

# Ki-67 y COX-2 relacionados a recurrencia de carcinoma basocelular. Estudio de casos y controles

*Ki-67 and COX-2 in relation to basalcell carcinoma recurrence. Case-control study*

Jeniffer Calderón-Neville<sup>1, 2 \*</sup>, Mary Carmen Gutiérrez Gil<sup>1</sup>, Benjamín Moncada González<sup>3</sup>, Héctor Gerardo Hernández Rodríguez<sup>4</sup>.

## RESUMEN

**Introducción:** El carcinoma basocelular es la neoplasia más frecuente de la piel; tiene una recurrencia menor del 2% según las guías mexicanas. El marcador Ki-67 es un indicador de proliferación celular al igual que la ciclooxigenasa-2 (COX-2), aunque esta última también se considera antiapoptótica. El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre estos inmunomarcadores y la recurrencia de esta neoplasia, además de analizar su expresión en los tumores primarios y recurrentes, así como la positividad en los bordes quirúrgicos.

**Metodología:** Estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes con carcinoma basocelular con (casos) y sin recurrencias (controles) demostradas durante el período 2010-2012 en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" (San Luis Potosí, México). Se evaluó el porcentaje e intensidad de expresión de Ki-67 y COX-2, así como la relación entre estos con el tumor primario, la neoplasia recurrente y los bordes quirúrgicos positivos.

**Resultados:** Se estudiaron 25 casos y 25 controles (grupos pareados por sexo y edad). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas de Ki67 y COX-2 entre casos y controles (Ki-67,  $p=0.008$ ; COX-2,  $p=0.01$ ), contrario a la relación entre tumores primarios, recurrencias y bordes quirúrgicos positivos para neoplasia, en los que no se encontraron diferencias significativas.

**Conclusiones:** Se demuestra la utilidad del marcador Ki-67 como un posible factor pronóstico y el COX-2 como un posible factor protector para la recurrencia del carcinoma basocelular. Estos hallazgos abren una amplia gama de oportunidades en cuanto a la conducta terapéutica y el protocolo de estudio histopatológico del carcinoma basocelular.

**Palabras Clave:** Carcinoma Basocelular, Inmunohistoquímica, Recurrencia Local de Neoplasia, Pronóstico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Basal cell carcinoma is the most frequent skin neoplasia; this has a recurrence of less than 2% according to Mexican guidelines. The Ki-67 marker is an indicator of cell proliferation like the cyclooxygenase-2 (COX-2), although the latter is also considered antiapoptotic. The objective of this study was to determine the association between these immunomarkers with the neoplastic recurrence, besides analyzing the expression in primary and recurrent tumors, as well as the positivity of the surgical edges.

**Methodology:** A retrospective case-control study of patients diagnosed with basal cell carcinoma with (cases) and without (controls) demonstrated recurrences during the period of 2010-2012 in the Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" (San Luis Potosí, Mexico). The expression percentage and intensity of Ki-67 and COX-2 was evaluated, as well as the association between these markers with the primary tumor, recurrent neoplasia and the surgical edges.

**Results:** 25 cases and 25 controls were studied (paired groups by gender and age). Statistically significant differences were found of Ki67 and COX-2 between cases and controls (Ki-67,  $p=0.008$ ; COX-2,  $p=0.01$ ), contrary to the association between primary tumors, recurrences and positive surgical edges to neoplasia, in which no significant differences were found.

**Conclusions:** The utility of Ki-67 as a possible prognostic factor and COX-2 as a possible protective factor were demonstrated for recurrence of basal cell carcinoma. These findings open a wide range of opportunities regarding the therapeutic behavior and study protocol of basal cell carcinoma.

**Keywords:** Carcinoma, Basal Cell, Immunohistochemistry, Local Neoplasm Recurrence, Prognosis.

Calderón-Neville J, Gutiérrez MC, Moncada B, Hernández HG. Ki-67 y COX-2 relacionados con recurrencia de carcinoma basocelular. Estudio de casos y controles. Rev Cadena Cereb. 2019; 3(1): 54-9. Disponible en: <https://www.cadenadecerebros.com/single-post/ART-AO-31-03>

Esta obra se distribuye bajo una licencia Creative Commons BY-NC 4.0 Internacional

Clave: ART-AO-31-03.

Recibido: 18/06/2019.

Aceptado: 07/07/2019.

