



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

[Artículo traducido] Perfil de expresión de CD10, BCL-2, p63 y EMA en los carcinomas normales de piel y de células basales: Revaloración inmunohistoquímica

M.R. Hussein* y A.M. Ahmed

Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Asiut, Asiut, Egipto

Recibido el 12 de mayo de 2022; aceptado el 22 de mayo de 2022

Disponible en Internet el 8 de agosto de 2022

PALABRAS CLAVE

Carcinoma
basocelular;
Piel;
Antígeno epitelial de
la membrana;
p63;
CD10

Resumen

Antecedentes: El carcinoma basocelular (CBC) es una neoplasia cutánea común.

Objetivo: Examinar los patrones de expresión de las proteínas CD10, p63, BCL-2 y antígeno epitelial de la membrana (EMA) en el CBC.

Materiales y métodos: Utilizamos inmunohistoquímica para evaluar el patrón de expresión de estas proteínas en 45 muestras de CBC y su piel normal adyacente.

Resultados: Encontramos variaciones del patrón de expresión de estas proteínas entre las pieles normales y el CBC. En las pieles normales observamos una fuerte expresión citoplasmática de EMA (estructuras anexiales). Se objetivó una fuerte expresión nuclear de la proteína p63 en los queratinocitos basales y algunos suprabasales, células de la vaina de la raíz externa de los folículos pilosos, células basales de las glándulas sebáceas, y glándulas sudoríparas. La expresión de la proteína CD10 se observó en las células fusiformes mesenquimales perianexiales y las células mioepiteliales de las glándulas sudoríparas. La expresión de la proteína BCL-2 se confinó en los queratinocitos de las células basales, melanocitos epidérmicos, vaina de la raíz externa e infundíbulo del folículo piloso. En CBC encontramos expresión de las proteínas p63 (difusa, fuerte tinción nuclear), CD10 (reactividad citoplasmática focal y moderada) y BCL-2 (reactividad citoplasmática focal y moderada) en las células neoplásicas. El CBC fue consistentemente negativo para EMA (excepto en zonas de diferenciación escamosa).

Conclusiones: Existe una alteración de la expresión de estas proteínas en CBC, quedando abiertos los mecanismos moleculares subyacentes a investigaciones adicionales.

© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.05.012>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frcpath17@aun.edu.eg (M.R. Hussein).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.08.010>

0001-7310/© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Basal cell carcinoma;
Skin;
Epithelial membrane
antigen;
p63;
CD10

Expression Profile of CD10, BCL-2, p63, and EMA in the Normal Skin and Basal Cell Carcinomas: An Immunohistochemical Reappraisal

Abstract

Background: Basal cell carcinoma (BCC) is common cutaneous malignancy.

Aims: To examine the expression patterns of CD10, p63, BCL-2, and epithelial membrane antigen (EMA) proteins in BCC.

Materials and methods: We used immunohistochemistry to evaluate the expression pattern of these proteins in 45 BCC specimens and their adjacent normal skin.

Results: We found variations in the expression pattern of these proteins among normal skins and BCC. In normal skins, we found strong EMA cytoplasmic expression (adnexal structures). A strong nuclear p63 protein expression was found in basal and some suprabasal keratinocytes, external root sheath cells of the hair follicles, basal cells of the sebaceous glands, and in sweat glands. CD10 protein expression was seen in peri-adnexal mesenchymal spindle cells and myoepithelial cells of sweat glands. BCL-2 protein expression was confined to the basal cell keratinocytes, epidermal melanocytes, outer root sheath, and infundibulum of the hair follicle. In BCC, we found p63 (diffuse, strong nuclear staining), CD10 (focal, moderate cytoplasmic reactivity), and BCL-2 (focal, moderate cytoplasmic reactivity) protein expression in the neoplastic cells. BCC was consistently negative for EMA (except in areas of squamous differentiation).

Conclusions: There is an altered expression of these proteins in BCC. The underlying molecular mechanisms are open to further investigations.

© 2022 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El carcinoma de células basales o basocelular (CBC) es el cáncer de piel no melanoma más frecuente en todo el mundo. Generalmente se localizará en áreas que están expuestas al sol, especialmente en la cabeza y en el cuello. Aunque el CBC suele ser una neoplasia indolente y poco agresiva, ya que usualmente se limita a invadir localmente los tejidos circundantes, existen variantes que son localmente más agresivas e incluso algunas, aunque rara vez, pueden llegar a dar metástasis (la tasa de metástasis es del 0,1%) a los ganglios linfáticos^{1,2}.

El gen *TP63* es un miembro de la familia de genes *p53*, que se encuentra en el cromosoma 3q27-29³. Este gen codifica para varias isoformas de proteínas con efectos tanto de transactivación (TA) como un efecto dominante-negativo (ΔN) en el gen supresor de tumores *p53*. La isoforma $\Delta Np63\alpha$ puede estimular las primeras fases de la tumorigénesis al inhibir la detención del crecimiento y la apoptosis, mientras que al mismo tiempo puede suprimir las metástasis al mantener las características epiteliales de las células tumorales⁴. A nivel molecular, el p63 es un factor de transcripción nuclear que desencadena la diferenciación de los queratinocitos. En la piel normal, el p63 se expresa de manera intensa en las células madre queratinocíticas, mientras que en las células bien diferenciadas su expresión está inhibida⁵.

