



ESTUDIO DE REVISIÓN

Antecedente de grado de expresividad de p53 en carcinomas basocelulares como predictor de recurrencia.

Background of p53 expressivity grade in basal cell carcinomas as a predictor of recurrence.

Vanessa Sofía Freire Balseca¹.

CAMBios. 2023, v.22 (2): e770

¹Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Área de Anatomía Patológica. Quito- Ecuador.

vanef33@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9350-191X>

Correspondencia autor:

Vanessa Sofía Freire Balseca

Quito, Conocoto, Jaime Roldós Aguilera N° OE -224 y

Camilo Ponce Enríquez

Código postal: 170802

Teléfono: (593)998435464

Copyright: ©HECAM

Recibido: 2022/03/03 Aprobado: 2023/09/29 Publicado: 2023/11/24

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El gen Tp53 proporciona instrucciones para producir proteína tumoral 53. El Tp53 es un gen supresor tumoral que protege el ciclo celular, reparando el ADN o activando la apoptosis. Es clave en la carcinogénesis del carcinoma basocelular, patología que cobra relevancia en Ecuador, debido a su latitud y altitud, factores que determinan un mayor daño por exposición a radiación ultravioleta y por ende para carcinoma basocelular. Estudios sugieren que la inmunexpresión de la proteína tumoral 53 podría ser un predictor de recurrencia en esta neoplasia. **OBJETIVO.** Determinar si el grado de expresividad de especies mutadas de proteína tumoral 53 en pacientes con carcinoma basocelular es una variable que tiene relación con la recurrencia y agresividad en los diferentes subtipos histológicos. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Estudio de revisión bibliográfica de diferentes artículos científicos publicados en revistas indexadas y bases de datos durante los últimos diez años: Elsevier, Medigraphic, PubMed, Redalyc, ResearchGate, ScienceDirect, SpringerLink, Cochrane Database of Systematic Reviews. **RESULTADOS.** Se obtuvieron 104 resultados de los cuales se seleccionaron 50 artículos científicos que incluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, artículos originales y reportes de casos en idiomas español e inglés. **CONCLUSIÓN.** Tp53 se encuentra mutado en más del 50% de carcinomas basocelulares y tiene un rol clave en su carcinogénesis. La inmunexpresión aberrante de proteína tumoral 53 es un marcador de riesgo de recurrencia y agresividad en carcinoma basocelular, como lo indican los artículos revisados. Sin embargo, se requiere estudios locales que establezcan el verdadero valor de proteína tumoral 53 como marcador de recurrencia y/o agresividad en la población ecuatoriana.

Palabras clave: Proteína p53 supresora de Tumor; Carcinoma Basocelular; Inmunohistoquímica; Recurrencia; Histología; Neoplasias Cutáneas.

ABSTRACT

INTRODUCTION. The Tp53 gene provides instructions to produce tumor protein 53. Tp53 is a tumor suppressor gene that protects the cell cycle, repairing DNA or activating apoptosis. It is key in the carcinogenesis of basal cell carcinoma, a pathology that is relevant in Ecuador, due to its latitude and altitude, factors that determine greater damage by exposure to ultraviolet radiation and therefore for basal cell carcinoma. Studies suggest that the immunexpression of tumor protein 53 could be a predictor of recurrence in this neoplasm. **OBJECTIVE.** To determine whether the degree of expression of mutated species of tumor protein 53 in patients with basal cell carcinoma is a variable related to recurrence and aggressiveness in the different histologic subtypes. **MATERIALS AND METHODS.** Bibliographic review study of different scientific articles published in indexed journals and databases during the last ten years: Elsevier, Medigraphic, PubMed, Redalyc, ResearchGate, ScienceDirect, SpringerLink, Cochrane Database of Systematic Reviews. **RESULTS.** A total of 104 results were obtained from which 50 scientific articles were selected, including systematic reviews, meta-analyses, original articles and case reports in Spanish and English. **CONCLUSIONS.** Tp53 is mutated in more than 50% of basal cell carcinomas and plays a key role in their carcinogenesis. Aberrant immunexpression of tumor protein 53 is a risk marker for recurrence and aggressiveness in basal cell carcinoma, as indicated by the reviewed articles. However, local studies are required to establish the true value of tumor protein 53 as a marker of recurrence and/or aggressiveness in the Ecuadorian population.

Keywords: Tumor Suppressor Protein p53; Carcinoma, Basal Cell; Immunohistochemistry; Recurrence; Histology; Skin Neoplasms.

CAMBios

<https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 22 (2) Jul-Dic 2023

revista.hcam@iess.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v22.n2.2023.770>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

INTRODUCCIÓN

Tp53 es el gen supresor tumoral más estudiado, en su estado natural o salvaje (no mutado), actúa como protector del ciclo celular, reparando el Ácido Desoxirribonucleico (ADN) que ha sufrido injurias, o bien, iniciando el proceso de muerte celular programada si el daño no es subsanable¹⁻³. Tiene relación con procesos inflamatorios, metabólicos, envejecimiento celular, apoptosis y ferroptosis, para defender a la célula de diversas noxas; por lo cual se lo conoce como el “guardián del genoma”. Más del 50% de todas las neoplasias malignas del ser humano presentan un gen Tp53 mutado^{1,2,4-6} es así que está presente en el 65% de carcinomas basocelulares (CBC), representando la segunda vía carcinogénica de su desarrollo y progresión⁷⁻⁸.

El CBC es la neoplasia maligna más común, representa el 80% de los casos de cáncer de piel no melanoma y su incidencia global va en aumento⁹⁻¹⁶. En Ecuador esta patología cobra relevancia debido a la latitud y la altitud, dos factores que determinan un mayor riesgo para desarrollar CBC al incrementar el daño ocasionado por la exposición a la radiación ultravioleta (RUV), el principal factor de riesgo asociado a esta neoplasia^{11,13,16}.

Los RUVB al dañar el ADN permiten la formación del Dímero Ciclobutano de Pirimidinas (DCP), produciendo mutaciones en doble tándem (CC-TT) características de la carcinogénesis asociada a fotoexposición^{12,17,18}. Los rayos UVA se relacionan a la producción de radicales libres y disminución de células de Langerhans, coadyuvando así al daño¹⁷.

Se ha dividido a los subtipos histopatológicos del CBC según su comportamiento biológico en: bajo riesgo (nodular, superficial) y alto riesgo (infiltrante, morfeiforme, micronodular y basoesca-moso, variantes mixtas y con diferenciación sarcomatoide); lo cual determina, entre otros factores clínicos y macroscópicos, el riesgo de recurrencia y la terapéutica^{9,11,19,20}.

