

Curso 2010/11
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/30
I.S.B.N.: 978-84-15287-55-1

CARMEN NIEVES HERNÁNDEZ LEÓN

**Queratoacantoma solitario:
estudio clínico-patológico,
inmunohistoquímico y molecular.
Valoración de las diferencias
con el carcinoma epidermoide cutáneo invasor**

Directores

**ANTONIO ISAAC MARTÍN HERRERA
JOSÉ LUIS GARCÍA MIRANDA**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

A mis padres, por haber creído en mí y por su incondicional apoyo para cumplir mis sueños.

A Manuel y Alejandro, por entenderme y darme su alegría en las largas jornadas de realización de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar gracias en estas líneas a todas las personas que de un modo u otro me han ayudado y me han enseñado Anatomía Patológica.

Al Profesor Dr. D. Antonio Isaac Martín Herrera, excelente profesional, por haber confiado en mí para la realización de esta tesis, así como por su enseñanza en el trabajo día a día.

Al Profesor Dr. D. José Luís García Miranda, por su calidad docente y profesional y apoyo incondicional en la realización de este trabajo.

Al Profesor Dr. D. Lucio Díaz-Flores Feo, por su contribución durante años al aprendizaje de nuevos patólogos, enseñando aquellas cosas de la Anatomía Patológica que no vienen en los libros.

A Sonia, Hugo, Maruja, Rafa, Cipriano, Mara y Alejandro, médicos adjuntos del Servicio de Anatomía Patológica porque todos ellos han colaborado de un modo u otro en mi desarrollo profesional.

A Rosi, por ser amiga además de compañera y porque gracias a ella he tenido la constancia y ganas necesarias para realizar este trabajo.

A los profesores de Histología, en especial a Francisco y a Ricardo, por su predisposición a ayudarme en todo aquello que he necesitado.

Al personal de citogenética, a Ángeles y Manuel por realizar las técnicas de laboratorio y a Beatriz por el estudio microscópico.

A todo el personal técnico del laboratorio de Anatomía Patológica y de la Universidad, en especial a Luisa y Tomás, por su cariño y apoyo durante todos estos años, así como a Livam y Lourdes por la realización de las técnicas inmunohistoquímicas.

Al personal administrativo del Servicio de Anatomía Patológica.

Indice

1. Introducción	1
1.1. Antecedentes.....	1
1.2. Incidencia.....	1
1.3. Clínica.....	2
1.4. Formas especiales.....	4
1.4.1. Queratoacantoma gigante.....	5
1.4.2. Queratoacantoma centrifugo marginado o multinodular	5
1.4.3. Queratoacantoma subungueal	5
1.4.4. Queratoacantomas múltiples.....	5
1.4.4.1. Epiteliomas autolimitados de la piel o de Ferguson-Smith..	6
1.4.4.2. Queratoacantomas eruptivos o de tipo Grzybowski	7
1.4.4.3. Queratoacantomas múltiples y familiares de Witten y Sak.	7
1.4.5. Queratoacantomas de mucosas.....	7
1.4.6. Queratoacantomas sobre dermatosis.....	7
1.4.7. Queratoacantoma folicular.....	7
1.5. Características morfológicas del queratoacantoma	8
1.5.1. Fase inicial o estadio proliferativo	9
1.5.2. Fase de estado o estadio de lesión bien desarrollada	9
1.5.3. Fase tardía, senescente o estadio involucionado	10
1.6. Etiopatogenia	12
1.7. Bases moleculares del queratoacantoma.....	14
1.7.1. Oncogenes.....	15
1.7.1.1. H-ras.....	15
1.7.1.2. Ciclina D1.....	16
1.7.1.3. EGFR.....	18
1.7.2. Oncosupresores	19
1.7.2.1. P53.....	19
1.7.2.2. P16.....	23
1.7.2.3. P21	23
1.7.2.4. P27.....	24
1.7.3. Genes antiapoptóticas	24
1.7.3.1. BCL-2 y BCL-xL	24
1.8. Factores que influyen en la promoción tumoral	26
1.8.1. COX-2.....	26
1.9. Adhesión celular e invasión.....	27
1.10. Estimulación de la angiogenesis	27
1.10.1. TSP-1.....	27
1.11. Sistema inmune y carcinogenesis	28
1.12. Marcadores de proliferación celular	28
1.12.1. Ki-67.....	28
1.12.2. PCNA.....	29
1.13. Presencia de fibras elásticas.....	29
1.14. Expresión de PNA.....	30
1.15. Otras determinaciones.....	30
1.16. Comportamiento biológico.....	30
1.16.1. Recidivas.....	31
1.16.2. Metástasis.....	31
1.16.3. Regresión.....	31
1.16.4. Tratamiento.....	32
2. Objetivos	35
3. Material y Método	37
3.1 Material.....	37

Índice

4.3.22. Infiltrado inflamatorio	71
4.3.22.1. Intensidad del infiltrado inflamatorio.....	71
4.3.22.2. Composición del infiltrado inflamatorio	73
4.3.23. Componente granulomatoso	73
4.3.23.1. Macrófagos.....	73
4.3.23.2. Células gigantes multinucleadas.....	74
4.3.24. Tejido de granulación	75
4.3.25. Fibrosis.....	76
4.3.26. Elastosis.....	77
4.3.27. Fase del tumor.....	78
4.3.28. Lesiones asociadas en los bordes del queratoacantoma.....	80
4.4. Resultados de las técnicas inmunohistoquímicas.....	81
4.4.1. Resultados numéricos.....	81
4.4.2. Imágenes histológicas de las técnicas inmunohistoquímicas.....	84
4.4.3. Estudio estadístico de las técnicas inmunohistoquímicas.....	89
4.5. Resultados de las técnicas de citogenética molecular	91
4.5.1. Resultados numéricos de las técnicas de citogenética molecular..	92
4.5.2. Imágenes microscópicas de las técnicas de citogenética molecu- lar	95
4.5.3. Estudio estadístico de las técnicas de citogenética molecular	96
5. Discusión.....	99
5.1. Discusión de parámetros epidemiológicos y clínicos	99
5.1.1. Edad.....	99
5.1.2. Sexo.....	99
5.1.3. Localización de la lesión.....	99
5.1.4. Tiempo de evolución.....	100
5.1.5. Diagnóstico de sospecha.....	100
5.1.6. Variantes especiales de los queratoacantomas.....	101
5.1.6.1. Queratoacantoma gigante	101
5.1.6.2. Queratoacantomas multinodular o centrífugo marginado	101
5.1.6.3. Queratoacantomas subungueales.....	101
5.1.6.4. Queratoacantomas múltiples	101
5.1.6.5. Queratoacantomas de mucosas	102
5.1.7. Tamaño de la lesión.....	102
5.2. Discusión de parámetros histológicos.....	102
5.2.1. Crecimiento del tumor.....	102
5.2.2. Origen de la lesión.....	103
5.2.3. Características de los queratinocitos proliferantes	104
5.2.4. Atipia nuclear.....	104
5.2.5. Actividad mitótica.....	105
5.2.6. Infiltrado inflamatorio.....	105
5.2.7. Desmoplasia en la base.....	106
5.2.8. Superación del nivel de las glándulas ecrinas	106
5.2.9. Material elástico atrapado.....	107
5.2.10. Fenómenos de queratinización en el queratoacantoma	108
5.2.11. Microabscesos intratumorales	109
5.2.12. Presencia de formaciones pseudoglanduloides (acantolisis)	109
5.2.13. Signos de apoptosis	109
5.2.14. Delimitación basal del tumor.....	110
5.2.15. Presencia de folículos intralesionales.....	110
5.2.16. Invasión vascular.....	110
5.2.17. Invasión perineural	111

Queratoacantoma

5.2.18. Invasión subcutánea	112
5.2.19. Características de la cubierta epidérmica adyacente	112
5.2.20. Hiperplasia ductal ecrina	112
5.2.21. Presencia de células gigantes multinucleadas	113
5.2.22. Presencia de tejido de granulación	113
5.2.23. Fibrosis dérmica.....	113
5.2.24. Elastosis.....	114
5.2.25. Fase del tumor.....	114
5.2.26. Lesiones presentes en los bordes de la lesión	114
5.3. Discusión de los parámetros inmunohistoquímicas	114
5.3.1. P53.....	114
5.3.2. KI-67	116
5.3.3. BCL-2	119
5.3.4. Ciclina D1.....	122
5.4. Discusión de los parámetros de citogenética molecular.....	124
5.4.1. Gen p53.....	124
5.4.2. Gen p16.....	125
5.4.3. Gen EGFR –Cromosoma 7.....	127
6. Diagnóstico diferencial entre queratoacantoma y carcinoma epidermoide ¿Se trata de la misma entidad o son diferentes?	131
7. Proliferación celular y senescencia. Mecanismos básicos del queratoacantoma	135
8. Conclusiones.....	139
9. Anexos	141
10. Bibliografía	159

INTRODUCCIÓN

Introducción

1.1 Antecedentes

El queratoacantoma fue descrito por vez primera en 1889 por Sir Jonathan Hutchinson, como úlcera crateriforme de la cara^{83,196}. Desde entonces se han utilizado otros términos, incluyendo el molusco sebáceo¹²⁴, molusco pseudocarcinomatoso⁷⁵, neoplasia sebácea cutánea¹⁵⁶, epiteloma escamoso autocicatrizante¹⁷, epiteloma corniforme intracutáneo, hiperplasia pseudoepiteliomatosa cutánea idiopática, verrugota⁶⁹ y carcinoma de células escamosas autocicatrizal. A partir de 1950 se considera que el queratoacantoma solitario, aunque a menudo semejante al carcinoma epidermoide, constituye una entidad aparte¹²⁴. En la actualidad el término queratoacantoma es el que se acepta universalmente¹⁶⁴.

En los años 40 del pasado siglo, Freudenthal de Wroclaw propuso el término de queratoacantoma, debido a la intensa acantolisis que se veía en este tumor. El dermatólogo británico John Ferguson-Smith, publicó los primeros casos de queratoacantomas múltiples en 1934 y 1950. María Grzybowski describió la forma eruptiva generalizada, considerada actualmente como una variante rara de queratoacantoma¹⁶⁵. En los inicios de 1960, el cuadro difuso de queratoacantoma centrífugo fue descrito por los dermatólogos polacos Franciszek Miedzinski y Jerzy Kozakiewicz¹¹⁹. En 1975, Kwittken introduce el término de queratoacantoma y abre una línea de debate sobre si esta entidad es un carcinoma epidermoide con arquitectura de queratoacantoma o una forma maligna abortiva que puede progresar a carcinoma epidermoide¹⁰⁷ (Tabla 1).

1.2. Incidencia

Los queratoacantomas afectan sobre todo a las personas añosas, motivo por el que desarrollan sobre todo en los grupos de edad más avanzada, particularmente en la sexta y séptima décadas²⁸ aunque hay casos descritos en otras edades, incluso en niños. Aun así, es inusual en personas menores de 20 años¹⁸. Existe una mayor tendencia a afectar al sexo masculino²⁸. Se estima que se diagnostica un queratoacantoma por cada cuatro carcinomas epidermoides cutáneos, aunque los queratoacantomas son proporcionalmente más frecuentes en las áreas subtropicales³¹. La verdadera incidencia en USA es desconocida debido a que las lesiones regresan espontáneamente o no son tratadas por los médicos. Además en ocasiones cuando los médicos ven estas lesiones piensan que son carcinomas epidermoides y las tratan como tales. La incidencia es dife-

Queratoacantoma

Úlcera crateriforme de la cara	Hutchinson (1889)
Verrucoma	Gougerot (1929)
Quiste sebáceo atípico	Dupont (1930)
Carcinomas epidermoides primarios múltiples de la piel con curación es-	Ferguson Smith (1934)
Molusco sebáceo	MacCormack y Scarff (1936)
Queratoacantoma	Freudenthal
Queratosis tumor-like	Poth (1939)
Divertículo epidérmico a pared vege- tante	Dupont (1952)
Molusco pseudocarcinomatoso	Halnan (1953)
Queratoacantoma benigno	Winer (1955)
Hiperplasia pseudoepiteliomatosa idiopática cutánea	Grinspan y Abulafia (1955)
Pseudoepitelioma de células esca- mosas	Duany (1958)
Verruga invertida	Brothers (1960)
Pseudocarcinoma	Pekertin (1962)
Neoplasia sebácea cutánea	Rulon y Helwig (1974)
Queratoacantoma	Kwitten (1975)
Epitelioma en botón	Rook y Whimster (1979)

Tabla 1. Términos históricos (Tabla extraída del artículo de Mandrell y Santa Cruz, 2009).

rente según las regiones de las que hablemos, en la población de Japón-Hawai, la incidencia es de 22.1/100.000 habitantes; en Australia es mayor, llegando hasta 150/100.000 habitantes, con más incidencia en zonas cálidas. Se ha visto que existe una predisposición estacional, con un pico de incidencia en los meses de verano, de Junio a Septiembre⁴².

1.3. Clínica

Por lo común el queratoacantoma se manifiesta como una lesión única, aunque podrían existir varias lesiones. Generalmente se trata de un nódulo solitario y firme, rosado o color carne, en forma de cúpula y con un cráter o tapón central relleno de material queratínico, que mide de 1,0 a 2,5 cm. de diámetro.

Introducción

Casi todas las lesiones, prácticamente el 95% de las mismas, se localizan en la piel expuesta de zonas pilosas, pero realmente pueden aparecer en cualquier área cutánea pilosa⁵⁴. La localización más frecuente es la cara (labio inferior, mejilla, nariz y párpado)^{93,146,110}, así como cuello y manos. Generalmente no involucra las palmas, plantas o mucosas, y en casos excepcionales podría ser subungueal. Representan localizaciones muy raras la conjuntiva⁵², boca¹⁸⁴, glándula¹⁸⁸, región perianal¹⁹⁶ y pezón masculino⁴¹. Los queratoacantomas del borde libre de los labios podrían originarse en folículos pilosos adyacentes¹⁶⁹.

Los queratoacantomas crecen rápidamente, durante un período de 1 a 2 meses, hasta alcanzar un tamaño de 1 a 2,5 cm., para luego regresar espontáneamente entre 3 a 6 meses¹⁹⁶. En consecuencia, las lesiones alcanzan su tamaño definitivo en 6 a 8 semanas e involucionan en forma espontánea generalmente en menos de 6 meses¹⁰².

La lesión inicial, en la fase proliferativa, es una mácula rosada, que se convierte en pápula para adoptar finalmente una forma en volcán con un cráter central queratínico. En la segunda fase, la lesión deja de crecer y se mantiene con forma de cráter. Finalmente en el estadio de involución, el 50% de los queratoacantomas se resuelven espontáneamente, expulsando la queratina y reabsolviéndose la masa tumoral. Los queratoacantomas habitualmente curan con cicatrices algo deprimidas, atróficas e hipopigmentadas. En ocasiones provocan cicatrices alopecicas; no obstante, algunos queratoacantomas pueden causar una destrucción local extensa antes de que ocurra la regresión, particularmente si asientan en la nariz o párpados, razón por la que está indicado un tratamiento activo^{102, 196}. Por otro lado, la duración de las lesiones es más variable de la que se acostumbra a reconocer, ello explica que existan lesiones que crecen activamente durante más de 2 meses y que pueden persistir durante un año o más sin regresar^{54, 102}. En la mayoría de los casos, el queratoacantoma es un tumor benigno, pero hasta en un 20% de los casos, los queratoacantomas atípicos pueden ser agresivos, mostrando signos de invasión perineural, perivascular e intravascular con metástasis en ganglios regionales, lo que lo hace considerarlo una variante de carcinoma epidermoide bien diferenciado^{12, 65, 102}. Esto ocurre generalmente en áreas de alto riesgo, como la zona central de la cara y más frecuente en pacientes mayores o inmunodeprimidos. Se ha publicado un caso de paciente con Enfermedad de Hodgkin, que presenta un queratoacantoma con pro-

Queratoacantoma

gresión a carcinoma epidermoide tras recibir quimioterapia. Los autores sugieren que la quimioterapia produce un efecto mutagénico sobre el queratoacantoma¹⁴¹.

