

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN OFTALMOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTE "Dr. DOMINGO LUCIANI"

EXPRESIÓN DE p53 y Ki-67 EN CARCINOMA BASOCELULAR DE PÁRPADO
Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en
Oftalmología

Robert Genaro Balbi González

Laura Karina Varela Zobra

Tutor: María E. Orellana

Caracas, Junio de 2012

Tutora

Dra. María Eugenia Orellana

Instituto Anatomopatológico “Dr. J. A. O’Daly”

Dra. Carmen Luisa Chacón

Jefe de Servicio de Oftalmología

Hospital “Dr. Domingo Luciani”

Dr. Víctor Enríquez

Coordinador del Curso de Especialización de Oftalmología

Hospital “Dr. Domingo Luciani”

Asesor Estadístico

Dr. Luis Blanco

Cátedra de Salud Pública. Escuela de Medicina “José María Vargas” – UCV



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **ROBERT G. BALBI G.** CI: 12.898.300, bajo el título "EXPRESIÓN DE p53 Y Ki-67 EN CARCINOMA BASOCELULAR DEL PÁRPADO", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA - HDL**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día jueves 28 de Junio de 2012 a las 9:50 am, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que el aspirante hizo en la sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumplió con lo establecido en las normas para la presentación de los Trabajos Especiales de Investigación.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la **MENTIÓN PUBLICACIÓN** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad como un aporte original en el área y como una línea de investigación única a ser desarrollada en el futuro.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 28 días del mes de Junio del año 2012, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como miembro del jurado: Dra. María Eugenia Orellana, Dr. Víctor Ardila, Dra. Imelda de Piñano.

El presente trabajo fue realizado bajo la dirección de la Dra. María Eugenia Orellana .

Dr. Víctor Ardila
C.I. N° 3.981.569
Servicio de Oftalmología.
Hospital Domingo Luciani
Universidad Central de Venezuela

Dra. Imelda de Piñano
C.I. N° 1.729.786
Sección de Oftalmopatología.
Instituto Anatomopatológico.
Universidad Central de Venezuela

Dra. María Eugenia Orellana
C.I. N° 6.189.023
Instituto Anatomopatológico Dr. "José A. O'Daly"
Universidad Central de Venezuela
Tutor(a)



LA. 28/06/2012.



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **LAURA K. VARELA Z.** CI: 15.487.404, bajo el título "**EXPRESIÓN DE p53 Y Ki-67 EN CARCINOMA BASOCELULAR DEL PÁRPADO**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA - HDL**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día jueves 28 de Junio de 2012 a las 9:50 am, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que el aspirante hizo en la sección de Oftalmopatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumplió con lo establecido en las normas para la presentación de los Trabajos Especiales de Investigación.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la **MENCIÓN PUBLICACIÓN** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad como un aporte original en el área y como una línea de investigación única a ser desarrollada en el futuro.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 28 días del mes de Junio del año 2012, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como miembro del jurado: Dra. María Eugenia Orellana, Dr. Víctor Ardila, Dra. Imelda de Piñano.

El presente trabajo fue realizado bajo la dirección de la Dra. María Eugenia Orellana.

Dr. Víctor Ardila
C.I. N° 3.981.569
Servicio de Oftalmología.
Hospital Domingo Luciani
Universidad Central de Venezuela

Dra. Imelda de Piñano
C.I. N° 1.729.786
Sección de Oftalmopatología.
Instituto Anatomopatológico.
Universidad Central de Venezuela

Dra. María Eugenia Orellana
C.I. N° 6.189.023
Instituto Anatomopatológico Dr. "José A. O'Daly"
Universidad Central de Venezuela
Tutor(a)



LA. 28/06/2012.

Modelo 11. Autorización para la publicación electrónica

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 28/06/2012

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, (Nosotros) Robert Balbi González y Laura Varela Zobra, autor(es) del trabajo o tesis,

Expresión de p53 y Ki-67 en Carcinoma Basocelular de Párpado.

Presentado para optar: Título de Especialista en Oftalmología

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

<input checked="" type="checkbox"/>	Si autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo después de 1 año
<input type="checkbox"/>	No autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma(s) autor(es)

Laura Varela

C.I. N° 15 487 404

e-mail: dralvarelaz@gmail.com

R. Balbi

C.I. N° 12898300

e-mail: bobbalbi@hotmail.com

En Caracas, a los 28 días del mes de Junio de 2012

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer en especial a nuestra tutora, María Eugenia Orellana, quien nos motivó en la realización de este proyecto.

A Carmen Abreu, por su importante labor en la preparación del material a estudiar.

A nuestros padres, esposos e hijos, quienes cada día nos incentivan a querer ser mejores, y a todos aquellos que de una u otra manera colaboraron con la realización de este proyecto.

INDICE DE CONTENIDO

	Página
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
METODOS.....	23
RESULTADOS.....	27
DISCUSION.....	40
REFERENCIAS.....	45
ANEXOS.....	48

INDICE DE CUADROS

	Página
Cuadro 1.	
Distribución según grupos etarios y tipo de lesión	
Sección de Patología Ocular U.C.V.....	28
Cuadro2.	
Distribución según sexo y grupo de estudio	
Sección de Patología Ocular U.C.V.....	29
Cuadro 3.	
Relación con la ubicación de la lesión en el párpado según la lesión	
Sección de Patología Ocular U.C.V.....	30
Cuadro 4.	
Relación con la lateralidad según el tipo de lesión	
Sección de Patología Ocular U.C.V.....	31
Cuadro 5.	
Relación de la expresión de p53 según el tipo de lesión	
Sección de Patología Ocular U.C.V.....	32
Cuadro 6.	
Relación de la expresión de Ki-67 según el tipo de lesión	
Sección de Patología Ocular U.C.V.....	33

INDICE DE GRAFICOS

	Página
Grafico 1	
Distribución según resultados de la expresión de p53 y el tipo de lesión. Sección de Patología Ocular. U.C.V.....	34
Grafico 2	
Distribución según resultados de la expresión de Ki-67 y el tipo de lesión. Sección de Patología Ocular. U.C.V.....	35

Resumen

Expresión de p53 y Ki-67 en Carcinoma Basocelular de Párpado

Laura Karina Varela Zobra, C.I. 15.487.404. Sexo: Femenino, E-mail: dralvarelaz@gmail.com. Telf: 0414-9187710/0212-5741772. Dirección: Hospital "Dr. Domingo Luciani". Curso de Especialización en Oftalmología;

Robert Genaro Balbi González, C.I.12898300 Sexo: Masculino, E-mail: bobbalbi@hotmail.com. Telf: 0414-0520006/0212-6331784. Dirección: Hospital "Dr. Domingo Luciani". Curso de Especialización en Oftalmología

Tutor: **María Eugenia Orellana**, C.I.6189023. Sexo: Femenino, E-mail: euorellana@gmail.com. Telf: 0416-6330249/0212-6053427. Dirección: Instituto Anatomopatológico "Dr. J. A. O'Daly". Especialista en Oftalmopatología.

RESUMEN

Objetivo: relacionar los subtipos histológicos sólido, mixto y morfeiforme del Carcinoma Basocelular de párpado (CBC) con la expresión de los marcadores de proliferación celular p53 y Ki-67. Método: se evaluaron 30 bloques de material para biopsia, 10 láminas para cada subtipo histológico. Resultados: se evidenció que la expresión de p53 fue positiva en el 40% del grupo sólido, 60% en CBC mixto y 80% para CBC morfeiforme. Estos valores fueron significativos. Con el marcador Ki-67 la expresión fue predominantemente negativa para los tres grupos de estudio, obteniéndose positividad de 10% para el subtipo sólido, 10% para el mixto y 0% para el morfeiforme. Estos valores no fueron significativos. Conclusiones: el marcador p53 ofrece información sobre el diagnóstico, pronóstico y terapéutica en pacientes afectados. El marcador Ki-67 no brinda información respecto al grado de malignidad del CBC de párpado, por lo que no se recomienda su uso en esta patología.

Palabras clave: carcinoma basocelular, párpado, subtipo histológico sólido, subtipo histológico mixto, subtipo histológico morfeiforme, p53, Ki-67.

ABSTRACT

Objective: To relate the histologic subtypes solid, mixed and morpheiform Basal Cell Carcinoma (BCC) of eyelids with the expression of cell proliferation markers p53 and Ki-67. Methods: We evaluated 30 blocks of material for biopsy, 10 sheets for each histologic subtype. Results: We showed that p53 expression was positive in 40% of solid group, 60% in mixed BCC and 80% for morpheiform BCC. These values were significant. With the marker Ki-67 expression was predominantly negative for the three study groups, yielding 10% positivity solid subtype, 10% for mixed and 0% for morpheiform. These values were not significant. Conclusions: p53 marker provides information on diagnosis, prognosis and therapy in affected patients. The marker Ki-67 does not provide information regarding the degree of malignancy of the eyelid BCC, so is not recommended for this condition.

Keywords: basal cell carcinoma, eyelid, solid histological subtype, mixed histologic subtype, morpheiform histologic subtype, p53, Ki-67.

INTRODUCCIÓN

Cáncer o neoplasias malignas son los términos que se emplean para un grupo de enfermedades que tienen un denominador común la transformación de una célula normal en otra que se comporta de forma muy peligrosa para el resto de los tejidos normales. Se trata de un grupo grande y heterogéneo de enfermedades neoplásicas cuyo factor común es un desequilibrio que se produce en la relación proliferación/muerte celular a favor de la acumulación de células, provocado por mecanismos genéticos o epigenéticos. Las alteraciones genéticas pueden ser congénitas o adquiridas y son producidas por mutaciones de etiología multifactorial en cualquier célula susceptible del organismo, alterando inicialmente el funcionamiento normal de algunos genes involucrados en la proliferación celular, apoptosis, envejecimiento celular y reparación del DNA y, posteriormente otros genes relacionados con los procesos de angiogénesis, invasión, motilidad, adhesión y metastización entre otros, cuya expresión cuantitativa y cualitativa confiere a dicha célula, características fenotípicas y biológicas de malignidad que se traducen morfológica y evolutivamente por crecimiento y diseminación en sus diferentes modalidades y en un grado variable según particularidades biológicas del tumor, anatómicas de su localización y generales del hospedero. Estas lesiones genéticas producen en el paciente la enfermedad responsable de la aparición de uno o más tumores en la vida del enfermo, con evolución y pronóstico variables. Esta enfermedad, según las estadísticas, resulta incontrolable y fatal en la mayoría de los casos ¹.