1. Anatomía Patológica, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, México.
2. Anatomía Patológica, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.
3. Departamento de Inmunofluorescencia, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, México.
4. Unidad de Posgrado, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, México.

\* Autor de Correspondencia: jeniffcalderonneville@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular es la neoplasia más frecuente de la piel (80%)<sup>1,2</sup>. Los cambios en el estilo de vida, en los que participan diversos factores como es la foto-exposición a rayos ultravioletas, ha hecho que la neoplasia se presente con más frecuencia en adultos jóvenes, por lo que su incidencia ha aumentado en esta población a una tasa de 3-10% anual<sup>2</sup>.

Las guías mexicanas demarcan el índice de recurrencia posterior a la resección quirúrgica como menor del 2%<sup>3</sup>, encontrándose una variabilidad importante en el resto de la literatura mundial; Lara F, et al. (2017) refieren un intervalo del 10 hasta el 67%<sup>4</sup>. Aunque rara vez metastatiza (<0.1%), tienen un alto potencial de destrucción tisular por contigüidad<sup>1</sup>. Se conocen factores de riesgo tanto clínicos como histológicos que influyen en la aparición de recurrencias, por lo que es necesario tener un seguimiento regular del paciente<sup>1</sup>.

Existen distintos marcadores biológicos que se han estudiado en la tumorigénesis; sin embargo, aún no se ha esclarecido la participación de los mismos en la presencia de recurrencias. El Ki-67 es un marcador conocido de proliferación celular que se expresa intensamente en neoplasias de alto grado<sup>5</sup>, mientras que la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tiene valor como factor de proliferación y antiapoptótico<sup>6</sup>; sin embargo, las participaciones de ambos marcadores en las recurrencias por carcinoma basocelular no son concluyentes.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2012 en el cual se incluyeron todas las biopsias de piel con diagnóstico de carcinoma basocelular y que contaran con bloque de parafina en el archivo histórico del departamento de Anatomía Patológica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (San Luis Potosí, México); se excluyeron aquellos casos que tuvieran bloques de parafina del tejido tumoral que no se encontrara en condiciones óptimas para la realización del estudio de inmunohistoquímica, y aquellos casos cuya revaloración arrojara un diagnóstico diferente a carcinoma basocelular.

Para el grupo de “casos”, se tomaron todas aquellas biopsias de pacientes que presentaron recidiva del tumor, mientras que los “controles” fueron aquellos pacientes que no presentaron recidiva tumoral.

### Análisis de Inmunohistoquímica

Tanto a casos como a controles, se les realizó tinción de inmunohistoquímica con los marcadores COX-2 y Ki-67 en 2 situa-

ciones; las laminillas fueron observadas por 2 patólogos en 3 ocasiones diferentes.

Para determinar el porcentaje de expresión en cada laminilla, con un objetivo 40x se observaron en un solo campo las áreas hot-spot (zonas en las que la inmunomarcación fuese más abundante); en estos campos se contaron 100 células y de estas se identificaron aquellas que fuesen positivas (porcentaje de expresión del 0 al 100%) y se valoró su intensidad (débil, moderada, fuerte).

Se consideró positividad para Ki-67 cuando el inmunomarcador se expresó en núcleos, mientras que la positividad de COX-2 se valoró cuando la expresión fue en citoplasma.