Algunos artículos hablan acerca de la transformación maligna del queratoacantoma, como por ejemplo Sánchez Yus et al¹⁶². Refieren que hasta la cuarta parte de los queratoacantomas sufren transformación maligna, y es más frecuente en pacientes mayores y en áreas fotoexpuestas. Esto es un evento focal que puede ocurrir en cualquier estadio del desarrollo del queratoacantoma. Es por ello que recomiendan la escisión completa ante la sospecha de este tumor, para ver si existe algún foco de transformación maligna.

1.4. Formas especiales

Tal como se ha indicado anteriormente casi todos los queratoacantomas son lesiones solitarias, menores de 2 cm. de diámetro, originadas en la piel expuesta al sol. Sin embargo, existe un número de variantes clínicas raras de queratoacantoma solitario que son dignas de mención, tales como el *queratoacantoma gigante*^{147,200,70} el *queratoacantoma centrífugo marginado o queratoacantoma multinodular*^{43, 197} y el *queratoacantoma subungueal*^{89, 115, 128, 179}. A ellas habría que añadir los *queratoacantomas múltiples*^{14, 92,166, 175, 187, 199}.

1.4.1. Queratoacantoma gigante

Este término de *queratoacantoma gigante* se aplica a la lesión mayor de 2 a 3 cm. de diámetro. Estas lesiones tienen una predilección por la nariz, y el dorso de las manos^{70, 147,200}, así como por los párpados^{95,126, 182}. Crecen con rapidez hasta llegar a los 5 cm. o más y a veces llegan a destruir los tejidos subyacentes. No obstante, al cabo de varios meses involuciona, con desprendimiento de una placa queratósica grande¹⁰².

1.4.2. Queratoacantoma centrífugo marginado o queratoacantoma multinodular

Constituye una rara variante caracterizada por un crecimiento progresivo periférico y una cicatrización central^{43, 197}. En vez de regresar, se extienden paulatinamente, exhibiendo un borde elevado periférico y una zona central atrófica. Estas lesiones pueden llegar a medir 20 cm. o más de diámetro. Se ubican en el dorso de las manos¹³ y en las piernas^{76, 197}. La forma en placa designada como *keratoacanthoma dyskeratoticum and segregans*¹⁷⁸ probablemente se encuentra

Introducción

relacionada. En el queratoacantoma centrífugo marginado o queratoacantoma multinodular existe involución progresiva y fibrosis hacia el centro de la lesión, mientras que el borde que avanza muestra un típico reborde saliente con nidos de epitelio escamoso en la dermis subyacente.

1.4.3. Queratoacantoma subungueal

El *queratoacantoma subungueal* es una lesión crateriforme destructiva con excrecencias queratósicas por debajo de la porción distal de la uña¹⁰². Puede ser solitaria o estar asociada con queratoacantomas múltiples del tipo común; en el último caso puede existir más de una lesión subungueal. Los queratoacantomas subungueales crecen de forma rápida, resultan dolorosos, a menudo no regresan espontáneamente^{99, 115, 128} y generalmente causan erosión por presión de la falange distal¹⁷⁹. Pueden no involucionar y en las radiografías presentar erosión de la tercera falange^{99, 115, 179}. Paradójicamente son más destructivos que los carcinomas epidermoides de esta localización¹⁶⁷. Los queratoacantomas subungueales contienen más células disqueratósicas y menos neutrófilos y eosinófilos que el queratoacantoma habitual, y su orientación es más vertical^{115, 179}. Las células disqueratósicas pueden mostrar calcificación focal. Algunas de las lesiones más pequeñas en los distintos síndromes de queratoacantomas múltiples pueden mostrar un folículo dilatado o una depresión en forma de copa rellena con queratina y mostrando sólo una proliferación limitada del epitelio escamoso en la base. Los queratoacantomas que se desarrollan en el *síndrome de Muir-Torre* pueden presentar una proliferación sebácea acompañante²⁰.

1.4.4. Queratoacantomas múltiples

Los queratoacantomas múltiples son mucho menos frecuentes que los solitarios^{14, 92, 166, 175, 187, 199}. Existen varios tipos clínicos distintos de queratoacantomas múltiples⁹². Así, se describen dentro de esta patología el tipo de Ferguson-Smith o epitelomas autolimitados⁴⁷ y el tipo de Grzybowski o queratoacantomas eruptivos^{86, 98, 112}, así como un grupo mixto con aspectos solapantes o inusuales¹⁷⁵, un tipo limitado en el que los queratoacantomas se limitan a un lado o zona del cuerpo^{77, 153, 121} y un tipo secundario donde las lesiones se desarrollan en localizaciones de traumatismos¹⁸³, tratamiento o dermatosis subyacente¹⁹⁶. Los queratoacantomas múltiples pueden asociarse a cáncer sistémico^{46, 85, 174}, como en el síndrome de Muir-Torre, donde hay queratoacantomas múltiples que coinciden con un cáncer sistémico primario, particularmente del tracto gastroin-

Queratoacantoma

testinal^{74, 80, 166}. Constituyen cuadros excepcionales en comparación con las lesiones solitarias^{102, 165}.

Los queratoacantomas múltiples, al menos en líneas generales, muestran características morfológicas y arquitecturales similares a las de los queratoacantomas solitarios. Ello resulta particularmente cierto en los *epiteliomas autolimitados o queratoacantomas múltiples tipo Ferguson-Smith*^{183, 187}, con la particularidad de que las proliferaciones epiteliales se continúan con el epitelio folicular²⁰¹. En los *queratoacantomas eruptivos o múltiples de tipo Grzybowski* las lesiones cutáneas adoptan un aspecto menos crateriforme y las lesiones mucosas carecen de cráter, motivo por lo que pueden malinterpretarse de carcinoma epidermoide^{154, 199}.

1.4.4.1. Epiteliomas autolimitados de la piel o tipo Ferguson-Smith

Los epiteliomas autolimitados de la piel o tipo Ferguson-Smith⁴⁷ se caracterizan por el desarrollo de una serie de lesiones, uno o varias a la vez, en cualquier sector del cuerpo, incluyendo las palmas y las plantas, pero en especial la cara y los miembros^{102, 196}. Se mencionan también lesiones subungueales¹⁷⁹. Las lesiones comienzan a aparecer, tanto en áreas cubiertas como expuestas del cuerpo, generalmente en la infancia o en la adolescencia^{14, 183, 187}. Ocurre preferentemente en varones, hasta un 70 % de los casos¹⁷⁷. En general no se observan más de una docena de lesiones o epiteliomas simultáneos¹⁸³. Podrían alcanzar el mismo tamaño que los queratoacantomas solitarios y al cabo de pocos meses curar con cicatrices deprimidas y atróficas, a veces desfigurantes^{47, 187}. No obstante, se han señalado casos en que las lesiones persisten⁷⁸. En algunos pacientes la enfermedad es heredada⁷⁸. Parece que la variante descrita en familiares escoceses, con herencia autosómica dominante, representa una forma más agresiva y de características histológicas muy semejantes a las encontradas en el carcinoma epidermoide³. El término carcinomas escamosos múltiples autolimitados todavía se utiliza con esta variante^{3, 87}. Algunos autores creen que el tipo de Ferguson-Smith debería separarse de los queratoacantomas⁸⁷. Existe una base histológica para esta opinión. El tumor de Ferguson Smith puede tener un borde indefinido, algún pleomorfismo de células y la producción de sólo una pequeña cantidad de queratina. El infiltrado generalmente es linfocítico más que de polimorfonucleares⁸⁷.

Introducción

1.4.4.2. Queratoacantomas eruptivos o de tipo Grzybowski

En los queratoacantomas eruptivos o de tipo Grzybowski⁷² se observan múltiples lesiones, a veces cientos, integradas por pápulas foliculares y nódulos de tamaño variado que se inician en la edad adulta, hacia la quinta y sexta décadas de la vida^{148, 199}. Las pápulas foliculares generalmente son de 2 a 3 mm. de diámetro^{72, 177}. Las lesiones pueden desarrollarse en las palmas y plantas y en las mucosas, así como en localizaciones más habituales. Podrían involucrar la mucosa oral y la laringe^{154, 199}. Las lesiones pueden ser intensamente pruriginosas y ser un ejemplo del fenómeno de Koebner¹⁹⁹.

1.4.4.3. Queratoacantomas múltiples y familiares de Witten y Sak

Otro cuadro con múltiples queratoacantomas es el de queratoacantomas múltiples y familiares de Witten y Zak, donde se presentan tanto queratoacantomas grandes como en la forma miliar, con lesiones ulcerativas y destructivas².

1.4.5. Queratoacantoma de mucosas.

Se localiza predominantemente en mucosa oral y en el margen anal^{117,50,89}.

1.4.6. Queratoacantoma sobre dermatosis

Se ha relacionado el desarrollo de queratoacantoma sobre diversas enfermedades cutáneas, como liquen plano o lupus eritematoso. Suelen ser lesiones pequeñas y múltiples sin tendencia a regresar y localizadas sobre los parches de queratosis. El queratoacantoma que se desarrolla sobre lupus hay tendencia a llamarlo lupus eritematoso verrucoso⁴.

1.4.7. Queratoacantoma folicular

Se utiliza este término para aquellos queratoacantomas que no tienen un único cráter, sino que existe crecimiento descendente de varias lesiones individualizadas paralelas¹¹⁶.

Queratoacantoma

Actínico
No actínico
Folicular
Gigante no confluyente
Queratoacantoma centrifugo marginatum o multinodular
Subungueal
Queratoacantoma sobre membranas mucosas
Formas múltiples y sindrómicas <ul style="list-style-type: none"> • Eruptivo (Grzybowski) • Fergusson-Smith • Muir-Torre • Witten-Zak
Queratoacantomas sobre dermatosis

Tabla 2. Tipos y categorías de queratoacantomas. (Tabla extraída del artículo "keratoacanthoma: hyperplasia, benign neoplasm or a type of squamous cell carcinoma". Mandrell et al, 2009)

1.5. Características morfológicas del queratoacantoma

Los queratoacantomas solitarios son lesiones cutáneas de crecimiento exofítico y endofítico que se manifiestan como una masa epidérmica invaginada en dermis, con cráter central relleno de queratina, constituida por un epitelio malpighiano queratinizante que aparece bien diferenciado a los lados y en el fondo del cráter¹⁹⁶.

Un aspecto interesante de los queratoacantomas consiste en el remarcamiento o reforzamiento de los bordes de la lesión que se solapan con el cráter central, dándole una apariencia simétrica¹⁹⁶. Habitualmente el cráter se agranda con la maduración y evolución del queratoacantoma, pero en algunas lesiones solo existe un tapón queratósico que tapiza diversos infundíbulos, sin que llegue a formarse el verdadero cráter central relleno de material córneo¹⁹⁶.

Las células epiteliales que constituyen al queratoacantoma tienen un citoplasma claramente eosinofílico y conforme maduran hacia el centro de los islotes del epitelio escamoso se van haciendo más grandes¹⁹⁶. El tejido conectivo dérmico adyacente a la lesión contiene un infiltrado inflamatorio mixto, a veces moderadamente intenso, que puede incluir muchos eosinófilos y neutrófilos¹⁹⁶. El infiltrado inflamatorio puede extenderse hacia el componente epitelial de la lesión para formar pequeños microabscesos¹⁹⁶. Por lo común no se descubre desmoplasia del estroma, excepto en las lesiones tardías involutivas¹⁵.

Introducción

La extensión por debajo del nivel de las glándulas sudoríparas ecninas es infrecuente y en caso de existir tal circunstancia debe realizarse una evaluación cuidadosa, en particular prestando atención a otros datos histológicos, para descartar la posibilidad de un carcinoma epidermoide cutáneo. En algunos casos se ha descrito hiperplasia atípica del epitelio de los conductos sudoríparos¹⁶³. La invasión perineural es otro hallazgo incidental e infrecuente y que generalmente no afecta al pronóstico y comportamiento de la lesión⁸⁸, aunque se ha publicado la recidiva en dos queratoacantomas periorales con invasión perineural extensa y crecimiento intravenoso³³. También se ha señalado el crecimiento intravenoso en un queratoacantoma de cuero cabelludo, pero sin llegar a objetivarse recidiva alguna después de realizar una amplia escisión de la lesión²⁵.

El aspecto morfológico y arquitectural de los queratoacantomas solitarios presenta algunas variaciones según el momento evolutivo¹.

1.5.1. Fase inicial o estadio proliferativo

En la fase inicial o estadio proliferativo¹ aparece como una invaginación epidérmica rellena de material córneo y de ella emergen cordones que protruyen hacia la dermis. En muchas áreas los cordones se confunden con el estroma circundante y podrían contener células epiteliales con atipias nucleares¹⁹³ y figuras mitóticas⁴⁰. En ocasiones las mitosis son atípicas⁵⁹. Las células atípicas y pleomórficas se localizan principalmente en la periferia de los lóbulos. Este hecho permite diferenciarlo del carcinoma epidermoide donde la atipia nuclear se localiza en todo el espesor de los nidos tumorales. Pueden observarse células disqueratóticas, pero ya en esta fase algunos sectores exhiben una queratinización avanzada que les otorga un aspecto eosinofílico vítreo. La dermis contiene un infiltrado inflamatorio bastante pronunciado⁴⁰. Se ha documentado invasión perineural que no implica malignidad⁸⁸.

1.5.2. Fase de estado o estadio de lesión bien desarrollada

En la fase de estado o estadio de lesión bien desarrollada¹ se observa un cráter central irregular repleto de queratina. La cubierta epidérmica se extiende como un reborde sobre los bordes del cráter. En la base de la lesión existen proliferaciones epidérmicas irregulares que se extienden hacia arriba y hacia abajo. Estas proliferaciones podrían ser algo atípicas, pero menos que en el estadio inicial. La queratinización es considerable, de modo que en las proliferaciones

Queratoacantoma

epidérmicas irregulares se aprecia una delgada capa formada por uno o dos estratos de células no queratinizadas en la periferia y células eosinofílicas vítreas en el interior. Se detectan muchas perlas córneas, en su mayoría con queratinización completa en el centro. La base del queratoacantoma es regular y bien delimitada y no supera el nivel de las glándulas sudoríparas. También se encuentra un infiltrado inflamatorio denso liquenoide, constituido preferentemente por linfocitos y eosinófilos, siendo escasas las células plasmáticas⁵⁴. De hecho la presencia de células plasmáticas, se considera indicativa de carcinoma epidermoide. En los queratoacantomas en esta fase puede encontrarse una banda fibrosa bajo la lesión. Además puede verse invasión perineural en la parte profunda de la lesión, así como invasión vascular.

1.5.3. Fase tardía, senescente o estadio involutivo

En la fase tardía, senescente o estadio involutivo¹ cesa la proliferación celular y las células de la base del cráter se encuentran queratinizadas. Pueden verse células eosinofílicas retraídas, análogas a los cuerpos coloides de Civatte, distribuidas entre las células tumorales cercanas al estroma. Este hallazgo sugiere que la degeneración celular seguida de apoptosis contribuye a la regresión del queratoacantoma¹⁰². Hay una fibrosis densa que reemplaza la dermis reticular. Finalmente, el centro de la lesión se aplana y por último desaparece¹⁰². Se ha comprobado mayor número de células de Langerhans S-100 positivas en las lesiones inflamadas y durante la fase de resolución¹⁰⁴.