Las mucinas son glicoproteínas muy glicosiladas que tienen funciones protectoras y lubricantes. El gen *MUC1* humano (locus del gen Mucin-1: *1q21*) codifica una proteína que sufrirá glicosilación⁶. Su producto proteico se conoce como el antígeno epitelial de membrana (EMA), antígeno que se aísla en las membranas de los glóbulos de grasa de las secreciones mamarias, la mucina epitelial polimórfica y la sialomucina⁷. El EMA es una proteína intensamente glicosilada de 40–425kDa compuesta por un dominio

transmembrana con una parte citoplásmica y un gran dominio extracelular que consta de un número variable de repeticiones en tándem que se someten a una O-glicosilación específica, lo que generará una amplia gama de variantes glicosiladas de MUC1. La integridad de los lúmenes en las células secretoras dependerá de las propiedades físicas y químicas (tamaño grande, rigidez y carga negativa) de este dominio extracelular⁶. Algunos estudios han sugerido la ausencia de expresión de la proteína EMA en el CBC; esto puede deberse a una alteración en su expresión a nivel de transcripción, de una glicosilación aberrante y de una localización celular anormal^{8–10}.

CD10 es una glicoproteína transmembrana conocida como el antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda. En la piel normal, CD10 se expresará en la vaina interna de los folículos pilosos, la matriz del pelo y en la vaina perifolicular. Este puede integrar señales del entorno celular o del compartimento intracelular mediante la escisión de péptidos a través de la actividad enzimática o de vías de señalización intracelular variables¹¹. Hasta la fecha, hay pocos estudios disponibles sobre el patrón de expresión de la proteína CD10 en la piel normal y en el CBC.

El gen *BCL-2* (linfoma de células B-2) codifica para una proteína que previene la apoptosis celular. En la piel normal, las células basales positivas para *BCL-2* actúan como células de reserva para la renovación continua del epitelio escamoso¹². Se cree que el CBC surge de estos queratinocitos basales y, por lo tanto, la expresión de la proteína *BCL-2* se observará en la mayoría de estos tumores. Alternativamente, la expresión de la proteína *BCL-2* suele ser negativa en el carcinoma de células escamosas, que se supone surge de los queratinocitos suprabasales¹³.

El poder distinguir el CBC de otras neoplasias cutáneas malignas, y en particular del carcinoma epidermoide, es importante para poder planificar un manejo terapéutico adecuado. Sin embargo, a veces no será fácil diferenciar el CBC del carcinoma de células escamosas de origen cutáneo,

especialmente cuando las características citoarquitecturales de estos son difíciles de evaluar, como por ejemplo, cuando las biopsias de tejido son pequeñas. Aunque algunos estudios previamente han abordado este problema, y han descrito un patrón de expresión en el CBC de las proteínas CD10, BCL-2, p63 y EMA de forma individual, los resultados siguen siendo controversiales^{8,14,15}.

Hasta el momento, no se han realizado estudios previos en los que se haya comparado de manera simultánea el patrón de expresión de estas cuatro tinciones (incluyendo p63, EMA, CD10 y BCL-2) en el CBC o en la piel normal adyacente. Además, las correlaciones entre la expresión de estas proteínas y las características clínico-patológicas del CBC, así como su rol patogénico en el desarrollo del CBC no han sido abordados previamente. Con dicha finalidad, en este estudio se buscó demostrar las diferencias en la distribución de estas proteínas, tanto en la piel normal como en el CBC. Asimismo, se presentaron los aspectos diagnósticos como patogénicos de estos hallazgos.

Materiales y métodos

Pacientes

Se realizó un estudio retrospectivo en el Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina del Hospital Universitario de Asut. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Asut (IRB #: 17300540). Se incluyeron un total de 45 casos de CBC, cuyos datos clínico-patológicos se obtuvieron de los informes de anatomía patológica (fichas de consulta de los autores). Se registraron todas las características patológicas. Todos los materiales (bloques de tejido incluidos en parafina, laminillas y los informes de anatomía patológica) fueron codificados. La información fue analizada y registrada de tal forma que no se pudiera identificar a los participantes. El estudio no incluyó ninguna interacción o intervención en los sujetos a estudio; asimismo, no se tuvo acceso a ninguna información confidencial que permitiera identificar a los pacientes.

Inmunohistoquímica

La presencia de las proteínas p63, CD10, BCL-2 y EMA se estudió utilizando el complejo de inmunoperoxidasa avidina-biotina, reproduciendo lo realizado previamente por otros grupos¹⁶. Los cortes de tejido de 4- μ m fueron colocados en las laminillas para luego ser desparafinizados y rehidratados. La peroxidasa endógena se inhibió con el peróxido de hidrógeno al 3% en metanol durante cinco minutos. Luego, los cortes se sumergieron en una solución de restablecimiento (tampón de citrato de sodio 10 mM, pH 7,3) y se sometieron al restablecimiento del antígeno inducida por calor durante 10 min. Las laminillas se colocaron en frascos Coplin de plástico que contenían solución de restablecimiento y se calentaron en un microondas a una temperatura elevada (~700 W). La unión a proteínas no específica se inhibió con 10 min de exposición a suero de cabra normal al 10%. Luego, las secciones se incubaron con anticuerpos monoclonales generados contra el p63, CD10, BCL-2 y EMA (Agilent/DAKO, 5301 Stevens Creek Blvd, Santa Clara, CA 95051, EE. UU.) durante 30 min a temperatura ambiente (clon 56C6 para CD10, Clon: DAK-p63 para p63, Clon: E29 para EMA y Clon: 124 para BCL-2). Se utilizó un sistema de detección según las instrucciones

del fabricante. A continuación, los cortes se trataron con estreptavidina marcada con peroxidasa durante 30 min a temperatura ambiente y se incubaron con 14-diaminobencidina y H₂O₂ al 0,06% durante cinco minutos. Se contrastaron con hematoxilina Mayer, se deshidrataron en alcohol, se aclararon en xileno y se cubrieron con un cubreobjetos. La tinción fue evaluada de manera independiente por los dos autores.

