

Expresión de Ki67 en el carcinoma basocelular primario y recurrente

Expression of Ki67 in Primary and Recurrent Basocellular Carcinoma

Lirio Alejandra López García,¹ María Elisa Vega Memije,¹ Carlos Ortiz Hidalgo,²
César Lara Torres³ y Juan Carlos Cuevas González³

¹ Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

² Laboratorio de Patología, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

³ Departamento de Estomatología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

Fecha de aceptación: enero, 2019

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el carcinoma de células basales o carcinoma basocelular (CBC) es el tipo más común de cáncer de piel, se origina de la capa basal de la epidermis y/o anexos y se caracteriza porque presenta un alto grado de malignidad local, así como un riesgo diez veces mayor de desarrollar un segundo primario.

MATERIAL Y MÉTODOS: se realizó un estudio transversal en el cual se incluyeron casos con diagnóstico confirmado de CBC en cualquiera de sus formas histológicas que presentaron recurrencia, pertenecientes al Departamento de Dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Se recabaron datos sociodemográficos y se formaron dos grupos: CBC primario ($n = 7$) y CBC con historia de recurrencia ($n = 7$), se realizó inmunohistoquímica (Ki67) y los resultados se evaluaron de manera semicuantitativa valorando la expresión del marcador expresa da en porcentaje.

RESULTADOS: de un total de 14 casos, se observó una relación hombre-mujer de 4:3, con una media de edad de 73 años (± 59 a 88 años); la media del tiempo de evolución entre la aparición del primario y la recurrencia fue de 38.5 meses. En el presente estudio la expresión obtenida de Ki67 nos indicó una diferencia en el marcate topográfico, mostrando que en los casos de recurrencia éste se presenta con predominio generalizado en comparación con los casos de lesión primaria, donde se observó de manera periférica.

CONCLUSIÓN: la expresión de Ki67 logró establecer una diferencia entre los CBC primarios y recurrentes, proponemos realizar trabajos en los cuales se amplíe el número casos en estudio, así como de marcadores de IHQ para lograr establecer un panel de diagnóstico entre las lesiones primarias y recurrentes.

PALABRAS CLAVE: carcinoma basocelular, Ki67, recurrencia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: basal cell carcinoma (BCC) is the most common type of skin cancer and originated from the basal layer of the epidermis and/or appendages, is characterized by a high degree of local malignancy as well as a tenfold risk of developing a second primary.

MATERIAL AND METHODS: a cross-sectional study was carried out in cases with confirmed diagnosis of BCC in any of its histological forms and that presented recurrence. Samples were collected from the Department of Dermatopathology of the General Hospital Dr. Manuel Gea González, in Mexico City. The data was separated in two groups BCC primary ($n = 7$) and with recurrence ($n = 7$). Immunohistochemistry (Ki67) was performed and results were evaluated semi-quantitatively by the assessing expression of the antibody expressed in percentage.

RESULTS: from a total of 14 cases, a female/man rate 4:3 was observed with a mean age of 73 years (± 59 to 88 years), the mean evolution time between the onset of the primary and recurrence was 38.5 months. In the present study, the expression obtained from Ki67 showed a difference in the topography, in cases of recurrence it presents with a generalized predominance in comparison with the cases of primary lesion where it was observed peripherally.

CONCLUSION: the expression of Ki67 was able to establish a difference between primary and recurrent BCC. We propose to carry out studies with a major number of cases as well as IHQ markers to establish a diagnostic panel between primary and recurrent lesions.

KEYWORDS: basal cell carcinoma, Ki67, recurrence.