Las lesiones perioculares son comunes en los pacientes oftalmológicos. El objetivo principal de la evaluación de una lesión palpebral es descartar la malignidad. El

tumor maligno cutáneo más común es el carcinoma de células basales (CBC), puesto que el CBC representa más del 90% de los cánceres cutáneos, es esencial que se sepa realizar un diagnóstico certero ².

La piel del párpado es la más fina del cuerpo. Contiene dos capas: la epidermis y la dermis. Los CBC y los carcinomas de células escamosas nacen de la epidermis. Las células destinadas a convertirse en las capas más superficiales de la piel se originan como células basales indiferenciadas, situadas a lo largo de la unión dermoepidérmica. Conforme estas células epidérmicas se diferencian y mueven hacia la superficie cutánea, pierden sus núcleos, se aplanan y se convierten en queratinizadas. El CBC procede de esas células basales indiferenciadas de la capa basal ².

El CBC guarda relación con el daño actínico o por luz ultravioleta. El párpado inferior y el canto medial constituyen las localizaciones más frecuentes, probablemente debido a que reciben más luz solar que el párpado superior. El dato característico del CBC es la presencia de bordes perlados con telangiectasias. Esta lesión puede producir además, destrucción de la arquitectura palpebral normal ².

El tumor tiene un crecimiento lento y es localmente invasivo pero no suele metastatizar. Los tumores localizados cerca del canto medial son más proclives a invadir la órbita y los senos paranasales, son más difíciles de tratar que cuando se originan en cualquier otra localización y tienen el mayor riesgo de recidiva. Los tumores que reaparecen después de un tratamiento incompleto tienden a ser más agresivos ³.

MARCO TEÓRICO

El carcinoma basocelular (CBC) es un tumor epitelial maligno de localización cutánea, que surge de células pluripotenciales de la zona basal de la epidermis y de la vaina radicular externa del pelo a nivel del istmo inferior y de la protuberancia ⁴.

Es el cáncer más frecuente en el humano, especialmente en la raza blanca, con incremento continuo de su tasa de incidencia en las últimas décadas; involucrando a grupos etarios cada vez más jóvenes ⁴. A su vez, es el tumor maligno más frecuente de los párpados, constituyendo del 80 al 90% de todas las neoplasias epiteliales malignas de los párpados ⁵.

Se lo relaciona con las radiaciones ultravioletas, y menos frecuentemente con otras causas. Están involucradas mutaciones de distintos genes, entre las que se destaca la del gen supresor de tumor PATCHED (PTC) en el cromosoma 9q 22. El aspecto clínico-patológico y el comportamiento biológico de los CBC, dependen de la interacción entre el epitelio y el estroma que lo rodea ⁴.

Debido a su localización casi exclusiva en áreas de piel provistas de folículos pilosos, se ha sugerido su origen en la unidad pilosebácea; desde el punto de vista histológico se ha propuesto que el CBC se desarrolla a partir, tanto del epitelio folicular, como interfolicular. A través de estudios bioquímicos e inmunohistoquímicos se ha encontrado que el patrón de queratinas expresado por el CBC semeja al patrón encontrado en la vaina radicular externa del folículo piloso, más no a aquel encontrado en la epidermis ⁶.

Son de crecimiento lento y una vez aplicado el tratamiento adecuado, el pronóstico es favorable. Excepcionalmente producen metástasis, pero pueden causar significativa morbilidad ⁴.

Epidemiología

Los cánceres de piel representan 1/3 del total de las neoplasias en el humano, siendo el CBC, el más frecuente de observar, corresponde al 75% de los cánceres cutáneos en la población de raza blanca y su tasa de incidencia se ha incrementado un 20% en las últimas dos décadas. Es raro en la raza negra ⁴.

El CBC ha aumentado al doble de frecuencia en el sexo masculino y tres veces en el femenino en las últimas décadas, con un pico entre los 50-70 años en hombres y 60 años en mujeres; aunque se observan en personas cada vez más jóvenes (menores de 40 años) ². Fernández et al, encontraron que la población incluida en un estudio venezolano se vio afectada a edades más tempranas, al ser comparados con otros estudios donde la mayoría de los pacientes afectados correspondían a la séptima y octava década de la vida; esta diferencia está relacionada con la localización de nuestro país en una zona tropical ⁶.

En la actualidad, se considera que 3 de cada 10 personas de raza blanca tienen la posibilidad de desarrollar un CBC ⁴.

El CBC palpebral se ubica con mayor frecuencia en el párpado inferior y en el canto interno de individuos ancianos. La exposición solar prolongada es un importante factor predisponente. Los pacientes con CBC deben ser examinados cuidadosa y periódicamente para evaluar el desarrollo de otros tumores relacionados con lesiones

actínicas. En el 60% de los pacientes con CBC de los párpados, se encuentran otros focos de CBC ⁵.

Es interesante notar que Navarro et al encontraron una alta relación entre las queratosis actínicas del tipo atrófico y el carcinoma basocelular (45,79%). Así, en casi el 50% de las biopsias que diagnosticaron como carcinoma basocelular hubo en las zonas adyacentes o en contigüidad, cambios consistentes con queratosis actínica ⁷.

Según la Sociedad Argentina de Dermatología, en el Consenso del 2005, se establece que entre los factores predisponentes se encuentran:

- Piel blanca, cabellos rubios o rojizos y ojos claros.
- Edad (adultos - mayores).
- Fototipo de piel (I-II).
- Exposición solar prolongada.
- Antecedentes de quemaduras solares.
- Localización geográfica (latitud, altura).
- Disminución de la capa de ozono (clorofluorocarbonos).
- Exposición a radiación ionizante (mutaciones del ADN).
- PUVA (más implicado en el carcinoma espinocelular y el melanoma).
- Arsénico (HACRE).
- Hidrocarburos aromáticos policíclicos.
- Inmunosupresión: el CBC se encuentra aumentado 10 veces en trasplantados renales, manifestándose más tempranamente que el carcinoma espinocelular en el post transplante y suele desarrollarse en áreas fotoexpuestas. Su

incidencia es menor que el carcinoma espinocelular (a la inversa que en inmunocompetentes).

- Genodermatosis: xeroderma pigmentoso, síndrome del carcinoma basocelular nevoide, síndrome de Bazex, entre otros.
- Nevo de Jadassohn.
- Ulceras crónicas y cicatrices anormales.
- Traumatismos e irritaciones crónicas ⁴.

Patogénesis

Actualmente se acepta que la exposición a radiaciones ultravioletas juega un rol crucial en la etiopatogenia de esta lesión tumoral, por diversos mecanismos:

- Daño directo sobre el ADN, con formación de dímeros de timina (CC TT) y 6-4 fotoproductos
- Daño indirecto del ADN: vía oxidativa y producción de 6-8 hidroxiguanina
- Inmunosupresión local y sistémica: alteración de las células de Langerhans en cantidad y función; disminución de CD4, CD8 y NK; desarrollo de ácido urocánico cis; producción de TNF e interleuquinas inmunosupresoras por los queratinocitos
- Inducen apoptosis de queratinocitos, linfocitos y células de Langerhans por sobrerregulación del receptor de muerte celular y su ligando Fas L (CD 95)
- Factores genéticos (mutaciones de los genes p53, N-ras, etc.) ⁴.

Ocurrencia de Metástasis

Como norma, los CBC no metastatizan. Sin embargo, existen excepciones. La incidencia de metástasis varía desde 0,01% en muestras de patología, 0,028% en pacientes de dermatología hasta 0,1% en casos de centros quirúrgicos ⁸.

La historia típica de un caso de CBC metastático es la de una lesión primaria grande, ulcerada, localmente invasiva y destructiva que es recurrente a pesar de repetidas excisiones quirúrgicas o radioterapia, aún cuando estas características no son prerequisites absolutos para la aparición de metástasis. La mayoría de los estudios no han mostrado un tipo histológico específico de CBC que sea capaz de metastatizar más que otros, así como tampoco existe evidencia de que el sistema inmune del paciente esté severamente comprometido. Sin embargo, algunos autores afirman que el CBC metatípico o basoescamoso es el que más metastatiza ⁸.

Aunque cerca del 50% de los pacientes con CBC metastático presentan invasión de ganglios linfáticos como primer sitio de metástasis, la invasión ósea y pulmonar también es frecuente como el primer sitio afectado. Las metástasis al hígado, otras vísceras, piel y tejido subcutáneo se han descrito, aunque estas áreas usualmente se ven comprometidas sólo cuando al menos uno de los tres sitios primarios de metástasis ya se encuentra afectado. El tiempo promedio de sobrevida luego de la aparición de metástasis en los pulmones, huesos o cualquier órgano interno es de cerca de 10 meses ⁸.

Existen localizaciones especiales o de alto riesgo que son aquellas en las que se evidencia un mayor índice de recurrencia tumoral y de posibilidades de invasión a estructuras adyacentes y subyacentes: región periocular, nariz, surco nasogeniano, preauricular, surco retroauricular, pabellón auricular, cuero cabelludo. En estas zonas

existen distintos factores como son la mayor densidad de nervios y de glándulas sebáceas, además de que la dermis se encuentra más cercana al pericondrio, periostio y músculo, lo que favorece que el tumor desarrolle extensiones laterales y profundas más importantes ⁴.

En el caso de los CBC palpebrales se han descrito casos con extensión orbitaria del tumor que puede progresar hacia invasión intracraneal siendo de muy mal pronóstico ⁹.