Control positivo

Se incluyeron cortes de amígdalas (BCL-2), próstata (p63) y riñón (EMA y CD10) como controles positivos. La positividad para EMA se identificó como una tinción pardusca citoplasmática y de membrana. La positividad para el p63 se identificó como una tinción pardusca localizada en los núcleos. La positividad para el CD10 y el BCL-2 se identificó como una tinción citoplasmática pardusca.

Control negativo

Como control negativo se hicieron tinciones adicionales de los cortes omitiendo la presencia de los anticuerpos primarios. Los controles positivo y negativo fueron positivo y negativo, respectivamente, lo que indica la validez de los resultados. Todas las laminillas fueron evaluadas sin conocer la información del paciente, así como los informes clínicos.

Análisis estadístico

Se utilizó la versión 16 del paquete del programa estadístico SPSS IBM (SPSS Inc., Chicago, EE. UU.). Se realizaron las pruebas de χ^2 y exacta de Fisher según correspondió. El valor de p de menos de 0,05 se consideró como estadísticamente significativo.

Resultados

En este estudio de tipo retrospectivo se incluyeron un total de 45 pacientes con CBC; de ellos, 26 eran mujeres y 19 varones, con una edad media de 65,5 \pm 11,25 años (media \pm DE). La mayoría de los CBC estaban localizados en la región de la cabeza y el cuello, exceptuando algunos casos que se presentaron en las extremidades y en la espalda. Las variantes histológicas que se incluyeron fueron el patrón nodular, el patrón micronodular, pigmentado, adenoide, basoescamoso y morfeiforme. Las características clínico-patológicas se resumen en la [tabla 1](#).

Expresión de EMA, p63, CD10 y BCL-2 en la piel normal

Los controles positivo y negativo fueron positivo y negativo, respectivamente, lo que indica la validez de los resultados. Se detectó positividad nuclear de la proteína p63 en los queratinocitos epidérmicos basales y en algunos suprabasales, en células de la vaina radicular externa de los folículos pilosos, y en las células basales de las glándulas sebáceas y de las glándulas sudoríparas. EMA mostró una fuerte expresión en el citoplasma de las glándulas sebáceas, las membranas lumbales, los canalículos de las glándulas sudoríparas y en

Tabla 1 Características clínico-patológicas del carcinoma basocelular

VARIABLES	Núm. total de casos = 45
Género	
Masculino	19 (42,2%)
Femenino	26 (57,8%)
Localización	
Cabeza y cuello	30 (66,7%)
Piel del ala lateral izquierda	3
Oreja	3
Párpado	2
Frente	4
Línea de implantación del cabello	3
Hélix media izquierda	1
Labios	3
Cuello	4
Nariz	1
Periauricular	3
Cuero cabelludo	3
Extremidades y tronco	15 (33,3%)
Hombro	4
Brazo	3
Espalda	3
Clavícula	2
Antebrazo	2
Región lumbar	1
Apariencia clínica	
Lesión ulcerada	35 (77,8%)
Nódulo no ulcerado	10 (22,2%)
Variantes histológicas	
CBC nodular	15 (33,3%)
CBC micronodular	7 (15,6%)
CBC pigmentado	6 (13,3%)
CBC adenoide	4 (8,9%)
Patrón morfeiforme	2 (4,5%)
Basoescamosos	11 (24,4%)

la capa externa de las células de los conductos sudoríparos, mientras que la expresión de esta proteína estuvo ausente en la epidermis. La expresión de la proteína CD10 se detectó en las células fusiformes mesenquimatosas perianexiales que rodean los apéndices dérmicos, algunos axones nerviosos, la papila pilosa de los folículos pilosos y las células mioepiteliales de las glándulas sudoríparas. La expresión de la proteína BCL-2 se limitó a los queratinocitos y melanocitos basales epidérmicos. La expresión de la proteína BCL-2 también se observó en la vaina radicular externa queratinizante del istmo y el infundíbulo del folículo piloso. Un resumen de estos hallazgos se muestra en las figuras 1, 2 y 3.

Expresión de p63, EMA, CD10 y BCL-2 en el CBC

La presencia de la proteína p63 se observó en todos los casos de CBC y se presentó de una manera consistente, difusa e intensamente positiva (tinción nuclear) en las células tumorales de todos los subtipos histológicos. La expresión de la proteína EMA estuvo ausente en todas las muestras de CBC

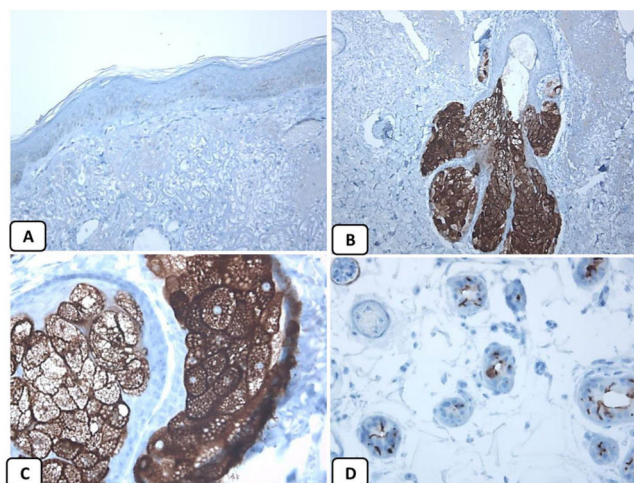


Figura 1 Expresión inmunohistoquímica de EMA en la piel normal. Tinción negativa de EMA en la epidermis (A, $\times 200$), fuerte expresión de EMA en el citoplasma de las glándulas sebáceas maduras (B, $\times 200$ y C, $\times 400$). D) EMA positivo en la membrana luminal y los canales de la glándula sudorípara y la capa externa del conducto sudorípara (D, $\times 200$).