Queratoacantoma en fase proliferativa	Queratoacantoma en fase regresiva
<ul style="list-style-type: none">• Lesión constituida por queratinocitos rodeando un cráter central de queratina• Moderado pleomorfismo• Ocasionales o numerosas mitosis• Base con “pushing margins”• Moderado a intenso infiltrado inflamatorio en la base	<ul style="list-style-type: none">• Lesión consistente en un gran cráter de queratina rodeado por delgado anillo de queratinocitos• Mínimo pleomorfismo• Escasas mitosis• Margen profundo bien delimitado• Inflamación poco intensa• Fibrosis en la base• Ocasional respuesta granulomatosa en la base

Tabla 3. Diferencias entre la fase proliferativa y regresiva del queratoacantoma

Introducción

Los hallazgos de microscopia electrónica son inespecíficos. Sin embargo, como en los carcinomas epidermoides cutáneos y la propia enfermedad de Bowen, los queratoacantomas presenta queratinización anormal y numerosas estructuras intracitoplasmáticas desmosoma-like^{185, 192}. Las células en el queratoacantoma parecen queratinocitos con abundantes tonofibrillas y numerosos desmosomas⁴⁸. En ocasiones se ven desmosomas intracitoplásmicos⁴⁸.

En esta tabla hemos resumido las características histológicas que ayudan a diferenciar un carcinoma epidermoide de un queratoacantoma.

CRITERIO	QUERATOACANTOMA	CA. EPIDERMOIDE
Tasa de crecimiento	Rápido (semanas o meses)	Lento (meses a años)
Resolución	Espontánea	Ninguna sin intervención terapéutica
Simetría	Cúpula simétrica con labios verticales	Asimétrica, algo elevada o ulcerada
Cráter queratínico	Central, frecuente	Raro
Patrón de crecimiento	Exofítico y endofítico con cráter central	Endofítico, sin cráter
Zona de transición	Abrupta entre tumor y epidermis	Transición gradual
Queratosis actínica	Puede estar presente pero no contigua	Presente contigua
Afectación subcutánea	No común. Puede presentarse en tumores grandes	No es infrecuente en tumores grandes
Fibrosis	Densa, en banda en la base de la lesión	Si está presente, rodea los nidos tumorales
Pleomorfismo citológico	Variable, puede existir pleomorfismo	Común, difuso
Citoplasma	Abundante, en vidrio esmerilado o eosinófilo	Irregular, abundante o escaso
Acantolisis	No vista	Frecuente
Abscesos intraepiteliales	Frecuentes	Raros
Patrón de queratinización	Ortoqueratosis con capa granulosa	Paraqueratósica, acantolisis
Fibras elásticas intraepiteliales	Común en la periferia de los nidos tumorales	No común
Elastofagocitosis	común	Rara
Infiltrado inflamatorio	Común, denso y liquenoide	Variable
Eosinófilos	Común y abundantes	Variable
Células plasmáticas	Raro	Común y abundantes
Células de Langerhans	Aumentadas, en la variedad inflamatoria sobretodo	No aumentadas
Melanocitos	Ausentes	Presentes
Afectación ganglionar linfática	Ausente	Presente
Invasión perineural	Rara, presente en tumores profundos	Rara
Hiperplasia adenomatoide de glándulas sudoríparas	Común	Rara

Tabla 4. Diagnóstico diferencial entre queratoacantoma y carcinoma epidermoide (Tabla extraída de Keratoacanthoma: hyperplasia, benign neoplasm, or a type of squamous cell carcinoma? Mandrell et al, 2009).

Queratoacantoma

1.6. Etiopatogenia

La etiología de queratoacantoma es aún desconocida. Aunque durante mucho tiempo se ha propuesto a los virus como agentes etiológicos de los queratoacantomas, todavía no existe ninguna prueba convincente para apoyar esta hipótesis⁵⁷. Se han encontrado virus de la familia HPV, en pacientes con queratoacantoma, hasta en un 50% de los casos, y tanto en pacientes inmunocompetentes como en inmunodeprimidos. Se han detectado varios serotipos de DNA de HPV incluyendo los tipos 5, 6, 9, 10, 14, 19, 20, 21, 38, 48, 49 y 80^{81, 133}. Aún así, hoy en día deben realizarse más estudios para ver el verdadero papel del HPV en el desarrollo de los queratoacantomas.

Por otro lado, en animales de experimentación la aplicación de carcinógenos cutáneos con frecuencia produce, entre otros tumores, lesiones que se asemejan a los queratoacantomas y que se desarrollan en los infundíbulos foliculares^{55, 56, 57}. Se acepta que la exposición a alquitranes, industriales o terapéuticos, pueden inducir lesiones en el hombre.

También se ha asociado a aceites minerales⁹⁰ o al consumo de tabaco, siendo este el gatillo que en algunos casos induce el desarrollo del queratoacantoma en personas predisuestas¹²⁰. Algunos artículos sugieren que una de las vías de actuación del tabaco es provocando mutaciones en el gen p53³⁹. Otros dicen que la inmunosupresión causada por el tabaco, predispone a infecciones por HPV¹⁰⁵.

Así mismo se ha visto la asociación con fenómenos traumáticos, tales como peeling, láser, radioterapia, criocirugía y en zonas donde se ha realizado cirugía micrográfica de Mohs para el tratamiento de tumores cutáneos^{183, 131, 45}. Goldberg et al⁶², publicaron un artículo, donde se comenta el desarrollo de queratoacantomas en pacientes con cirugía micrográfica de Mohs, apareciendo un tumor 1-3 meses post-tratamiento. En un principio el clínico pensaba que era recidiva de su tumor previo pero al realizar el estudio histológico, se comprobó que era un queratoacantoma. Se supone que el trauma del acto quirúrgico promueve la formación del tumor en un tejido que contiene carcinógenos y un microambiente apropiado (citoquinas, mutaciones genéticas, etc.). Todos estos factores juntos, pueden estimular un área, provocando una alta tasa de células epiteliales transdiferenciadas, y provocar que se forme un nuevo tumor en el margen de la cirugía previa.

Introducción

La exposición excesiva a la luz solar constituye el factor implicado más frecuentemente en la etiología de los queratoacantomas. Otros factores incluyen xeroderma pigmentoso⁷ y estados de inmunosupresión donde los queratoacantomas muestran tendencia a tener un crecimiento más agresivo, recidiva precoz e incluso transformación a carcinoma epidermoide^{29, 194}. Se afirma que los queratoacantomas podrían convertirse en un carcinoma epidermoide cutáneo por sí solo¹⁵² o como resultado de la inmunosupresión^{141, 182} pero es posible que en estos casos el carcinoma epidermoide cutáneo existiera desde el principio^{54, 100}. En cualquier caso, en los pacientes inmunodeprimidos la incidencia de queratoacantoma es más elevada que en la población normal¹⁸².

Los queratoacantomas son comunes en el síndrome de Muir-Torre, una enfermedad autosómica dominante, en la que existe un defecto en la reparación del DNA, manifestándose a veces como lesiones únicas cutáneas^{122, 140}. También se ha descrito una predisposición genética en el queratoacantoma múltiple tipo Ferguson-Smith. Los queratoacantomas también han aparecido tras otros tipos de traumas tales como mordeduras, vacunas⁸, punciones arteriales¹⁶⁸ y tratamiento con PUVA¹⁷⁰. Se sabe que pueden desarrollarse en pieles con otras alteraciones y lesiones tumorales o inflamatorias, tales como nevus epidérmicos lineales, nevus organoides, melanoma maligno in situ, lesiones psoriásicas tratadas, lupus discoide eritematoso, liquen plano, dermatitis atópica, herpes zoster, acné conglobata, radiodermatitis, pénfigo foliaceo y vitiligo^{4, 6, 48, 153, 160, 164, 198}.

En sentido estricto se desconoce la etiología del queratoacantoma y permanece sin ser explicada la causa de su rápido crecimiento y resolución. Se considera según algunos autores, que la lesión comienza con hiperplasia del infundíbulo de uno o varios folículos pilosos adyacentes y metaplasia escamosa de las glándulas sebáceas acompañantes²⁴. Es probable que en los queratoacantomas múltiples el origen sea idéntico al de los queratoacantomas solitarios y que la mayor cantidad de lesiones se deba simplemente a factores predisponentes o genéticos¹²¹. En los queratoacantomas múltiples las lesiones de piel pilosa se inician en el segmento superior de los folículos pilosos, pero el origen de las lesiones palmares, plantares y mucosas es incierto¹⁵⁴.

Las aberraciones cromosómicas, tales como la inestabilidad de microsátélites y la pérdida de heterocigosidad, no parecen jugar un papel importante para el desarrollo del queratoacantoma, excepto en el síndrome de Muir-Torre³⁰.

Queratoacantoma

Cheville y cols²⁷ han estudiado el cromosoma 7 mediante la técnica de FISH (hibridación in situ con fluorescencia) con el fin de comprobar si la trisomía 7 presente en el carcinoma epidermoide también se encuentra en el queratoacantoma, concluyendo que la trisomía 7 está presente en ambas lesiones y sugiriendo ante este hecho que el queratoacantoma es una forma de carcinoma epidermoide.

1.7. Bases moleculares del queratoacantoma

Cualquier causa bien exógena (radiación ultravioleta, carcinógenos, virus o traumatismos) o endógena (mutaciones espontáneas o factores propios del paciente, como inmunosupresión, Síndrome de Muir-Torre) causan un daño del DNA. Este DNA lesionado sufre replications e incorpora pares de bases erróneas que lleva a mutaciones en determinados genes.

Estos genes pueden ser protooncogenes, que son dominantes y se llaman *oncogenes* o bien genes recesivos, que son los *genes supresores de tumores*. Las mutaciones también pueden producirse en genes que estimulan la angiogénesis, genes que codifican la telomerasa o genes de metástasis.

Otro punto importante en el desarrollo del proceso tumorigénico, es la senescencia. Las células normales tienen capacidad proliferativa finita, de manera que en un momento dado existe un paro en el ciclo celular. Esto se produce porque no hay respuesta a factores de crecimiento, se para la actividad metabólica y se produce como consecuencia un cambio en la morfología celular. Los mecanismos que producen este proceso son variados; bien por acortamiento de los telómeros, por acumulación de daño en el DNA, etc...

En condiciones normales en una célula hay un equilibrio entre los factores que conducen a la célula a la proliferación y por otro lado aquellos que llevan a la célula a la apoptosis y senescencia.

En el queratoacantoma existe un desequilibrio en la fase proliferativa del desarrollo del tumor, a favor de la proliferación celular. Por otro lado en la fase regresiva existe un desequilibrio a favor de la apoptosis y la senescencia. Para que esto se produzca existen alteraciones genéticas con expresión de unos genes en una fase y no en la otra.

Los genes que hoy se conocen y que pueden estar mutados en el quera-

Introducción

toacantoma son, entre otros:

- H-ras
- P53
- Ciclina D1
- EGFR
- COX-2

La mutación de los 2 primeros hace que la célula no pueda ir a apoptosis.

La mutación de los 3 siguientes hace que se produzcan mitosis de forma descontrolada y proliferación celular.

La mutación de dos de ellos, del gen p53 y de la Ciclina D1 parece ser un evento temprano en el desarrollo del queratoacantoma²¹. El primero por inactivación y el segundo mediante su sobreexpresión.

1.7.1. Oncogenes

1.7.1.1. H-ras

Se trata de un oncogén localizado en la banda 15.5 del brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5), que codifica una proteína que como hemos dicho regula la proliferación celular, llevando a las células a un estado de senescencia o paro en la proliferación.

Cuando muta este protooncogén es capaz de hacer que las células normales se hagan tumorales, no pasan al estado de senescencia y proliferan incontroladamente, sin hacer caso a las señales supresoras.

La mutación en este oncogén es dominante, se adquiere a lo largo de la vida y está solo presente en algunas células.

El 82%-90% de los queratoacantomas en estudios hechos en ratones contiene una transversión en el codon 61 de A:T por T:A (llamada mutación H-ras).

La mutación de H-ras es un evento temprano, que también se detecta en tumores benignos. Se sabe que esta mutación es uno de los pasos iniciales para el desarrollo del tumor, aunque no es suficiente para sustentar un fenotipo maligno^{111, 36}. H-ras tiene un papel importante en la diferenciación y proliferación celular, pero es necesario que se asocien otros cambios genéticos para que se

Queratoacantoma

desarrolle el tumor. La regresión en los queratoacantomas parece estar precedida de un intenso proceso de diferenciación que produce una marcada queratinización, dando lugar al cráter de queratina, que finalmente falta cuando la regresión es completa.

Algunos autores sugieren que la activación de H-ras no mutado (wild-type o silvestre) tiene que ver con la regresión de los queratoacantomas, estando presente en la mayoría de los queratoacantomas en fase regresiva³⁵. En relación a los carcinomas epidermoides la mutación de H-ras es menos frecuente que en los queratoacantomas, de ahí que se apoye la idea de que es necesario que se asocien otros eventos moleculares para que exista una progresión a la malignidad³⁶.

1.7.1.2. Ciclina D1

Ciclina D1 es un gen crítico relacionado con la regulación de la progresión del ciclo celular a través de la fase G1, contribuyendo a la proliferación celular (Figura 1). Está localizado en la banda 13 del brazo corto del cromosoma 11 (11p13).

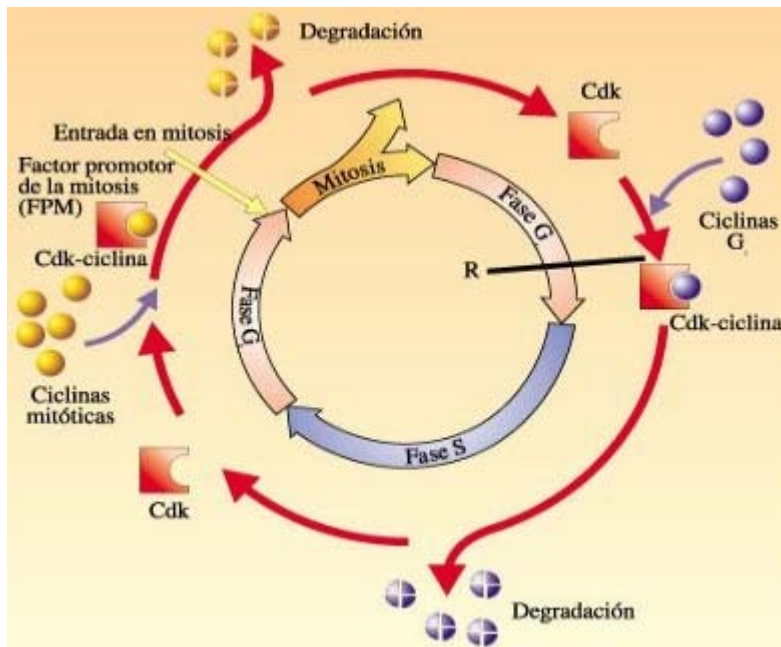


Figura 1. Ciclo celular (Imagen tomada de fisicanet.com)

Introducción

Su actividad la realiza en parte mediante la fosforilación de la proteína del gen del retinoblastoma. Además sus propiedades oncogénicas se producen por su cooperación con *H-ras* y con el adenovirus E1A en cultivos celulares. La sobreexpresión en ratones transgénicos, provoca cáncer de mama²⁰².

La amplificación y expresión anormal, ha sido descrita en numerosos tumores y es la aberración genética más frecuente en los queratoacantomas, incluso más frecuente que en el carcinoma epidermoide²¹.

La sobreexpresión de Ciclina D1 es uno de los eventos tempranos que ocurren para el desarrollo de los tumores cutáneos, y entre ellos el queratoacantoma. Provoca el crecimiento y la diferenciación anormal de los queratinocitos y con ello produce una interacción anómala entre el epitelio y el mesénquima induciendo una proliferación dérmica excesiva, liberando factores que atraen las células inflamatorias con marcada respuesta inflamatoria, provocando finalmente destrucción del epitelio^{21, 203}.