Presentación clínica

Desde el punto de vista clínico puede presentarse como una pápula, placa, nódulo o tumor que característicamente luce perlada con la presencia de telangiectasias en su superficie. Puede presentar áreas de hipopigmentación, atrofia y cicatrización o tener coloración marrón, azul o negra ⁶.

El CBC noduloulcerativo es la variedad más frecuente de observar. Se presenta como un nódulo pequeño, céreo, que comúnmente muestra pequeños vasos telangectásicos en su superficie. El nódulo generalmente presenta un crecimiento lento y suele cursar con una ulceración central. Una lesión típica consiste en una úlcera que va creciendo lentamente con un borde perlado y sobreelevado, y es lo que se conoce como "ulcus rodens" ⁸. Se localiza preferentemente en cabeza, cuello y hombros de pacientes masculinos ⁴.

La mayoría de estas úlceras poseen un potencial limitado de crecimiento; sin embargo, ocasionalmente pueden ser infiltrativas y agresivas, pueden alcanzar un tamaño considerable e invadir profundamente. Si se presenta en la cara, puede destruir

ojos y nariz, e incluso pueden penetrar el cráneo e invadir la duramadre, siendo ésta última, una complicación mortal ⁸.

El CBC pigmentado sólo difiere del noduloulcerativo en la presencia de la pigmentación marrón de la lesión ⁸.

El CBC superficial es el que sigue en frecuencia. Consiste en uno o varios parches eritematosos, descamativos, con poca infiltración, que aumentan lentamente de tamaño por extensión periférica. Los parches usualmente presentan, al menos en parte, un borde fino, filiforme y perlado. Pueden mostrar pequeñas áreas costrosas y de ulceración superficial. Además, el centro puede mostrar una cicatriz lisa y atrófica y se presenta predominantemente en el tronco ⁸. Entre estas variedades clínicas (nodular y superficial) se encuentra más del 85% del total de los CBC ⁴.

El CBC morfeiforme se manifiesta como una placa amarillenta solitaria, aplanada o ligeramente deprimida e indurada. La superficie es lisa y brillante. Los bordes suelen ser mal definidos. La piel suprayacente se mantiene intacta por un largo periodo de tiempo hasta que finalmente se presenta una ulceración ⁸.

Histopatología

El carcinoma basocelular se caracteriza por presentar islotes o cordones de células basaloides, bien circunscritos que adquieren tamaño y forma variable. En la periferia de dichos islotes, las células basaloides se disponen en empalizada, donde las células se ubican perpendicularmente al estroma que las rodea; aquellas localizadas en el centro se disponen al azar. Externamente al islote tumoral se evidencian áreas de separación o retracción artefactual del estroma. La célula basaloide posee un núcleo uniforme, redondeado u oval, hipercromático con cromatina densamente agrupada,

nucleolo inconspicuo y citoplasma escaso poco definido ⁶. El núcleo de las células del CBC como regla, presenta una apariencia uniforme y no anaplásica. No suelen presentar una variación pronunciada en tamaño o intensidad de coloración, ni mitosis anormales, incluso en los casos poco frecuentes de CBC con metástasis. Es común observar un infiltrado inflamatorio en el estroma de los CBC no ulcerados, pero también puede estar completamente ausente. Si presenta ulceración, se produce entonces una reacción inflamatoria pronunciada ⁸.

Existen diversos patrones histológicos y/o subtipos histológicos del CBC, sin embargo, se describen seis patrones básicos que deben ser identificados: nodular, superficial, micronodular, morfeiforme, infiltrativo y basoescamoso; estos cuatro últimos patrones han sido descritos como de comportamiento agresivo. El comportamiento biológico de un determinado CBC con patrón mixto depende del patrón histológico más agresivo presente en el mismo ⁶.

Existen otros subtipos histológicos de CBC que pueden verse junto a uno de los patrones arquitecturales: adenoideo, pigmentado, con diferenciación folicular o infundíbulo-quístico, con diferenciación sebácea, con diferenciación apocrina y ecrina; adamantinoide; de células granulares; pleomórfico, de células claras, en anillo de sello; queratótico, fibroepitelioma de Pinkus y variantes misceláneas (Bowenoide, calcificante, cilindromatoso, cornificante, mucinoso, osificante, queloidal, con diferenciación mioepitelial y con núcleos fusiformes) ⁶.

Los CBC pueden ser divididos en dos grupos: diferenciados e indiferenciados. Los del último grupo presentan un ligero grado de diferenciación hacia los apéndices cutáneos como pelos, glándulas sebáceas, glándulas apocrinas o glándulas ecrinas. No puede trazarse una línea divisoria definida entre los dos grupos, pero al correlacionar la

clasificación clínica con la histológica, puede establecerse que el tipo noduloulcerativo puede mostrar diferenciación o no, pero otros tipos de CBC – pigmentado, fibroso, superficial y fibroepitelioma – suelen presentar poca o ausente diferenciación. No existe diferencia en la tasa de crecimiento entre los CBC diferenciados e indiferenciados ⁸.

El patrón nodular se caracteriza por presentar agregados de células basaloides bien circunscritos, de forma y de tamaño variable; se disponen en la dermis de forma expansiva pudiendo mantener conexión con la epidermis o el epitelio folicular. A pesar de que demuestran una disposición en empalizada de los núcleos más periféricos las células centrales se disponen de forma más desordenada. La retracción peritumoral del estroma está presente ⁶.

El patrón superficial se caracteriza por presentar gemaciones y proliferaciones de células basaloides que se originan de la epidermis, mantienen contacto con ella y tienen poca penetración en la dermis extendiéndose sólo hasta la dermis superficial. La epidermis suprayacente se suele encontrar atrófica. La extensión de estas gemaciones más allá de la dermis papilar es inusual; en realidad la presencia de islotes aislados en la dermis debe considerarse como el subtipo nodular. Las mencionadas gemaciones de células basaloides se suceden a intervalos, son de pequeño tamaño, contornos bien definidos, redondeados y de base ancha unida a la epidermis. Los fibroblastos, presentes en un número mucho mayor, se disponen alrededor de las proliferaciones de células tumorales. Además, un infiltrado inflamatorio crónico inespecífico de leve a moderado está presente en la dermis superior ⁸.

El patrón micronodular se caracteriza por presentar células basaloides que se disponen en múltiples islotes pequeños y redondeados de tamaño similar al de los bulbos pilosos; estos islotes poseen un patrón de crecimiento disperso y asimétrico;

extendiéndose lateralmente y en profundidad. La presencia de núcleos dispuestos periféricamente en empalizada puede no ser evidente o estar menos desarrollada que en el caso del CBC nodular; la retracción peritumoral del estroma es poco frecuente ⁶.

El patrón morfeiforme se caracteriza por ser un tumor poco circunscrito ⁶. La participación del tejido conectivo es mucho más importante que en los otros tipos de CBC ⁸. Está compuesto por células basaloides dispuestas en islotes pequeños así como en cordones angostos y angulados; la mayoría de estos cordones son delgados, siendo de grosor correspondiente a una o dos capas de células. Pueden a su vez encontrarse cordones o agregados más gruesos que demuestran ramificaciones que adquieren forma de proyecciones digitales. La presencia de empalizada nuclear periférica puede no ser evidente y la retracción peritumoral del estroma inconspicua o ausente. El estroma que rodea al tumor de tejido conectivo denso desde un estroma fibroblástico o un estroma queloidal hipocelular con bandas de colágeno engrosado eosinofílico ⁶. Este tipo de CBC es agresivo y puede infiltrar profundamente en la dermis subyacente y el tejido subcutáneo; a su vez, puede erosionar hacia los senos paranasales e invadir las estructuras orbitarias ⁹.

El patrón infiltrativo se caracteriza por la presencia de islotes de células tumorales de diversos tamaños; se presentan como colecciones o bandas elongadas del ancho de 4 a 8 capas de células. Demuestran contornos irregulares, dentados o espiculados y poca o ninguna empalizada así como retracción peritumoral del estroma. Las células basaloides que los componen y sus núcleos muestran pleomorfismo. La demarcación entre el tumor y el estroma es pobre y a diferencia del CBC morfeiforme no se acompaña de una reacción significativa por parte del estroma, es decir, no existe incremento en el número de fibroblastos, ni mayor densidad del colágeno ⁶.

El patrón basoescamoso o metatípico se caracteriza por la presencia de islotes formados por células basaloides de CBC junto con focos de células con diferenciación escamosa que simulan un carcinoma espinocelular ⁶.

Factores de riesgo histopatológicos

Son aquellos elementos histológicos que se han relacionado con un comportamiento más agresivo. Pueden referirse a la neoplasia o a sus modificaciones evolutivas. Se reconocen como factores de riesgo: la metatipia, el tipo histológico infiltrativo, el nivel de infiltración y espesor tumoral, la invasión perineural, la ulceración extensa, la presencia de estroma amiloide y la relación directa con el estroma fibroblástico/miofibroblástico reactivo (recaída sobre cicatriz, invasión del pericondrio, etc); así como también los CBC multicéntricos que poseen un crecimiento difuso en extensión, lo que dificulta la precisión de los márgenes de seguridad. La metatipia es el único factor que significa riesgo de metástasis. Los demás factores inciden en el riesgo de recaída tumoral. Las áreas de regresión espontánea o inducida por la terapéutica son consideradas de pronóstico positivo ⁴.

Marcadores inmunohistoquímicos

Entre los métodos para obtener la cuantificación de la proliferación celular de un tejido, está el análisis inmunohistoquímico, utilizando anticuerpos antiproteínas de la mitosis. Entre los anticuerpos utilizados se encuentran el Ki-67 y el p53 ¹⁰.