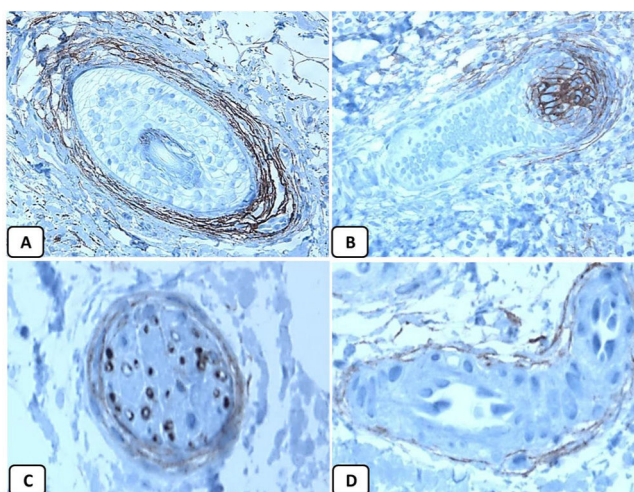


Figura 2 Expresión inmunohistoquímica de CD10 en la piel normal. CD10 citoplásmico positivo en células fusiformes mesenquimatosas perianexiales (A, $\times 400$), papila pilosa de folículos vellosos (B, $\times 400$). Algunos axones nerviosos (C, $\times 400$) y células mioepiteliales de las glándulas sudoríparas (D, $\times 400$).

excepto en las áreas de diferenciación escamosa. La expresión de la proteína CD10 se observó en 31 de las muestras de CBC (68,9% de los casos), observándose una mayor reactividad en las células periféricas. En todos los casos de CBC, particularmente entre las células periféricas, se pudo objetivar una tinción focal con una intensidad que oscilaba entre débil a moderada de la tinción con BCL2; la expresión de la proteína BCL-2 estaba disminuida en las áreas más infiltrativas de los CBC.

Teniendo en cuenta que todos los casos fueron positivos con p63 y BCL-2, negativos con EMA, y que el 68,9% de ellos fueron positivos para el CD10, la asociación entre las características clínico-patológicas y la expresión de estas proteínas únicamente se pudo analizar con respecto a la

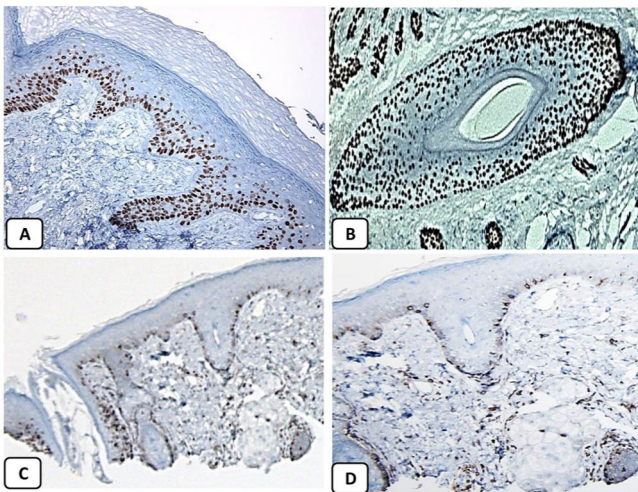


Figura 3 Expresión inmunohistoquímica de p63 y BCL-2 en la piel normal. Positividad nuclear de p63 en las células epidérmicas basales y algunas suprabasales (A, $\times 400$) y en las células de la vaina radicular externa de los folículos pilosos (B, $\times 400$). Expresión positiva de BCL-2 en los queratinocitos basales de la epidermis y en la vaina radicular externa queratinizada del istmo y en el infundíbulo del folículo piloso (C, $\times 200$ y D, $\times 400$).

expresión de CD10. Finalmente, no se observaron asociaciones significativas entre la expresión de CD10 y los parámetros clínico-patológicos de CBC (tabla 2). Un resumen de estos hallazgos se muestra en las figuras 4 y 5.

Discusión

En el presente estudio se describen los patrones de expresión de las proteínas p63, EMA, CD10 y BCL-2 en la piel normal y en el CBC. Se pudo demostrar lo siguiente: (i) no hay correlación entre la expresión de estas proteínas y las características

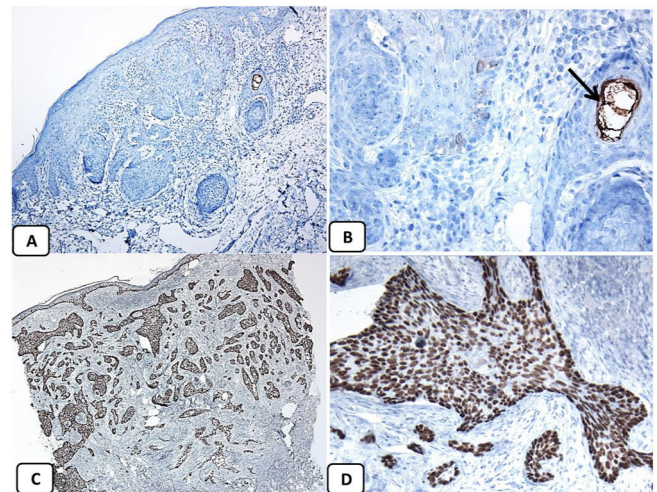


Figura 4 Expresión inmunohistoquímica de proteínas EMA y p63 en carcinoma basocelular. A y B) EMA negativa en el CBC excepto en las áreas con diferenciación escamosa (flecha) (A, $\times 200$ y B, $\times 400$). C y D) Positividad nuclear difusa e intensa de p63 en el CCB (C, $\times 100$ y D, $\times 400$).

clínico-patológicas, y (ii) existen diferencias en el patrón de expresión de estas proteínas cuando se compara el de la piel normal con el CBC.

