



11212
71

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA
SERVICIO DE PATOLOGIA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA"

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

SERVICIO DE DERMATO - ONCOLOGIA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO S.S.

**CITOQUIMICA DE QUERATINAS EN
CARCINOMA BASOCELULAR**

TESIS DE POSGRADO

QUE PRESENTA:

ALICIA LEMINI LOPEZ

PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ADRIANA E. ANIDES FONSECA



IMSS

MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

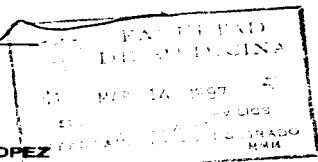
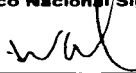
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

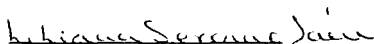
DR. NIELS WACHER RODARTE

**Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI**



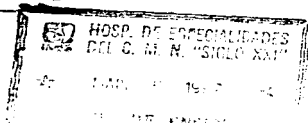
DR. FRANCISCO VEGA LOPEZ

**Profesor Titular del Curso de Posgrado en Dermatología
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI**



DRA. ADRIANA E. ANIDES FONSECA

**Director de Tesis
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI**



COLABORADORES DE TESIS

Dr. FRANCISCO VEGA LOPEZ
Profesor Titular del Curso de Posgrado en Dermatología
Jefe de Servicio: Dermatología y Micología Médica

DRA. MARIA DE LOURDES CABRERA MUÑOZ
Jefe de Servicio: Anatomía Patológica

Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI

PROFESORA IRENE M. LEIGH
Jefe del Departamento de Dermatología
The Royal London School of Medicine

DR. JORGE PENICHE
Jefe de Servicio: Dermato-Oncología

DRA. IVONNE ARELLANO
Médico adscrito al Servicio de Dermato-Oncología

Hospital General de México
Secretaría de Salud

CONTENIDO

RUBRICAS.....	I
COLABORADORES.....	II
CONTENIDO.....	III
RESUMEN.....	VI
LISTA DE TABLAS, GRAFICAS, FIGURAS Y ANEXO.....	VII
ABREVIATURAS.....	VIII
AGRADECIMIENTOS.....	IX

CAPITULO 1

INTRODUCCION

1.1. GENERALIDADES DE CBC.....	2
1.2. VARIANTES CLINICAS E HISTOLOGIA.....	7
1.3. EPIDEMIOLOGIA.....	23
1.4. ETIOLOGIA.....	27
1.5. HISTOGENESIS Y PATOGENESIS.....	31
1.5.1. QUERATINAS.....	33
1.5.2. INMUNOPEROXIDASA.....	40
1.6. TRATAMIENTO.....	42
1.7. PRONOSTICO.....	47

CAPITULO 2

CITOQUIMICA DE QUERATINAS EN CARCINOMA BASOCELULAR

2.1. JUSTIFICACION.....	51
2.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	51
2.3. OBJETIVOS.....	51
2.4. MATERIAL Y METODOS.....	52
2.4.1. Diseño del estudio.....	52
2.4.2. Universo de trabajo.....	52
2.4.3. Descripción de variables.....	53
2.4.4. Selección de la muestra.....	54
2.4.5. Criterios de selección.....	54
2.4.6. Procedimientos.....	55
2.4.7. Análisis estadístico.....	55
2.5. RESULTADOS.....	56
2.5.1. Distribución por edad y sexo.....	56
2.5.2. Tiempo de evolución del CBC.....	56
2.5.3. Tipos de carcinoma basocelular.....	56
2.5.4. Tratamientos previos.....	57
2.5.5. Citoqueratinas.....	57

CAPITULO 3

DISCUSION Y CONCLUSIONES

3.1. Discusión.....	60
3.2. Conclusiones.....	61

BIBLIOGRAFIA.....	80
--------------------------	-----------

RESUMEN

INTRODUCCION: Es conocido que durante la queratinización normal de la piel, la expresión de queratinas está determinada por la presencia de queratinas 5 y 14 en la capa basal y queratinas 1 y 10 en las capas suprabasales. Se ha especulado la participación de la queratina 17 en la etiología del CBC. El conocimiento del estado de diferenciación de la población celular del tumor contribuiría a entender el potencial biológico de tales células. Al respecto se han publicado estudios en busca del patrón de expresión de queratinas en CBC existiendo diferencia en los reportes, cabe señalar que los métodos utilizados son puramente bioquímicos, sin embargo, con el desarrollo de anticuerpos monoclonales específicos para polipéptidos de queratinas individuales se puede aclarar el patrón de diferenciación.

El objetivo del estudio fue investigar cuál es el patrón de expresión de citoqueratinas en CBC en nuestra población. Con técnica de inmunoperoxidasa se aplicaron diferetnes anticuerpos antiqueratina a cortes de piel de pacientes con CBC y los resultados fueron semejantes a los reportado en la literatura.

Concluimos que se requiere de ampliar la muestra y que este estudio se une a los previos en el intento de identificar el patrón de expresión de queratinas en CBC.

LISTA DE TABLAS, GRAFICAS, FIGURAS Y ANEXO

Tabla 1	Filamentos Intermedios.....	62
Tabla 2	Clasificación de queratinas.....	63
Tabla 3	Queratinas en piel normal.....	64
Tabla 4	Resultados de K en CBC.....	65
Tabla 5	Queratinas en CBC.....	66
Tabla 6	Anticuerpos monoclonales empleados.....	68
Gráfica 1	Resultados según sexo.....	69
Gráfica 2	Resultados según edad.....	70
Gráfica 3	Resultados según tiempo de evolución.....	71
Gráfica 4	Resultados: tipos de CBC.....	72
Figura 1	Queratinas en piel normal.....	73
Figura 2	Queratinas a las 15 semanas de gestación.....	74
Figura 3	Queratinas en piel adulta.....	75
Figura 4	Polipéptidos de queratinas.....	76
Anexo 1	Técnica e inmunoperoxidasa.....	77

ABREVIATURAS

CBC	Carcinoma basocelular
CBC N-U	CBC nódulo ulcerativo
CBC N-Q	CBC nódulo quístico
CBC M	CBC morfeico
CBC S	CBC superficial
CBC P	CBC pigmentado
LUV	Luz ultravioleta
RU	Radiación ultravioleta
UVB	RU tipo B
UVA	RU tipo A
K17	Queratina 17
K	Queratina
PEK	Patrón de expresión de queratinas
5-FU	5 fluoruracilo

AGRADECIMIENTOS

**A TODOS LOS QUE PARTICIPARON EN LA ELABORACION DE
ESTA TESIS EN ALGUNA DE SUS ETAPAS**

CAPITULO 1

INTRODUCCION

1.1. GENERALIDADES

El carcinoma basocelular (CBC) es el tumor cutáneo maligno más frecuente, se caracteriza por tener bajo grado de malignidad, crecimiento lento y metástasis en raras ocasiones (1); existen menos de 200 casos publicados de CBC con metástasis (2).

TERMINOLOGIA: El término de Krompecher, carcinoma basocelular ha sido atacado de diferentes formas porque no solo consiste de células basales epidérmicas y no es un carcinoma verdadero. Los críticos, sin embargo, no disponen de un término adecuado. Los dermatólogos americanos usan en forma indistinta epiteloma basocelular y carcinoma basocelular. Una solución simple ha sido la palabra "basalioma", la cual se utiliza en Alemania y otros países Europeos (2).

El término carcinoma es preferido al de epiteloma porque, a pesar de que es un tumor que da metástasis excepcionalmente, es capaz de destruir todo el grosor de la epidermis, incluso invadir más allá, particularmente las lesiones de la cara, en donde puede erosionar la nariz o el contenido de la órbita y eventualmente el cerebro (3).

Representa el 75% de todos los tipos de neoplasias cutáneas. Su frecuencia es alta tanto en hombres como en mujeres y se incrementa con la edad y está inversamente relacionada con la pigmentación de la piel. En algunas condiciones, los carcinógenos ambientales como la radiación ionizante y la ingestión de arsénico crónico favorecen su presencia. Sin embargo, la causa más frecuente de CBC es el daño crónico de la piel por luz ultravioleta (4).

Es una neoplasia que frecuentemente se desarrolla en sitios expuestos de cabeza, cuello y manos lo que permite un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno (5,6); aunque también puede originarse en cicatrices de quemaduras o vacunas (1).

El CBC difuso es capaz de dar invasión local del tejido, probablemente por el desarrollo de ciertas características como la producción de colagenasa tipo IV (5).

El CBC afecta casi con exclusividad a la piel pliosa, en especial la de la cara (7). Con menos frecuencia, se presenta en cuello, tronco y extremidades superiores. Las lesiones que afectan extremidades inferiores son raras. Ocasionalmente puede complicar úlcera venosa por estasis. Esto es particularmente importante cuando tienen aspecto de tejido de granulación; pero el diagnóstico está en el aspecto clínico del borde. Igualmente raras son las lesiones del escroto pero tienen particular importancia por el alto porcentaje de metástasis, 13% (3).

Excepto en el síndrome de epiteloma basocelular nevoide, el CBC, casi nunca se localiza en las palmas o las plantas. Su aparición en las mucosas es dudosa.

En general, la lesión es única, pero puede ser múltiple, ya sea en forma simultánea o subsecuente. Cerca del 40% de los pacientes con un carcinoma basocelular, desarrollan otro CBC, o varios, a los 10 años siguientes. El tumor predomina en los adultos, pero se describe también en los niños. Sin embargo, existen tres formas poco frecuentes de inicio temprano. En el nevo de células basales unilaterial lineal, las lesiones están presentes al nacer. En los síndromes basocelular nevoide y de Bazex, algunos epitelomas se manifiestan antes de la pubertad (7).