Ki-67

En los últimos años, las técnicas inmunohistoquímicas han contribuido a mejorar el diagnóstico y pronóstico en los casos de neoplasias. Entre tales técnicas destaca el anticuerpo monoclonal Ki-67, el cual detecta un antígeno nuclear que se expresa en las células que entran al ciclo celular (estando presente en todas las fases de la mitosis), proporcionando una medida directa de la fracción de crecimiento del tejido ¹¹.

La expresión de la proteína Ki-67 humana está estrictamente asociada con la proliferación celular. Durante la interfase el antígeno se puede detectar casi exclusivamente en el núcleo, mientras que durante la mitosis la mayoría de la proteína se reubica en la superficie de los cromosomas. El hecho de que esta proteína se encuentre ausente en las células en reposo, lo hace un excelente marcador para determinar la fracción de crecimiento de una determinada población celular ¹².

Aun cuando la proteína Ki-67 está muy bien caracterizada a nivel molecular, y es extensamente utilizada como marcador de proliferación, su significado funcional aún permanece desconocido. Sin embargo, existen hallazgos que sugieren que su expresión es un requerimiento absoluto para la progresión del ciclo de división celular¹².

p53

El gen p53 es la diana más frecuente de las alteraciones genéticas en el cáncer humano. Algo más del 50% de todos los tumores humanos contienen mutaciones de este gen; es un supresor tumoral que participa en la apoptosis, control de la proliferación celular y en la respuesta de la piel al daño solar; si el ADN en una célula epidérmica tiene un daño irreparable, la proteína p53 puede inducir la muerte celular. Sin embargo, si la luz UV causa una mutación en el gen p53 volviéndolo no funcional, la

célula dañada puede seguir reproduciéndose y degenerar en una neoplasia. Las técnicas de inmunohistoquímica detectan acumulaciones de p53 que indican indirectamente presencia de mutaciones del p53, aunque la correlación entre acumulación de p53 y mutaciones en el gen medidos con otras técnicas puede variar. La positividad inmunohistoquímica para p53 se incrementa a medida que las lesiones neoplásicas epidérmicas van progresando e incluso puede detectarse antes que la atipia nuclear sea evidente ¹³.

Algunos investigadores, utilizando técnicas de inmunohistoquímica para la detección de la proteína p53, indican la presencia de mutaciones en las células basales que conllevan a la aparición de carcinomas en las queratosis actínicas a partir de células pluripotenciales que de acuerdo a los estímulos ambientales se transformarían en carcinoma de células escamosas o basocelular ⁷.

La queratosis actínica es una lesión premaligna cuyo riesgo de degeneración neoplásica se calcula en 10 a 20%, algunos autores han señalado que la presencia de un fondo inflamatorio facilitaría la progresión a cáncer mediante alteraciones de genes involucrados en el control del ciclo celular como p53. En una investigación llevada a cabo por Arévalo et al, la inmunorreactividad para p53 se encontró en 80% de los casos de queratosis actínica con infiltrado inflamatorio severo y en ninguno de los casos con infiltrado inflamatorio leve. Estos hallazgos se corresponden con la teoría que sostiene que la respuesta inflamatoria facilitaría alteraciones en el control del ciclo celular que son la base molecular para el posterior desarrollo de una neoplasia ¹³.

Aproximadamente el 50% de las queratosis actínicas muestran sobreexpresión de la ciclina D y positividad para p53. Ciertas citoquinas liberadas durante el proceso inflamatorio promueven el crecimiento de células tumorales y la neovascularización,

facilitando de esta manera el desarrollo del tumor. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el incremento de la proteína p53 detectado por inmunohistoquímica, puede deberse a una acumulación de copias mutantes del mismo, pero también puede existir una sobreexpresión de la proteína p53 nativa como respuesta a la presencia de otros genes alterados por el daño lumínico al ADN, lo que igualmente se interpreta como evidencia de trastornos a nivel del ciclo celular ¹³.

Evolución y pronóstico

Por lo general los CBC son de crecimiento lento y evolución crónica. Depende del tipo de carcinoma: alto o bajo riesgo. Los de alto riesgo presentan mayor porcentaje de recurrencia y peor pronóstico. Están relacionados no sólo con el sitio anatómico donde se encuentre el tumor, sino también con el tamaño del mismo, el subtipo histológico, el estado inmunitario del paciente y el tratamiento previo efectuado. Son en la mayoría de los casos de muy buen pronóstico, ya que responden favorablemente a tratamientos correctamente indicados y realizados ⁴.

En cuanto a la recurrencia, se encuentra en alrededor del 10% a 5 años con tratamientos convencionales y el 1% con técnica micrográfica de Mohs. En tumores primarios previamente tratados, la recurrencia es de 15-20% con tratamientos convencionales y en el 5% con técnica micrográfica de Mohs. En pacientes inmunocomprometidos, las recidivas son más frecuentes ⁴.

PROBLEMA

El cáncer cutáneo tipo no melanoma es el cáncer más común en EEUU. Con una incidencia anual estimada de más de 600.000 por año y dentro de este grupo, el carcinoma basocelular es el responsable del 75 % de los cánceres cutáneos distintos al melanoma ³. Este tipo de lesiones afectan la piel de los párpados, siendo el carcinoma basocelular y el de células escamosas los tumores malignos primarios más frecuentes, y de todos los diferentes tipos histológicos de carcinomas que afectan a los párpados, el 95% corresponden a carcinoma basocelular. Aunque estos tumores son de crecimiento lento y tienen bajo porcentaje de metástasis se han reportado casos de invasión intracraneal, siendo de muy mal pronóstico. También causan problemas de acuerdo con la localización anatómica, llegando a producir lesiones verdaderamente mutilantes, así como también en sitios adyacentes como la nariz causándole al paciente alteraciones funcionales de los párpados como ectropión, entropión, pérdida de las pestañas y problemas de tipo estético. El tratamiento más comúnmente aplicado a este tipo de lesiones es la extirpación quirúrgica, pero como los márgenes de la lesión no son claramente visibles, en muchos casos se presentan recidivas a los meses de realizado el procedimiento ¹⁴.

Entre los métodos en el estudio de este tipo de lesiones se encuentra el análisis inmunohistoquímico por medio del cual se identifican diferentes antígenos presentes en las células neoplásicas a través de anticuerpos monoclonales y la determinación de mutaciones de genes específicos que puedan considerarse factor de riesgo para un determinado tipo de neoplasia. Todo esto con el objetivo de tratar de identificar lesiones

en estadios iniciales y así realizar un tratamiento precoz que disminuya la morbilidad y la mortalidad.

En nuestro estudio tratamos de establecer cuál es la expresión que tienen dos marcadores de proliferación celular como son el Ki-67 y el p53, como factores pronóstico en el estudio de un grupo de pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma basocelular de párpado.

HIPÓTESIS

El CBC se puede clasificar en tres subtipos histológicos principales: CBC sólido, CBC mixto y CBC morfeiforme, teniendo cada uno de ellos un grado de malignidad creciente. Por tal motivo, se pretende relacionar cada subtipo histológico de CBC con la expresión de los marcadores de proliferación celular p53 y Ki-67, al estudiar casos recibidos de ésta patología en la Sección de Patología Ocular del Instituto Anatomopatológico de la U.C.V.

FACTORES Y VARIABLES

- Epidemiológicos
- Clínicos
- Histopatológicos

El factor **epidemiológico** comprende las siguientes variables:

- Edad
- Género

Dentro del factor **clínico** se encuentran las variables:

- Lateralidad
- Localización de la lesión en el párpado

Dentro del factor **histopatológico**, la variable corresponde a la expresión de los marcadores de proliferación celular p53 y Ki-67 en los casos estudiados, a través de cortes histológicos con hematoxilina y técnicas de inmunohistoquímica. Se realizó una escala cualitativa de la expresión de los marcadores para clasificar los casos según la expresión de cada patología. Se consideró como positiva todos aquellos cortes en cuyo epitelio se expresara más del 10% de los núcleos teñidos.

VARIABLE	TIPO	DIMENSION	EXPRESION
Edad	Escala	Años	Edad del paciente
Genero	Nominal	Masculino / Femenino	Sexo del paciente
Lateralidad	Nominal	Derecho / Izquierdo	Ojo afectado
Localización palpebral	Nominal	Superior / Inferior / Canto interno / Canto externo	Párpado afectado
Expresión p53	Ordinal	No expresa / Expresa	Expresión de p53
Expresión Ki-67	Ordinal	No expresa / Expresa	Expresión de Ki-67

OBJETIVO GENERAL

Analizar la expresión de los marcadores tumorales p53 y Ki-67 en muestras histológicas de carcinoma basocelular de párpado recibidas en la Sección de Patología Ocular “Dr. Rafael Cordero – Moreno y Dra. Malaquita de Cordero – Moreno” del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” de la UCV durante el periodo comprendido entre el año 1997-2007.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la distribución de los casos de CBC según sexo, edad, características clínicas e histológicas.
- Determinar la relación existente entre el subtipo histológico de CBC y el marcador tumoral p53.
- Determinar la relación existente entre el subtipo histológico de CBC y el marcador tumoral Ki-67.
- Determinar la relación entre el marcador tumoral p53 y el pronóstico asociado al subtipo histológico de CBC.
- Determinar la relación entre el marcador tumoral Ki-67 y el pronóstico asociado al subtipo histológico de CBC.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo y pseudoexperimental, para determinar la expresión de los marcadores p53 y Ki-67 en los casos de carcinoma basocelular de párpado, recibidos en la Sección de Patología Ocular del Instituto Anatomopatológico de la U.C.V., entre los años 1997-2007.

POBLACIÓN

Se revisaron los archivos de la Sección de Patología Ocular “Dr. Rafael Cordero – Moreno y Dra. Malaquita de Cordero – Moreno” del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” de la UCV desde Enero de 1997 hasta Diciembre de 2007, de donde se seleccionaron todos los casos sucesivos de carcinoma basocelular de párpado, hasta obtener una muestra significativa.