Expresión nuclear intensa de la proteína p63 en el CBC

De forma similar a lo evidenciado en estudios previos^{5,17,18} se objetivó que la proteína p63 presentaba una expresión nuclear difusa e intensa en el CBC, mientras que en la piel normal la presencia del p63 se observó únicamente en los queratinocitos basales y suprabasales. La expresión nuclear

Tabla 2 Asociación entre la expresión de CD10 y las características clínico-patológicas de los carcinomas basocelulares

Características clínico-patológicas	Expresión de CD10		Valor de p
	+	-	
	(%)	(%)	
Género			
Masculino	15 (78,9)	4 (21,1)	0,213
Femenino	16 (61,5)	10 (38,5)	
Localización			
Cabeza y cuello	19 (63,3)	11 (36,7)	0,255
Extremidades y tronco	12 (80)	3 (20)	
Apariencia clínica			
Lesión ulcerada	24 (68,6)	11 (31,4)	0,931
Nódulo no ulcerado	7 (70)	3 (30)	
Variantes histológicas			
CBC nodular	11 (73,3)	4 (26,7)	0,442
CBC pigmentado	5 (83,3)	1 (16,7)	
CBC micronodular	3 (42,9)	4 (57,1)	
Basoescamoso	9 (81,8)	2 (18,2)	
Morfeiforme	1 (50)	1 (50)	
CBC adenoide	2 (50)	2 (50)	

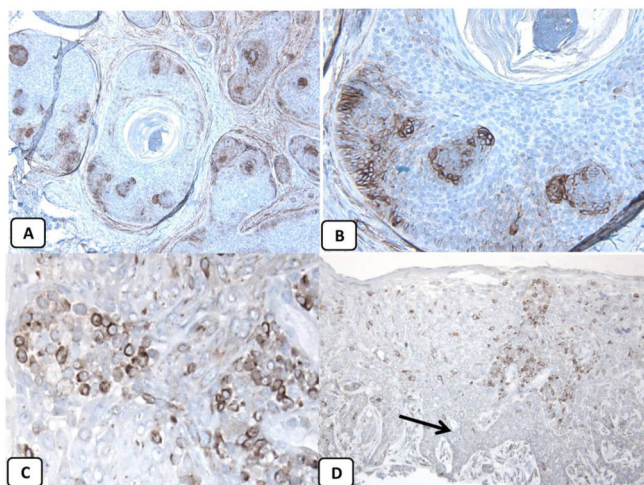


Figura 5 Expresión inmunohistoquímica de las proteínas CD10 y BCL-2 en el carcinoma de células basales. A y B) Tinción citoplasmática de CD10 en células de CBC, con una mayor positividad en las células periféricas (A, $\times 100$ y B, $\times 400$). C y D) Expresión citoplasmática positiva de BCL2 en el CBC, especialmente entre las células periféricas (C, $\times 400$). Se observa una expresión reducida de BCL2 en las áreas infiltrativas (flecha) (D, $\times 200$).

del p63 en el CBC permite distinguir las variantes pigmentadas de estos tumores de los melanomas malignos. La expresión difusa e intensa del p63 en las células progenitoras/basaloideas de la epidermis normal, así como en las células neoplásicas de CBC frente a su ausencia en las células escamosas bien diferenciadas sugiere que el p63 actúa como una proteína de células madre de queratinocitos. La expresión de la proteína p63 en el CBC no solo indica que las células neoplásicas se derivan de las células progenitoras basaloideas de linaje escamoso, sino que también sugiere su papel en la tumorigénesis de esta neoplasia⁵.

Hasta la fecha, se desconoce el papel de la proteína p63 en el desarrollo del CBC. El gen *p63* codifica seis proteínas con efectos tanto de transactivación (TA) como dominante-negativo (ΔN) en el gen *p53*. La proteína p53 promueve la apoptosis e induce la detención del ciclo celular. Las isoformas N-p63 desempeñan sus funciones oncogénicas al inhibir la detención del ciclo celular mediada por el p53 y la apoptosis en las células basales^{17,19}. La isoforma ΔN -p63 α puede mediar en la oncogénesis a través de diferentes mecanismos, incluida la activación de la vía de la β -catenina²⁰, la supresión de la proteína proapoptótica de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-3²⁰, la regulación positiva del Hsp-70²¹, y la supresión de la apoptosis dependiente del p73²². La p63 endógena puede suprimir genes implicados en las metástasis tumorales, lo que explica la asociación entre la pérdida del p63 y el mal pronóstico de los cánceres⁴. La pérdida del gen *p63* parece dar lugar a la sobreexpresión de genes implicados en la invasión y metástasis como la N-cadherina⁴. Johnson et al. describieron la expresión de la proteína p63 en el CBC cutáneo primario vs. su pérdida en el CBC con metástasis en los ganglios linfáticos²³. En conjunto, se propone que el desarrollo del CBC podría estar relacionado con la expresión de p63 a través de su efecto negativo-dominante sobre el gen supresor de tumores *p53*. Además, la ausencia del potencial metastásico del CBC puede

estar relacionado con la fuerte expresión de la proteína p63 en estos tumores. Curiosamente, el p63 puede interactuar con la vía de señalización de *sonic hedgehog* que comúnmente está involucrada en la patogénesis del CBC²⁴.