### Análisis Estadístico

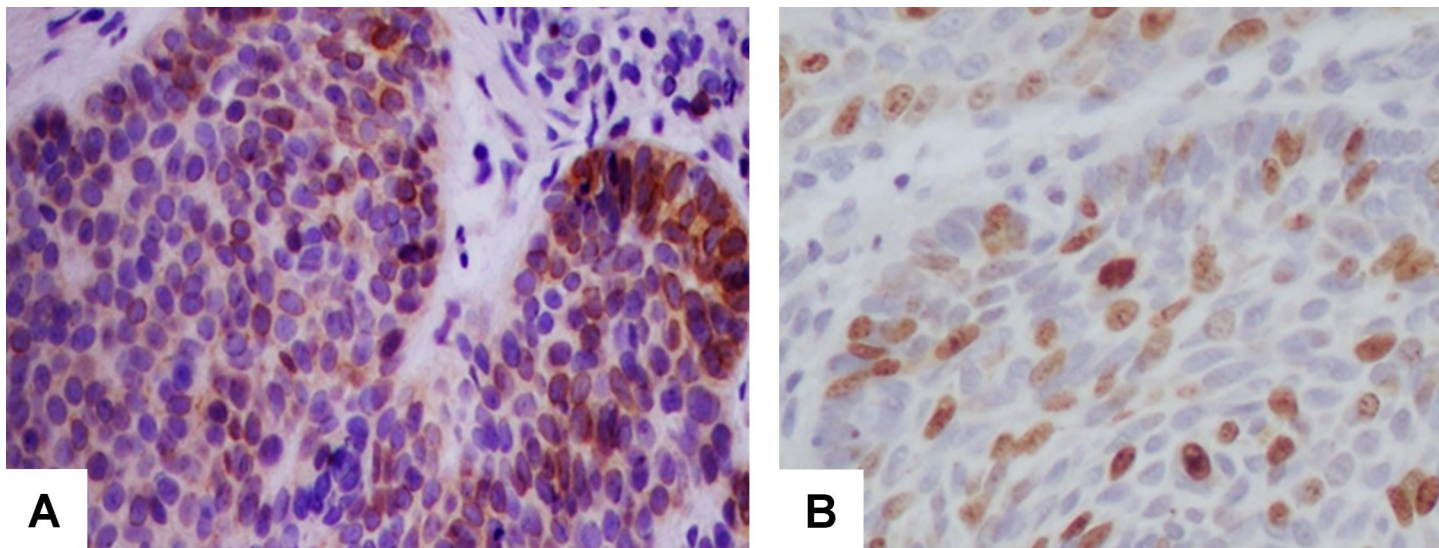
Se realizó estadística descriptiva para todas las variables (frecuencias, media aritmética, desviación estándar, amplitud, valores mínimos y máximos). Además, se emplearon las pruebas de hipótesis *t* de Student y *Chi cuadrada* (según fuese el caso) tomando una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa.

### Aspectos Éticos

El protocolo de estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Académico del Departamento de Anatomía Patológica (Universidad Autónoma de San Luis Potosí), así como por el Comité de Investigación (COFEPRIS 14 Cl 24 028 083) y el Comité de Ética (CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427) del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, al cual se le asignó el número de registro 47-17.

Por ser un estudio basado en registros clínicos, no se trabajó en ningún momento con seres humanos de forma directa, por lo que no se requirió la obtención de un consentimiento informado. Todos los datos se mantuvieron en estricta confidencialidad conforme a lo estipulado por la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, vigente en México; únicamente la investigadora principal (Dra. Jeniffer Calderón-Neville) conoció la relación entre las muestras de tejidos y los datos personales de cada paciente.

El manejo de datos, información personal general y sensible, así como la manipulación y cuidado de los tejidos se apejó a lo estipulado en la declaración de Helsinki, la Ley General de Salud en materia de investigación (vigente en México) y la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.



**Figura 1.** Fotomicrografías de la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica en biopsias de carcinoma basocelular: **A)** COX-2 con positividad citoplasmática del 70% con intensidad moderada a fuerte en un paciente control (40x), y **B)** Ki-67 con positividad nuclear del 25% con intensidad moderada en paciente control (40x).

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 50 biopsias (25 casos VS 25 controles). Tanto casos como controles se parearon de acuerdo a sexo y edades, encontrándose en total 38 mujeres (76%) y 12 hombres (24%).

En el grupo de casos, la edad promedio fue de  $72.48 \pm 12.49$  años cumplidos, con una mínima de 44 y una máxima de 92 años cumplidos (amplitud de 48 años). Con relación al tipo histológico del carcinoma basocelular se encontró que en este grupo predominó el tipo mixto con 22 casos (88%) mientras que 3 casos (el 12% restante) correspondió a las variantes puras que fueron nodular (1), adenoidea (1) y morfeiforme (1).

Por otro lado, la media de edad en el grupo control fue de  $73.2 \pm 11.79$  años cumplidos, con una edad mínima de 54 y una máxima de 94 años (amplitud de 40 años). En comparación con el grupo de casos respecto al tipo histológico, se observó un ligero predominio de variantes puras, 13 controles (52%), correspondientes con tipo nodular (11), adenoideo (1) y morfeiforme (1); en el resto se observó una variante mixta (12 pacientes, 48%).