MUESTRA

Para comprobar la posible relación en la proporción de la expresión tanto de p53 como de Ki-67 con respecto al tipo de lesión evaluada, es necesario comprobar si efectivamente dicha correlación es cierta con un $r = 0,75$ considerado como estadísticamente significativo; asumiendo un nivel de significación de 5% y una potencia

de contraste de 80% es necesario incluir 25 pacientes por subtipo histológico de CBC como mínimo para comprobar dicha hipótesis.

Sin embargo, debido a limitaciones en la disponibilidad de reactivos suficientes en la Sección de Patología Ocular del IAP, se realizó el estudio con una muestra total de 30 pacientes, distribuidos en 3 grupos de casos para cada subtipo histológico.

Los **criterios de inclusión** tomados en cuenta:

- Todos los casos de carcinoma basocelular de párpado estudiados en la Sección de Patología Ocular “Dr. Rafael Cordero – Moreno y Dra. Malaquita de Cordero – Moreno” del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” de la UCV, en el período de tiempo señalado.

Dentro de los **criterios de exclusión** se señalan:

- Casos desprovistos de bloque (láminas de revisión)
- Material con defecto de fijación.
- Casos sin información clínica (edad, sexo, lateralidad, ubicación).

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Para la realización de este trabajo, se seleccionaron los casos de carcinoma basocelular de párpado de los archivos de la Sección de Patología Ocular “Dr. Rafael Cordero – Moreno y Dra. Malaquita de Cordero – Moreno” del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” de la Universidad Central de Venezuela.

Se recolectaron los datos de la información clínica de las boletas de solicitud de biopsia que se encuentran en el Archivo del Instituto, los cuales serán vaciados en un instrumento de recolección diseñado para tal fin.

Las láminas histológicas de los casos seleccionados fueron estudiadas para describir los hallazgos histopatológicos, comprobar el estadio y el tipo histológico del tumor. Posteriormente se obtuvieron los bloques de parafina para la realización del estudio inmunohistoquímico.

Cada muestra fue observada por los dos autores y tutora de la tesis para determinar la intensidad y patrón de inmunoloración en cada caso. Posteriormente, en consenso de los tres observadores, se clasificaron los resultados según la magnitud de la expresión.

El procedimiento de inmunohistoquímica en secciones de tejidos incluídas en parafina fue el siguiente:

Se realizaron cortes histológicos a 3 micras de espesor, en un microtomo de rotación (Leica). Se montaron los cortes en láminas tratadas con poli-lisina (enzima adherente al 50%). Se colocaron las láminas overnight a 56 °C. Se desparafinaron los cortes con agua destilada. Se colocaron en solución recuperadora de antígeno (target retrieved) a 40 °C. y overnight a 40 °C. Las láminas se sacaron de la estufa, se dejaron en reposo hasta alcanzar temperatura ambiente. Se lavaron con agua corriente por 5 min y llevar hasta agua destilada. Se colocaron las láminas en cámara húmeda (cover plate). Se bloqueó la peroxidasa endógena con peróxido de Hidrógeno (H₂O₂) al 3% por 15 min. Se lavaron con agua destilada por 5 minutos. Se lavaron con solución Buffer Fosfato Salino (PBS) al 0.1 molar y pH 7.2 por 5 min. Se colocó el anticuerpo primario, p53 y Ki-67 a la concentración previamente establecida por el Laboratorio. Se

lavaron con solución Buffer Fosfato Salino (PBS) al 0.1 molar y pH 7.2 por 5 min. Se colocó el anticuerpo secundario policlonal de kit LSAB (+) por 30 min. Se lavaron con solución Buffer Fosfato Salino (PBS) al 0.1 molar y pH 7.2 por 5 min. Se colocó Estreptavidina biotina de kit LSAB (+) por 30 min. Se lavaron con solución Buffer Fosfato Salino (PBS) al 0.1 molar y pH 7.2 por 5 min. Se reveló con diaminobenzidina como cromógeno por 5 min. Se lavaron con agua destilada por 5 min. Se contrastó con hematoxilina de Meyer durante 1 min. Se lavaron con agua corriente por 5 min. Se deshidrataron con xilol. Se montaron con Martex®.

Todo este proceso se realizó a temperatura ambiente y se utilizaron dos controles:

1. Control positivo: se utiliza para garantizar la efectividad del anticuerpo.
2. Control negativo: permite evaluar la metodología utilizada.

Posterior a la observación de cada lámina, se procedió a la recolección de los datos mediante una ficha elaborada por los autores (Anexo 1).

La lectura de la inmunotinción se realizó de la siguiente forma:

1.- Patrón de tinción:

1.1.- Evaluación cualitativa:

1.1.1 Sin expresión de p53 y Ki-67.

1.1.2 Expresión de p53 y Ki-67.

2.- Evaluación de la intensidad:

2.1.- Débil (+)

2.2.- Moderada (++)

2.3.- Fuerte (+++)

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO UTILIZADO

El tratamiento estadístico de los datos obtenidos se realizó según las variables a evaluar:

Se aplicaron las Pruebas Chi Cuadrado, Razón de Verosimilitud, Lambda, Tau de Goodman y Kruskal, Coeficiente de Incertidumbre, Phi, V de Cramer, Coeficiente de Contingencia, Índice de Acuerdo Kappa y Prueba Binomial.

RESULTADOS

Se evaluaron 30 bloques de material de la Sección de Patología Ocular del Instituto de Anatomía Patológica de la U.C.V. entre los años 1997 y 2007, distribuidos en 10 láminas con diagnóstico de CBC tipo sólido, 10 láminas de CBC tipo mixto y 10 láminas de CBC tipo morfeiforme.

El grupo estudiado tuvo una edad promedio de 64,53 ($\pm 14,02$) años y un rango entre 38 y 84 años de edad, observando la distribución según los grupos etarios y el tipo de lesión. Se evidenció que en el grupo de CBC sólidos, el 60% del total tuvo una edad entre 55 y 74 años, en el grupo de CBC mixto, la mayor incidencia estuvo en el grupo entre 65 y 84 años con un 80%, y en el grupo de CBC morfeiforme, el 40% se encontró entre 35 y 44 años, estos datos no fueron estadísticamente significativos para la prueba exacta de Fisher (cuadro 1).

Cuadro 1

Distribución según grupos etarios y tipo de lesión.

Sección de Patología Ocular U.C.V 1997-2007

Grupos etarios	CBC sólido		CBC mixto		CBC morfeiforme	
	n	%	N	%	n	%
35 – 44	0	0	0	0	4	3,3
45 – 54	2	20	1	10	0	16,7
55 – 64	4	40	1	10	3	23,3
65 – 74	2	20	4	40	0	23,3
75 – 84	2	20	4	40	3	13,3
Total	10	100,0	10	100,0	10	100,0

Fuente: Archivo de Sección de Patología Ocular U.C.V.

La muestra total fue predominantemente de sexo femenino (66,66%) con 33,33% de sexo masculino, esta relación se mantuvo en los 3 grupos de CBC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (cuadro 2).

Cuadro 2
Distribución según sexo y grupo de estudio.
Sección de Patología Ocular U.C.V 1997-2007

Sexo	Grupo			Total	
	CBC sólido	CBC mixto	CBC morfeiforme	n	%
Masculino	2	4	4	10	33,33
Femenino	8	6	6	20	66,66
Total	10	10	10	30	100

Fuente: Archivo de Sección de Patología Ocular U.C.V.

En relación a la localización de la lesión en los párpados, se evidenció que fueron más frecuentes en el párpado inferior para los 3 grupos, siendo 60% de los casos para los sólidos, 70% para los mixtos y 50% para los morfeiformes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (cuadro 3). En ninguno de los casos hubo afectación del canto externo. En relación a la lateralidad, se evidenció que para los subtipos sólido y mixto el ojo derecho resultó ser más frecuentemente afectado, y para el subtipo morfeiforme fue el ojo izquierdo, con un 60%, aunque esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa (cuadro 4).

Cuadro 3

Relación con la ubicación de la lesión en el párpado según la lesión.

Sección de Patología Ocular U.C.V 1997-2007

Párpado	CBC sólido		CBC mixto		CBC morfeiforme	
	n	%	n	%	n	%
Superior	0	0	1	10	1	10
Inferior	6	60	7	70	5	50
Canto interno	3	30	0	0	1	10
Canto externo	0	0	0	0	0	0
No reportados	1	10	2	20	3	30
Total	10	100,0	10	100,0	10	100,0

Fuente: Archivo de Sección de Patología Ocular U.C.V.

Cuadro 4

Relación con la lateralidad según el tipo de lesión.

Sección de Patología Ocular U.C.V 1997-2007

Ubicación	CBC sólido		CBC mixto		CBC morfeiforme	
	n	%	n	%	n	%
Ojo derecho	4	40	5	50	3	30
Ojo izquierdo	2	20	2	20	6	60
No reportados	4	40	3	30	1	10
Total	10	100,0	10	100,0	10	100,0

Fuente: Archivo de Sección de Patología Ocular U.C.V.

Al relacionar el marcador de proliferación celular p53 con cada uno de los grupos del estudio se evidenció que la expresión fue positiva en el 40% del grupo de carcinoma basocelular sólido, mientras que un 60% expresó positividad en el caso de carcinoma basocelular mixto y en el grupo de carcinoma basocelular morfeiforme, 80% expresó positivamente el p53. Estos valores fueron estadísticamente significativos (cuadro 5).

Cuadro 5

Relación de la expresión de p53 según el tipo de lesión.

Sección de Patología Ocular U.C.V 1997-2007

p53	CBC sólido		CBC mixto		CBC morfeiforme	
	n	%	n	%	N	%
Positivo	4	40	6	50,0	8	60,0
Negativo	6	60	4	50,0	2	40,0
Total	10	100,0	10	100,0	10	100,0

Fuente: Archivo de Sección de Patología Ocular U.C.V.

En el caso del marcador de proliferación celular Ki-67 se evidenció que la expresión fue predominantemente negativa para los tres grupos de estudio, obteniéndose positividad de 10% para el subtipo sólido, 10% para el mixto y 0% para el morfeiforme (cuadro 6). Estos valores arrojaron resultados no significativos.