El riesgo de recurrencia alcanza el 90% después de 10 años del diagnóstico primario⁹. Estudios recientes han demostrado una relación estadísticamente significativa entre la inmunoexpresión aberrante de proteína tumoral 53 (p53), los subtipos de alto riesgo y un avanzado nivel de profundidad de la invasión tumoral (nivel de Clark); lo cual permite proponer que p53 pueda utilizarse como un marcador de pronóstico relacionado a mayor agresividad y recurrencia en CBC^{4,21,22}.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de diferentes artículos científicos publicados en revistas indexadas y bases de datos durante los últimos diez años: ElSevier, Google Scholar, Medigraphic, PubMed, Redalyc, ResearchGate, ScienceDirect, SpringerLink, y en bases de datos de Revisiones Sistemáticas como Cochrane. Se obtuvo un total de 104 resultados de los cuales se seleccionaron un total de 50 artículos relacionados con la expresión de p53 en carcinomas basocelulares, con la recurrencia, estudios de inmunohistoquímica, diferentes subtipos histológicos, factores de riesgo y tratamiento de esta patología. Las palabras MESH utilizadas fueron: “proteína p53 supresora de tumor”, “carcinoma basocelular”, “histología”, “inmunohistoquímica” y “re-

currencia”; se incluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, artículos originales y reportes de casos en idiomas español e inglés.

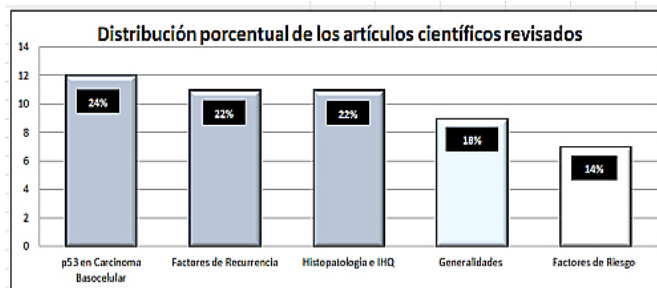
Se excluyeron los artículos con más de 10 años de publicación, las cartas al editor, aquellos que presentaron conflictos de interés y los que se alejaron del tema central. Con la bibliografía recopilada se procedió a la lectura, análisis y redacción del presente artículo de revisión teórica.

RESULTADOS

Se encontró un total de 104 artículos científicos, se excluyeron un total de 54 estudios por desviarse del tema central, presentar conflictos de interés y por ser cartas al editor. Finalmente se seleccionaron 50 artículos científicos que cumplieron los criterios de selección, considerando las variables a ser analizadas, su significancia estadística y relevancia. Incluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, artículos originales y reportes de casos en idiomas español e inglés.

El mayor porcentaje (24%) corresponde a artículos que aportan información sobre la relación entre la inmunoexpresión de p53 y el CBC, los referentes a factores de recurrencia y diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico representan el 22%. El 18% tratan sobre generalidades (origen, epidemiología, clínica, prevención, entre otros) y el 14% describen los principales factores de riesgo asociados al CBC. Gráfico 1.

Gráfico 1. Distribución porcentual (%) de los artículos revisados (n=50)



Fuente . Autores.

Carcinoma basocelular (CBC)

Origen

Su génesis se encuentra en los queratinocitos de la capa basal del revestimiento epidérmico y en las células madre totipotenciales del bulbo del folículo piloso. En su mayoría son lesiones de novo y en menor porcentaje se originan en lesiones precursoras^{9,11,13}.

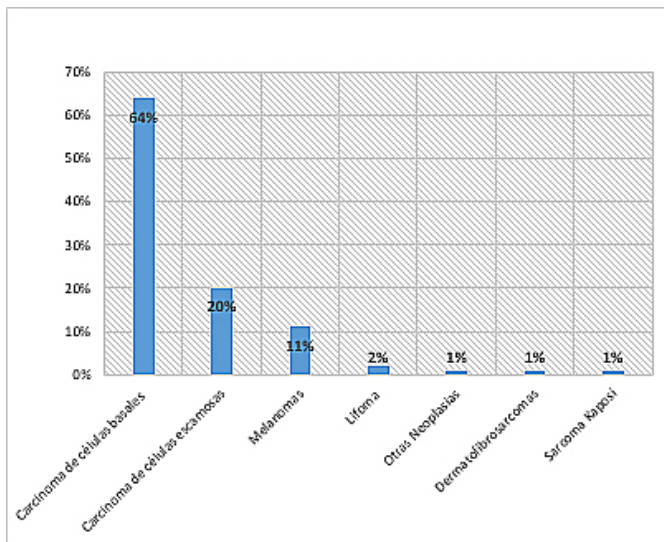
Epidemiología

El CBC es la neoplasia maligna más común a nivel mundial, corresponde al subtipo no melanomatoso de cáncer de piel y entre estos representa el 80% de los casos diagnosticados anualmente. Existe un incremento en su incidencia a nivel mundial^{9-13,15}, relacionada al mayor uso de los servicios médicos, al incremento de tratamientos quirúrgicos y biopsias realizadas⁵. La incidencia estandarizada más alta corresponde a Australia, con una tasa anual

de 113 y 213 diagnósticos de CBC por cada 100 000 habitantes, en población femenina y masculina, respectivamente^{9,10}.

Según el Volumen XI del reporte de Incidencia de Cáncer en Cinco Continentes, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se toma en cuenta a 69 países, entre los cuales Ecuador ocupa el puesto 25 en mujeres y 27 en hombres con respecto a la tasa de incidencia para cáncer de piel^{11,16}. El Observatorio Global del Cáncer, en 2020, reporta que Ecuador cuenta con 1038 nuevos casos de cáncer de piel no melanoma en todos los grupos etarios y en ambos sexos²³. Quito cuenta con la tasa de incidencia estandarizada más alta de CBC del país al compararse con Guayaquil, Cuenca, Loja y Machala. En cuanto a los tipos de cáncer cutáneo diagnosticados histopatológicamente entre 2011 y 2015, el CBC representa el 64% de casos^{11,16}. Gráfico 2.

Gráfico 2. Morfología de los tipos de cáncer de piel diagnosticados en Quito durante el periodo 2011-2015.



Fuente. Cueva et al.¹⁶. Tropicalizado por. Autores.

Factores de riesgo

La exposición a la RUV de tipo A y B, es el principal factor de riesgo ambiental para el desarrollo de CBC. Según su longitud de onda de 320-400 nanómetros (RUV A) y 290-320 nanómetros (RUV B), ejercen su daño en la piel^{13,17}.