Yamamoto y cols, estudiaron en ratones, el efecto de la activación de Ciclina D1 junto a la administración de un compuesto químico llamado dimetilbenzotracina (DMBA) y su relación con el desarrollo de tumores cutáneos. Suponen que la sobreexpresión de Ciclina D1 actúa como un gen iniciador en la regulación del ciclo celular de células diana, en concreto en las células basales de la epidermis. El resultado de su experimento fue el desarrollo de papilomas en todos los ratones y de carcinoma en un caso, en comparación con los ratones en los que no se activó la Ciclina D1, en los que solo se desarrollaron papilomas en un 9.5% de los mismos²⁰². Sus resultados sugieren además que la sobreexpresión de Ciclina D1 puede reemplazar la función del gen *H-ras* activado. Artículos posteriores han seguido estudiando la sobreexpresión de Ciclina D1, tales como los realizados por Burnworth y cols. Sus resultados identifican mediante técnica de FISH, ganancia de 11q13 y sobreexpresión de Ciclina D1, como un paso importante en la formación de queratoacantomas. El queratoacantoma, a pesar de tener solo algunas aberraciones genéticas es sensible a factores ambientales (extrínsecos, no-neoplásicos o antineoplásicos), y por ello Ciclina D1 puede actuar contribuyendo a la regresión espontánea²².

Queratoacantoma

1.7.1.3. Oncogen EGFR

Es el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), localizado en el brazo corto del cromosoma 7 (7p12). El receptor se encuentra en la superficie celular para la unión de ligandos extracelulares. Es un miembro de la familia ErbB, una subfamilia de 4 receptores tirosin-quinasa:

- EGFR (ErbB1)
- HER 2/c-neu (ErbB2)
- HER 3 (ErbB3)
- HER4 (ErbB4)

Las mutaciones que afectan a la expresión o actividad del EGFR pueden derivar en el desarrollo de un cáncer.

En lesiones benignas tales como verrugas víricas y queratosis seborreica existe un patrón ordenado de expresión de EGFR. En este grupo algunos autores incluyen al queratoacantoma. Los comparan con el carcinoma basocelular o el carcinoma epidermoide, donde existe una pérdida de expresión en membrana del receptor, así como de su acumulación citoplasmática⁷¹.

Existe una forma monomérica inactiva, que cuando pasa a forma activa estimula la actividad de la proteína tirosina-quinasa, y provoca una cascada de señales de transducción, con activación de AKT, que se encarga de regular el metabolismo celular. Se produce síntesis de DNA, cuyo resultado es la proliferación celular.

Su activación es importante en la inmunidad innata.

Cuando se produce una mutación en el gen EGFR, generalmente se produce una sobreexpresión del receptor con mayor proliferación celular. En el 30% de los tumores existen mutaciones, amplificaciones y desregulaciones de dicho gen.

En el queratoacantoma existe intensa expresión de EGFR. De ahí que para inhibir su crecimiento se hayan utilizado fármacos contra el dominio extracelular del receptor EGFR o moléculas contra el dominio intracelular, que bloquean el ciclo celular tumoral¹⁹.

Introducción

1.7.2. Oncosupresores

Un tumor surge, como ya hemos comentado, como consecuencia de alteraciones genéticas que afectan al control de la proliferación celular. El efecto puede ser produciendo aumento de la función de uno o varios oncogenes o anulando la función que reprime la división celular. La inactivación de los genes supresores provoca divisiones descontroladas. Se han aislados gran cantidad de oncosupresores y existe incertidumbre respecto al número total de ellos.

La identificación de algunos oncosupresores se ha llevado a cabo estudiando la pérdida de uno de los alelos, en el tejido tumoral de individuos heterocigóticos para marcadores genéticos diversos. La pérdida alélica se interpreta como que la región ausente contiene un oncosupresor, cuya eliminación predispone a neoplasia. En muchos casos el alelo que no se pierde alberga una mutación, por lo que la falta total de función normal del gen es lo que contribuye al desarrollo tumoral.

1.7.2.1. El gen p53

El gen p53 es uno de los oncosupresores que con mayor frecuencia se encuentra mutado de los tumores humanos. Son las formas mutadas del gen p53 las que inducen la transformación neoplásica¹⁶. Se ha comprobado que en numerosos tumores de mama, colon, pulmón, etc., se presenta una deleción y por tanto pérdida de la heterozigosidad en la banda 13 del brazo corto de uno de los cromosomas 17 (17p13), y esta región contiene el gen p53. El alelo que no se pierde tiene mutación en su DNA.

El oncosupresor p53 es un regulador negativo de la proliferación celular. Previene las consecuencias que el daño al DNA puede originar en las células, por lo que se denomina “guardián del genoma”, La proteína p53 tiene un peso molecular de 53 kd, y que contiene 393 aminoácidos. Se expresa de manera ubicua como una proteína inactiva con vida media muy corta (20-30 minutos) y está presente en muy pequeñas concentraciones en células no estresadas. Ante una situación de estrés se eleva la expresión de p53, la cual tiene 3 funciones principales: frenar el crecimiento, reparar el DNA dañado y conducir a las células a la apoptosis (Figura 2). Son muchas las situaciones que conducen a un rápido incremento de los niveles celulares de p53 y su activación. Estas situaciones incluyen:

Queratoacantoma

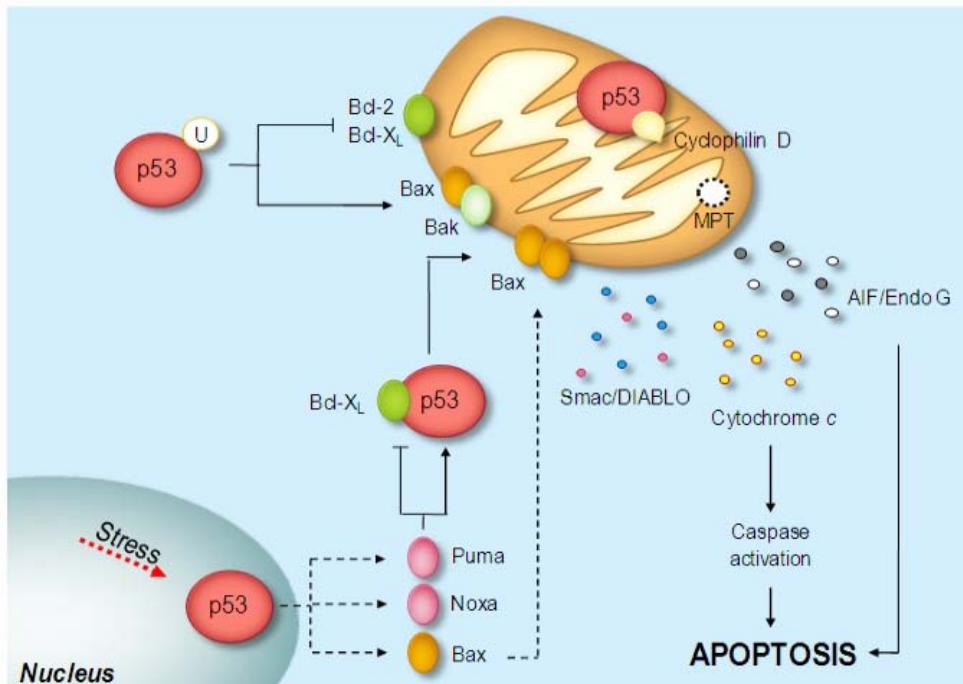


Figura 2. Mecanismo de acción de la proteína p53 (Imagen tomada de discoverymedicine.com).

- Daño directo del DNA
- Daño a componentes que se encuentran implicados en procesos propios del material genético (tales como el huso mitótico)
- Hipoxia
- Señalización oncogénica
- Depleción de ribonucleótidos
- Exposición a óxido nítrico

Las células que carecen de p53 son genéticamente inestables, adquiriendo la capacidad de amplificar determinados genes o de dividirse sin reparar el daño del DNA. Cuando el daño del DNA es grave p53 no solo para el ciclo celular sino que puede incluso inducir la apoptosis o muerte celular programada en condiciones normales^{51,73}.

P53 no es esencial para la viabilidad de las células. Tiene una función que aunque no se requiere en situaciones de normalidad, se induce y adquiere en situaciones de riesgo. Una p53 defectuosa provoca una proliferación aberrante de células tumorales y el resultado es un cáncer. El 50% de los tumores contienen mutantes de p53, que da lugar a una proteína p53 sin función supresora.

Introducción

La proteína p53 mutada se une a diversas proteínas tales como a la proteína E1B de adenovirus o la E6 de HPV, así como al antígeno T grande SV40. La formación de complejo con proteínas de estos virus tumorales eleva la estabilidad de la proteína p53, estabilidad característica de formas mutantes encontradas en líneas tumorales. Los complejos de p53 con los antígenos T de SV40 hacen que sea incapaz de unirse al DNA e inducir transcripción. La infección de las células por el virus del papiloma humano, permite la proliferación celular y previene la apoptosis ya que la proteína E6 del HPV provoca degradación de p53.

Se ha demostrado pérdida de la heterocigosidad (LOH) del brazo corto del cromosoma 17 en el carcinoma epidermoide, pero no las mismas pérdidas en el queratoacantoma, lo que explicaría que se trata de dos entidades diferentes, con diferente patogénesis¹⁹⁵.

En diferentes artículos se sugiere que los queratoacantomas, surgen de los folículos pilosos al igual que el carcinoma basocelular, y esta entidad presenta pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 17.

En los queratoacantomas existe una inactivación de p53. Esto puede producirse mediante diferentes mecanismos:

- Mutación de los 2 alelos (como ocurre en el carcinoma basocelular)
- Pequeñas deleciones
- Integración de proteínas que provocan degradación de p53 o interviene en su vía.

Inmunohistoquímicamente en la piel normal la expresión de la proteína p53 ocurre preferentemente en células basales y parabasales. Su expresión refleja el grado de malignidad de los tumores cutáneos¹¹. De ahí que sea más alta la expresión en carcinomas epidermoides que en queratoacantomas¹⁵⁰.

Estudios recientes revisan la tasa de mutaciones de p53 en queratoacantomas en relación a su expresión inmunohistoquímica. Hay discrepancias entre la mutación y la expresión proteica. La sobreexpresión o fuerte expresión de p53 se asocia con la mutación. Defectos regulatorios en el gen p53 deben provocar una sobreexpresión o estabilización de la proteína libre p53, lo que hace que se exprese inmunohistoquímicamente. Estas discrepancias entre la mutación de

Queratoacantoma

p53 y la expresión génica indican que existen otros factores tumorigénicos que se deben estudiar.

Pérez y cols¹³⁶ estudian la expresión de p53 en una serie de 16 queratoacantomas y las mutaciones que se producen en dicho gen, observando que en una de sus muestras se producía cambio de G:A por A:G en el codon 146 del exón 5, prediciendo una sustitución de triptófano por un codon stop. En otra muestra se producía el cambio de T:A por A:T en el codon 234 del exón 7, prediciendo una sustitución de tirosina por asparagina. Concluyen que la sobreexpresión de p53 puede estar asociada a un punto de mutación del gen p53.

La mutación de p53 no ocurre generalmente en los queratoacantomas esporádicos y su papel en la patogénesis de los queratoacantomas es menor¹⁸¹. P53 es un gen que parece ser una buena diana para la radiación UV-B. La razón de porqué existe poca frecuencia de mutación de p53 en queratoacantomas es aun desconocida. Artículos recientes demuestran una expresión parcheada y heterogénea inmunohistoquímica de p53 en los queratoacantomas. La inactivación de p53 parece ser una de las aberraciones fundamentales en el proceso multiescalonado de la carcinogénesis cutánea, aunque no este claro su mutación en los queratoacantomas²¹.

Recientemente se ha identificado un nuevo miembro de la familia de p53, el p63. Este comparte ciertas similitudes estructurales y funcionales con el p53. Este gen codifica 6 isoformas diferentes que tienen efectos sobre el gen p53. P63 raramente aparece mutado en los tumores estudiados hoy en día, pero se sabe que alteraciones en p63 puede tener un papel importante en el desarrollo del cáncer. Además tiene repercusiones en el desarrollo normal de la piel, actuando sobre la diferenciación ectodérmica en la embriogénesis.

Hay artículos que estudian la relación entre p63 y el queratoacantoma, comparándolo con otras lesiones cutáneas. Deducen que la expresión inmunohistoquímica de p53 y p63 en queratoacantomas es bastante mayor que en otras entidades como en la enfermedad de Bowen. En la piel normal la expresión de p63 es mayor que en los queratoacantomas, localizándose en todas las estratos del epitelio. Sugieren que p63 tiene importancia en la transformación neoplásica del epitelio escamoso o transicional, pero no debe llamarse oncogén o gen supresor porque su acción va a depender de la isoforma que este teniendo función

Introducción

en ese momento. Para que tenga utilidad en el diagnóstico de neoplasias debe utilizarse en conjunción con otros marcadores¹⁵⁹.

Como ya se ha comentado, diversos estudios han intentado saber si el queratoacantoma y el carcinoma epidermoide son o no la misma entidad. Muchos de ellos han basado su trabajo en la expresión de p53 y los resultados son diversos, algunos a favor y otros en contra^{23,101,150,176}.

1.7.2.2. P16

P16 es una proteína supresora de tumor, codificada por el gen INK4a localizado en el brazo corto del cromosoma 9 (9p21) e inhibe las quinasas dependientes de Ciclina 4 y 6 que están envueltas en la regulación de la actividad del gen del retinoblastoma. Por lo tanto P16 es un gen inhibidor del ciclo celular.

Está aceptado que la inmortalización de los queratinocitos está relacionada con la pérdida de expresión del gen p16. Para determinar el papel de p16 en la carcinogénesis de carcinomas epidermoides y queratoacantomas, se investigó su expresión inmunohistoquímica en una serie de 22 queratoacantomas y 23 carcinomas epidermoides. La expresión de p16 fue uniforme tanto en células basales como en las células vítreas y ausente en las células totalmente diferenciadas en la mayoría de los queratoacantomas. Este hecho, y el que en los carcinomas epidermoides no se observara expresión, es un signo del fenotipo "mortal" de los queratoacantomas y la expresión de p16 es parte del programa de regulación del queratoacantoma que hace que este tumor regrese²¹.

1.7.2.3. P21

P21 es un gen supresor de tumores, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.2) que actúa sobre las quinasas dependientes de ciclina, inhibiendo así el ciclo celular. En un artículo reciente, Yao et al, 2008, señalan de importancia de p21 y p53, para el desarrollo de los queratoacantomas. El sinergismo entre el oncogén Fos con la inhibición del gen supresor de tumores PTEN, hace que disminuya la actividad de AKT e inhibe GSK3 β . Esto a su vez hace que mediado por la actividad de p53 y p21 wild-type se produzca diferenciación en lugar de proliferación y da lugar a una lesión como el queratoacantoma. Cuando esto se produce sobre p53 y p21 mutado, esta vía da lugar a mucha proliferación y no a diferenciación dando lugar a un carcinoma epidermoide en lugar de un queratoacantoma²⁰³.

Queratoacantoma

1.7.2.4. P27

El gen P27 localizado en el cromosoma 12 (12p24.31-q24.32) codifica una proteína inhibidora de las quinasas dependientes de Ciclina en fase G1/S y supresora de la actividad de S- CDK en fase G1. Ayuda a la célula a parar las divisiones celulares cuando la célula está diferenciada. Por lo tanto es una proteína que mediante mecanismos intracelulares limita la cantidad de veces que la célula debe entrar en mitosis.

La expresión de p27, en queratoacantomas en fase de regresión, puede también contribuir a entender la patogénesis de este tumor⁸².