Ausencia de la expresión de la proteína EMA en el CBC

Se evidenciaron diferencias en el patrón de expresión de EMA entre la piel normal y el CBC. La expresión de EMA en la piel normal de esta serie concuerda con la de estudios previos. Modrzynski et al. objetivaron la expresión de EMA en las glándulas ecrinas, sebáceas y apocrinas de la piel normal. El epitelio escamoso normal es EMA negativo, excepto el que recubre las amígdalas²⁵. Como en estudios previos, se pudo observar la ausencia de expresión de la proteína EMA en el CBC, excepto de manera focal en áreas con diferenciación escamosa^{8,15,26}. Asimismo, en estudios previos se describió la frecuente expresión de la proteína EMA en el carcinoma de células escamosas^{10,27}. Si se analizan de manera conjunta, estos hallazgos resaltan el valor diagnóstico que puede tener esta proteína para poder hacer el diagnóstico diferencial entre el CBC y carcinoma de células escamosas.

Aunque los mecanismos moleculares subyacentes a la expresión de la proteína EMA en las áreas con diferenciación escamosa en el CBC, son desconocidos en su mayoría, esta puede deberse a una localización errónea de la proteína EMA, a una glicosilación aberrante o a una regulación transcripcional alterada. En estas áreas escamosas, la proteína EMA puede estar despolarizada (localización equivocada), es decir, la expresión de la proteína ya no está restringida al dominio apical, sino que se expresa en toda la superficie celular y en el citoplasma. Esta expresión despolarizada permite interacciones entre la proteína EMA localizada en la membrana y otras proteínas celulares, como la familia de receptores de tirosina quinasa epidérmica humana. Esto conllevará a la subsiguiente activación de las vías de señalización, dando como resultado la proliferación y la supervivencia celular^{6,28}. Es posible que la expresión aberrante de la proteína EMA en las áreas escamosas se deba a su glicosilación aberrante (hipoglicosilación y diferente composición de carbohidratos) dentro de las células escamosas. Esta hipoglicosilación da como resultado la exposición de la proteína central de la región de repetición en tándem⁶.

Expresión de CD10 en el CBC

En concordancia con los estudios realizados previamente, en este estudio también se observó una expresión variable del CD10 en la mayoría de los CBC. Esta expresión se caracterizó por una tinción focal, de intensidad débil a moderada, del CD10 periférico en las células neoplásicas del CBC^{8,29–32}. ShamsiMeymandi et al. utilizaron técnicas de inmunohistoquímica para determinar la expresión de las proteínas CD10, CD1a, SMA, Ki67, CD34 y P53 en los tumores CBC1 o de bajo riesgo (tipo nodular, superficial) y de CBC2 o de riesgo elevado (tipos micronodular, morfeiforme, infiltrante y basoescamoso). Los recuentos de células epidérmicas de Langerhans en el tumor fueron más elevados en el CBC1 en comparación con el CBC2. El porcentaje de células tumorales positivas para p53 fue elevado en el CBC2 en comparación

con el CBC1. Los recuentos medios de vasos sanguíneos (CD34) fueron bajos en el CBC1 en comparación con el CBC2³².

Wagoner et al. evaluaron la expresión de CD10 en el CBC y encontraron una expresión intensa de esta proteína en el CBC superficial vs. una pérdida de su expresión en las áreas profundas infiltrantes de los tumores²⁹. Los autores sugirieron que la intensa expresión de CD10 en las células tumorales del CBC superficial está relacionada a su naturaleza indolente, lo que sugiere un posible papel en el desarrollo de estos tumores²⁹. Por otro lado, en otros estudios realizados anteriormente se ha reportado la ausencia de la expresión de la proteína CD10 en el carcinoma de células escamosas¹³.

Por el momento, los mecanismos responsables de la expresión variable de CD10 en el CBC no están del todo claros. En la carcinogénesis, el CD10 se comportará como una espada de doble filo, es decir, tendrá un comportamiento dual que dependerá de los péptidos presentes en el microambiente tumoral circundante, los que a su vez modularán la progresión de la neoplasia³³. Apoyando este hecho, se ha visto que la expresión elevada de CD10 se asociará a una progresión y a una migración neoplásica en el carcinoma escamoso de esófago^{11,34}. Este papel en la progresión tumoral está relacionado con la capacidad del CD10 para crear un microambiente tumoral que facilite la migración de las células tumorales y la metástasis, esto debido a su similitud estructural con las metaloproteinasas de la matriz³⁵. Sin embargo, la disminución de la expresión de CD10 en el carcinoma escamoso cervical se asoció con una mayor progresión de la neoplasia³⁶. Esto debido a que la disminución de la expresión se asociara a mayores concentraciones de péptidos en el microambiente tumoral, lo que puede facilitar la señalización intracelular y así la proliferación tumoral³³. Por otro lado, el CD10 también puede comportarse como un supresor tumoral en algunos tumores al inhibir diversos eventos involucrados en la progresión tumoral. En conjunto, se propone que la expresión débil de CD10 en la zona profunda del CBC está relacionada con un aumento de la agresividad de estos tumores.

Expresión de la proteína BCL-2 en el CBC

La expresión de la proteína BCL-2 se objetivó en la capa basal de la epidermis, en las papilas de los folículos pilosos y en las protuberancias foliculares. Estos hallazgos concuerdan con los evidenciados en estudios previos^{37,38} que sugieren un papel de BCL2 en la homeostasis de la piel. De acuerdo con otros estudios, este estudio también reveló una expresión focal de la proteína BCL2 en el CBC, con una intensidad que oscilaba entre débil a moderada, y que se localizó especialmente en las células periféricas. Sin embargo, dicha expresión disminuyó en las áreas más infiltrativas del tumor^{14,39-41}. La expresión de la proteína BCL2 en el CBC respalda la idea de que estos tumores se derivan de las células basales de la epidermis o de las células madre ubicadas en la protuberancia del folículo piloso⁴². Crowson et al. informaron expresiones diferentes de la proteína BCL-2 en los subtipos de CBC según fuesen indolentes o agresivos, y sugirieron que BCL-2 puede desempeñar un papel esencial en la patogénesis y en el comportamiento biológico del CBC, así como en el desarrollo del CBC no agresivo, bien circunscrito y superficial. La vida prolongada de estas células resultó en una exposición excesiva a la luz ultravioleta y a la adquisición de alteraciones genéticas

adicionales que serían las responsables de la transformación del CBC indolente en una forma más agresiva³⁹.