CORRESPONDENCIA

Dra. María Elisa Vega Memije ■ elisavega50@gmail.com ■ Teléfono: 4000-3000

Departamento de Dermatopatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México

Introducción

El carcinoma de células basales o carcinoma basocelular (CBC) es el tipo más común de cáncer de piel, el cual se origina de la capa basal de la epidermis y/o anexos;¹ los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta lesión es la exposición a la radiación solar UVB en etapas tempranas de la vida en forma intensa y prolongada, además del fototipo de piel.² Esta lesión se desarrolla por mutaciones genéticas que provocan la activación fuera de control de la vía de señalización intracelular de Hedgehog que propicia la capacidad proliferativa de las células basales.³

La prevalencia de este tipo de cáncer es muy alta, entre 65 y 75% de todos los cánceres de piel,⁴ sin embargo no se encuentran datos precisos actuales acerca de su incidencia o prevalencia. De acuerdo con la Asociación Americana Contra el Cáncer, en el año 2006 más de dos millones de personas fueron tratadas por cáncer de piel no melanoma, principalmente CBC, la incidencia se ha incrementado entre los estadounidenses menores de 40 años, sobre todo mujeres.⁵ Las estadísticas señalan que entre la población asiática y de piel oscura se muestra una prevalencia que va de 1 a 4% en comparación con la población caucásica, que llega hasta 40%.⁴

Este tipo de carcinomas se caracteriza porque presenta un alto grado de malignidad local, así como un riesgo diez veces mayor de desarrollar un segundo primario,⁶ donde el principal motivo es la resección quirúrgica incompleta, lo que sugiere que los subtipos histológicos más invasivos tienen un mayor riesgo de recidiva,⁷ entre 40 y 50% de las personas afectadas desarrollarán nuevas lesiones primarias dentro de los primeros cinco años.⁸

Los planos de fusión embriológicos (PFE) son planos de migración mesenquimal y fusión de los procesos faciales primordiales, durante el desarrollo embriológico se han relacionado con la extensión y patogénesis del CBC. En su estudio, Armstrong y colaboradores evaluaron 331 lesiones, de las cuales sólo 70 fueron localizadas en los PFE, y llegaron a la conclusión de que no es una zona en donde las lesiones sean más grandes o recurrentes, siendo los márgenes de escisión el principal factor predictor de la recurrencia.⁹

El diagnóstico es de vital importancia, ya que guía la pauta para el tratamiento correcto. Se ha reportado el uso de múltiples métodos basados en la imagenología para el diagnóstico clínico de este tipo de lesiones, como la microscopía confocal de reflectancia y la dermatoscopía, pero estos elementos siempre deben ser apoyados con el diagnóstico histopatológico.¹⁰ En la actualidad este último emplea diversos marcadores de inmunohistoquímica

(IHQ) para establecer la diferencia entre los diversos tipos de CBC y las neoplasias benignas de origen folicular, así como para determinar el pronóstico de la lesión como P53, CD34, panel de citoqueratinas, entre otros. El Ki67 es un marcador nuclear de proliferación celular que se expresa en todas las fases activas del ciclo celular,¹¹ y tiene altos niveles de expresión en tumoraciones malignas en comparación con las benignas.¹²

Si bien este tipo de carcinomas tienen un comportamiento no agresivo, existe un porcentaje de ellos que llegan a desarrollar invasión local extensa, múltiples recurrencias y en ocasiones metástasis, por lo que el objetivo del presente trabajo es determinar la expresión del anticuerpo Ki67 en carcinomas basocelulares primarios y recurrentes.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional transversal en el cual se analizó la base de datos (correspondiente a 14 años) del Servicio de Dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, en el cual se incorporaron todos los casos/bloques con tejido, incluido en parafina (producto de biopsia excisional), con diagnóstico confirmado de CBC en cualquiera de sus formas histológicas, que presentaron recidiva y que tuvieran material suficiente para realizar estudios de inmunohistoquímica; se recabaron datos sociodemográficos como edad, sexo, tipo histológico de CBC, topografía, así como tiempo de aparición entre el CBC primario y el recurrente. Los casos fueron corroborados por medio de tinción con hematoxilina y eosina (H&E) por dos examinadores previamente estandarizados (*kappa* .86 inter e intraobservador); se formaron dos grupos, uno correspondiente al CBC primario ($n = 7$) y otro al de recurrencia ($n = 7$), y se realizaron nuevamente cortes histológicos a 2 micras para llevar a cabo la técnica de inmunohistoquímica, procediendo a la recuperación antigénica con sustrato de sodio al 0.1% pH 6.2, la peroxidasa endógena fue inactivada con H_2O_2 al 0.2% llevando a cabo los lavados con agua destilada; finalmente las laminillas se dejaron en reposo durante cinco minutos en buffer de fosfato salino. El tejido fue incubado por 45 minutos con el anticuerpo primario marca Dako (Ki-67 clona: MIB-1 1:100), se utilizó el sistema MACH 1 durante 15 minutos para visualizar la reacción utilizando 3,3'-diaminobenzidina- H_2O_2 (ambos de Biocare Medical); como control positivo para realizar la técnica de IHQ se utilizó un carcinoma basocelular que previamente ya había sido positivo.