El reporte de recidivas es muy variable (1 - 8.7%) y depende de la localización, tamaño, subtipo histológico y forma de terapéutica primaria empleada. El tumor facial, especialmente alrededor de la nariz, labio y oreja es más común en recidivas particularmente cuando miden más de 2 cm de diámetro. Las variantes morfelforme, metatípica e infiltrativa tienen alto porcentaje de recidivas. El carcinoma basocelular multifocal es también asociado con alto riesgo de recidiva debido a la dificultad de eliminar los límites anatómicos del tumor.

La diseminación sistémica del tumor es rara, tiene una incidencia de 0.0028 - 0.55%. Las metástasis son comunes en hombres y el promedio de edad en la presentación es de 45 años, a diferencia de los tumores no metastásicos que se presentan en promedio a los 61 años de edad. La mayoría de los tumores se localizan en piel cabelluda, oreja y cuello y pueden tener un antecedente de radioterapia previa por una dermatosis secundaria o radiación previa no satisfactoria en el tratamiento de neoplasias. La mayoría de los tumores son grandes y a menudo invasivos. El sitio más común de metástasis incluye ganglios linfáticos (65%), pulmón (34%) y hueso (18.5%) (3).

Histológicamente, el CBC consiste de masas de células tumorales, las cuales tienen un núcleo alargado, son uniformes en su aspecto y semejan las células basales de la epidermis. Las células periféricas de la masa tumoral muestran una disposición de los núcleos en palizada. Las células tumorales frecuentemente no tienen diferenciación de otras estructuras epiteliales (4).

Existen diferentes estudios que tratan de explicar las características de crecimiento lento y de invasión local y de ellos se ha demostrado la participación de células inmunológicas en el Infiltrado tumoral (8).

Se ha documentado la regresión espontánea completa o parcial de algunos tumores y en el caso de CBC se ha publicado en pocos casos. El papel del sistema inmune en la patogénesis de este tumor y su reacción local puede explicar la regresión espontánea (9).

1.2. VARIANTES CLINICAS E HISTOLOGIA DE CARCINOMA BASOCELULAR

VARIANTES CLINICAS

Se describen cinco formas clínicas de CBC:

- 1) Nodular/ulcerativo (45-50%)
- 2) Difuso (infiltrante y morfeico) (4-17%)
- 3) Superficial (multifocal) (15-35%)
- 4) Pigmentado (1-7%)
- 5) Fibroepitelioma de Pinkus (3)

Además el CBC desempeña un papel destacado en tres cuadros: a) el síndrome de epitelioma basocelular nevoide; b) el nevo de células basales unilateral lineal, y c) el síndrome de Bazex, con atrofodermia foliular y epiteliomas múltiples (7).

1) CBC nódulo-ulcerativo (CBC N-U): es la variante más común. Inicia como un nódulo céreo pequeño, a menudo con algunos vasos telangiectásicos en la superficie, o una pequeña pápula translúcida amarilla o rosada con apariencia perlada que sufre ulceración y se rodea de un borde perlado. El pigmento melánico

puede estar presente en cantidades variables dando tonalidades café, azul o negro y semejar una lesión melánica. Aunque el crecimiento es lento, con el paso del tiempo este tumor puede tener gran tamaño y destruir párpado, nariz o pabellón auricular. En lesiones grandes, puede predominar la destrucción del tejido y ulceración. El examen cuidadoso, sin embargo, puede revelar en el límite de la úlcera un borde elevado translúcido, perlado, con telangiectasias. La historia de una úlcera que nunca cicatrizó, es característica.

La variante de CBC, nódulo-quístico (CBC N-Q) es lobulado y usualmente no se ulcera, y puede además ser erróneamente diagnosticado como un quiste cutáneo. El tumor puede crecer hasta 2 cm o más y presentarse como un nódulo perlado con telangiectasias. La degeneración quística en el CBC a menudo no es obvia clínicamente y puede parecer un CBC nodular típico. Sin embargo, cuando hay cambios histológicos quísticos marcados, el CBC clínicamente puede tener un aspecto quístico azul-grisáceo claro y exudar un líquido claro si se punciona o se corta. Si esta lesión se localiza en el área periorbitaria, se puede confundir con un hidrocistoma.

2) El tipo difuso comprende varios patrones, todos ellos asociados con un margen clínico pobremente demarcado. El prototipo es el morfeico (CBC M) o esclerosante que es una placa solitaria, plana o algo deprimida, indurada y amarillenta. La superficie es lisa y brillante. El borde es poco definido; a diferencia del anterior, es poco translúcido, excepto cuando el componente fibroso es menos denso. La erosión, costra y/o ulceración son comunes, pero después de varios años; el centro de la lesión muestra un área cicatrizal o en vías de cicatrización.

El CBC morfeico deriva su nombre de la semejanza con un placa de morfea (esclerodermia localizada). Típicamente la lesión es indurada de color marfil y con telangiectasias. Puede ser pequeño o de dimensiones mayores. Aunque la lesión es semejante a la morfea, generalmente no es difícil distinguir una lesión de la otra. Ocasionalmente un CA metastásico puede ser erróneamente diagnosticado clínica e histológicamente como CBC M. El CBC M se distingue por su diseminación subclínica y alto porcentaje de recidiva después del tratamiento.

3) CBC superficial (CBC S), consiste en una o varias placas eritemato-escamosas, poco infiltradas, que se agrandan en forma

lenta por extensión periférica, durante varios años. A menudo están rodeados, por lo menos en parte, por un borde filiforme perlado. La superficie del centro puede estar erosionada pero más a menudo está intacta; puede tener cicatrización atrófica; pueden presentarse áreas de regresión espontánea caracterizada por cicatriz e hipopigmentación. En contraste con las otras tres variantes, que se ubican en la cara, el CBC S predomina en el tronco y extremidades. Se debe hacer diagnóstico diferencial con dermatitis numular y psoriasis. Puede tener cantidades variables de pigmento y confundirse con lesiones melanocíticas.

El CBC S localizado puede contener pigmento el cual es distribuido en parches y causar confusión clínica con melanoma maligno.

El patrón de crecimiento inicialmente es horizontal, lo cual contribuye al gran tamaño de estas lesiones. Sin embargo, con el paso del tiempo, estos tumores pueden llegar a tener invasión profunda. Clínicamente, se puede manifestar por induración, ulceración y formación de nódulos.

La extensión lateral subclínica favorece la elevación del porcentaje de recidivas después de la excisión de rutina.

Restos de los islotes del tumor en folículos pilosos también pueden explicar las recidivas después del curetaje y electrodesecación ó 5 fluoruracilo tópico.

El CBC S múltiple, es un marcador de la Ingestión crónica de arsénico.

4) CBC pigmentado (CBC P): solo difiere del nodular por su mayor porcentaje de pigmento.

5) Fibroepitelioma de Pinkus o tumor fibroepitelial premaligno, es una variable rara; se manifiesta con uno o varios nódulos elevados, firmes y algo pediculados, o bien como fibromas pediculados cubiertos de piel lisa y poco eritematosa. En la mayoría de los casos está localizado en la parte inferior del tronco, pero puede presentarse en cualquier otro sitio.

El carcinoma basocelular gigante, por definición mide 10 cm o más y se localiza principalmente en el tronco. Tiene un porcentaje alto de metástasis (39%) y una mortalidad significativa (2,3,7,10).



CBC pigmentado, en el que se observa el borde perlado que contribuye al diagnóstico clínico.

HISTOPATOLOGIA

El CBC está compuesto de células semejantes a las de la capa basal y sus anexos (1); poseen núcleos grandes, ovalados o elongados, y citoplasma escaso. Los núcleos se asemejan a los de las células basales de la epidermis, pero la relación núcleo-citoplasma es mayor y carecen de puentes intercelulares. El aspecto nuclear es uniforme, no anaplásico. No presenta mitosis anormales ni en los casos metastásicos. El estroma de tejido conectivo prolifera con el epiteloma y se dispone en haces paralelos alrededor de las masas tumorales; el estroma adyacente a las masas tumorales a menudo muestra muchos fibroblastos jóvenes; además, puede ser mucinoso.

En 90% de las lesiones se demuestra una conexión entre las formaciones tumorales y la epidermis superficial.

En ocasiones, la lesión hace contacto con la vaina radicular externa.

La hoja celular periférica suele disponerse en palizada, mientras que los núcleos en el interior se ubican al azar (7, 10).

Desde el punto de vista histológico, los CBC se dividen en **Indiferenciados y diferenciados.**

El CBC indiferenciado se denomina **sólido** y se subdivide en **circunscrito e infiltrante.**

El CBC diferenciado exhibe cierto grado de diferenciación hacia los anexos cutáneos, es decir, elementos pilosos o glandulares sebáceos, apócrinos o ecrinos.

CBC INDIFERENCIADO

El CBC sólido contiene agregados tumorales grandes, las células centrales pueden desintegrarse y crear quistes. Algunos, aunque revelan diferenciación escasa o nula hacia algunos de los anexos epidérmicos, poseen dos tipos de células: grandes con núcleos ovales pálidos, y pequeñas con núcleos elongados oscuros. Los nucleolos no son aparentes (7). Los bordes no son bien definidos y frecuentemente es difícil observar puentes intercelulares. Los desmosomas están presentes, se han demostrado por microscopía electrónica e inmunohistoquímica, pero se han observado con microscopía de luz sólo en 60% de los casos. Las

células en la periferia se disponen en palizada. No se observan mitosis, y si están presentes son de características normales.

La inflamación no es frecuente en tumores que no son ulcerados; y se limita a un moderado infiltrado de células mononucleares en el estroma con mínima o nula exocitosis en las islas de células basales. Si la lesión se ulcera, el infiltrado es más intenso y puede ser denso. Las células plasmáticas se encuentran en el estroma de lesiones de la cara y la piel cabelluda (10).