La relación de RUV que atraviesa la capa de ozono es de 9:1 para el tipo A y B, respectivamente²⁴; y el índice UV es inversamente proporcional a la latitud geográfica e incrementa un 20% por cada 1000 msnm. Además, el daño progresivo de la capa de ozono, intensifica su acción dañina²⁵.

Los episodios de exposición aguda, intermitente e intensa a la RUV a temprana edad y las quemaduras solares esporádicas representan un mayor riesgo; en relación a lo cual los sitios anatómicos más afectados son los más fotoexpuestos (cabeza y cuello)^{11,13,17,25}.

En Ecuador, durante el 2012, el porcentaje de casos de cáncer atribuibles a la exposición a RUV predominó en hombres mayores de 70 años²⁶.

La edad mayor a 40 años, los fototipos claros según la clasificación de Fitzpatrick, la herencia, el diagnóstico previo de un CBC, la exposición laboral en exteriores y los estados de inmunodeficiencia son otros factores de riesgo importantes. El riesgo promedio de desarrollar esta patología en la población caucásica es del 36%, un 10,5% más de lo reportado para la población afrodescendiente^{5,8,9,11-13}.

Los hombres se afectan más que las mujeres en una relación de 2:1. Algunos estudios, sin embargo, reportan un predominio femenino^{13,27-29}, asociado principalmente al bronceado artificial^{5,7,17}.

Por su parte, los factores ambientales físicos o químicos que acompañan a cada individuo (exposoma), al combinarse con factores genéticos y con el microbioma, determinan una mayor o menor predisposición para el desarrollo de CBC^{17,30}.

Patogenia

Tp53

Localizado en el locus 13 del brazo corto del cromosoma 17, Tp53 es el gen supresor tumoral más estudiado y en su estado natural o salvaje (no mutado), actúa como protector del genoma. Si hay daño al ADN, Tp53 pone en marcha los puntos de control, deteniendo el ciclo celular para reparar el ADN que ha sufrido alguna injuria; si el daño no es subsanable, induce muerte celular programada, evitando que las células mutadas sobrevivan¹⁻³.

Para llevar a cabo la apoptosis, actúa en el citoplasma activando las proteasas de Cisteína Aspartato (Caspasas), cuya acción proteolítica degrada las organelas intracelulares. También, actúa junto a factores de transcripción que permeabilizan la pared mitocondrial y a nivel nuclear coadyuva en la autofagia¹⁻⁶.

Reacciona ante procesos hipóxicos y radicales libres, interviniendo en el metabolismo celular, la senescencia, la inflamación e incluso en la muerte celular dependiente de hierro (ferroptosis). Razones por las cuales se ha denominado a Tp53 como el "guardián del genoma"^{7,1-6}.

Tp53 y CBC

El CBC es particular por sus características moleculares y patogénicas. La forma esporádica cuenta con el mayor rango mutacional, se estima que alrededor del 76% de estas mutaciones se producen en el ADN codificante con 65 mutaciones por megabase^{7,31}.

Se estima que más del 50% de todas las neoplasias malignas del ser humano cuentan con un gen Tp53 mutado y la mayoría son de tipo sin sentido¹⁻⁶.

El daño en Tp53, representa la segunda vía carcinogénica del CBC, presente en el 65% de casos⁷. Su estado mutado, no solo inicia el proceso neoplásico maligno, sino que repercute en el progreso del mismo^{2,8}.

Las alteraciones genéticas responden a un proceso de daño al ADN asociado a múltiples factores como el tiempo, intensidad y origen de la noxa¹. La principal noxa en la patogenia del CBC, es la RUV^{13,17}.

Firma Genética del Daño por RUV

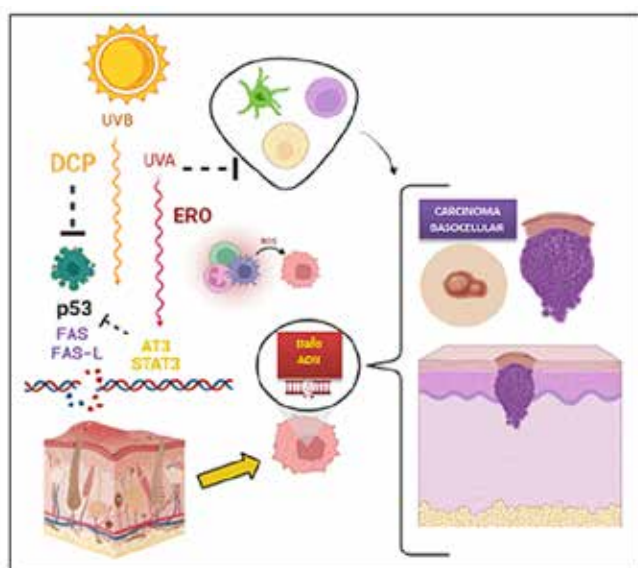
La RUV altera el ADN celular inhibiendo la expresión del tipo salvaje de Tp53, comprometiendo su función como guardián del genoma. El daño ejercido por la RUV tipo B permite la formación del DCP que entra en contacto directo con las bases nitrogenadas, produciendo mutaciones en doble tándem CC-TT, características de la carcinogénesis cutánea relacionada a la exposición UV, lo que se conoce como firma genética del daño por RUV^{12,13,17,18}.

La fototoxicidad también se relaciona con la formación de dímeros de Adenina y oxidación de Guanina, formando dímeros de purinas, dando como resultado el daño y ruptura de la doble hélice del ADN. Además, la RUV genera proteínas de choque de calor (PCC) y la exposición de larga data disminuye tanto el número de células Natural Killer (NK) como de mastocitos¹⁵.

Por su parte, la RUV tipo A coadyuva a la injuria por medio de la producción de especies reactivas de Oxígeno (ERO) y disminuye la cantidad de células presentadoras de antígeno en la piel (células de Langerhans), determinando estados pro inflamatorios que favorecen la progresión neoplásica¹⁷.

Estos procesos que en conjunto conllevan a modificaciones post-traduccionales en la proteína p53^{7,9,18,32}. Los puntos calientes para CBC se encuentran en los codones 177, 196 y 245, siendo el primero especialmente encontrado en esta neoplasia, lo cual explica que en este lugar se encuentra una secuencia de bases que sufre daño después de la fotoexposición³³.

Gráfico 3. Esquema de la patogenia del CBC en zonas expuestas a RUV.



Fuente: Liu-Smith et al.¹⁵

Histopatología

Esta neoplasia epitelial maligna está constituida por nidos e hileras de células basales, de núcleos ovoides basófilos, que forman hacia la periferia una empalizada característica, pueden acompañarse de retracción perilesional y un estroma mucinoso o fibromixoide. Los núcleos son pleomórficos, se acompañan de ocasionales mitosis y cuerpos apoptóticos. Cuando el sitio de la lesión ha sufrido una injuria puede observarse grietas de colesterol^{11,34}.