Los tejidos fueron contrateñidos con hematoxilina Lillie-Mayer's (Biocare Medical). Los resultados se analiza-

ron de forma semicuantitativa valorando la expresión en porcentaje del marcador.

Resultados

En un total de 14 casos se observó una relación hombre-mujer de 4:3, con una media de edad de 73 años (± 59 a 88 años), la media del tiempo de evolución entre la aparición del primario y la recurrencia fue de 38.5 meses (tabla 1 y figura 1). Al realizar la técnica de IHQ con el anticuerpo Ki67 se observó que en 4/7 casos había una menor inmunoexpresión en los primarios en comparación con las recurrencias, y en estos últimos el grado de agresividad era mayor según el tipo histológico presentado; en los casos de la lesión primaria Ki67 se observó con un predominio periférico en comparación con los casos de recurrencia en los cuales el inmunomarcaje predominó de forma generalizada (figuras 2 y 3).

Discusión

La edad de presentación de este tipo de carcinomas fue posterior a la cuarta década de vida. En su investigación de 2015, Savoia y colaboradores mencionan que la edad media se encontraba por encima de los 60 años, cabe mencionar que los diagnósticos en personas menores de 40 años se han ido incrementando.¹³ De la misma forma, Cardona-Hernández y colaboradores en 2013 realizaron un estudio donde analizaron múltiples CBC divididos en dos grupos, uno en sujetos mayores de 40 años y otro de menores a esa edad, reportando una media de 69 y 37 años, respectivamente;¹⁴ la media de edad de nuestro estudio es de 73 años, dato que coincide con lo informado en la literatura de que esta patología tiene mayor presencia en personas mayores de 60 años.

Se ha visto que en los últimos años ha aumentado la incidencia entre mujeres jóvenes, hasta ahora las tasas de afección son más altas en el sexo masculino.¹⁵ No hay datos precisos acerca de cuál sexo es el más afectado en el caso de las recurrencias, se ha sugerido que los márgenes quirúrgicos positivos son más comunes en el sexo femenino, lo que origina la recidiva.¹⁶ En el presente estudio el sexo que más se vio afectado en este sentido fue el masculino, con 4/7 casos.

Luz y colaboradores destacan que si después de cinco años de retirada la lesión no se presentan recidivas, el tratamiento empleado se considera exitoso. Entre 14 y 41% de las lesiones recidivan cuando no se extirpan completamente, además de que cuando recurren suelen ser más agresivas que la lesión primaria.¹⁶ Por otro lado, Porceddu menciona que la mayoría de las recurrencias aparecen dentro de los primeros dos años posteriores al diagnóstico

Tabla 1. Características demográficas y topográficas de los casos estudiados (carcinomas basocelulares primarios).

CASO	SEXO	EDAD (AÑOS)	TOPOGRAFÍA
1	H	79	Tronco posterior línea media
2	H	75	Frontal derecho
3	M	74	Sien izquierda
4	M	68	Dorso nasal derecho
5	H	59	Infraorbitario derecho
6	M	88	Ala nasal izquierda
7	M	72	Preauricular derecho