CBC Circunscrito

Aproximadamente el 75% de todos los CBC entran en la categoría CBC N-Q en la cual se observan nódulos basaloides grandes de diferentes formas y tamaños que forman una masa relativamente circunscrita. El estroma que rodea a estos lóbulos varía en calidad y cantidad, pero generalmente es rico en mucina, predominantemente ácido hialurónico; durante la fijación, se presenta la separación de los lóbulos del tumor de su estroma y esto es característico del CBC. La retracción, sin embargo, también se relaciona con anomalías de adhesión, incluyendo disminución de la expresión del antígeno del penfigoide ampolloso y disminución del número de hemidesmosomas y fibras de anclaje.

CBC infiltrante

Con este nombre se designa al CBC que es particularmente agresivo con destrucción del tejido local (10).

Se caracteriza por pequeños cordones irregulares de células basaloides con un borde anguloso y palizada periférica. En contraste a la variante morfelca, el estroma se pierde. El tumor puede mostrar diseminación extensa y no es raro la invasión del espacio perineural, óseo y cartilago. El crecimiento es a través de un borde de pequeños nidos o cordones delgados de células epiteliales que emergen en el estroma celular en el cual los fibroblastos elongados con núcleos prominentes invaden los espacios entre las bandas de colágeno vecino. Un componente infiltrante también puede ser la característica de la variante nódulo-ulcerativa (2,3).

La palizada periférica está generalmente presente en el centro del lóbulo el cual puede ser sólido o mostrar dilatación quística central.

El análisis bioquímico ha demostrado un crecimiento agresivo producido por prostaglandinas E2 y F2a (10).

CBC Morfelco:

En las variantes pobremente circunscritas el estroma es a menudo denso y grueso, lo cual es más intenso en la variante morfeica, cuyo nombre deriva del aspecto clínico pero no de los hallazgos histológicos (3).

El CBC M, a menudo, no tiene conexión con la epidermis, y las estructuras epiteliales de anexos se pierden completamente. Hay cordones, hileras y pequeños nidos de células basaloides incluidas en un estroma denso de bandas de colágeno. La mucina es escasa o ausente, así que a menudo no hay evidencia de retracción del estroma de células epitelioideas. Como los nidos y cordones de células son delgados, no se observa palizada de células basales, excepto en algunas pequeñas islas (10).

El CBC M es diferente del CBC esclerótico en el cual el estroma fibroso comprime el epitelio en cordones delgados y los cuales a menudo crecen rápidamente en circunferencia y profundidad. El CBC M se debe diferenciar del carcinoma de células escamosas, tricoepitelioma y siringoma por la presencia de pequeños nidos y cordones de células epiteliales que ocasionalmente se integran en quistes de queratina. Estos están incluidos en tejido conectivo sin reacción inflamatoria (2)

En pacientes de edad avanzada el CBC puede presentar depósito de amiloide en el estroma en 66 - 75% de los casos. Se puede encontrar en todos los subtipos y se forma probablemente de queratina como consecuencia de apoptosis (3)

La queratinización como focos de paraqueratosis y formación de quistes córneos es una característica común de CBC.

CBC DIFERENCIADO

CBC queratósico o queratinizado

Raramente, el CBC demuestra la capacidad de queratinizar. En este tumor la queratinización tiene lugar en el centro de las islas de células basaloides. La queratina puede ser orto y/o paraqueratósica. Este cambio ha sido interpretado como evidencia de diferenciación folicular. Algunos ejemplos de queratinización del CBC muestran metaplasia escamosa alrededor de los microquistes cornificados (10).

La variante queratósica de CBC puede ser indistinguible de un tricoepitelioma (3). Sin embargo estas lesiones pueden distinguirse del tricoepitelioma por la ausencia de formación de papilas pilosas abortivas, por la inusual presencia de retracción del estroma alrededor de las islas de células basaloides y por el predominio del componente epitelial sobre el estroma (10).

Un patrón retículoide de células basaloides puede combinarse con un estroma mucinoso puro para formar la variante **adenoide** del CBC, el cual en ocasiones semeja una formación glandular (3).

Es menos frecuente la diferenciación sebácea (3).

Si se correlaciona la clasificación clínica con la histológica, cabe afirmar que el CBC nódulo-ulcerativo y las lesiones del síndrome de CBC nevoide, el nevo basocelular unilateral lineal y el síndrome de Bazex, pueden ser diferenciados o indiferenciados, pero los otros 4 tipos -pigmentado, fibrosante, superficial y fibroepitelioma revelan diferenciación escasa o nula.

OTROS SUBTIPOS

CBC pigmentado

La melanina puede presentarse en todos los tipos de tumor excepto en el tipo morfea, sin embargo, es más frecuente en el CBC sólido (10).

La pigmentación en CBC puede estar presente en melanocitos dendríticos y macrófagos del estroma y puede dar aspecto clínico de melanoma. La hemosiderina también puede ser evidente (3).

El CBC superficial o epiteloma pagetoide de la literatura francesa, es una placa fibroepitelial que reemplaza a la dermis papilar de la piel sin invasión de la dermis reticular. Su componente epitelial está unido a la superficie inferior de la epidermis en múltiples lugares y puede reemplazar a la epidermis. La lesión se extiende en forma periférica como un anillo continuo mientras en el centro hay áreas de regresión (2); aparece como lóbulos basaloides aparentemente aislados que se proyectan del margen inferior de la epidermis, sin embargo, estos lóbulos están interconectados y generalmente no diferenciados; pero puede ser invasivo. Se acompaña de estroma fibrovascular delgado, con linfocitos e histiocitos por debajo del tumor (10).

A menudo existe dificultad para determinar el límite lateral de esta variante por lo que las recidivas son frecuentes.

El CBC ulcerado puede mostrar un alto crecimiento infiltrativo o menos frecuente ser base de una variante nódulo-quística. Es común encontrar elastosis solar (3).

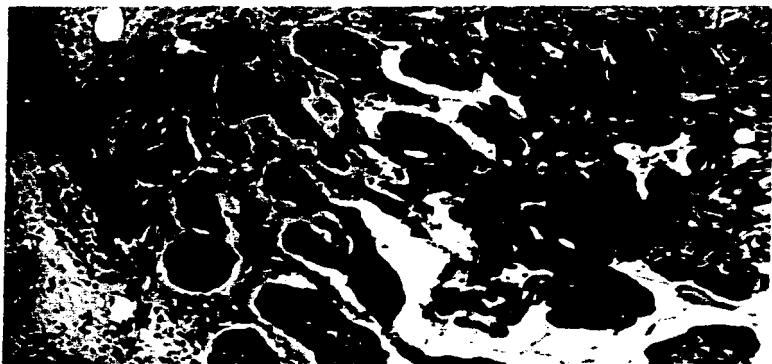
La actividad mitótica, apoptosis, pleomorfismo celular y células gigantes son observaciones frecuentes en CBC, pero no tienen significado pronóstico. El CBC pleomórfico es una variante rara en la cual un gran número de células gigantes multinucleadas y

mononucleadas son evidentes. La invaginación citoplasmática intranuclear puede estar presente y la inclusión basofílica y eosinofílica son características (3).

El **tumor fibroepitelial premaligno**, está unido al estroma con septos delgados en forma semejante al tumor adenoideo. Las células son pequeñas y grandes, semejantes al tricoepitelioma. En algunas lesiones, se presentan pequeñas células teñidas de oscuro que semejan células basaloides pequeñas, éstas pueden crecer y sustituir parte o todo el tumor preexistente. Es por esta razón que Pinkus lo designa tumor fibroepitelial premaligno (2).

Epitelioma Intraepidérmico

Jadassohn fue el primero en proponer el concepto de que el CBC puede crecer dentro de la epidermis sin invadir la dermis. La designación de formación de tumor intraepidérmico, se limita a las presencia de nidos o células únicas de características neoplásicas rodeadas completamente por queratinocitos epidérmicos. Esto es un contraste al carcinoma *in situ*, en el cual el área está limitada a la epidermis y está completamente reemplazada por células neoplásicas las cuales se extienden de la membrana basal a la superficie (2).



CBC sólido, donde se observan masas epitelomatosas sólidas formadas por células basaloides con palizada periférica y retracción del estroma.

1.3. EPIDEMIOLOGIA

El carcinoma basocelular es el cáncer más común que se presenta en los humanos. Representa el 75% de todos los tipos de neoplasias cutáneas.

Aunque se presenta más comúnmente en hombres, esta diferencia de sexo tiende a ser menos pronunciada en años recientes. Esto presumiblemente es el resultado de cambios en el vestir y el estilo de vida de la mujer lo cual se ve favorecido por depleción de la capa de ozono la cual filtra los rayos carcinógenos de luz ultravioleta B (10).

En ocasiones puede tener una incidencia familiar.

La prevalencia se incrementa en áreas expuestas a luz solar, sin embargo, en la raza blanca es el tumor más frecuente, independientemente de que el clima sea caluroso o no (1).

La Sociedad Americana del Cáncer estimó que en 1990 se diagnosticaron más de 600,000 casos de cáncer de piel y de ellos el 70 - 75% fueron CBC (4).

En la población general de los Estados Unidos, el promedio anual es de 191 nuevas lesiones por cada 100,000 personas blancas.

La incidencia varía con la edad y sexo; los hombres blancos tienen una incidencia mayor que las mujeres (247:180 CBC por cada 100,000 habitantes).

La incidencia se incrementa con la edad, siendo mayor a los 85 años de edad, con una cifra de 1528 por 100,000 hombres blancos y 781 por 100,000 mujeres blancas (5).

En México no existe una estadística general, sin embargo, en publicaciones aisladas se reporta una mayor frecuencia de presentación en mujeres (2:1).