Se ha dividido a los subtipos histológicos según su comportamiento biológico en: bajo riesgo (Nodular y Superficial, Infundibuloquistico, Fibroepitelial y con diferenciación anexial) y alto riesgo (Infiltrante, Morfeiforme, Micronodular y Basoescamoso, variantes mixtas y con diferenciación sarcomatoide). Es posible encontrar varios subtipos en una misma lesión, entre estos el más agresivo, definirá su comportamiento^{9-11,19}. Figura 1.

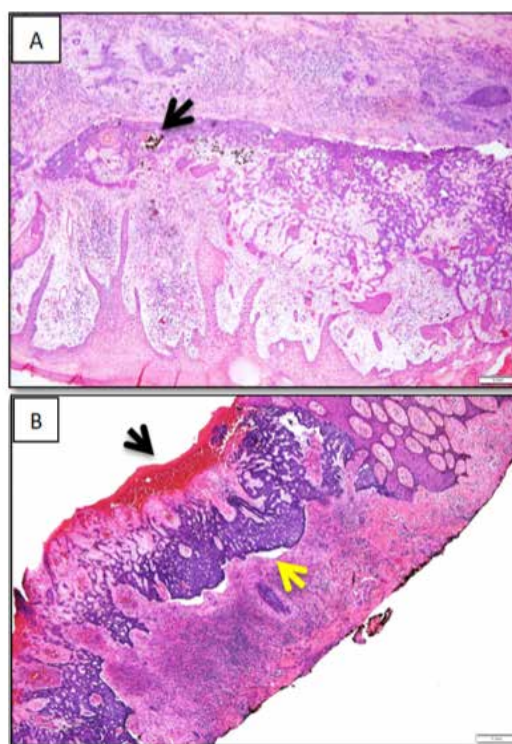


Figura 1. Carcinoma basocelular facial con varios subtipos histológicos. A: CBC de subtipo infiltrativo constituido por hileras de células neoplásicas invadiendo la dermis reticular sobre un estroma laxo (derecha – inferior), coexiste con un subtipo nodular pigmentado (flecha). B: CBC de subtipo nodular conformado por nidos sólidos de células neoplásicas, su superficie se encuentra ulcerada. (flecha negra) Además, artefacto de retracción rodeando los nidos epiteliales (flecha amarilla).

Fuente. Dr. Francisco Estrella.

Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico

El estándar de oro para el diagnóstico de CBC es el estudio histopatológico de la lesión⁹. La efectividad diagnóstica alcanza casi el 100% cuando se combinan los hallazgos histopatológicos con el estudio dermatoscópico. Sin embargo, las biopsias “shave” muestran menor sensibilidad en determinar el subtipo histopatológico en

comparación con las biopsias por “punch”, mismas que sobrepasan el 80% de sensibilidad para definir los subtipos agresivos³⁵.

Según recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), el informe histopatológico debería reportar el subtipo histomorfológico, la existencia de compromiso perineural, detallando su localización, si el nervio es mayor a 0,1 mm y la profundidad de invasión³⁶.

Las células del CBC son inmunorreactivas para CK 5/6, CK17, BerEP4^{9,37} y PMB (Proteína morfogenética ósea) 2 y 4^{32,38,39}.

Factores de Recurrencia

La recurrencia del CBC varía entre el 3 al 35,5%, dependiendo de factores como el tipo de tratamiento, el antecedente de CBC primario y las lesiones localmente avanzadas. El tratamiento quirúrgico determina menor recurrencia tanto en CBC de alto como de bajo riesgo en comparación con terapias no invasivas, y entre las terapéuticas quirúrgicas, la cirugía micrográfica de Mohs (MMS) es la elección para reducir la tasa de recidivas^{35,40-42}.

Las lesiones localmente avanzadas representan el 1% de todos los CBC y no son tributarias de exéresis por su profundidad de invasión, dimensiones y/o difícil acceso quirúrgico; además, recurren frecuentemente y de forma agresiva^{13,43}. Varias características se asocian a CBC de comportamiento agresivo⁴³. Tabla 1.

La inmunexpresión de p53 es un factor asociado a recurrencia. El gen Tp53 mutado determina el origen de una proteína p53 mutante, cuya vida media es mayor que la proteína originada por un gen de tipo salvaje (no mutado), esto le permite acumularse a nivel nuclear para su diagnóstico inmunohistoquímico. La inmunexpresión aberrante debe localizarse a nivel nuclear, ser fuerte y difusa o estar completamente ausente; a diferencia de la tenue y en parches que caracteriza a un p53 no mutado³⁷.

Esta expresión aberrante de p53 tiene relación con la recurrencia de lesiones sincrónicas y metacrónicas; con subtipos histológicos de alto riesgo y con la progresión de la enfermedad^{4,21,22,39}. Figura 2 y 3.

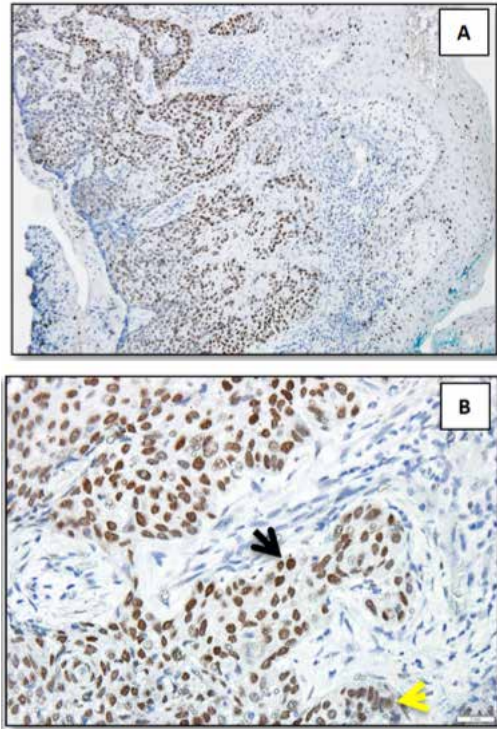


Figura 2. Tinción inmunohistoquímica de p53 en un CBC de bajo riesgo. A: CBC de subtipo nodular, microfotografía a menor aumento (100x). B: Inmunotinción nuclear de p53 en patrón parcheado (interpretado como tipo salvaje o no mutado), algunos núcleos presentan una tinción fuerte (flecha negra) alternando con núcleos de tinción débil (flecha amarilla). 400x. Fuente. Dr. Francisco Estrella.