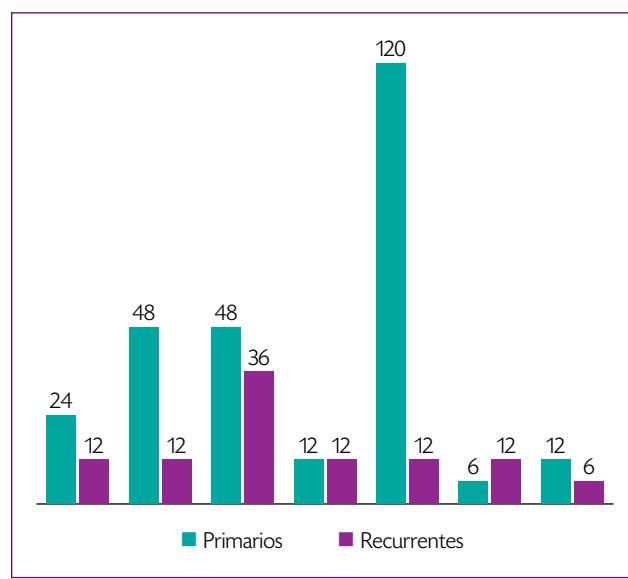


Figura 1. Tiempo de evolución de lesión primaria a recurrente de cada uno de los casos, expresado en meses.

inicial;¹⁷ nosotros encontramos que el tiempo transcurrido desde la primera lesión hasta el diagnóstico de la segunda fue de aproximadamente tres años (38.5 meses).

En el año 2011 Bartoš y colaboradores realizaron una evaluación acerca de la recurrencia del CBC, sus resultados indicaron que del total de muestras examinadas, 54.8% de los casos recurrentes presentaron, al menos de forma parcial, patrones histológicos de crecimiento agresivo, y 16.7% de éstos desarrollaron un patrón más agresivo que el inicial.¹⁸ Por otra parte, Szewczyk y colaboradores evaluaron los factores de riesgo para la recurrencia después del tratamiento quirúrgico de CBC, y obtuvieron como resultado que el CBC nodular (56%) fue el subtipo histológico que presentó más recurrencia en 40%, seguido por el subtipo mixto.⁶ En nuestro estudio los CBC primarios

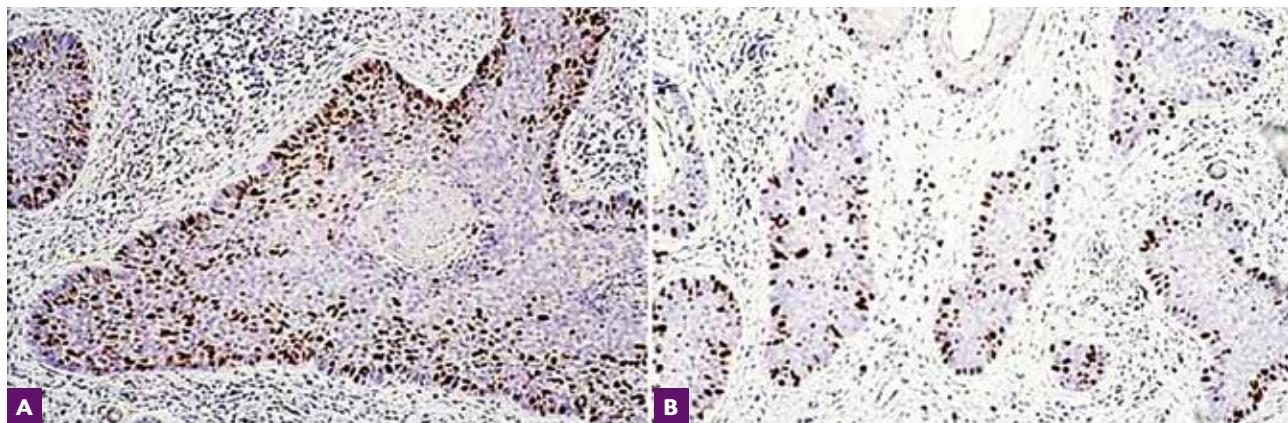


Figura 2 (A y B). Expresión periférica del anticuerpo Ki67 en CBC primario.