Peniche en el Hospital General de México de la Secretaría de Salud reportó de 1958 a 1968 que el CBC correspondió al 71% de los tumores cutáneos malignos de la consulta dermatológica; y en 1984 el 64% de las lesiones malignas fueron CBC. En un estudio de 1426 casos, la topografía de predilección fue en áreas expuestas a luz solar, encontró que el 90% de las lesiones se localizaron por encima de la clavícula, predominando en cara, y de ésta, en la región centro facial. La nariz se afecta en un 35% de los casos, el párpado inferior en 23%, las mejillas en 15%, piel cabelluda en 0.9%, cuello en 1.9%, tronco en 2.6% y extremidades en 0.8% (11-14).

En el Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua (Orduña) durante 14 años se observaron 293 casos de CBC, lo que correspondió al 0.6% de las dermatosis totales; y en el período de 1970 a 1980 se revisaron 6727 estudios histopatológicos en donde el 9.6% correspondió a CBC; en este estudio se encontró que el 68.2% fueron mujeres (15).

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, en el período de enero de 1989 a diciembre de 1993 se revisaron 40,684 estudios histopatológicos de los cuales se obtuvo un total de 286 nuevos casos de pacientes con CBC.

No hubo predominio de sexo.

La frecuencia aumentó a partir de los 40 años con un pico mayor entre la sexta y séptima década de la vida. El 91.58% se presentó en mayores de 41 años.

Respecto a la topografía el 86.36% de los tumores se localizaron en cara y de estos el 31.03% en nariz, 12.06% en región infraorbitaria, 10.77% en mejillas, 3.87% en región supraorbitaria, 3.44% en labio superior y 6.46% en región frontal. En el tronco fue de 8.39%, en piel cabelluda 2.09%, en cuello 1.04% en las

extremidades inferiores 0.69%, en extremidades superiores 0.69% (15).

El CBC tiene predilección por el párpado inferior, lo que lo diferencia del carcinoma sebáceo que tiene preferencia por el párpado superior (16-17).

Puede afectar la cara anterior o posterior del tórax.

En vulva, el CBC representa 2-6% de los carcinomas de la vulva. Es muy raro en pene, escroto y periné (1, 18-21).

1.4. ETIOLOGIA

La etiología es desconocida, pero se plantea la existencia de factores carcinogénicos en la patogénesis, como son factores físicos (radiaciones ionizantes, radiaciones ultravioleta), factores químicos (arsénico), alteraciones inmunológicas, defectos genéticos y carcinógenos virales (1).

Los individuos que se queman fácilmente y se broncean poco tienen mayor posibilidad de desarrollar lesiones precancerosas y cancerosas. Los individuos negros presentan menos posibilidad de desarrollar CBC.

El efecto protector de la pigmentación de la piel está bien demostrado, ya que negros con albinismo, desarrollan cáncer de piel, elastosis solar, queratosis actínicas, CBC y Ca epidermoide en edad temprana.

La exposición solar se correlaciona mejor con cáncer epidermoide, por ejemplo, es más común en el labio inferior en tanto que el CBC es más frecuente en el labio superior.

El factor más común involucrado en la patogénesis del cáncer de piel es la luz ultravioleta (LUV).

Los que habitan en el Ecuador tienen mayor porcentaje de desarrollar cáncer de piel.

Las radiaciones ultravioletas (RU) más importantes en la carcinogénesis cutánea oscilan entre 290 y 320 nm (UVB). Los filtros solares con bloqueador de UVB, cuando se aplican a ratones albinos, disminuyen la incidencia de neoplasias cutáneas inducidas por RU. La pérdida de la capa de ozono, la cual filtra UVB, puede incrementar la incidencia de cáncer de piel.

Las RU mayores de 320 nm (UVA) son menos carcinogénicas aunque penetran en la dermis y originan elastosis solar.

Cuando se combina UVB y UVA son mucho más carcinogénicas que cuando se administran solas. La dosis acumulada de exposición solar en un período de 20 - 30 años, puede desarrollar tumores.

Black y cols. propusieron la teoría de que radiaciones ultravioletas generan un alfa-óxido derivado del colesterol, el cual es carcinogénico, sin embargo, se requieren de más estudios para apoyar esta teoría.

Se piensa que el daño al DNA epidérmico es el mecanismo primario que media la carcinogénesis. Así pacientes con xeroderma pigmentoso, un síndrome hereditario caracterizado por aparición temprana de cáncer múltiple de piel, es a menudo usado como un modelo de carcinogénesis por RU. Los pacientes con xeroderma pigmentoso carecen de la capacidad para reparar DNA dañado por radiación ultravioleta.

Los rayos X, juegan un papel en el desarrollo de CBC y Ca epidermoide. La latencia para desarrollar cáncer es larga. No se ha determinado la cantidad mínima de exposición necesaria para el desarrollo de cáncer, pero se ha sugerido una dosis de 1000 rads o 3000 REMs.

Se ha reportado el papel del arsénico en la carcinogénesis cutánea y visceral; sin embargo no existe un modelo no animal que haga la correlación entre nivel de arsénico en los tejidos, grado de exposición al arsénico y la presencia o ausencia de tumores relacionados con arsénico.

Se han reportado casos de CBC y Ca epidemoide relacionado con mostaza nitrogenada, siendo la piel de los genitales el área más susceptible (10).

1.5. HISTOGENESIS Y PATOGENESIS

Diversos estudios intentan determinar el sitio histológico que da origen al CBC. Zackhelm mostró que el CBC se desarrolla de la epidermis y de las capas perifolliculares. No existen evidencias sobre el origen en glándulas ecrinas. El debate de un origen unicéntrico contra un origen multicéntrico se inclina en favor del primero y esto se ha comprobado a través de la reconstrucción tridimensional con un sistema computarizado (17).

Se han propuesto muchas teorías sobre el origen del CBC. Estas incluyen:

- 1) Células basales de la epidermis.
- 2) Células basales de la epidermis y ocasionalmente células del infundíbulo del folículo piloso.
- 3) Células germinales epiteliales.
- 4) Células epiteliales pluripotenciales en la capa basal que persisten a través de la vida.
- 5) Células de la unidad pilosebácea y
- 6) Células de otros anexos (10).

Hasta la fecha la histogénesis del CBC es incierta; la detección bioquímica de la queratina 17 (K17), una queratina que

Inicialmente se pensaba que era específica de la unidad pilosebácea, aunado al patrón morfológico de diferenciación del CBC apoyan que deriva de los anexos de la piel (22).

Para entender la participación de la K17, es necesario hacer una revisión sobre cuáles son las queratinas que se expresan en piel normal, esto a través de un panel de anticuerpos específicos contra diferentes queratinas y hacer una comparación con el patrón de expresión de queratinas en CBC. Tratando de identificar cuáles son las queratinas que se comparten y cuales difieren.

1.5.1. QUERATINAS

El citoesqueleto de las células de mamíferos está compuesto de 3 sistemas de filamentos: microfilamentos (6 nm), filamentos intermedios (8-10 nm) y microtúbulos (25 nm).

Las queratínas (K) son miembros de los filamentos intermedios (tabla 1) y consisten de 30 cadenas proteicas diferentes, 20 queratínas de epitelios y 10 queratínas del pelo.

La clasificación de Moll y colaboradores divide a las queratínas de acuerdo a su peso molecular y punto isoeléctrico, así las queratínas se subdividen en tipo I o ácidas y tipo II o neutro-básicas (tabla 2 y figura 1).

Como regla general, las queratínas epiteliales se coexpresan en pares, una de cada grupo (23).

Las queratínas son la estructura proteica mayor de todas las células epidérmicas, incluyendo a los queratinocitos (24) y su expresión varía con el patrón de diferenciación del epitelio escamoso estratificado (25).

En la piel del feto de 15 semanas en el estrato germinativo se expresan: K5/K14, K4, K8, K19; en el estrato intermedio: K1/K10, K4/K13 y en el peridermo: K4/K13, K8/K18, K1 (figura 2)

En la piel adulta en la capa basal se expresan : K5/K14 y en el estrato suprabasal K1/K10 (fig. 3, tabla 3)

Las alteraciones en el recambio epidérmico alteran el PEK, así en estados de hiperproliferación epidérmica como es el caso de la psoriasis, se sustituyen las K1 y K10 por las K6 y K16.

Las diferencias de expresión de los polipéptidos de queratinas depende de múltiples factores: tipo celular, tipo de tejido, estadio del desarrollo embrionario, grado de diferenciación y enfermedad.

Los polipéptidos de queratinas pertenecen a los filamentos intermedios o tonofilamentos. Están formados por un dominio central que consiste de una secuencia de 310 amino ácidos, constituido por 4 segmentos: 1A, 1B, 2A y 2B, está flanqueado por dos dominios no helicoidales (fig. 4); el dominio central está

relacionado con la formación de queratinas y los dominios terminales son necesarios para el ensamble y estabilización (23).

La expresión de proteínas del citoesqueleto depende del estado de diferenciación del tejido. Se ha reportado que la K10, K11 e involucrina están relacionadas con el estado de diferenciación de la célula. En los estados de displasia de mucosa oral se mostró una correlación inversa. El análisis estadístico mostró correlación negativa entre la diferenciación de las células espinosas superiores y el estado de progresión del tumor. Por lo que se considera que esas proteínas son útiles como marcadores de carcinogénesis epitelial (26)

Así también se ha encontrado que el PEK en queratinocitos normales es similar al PEK en carcinoma epidermoide bien diferenciado, pero el PEK cambia durante la transformación a malignidad (27-29).

En el cáncer de mama humano, en las K relacionadas a hiperproliferación y especificidad a células basales, se ha encontrado que varios anticuerpos antiqueratina 14 están presentes en las capas basal y mioepitelial, aunque también se

identificó tinción en algunas células de los conductos. Resultados similares se encontraron para el anticuerpo antiqueratina 17 (30).