1.7.3. Genes antiapoptóticos

1.7.3.1. Bcl-2 y bcl-xL

Bcl-2 y bcl-xL son protooncogenes que se encargan de proteger las células de la apoptosis. El gen bcl-2 se localiza en el cromosoma 18, en el lugar de la traslocación t(14,18) presente en el 85% de los linfomas B foliculares. Bcl-2 codifica una proteína dirigida contra la membrana nuclear, de mitocondrias, y retículo endoplásmico. El mecanismo por el que previene la apoptosis es ya conocido (Figura 3).

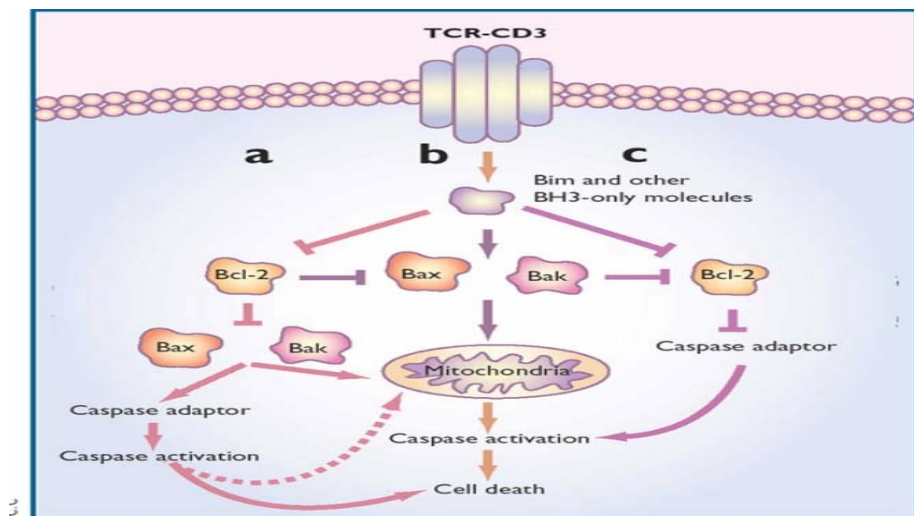


Figura 3. Mecanismo de acción de Bcl-2, Bax y Bak. (Diagrama tomado del artículo "Bax and Bak back-bone of T-cell death". Nature. Immunology.2002).

Introducción

La apoptosis es una función celular importante ya que previene mantener el número normal de células y la organización de los tejidos en la embriogénesis y en los tejidos maduros. Aunque no se conoce el mecanismo que desencadena la apoptosis, se sabe que esta mediado por un endonucleasa calcio-dependiente, para producir un cambio en la morfología nuclear y citoplasmática. En la piel sana la expresión inmunohistoquímica de Bcl-2 se localiza en las capas basales de la epidermis y de los anejos cutáneos¹⁷³.

En los queratoacantomas se piensa que el proceso de regresión espontánea se debe a la apoptosis, es decir la muerte celular programada. Algunos autores como Sleater JP et al¹⁷³ y Connolly et al³², han demostrado que Bcl-2 no se expresa inmunohistoquímicamente en los queratoacantomas en fase de regresión, o que la tinción es ocasional en algunas células basales. Por el contrario en queratoacantomas en fase proliferativa se expresa en la capa basal, aunque de forma débil si se compara con la capa basal epidérmica que tiene una tinción fuerte y difusa en los melanocitos y células de Langerhans. En los carcinomas epidermoides la expresión de bcl-2 es moderada y de forma difusa.

Existen 3 teorías para explicar la involución en los queratoacantomas¹⁷³:

- El queratoacantoma es una lesión diferente, con señales que controlan el crecimiento y la regresión.
- El queratoacantoma puede representar un carcinoma epidermoide deficiente, que pierde las señales que le permiten crecer y protegerse de la apoptosis. Un ejemplo de estas señales que se pierden sería Bcl-2.
- El queratoacantoma puede representar un carcinoma epidermoide en el que existen señales adicionales, que incluyen la sobreexpresión de p53, c-myc y H-ras, y que causan apoptosis y regresión.

Se han descubierto nuevas proteínas que tienen que ver con la regulación de la apoptosis, como son Bak y Bax. La expresión de las proteínas reguladoras de la apoptosis Bcl-2/Bak, se ha implicado recientemente en la patogénesis de los queratoacantomas y de los carcinomas epidermoides.

En queratoacantomas en fase de regresión se encuentran niveles bajos en la expresión de Bcl-2 en conjunción con niveles altos de expresión de Bak. Por otro lado, niveles altos de expresión de Bcl-2 y bajos de Bak, se relacionan

Queratoacantoma

con carcinomas epidermoides con más índice proliferativo, de progresión y agresividad¹⁰. Algunos autores creen que la proteína Bak induce la apoptosis en diferentes células por oposición a la función de Bcl-2/Bcl-xL. Las proteínas proapoptóticas Bax y Bak son los efectores que ejecutan la muerte celular antagonizando a los miembros de la familia Bcl-2, tales como Bcl-2 y Bcl-xL para suprimir la apoptosis. Bcl-2 y Bcl-xL también se unen a Bak y Bax para inhibir la apoptosis mediada por estos. El balance entre estos dos grupos puede alterarse por las proteínas BH3, propuestos como reguladores alostéricos de la familia Bcl-2 que sirven como efectores centrales de las vías de señalización apoptóticas (Figura 3).

La proteína p53 induce la apoptosis a través de su acción sobre la familia Bcl-2. En concreto las formas Wild-type de p53 son las que ejercen esta acción, y no las formas mutantes de p53. Actúan estimulando la expresión de las proteínas Bax y Bak (Figura 2).

1.8. Factores que influyen en la promoción tumoral

1.8.1. COX-2

COX o sintetasa de prostaglandinas H, es una enzima clave para la síntesis de prostaglandinas (PGs). Existen 2 isoformas, la COX-1 y la COX-2. La primera de ellas es responsable de la producción de prostaglandinas que regulan las funciones fisiológicas. COX-2 es inducida por IL-1, factor de crecimiento epidérmico, TNF- α , etc., y se encarga de la producción de prostaglandinas en tejidos inflamados o tumorales. COX-2 aumenta la proliferación celular, promueve la angiogénesis y la capacidad de invadir. Los tumores humanos que sobreexpresan COX-2 producen más prostaglandinas. La sobreexpresión de COX-2 ha sido detectada en varios tejidos malignos y premalignos, incluyendo la leucoplasia oral y el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. De ahí se evidencia el importante papel de COX-2 en la carcinogénesis.

Ya Cribier et al³⁸, dicen en su artículo que es imposible diferenciar el carcinoma epidermoide del queratoacantoma solo con criterios histológicos. Por ello, para intentar diferenciarlos, TC Putti et al¹⁴², estudian la actividad de la telomerasa, COX-2 y p53 y encuentran diferente expresión en estos dos tumores, por lo que consideran que son dos entidades diferentes. En el carcinoma epidermoide observan mutación de p53, alta expresión de COX-2 y actividad de la telome-

Introducción

rasa. En el queratoacantoma se observa baja expresión de estos factores.

La mínima expresión de COX-2 en queratoacantomas se relaciona con su poca capacidad de invadir. Esto junto con la baja expresión de la telomerasa, permite que el queratoacantoma sea una lesión con limitada esperanza de vida, seguida de una fase de crisis caracterizada por muerte celular e involución.

1.9. Adhesión celular e invasión

En condiciones normales las moléculas de adhesión entre células del mismo tipo actúan como supresores de invasión. La disminución de estas uniones celulares permite a las células separarse.

Dentro de la familia de las moléculas de adhesión existen dos grupos:

- Inmunoglobulinas
- Cadherinas

Vamos a centrarnos en las cadherinas, que son dependientes de calcio. Una de ellas es la E-cadherina. Se ha descrito su asociación con diferentes tumores. Existe una baja expresión de E-cadherina en tumores invasivos y alta expresión en aquellos tumores en los que se observa poca invasividad. En los tumores pueden existir tanto mutaciones o modificaciones sobre la E-cadherina, como sobre otras moléculas que bloquean su función.

En el queratoacantoma existe una fuerte expresión molecular e inmunohistoquímica de E-cadherina. Con esto se explica la poca capacidad de invadir del queratoacantoma. La expresión es similar a la de la piel normal, al igual que la fuerte expresión de las cateninas. En el carcinoma epidermoide existe una disminución o ausencia de expresión de E-cadherina, con lo que existe menor adhesión celular, favoreciendo la agresividad e invasión¹⁷².

1.10. Estimulación de la angiogénesis

1.10.1. TSP-1

Un evento importante en la progresión tumoral es la estimulación de la angiogénesis. La vascularización es un evento de transición entre una lesión benigna y maligna, ya que permite la capacidad de las células tumorales de expandirse e invadir. TSP-1 es un inhibidor de la angiogénesis. Es capaz de bloquear la vascularización cuando está sobreexpresado en los tumores. La degra-

Queratoacantoma

dación de este factor hace que la neoplasia sea potencialmente invasiva. Burnworth et al²¹, han estudiado la expresión de este factor en queratoacantomas y carcinomas epidermoides, demostrándose expresión del mismo en casi todos los queratoacantomas incluidos en el estudio, mientras que los carcinomas epidermoides fueron negativos. Su expresión es un evento tardío en el desarrollo del queratoacantoma. Además está demostrado que su regulación está mediada por p53²¹.

1.11. Sistema inmune y carcinogénesis

Existe una inmunidad innata y adaptativa y esta última ayuda a que no se desarrollen los tumores. Ya hemos dicho que la inflamación crónica eleva la predisposición a desarrollar cáncer.

En el queratoacantoma el sistema inmune está activado. Hay aumento de linfocitos y de histiocitos en dermis, más evidentes en unas fases del desarrollo que en otras. La abundancia de linfocitos en un tumor se relaciona con un pronóstico favorable.

El sistema inmune adaptativo utiliza diferentes mecanismos para inhibir el crecimiento tumoral. Por un lado mediante los linfocitos T citotóxicos, y por otro lado por la lisis tumoral mediada por citoquinas.

1.12. Marcadores de proliferación celular

1.12.1. Ki-67

El Ki-67 es un marcador de proliferación celular que sirve para valorar el índice proliferativo de los tumores. Existe un anticuerpo específico contra el gen Ki-67, que se llama MIB-1, localizado en el cromosoma 18 (18q11.2). Hay técnicas inmunohistoquímicas para detectar la actividad de Ki-67. Que se exprese de forma aumentada Ki-67 en pieles foto-expuestas y que la expresión no esté aumentada en pieles no expuestas al sol, habla a favor de la proliferación de queratinocitos inducida por la radiación ultravioleta. Se han hecho varios estudios comparando la actividad de Ki-67 en queratoacantomas y carcinomas epidermoides. Los resultados indican que existen diferencias sustanciales en la proliferación celular entre estos dos tumores, mediante el patrón de tinción de MIB-1. En los queratoacantomas las células proliferantes están restringidas a una o dos capas basales en los islotes tumorales, siendo estas las que están más en con-

Introducción

tacto con el estroma de la dermis, mientras que las células centrales de aspecto en vidrio esmerilado no demuestran positividad para MIB-1. Además el índice proliferativo está disminuido en aquellos queratoacantomas que están en fase de regresión, llegando incluso a ser cero la expresión. Por el contrario el carcinoma epidermoide demuestra positividad difusa para MIB-1 en todas las células tumorales. Con esto se concluye que el queratoacantoma y el carcinoma epidermoide son dos entidades diferentes y que el desarrollo del queratoacantoma depende del daño dérmico, y no es capaz de crecer en el tejido subcutáneo o de dar metástasis¹⁷¹. Con Ki-67 se ayuda a diferenciar entre queratoacantomas y carcinomas epidermoides bien diferenciados, dado la diferente expresión de Ki-67 en ambos tumores^{129, 157}.

Algunos estudios sugieren que la expresión de Ki-67 y p53 reflejan el grado de malignidad de los tumores cutáneos¹¹.

1.12.2. PCNA

PCNA es otro antígeno de proliferación celular nuclear que se expresa en diferentes neoplasias epiteliales y hay varios estudios que demuestran diferente expresión en carcinomas epidermoides y queratoacantomas. Es un antígeno dependiente del ciclo celular, que aumenta su expresión al final de la fase G1 y en la fase S del ciclo celular. El gen se localiza en el cromosoma 20 (20pter-p12). Se ha demostrado que estos dos tumores presentan patrones de expresión diferentes; en el queratoacantoma la expresión es periférica, en células basales, mientras que en el carcinoma epidermoide la expresión es más difusa^{53,134,137,158}. Además su expresión aumenta en función al grado histológico de la lesión neoplásica, de manera que es más intensa la expresión en carcinomas epidermoides que en queratoacantomas^{114,155}. En cualquier caso, las series revisadas tienen pocos casos y se recomienda un muestreo más amplio y estudios prospectivos para precisar su papel para el diagnóstico diferencial del carcinoma epidermoide y el queratoacantoma.

1.13. Presencia de fibras elásticas

Además se ha estudiado la presencia de fibras elásticas dentro del tumor. Los resultados parecían orientar a que el queratoacantoma poseía más porcentaje de fibras elásticas que el carcinoma epidermoide, según Jordan et al⁹³ y otros autores posteriormente. Sin embargo, hallazgos contradictorios resultaron

Queratoacantoma

de los estudios de Ellis, demostrando que los valores no eran estadísticamente significativos⁴⁴.

1.14. Expresión de PNA

Otro estudio fue determinar la expresión de la aglutinina del cacahuete (PNA) como un marcador de diferenciación. La aglutinina del cacahuete es una lectina que une carbohidratos a la membrana de los queratinocitos normales. En este caso se encontró que los queratoacantomas mostraban positividad de membrana en los queratinocitos, idéntica a la que se demostraba en la piel normal, mientras que la mayoría de los carcinomas epidermoides (78%) no demostraban positividad⁹⁶.

1.15. Otras determinaciones

Además de todos los genes y factores que se hemos reseñado y pueden estar implicados en el desarrollo o evolución del queratoacantoma, durante estos años se han realizado también otras técnicas para intentar ver la manera de diferenciar queratoacantoma de carcinoma epidermoide. Entre ellas podemos señalar la detección de glicoproteínas desmosómicas¹⁰⁶, moléculas de adhesión como VCAM, ICAM¹¹⁸, oncostatin M¹⁹⁰, expresión del antígeno sialyn-Tn⁹¹, receptores de angiotensina¹⁸⁶ o la expresión de syndecan-1¹²³, cuyos resultados indican que pueden ser útiles pero no definitivas.

1.16. Comportamiento biológico

La bibliografía médica contiene muchos ejemplos de lesiones que en términos clínicos, y a veces incluso patológicos, se reconocieron como queratoacantomas, pero que en base a su posterior curso fueron reclasificados como carcinomas de células escamosas⁶³.

Existen cuatro posibles explicaciones para este hecho⁶³: *Primera*, el diagnóstico inicial de queratoacantoma podría haber sido erróneo, y esto, en general, es la explicación más aceptada y más probable. *Segunda*, la lesión inicial puede tener un queratoacantoma y un carcinoma de células escamosas a la vez; han observado varios ejemplos donde parte de la lesión fue indudablemente un queratoacantoma, pero en la que, generalmente hacia la base o hacia uno de los lados, existían áreas de carcinoma típico de células escamosas; para estos raros casos Kwittken¹⁰⁷ aplica el término de queratocarcinoma. *Tercera*, un queratoa-

Introducción

cantoma puede haberse transformado en un carcinoma de células escamosas, bien como resultado del tratamiento o en algún momento de su evolución^{149, 152}. La base para el concepto de transformación maligna del queratoacantoma surge de experimentos animales, donde la irradiación ultravioleta de ratones sin pelo produce algunos carcinomas de células escamosas que parecen originarse en queratoacantomas¹⁰³; esta transformación también ocurre en pacientes inmunodeprimidos¹⁰⁰. *Cuarta*, el queratoacantoma puede realmente ser una variante de carcinoma de células escamosas, como propusieron Hodak et al⁷⁹.