Respecto a la inmunohistoquímica, en la **Figura 1** se observa el sitio de expresión de Ki-67 y COX-2. Con el marcador Ki-67 se obtuvieron los datos expresados en la **Figura 2**: tanto casos como controles fueron positivos, presentando intervalos de extensión de 10-70% y 3-90%, respectivamente, con intensidades que fueron de moderadas a fuertes en ambos grupos. Al aplicar la prueba de hipótesis para las medias de los porcentajes de expresión del Ki-67 entre casos y controles, se obtuvo una *t de Student* de 2.449 ( $p > 4.442$ ), demostrando diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados obtenidos por inmunohistoquímica con el marcador COX-2 fueron los expuestos en la **Figura 3**: 22 casos fueron positivos a esta inmunomarcación con un intervalo de extensión del 0 al 80%, mientras que en los controles la expresión de presentó en 22 pacientes con un intervalo de extensión del 0 al 90%. La intensidad que presentó este marcador en el grupo de

casos fue de débil a moderada, mientras que en el grupo control fue de moderada a fuerte. Al realizarse la comparación de medias del porcentaje de expresión de COX-2 entre casos y controles, se obtuvo una *t de Student* de -2.376 ( $p = 0.01$ ).

Analizando solo el grupo de casos, se encontró que el marcador Ki-67 obtuvo una *t de Student* de 0.400 ( $p = 0.69$ ) al comparar su porcentaje de expresión en el tumor primario y en la recidiva; por otra parte, el marcador COX-2 dio como resultado una *t de Student* de 5.564 ( $p > 4.61$ ) comparando también el porcentaje de expresión entre el tumor primario y la recidiva. Lo anterior sugiere que no existen diferencias en la expresión de los marcadores Ki-67 y COX-2 entre el tumor primario y el recurrente.

Respecto a los bordes quirúrgicos, en el grupo de casos se encontraron 13 pacientes con bordes positivos, mientras que en el grupo control se observaron 12; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los casos y los controles con bordes positivos ( $p = 0.39$ ) (**Figura 4**).

## DISCUSIÓN

El cáncer de piel es el más frecuente de los tumores malignos en los Estados Unidos. Se localiza principalmente en zonas descubiertas de la cara y cuello en personas de piel blanca esencialmente. Si bien la mayor parte de los carcinomas ocurren en la edad adulta (más frecuentemente entre los 60 y 70 años), puede aparecer a cualquier edad<sup>1</sup>. En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de 2004, el cáncer de piel ocupó el tercer lugar general de incidencia, solo precedido por el cáncer cervicouterino y el pulmonar. Según datos del Instituto Nacional de Cancerología, en 2008 el cáncer de piel ocupó el primer lugar de consulta en hombres y el cuarto en mujeres<sup>3</sup>.

El carcinoma basocelular es el más común de todos, se caracteriza por ser localmente invasivo, de crecimiento lento y con bajo riesgo de metástasis, sin embargo, si no se trata oportunamente y de manera adecuada tiene la capacidad de provocar grandes destrucciones, siendo la afectación facial la más frecuente. La exposición

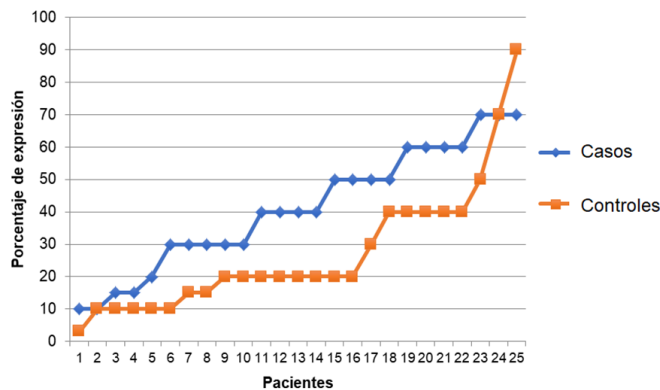


Figura 2. Distribución ordenada de valores porcentuales de la expresión de Ki-67 en casos y controles.