DISCUSIÓN

El gen Tp53 se encuentra mutado en cerca del 60% de carcinomas basocelulares, neoplasia maligna más común del ser humano, con un rol clave en su carcinogénesis^{3,9-11}. A pesar de su baja mortalidad, el CBC es relevante por su alta tasa de recurrencias y capacidad deformante. Además, cobra importancia en el Ecuador por encontrarse en la latitud 0 y con una capital de altura (2850 msnm), factores que determinan un mayor daño por la RUV^{11,16}.

Tabla 1. Factores determinantes de agresividad y recurrencia en CBC

FACTORES DETERMINANTES DE AGRESIVIDAD Y RECURRENCIA EN CBC	
CLÍNICOS	CARACTERÍSTICA
Ubicación anatómica del tumor primario	Área H: periorbital, sienes, auricular y periauricular, nasogeniana, boca, mentón, genitales, manos y pies.
Antecedente de terapias farmacológicas y no farmacológicas Fuente: Cameron et al.³⁵ Estado inmune	Quimioterapia, psoralen más fototerapia UVA, radiación.
Dolor, adormecimiento facial	Inmunosupresión (trasplante de órgano sólido.)
MACROSCÓPICOS	Sospechar invasión perineural
Dimensiones	≥ 2 cm
Bordes	Mal definidos, irregulares
HISTOPATOLÓGICOS	
Subtipo histológico	Morfeiforme, Infiltrativo, Micronodular, Basoescamoso, tipos mixtos y/o con diferenciación sarcomatoide.
Invasividad	Perineural, intraneural

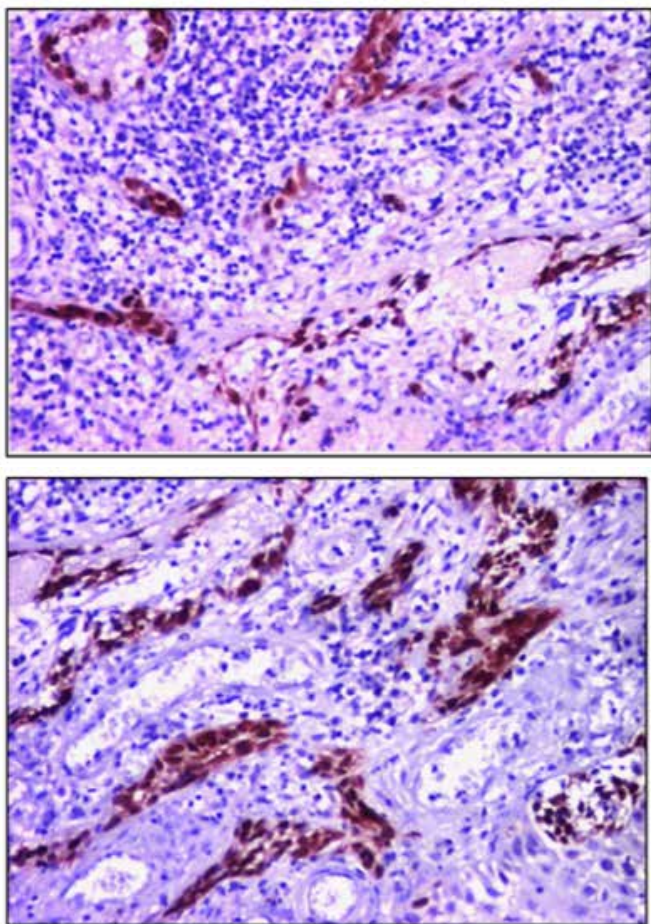


Figura 3. Tinción inmunohistoquímica de p53 en un CBC de alto riesgo. Nótese la inmunotinción fuerte y difusa en todas las células neoplásicas. Fuente. Enache et al.²¹

Para su diagnóstico se ha subdividido al CBC en subtipos de alto y bajo riesgo, lo cual se fundamenta en el comportamiento biológico que adopta según sus características histomorfológicas^{9,43}.

Múltiples estudios sostienen que p53 podría ser un predictor de recurrencia y agresividad en CBC, por lo cual la siguiente revisión explora los hallazgos de estudios que relacionen la inmunoexpresión de p53 y CBC. Tabla 2.

La asociación de riesgo en varios estudios determina que, la inmunoexpresión de p53 es mayor porcentualmente y en intensidad en subtipos de alto riesgo ($p < 0,0001$), en casos de invasión profunda a nivel de la dermis reticular ($p < 0,05$) y que predice el apareamiento de nuevas lesiones ($p < 0,001$)^{4,21,22,44}.

Sin embargo, otras investigaciones, a pesar de encontrar porcentajes de inmunoexpresión de p53 en CBC esporádico entre el 45% y 98%^{31,45-47}, no encuentran una asociación significativa entre este y factores determinantes de recurrencia y agresividad como subtipos de alto riesgo, localización inusual y periocular^{24,31,47-50}.

Además, el estudio realizado por Koyun et al.⁴⁸, no encuentra diferencias significativas entre la inmunoexpresión de p53 en células tumorales y de la epidermis perilesional no tumoral.

Frente a estos resultados contradictorios, se identifica una alta heterogeneidad en la población incluida en los estudios revisados, así como el predominio de estudios de casos y controles y la falta de estudios de mayor jerarquía en la escala de evidencia científica.

CONCLUSIONES

La inmunoexpresión de p53 en el CBC es alta, encontrándose entre el 45% hasta 98% de casos.

Existen varios estudios que avalan el rol de la inmunoexpresión de la proteína p53 como un marcador de recurrencia y agresividad en CBC, con Odds Ratios que oscilan entre 2,33 y 6,65 con una relación estadísticamente significativa.

Sin embargo, al momento no se puede ser concluyente al respecto, dada la existencia de otros estudios que no encuentran una relación estadísticamente significativa entre la inmunoexpresión de p53, la recurrencia y los subtipos histológicos de alto riesgo; por lo cual, se requiere estudios locales que establezcan el verdadero valor de p53 como marcador de recurrencia y/o agresividad en la población ecuatoriana.

RECOMENDACIONES

Realizar estudios de mayor jerarquía en la pirámide de evidencia científica que evalúen la inmunoexpresión de p53 en pacientes con CBC de alto y bajo riesgo y su correlación con la recurrencia, para obtener datos que permitan conocer la utilidad de este marcador en población ecuatoriana.

Se recomienda al patólogo reportar el subtipo histomorfológico, la existencia de compromiso perineural y sus características, la profundidad de invasión y realizar un análisis exhaustivo de los bordes quirúrgicos con un seriado minucioso del tejido, tomando en cuenta los factores de riesgo clínicos e histopatológicos de cada paciente, para reducir el riesgo de recidivas.