Se ha investigado el PEK en el carcinoma de células transicionales metastásicas del tracto urinario y se encontró un aumento en la expresión de K8 y K18 en las células tumorales en la interfase con el estroma peritumoral y la K13 se relacionó con tumores metastásicos (31).

El acantoma de células claras no se ha definido si es una neoplasia benigna o una dermatosis reactiva inespecífica. Si es una neoplasia, se desconoce su origen. Por lo que se realizaron técnicas de inmunohistoquímica para determinar el PEK y se encontró un patrón similar al de la psoriasis, liquen plano y lupus eritematoso discoide, y en base a ello se especula que es una forma localizada de dermatosis inflamatoria más que una neoplasia (32).

En términos generales los cambios de malignidad incluyen pérdida de K1 y K10, que son específicas de diferenciación, expansión de epítopes de células basales e inapropiada expresión de queratinas de epitelios simples (K8, K18 y K19) en carcinoma

epidermoide. Esta expresión tardía de K8 y K18 contrasta con la expresión temprana de K17 en lesiones displásicas. La K17 es suprabasal en lesiones hiperproliferativas incluyendo verrugas benignas, pero su expresión es mayor en epidermis transformadas a malignas (33).

Otros estudios en diferentes tumores (34-37) y otras dermatosis (38), intentan identificar el PEK, con la finalidad de establecer un pronóstico temprano.

En la búsqueda del PEK en diferentes lesiones se ha concluido que la expresión de queratinas es un marcador fenotípico del estado de diferenciación o transformación maligna y que los PEK no son específicos para ninguna lesión premaligna o maligna en particular. (39)

Un caso especial corresponde a la K19, que tiene una distribución inusual en los tejidos ya que en circunstancias normales no se observa. Sin embargo recientemente se reportó la presencia de K19 en células basales de la vaina externa del folículo piloso y en la epidermis del pezón (40).

Se han realizado estudios sobre citoqueratinas en la regeneración de epidermis humana, a través de la formación de ampollas por succión y realizándose biopsia en diferentes días de la reepitelización; y se encontró que la K10 fue negativa en el 4° y 5° día y positiva al 9° día por lo que se reconoce como un marcador de diferenciación de la epidermis.

La epidermis suprabasal en el día 4° y 5° expresó K14, K16 y K18, las cuales están relacionadas con estados de hiperproliferación e inmadurez de la epidermis y posteriormente fueron negativas. Sin embargo, son necesarios estudios en condiciones displásicas y alteraciones genéticas en donde las condiciones de cicatrización de heridas esté alterada para hacer un estudio comparativo (41).

Se han realizado estudios para identificar el PEK en CBC y uno de los estudios más importantes es el realizado en Londres en 15 pacientes con CBC y los resultados se muestran en la tabla 4. La demostración de K5 y 14 en el tumor apoyan el origen de células basales en el CBC, aunque hay diferencia en el reconocimiento de epitopos. Las K1 y K10 no siempre están presentes. Las queratinas 6 y 16 se asocian a recambio celular acelerado como se observa en estados de hiperproliferación epidérmica y en este estudio se expresó con un patrón en parches en el tumor. La K17 se expresó

en todos los casos y confirma el origen foliular del CBC. La expresión variable de K19 (4/15) y K7 (3/15) confirman los hallazgos previos. Las K8 y K18 fueron negativas en este estudio; éstas queratinas son características de epitelios simples y aunque están presentes en las células de Merkel, no se han encontrado en queratinocitos maduros. Concluyéndose que se requiere de ampliar la muestra del estudio para tener resultados estadísticamente significativos. (22).

1.5.2. INMUNOPEROXIDASA

La Inmunoperoxidasa continua siendo un auxiliar de diagnóstico dermatopatológico importante.

La Inmunohistoquímica involucra el uso de métodos inmunológicos simples para identificar y localizar características de células no visibles con métodos de rutina. El papel de la Inmunohistoquímica en el diagnóstico dermatopatológico es ayudar a clasificar el tipo de tejido o célula de origen.

Es una técnica para localización de antígenos a través del uso de anticuerpos específicos. Los anticuerpos son glicoproteínas que son desarrollados contra antígeno o antígenos específicos y se unen éste en forma directa con gran afinidad. Los anticuerpos pueden ser monoclonales o policlonales y ellos difieren en su espectro de especificidad y afinidad de unión. Así un anticuerpo monoclonal reacciona con solo un epítope y es menos sensible pero altamente específico.

En forma simplista, la Inmunohistoquímica es un método indirecto por el cual los anticuerpos se unen a antígenos presentes en los tejidos, se deja incubar la reacción y se aplica un

anticuerpo secundario a partir de peroxidasa para amplificar la reacción y posteriormente se revela con un cromógeno que puede ser diaminobenzidina (42).

La citoquímica de queratinas en CBC como parte de la inmunohistoquímica aplicada, aunada a la búsqueda de antígenos específicos ayuda a investigar el patrón de expresión de queratinas en CBC (tabla 5) (22)

Se han publicado varios estudios en busca del patrón de expresión de queratinas en CBC, sin embargo existe controversia entre ellos (24).

Una explicación de esta controversia es que la mayoría de estos estudios son métodos bioquímicos y que tienen bajo porcentaje de especificidad.

Con el desarrollo de anticuerpos monoclonales específicos para polipéptidos de queratinas individuales se realizan estudios *in situ* para detallar el patrón de diferenciación e histogénesis de población celular en el tejido tumoral (22), lo que permite un mayor conocimiento de la expresión de queratinas y su relación con el CBC.

1.6. TRATAMIENTO

El tratamiento del CBC depende de las condiciones del paciente y de

las características propias de cada tumor.

La edad y el estado general del paciente deben tomarse en cuenta antes de iniciar un tratamiento. El sitio, el tamaño y el tipo histológico son criterios a considerar en la elección del método terapéutico, por lo que siempre se recomienda una biopsia preliminar.

Las alternativas terapéuticas son curetaje y electrodesecación, curetaje y crioterapia, cirugía excisional, cirugía de Mohs, radioterapia, quimioterapia, 5 fluoruracilo (5-FU) tópico, isotretinoína tópica e Interferón intralesional (1), aunque algunos de estos tratamientos están fuera de uso.

CURETAJE Y ELECTRODESECACION.

Se debe utilizar curetas de diferentes tamaños y dejar un margen de 1-2 mm de piel normal, seguido de electrodesecación del área.

Es un método que se utiliza en CBC superficial, con efectividad del 97% y recidivas en 6% de los pacientes.

El curetaje como monoterapia se ha reportado con 91.5% de curación en 5 años de seguimiento.

La electrodesecación está indicada en CBC nodular menor de 1 cm y en CBC nodular mayor de 1 cm combinándola con curetaje.

CURETAJE Y CRIOCIRUGIA

La criocirugía con nitrógeno líquido produce destrucción celular selectiva. Es un método efectivo si se tiene el control adecuado de la penetración y la temperatura alcanzada que en términos generales debe ser de -60 °C. Se indica en CBC nodular de 2 cm y CBC superficial.

Para el CBC menor de 3 mm de profundidad se puede utilizar -24 a -30 °C en la base del tumor y con ello se logra la destrucción del tumor con buenos resultados cosméticos con 95 - 97% de curación a 10 años.

El inconveniente es la falta de control de márgenes y la cicatrización retardada.

CIRUGIA EXCISIONAL

Es el método más útil y eficaz para el tratamiento siempre y cuando las condiciones del paciente y topografía del tumor lo permitan. Se prefiere por sus buenos resultados cosméticos, rápida cicatrización y control adecuado de los márgenes.

La reparación de la herida después de la excisión del tumor puede ser con cierre primario, colgajos o injertos locales.

CIRUGIA DE MOHS

Descrita en 1941 por Mohs. Consiste en resecciones quirúrgicas secuenciales. Cada espécimen se congela y se hacen cortes con el criostato y se tiñen para hacer una evaluación transoperatoria y si es necesario hacer cortes secuenciales de los bordes. La reparación se realiza con cierre primario, injerto o cierre por segunda intención.

Está indicada en CBC que requiere un control estricto de los márgenes por la topografía del tumor, CBC infiltrante, CBC recidivante, CBC morfeico y CBC ulcerado.

RADIOTERAPIA

Está indicada en lesiones difíciles de reconstruir, como el borde palpebral, ala nasal, tumores de dimensiones que comprometan una región y en personas de edad avanzada y/o con algunas enfermedades sistémicas .

Se contraindica en lesiones que han invadido hueso y/o cartílago.

Las fallas de tratamiento son por falta de radiación en la periferia del tumor, radiación insuficiente, penetración insuficiente y dosis total insuficiente (10, 46).

La radioterapia en 61 pacientes con CBC recidivante la remisión para tumores de 0.5 - 1.0 cm fue de 96% contra 81% de tumores de más de 1.0 cm. Los resultados estéticos fueron excelentes y las complicaciones se presentaron sólo en dos pacientes por lo que se plantea que la radioterapia es un método efectivo en el tratamiento del CBC recidivante (44).

QUIMIOTERAPIA

La utilización del tratamiento combinado con cisplatino, doxorubicina y radiación es empleada en CBC irreseccable y enfermedad avanzada.

5 FU

Indicado en CBC superficial.

Peniche y cols. emplearon 5 FU en 43 pacientes con CBC con una curación clínica e histológica en 65% de ellos.

INTERFERON INTRALESIONAL

Grenway y cols. emplearon Interferón alfa 2 Intralesional en 8 pacientes con CBC con remisión completa en 100% de los casos. Sin embargo este estudio es preliminar y se requiere de ampliar la muestra para obtener resultados estadísticamente significativos.

1.7. PRONOSTICO

La involución espontánea de tumores se reportó en el pasado. La mayoría de los estudios de este fenómeno es en tumores cutáneos, principalmente en melanoma, pero pocos son los estudios en CBC, aunque Madsen incluye este concepto en su teoría del origen unicéntrico del CBC multifocal.