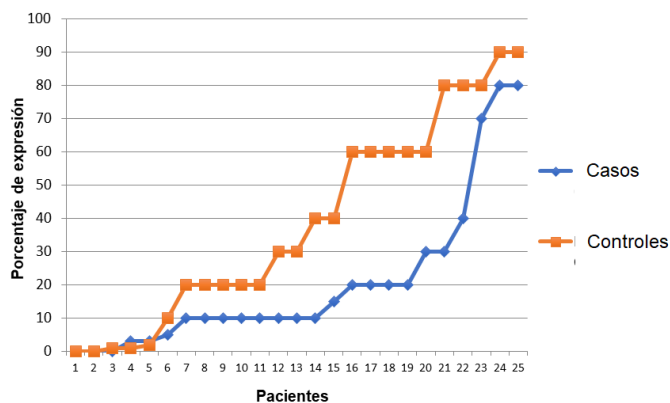


Figura 3. Distribución ordenada de valores porcentuales de la expresión de COX-2 en casos y controles.

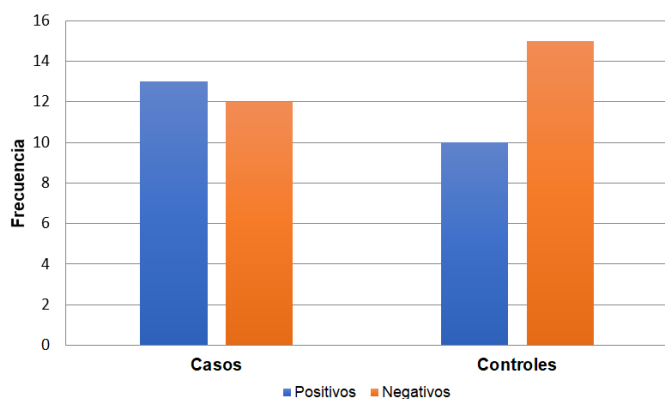


Figura 4. Distribución de positividad de bordes quirúrgicos (azul) en casos y controles.

solar es determinante en el desarrollo del cáncer de piel, especialmente la exposición intensa e intermitente durante la infancia y la adolescencia. Actualmente se sabe que antes de los 18 años se ha acumulado hasta un 70% del daño actínico crónico que se manifestará en la edad adulta, como fotoenvejecimiento o cáncer de piel, por lo que es importante iniciar las medidas de fotoprotección desde la infancia<sup>7,8</sup>.

La expresión de Ki-67 como marcador de proliferación celular en los casos y controles, así como su expresión en el tumor primario de los casos, muestra que tiene una tendencia a presentar mayor porcentaje de extensión en los tumores de pacientes con recurrencias que en los pacientes no recurrentes, lo cual sugiere su utilidad y plantea su estudio posterior como probable factor pronóstico para las recurrencias del carcinoma basocelular.

Contrariamente a lo observado con el Ki-67, el marcador COX-2 presentó una porcentaje de expresión más bajo en los pacientes recidivantes comparado con los pacientes no recidivantes (controles), sugiriendo que puede actuar como un indicador de recurrencias de carcinoma basocelular cuando presenta un porcentaje de expresión alto pero con baja intensidad.

Existen diferentes publicaciones sobre los factores de riesgo y predisponentes de la aparición del carcinoma basocelular; sin embargo, no hay datos concluyentes en población mexicana: Castanedo-Cazares JP, et al. (2003) realizaron una investigación en la población de San Luis Potosí para la identificación de formas fenotípicas, actitudes, conocimientos y medidas preventivas relacionadas con la exposición al sol en una población mayor a los 15 años; los autores concluyeron que, aunque la mayoría de esta población interrogada reconoce que la exposición al sol produce envejecimiento y cáncer de piel, de todas formas deciden exponerse con alta frecuencia<sup>7,8</sup>.

Por otra parte, existen pocos estudios en nuestro país con relación a la expresión de Ki-67 y carcinoma basocelular, ejemplo de estos es el realizado por Cuevas-González MV, et al. (2016), en donde se buscó determinar la expresión de Ki-67 en el carcinoma basocelular comparándolo entre las variantes histológica sólida y adenoidea, encontrando la expresión en la variante sólida en 38 casos (97%) y 18 de la variante adenoidea (90%); concluyeron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la expresión de dicho marcador y los subtipos histológicos<sup>5</sup>. Otro estudio lo realizaron Vega ME, et al. (2014) en el cual se discutió el panel de la inmunohistoquímica para diferenciar el carcinoma basocelular del tricoblastoma incluyendo los marcadores Ki-67 y p53 (un conocido promotor de la tumorigénesis), concluyendo que el marcador Ki-67 es útil para diferenciar neoplasias benignas y malignas de origen folicular, aunque no se encontraron diferencias estadísticas cuando este se emplea para distinguir los subtipos histológicos del carcinoma basocelular<sup>9</sup>.