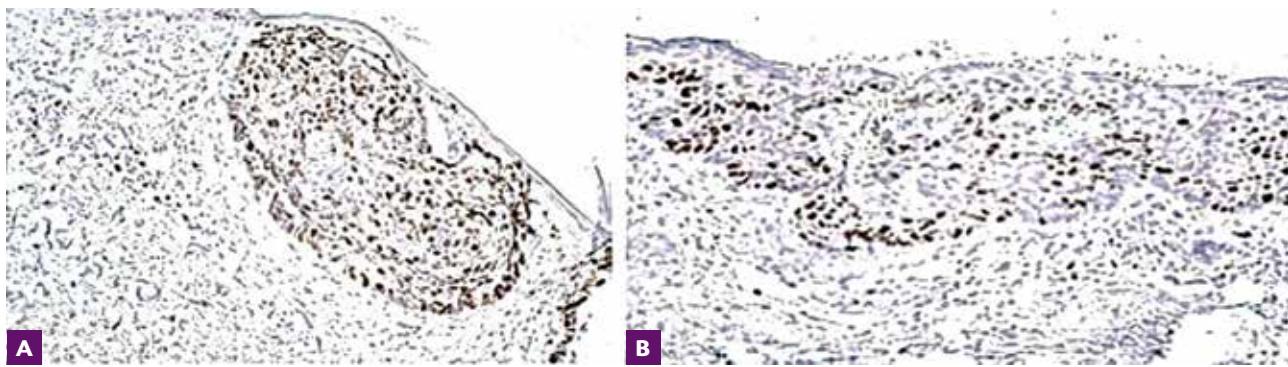


Figura 3 (A y B). Expresión generalizada intensa del anticuerpo Ki67 en CBC recurrente.

fueron cinco casos nodulares y dos superficiales; en el caso de las recurrencias, tres permanecieron nodulares, una superficial, dos adenoideos y una infiltrante. Llama la atención que aun cuando algunos de estos tipos no se consideran agresivos, hayan presentado recurrencia incluso habiendo dejado márgenes libres de tumor; si bien debido al tamaño de la muestra no podemos aseverar que las lesiones primarias recurren en lesiones más agresivas, sí coincidimos con los reportado en la literatura de que el CBC tipo nodular es el que presenta mayores probabilidades de recurrir en lesiones agresivas, posiblemente porque es el subtipo histológico más frecuente.¹⁹

El diagnóstico histopatológico es el referente más importante para este tipo de lesiones, se requiere del empleo de elementos auxiliares que ayuden a entender el comportamiento biológico de la misma, uno de los marcadores de inmunohistoquímica ampliamente utilizado es Ki67. En 2016 Cuevas y colaboradores realizaron un estudio en el cual utilizaron diferentes marcadores de IHQ en distintos tipos de CBC, entre ellos Ki67, en el cual reportaron que la expresión de este anticuerpo se da principalmente en la periferia de los nidos basaloideos, lo que

permite usarlo como factor pronóstico de la misma,¹⁹ en este estudio no se diferencia entre casos de lesión primaria o de recurrencia. Por otro lado, Iljin y colaboradores analizaron diversos CBC recurrentes empleando Ki67, encontraron que el inmunomarcaje fue más elevado en los casos de recurrencia en comparación con los primarios, sin embargo, concluyen que son necesarios más estudios para lograr establecer una relación pronóstica clara.⁷ En nuestro estudio la expresión obtenida de Ki67 nos indicó una diferencia en el marcaje topográfico, mostrando que en los casos de recurrencia éste se presenta con predominio generalizado en comparación con los casos de lesión primaria, donde se observó de manera periférica.