En un estudio de inmunohistoquímica se examinaron 45 CBC y se identificó el fenotipo celular y el estado de activación de las células infiltrantes; se encontró un incremento significativo en el número de CD3+ y CD4- en el tumor en involución en comparación con el tumor sin involución, así también un incremento en la expresión del receptor de interleucina 2 (un marcador de la activación temprana de células T). Y no hubo diferencias significativas en el complejo mayor de histocompatibilidad clase II, DC1 o macrófagos. Este estudio sugiere que la activación de CD4+ es importante en la involución de CBC (45).

El CBC tiene un potencial metastásico bajo. La recidiva local es un problema significativo con un porcentaje reportado de 10.1% en casos tratados por excisión quirúrgica, y 8.7% con todos los demás tratamientos. La mayoría de las recidivas aparecen dentro de los 3 primeros años siguientes al tratamiento previo, pero 7.2 - 18% recidivan después de los 5 años. La cirugía de Mohs ofrece menor porcentaje de recidivas. Sin embargo solo 42% de los CBC con células tumorales en el borde quirúrgico recidivan y 33 - 45% de los casos tratados con curetaje y electrodesecación son positivos a células tumorales. El tratamiento del CBC recidivante es más difícil y menos efectivo que el tratamiento del tumor primario, con un incremento en el número de CBC que recidivan en el segundo tratamiento (46).

Las metástasis tienen una incidencia de 0.0028 - 0.55%. Son comunes en hombres y el promedio de edad es a los 45 años, a diferencia de los tumores no metastásicos que se presentan en promedio a los 61 años de edad. La mayoría de los tumores se localizan en piel cabelluda, oreja y cuello y pueden ser antecedente de radioterapia previa por una dermatosis secundaria o radiación previa no satisfactoria en el tratamiento de neoplasias. La mayoría de los tumores son grandes y a menudo

Invasivos. El sitio más común de metástasis son ganglios linfáticos (65%), pulmón (34%) y hueso (18.5%) (3).

Se han identificado diferentes anomalías genéticas como dato esporádico en la recidiva de CBC, por ejemplo, mutaciones de gen p53, pérdida de alelos del cromosoma 9, pero es poco conocido en relación entre los diferentes eventos genéticos y la agresividad del tumor. Sin embargo se establece un valor pronóstico con el antígeno KI67 (antígeno asociado a proliferación) ya que cuando es positivo existe mayor posibilidad de recidiva (46).

CAPITULO 2

**CITOQUIMICA DE QUERATINAS EN CARCINOMA
BASOCELULAR**

2.1. JUSTIFICACION

CONOCER CUAL ES EL PATRON DE EXPRESION DE QUERATINAS EN CARCINOMA BASOCELULAR EN POBLACION MEXICANA YA QUE LOS ESTUDIOS REALIZADOS PREVIAMENTE SON EN POBLACION ANGLOSAJONA.

2.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿CUALES SON LAS QUERATINAS QUE SE EXPRESAN EN EL CARCINOMA BASOCELULAR EN POBLACION MEXICANA?

2.3. OBJETIVO

CONOCER CUALES SON LAS QUERATINAS QUE SE EXPRESAN EN EL CARCINOMA BASOCELULAR EN POBLACION MEXICANA

2.4. MATERIAL Y METODOS

2.4.1. DISEÑO

Estudio transversal, descriptivo, prospectivo, observacional.

2.4.2. UNIVERSO DE TRABAJO

Biopsias de piel de 10 pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular del Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades y del Servicio de Dermato-Oncología del Hospital General de México.

2.4.3. DESCRIPCION DE VARIABLES

I. SEGUN LA METODOLOGIA

- a) Independiente: carcinoma basocelular
- b) Dependiente: expresión de queratinas

II. DESCRIPCION OPERATIVA

- a) El CBC es una neoplasia en la que se hará el diagnóstico por clínica y se corroborará con un estudio histopatológico.
- b) Las queratinas son proteínas de la epidermis que en condiciones normales se expresan como K5 y K14 en la capa basal y K1 y K10 en las capas superficiales. Estas queratinas se determinarán con un método cualitativo a través de un panel de anticuerpos monoclonales donados por la Profesora Leigh.

2.4.4. SELECCION DE LA MUESTRA

a) Determinar el patrón de queratinas en pacientes con CBC a los cuales se les realizó biopsia de piel.

2.4.5. CRITERIOS DE SELECCION

a) Inclusión: biopsia de piel congelada de pacientes con diagnóstico de CBC, mayores de 18 años de ambos sexos y que deseen participar en el estudio .

b) No Inclusión: biopsias de piel de pacientes con diagnóstico de CBC incluida en parafina.

2.4.6. PROCEDIMIENTOS

A pacientes de los Servicios participantes con diagnóstico clínico de CBC, corroborado con estudio histopatológico con tinción de hematoxilina-eosina, con consentimiento por escrito, se les tomó biopsia de piel del CBC la cual se congeló y se hicieron cortes con criostato y se aplicó panel de anticuerpos monoclonales contra queratinas específicas (tabla 6) con la técnica descrita en el anexo 1.

2.4.7. ANALISIS ESTADISTICO

Las laminillas fueron revisadas por 2 observadores calculándose coeficiente kappa y se realizó estadística descriptiva a través de tabla de frecuencia y porcentajes.

2.5. RESULTADOS

2.5.1 DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

SEXO: 7 hombres (70%)
3 mujeres (30%) (gráfica 1)

EDAD: 34, 47, 55, 63, 70, 75, 76, 77, 80, 88
(años) (gráfica 2)

2.5.2 TIEMPO DE EVOLUCION DEL CBC

2 meses, 1, 1, 4, 6, 10, 10, 11, 12, 20 años

(gráfica 3)

2.5.3. TIPOS DE CBC

8 CBC sólido, uno de estos fue CBC recidivante en paciente con xeroderma pigmentoso.

2 CBC pigmentado (gráfica 4)

2.5.4. TRATAMIENTOS PREVIOS

Solo el paciente con xeroderma pigmentoso con CBC recidivante había recibido tratamiento con radioterapia.

2.5.5. CITOQUERATINAS

QUERATINAS POSITIVAS	NUMERO DE CASOS
14	2
1/10	3
6	3
7	3
8	2
19	3

K14 fue positiva en epidermis (2), en el tumor (2), folículos piloso (1) y glándulas sebáceas (1)

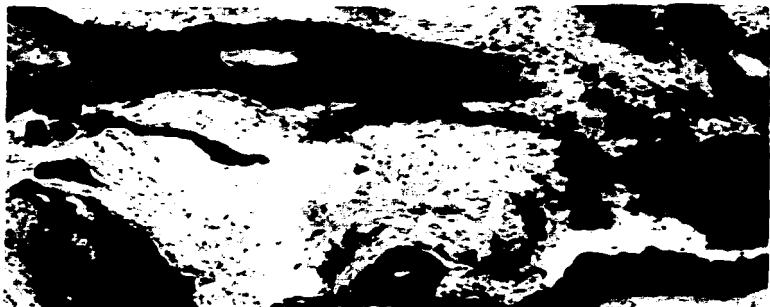
K1/K10 positiva en epidermis

K6/K7/K8 positiva en el tumor y en epidermis

K19 positiva en capa basal de epidermis y en el tumor



Anticuerpos antiqueratina 1 positivos en el tumor y epidermis



Anticuerpos antiqueratina 14 positivos en capa basal, folículo piloso, glándula sebácea y capa basal.

CAPITULO 3

DISCUSION Y CONCLUSIONES

3.1. DISCUSION

De los resultados obtenidos, la variable sexo fue diferente a lo publicado, ya que el 70% de los pacientes fueron hombres, sin embargo esto puede explicarse por el tamaño de la muestra.

La variable tiempo de evolución está de acuerdo a lo publicado, que varía de meses hasta años.

El tipo histológico CBC sólido, fue el más frecuente y está de acuerdo a lo publicado.

Solo un caso fue recidivante, sin embargo, por el tamaño de la muestra esto no es significativo.

Con respecto a la expresión de queratinas, la K14 fue positiva en el tumor, epidermis, folículo piloso y glándulas sebáceas, igual a lo publicado. Las queratinas K1, K10 y K19 se expresaron en epidermis y en el tumor en los 3 casos a diferencia de lo publicado en donde se reportan como negativas en el tumor. las K6, K7 y K8 se expresaron en el tumor y en epidermis en forma semejante a lo reportado en la literatura.

3.2. CONCLUSIONES

1. El patrón de expresión de queratinas en CBC en nuestra población es semejante en algunas de las queratinas investigadas, sin embargo, es necesario aumentar el tamaño de la muestra para que tenga un valor estadísticamente significativo.
2. Para que las otras variables tengan valor estadístico se requiere incrementar el tamaño de la muestra.