En términos de recurrencia del carcinoma basocelular, es posible hacer referencia al estudio retrospectivo observacional realizado por Lara F, et al. (2017) en 487 pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular, en el cual se analizaron las recurrencias de estos tumores (refieren haber encontrado en la literatura un intervalo de recurrencia del carcinoma basocelular mundial del 10 al 67%) con respecto a características como: el sexo, la edad, el tamaño tumoral, la localización, la ulceración y la variante histológica, todo esto sin encontrar significancia estadística entre los factores mencionados y la recurrencia, imposibilitándolos para considerarlos útiles para valorar el riesgo de recurrencia del carcinoma basocelular<sup>4</sup>.

Se puede señalar que existe escasa literatura en cuanto a las recurrencias de esta neoplasia y el uso de marcadores de inmunohistoquímica, ya que la mayor parte de estos son de tipo experimental y estudios piloto, de los cuales se puede hacer referencia a autores como Kramer E, et al. (2014) que estudiaron el porcentaje

de extensión del marcador de inmunohistoquímica Ki-67 en 51 biopsias de carcinoma basocelular, comparándolo con edad, sexo, localización anatómica, el tamaño de la lesión, así como el seguimiento de recurrencias; histológicamente valoraron la presencia de úlcera, la intensidad del infiltrado inflamatorio, la variante histológica, índice mitótico e invasión perineural, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en relación con los factores de riesgo antes mencionados, aunque sí se hallaron asociación ( $p < 0.05$ ) entre la respuesta inflamatoria y el índice de proliferación, y al comparar el índice de proliferación con el índice mitótico y la presencia de ulceración<sup>10</sup>.

Sivriköz ON, et al. (2014) estudiaron la presentación del marcador de inmunohistoquímica COX-2 en 38 casos de carcinoma basocelular en cuanto a la extensión, marcaje y profundidad. La literatura recabada por estos investigadores, demuestra que la exposición de esta enzima juega un papel importante en la carcinogénesis, ya que estimula la división celular y la angiogénesis, además de inhibir la apoptosis en las neoplasias; se encontró que se presentó en mayor extensión y más intenso en las variantes histológicas demarcadas en la literatura mundial como agresivas (en el 72.8%), siendo menor en las no agresivas (7.4%)<sup>11</sup>.

Karagece Yalçın U, et al. (2012) realizaron un estudio de la presencia de los marcadores de inmunohistoquímica p53 y COX-2 en carcinomas basocelulares, carcinomas espinocelulares y queratosis actínicas, encontrando relación relativamente proporcional de los dos marcadores en lesiones pre-neoplásicas y neoplásicas, concluyendo que la expresión de COX-2 puede verse alterada por el p53<sup>12</sup>. A diferencia de esto, en nuestro estudio se realizó la comparación con el marcador Ki-67 que resultó inversamente proporcional, con mayor presentación de Ki-67 y menor del COX-2 en los pacientes con recidiva tumoral.

El-Khalawany MA, et al. (2013) estudiaron 22 casos de carcinoma basocelular recurrentes VS 22 controles, utilizando los marcadores de inmunohistoquímica COX-2, Ezrin y Metaloproteína-9. En cuanto al COX-2, se demostró la expresión en 20 casos de los pacientes recurrentes (90.9%) en contra de 13 en el grupo control (59.1%) con un valor de  $p = 0.0413$ . Analizando las diferencias entre el estudio mencionado y la presente investigación, es importante hacer notar que el pareo de los casos y controles del estudio en cuestión no fue tan controlado como se hizo en nuestro estudio, ya que en este último se pareó por sexo, edad y la variante histológica, para así poder obtener mayor confiabilidad clínica y estadística. De igual manera, cabe mencionar que el valor de  $p$  obtenido en el comentado estudio ( $p = 0.04$ ) es mayor que el valor de  $p$  obtenido en nuestro estudio ( $p = 0.01$ ) para COX-2.

En conclusión, el carcinoma basocelular es una de las neoplasias de piel más frecuente en la población mexicana; la falta de educación en la prevención a la fotoexposición aumenta la probabilidad de desarrollar este tipo de neoplasias. Aunque el carcinoma basocelular no produce metástasis, el índice de recurrencia puede llegar a ser variable desde un 2% hasta 70%, de acuerdo con los diferentes factores de riesgo.