Se recomienda al personal sanitario educar a la población sobre los riesgos de la exposición a RUV, promover el uso adecuado de elementos de protección solar con un horario definido (de 10 am a 4 pm) y la reducción de las horas de exposición.

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico; C: Citosina; CBC: Carcinoma basocelular; DCP: Dímero Ciclobutano de Pirimidina; ERO: especies reactivas de Oxígeno; MMS: cirugía micrográfica de Mohs; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NK: Natural Killer; OMS: Organización Mundial de la Salud; PCC: proteínas de choque de calor; PMB: Proteína morfogenética ósea; RUV: Radiación ultravioleta; RUVA: Radiación ultravioleta de tipo A; RUVB: Radiación ultravioleta de tipo B; T: Timina; Ber-Ep4: Anticuerpo Monoclonal contra una Glico-Proteína de superficie celular; CK: Citoqueratina.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

VF: Concepción y diseño del trabajo, Recolección / obtención de resultados, Análisis e interpretación de datos, Redacción del manuscrito, Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE). FE: Análisis e interpretación de datos. Revisión crítica del manuscrito. Aprobación

Tabla 2. Inmunoexpresión de p53 en CBC

Autor, revista, año.	Tipo de estudio	Nº de sujetos (n)	Objetivos	Resultados	Odds Ratio (OR)	Intervalo de Confianza (IC)	Valor de p
Shamsi, et al., (2019).	EOACC	42 22 BR 20 AR	Evaluar hallazgos inmunohistoquímicos y características clínicas asociadas a agresividad local y recurrencia.	Mayor inmunoexpresión p53 en CBC alto riesgo.	6,65	95% (3,4008 - 13,0251)	p<0,0001
Enache et al., (2018).	EOACC	51:00:00 40 BR 11 AR	Determinar la inmunoexpresión de p53 según el nivel de infiltración tumoral de Clark.	Score alto de inmunoexpresión de p53, los subtipos infiltrativos y nivel de Clark IV se relacionan.	5,5	95% (1,0521 - 28,7529)	p<0,05
Del Castillo et al., (2016).	EOACC	126:00:00 42 (casos – CBC múltiple) 84 (control – CBC único)	Comparar la inmunoexpresión de p53 en ambos grupos para determinar su relación con el desarrollo CBC múltiple.	Inmunoexpresión moderada a alta de p53 puede ayudar a predecir el apareamiento de más de una lesión múltiple.	5,9 (ORaj) (Odds Ratio ajustado, análisis multivariado con control de variables edad y sexo)	95% (1,655 - 20,932)	p < 0,001
Khalesi, et al., (2016).	EOACC	176:00:00 88 casos - CBC 88 controles (epidermis perilesional)	Determinar la inmunoexpresión de p53.	Mayor score de inmunoexpresión de p53 en el grupo casos.	2,328	95% (1,1577 – 4,6796)	0,018
Castanheira et al., (2021).	EOACC	157:00:00 62 BR 95 AR	Identificar el perfil de inmunoexpresión de p53 en los subtipos histológicos.	No existió relación significativa con algún tipo histológico.	11,836	95% (0,6161 - 2,2739)	0,613
Koyun et al., (2020).	EOACC	36:00:00 13 CBC párpado. 23 control sano.	Comparar la inmunoexpresión de p53.	No se encontró diferencias significativas.	0,794	95% (0,1770- 3,5631)	0,7634
Sungu, et al., (2018).	EOACC	33 21 usual 12 inusual	Comparar perfiles de inmunoexpresión de p53.	No se encontraron diferencias significativas.	0,286	95% (0,065 – 1,2649)	0,174
Mercut et al., (2014).	EOR	25:00:00 20 AR 5 BR	Determinar la inmunoexpresión de p53 en CBC facial según el tipo histológico.	No mostró diferencias significativas.	2,25	95% (0,1616 – 31,3308)	0,546
Karsinom et al., (2012).	EOR	50 CBC 45 SCC	Determinar la inmunoexpresión de p53 en CBC, SCC y AK, y sus relaciones.	No hay diferencias significativas entre intensidad de inmunotinción en CBC y SCC.	6,125	95% (0,6873 – 54,5816)	0,104
Mateoiu et al., (2011).	EOACC	21:00 14 BR 7 AR	Comparar la inmunoexpresión de p53 en las diferentes variantes histológicas y su relación con la severidad.	Inmunoexpresión de p53 en 66,7% de casos; su intensidad entre subtipos de bajo y alto riesgo no mostró diferencias. fue significativa.	15,00	95% (0,7201 – 312,4577)	0,0805

EOACC: Estudio observacional analítico de casos y controles; EOR: Estudio observacional retrospectivo; AR: alto riesgo; BR: bajo riesgo. Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE).

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitados. La información utilizada está disponible bajo requisición al autor principal.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médico Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 004 del 29 de septiembre del 2023.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico o corporativo.

AGRADECIMIENTO

A mi hermoso Joaquín, por ser una fuente inagotable de felicidad en mi vida y por todo lo que nos queda por vivir.

A mi esposo Josueh, gracias por crecer a mi lado, por la promesa de ayudarnos a ser mejores cada día y por apoyarme sin dudar para lograr iniciar y culminar este posgrado.

A mi mami, Cecilia, gracias infinitas por ser tan generosa y entregar tu tiempo, amor y cuidados a mi pequeño. Sin ti, ¿cómo lo habría logrado?

A mi padre, hermanas, hermano, sobrinas y sobrinos por estar unidos sobre todo en los tiempos más difíciles. Con gran cariño, gracias Vecky, siempre tu apoyo fue crucial en mi vida y sé que sigues junto a todos nosotros en la eternidad.