TABLA 1. FILAMENTOS INTERMEDIOS

TIPO	NOMBRE
I	Queratinas ácidas
II	Queratinas neutro-básicas
III	Vimentina Desmina Proteína ácida glial-fibrilar Periferina
IV	Neurofilamentos alfa Internexina
V	Lámina nuclear
VI	Nestina

TABLA 2. CLASIFICACION DE QUERATINAS

TIPO I: ACIDAS

K10

K12

K13

K14, K15

K16

K17

K18

K19

K20

TIPO II: NEUTRO-BASICAS

K1, K2

K3

K4

K5

K6

K7

K8

K8

K8

TABLA 3. QUERATINAS EN PIEL NORMAL

LHK1	K1	QUERATINOCITO SUPRABASAL
LHK6B	K6	QUERATINOCITO, ACROCIRINGIO
LH2	K10	QUERATINOCITO SUPRABASAL
LL0025	K16	HIPERPROLIFERACION SUPRABASAL
LHK15	K15	SUPRABASAL
E3	K17	FOLICULO PILOSO, GLANDULA SEBACEA, VAINA RADICULAR EXTERNA POR ABAJO DE LA INSERCIÓN DE LA GLANDULA
LP2K	K19	GLANDULAS ECRINAS
LL001	K14	TODA LA EPIDERMIS

TABLA 4. QUERATINAS EN CBC

RESULTADOS DEL ESTUDIO REALIZADO EN LONDRES

QUERATINAS POSITIVAS	NUMERO DE CASOS
5/14	15
1/10	0
6/16	4
17	15
19	4
7	3
4/13/12	0
8/18	0

TABLA 5. QUERATINAS EN CARCINOMA BASOCELULAR

LHK1	K1	NEGATIVA Y POSITIVA SUPRABASAL DE PIEL PERILESIONAL (CONTROL INTERNO)
LHK6B	K6	NEGATIVA
LH2	K10	NEGATIVA
LL0025	K16	NEGATIVA EN CBC Y POSITIVA EN EPIDERMIS NORMAL
LHK15	K15	NEGATIVA
E3	K17	FUERTEMENTE POSITIVA EN TODO EL TUMOR
LP2K	K19	TINCION EN PARCHES Y DIFERENCIACION FOLICULAR
LL001	K14	POSITIVA EN CBC, EPIDERMIS INTERFOLICULAR

LLO20	K6	AUSENTE Y EN PARCHES EN CBC, POSITIVA EN EPIDERMIS NORMAL
LH8	K14	CELULAS BASALES, NEGATIVA EN CBC, POSITIVA EN CELULAS INTERFOLICULARES Y PIEL NORMAL
LP1K	K7	TINCION EN PARCHES
LE41	K8	NEGATIVA EN TODAS, POSITIVA EN CELULAS SECRETORIAS DE GLANDULAS SUDORIPARAS. CONTROL INTERNO POSITIVO
LLO17	K1	NEGATIVA EN EL TUMOR, CONTROL INTERNO

**TABLA 6. ANTICUERPOS
EMPLEADOS**

MONOCLONALES

ANTIQUERATINA

am K14

am K1

am K10

am K6

am K16

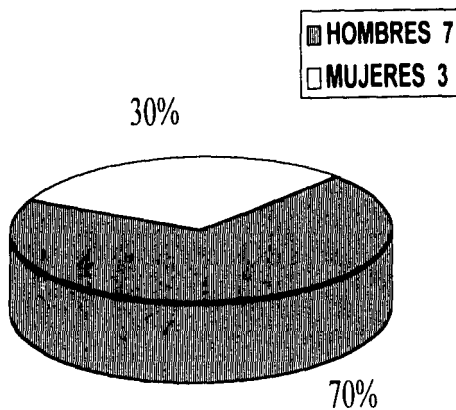
am K7

am K8

am K19

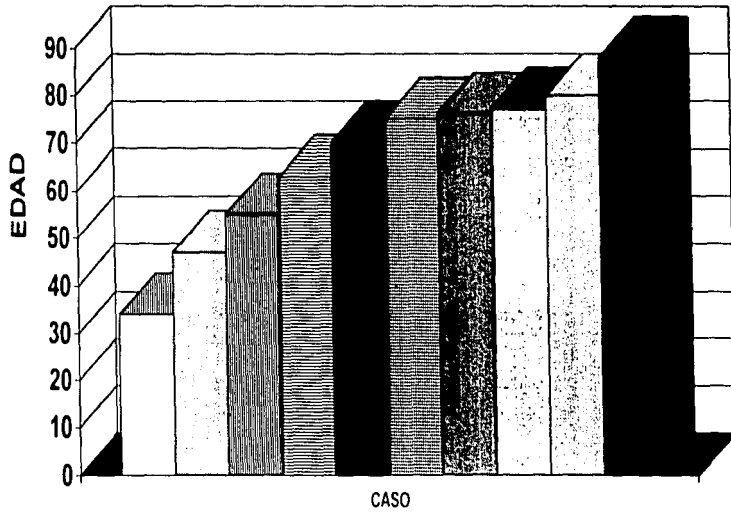
SEXO

Gráfica 1



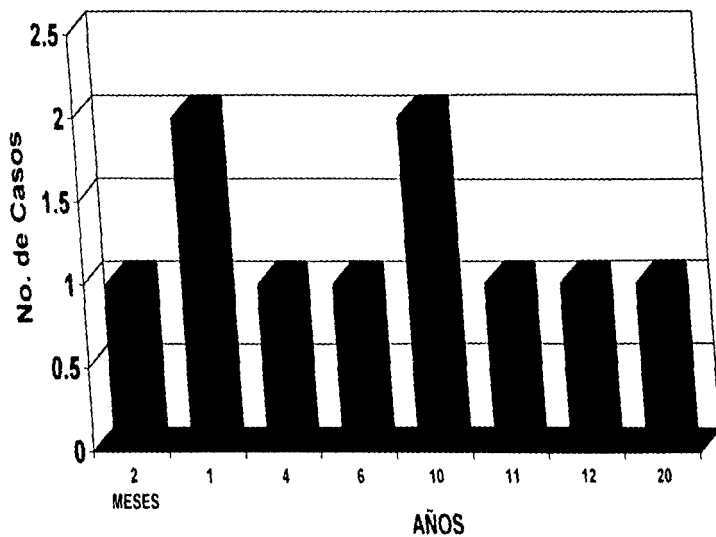
EDAD

Gráfica 2.



EVOLUCION DEL CBC

Gráfica 3.



Gráfica 4.

TIPOS DE CBC

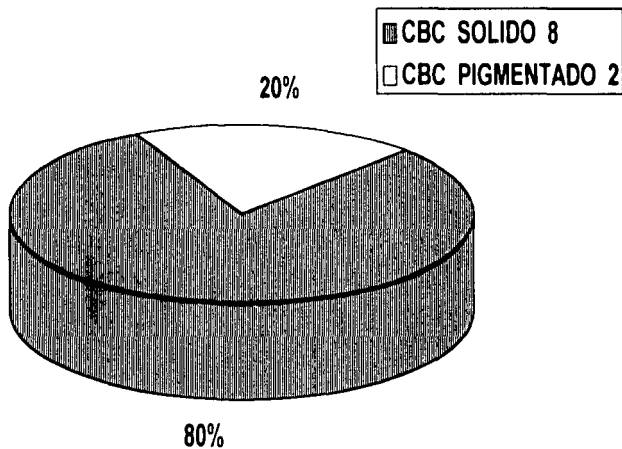


Figura 1.

PATRON DE EXPRESION DE QUERATINAS EN PIEL NORMAL

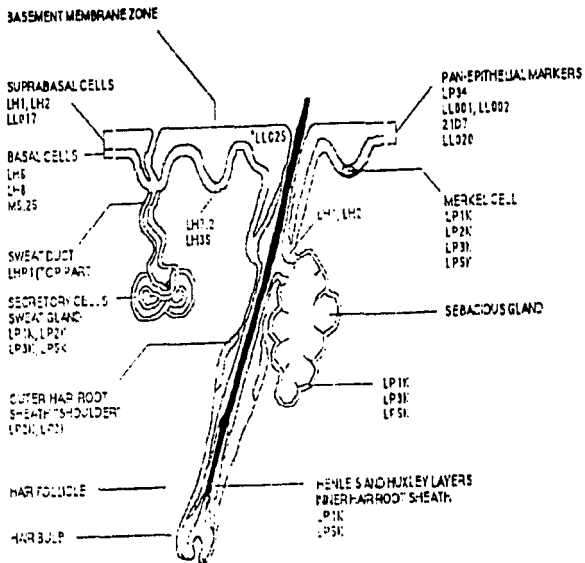


Figura 2.
EXPRESION DE QUERATINAS
15 SEMANAS DE GESTACION

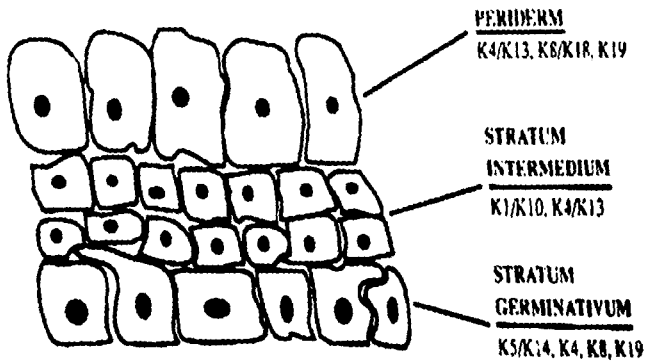


Figura 3.

EXPRESION DE QUERATINAS EN PIEL ADULTA

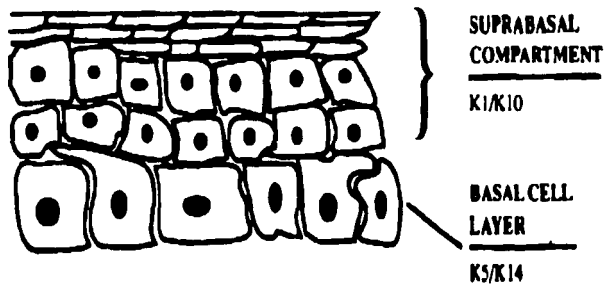
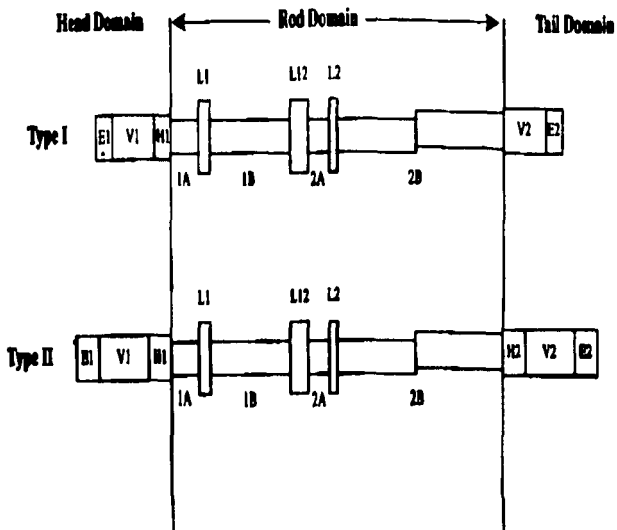


Figura 4.