Cuadro 6

Relación de la expresión de Ki-67 según el tipo de lesión.

Sección de Patología Ocular U.C.V 1997-2007

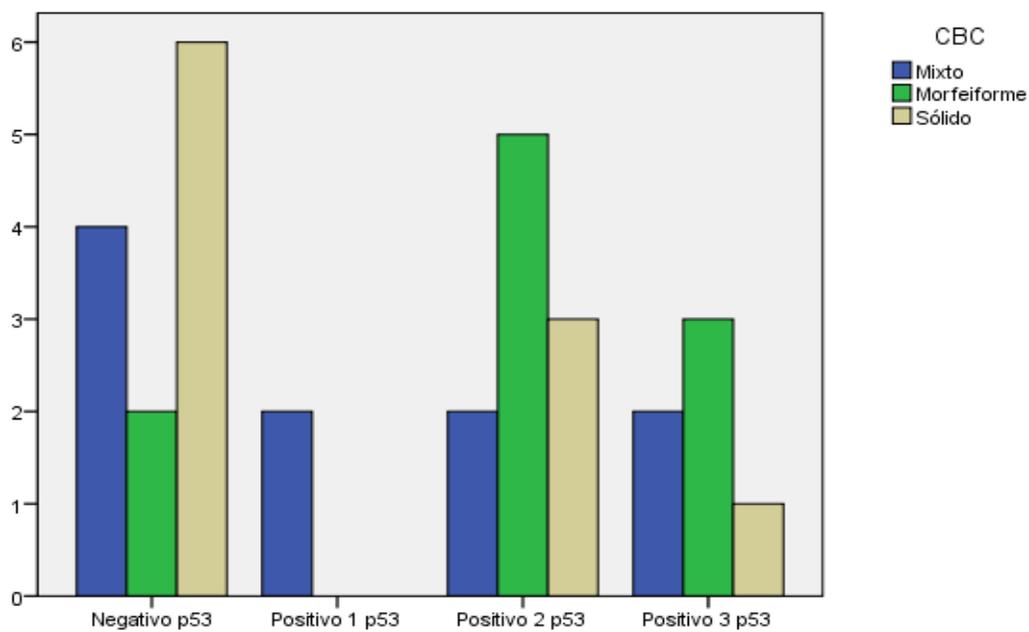
Ki-67	CBC sólido		CBC mixto		CBC morfeiforme	
	n	%	n	%	n	%
Positivo	1	10	1	10	0	0
Negativo	9	90	9	90	10	10
Total	10	100,0	10	100,0	10	100,0

Fuente: Archivo de Sección de Patología Ocular U.C.V.

Grafico 1

Distribución según resultados de la expresión de p53 y el tipo de lesión.

Sección de Patología Ocular. U.C.V.

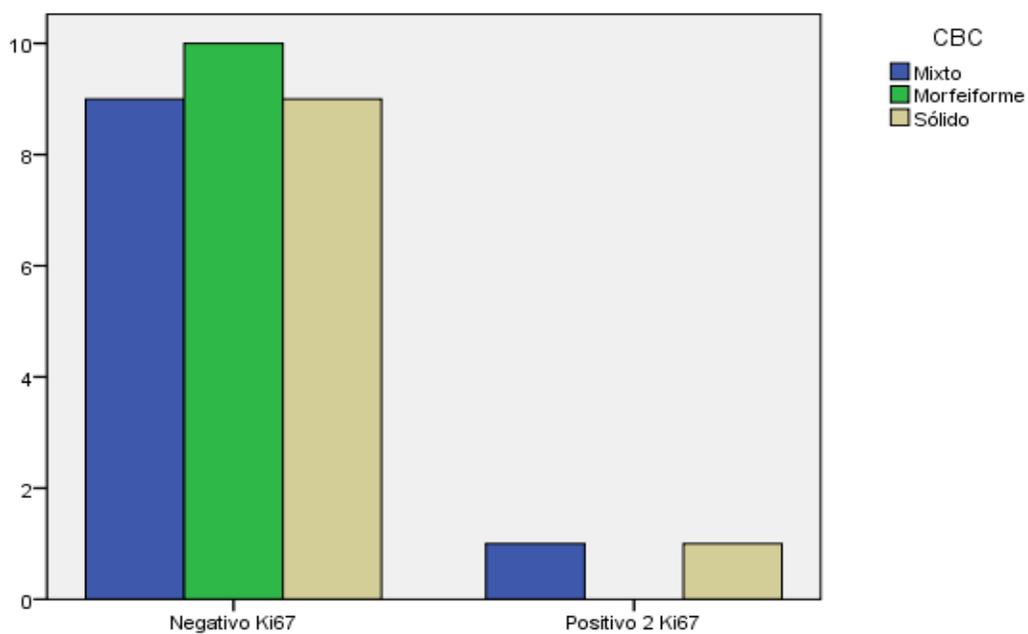


Fuente: Archivo de Sección de Patología Ocular U.C.V.

Grafico 2

Distribución según resultados de la expresión de Ki-67 y el tipo de lesión.

Sección de Patología Ocular. U.C.V.



Fuente: Archivo de Sección de Patología Ocular U.C.V.

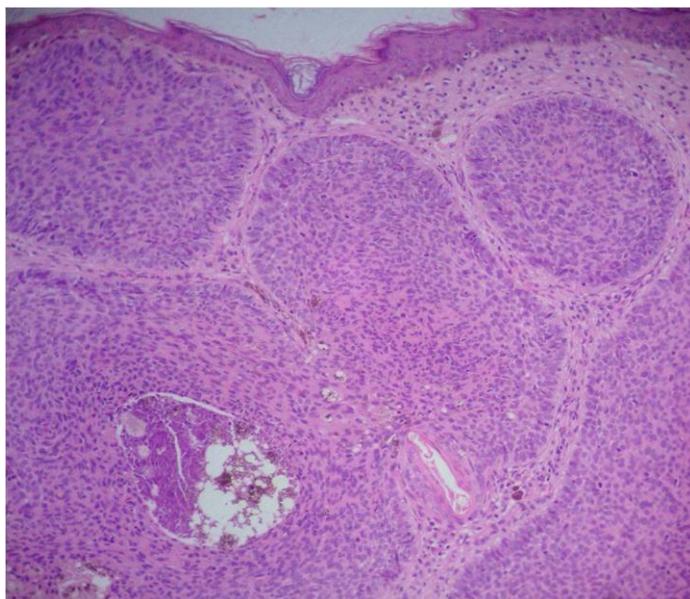


Figura 1
CBC sólido.
Se observan masas de células
basaloides configurando
nódulos con empalizada celular
periférica y comedonecrosis.
Coloración HE. 150x.

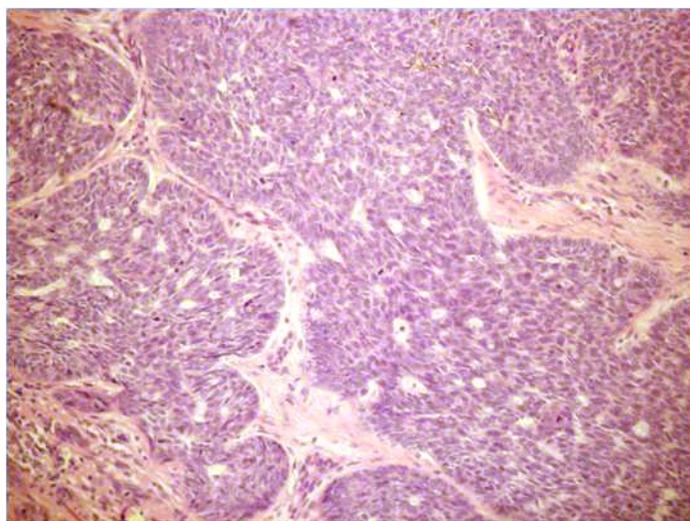


Figura 2
CBC mixto.
En el espesor de los nódulos de
células basaloides, éstas se
disponen formando luceros.
Coloración HE. 100x.

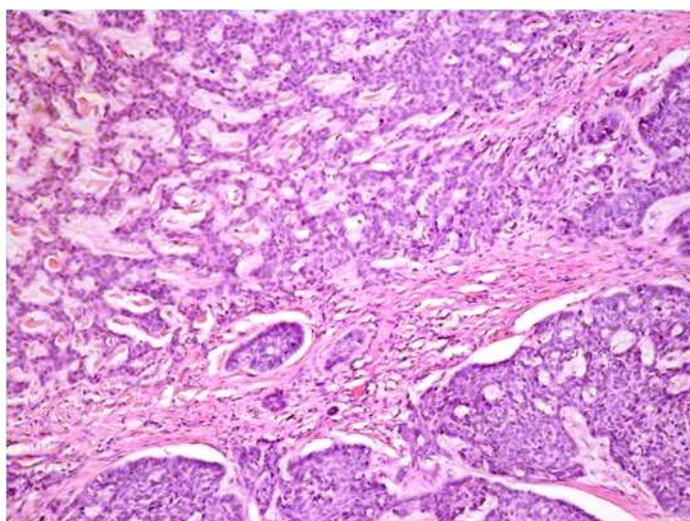


Figura 3
CBC morfeiforme.
Las células basaloides se
organizan en bandas delgadas
que infiltran la dermis
subyacente, produciendo
extensa reacción desmoplásica.
Coloración HE. 100x.