Deng et al. abordaron los cambios moleculares (BCL-2 y Ki67) en el CBC. Los autores indicaron una relación entre estos cambios y las características clínicas y pronósticas del CBC. Algunas características macroscópicas (como la friabilidad) y las características histológicas (retracción del tumor) están relacionadas con la adhesión célula-célula y las características de la membrana basal de estos tumores⁴¹.

Zhang et al. examinaron las características inmunohistoquímicas del tricoblastoma (58 casos) y del CBC (40 casos). Utilizaron inmunotinciones BCL-2, Ber-EP4, CD10, CK20 y Ki-67. El CK20 fue negativo en el CBC pero positivo en la mayoría de los casos de tricoblastoma. La proporción de CBC con reactividad BCL-2 fue mayor que la de los tricoblastomas. La proporción de células con reactividad Ber-EP4 fue mayor en el CBC que en el tricoblastomas. La expresión de la proteína CD10 se observó en el estroma folicular de la mayoría de los tricoblastomas, mientras que la expresión fue focal en el estroma del CBC³¹.

En conclusión, en este estudio se abordaron los patrones de expresión de CD10, BCL-2, p63 y EMA en la piel normal y en el CBC. EMA parece ser el marcador más fiable para poder diferenciar el CBC del carcinoma de células escamosas. Además, las diferencias evidenciadas en el patrón de expresión entre la piel normal y el CBC sugieren un posible rol patogénico de estas proteínas en el posterior desarrollo de estas neoplasias. Los mecanismos moleculares subyacentes dependerán de futuras investigaciones.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

MH concibió la idea y generó los datos, AA analizó e interpretó los datos de los pacientes. MH y AA realizaron el análisis histológico, y tanto MH como AA contribuyeron por igual a escribir el manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Bibliografía

1. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev.* 2004;23:389-402.
2. Bertozzi N, Simonacci F, Greco MP, Grignaffini E, Raposio E. Single center evidence for the treatment of basal cell carcinoma of the head and neck. *Acta Biomed.* 2019;90:77-82.
3. Moses MA, George AL, Sakakibara N, Mahmood K, Ponnampuruma RM, King KE, et al. Molecular mechanisms of p63-mediated squamous cancer pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3590.
4. Barbieri CE, Tang LJ, Brown KA, Pietenpol JA. Loss of p63 leads to increased cell migration and up-regulation of genes involved in invasion and metastasis. *Cancer Res.* 2006;66:7589-97.

