, 1968.
27. Tseng, W.P., Chu, H.M., How, S.W., Fong, J.M., Lin, C.S. y Yeh, S.: Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. J. Natl. Cancer Inst., 40: 453, 1968.

Al pie de la primera página del tema de investigación "La gran comisura cerebral" publicado en el número 7, 1978, se omitió la nota siguiente:
 "Reproducido con autorización, Copyright © 1964,
 Scientific American Inc. Reservados todos los derechos."