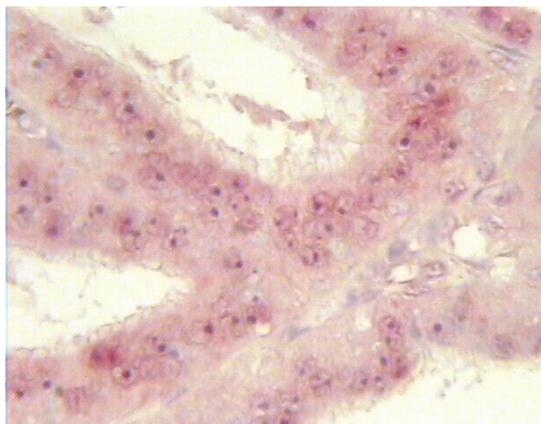


Figura 4
Adenocarcinoma de colon.
Control positivo p53. 400x

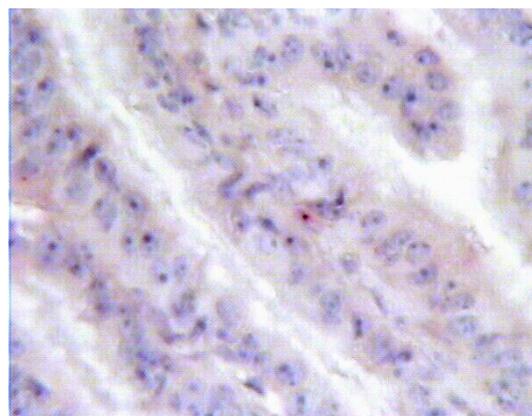


Figura 5
Adenocarcinoma de colon
Control negativo p53. 400x



Figura 6
Adenocarcinoma de colon.
Control positivo Ki-67. 400x

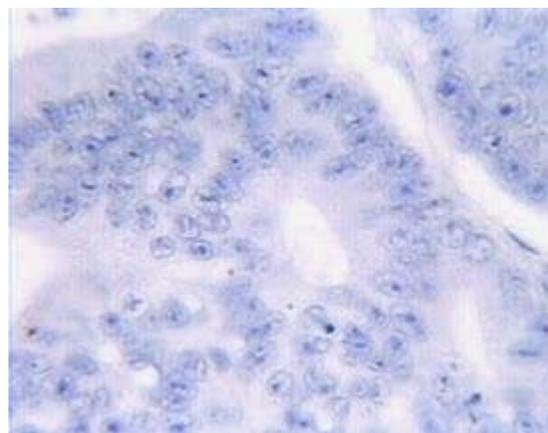


Figura 7
Adenocarcinoma de colon.
Control negativo Ki-67. 400x

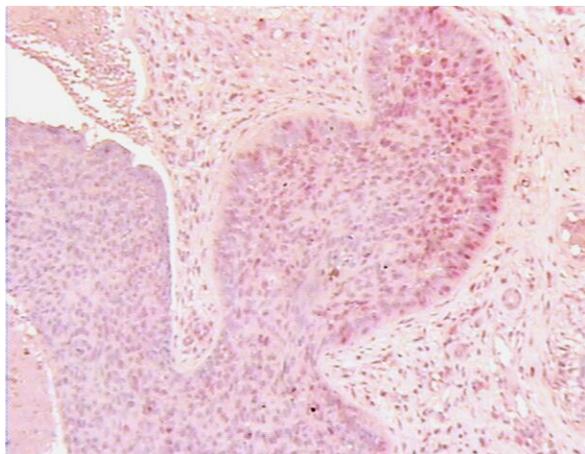


Figura 8
Inmunomarcaje positivo con p53 en el núcleo de células tumorales de la porción periférica en un CBC sólido. 100x

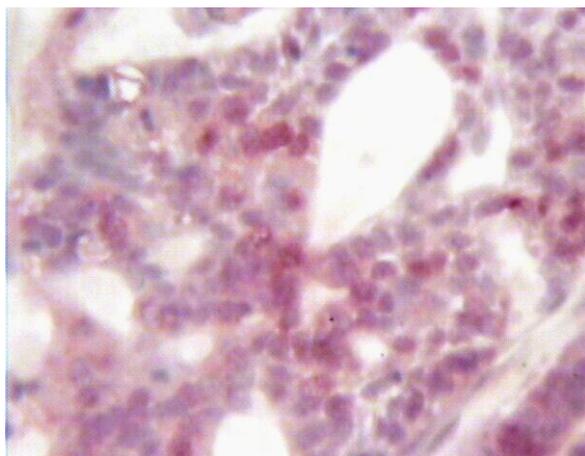


Figura 9
Inmunomarcaje positivo con p53 en el núcleo de células tumorales que están formando luces en un CBC mixto. 400x

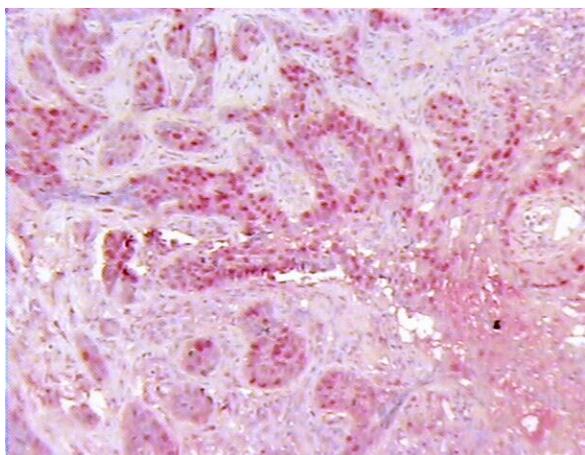


Figura 10
Inmunomarcaje positivo con p53 en el núcleo de células tumorales que infiltran la dermis en un CBC de patrón morfeiforme. 40x

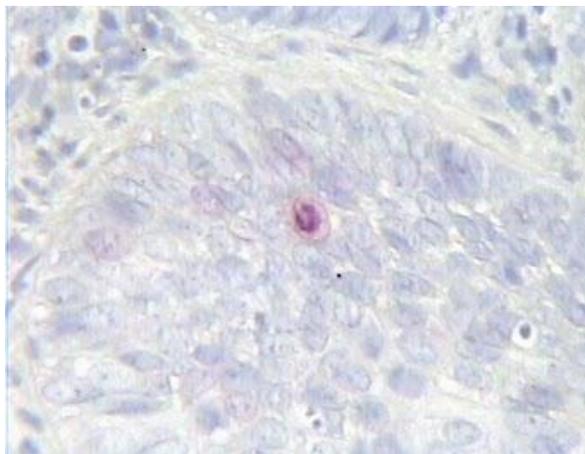


Figura 11
Positividad en una célula en el
espesor de un nódulo, con Ki-
67, en un CBC sólido. 400x

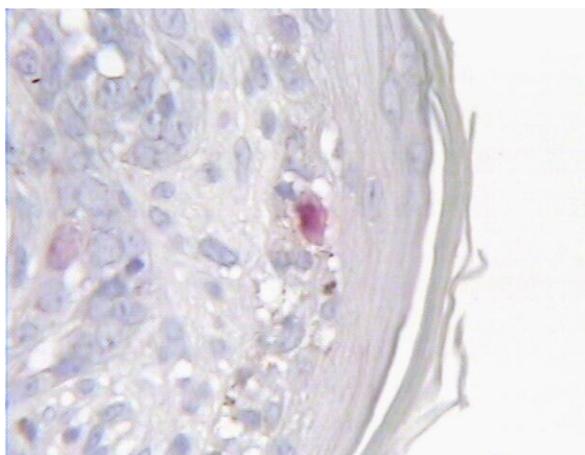


Figura 12
Positividad en una célula basal
del epitelio con Ki-67, en un
CBC mixto. Las células
tumorales son negativas. 400x

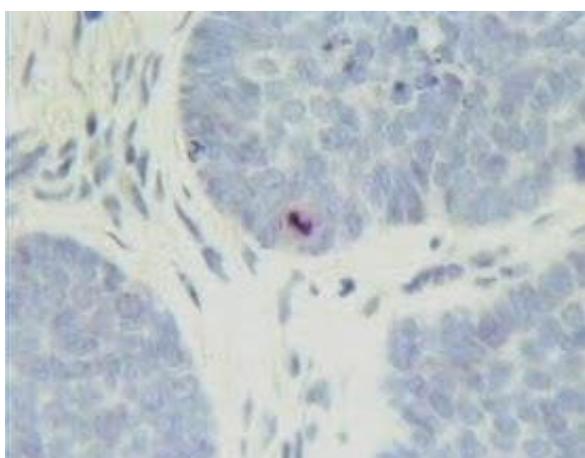


Figura 13
Positividad en una célula en la
porción periférica de un CBC
morpheiforme, con Ki-67. 300x.

DISCUSION

En el presente estudio, el grupo evaluado tuvo una edad promedio de 64,53 ($\pm 14,02$) años y un rango entre 38 y 84 años de edad. Esto concuerda con las observaciones realizadas por Zaragoza, quien establece que la mayoría de los pacientes afectados se encuentran entre los 60 y 70 años, siendo raro antes de los 40 años y más allá de los 80 años; en los niños y jóvenes adultos es extremadamente raro. Así mismo plantea que una aproximación a la distribución por edades puede ser la siguiente: antes de los 40 años (5,5%), 41 a 50 años (15%), 51 a 60 años (25%), 71 a 80 años (20%), más de 80 años (4,5%)¹⁵. Otra serie reporta que la edad promedio para los CBC de párpado es de 65,55 ($\pm 15,96$) años, siendo muy similar al resultado observado en nuestro estudio¹⁶.

Comparando el rango de edad con cada subtipo histológico, observamos que en el grupo de CBC sólido, el 60% del total tuvo una edad entre 55 y 74 años, en el grupo de CBC mixto, la mayor incidencia estuvo en el grupo entre 65 y 84 años con un 80%, y en el grupo de CBC morfeiforme, el 40% se encontró entre 35 y 44 años, siendo este último el grupo de edad más joven. En el estudio de Novais y colaboradores, se obtuvieron resultados diferentes, observando que los pacientes más jóvenes se encontraban en el grupo de CBC basoescamoso con una edad promedio de 62,53 ($\pm 16,8$) años, seguido del grupo de CBC nodular con 65,28 ($\pm 15,9$) años y pacientes con CBC esclerosante de 75,65 ($\pm 11,72$) años¹⁶. Sin embargo, cabe destacar que la distribución etaria obtenida en nuestro estudio no es estadísticamente significativa por tratarse de una muestra pequeña.