5. Bircan S, Candir O, Kapucoglu N, Baspinar S. The expression of p63 in basal cell carcinomas and association with histological differentiation. *J Cutan Pathol.* 2006;33:293–308.
6. Gendler SJ. MUC1, the renaissance molecule. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2001;6:339–53.
7. Taylor-Papadimitriou J, Burchell JM, Plunkett T, Graham R, Correa I, Miles D, et al. MUC1 and the immunobiology of cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2002;7:209–21.
8. Ramezani M, Mohamadzaeheri E, Khazaei S, Najafi F, Vaisi-Raygani A, Rahbar M, et al. Comparison of EMA, CEA, CD10 and Bcl-2 biomarkers by immunohistochemistry in squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma of the skin. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:1379–83.
9. Kyrpychova L, Carr RA, Martinek P, Vanecek T, Perret R, Chottova-Dvorakova M, et al. Basal cell carcinoma with matrical differentiation: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biological study of 22 cases. *Am J Surg Pathol.* 2017;41:738–49.
10. Villada G, Kryvenko ON, Campuzano-Zuluaga G, Kovacs C, Chapman J, Gomez-Fernandez C. A limited immunohistochemical panel to distinguish basal cell carcinoma of cutaneous origin from basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018;26:126–31.
11. Jang TJ, Park JB, Lee JI. The expression of CD10 and CD15 is progressively increased during colorectal cancer development. *Korean J Pathol.* 2013;47:340–7.
12. Zheng Z, Kye Y, Zhang X, Kim A, Kim I. Expression of p63, bcl-2, bcl-6 and p16 in basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *J Pathol Transl Med.* 2005;39:91–108.
13. Gaballah MA, Ahmed RA. Diagnostic value of CD10 and Bcl2 expression in distinguishing cutaneous basal cell carcinoma from squamous cell carcinoma and seborrheic keratosis. *Pathol Res Pract.* 2015;211:931–8.
14. Puizina-Ivic N, Sapunar D, Marasovic D, Miric L. An overview of Bcl-2 expression in histopathological variants of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, actinic keratosis and seborrheic keratosis. *Coll Antropol.* 2008;32:61–5.
15. Sinard JH. Immunohistochemical distinction of ocular sebaceous carcinoma from basal cell and squamous cell carcinoma. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:776–83.
16. Hussein MR, Aref EE, Yassen DG, Ramadan MO. Analysis of hMSH2 mismatch repair protein expression in dysplasia, carcinoma in situ and invasive squamous cell carcinoma of the vocal folds. *Cancer Invest.* 2009;27:38–46.
17. Reis-Filho JS, Torio B, Albergaria A, Schmitt FC. p63 expression in normal skin and usual cutaneous carcinomas. *J Cutan Pathol.* 2002;29:517–23.
18. Zheng ZL, Kim AR, Kye YC, Kim IS, Zhang XL. Expression of p63, bcl-2, bcl-6 and p16 in basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Korean J Pathol.* 2005;39:91–8.
19. Nylander K, Coates PJ, Hall PA. Characterization of the expression pattern of p63 α and Δ Np63 α in benign and malignant oral epithelial lesions. *Int J Cancer.* 2000;87:368–72.
20. Patturajan M, Nomoto S, Sommer M, Fomenkov A, Hibi K, Zangen R, et al. DeltaNp63 induces beta-catenin nuclear accumulation and signaling. *Cancer Cell.* 2002;1:369–79.
21. Wu G, Osada M, Guo Z, Fomenkov A, Begum S, Zhao M, et al. Δ Np63 α up-regulates the Hsp70 gene in human cancer. *Cancer Res.* 2005;65:758–66.
22. Rocco JW, Leong CO, Kuperwasser N, DeYoung MP, Ellisen LW. p63 mediates survival in squamous cell carcinoma by suppression of p73-dependent apoptosis. *Cancer Cell.* 2006;9:45–56.
23. Johnson NM, Holliday AC, Luyimbazi DT, Phillips MA, Collins GR, Grider DJ. Metastatic basal cell carcinoma with loss of p63 and mismatch repair proteins. *JAAD Case Rep.* 2017;3:222–4.
24. Iwasaki JK, Srivastava D, Moy RL, Lin HJ, Kouba DJ. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:e167–78.
25. Modrzynski M, Grochowski P, Zawisza E, Lipiec A. [Histopathological and immunological analysis of hyperplastic palatine tonsils and adenoids in children with coexisting atopic dermatitis]. *Przegl Lek.* 2003;60:317–21.
26. Ishida M, Kushima R, Okabe H. Aberrant expression of class III beta-tubulin in basal cell carcinoma of the skin. *Oncol Rep.* 2009;22:733–7.
27. Defty CL, Segen J, Carter JJ, Ahmed I, Carr RA. Basaloid squamous cell carcinoma with 'monster' cells: a mimic of pleomorphic basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2011;38:354–6.
28. Carraway KL, Funes M, Workman HC, Sweeney C. Contribution of membrane mucins to tumor progression through modulation of cellular growth signaling pathways. *Curr Top Dev Biol.* 2007;78:1–22.
29. Wagoner J, Keehn C, Morgan MB. CD-10 immunostaining differentiates superficial basal cell carcinoma from cutaneous squamous cell carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2007;29:555–8.
30. Aslani FS, Akbarzadeh-Jahromi M, Jowkar F. Value of CD10 expression in differentiating cutaneous basal from squamous cell carcinomas and basal cell carcinoma from trichoepithelioma. *Iran J Med Sci.* 2013;38:100.
31. Zhang ZC, Hu J, Kong YY, Ren M, Cai X. [Application of immunohistochemical staining of bcl-2, Ber-EP4, CD10 CK20, and Ki-67 in differential diagnosis between trichoblastoma and basal cell carcinoma]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2021;50:376–81.
32. ShamsiMeymandi S, Dabiri S, ZeynadiniMeymand A, Iranpour M, Khalili M, Alijani S, et al. Evaluation of immunohistochemical findings and clinical features associated with local aggressiveness in basal cell carcinoma. *Iran J Pathol.* 2019;14:193–6.
33. Mishra D, Singh S, Narayan G. Role of B cell development marker CD10 in cancer progression and prognosis. *Mol Biol Int.* 2016;2016:4328697.
34. Lee KW, Sung CO, Kim JH, Kang M, Yoo HY, Kim HH, et al. CD10 expression is enhanced by Twist1 and associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma with facilitating tumorigenicity in vitro and in vivo. *Int J Cancer.* 2015;136:310–21.
35. Maguer-Satta V, Besancon R, Bachelard-Cascales E. Concise review: neutral endopeptidase (CD10): a multifaceted environment actor in stem cells, physiological mechanisms, and cancer. *Stem Cells.* 2011;29:389–96.
36. Terauchi M, Kajiyama H, Shibata K, Ino K, Mizutani S, Kikkawa F. Anti-progressive effect of neutral endopeptidase 24.11 (NEP/CD10) on cervical carcinoma in vitro and in vivo. *Oncology.* 2005;69:52–62.
37. Morales-Ducret CR, van de Rijn M, LeBrun DP, Smoller BR. bcl-2 expression in primary malignancies of the skin. *Arch Dermatol.* 1995;131:909–12.
38. Rodriguez-Villanueva J, Colome MI, Brisbay S, McDonnell TJ. The expression and localization of bcl-2 protein in normal skin and in non-melanoma skin cancers. *Pathol Res Pract.* 1995;191:391–408.
39. Crowson A, Magro C, Kadin M, Stranc M. Differential expression of the bcl-2 oncogene in human basal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 1996;27:355–9.
40. N Sivrikoz O, Kandiloglu G. The effects of cyclin D1 and Bcl-2 expression on aggressive behavior in basal cell and basosquamous carcinoma. *Iran J Pathol.* 2015;10:185–91.
41. Deng M, Marsch AF, Petronic-Rosic V. Molecular variations in histologic subtypes of basal cell carcinoma. *Skinmed.* 2017;15:265–8.
42. Chang CH, Tsai RK, Chen GS, Yu HS, Chai CY. Expression of bcl-2, p53 and Ki-67 in arsenical skin cancers. *J Cutan Pathol.* 1998;25:457–62.