De manera especial, a mi maestro y tutor Dr. Francisco Estrella, no solo por guiar este trabajo, sino por haber abierto de par en par las puertas de su hospital para enseñarnos las maravillas de la Anatomía Patológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feroz W, Sheikh AMA. Exploring the multiple roles of guardian of the genome: P53. *Egypt J Med Hum Genet* [Internet]. 2020;21(1). Available from: <https://jmhg.springeropen.com/articles/10.1186/s43042-020-00089-x#Abs1> <https://rdcu.be/cIcCJ> DOI: <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00089-x>
2. Zhu G, Pan C, Bei JX, Li B, Liang C, Xu Y, et al. Mutant p53 in Cancer Progression and Targeted Therapies. *Front Oncol* [Internet]. 2020;10(November):1–9. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7677253/#:~:text=The%20relia nce%20of%20tumors%20on,lethality%20\(78%2C%2079\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7677253/#:~:text=The%20relia nce%20of%20tumors%20on,lethality%20(78%2C%2079).). DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.595187>
3. Kasthuber E, Lowe S. Putting p53 in context Edward. *Cell* [Internet]. 2017;170(6):1062–78. DOI: [10.1016/j.cell.2017.08.028](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.028). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886379/>
4. Del Castillo - Cabrera, S., Escalante - Jibaja, E., Rosas - Marroquín, N., Susanibar - Arteaga, C., & Mattos - Guerra, E. (2016). Expresión moderada-alta de la proteína p53 como factor de riesgo para localización múltiple en carcinomas basocelulares. *Dermatología Peruana*, 26-4(1028-7175), 187–191.
5. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2): 359–72. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.15321>. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjd.15321>
6. Huang S, Chang S, Mu S, Jiang H, Wang S, Kao J, et al. Imiquimod activates p53-dependent apoptosis in a human basal cell carcinoma cell line. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2016;81(3): 182–91. DOI: [10.1016/j.jderm.2015.12.011](https://doi.org/10.1016/j.jderm.2015.12.011). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26775629/>
7. Di Nardo L et al. Molecular alterations in basal cell carcinoma subtypes. *Sci reports Nat* [Internet]. 2021; DOI: [10.1038/s41598-021-92592-3](https://doi.org/10.1038/s41598-021-92592-3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168209/>
8. Tampa M, Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Matei C, Scheau C, et al. Recent advances in signaling pathways comprehension as carcinogenesis triggers in basal cell carcinoma. *J Clin Med*. 2020; 9(9):1–17. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9093010> Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/9/3010>
9. Álvarez Andrey, Rodríguez José SA. Revisión sistemática del carcinoma basocelular. *Rev médica Sinerg* [Internet]. 2020;5 (5). DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i5.483>. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/483>
10. Ariza S, Espinosa S, Naranjo M. Terapias no quirúrgicas para el carcinoma basocelular: revisión. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2017; 108(9): 809–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.01.018>. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-terapias-no-quirurgicas-el-carcinoma-articulo-S0001731017301187>
11. Posso D, Bautista M. Histopatología, inmunohistoquímica y metástasis en pacientes con carcinoma basocelular. *Oncol*. 2021;31(2): 93–103. DOI: <https://doi.org/10.33821/555>. Disponible en: <https://roe-solca.ec/index.php/johs/article/view/555>
12. Bidari F, Nasiri S, Zahedifard S, Sabeti S. Comparison of P53 intensity, frequency and size in normal skin periphery of squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and melanocytic nevus in Persian skin type. *Iran J Pathol* [Internet]. 2017;12(1):62–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938725/>
13. Cameron M, Lee E, Hibler B, Barker C, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019; 80(2):303–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.060> Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962218307758>
14. Lupu M, Caruntu A, Caruntu C, Papagheorghie L, Ilie M, Voiculescu V, et al. Neuroendocrine factors: The missing link in non-melanoma skin cancer (Review). *Oncol Rep*. [Internet]. 2017;38(3):1327–40. DOI: [10.3892/or.2017.5817](https://doi.org/10.3892/or.2017.5817) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5549028/>
15. Liu F, Jia J, Zheng Y. UV-induced molecular signaling differences in melanoma and non-melanoma skin

- cancer. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017; 996:27–40. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_3. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-56017-5_3
16. Cueva P, Yépez J, Tarupi W. Registro Nacional de Tumores - SOLCA. *Epidemiología del Cáncer en Quito*. 16 ed. 2019. 54–59 p. ISBN: 978-9942-9958-3-4. Disponible en: <https://repositorio.uide.edu.ec/handle/37000/4150>
17. Gracia-Cazaña T, González S, Parrado C, Juarranz, Gilaberte Y. Influence of the Exposome on Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2020;111(6):460–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.04.008>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731020301332?via%3Dihub>
18. Costache M, Georgescu TA, Oproiu AM, Costache D, Naie A, Sajin M, et al. Emerging concepts and latest advances regarding the etiopathogenesis, morphology and immunophenotype of basal cell carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* [Internet]. 2018;59(2):427–33. Available from: https://www.researchgate.net/publication/327403436_Emerging_concepts_and_latest_advances_regarding_the_etiopathogenesis_morphology_and_immunophenotype_of_basal_cell_carcinoma
19. Kiely JR, Patel AJK. A retrospective study of 694 Basal Cell Carcinoma excisions to quantify deep margin documentation and clearance compared to histological type and surgical margin. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* [Internet]. 2019;72(11):1805–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2019.06.002>. Available from: [https://www.jprasurg.com/article/S1748-6815\(19\)30277-3/fulltext](https://www.jprasurg.com/article/S1748-6815(19)30277-3/fulltext)
20. Stanoszek L, Wang G, Harms P. Histologic mimics of basal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. [Internet]. 2017; 141(11): 1490–502. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0222-RA>. Available from: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/141/11/1490/65518/Histologic-Mimics-of-Basal-Cell-Carcinoma>
21. Enache AO, Stepan AE, Mărgăritescu C, Pătrașcu V, Ciurea RN, Simionescu CE, et al. Immunoexpression of p53 and COX-2 in basal cell carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* [Internet]. 2018;59(4):1115–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30845292/>
22. Shamsi S, Dabiri S, Zeynadini 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*. [Internet]. 2019;14(3):193–6. DOI: 10.30699/ijp.2019.82907.1781. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31582995/>
23. World Health Organization Global Cancer Observatory International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. Word Health Organization [Internet]. Vol. 774. 2020. p. 1. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=&key=asr&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=0&
24. Süngü N, Kiran MM, Tatli Doğan H, Kiliçarslan A, Karakök E, Akyol M. Evaluation of p53 and Ki67 expression profiles in basal cell carcinomas in a usual and an unusual location. *Turk Patoloji Derg*. 2018; 34(2):165–70. DOI: <https://doi.org/10.5146/tjpath.2018.01424>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630084/>
25. Bauer A, Haufe E, Heinrich L, Seidler A, Schulze HJ, Elsner P, et al. Basal cell carcinoma risk and solar UV exposure in occupationally relevant anatomic sites: Do histological subtype, tumor localization and Fitzpatrick phototype play a role? A population-based case-control study. *J Occup Med Toxicol*. 2020;15(1):1–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12995-020-00279-8>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488106/>
26. Arnold M. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. Word Health Organization [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 6]. Available from: https://gco.iarc.fr/causes/uv/toolsdualbars?mode=1&sex=0&population=3&country=4&continent=0&cancer=0&key=paf_all&lock_scale=0&nb_results=10&age_group=3&population1=218&population2=218
27. Pires A, Godoy P, Silveira S, Leão D. Evaluation of surgical margins according to the histological type of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. [Internet] 2017; 92(2):226-30 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175076>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429110/>
28. Robledo H, Rodas O, Rodríguez E. Caracterización epidemiológica, clínica e histopatológica del carcinoma basocelular de piel. [Internet] 2021; DOI: <https://doi.org/10.36109/rmg.v160i1.262>. Disponible en: <https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/262>
29. Ruiz Gonzalez J, Guevara Gutierrez E, Hernández Torres M, Solís Ledesma G, Tlacuilo Parra A. Risk of recurrence and new malignant cutaneous neoplasms in Mexican subjects with basal cell carcinoma. *Cir y Cir (English Ed)*. 2018;86(5):417–22. DOI: 10.24875/CIRU.18000190. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30226497/>
30. Vaseghi G, Haghjoo S, Naderi J, Eshraghi A, Mahdavi M, Mansourian M. Coffee consumption and risk of non-melanoma skin cancer: A dose-response meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. [Internet]. 2018;27(2):164–70. DOI: <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000322>. Available from: https://journals.lww.com/eurjancerprev/Abstract/2018/03000/Coffee_consumption_and_risk_of_non-melanoma_skin.10.aspx
31. Castanheira A. TERTp mutations and p53 expression in head and neck cutaneous basal cell carcinomas with different aggressive features. *Sci reports Nat* [Internet]. 2021; DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89906-w>. Available from <https://www.nature.com/articles/s41598-021-89906-w>
32. Feller L, Khammissa RAG, Kramer B, Altini M, Lemmer J. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face. *Head Face Med* [Internet]. 2016;12(1):1–7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13005-016-0106-0>. Available from: <https://head-face-med.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13005-016-0106-0.pdf>
33. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Garcia-Rodrigo CG, Fagnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017; 18 (11): 2485. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18112485>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29165358/>
34. Paolino G, Donati M, Didona D, Mercuri S, Cantisani C. Histology of Non-Melanoma Skin Cancers: An Update. *Biomedicines* [Internet]. 2017;5(4):71. DOI: <https://doi.org/10.3390/bi5040071>