1.16.1. Recidivas

Se debería tener en cuenta que los queratoacantomas pueden recidivar hasta en un 8% de los casos⁹⁷. La recidiva es más probable en las lesiones de los dedos, manos, labios y orejas¹⁵². Las lesiones en la nariz y párpados pueden ser muy destructivas¹⁴⁶.

1.16.2. Metástasis

Clásicamente los queratoacantomas no dan metástasis. Existen microfotografías publicadas acompañando a un artículo de un queratoacantoma metastatizante gigante, que muestran un patrón de queratinización más relacionado con un carcinoma de células escamosas que con un queratoacantoma¹³⁹. Hodak et al⁷⁹ han publicado tres casos que supuestamente eran queratoacantomas en los que hubo metástasis. Sobre esta base, concluyeron posteriormente que en esos casos el queratoacantoma era un carcinoma de células escamosas.

1.16.3. Regresión

Todavía no se conoce bien el mecanismo responsable para la regresión de los queratoacantomas. Existen pocas evidencias de que la regresión esté mediada por mecanismos inmunológicos^{49,144}. Existen linfocitos T activados CD4-positivos que expresan el receptor de la interleuquina-2 (IL-2R) en el infiltrado¹³⁰. También hay mayor número de células de Langerhans¹⁰⁴, especulándose que puedan jugar un papel en la regresión¹⁰⁴. La desaparición de muchas de las células resulta de su maduración y queratinización, con expulsión posterior como un tapón de queratina. Otras células muestran cambios disqueratósicos (degeneración filamentosa) y estas masas ricas en tonofilamentos son eliminadas al estroma, donde se incorporan al colágeno dérmico. Otras células restantes experimentan muerte celular por apoptosis en una fase precoz. Es importan-

Queratoacantoma

te señalar que muchos queratoacantomas parecen originarse del epitelio del folículo piloso; en el folículo normal las células tienen una capacidad programada para ser eliminadas por apoptosis, provocando una involución catagénica del folículo⁵⁶. Quizás existen varios factores que contribuyen a la duración limitada de la vida de los queratoacantomas.

1.16.4. Tratamiento

Como se considera que los carcinomas epidermoides podrían simular ser queratoacantomas^{54,125} ante la duda es preferible pecar por alarmista y suponer que se trata de un carcinoma epidermoide. Aunque su evolución conduce hacia la curación espontánea, ésta suele producir una cicatriz bastante antiestética. Es por ello que se tratan bien mediante curetaje o con extirpación completa y sutura; éste último proceder es preferible en los casos de dudoso diagnóstico, ya que proporciona material más adecuado para estudio histológico, y que de esta manera la muestra incluya tanto el cráter como los márgenes de la lesión¹⁴³. La radioterapia puede emplearse en aquellos pacientes que no aceptan la cirugía⁶⁴. Otra modalidad terapéutica puede ser la aplicación de 5-fluorouracilo⁶⁶, que puede reducir el tiempo de resolución natural y disminuir la cicatrización. También se han utilizado esteroides o electrodesecación⁶⁸. Artículos recientes plantean la posibilidad de tratamiento dirigido contra EGFR¹⁹.

Dermatólogos y patólogos continúan divididos en cuanto a sí el queratoacantoma es una lesión benigna, autolimitada y diferente del carcinoma epidermoide o por otro lado, se trata de una variante del carcinoma epidermoide y por lo tanto maligna. El término de queratoacantoma denota un espectro de lesiones benignas, de proliferación crateriforme de queratinocitos que se desarrolla rápidamente y sufre regresión espontánea. Morfológicamente puede tener gran similitud a un carcinoma epidermoide bien diferenciado, y de hecho algunos autores consideran que se trata de un carcinoma epidermoide abortivo. Otros autores consideran que el queratoacantoma es una lesión benigna y autolimitada, que en algunos casos sufre una transformación por cambios oncogénicos debido a un factor desencadenante desconocido. Durante años se han ido empleando diferentes técnicas, tales como p53, COX-2, bcl-2, Ki-67, moléculas de adhesión... para intentar distinguir estas dos entidades. El interés por diferenciarlas no es sólo teórico, sino que puede influir en el tratamiento de la lesión.

Introducción

Nosotros pensamos que son dos entidades diferentes y que el patólogo debe ser capaz de distinguir estas dos entidades mediante criterios histológicos, ayudándonos de otras técnicas de las que se disponen actualmente en los departamentos de anatomía patológica.

OBJETIVOS

Objetivos

La finalidad del presente trabajo sobre queratoacantoma, se centra fundamentalmente en tres aspectos: *En primer lugar*, revisar las características histopatológicas de las distintas fases evolutivas de los queratoacantomas, con la finalidad de valorar su posible utilidad en la distinción de los carcinomas epidermoides cutáneos invasores. *En segundo lugar*, analizar los queratoacantomas con técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas para comprobar su eficacia en el diagnóstico diferencial de los carcinomas epidermoides cutáneos invasores. *En tercer lugar*, investigar con técnicas de citogenética molecular posibles diferencias entre los queratoacantomas y carcinomas epidermoides cutáneos invasores.

Por todo lo anterior, el estudio pretende cubrir los siguientes objetivos:

- Revisar los informes de todos los queratoacantomas del Archivo del Servicio de Anatomía Patológica del HUC, recurriendo a la Historia Clínica en los casos necesarios, para establecer una adecuada correlación anatomoclínica.
- Revisar las preparaciones de todos los queratoacantomas del Archivo del Servicio de Anatomía Patológica del HUC para analizar las características morfológicas de cada caso y precisar en que fase evolutiva del proceso se encuentran. Posibilidad de realizar nuevos cortes y tinciones en casos necesarios.
- Valoración en cada queratoacantoma de los datos microscópicos que permitan su posible distinción de los carcinomas epidermoides cutáneos invasores.
- Revisión de los informes y preparaciones de carcinomas epidermoides cutáneos invasores para establecer posibles diferencias anatomoclínicas con los queratoacantomas.
- Selección de bloques de parafina adecuados con la finalidad de poder llevar a cabo las técnicas especiales de inmunohistoquímica y citogenética molecular.
- Valoración de las técnicas histoquímicas (HE y Orceina) e inmunohistoquímicas (p53, Ki-67, Bcl-2 y Ciclina D1) en casos de queratoacantomas y de carcinomas epidermoides cutáneos invasores, en la búsqueda

Queratoacantoma

da de posibles diferencias útiles para el diagnóstico diferencial y de hallazgos a efectos pronósticos.

- Estudio de citogenética molecular mediante FISH (técnica de hibridación in situ con fluorescencia) del gen EGFR/cromosoma 7, gen p53 y gen p16, en queratoacantomas y carcinomas epidermoides cutáneos invasores para precisar su utilidad diagnóstica.
- Comparar los hallazgos clínicos, histopatológicos, histoquímicos, inmunohistoquímicos y los resultados de citogenética molecular, aplicando a los resultados más significativos del estudio, un análisis estadístico.
- Con los resultados que obtengamos y su estudio estadístico intentaremos discernir en como clasificar a aquellos tumores que por las características morfológicas resulta difícil clasificar en carcinoma epidermoide bien diferenciado o queratoacantoma.

MATERIAL Y MÉTODO

Material y método

3.1. Material

El material para estudio del presente trabajo consiste en un total de 277 casos de queratoacantomas de 274 pacientes y 50 casos de carcinomas epidermoides cutáneos invasores, procedentes todos ellos de los Archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Canarias. Los citados queratoacantomas han sido diagnosticados entre 1980 y 2002, en tanto que los carcinomas epidermoides cutáneos invasores se seleccionaron al azar. En cada caso, tanto de queratoacantoma como de carcinoma epidermoide, dispusimos de la hoja de petición de estudio anatomopatológico, del informe anatomopatológico, así como de los bloques de parafina y las preparaciones histopatológicas.

3.2. Método

El método que seguimos en el trabajo ha sido: el análisis de datos clínicos, la revisión de las preparaciones histopatológicas y realización de nuevas técnicas (inmunohistoquímicas y de citogenética molecular). Se completa con la valoración estadística de los hallazgos más relevantes.

3.2.1. Metodología clínica

Recogida de datos de la hoja de petición de estudio anatomopatológico y de los historiales clínicos de pacientes e informe. Valoración de la información clínica de pacientes: edad, sexo, localización y tiempo de evolución de la lesión. Toda esta información clínica se confronta con los hallazgos anatomopatológicos de las biopsias.

3.2.2. Metodología anatomopatológica

3.2.2.1. Estudio al microscopio óptico

Con las muestras remitidas en formol tamponado al 4%, correctamente fijadas y talladas, se procedió a su inclusión en parafina. Se realizaron secciones tisulares entre 5 y 7 micras y tinciones de Hematoxilina-eosina y Orceína, siguiendo los protocolos habituales del laboratorio del Servicio de Anatomía Patológica.

Queratoacantoma

En cada una de las preparaciones estudiamos los siguientes parámetros:

3.2.2.1.1. Con hematoxilina-eosina valoramos:

- Patrón crateriforme
- Crecimiento
 - Crecimiento endofítico (presente/ausente)
 - Crecimiento exo-endofítico (presente/ausente)
- Contenido del cráter
 - Material ortoqueratósico (presente/ausente)
 - Material paraqueratósico (presente/ausente)
 - Detritus con células inflamatorias (presente/ausente)
- Simetría de la lesión (presente/ausente)
- Ulceración epidérmica (presente/ausente)
- Origen del tumor
 - En invaginación epidérmica
 - En dilatación de infundíbulo folicular
 - No es posible precisarlo en la biopsia
- Bordes del cráter
 - Labios epidérmicos en los bordes (presente/ausente)
 - Estado de la cubierta epidérmica adyacente
 - Acantosis (leve/moderada/intensa)
 - Hipergranulosis (leve/moderada/intensa)
 - Hiperqueratosis (leve/moderada/intensa)
- Proliferación epidérmica pseudoepiteliomatosa
 - Yemas epiteliales atípicas periféricas (presente/ausente)
 - Características de los queratinocitos proliferantes
 - Características de los citoplasmas
 - Eosinofilos
 - Basofilos
 - Localización de los mismos:
 - Centrales
 - Periféricos
 - Características de los núcleos
 - Grado de atipia (leve/moderada /intensa)

Material y método

- Actividad mitótica (leve/moderada /intensa)
 - Figuras de mitosis (nº /10CGA)
 - Típicas
 - Atípicas
- Material elástico atrapado (leve, moderado, intenso, valorado a 10 campos a 40X)
- Fenómenos de queratinización
 - Individual (valorado en 10 campos a 40X)
 - Perlas córneas (valorado en 10 campos a 10X)
- Microabscesos intraepidérmicos (presente/ausente)
- Formaciones seudoglandulares (presente/ausente)
- Delimitación basal:
 - Buena delimitación basal
 - Moderada delimitación basal
 - Mala delimitación basal
- Superación de las glándulas ecrinas (presente/ ausente)
- Folículos pilosos intralesionales (presente/ ausente)
- Fenómenos de invasión:
 - Vascular (presente/ ausente)
 - Perineural (presente/ ausente)
 - Subcutánea (presente/ ausente)
- Hiperplasia ductal ecrina (presente/ ausente)
- Infiltrado inflamatorio en torno a la lesión tumoral
 - Riqueza (leve/moderado/intenso)
 - Composición (porcentaje de linfocitos, plasmáticas, eosinófilos e histiocitos)
 - Componente granulomatoso (presente o ausente)
 - Si están presentes:
 - Macrófagos
 - Células gigantes multinucleadas
- Tejido de granulación subyacente (presente/ausente)
- Fibrosis (leve/moderada/intensa)
- Elastosis (leve/moderada/intensa)
- Apoptosis (presente/ausente y porcentaje)

Queratoacantoma

- Fase en la que se encuentra el tumor:
 - Proliferativa
 - Estado
 - Regresiva
- Patología cutánea asociada (otras lesiones epiteliales, melanocíticas, etc. en los bordes de la lesión)

3.2.2.1.2. Con técnica de Orceína valoramos:

La eliminación transtumoral de fibras elásticas en los 50 queratoacantomas.

3.2.2.2. Estudio inmunohistoquímico

En cortes de parafina y sobre secciones de 4 micras, se realizó un panel de marcadores inmunohistoquímicos mediante el método de peroxidasa--antiperoxidasa con diaminobenzidina como cromógeno. Se emplean controles externos positivos en cada uno de los casos. Estas técnicas se le realizaron a 25 queratoacantomas y a 32 carcinomas epidermoides bien diferenciados.

3.2.2.2.1. Técnicas a estudio

A continuación se reflejan las técnicas inmunohistoquímicas que se realizan a las muestras a estudio:

- P53
- Ki-67
- Bcl-2
- Ciclina D1

Anticuerpo	Clona	Especie	Dilución	Casa Comercial	Control
P53	DO-7(1)	Ratón	Prediluido	Dako	Amígdala
Ki-67	MIB-1	Ratón	Prediluido	Dako	Amígdala
Bcl-2	124(1)	Ratón	Prediluido	Dako	Amígdala
Ciclina D1	SP4	Conejo	Prediluido	Dako	Linfoma del manto

Tabla 5. Tabla de los anticuerpos para las técnicas inmunohistoquímicas

Material y método

3.2.2.2. Descripción de la técnica de inmunohistoquímica

1. Se cortan en microtomo los bloques de parafina a 3 μ .
2. Se desparafinan en estufa a 60°C mínimo durante una hora (o bien toda la noche)
3. Se selecciona en el Autostainer el anticuerpo que se va a utilizar para cada muestra
4. Se hidratan las muestras:
 - 10 minutos en xilol
 - 5 minutos en alcohol absoluto
 - Lavar en alcohol 96°
 - Lavar en alcohol 90°
 - Lavar con agua destilada
5. Se prepara la solución de TBS (Tris base, Tris-HCl y NaCl) para hacer la recuperación antigénica a pH 6 o pH 9 dependiendo del anticuerpo. Se colocan en Koplín y se incluyen las preparaciones en el cestillo dentro de la olla Pascal durante 3 minutos a 125°.
6. Se atemperan 5-10 minutos
7. Se incluyen en el autostainer (Tabla 6)
8. Se deshidratan las muestras (lavando):
 - Alcohol 90°
 - Alcohol 96°
 - Alcohol absoluto
 - Carboxilol
 - Xilol
9. Se montan las preparaciones.

Proceso	Nombre	Tiempo de incubación (minutos)
Lavar	buffer	0
Enzima bloqueante de peroxidasa	Envision FLEX peroxidasa-blocking reagent	5
Lavar	buffer	0
Anticuerpo primario	Ej: ciclina D1	20
Lavar	buffer	0
Reactivo secundario (intensificador de anticuerpo)	Envision FLEX + Rabbit/mouse	15
Lavar	buffer	0
Sistema de visualización	Envision FLEX /HRP	20
Lavar	buffer	0
Lavar	buffer	5
Cromogeno	diaminobencidina	5
Cromogeno	diaminobencidina	5
Lavar	buffer	0
Tañir Hematoxilina-eosina	Envision FLEX hematoxilín	5
Lavar	DI agua	0
Lavar	buffer	5
Lavar	DI agua	0

Tabla 6. Descripción del proceso del Autostainer para la realización de las técnicas inmunohistoquímicas.