Conclusión

La expresión de Ki67 logró establecer una diferencia entre los CBC primarios y los recurrentes. Si bien una limitante del trabajo fue el tamaño de la muestra, proponemos realizar investigaciones en los cuales se amplíe el número de casos en estudio, así como de marcadores de IHQ para lograr establecer un panel de diagnóstico entre las lesiones primarias y las recurrentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Editorial, Basal cell carcinoma: what you need to know, *J Adv Pract Oncol* 2015; 6:283-4.
2. Fecher LA y Sharfman WH, Advanced basal cell carcinoma, the hedgehog pathway, and treatment options: role of smoothened inhibitors, *Biologics* 2015; 9:129-40.
3. Feller L, Khammissa RA, Kramer B, Altini M y Lemmer J, Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face, *Head Face Med* 2016; 12:11.
4. Kumar S, Mahajan BB, Kaur S, Yadav A, Singh N y Singh A, A study of basal cell carcinoma in South Asians for risk factor and clinicopathological characterization: a hospital based study, *J Skin Cancer* 2014; 173582.
5. Marzuka AG y Book SE, Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management, *Yale J Biol Med* 2015; 88:167-79.
6. Szewczyk MP, Pazdrowski J, Dańczak-Pazdrowska A, Goliński P, Majchrzak E, Luczewski L et al, Analysis of selected recurrence risk factors after treatment of head and neck basal cell carcinoma, *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31:146-51.
7. Iljin A, Zieliński T, Antoszewski B y Sporny S, Clinicopathological analysis of recurrent basal cell carcinoma of the eyelid, *Postepy Dermatol Alergol* 2016; 33:42-6.
8. Stacey SN, Helgason H, Gudjonsson SA, Thorleifsson G, Zink F, Sigurdsson A et al, New basal cell carcinoma susceptibility loci, *Nat Commun* 2015; 6:6825.
9. Armstrong LT, Magnusson MR y Guppy MP, The role of embryologic fusion planes in the invasiveness and recurrence of basal cell carcinoma: a classic mix-up of causation and correlation, *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016; 3:582.
10. Ghita MA, Caruntu C, Rosca AE, Kaleshi H, Caruntu A, Moraru L et al, Reflectance confocal microscopy and dermoscopy for in vivo, non-invasive skin imaging of superficial basal cell carcinoma, *Oncol Lett* 2016; 11:3019-24.
11. Nielsen PS, Riber-Hansen R, Jensen TO, Schmidt H y Steiniche T, Proliferation indices of phosphohistone H3 and Ki67: strong prognostic markers in a consecutive cohort with stage I/II melanoma, *Mod Pathol* 2013; 26:404-13.
12. Vega Memije ME, Luna EM, De Almeida OP, Taylor AM y Cuevas González JC, Immunohistochemistry panel for differential diagnosis of basal cell carcinoma and trichoblastoma, *Int J Trichology* 2014; 6:40-4.
13. Savoia P, Deboli T, Previgliano A y Broganelli P, Usefulness of photodynamic therapy as a possible therapeutic alternative in the treatment of basal cell carcinoma, *Int J Mol Sci* 2015; 16:23300-17.
14. Cardona-Hernández MA, Peniche-Castellanos A, Fierro-Arias L, García-Guerrero VA y Mercadillo P, Prevalencia de patrones histológicos agresivos de carcinoma basocelular en pacientes menores de 40 años. Experiencia de cinco años en el Hospital General de México, *Dermatol Rev Mex* 2013; 57:149-54.
15. Lewin JM y Carucci JA, Advances in the management of basal cell carcinoma. *F1000Prime Rep* 2015; 7:53.
16. Luz FB, Ferron C y Cardoso GP, Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature, *An Bras Dermatol*, 2015; 90:377-83.
17. Porceddu SV, Prognostic factors and the role of adjuvant radiation therapy in non-melanoma skin cancer of the head and neck, *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; 513:8.
18. Bartoš V, Pokorný D, Zacharová O, Haluska P, Doboszová J, Kullová M et al, Recurrent basal cell carcinoma: a clinicopathological study and evaluation of histomorphological findings in primary and recurrent lesions, *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2011; 20:67-75.
19. Cuevas-González MV, Vega-Memije ME, Cuevas-González JC, García-Vázquez FJ, Cháirez-Atienzo P y Ávila-Valdez R, Expresión de CD34, Ki-67, p53 y citoqueratina AE1/AE3 en el carcinoma basocelular sólido y adenoidoideo, *Dermatol Rev Mex* 2016; 60:311-8.