- org/10.3390/biomedicines5040071. Available from: <http://www.mdpi.com/2227-9059/5/4/71>
35. Cameron M, Lee E, Hibler B, Giordano C, Barker C, Mori S, et al. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019; 80(2): 321–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.083>. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)30776-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)30776-X/fulltext)
 36. National Comprehensive Cancer Network. Basal Cell Skin Cancer NCCN. [Internet]. 2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
 37. Dabbs DJ. Diagnóstico Inmonohistoquímico: Aplicaciones Teranósticas y Genómicas [Internet]. Quinta edi. AMOLCA, editor. Pittsburgh, Pensilvania: Elsevier Inc.; 2019. 944 p. ISBN 9789804300707. Disponible en: <https://amolca.com/libro/diagnostico-inmunohistoquimico-aplicaciones-teranosticas-y-genomicas-5-edicion>
 38. Mostafa N, Assaf M, Elhakim S, Abdel M, El-Nabarawy E, Gharib K. Diagnostic accuracy of immunohistochemical markers in differentiation between basal cell carcinoma and trichoepithelioma in small biopsy specimens. *J Cutan Pathol*. [Internet]. 2018;45(11):807–16. DOI: <https://doi.org/10.1111/cup.13305>. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cup.13305>
 39. Gracia-Cazaña T, Mascaraque M, Lucena S, Vera J, González S, Juarranz Á, et al. Biomarkers of basal cell carcinoma resistance to methyl-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *PLoS One*. [Internet]. 2019; 14(4):1–14. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215537>. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0215537>
 40. Thomson J, Hogan S, Leonardi J, Williams H, Bath F. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2020;2020(11). DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003412.pub3>. Available from: https://www.cochrane.org/CD003412/SKIN_interventions-basal-cell-carcinoma-skin
 41. Cerci F, Kubo E, Werner B, Tolkachjov S. Surgical margins required for basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery according to tumor features. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020; 83(2): 493–500. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.008>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289390/>
 42. Willardson H, Lombardo J, Raines M, Nguyen T, Park J, Dalton S, et al. Predictive value of basal cell carcinoma biopsies with negative margins: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018; 79(1): 42–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.071>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307646/>
 43. Lohuis P, Joshi A, Borggreven P, Vermeeren L, Zupan B, Al-Mamgani A, et al. Aggressive basal cell carcinoma of the head and neck: challenges in surgical management. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. [Internet]. 2016; 273(11): 3881–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4039-9>. Available from <https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-016-4039-9>
 44. Khalesi M, Waterhouse M, Whiteman DC, Johns R, Rosendahl C, Hackett T, et al. Comparison of PTCH1, COX-2, p53, and Ki-67 protein expression in basal cell carcinomas of nodular and superficial subtypes arising on the head and trunk. *Int J Dermatol*. [Internet]. 2016; 55(10): 1096–105. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.13276>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126210/>
 45. Stamatelli A, Sietta AA, Bei T, Kavantzias N, Michalopoulos N V., Patsouris E, et al. B-Raf mutations, microsatellite instability and p53 protein expression in sporadic basal cell carcinomas. *Pathol Oncol Res*. [Internet]. 2011; 17(3): 633–7. DOI: 10.1007/s12253-011-9363-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21274671/>
 46. Juba A, Şovrea A, Crişan D, Melincovici C, Coneac A, Badea M, et al. Apoptotic markers in photoinduced cutaneous carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(3 SUPPL.):741–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322021/>
 47. Karsinom, B. The Expression of p53 and COX-2 in Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma and Actinic Keratosis Cases. *Turk Patoloji Dergisi*. [Internet]. 2012; 28 (2):119-127. DOI: <https://doi.org/10.5146/tjpath.2012.01110>. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22627629/>
 48. Koyun E, Karadag R, Ozkanli S, Oguztuzun S, Kocdogan AK, Ozsoy I. Caspase-3, p53 and Bcl-2 expression in basal cell carcinoma of the eyelid. *Postep Dermatologii i Alergol*. [Internet]. 2020;37(4):535–9. DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2020.98285>. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7507160/>
 49. Mercuţ R, Ciurea ME, Mărgăritescu C, Popescu SM, Crăiţoiu MM, Cotoi OS, et al. Expression of p53, D2-40 and α -smooth muscle actin in different histological subtypes of facial basal cell carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*. [Internet]. 2014; 55(2): 263–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24969973/>
 50. Mateoiu C, Pirici A, Bogdan FL. Immunohistochemical nuclear staining for p53, PCNA, ki-67 and bcl-2 in different histologic variants of basal cell carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*. [Internet]. 2011; 52(SUPPL. 1): 315–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21424069/>