Queratoacantoma

3.2.2.2.3. Análisis de los resultados inmunohistoquímicos

Se realiza un análisis semi-cuantitativo de la inmunoreactividad con el método semicuantitativo de McClelland que valora tanto el número de células positivas y negativas, como la intensidad de la positividad:

$$\frac{[(\% -) \times 0] + [(\% +) \times 1] + [(\% ++) \times 2] + [(\% +++) \times 3]}{100}$$

3.2.2.3. Estudio de citogenética molecular

A partir de cortes en parafina, se realizó un estudio semicuantitativo de los núcleos positivos mediante técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) con sonda para los siguientes genes:

3.2.2.3.1. Genes a estudio

- gen EGFR-cromosoma 7
- p53
- p16

Estas técnicas de FISH se le realizaron a 20 queratoacantomas y 20 carcinomas epidermoides bien diferenciados.

Sonda	Casa comercial	Descripción
EGFR/cromosoma 7	Vysis	LSI EGFR SpectrumOrange/ CEP 7 SpectrumGreen
P53	Vysis	LSI p53 (17p13.1) SpectrumOrange
P16	Vysis	LSI p16 (9p21) SpOrange/CEP 9 SpectrumGreen

Tabla 7. Tabla que refleja las sondas utilizadas para la realización de las técnicas de citogenética molecular.

Material y método

3.2.2.3.2. Descripción de la técnica de FISH

Día 1:

Se realizan cortes de 2-3 micras de grosor y se colocan en portas. Los portas se preincuban en estufa a 56° C hasta el día siguiente.

Día 2:

1. Se hidratan las muestras con los siguientes pasos:

- Xilol 10 min. (2 veces)
- Etanol 100% 5 min. (2 veces)
- Etanol 85% 5 min.
- Etanol 70% 5 min.
- Pasar por agua destilada hasta que se introducen en la olla.

Mientras se calienta la olla con 1x SSC pH6 (aproximadamente 2 litros)

2. Se colocan los portas en una rejilla dentro de la olla y se hierve. Una vez ha hervido se contabilizan 3 min.
3. Se pasan los portas a 1xPBS ó agua destilada.
4. Se preparan 2,5 µl de Proteinasa K en 1 ml de PBS 1x
5. Se colocan 200 µl en cada porta y se cubre con un cubreobjeto grande (24x60 o 24x40). Se mantienen 15-20 minutos en la placa calefactora a 37°C (precalentarla previamente).
6. Se lavan con 2x SSC 5 minutos.
7. Se fijan con formol 10% 5 minutos.
8. Se lavan con 2xSSC 2 minutos.
9. Se dejan secar completamente.
10. Mientras tanto se preparan las sondas (7 µl buffer + 2 µl agua + 1 µl sonda) y se calientan 5 minutos a 72°C.
11. Se añade la sonda y se pone el cubreobjeto para dejar en la placa calefactora a 92°C durante 5 minutos.
12. Se incuba en cámara húmeda, mínimo 18 horas.

Día 3:

1. Se lavan con 2xSSC/0,3 NP-40 2 minutos a 72°C (precalentar previamente)
2. Se le añade DAPI (fluorocromo de contraste) y el cubreobjetos

Queratoacantoma

Se mira en microscopio de fluorescencia Nikon Eclipse 50i, con el software Isis de Metasystems, pudiendo observarse las siguientes señales fluorescentes:

- Para el gen p53:

Solo se marca el gen. Permite detectar deleciones y amplificaciones del locus p53 en células en interfase y metafase.

- 2 señales: célula normal
- 1 señal: deleción
- 3 ó mas señales: amplificación

- Para el gen P16:

Sonda de 2 colores. El color rojo marca el loci del gen p16 y el color verde el centrómero del cromosoma 9.

- 2 señales verdes y dos rojas: célula normal
- 1 señal verde y una señal roja: monosomía
- 2 señales verdes y una roja: deleción
- Más de dos señales: amplificaciones (trisomía, tetrasomía)

- Para el gen EGFR- cromosoma 7:

Se utiliza una sonda Dual Color que es mezcla de dos sondas. Es una sonda que presenta dos colores, verde y rojo, marcando el cromosoma 7 y el gen EGFR respectivamente.

- 2 señales verdes y 2 rojas: célula normal
- 1 señal verde y una señal roja: monosomía
- 2 señales verdes y una roja: deleción
- Más de dos señales: amplificaciones (trisomía, tetrasomía)

Se estudian 100 células tumorales en cada caso.

3.2.3. Otras metodologías

Además de los cálculos estadísticos e integración de datos patológicos, se realizan microfotografías y la correspondiente revisión bibliográfica.

Los resultados de las revisiones con técnicas histológicas, inmunohistoquímicas y de citogenética se analizan con el paquete estadístico SPSS versión 17 (Chicago, Ill).

RESULTADOS

Resultados

4.1. Parámetros clínicos

Se estudian 277 lesiones (casos a estudio) de 274 pacientes.

Los parámetros clínicos estudiados fueron:

4.1.1. Edad

En 240 lesiones conocemos la edad del paciente en el momento de aparición de la lesión/lesiones. En el resto no consta en los datos clínicos.

La edad oscila de 26 años a 97 años.

La media de edad es de 67,03 años con una desviación típica de 14,23 años.

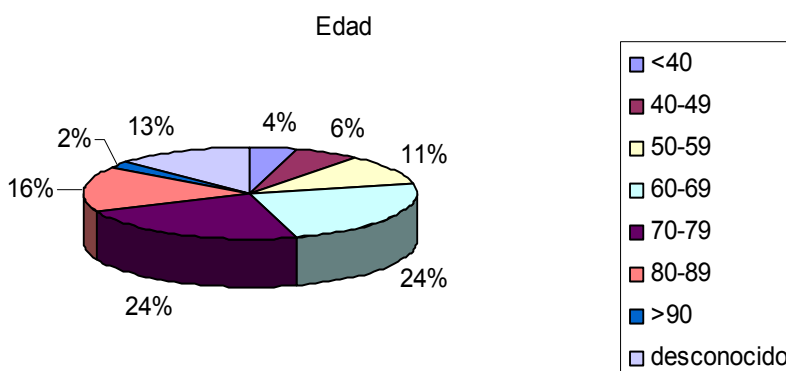


Gráfico 1. Gráfico que refleja la edad de presentación de la lesión. Se hacen grupos de menores de 40 años, mayores de 90 años y el resto de los casos en grupos de 10 años hasta los 89 años.

Se refleja en el gráfico que desde los 40 hasta los 89 años se incluyen el 75% de los casos

4.1.2. Sexo

De los 274 pacientes, el sexo consta en 265 pacientes, repartiéndose de la siguiente manera:

- 147 son hombres (55,47%)
- 118 son mujeres (44,52%)

Queratoacantoma

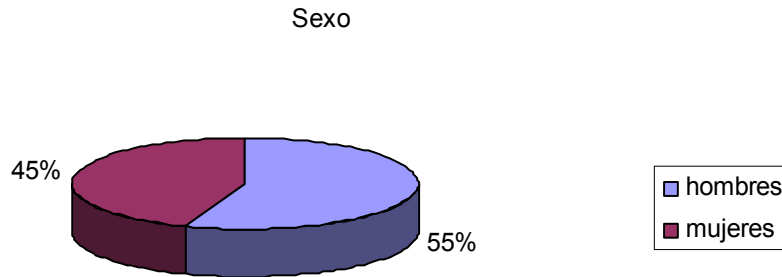


Gráfico 2. Gráfico que refleja el porcentaje de casos en función del sexo del paciente. Se observa un ligero predominio masculino.

4.1.3. Localización

En cuanto a la localización, se repartieron de la siguiente manera:

- 147 casos se localizaron en la región de la cabeza y cuello, repartidos de la siguiente manera:
 - 14 casos en el cuello
 - 10 casos en el cuero cabelludo
 - 14 casos en la zona ocular (incluye un caso en el limbo esclero-corneal)
 - 11 casos en los labios (5 casos en labio superior y 6 en el labio inferior)
 - 10 casos en los pabellones auriculares
 - 28 casos en la región nasal
 - 15 casos en la frente
 - 21 casos en mejilla
 - 24 casos sin especificar su localización en la cara
- 19 casos en tórax
- 67 casos en extremidades superiores, los cuales se repartían como sigue:
 - 31 casos en brazo
 - 36 casos en mano
- 10 casos en extremidades inferiores
- 34 casos donde no contaba la localización de la lesión en la historia.

Resultados

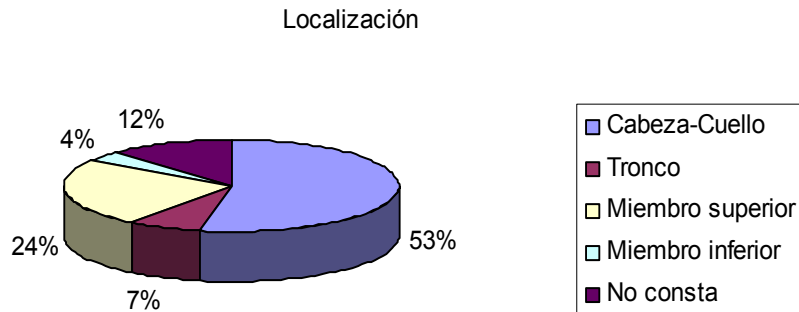


Gráfico 3. Gráfico que refleja la distribución de las lesiones en el cuerpo. Se observa un claro predominio de localización en la región cabeza-cuello, seguido de miembros superiores.

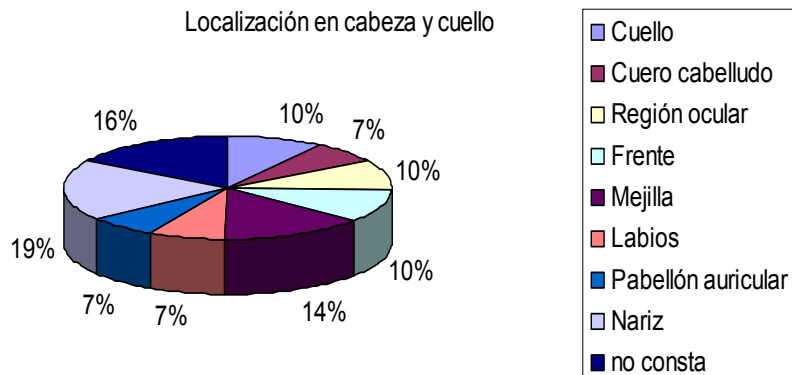


Gráfico 4. Gráfico que refleja la distribución de los casos que se localizan en la región cabeza-cuello.

Existe un predominio de distribución de los casos en la zona nasal-mejilla (33%).

Los 278 queratoacantomas revisados correspondían a 275 pacientes, por lo tanto tres pacientes (dos varones y una mujer) tenían dos queratoacantomas al mismo tiempo (queratoacantomas múltiples), localizados en dorso de mano y mismo brazo en uno de los casos, ala nasal y frente en otro caso y 2 queratoacantomas en el antebrazo derecho, uno proximal y otro distal, en el tercer paciente.

Queratoacantoma

4.1.4. Tiempo de evolución

El tiempo de evolución se conoce en 96 casos. Se han descartado para el estudio estadístico, aquellos casos en los que se refiere el tiempo de evolución en varios meses o años, sin especificar exactamente cuanto tiempo. En el resto de los pacientes no se especifica el tiempo de evolución en la historia clínica.

El tiempo de evolución oscila desde 15 días a 36 meses, con una media de 4,19 meses y una desviación típica de 6,039.

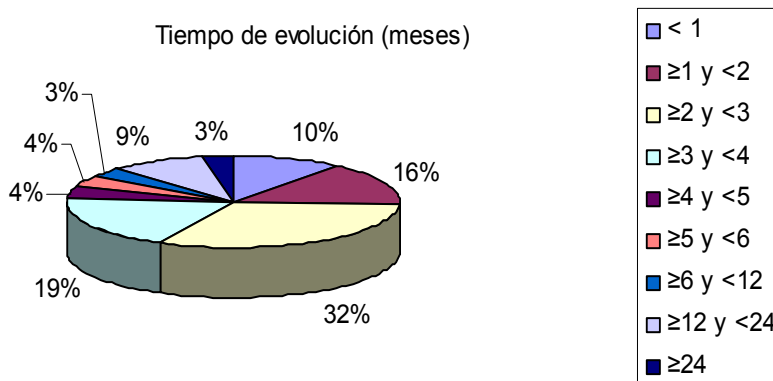


Gráfico 5. Gráfico que refleja el tiempo de evolución de las lesiones en meses. Como se refleja en el gráfico el 77% de los casos presentan un tiempo de evolución de menos de 4 meses.

4.1.5. Diagnóstico de sospecha

El diagnóstico de sospecha se refleja en 230 casos, repartiéndose entre los siguientes:

- 89 casos de queratoacantoma
- 22 casos de epitelioma
- 12 casos de carcinoma epidermoide
- 1 caso de dermatofibroma
- 9 casos de cuerno cutáneo
- 2 casos de fibroma/histiocitoma
- 31 casos de carcinoma basocelular
- 1 caso de tumor folicular

Resultados

- 2 casos de carcinoma basocelular/carcinoma epidermoide
- 4 casos de verruga
- 1 caso de queratosis actínica
- 1 caso de queratosis
- 1 caso de papiloma
- 1 caso de verruga/granuloma
- 1 caso de granuloma ulcerado
- 1 caso de tumor glómico
- 1 caso de angioma
- 1 caso de angioqueratoma/leucoplasia
- 1 caso de angiosarcoma/carcinoma basocelular
- 2 casos de nevus
- 1 caso de nódulo
- 2 casos de queratoma
- 1 caso de molusco/epitelioma calcificante de Malherbe
- 1 caso de queratosis actínica/basocelular
- 1 caso de carcinoma basocelular/fibroma
- 2 casos de carcinoma epidermoide/queratosis actínica
- 38 casos donde plantea diagnóstico diferencial entre queratoacantoma y otras entidades:
 - 7 casos de carcinoma basocelular/queratoacantoma
 - 26 casos de epitelioma/queratoacantoma
 - 1 caso de queratoacantoma/cuerno cutáneo
 - 1 caso de queratoacantoma/nevus
 - 1 caso de queratoacantoma/nevus
 - 1 caso de verruga/queratoacantoma
 - 1 caso de queratosis actínica/queratoacantoma
- Hay 47 casos sin diagnóstico de presunción

Queratoacantoma

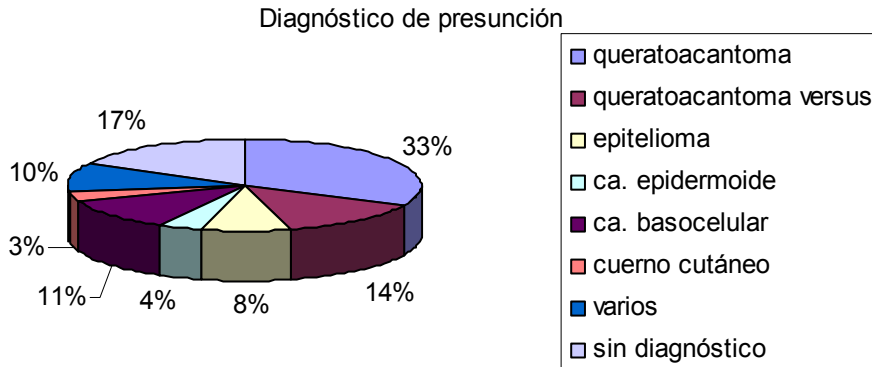


Gráfico 6. Gráfico que refleja el diagnóstico de presunción de la lesión. El diagnóstico de queratoacantoma sólo se sospecha en el 48% de los casos, dándose como único diagnóstico queratoacantoma, en el 33% de los mismos.

4. 2. Parámetros macroscópicos

4.2.1. Tamaño de la lesión

El tamaño de la lesión se conoce en 254 casos (251 pacientes), oscilando de 0,3 cm a 7 cm, con una media de 1,262 cm y una desviación típica de 0,8227.