En este estudio, se expone que el porcentaje de expresión del marcador Ki-67 debe estudiarse como un posible factor pronóstico para la recurrencia del carcinoma basocelular; en cuanto a la COX-2, se sugiere que puede ser un indicador de recurrencia tumoral cuando se expresa en baja intensidad. Ambos

hallazgos abren una amplia gama de oportunidades en cuanto a la conducta terapéutica y en el protocolo de estudio histopatológico del carcinoma basocelular.

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr. Cuauhtémoc Oros Ovalle (Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"), así como a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, por las facilidades otorgadas para la realización de este estudio.

## REFERENCIAS

1. Basal Cell Carcinoma. En: Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9a Edición. E. U. A.: Mosby; 2007. 134-137.
2. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee P. McKee's Pathology of the Skin Vol. 2. 4a Edición. China: Elsevier Saunders; 2012.
3. Diagnóstico y Tratamiento del Carcinoma Basocelular. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2019 [consulta 30 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-360-19/ER.pdf>
4. Lara F, Rodríguez J, de Melo LEF. Recurrence rate of basal cell carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors. An Bras Dermatol. 2017; 92(1): 58-62. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20174867
5. Cuevas-González MV, Vega-Memije ME, Cuevas-González JC, García-Vázquez FJ, Cháirez-Atienzo P, Ávila-Valdéz R. Expresión de CD34, Ki-67, p53 y citoqueratina AE1/AE3 en el carcinoma basocelular sólido y adenoideo. Dermatol Rev Mex. 2016; 60(4): 311-318. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2016/rmd164e.pdf>
6. Shirahama T, Sakakura C. Overexpression of cyclooxygenase-2 in squamous cell carcinoma of the urinary bladder. Clin Cancer Res. 2001; 7(3): 558-61. Disponible en: <http://www.clinccancerres.aacrjournals.org/content/7/3/558.long>
7. Castaneda-Cázares JP, Lepe V, Gordillo-Moscoso A, Moncada B. Dosis de radiación ultravioleta en escolares mexicanos. Salud pública Mex. 2003; 45(6): 439-44. Disponible en: <http://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6493>
8. Castaneda-Cázares JP, Torres-Alvarez B, Medellín-Pérez ME, Aguilar-Hernández GA, Moncada B. Conocimientos y actitudes de la población mexicana con respecto a la radiación solar. Gac Méd Méx. 2006; 142(6): 451-5. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864\\_2007/2006-142-6-451-455.pdf](https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/2006-142-6-451-455.pdf)
9. Vega ME, Martínez E, Paes O, Mosqueda A, Cuevas JC. Immunohistochemistry panel for differential diagnosis of basal cell carcinoma and trichoblastoma. Int J Trichology. 2014; 6(2): 40-4. DOI: 10.4103/0974-7753.138583
10. Kramer E, Herman O, Frand J, Leibou L, Schreiber L, Vaknine H. Ki67 as a biologic marker of basal cell carcinoma: a retrospective study. Isr Med Assoc J. 2014; 16(4): 229-32. Disponible en: <https://www.ima.org.il/Medicine/MAJ/viewarticle.aspx?year=2014&month=04&page=229>

11. Sivrikoz ON, Uyar B, Dağ F, Taşlı F, Sanal SM. CXCR-4 and COX-2 expression in basal cell carcinomas and well-differentiated squamous cell carcinomas of the skin; their relationship with tumor invasiveness and histological subtype. *Turk Patoloji Derg.* 2015; 31(1): 30-5. DOI: [10.5146/tjpath.2014.01279](https://doi.org/10.5146/tjpath.2014.01279)
12. Karagece Yalçın U, Seçkin S. The expression of p53 and COX-2 in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and actinic keratosis cases. *Turk Patoloji Derg.* 2012; 28(2): 119-27. DOI: [10.5146/tjpath.2012.01110](https://doi.org/10.5146/tjpath.2012.01110)
13. El-Khalawany MA, Abou-Bakr AA. Role of Cyclooxygenase -2, Ezrin and Matrix metalloproteinase-9 as predictive markers for recurrence of basal cell carcinoma. *J Can Res Ther.* 2013; 9(4): 613-7. DOI: [10.4103/0973-1482.126456](https://doi.org/10.4103/0973-1482.126456)

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.