POLIPEPTIDOS DE QUERATINAS



ANEXO 1
INMUNOHISTOQUIMICA
TECNICA DE 2 CAPAS

1. Hacer cortes de 5-6 micras en criostato y colocar en laminillas previamente tratadas con APES (3-aminopropiltrietoxisilano).

Secar a temperatura ambiente por lo menos una hora antes de teñir o guardar en una caja a -70 °C. No congelar y descongelar porque se daña la pieza.

2. Descongelar a temperatura ambiente y fijar en acetona al 100% a 4 °C durante 5 minutos. Secar durante 10 minutos.

3. Añadir 50-100 microlitros del anticuerpo primario a una dilución apropiada. Los anticuerpos que tenemos tienen la dilución apropiada por lo que se usan netos.

4. Incubar en cámara húmeda a temperatura ambiente toda la noche o por dos horas.

5. Retirar el anticuerpo.
6. Lavar con PBS, 3 recambios de 5 minutos cada uno.
7. Añadir 50-100 microlitros del segundo anticuerpo: rabbit-antimouse peroxidase 1:100, dilución hecha en PBS o "Magi Mix" (suero fetal bovino 10% y azida de sodio 0.02%)
8. Incubar en cámara húmeda a temperatura ambiente por una hora.
9. Repetir paso 5 y 6
10. Revelado: cromógeno DAB-3'-tetracloruro de diaminobenzidina
 - a) disolver 0.1 g DAB en 200 ml PBS
 - b) añadir 0.2 ml peróxido de hidrógeno 33%
 - c) mezclar y filtrar si es necesario. Sumergir las laminillas en la solución por 3-10 minutos (hasta que cambie de color)
 - d) lavar con agua destilada para detener la reacción
11. Contratinción con hematoxilina
 - a) hematoxilina, 1-3 minutos
 - b) lavar con agua

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- c) alcohol ácido, inmediato
 - d) lavar con agua
 - e) carbonato de litio, 2 minutos
 - f) lavar con agua
 - g) alcohol 96, 1 minuto
 - h) alcohol absoluto, 1 minuto
 - i) xilol, 1 minuto
12. Agregar una gota de resina y colocar el cubreobjetos
13. Observar al microscopio

BIBLIOGRAFIA

1. Mackle R. Epidermal skin tumours en Rook et al:Textbook of dermatology. 5ª de. Blackwell Scientific Publications 1993.
2. Basal Cell Epithelioma en Amir H. Menregan: Pinkus guide to dermatohistopathology. 4ª de. Appleton-century-crofts. Norwalk, Connecticut. P 509.
3. Basal cell carcinoma en Phillip H Mckee: Pathology of the skin with clinical correlations. 2ª de. Mosby-Wolfe. 1996 Barcelona España p 15.32
4. Grinwood RE. Immune response to basal cell and squamous cell carcinomas en Dekker DA: Immune mechanisms in cutaneous disease. p 789.
5. Nahass, G, Blauvelt A, Leonardi C et al; basal cell carcinoma of the scrotum. J Am Acad Dermatol 1992;26:574-8

6. Marghoob A, Kopf A, Bart R et al: Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1993;28:22-8
7. Epitelioma de células basales en Lever WF: Histopatología de la piel 7ª de. Editorial Inter-Médica Buenos Aires República de Argentina p 582
8. Synkowsk DR, Schster P y Orlando JC: The immunobiology of basal cell carcinoma: an *in situ* monoclonal antibody study. Br J Dermatol 1985;113:441-446
9. Hunt MJ, Halliday GM, Weedon D et al: Regression in basal cell carcinoma: an immunohistochemical analysis. Br J Dermatol 1994;130:1-8
10. Lang PG y Maize JC: Basal cell carcinoma en Fridman RJ: Cancer of the skin, WB Saunders Company 1991; p 35
11. Peniche J. Tumores de la piel en Saul A: Lecciones de dermatología. Ed Fco Méndez Cervantes DF 1990, 560-592

12. Peniche J. Algunos aspectos epidemiológicos de cáncer cutáneo en México. Memorias del V Congreso Mexicano de Dermatología 1979;401-408

13. Peniche J. Cáncer cutáneo. Rev Mex Dermatol 1980;13:241-56

14. Peniche J. Cáncer de la piel, diagnóstico precoz. Rev Mex del Hospital General de México 1985;47:543-545

15. Bautista HA: Epiteloma basocelular en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. Estudio retrospectivo. Tesis de postgrado UNAM 1994

16. Miller S et al: Biology of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1991 (I); 24:1-13

17. Miller S et al: Biology of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1991 (II);24:161-175

18. Driban E. Basaliomas de localización infrecuente. Rev Argentina de Dermatol 1968;2:114-19

19. Anda G et al. Epiteliomas basocelulares de los miembros. Med Cut ILA, 1984;12:390-94

20. Simonsen E et al. Basal cell carcinoma of the vulva. Acta Obstet Gynecol Scand. 1995;64:231-234

21. Rudolph R. Subungueal basal cell carcinoma presenting as longitudinal melanocychia. J Am Acad Dermatol 1987;16:229-233

22. Markey AC et al. Keratin expression in basal cell carcinoma. Br J Dermatol 1992;26:154-160

23. Smack AP et al. Keratin and keratinization. J Am Acad Dermatol 1994;30:85-102

24. Moll R et al. The catalog of human cytokeratins patterns of expression in normal epithelial, tumours and cultured cells. Cell 1982;31:11-24

25. Clasificación de epitelios humanos: Lab Invest 1985;52:234-56

26. Kannan S, Balaram P, Chandran GJ. alterations in expression of terminal differentiation markers of keratinocytes during oral carcinogenesis. *Pathobiology* 1994;62:127:33

27. Fusening EN, Breitskreutz D, Bookamp P et al. Differentiation and tumor progression recent results, *Cancer Res* 1995;139s:1-19

28. Suo Z, Holm R y Nesland JM. Squamous cell carcinomas. An immunohistochemical study of cytokeratins and involucrin in primary and metastatic tumours. *Histopatology* 1993;23:45-54

29. Watanabe S, Ichikawa E, Takahashi H y Otsuka F. Changes of cytokeratin and involucrin expression in squamous cell carcinomas of the skin during progression to malignancy. *Br J Dermatol* 1995;132:730-739

30. Wetzels R, Kuijpers H, Lane E et al. Basal cell-specific and hyperproliferation-related keratins in human breast cancer. *Am J Pathol* 1991,138:751-763

- 31. Schaafsma H, Ramaekers R, van Juljen G et al. Cytokeratin expression patterns in metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. Am J Pathol 1991;139:1389-1400**
- 32. Ohnishi T y Watanabe S. Immunohistochemical characterization of keratin expression in clear cell acanthoma. Br J Dermatol 1995;133:186-193**
- 33. Proby C, Churchill L, Purkis P et al. Keratin 17 expression as a marker for epithelial transformation in viral warts. Am J Pathol 1993;143:1667-1678**
- 34. Malecha MJ, Miettinen M. Expression of keratin 13 in human epithelial neoplasma. Wirschows-Arch A Pathol Anat Histopathol 1991;418:249-54**
- 35. Ramaekers F, van Niekerk C, Poels L et al. Use of monoclonal antibodies to keratin 7 in the differential diagnosis of adenocarcinoma**
- 36. van Boemmel PF, Kenemans P Helmehorst TJ et al. Expression of cytokeratin 10, 13, an Involucrin as prognostic factors in low**

stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1994;74:2314-20

37. Mortimer G, Jones DN, assaf H et al. Patterns of cytokeratin expression by neoplastic and non-neoplastic epithelium *Ir-J-Med-Sci* 1993;162:77-81

38. Yu HS, Chiou KS, chen GS et al. Progressive alterations of cytokeratin expressions in the process of chronic arsenism. *J Dermatol* 1993;20:741-5

39. Perkins W, Campbell J, Leigh IM, Mackie RM. Keratin expression in normal skin and epidermal neoplasms demonstrated by a panel of monoclonal antibodies. *J Cutan Pathol* 1992;19:476-82

40. Stasiak P, Purkis P, Leigh I et al. Keratin 19: predicted amino acid sequence and broad tissue distribution suggest it is involved from keratinocyte keratins. *J Invest Dermatol* 1989;92:707-716

41. Kallioinen M, Koivukangas V, Jarvinen M y Oikarinen A. Expression of cytokeratins in regenerating human epidermis. *Br J Dermatol* 1995;133:830-835

42. Wallace ML y Smoller B. Immunohistochemistry in diagnostic dermatopathology. J Am Acad Dermatol 1996;34:163-83

43. Suhge P, Bennett R. Failure of curettage and electrodesiccation for removal of basal cell carcinoma. Arch Dermatol 1984;120:1456-1460

44. Wilder R, Shimm D, Kittelson J et al. Recurrent basal cell carcinoma treated with radiation therapy. Arch Dermatol 1991;127:1688-1672

45. Hunt MJ, Halliday GM, Weedpm D et al. Regression in basal cell carcinoma: an immunohistochemical analysis. Br J Dermatol 1994;130:1-8

46. Healy E, Angus B, Lawrence CM y Reess JL. Prognostic value of KI67 antigen expression in basal cell carcinomas. Br J Dermatol 1995;133:737-741