La muestra total fue predominantemente de sexo femenino (66,66%) con 33,33% de sexo masculino, esta relación se mantuvo en los 3 grupos de CBC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el estudio de Zaragoza establecen que los carcinomas basocelulares son más comunes en varones, presumiblemente en relación con la exposición ocupacional y recreacional a la luz ultravioleta ¹⁵.

En relación a la localización de la lesión en los párpados, se evidenció que fueron más frecuentes en el párpado inferior para los 3 grupos, siendo 60% de los casos para los sólidos, 70% para los mixtos y 50% para los morfeiformes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En ninguno de los casos hubo afectación del canto externo. La mayor ocurrencia en párpado inferior corresponde a lo reportado clásicamente en la literatura. Así encontramos que se ha publicado que el 45% tiene localización palpebral inferior, el 38% superior y el 17% en canto interno ¹⁵. En otras series se han publicado que el párpado inferior se encuentra comprometido en el 73.06% de los casos ¹⁶; 43% en el párpado inferior y 26% en el canto interno; un 56% en el párpado inferior y un 27,1% en el canto interno; párpado inferior 63,1% ¹⁷.

En cuanto a los factores clínicos evaluados, cabe destacar que influye en los resultados el hecho de que en gran parte de las fichas de datos de los casos no se especifica ni la ubicación o lateralidad de la lesión.

Al relacionar el marcador de proliferación celular p53 con cada uno de los grupos del estudio se evidenció que la expresión fue positiva en el 40% del grupo de carcinoma basocelular sólido, mientras que un 60% expresó positividad en el caso de carcinoma basocelular mixto y en el grupo de carcinoma basocelular morfeiforme, 80% expresó positivamente el p53. Estos valores fueron estadísticamente significativos. Zaragoza establece que la radiación UV-B produce daño al ADN y mutación en los «hot spots»

del gen supresor tumoral p53; aproximadamente el 50% de todos los carcinomas basocelulares estudiados presentan mutaciones en este gen ¹⁵. Sarró destaca que algunas de las alteraciones genéticas y funcionales de las células son la sobreexpresión de la proteína p53 en el 42 a 92% de los CBC; los CBC agresivos tienen una expresión de p53 mayor que los CBC no agresivos y que se encuentra la mutación del gen supresor tumoral p53, en el 40 a 60% de los CBC ¹⁸. Otro aspecto a tener en cuenta es el que describen Herrera y Meyer, que consiste en que se han demostrado mutaciones del p53 en 61% de CBC de zonas actínicas, pero no en el resto de localizaciones donde se piensa, pueden mutarse otros genes ¹⁹.

En el caso del marcador de proliferación celular Ki-67 se evidenció que la expresión fue predominantemente negativa para los tres grupos de estudio, obteniéndose positividad de 10% para el subtipo sólido, 10% para el mixto y 0% para el morfeiforme. Estos valores arrojaron resultados no significativos dando a entender que no existe diferencia significativa entre las variables comparadas y que las posibles semejanzas son debidas únicamente al azar. Sin embargo, Sarró acota en su estudio que el índice proliferativo Ki-67 se encuentra aumentado en el CBC, con un ciclo celular corto (217 horas, 9 días) y frecuentes mitosis; y agrega que los CBC agresivos tienen un índice proliferativo mayor que los CBC no agresivos ¹⁸. A su vez, en otra serie fue reportado que del total de los 20 casos, 16 mostraron positividad para Ki-67 y 13 presentaron inmunoreacción positiva para p53 ²⁰.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El CBC de párpado es una neoplasia que afecta con mayor frecuencia a personas de edad avanzada, entre los 60 y 70 años de edad, y en nuestro medio se presenta predominantemente en el sexo femenino.

Comparando el rango de edad con cada subtipo histológico, no contamos con datos confiables, por lo que se requiere realizar estudios que abarquen muestras más grandes para obtener resultados confiables y significativos estadísticamente.

La localización de la lesión es más frecuente en el párpado inferior, posiblemente explicado por una mayor incidencia de los rayos de luz UV en esta zona.

El marcador de proliferación celular p53 tiene una positividad marcada en un gran porcentaje de los casos de CBC de párpado, pudiendo correlacionarse con el subtipo histológico. El CBC sólido presenta positividad en el 40% de los casos, el CBC mixto en el 60% y en el morfeiforme fue positivo en el 80%. Esto permite realizar un abordaje más acertado para el médico en cuanto al diagnóstico y pronóstico de los casos estudiados, facilitando la elección de la terapéutica más adecuada, redundando así en beneficios para el paciente.

En contraste, el marcador de proliferación celular Ki-67 fue negativo en la mayoría de los CBC de párpado, sin presentar diferencias significativas entre los distintos subtipos histológicos, por lo que no permite su uso como factor diagnóstico o pronóstico en este tipo de lesiones.

Existen en la actualidad pocos estudios que aborden la relación entre los marcadores de proliferación celular disponibles y el CBC de párpado. Los resultados obtenidos hasta el momento son esperanzadores, pero se requiere de mayores

recursos humanos y materiales para realizar estudios multicéntricos que arrojen resultados significativos y aplicables a distintas poblaciones, con la finalidad de poder brindarle a los pacientes mejor abordaje terapéutico y mejorar la calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Capote L. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. Rev Ven Oncol 2006; 18 (4). <http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S079805822006000400011/&lng=es&nrm=iso> (consulta: mayo 2008)
2. Nerad J. Diagnóstico “fácil” de las lesiones malignas y benignas de los párpados. En: Nerad J. Cirugía oculoplástica. Los requisitos en oftalmología. 1^{ra} ed. Madrid: Harcourt; 2002. p. 254-7.
3. Kanski J. Párpados. En: Kanski J. Oftalmología clínica. 5^{ta} ed. Madrid: Elsevier España. 2004. p. 20.
4. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre Carcinoma Basocelular y Carcinoma Espinocelular. Guía de Recomendaciones. 1^{ra} ed. Buenos Aires: Talleres Gráficos de rue Dominó, 2005. p. 6-18
5. McLean I, Burnier M, Zimmerman L, Jakobiec F. Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the eye and ocular adnexa. AFIP. 3^{ra} serie. Fascículo 12. Bethesda, USA. 1994. p. 18-22.
6. Fernández K, Rodríguez A, Chópite M, López C, Reyes O, Oliver M. Características Clínicas e Histológicas del Carcinoma Basocelular. Rev Dermatol Ven 2003; 41(2):9-14.
7. Navarro F, Beltrán G, Saettone A. Lesiones Displásicas y Neoplásicas de la Epidermis y su relación con las Radiaciones Actínicas (artículo en línea). Dermat Peruana 2002;12(1). <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v12_n1/lesiones_displasicas.htm> (consulta: marzo 2008)

8. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Jonson B. Lever's. Histopathology of the skin. 8^{va} ed. Philadelphia: Lippincott – Raven; 1997 p. 719-31.

9. Spencer W. Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook. 4^{ta} ed. Vol. 4. Saunders; 1996. p. 2249-55.

10. Mora O, Vera S. La contribución del antígeno celular de proliferación nuclear, en carcinoma basocelular de párpado y su relación con las características histopatológicas y pronóstico (Trabajo Especial de Investigación para optar al título de Especialista en Oftalmología), Universidad Central de Venezuela. Caracas; 1996.

11. Briones F, Calderón M, Muñoz J. El anticuerpo monoclonal Ki-67 como elemento de valor diagnóstico y pronóstico en neoplasias mamarias caninas (artículo en línea). Rev Chil Anat 2002; 20 (2). <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-98682002000/200008&lng=es&nrm=iso> (consulta: abril 2008)

12. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol 2000;182(3). <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653597?filter=/review>&> (consulta: marzo 2008)

13. Arévalo F, Alfaro A. Queratosis actínica y presencia de p53: hallazgos histopatológicos. Dermatol Peru 2006; 16 (2). <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=/sci_arttext&pid=S102871752006000200006&lng=es&nrm=iso> (consulta: marzo 2008)

14. Sullivan J, Shetlar D, Whitcher J. Párpados, Aparato lagrimal y Lágrimas. En: Riordan-Eva P, Whitcher J. Oftalmología General de Vaughan y Asbury. 13^{ra} ed. México DF: Editorial Manual Moderno, 2004. p. 95-6.

15. Zaragoza P, Llanes F. Carcinoma basocelular palpebral. <<http://www.oftalmo.com/studium/studium2006/stud06-4/06d-03.htm>> (consulta: octubre 2011)

16. Novais G, Orellana M. Periocular Basal Cell Carcinoma: Clinical-Histopathological correlation in 323 patients. *Vis Panam* 2009; 8(3):215-218.

17. González F, García A. Carcinoma Basocelular Periocular. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80 (5). <http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0365-66912005000500004&script=sci_arttext> (consulta: octubre 2011)

18. Sarró D. Estudio de los efectos de la aplicación tópica de Imiquimod al 5% en la apoptosis del Carcinoma Basocelular (Tesis doctoral), Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona; 2003. <<http://tdx.cat/bitstream/handle/10803/4425/dvs1de2.pdf?sequence=1>> (consulta: octubre 2011)

19. Herrera E, Meyer T. Tumores malignos epiteliales: Carcinomas basocelulares y carcinomas espinocelulares. <<http://antoniorondonlugo.com/blog/wp-content/uploads/2010/05/118-Tumores-malignos-epiteliales.pdf>> (consulta: octubre 2011)

20. Franco M, Guerini J. Biología molecular del carcinoma basocelular cutáneo (CBC): expresión inmunofenotípica de bcl-2, Ki-67, p53, colágeno IV, CD 1A y CD 31. Universidad Nacional de Córdoba. <http://www.secyt.fcm.unc.edu.ar/jornadas_2011/9-Biologia_molecular.pdf> (consulta: octubre 2011)

ANEXOS