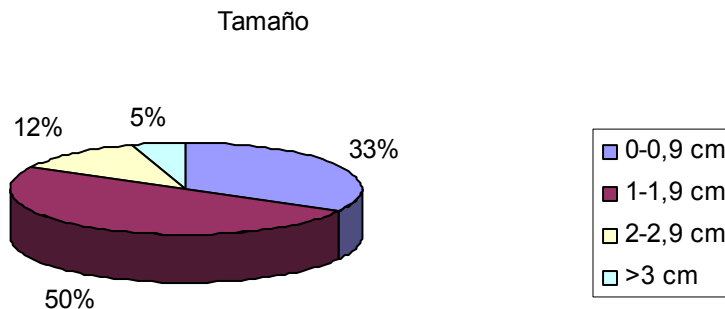


Gráfico 7. Gráfico que refleja el rango de tamaño de las lesiones en centímetros.

4.2.2. Tipo de intervención

El tipo de intervención realizado se conoce en 265 casos (262 pacientes), repartiéndose de la siguiente manera:

Resultados

- 2 punch cutáneo (0,7%)
- 70 afeitados (25,3%)
- 193 cuñas (69,7%)
- En 12 casos no se refiere el tipo de intervención

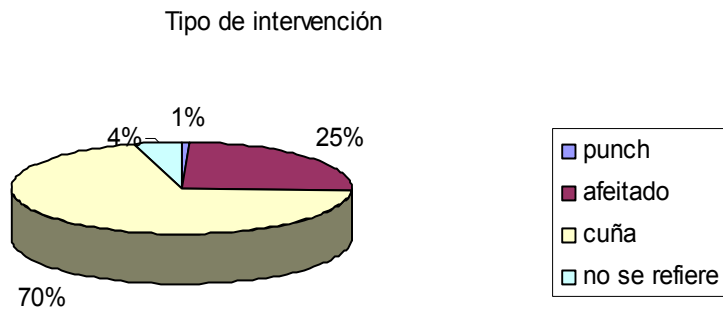


Gráfico 8. Gráfico que refleja el tipo de intervención realizada. Lo más frecuente es la extirpación mediante cuña, realizada en un 73% de los casos intervenidos.

4.3. Parámetros microscópicos valorados con técnicas histológicas convencionales (50 casos estudiados)

El número de casos para estudio microscópico fue escogido aleatoriamente sin ningún sesgo concreto.

4.3.1. Tipo de crecimiento del tumor

En todas las lesiones el crecimiento del tumor es exo-endofítico excepto en un caso, en el que el crecimiento es endofítico.

Queratoacantoma

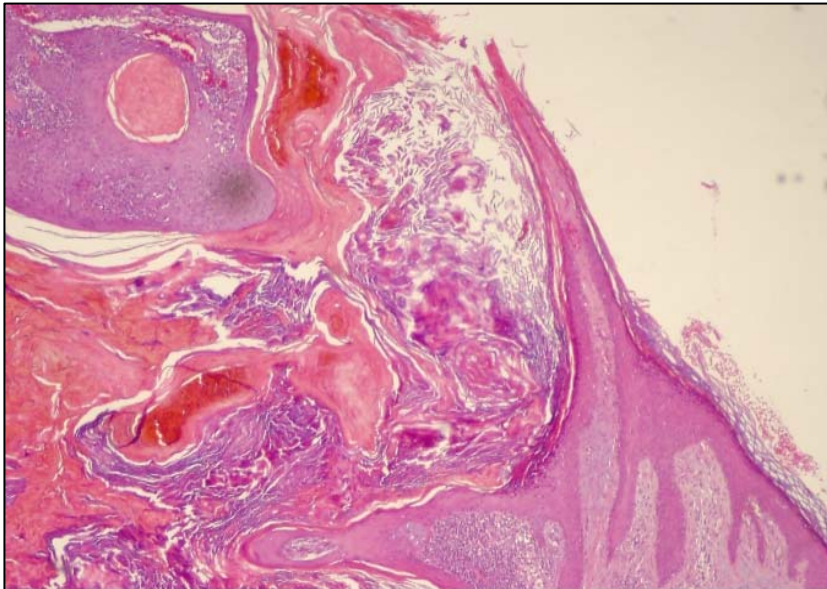


Figura 4. Imagen microscópica donde se observa el crecimiento endo-exofítico del queratoacantoma. Hematoxilina-eosina 4x.

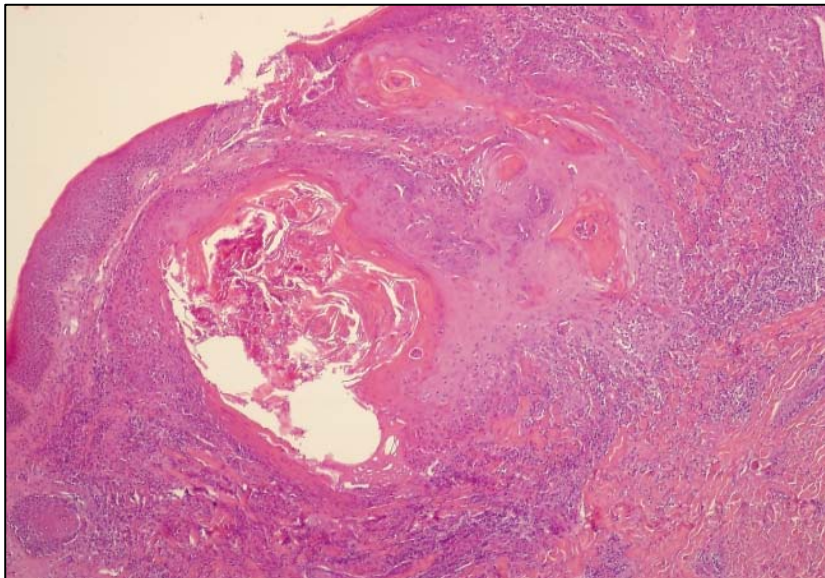


Figura 5. Imagen histológica donde se muestra el crecimiento endofítico del queratoacantoma. Hematoxilina-eosina 4x.

4.3.2. Características del cráter

El contenido del cráter es:

- o Material ortoqueratósico en 15 casos
- o Material paraqueratósico en 47 casos

Resultados

- o Detritus con células inflamatorias en 20 casos
- o Colonias bacterianas saprófitas en 22 casos

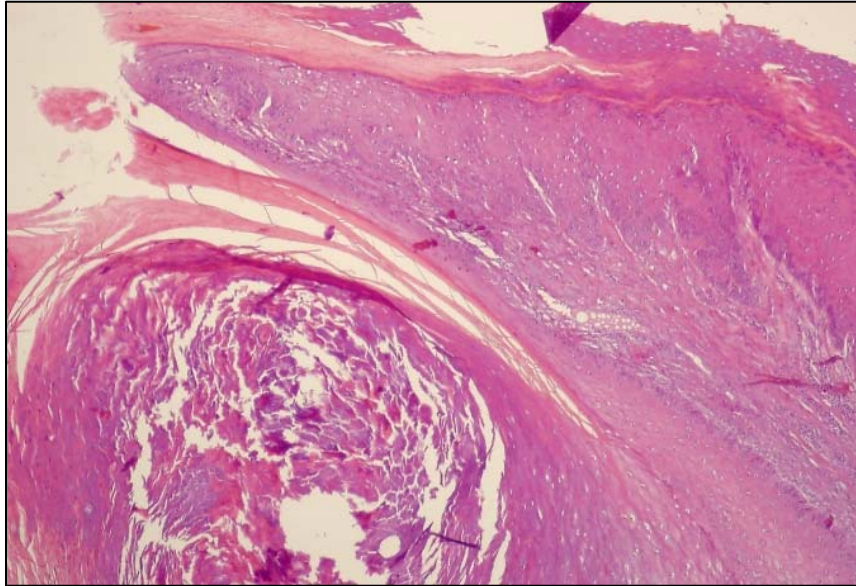


Figura 6. Imagen microscópica que refleja el contenido orto y paraqueratósico del cráter. Hematoxilina-eosina 10x.

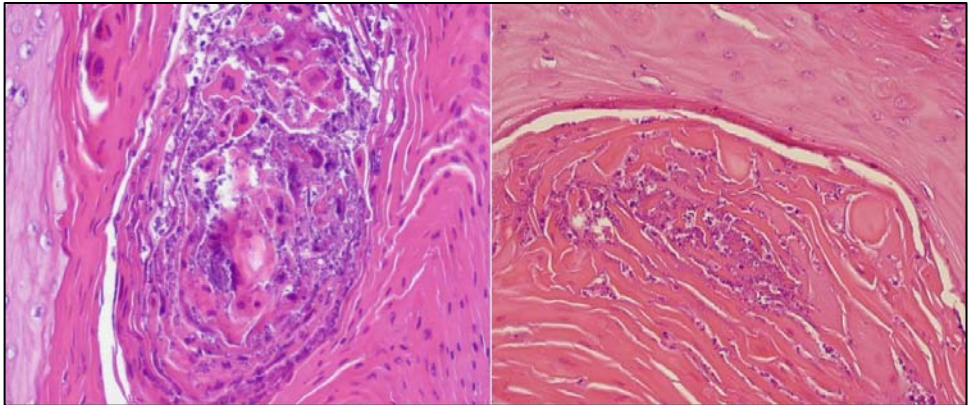


Figura 7. Imágenes microscópicas donde se observa en el interior del cráter tanto células paraqueratósicas e inflamatorias como detritus y colonias bacterianas. Hematoxilina-eosina. 10x y 20x.

En cuanto a los bordes del cráter, se observan pestañas o labios epidérmicos en 37 casos. En un caso no es valorable en la muestra.

Queratoacantoma

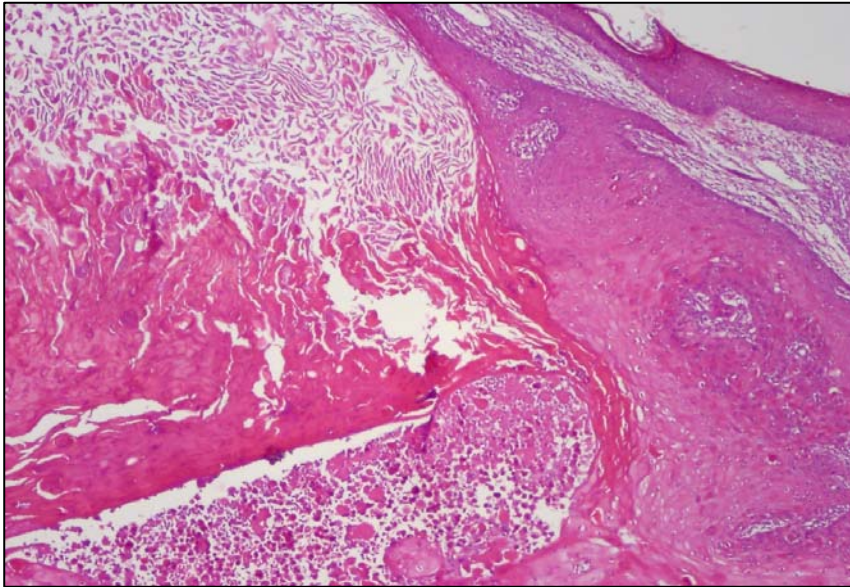


Figura 8. Imagen microscópica en la que se observa la epidermis adyacente al queratoacantoma, así como el cráter con uno de los labios periféricos, material queratínico y detritus celulares. Hematoxilina-eosina 4x.

4.3.3. Simetría de la lesión

La lesión es simétrica en 47 casos

4.3.4. Ulceración epidérmica

En 8 casos se observa ulceración epidérmica, en 41 casos no hay ulceración y en un caso no es valorable.

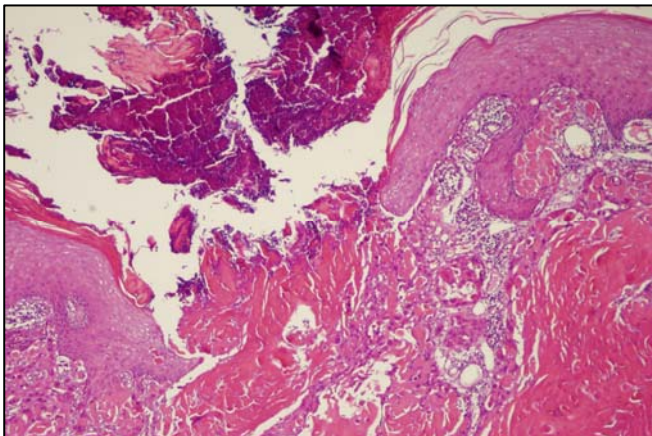


Figura 9. Imagen microscópica donde se observa la ulceración de la cubierta epidérmica por el queratoacantoma. Hematoxilina-eosina 4x.

Resultados

4.3.5. Origen de la lesión

El origen de la lesión es

- Imposible de precisar en 8 casos
- Surgen de una invaginación epidérmica en 42 casos
- En ningún caso se observa que surja de una dilatación de un folículo piloso

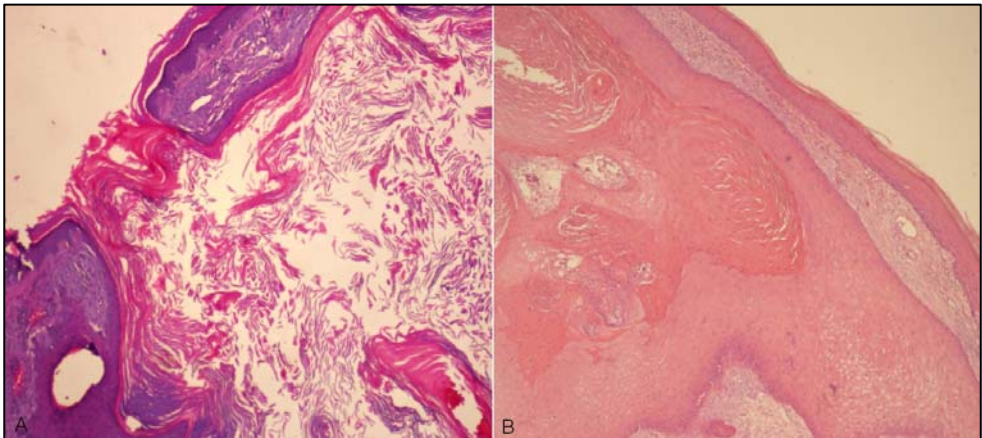


Figura 10. Imagen microscópica donde se observa la invaginación epidérmica del quera-toacantoma (A). Imagen microscópica donde no se puede precisar la conexión con la cubierta epidérmica ni su origen (B). Hematoxilina-eosina 4x.

4.3.6. Proliferación epidérmica pseudoepiteliomatosa

- Se observan yemas epiteliales atípicas periféricas en todos los casos
- Interpuestas entre la trama colágena en los 50 casos
- Trayecto paralelo a la superficie en 5 casos

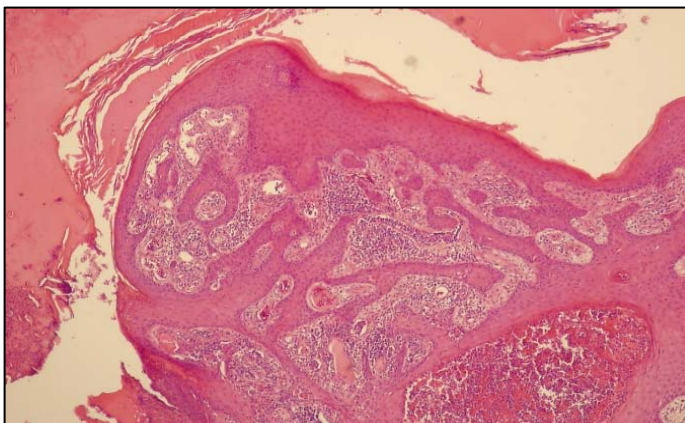


Figura 11. Imagen mi-croscópica donde se aprecia la lesión prolife-rativa con el cráter iniciándose en la parte izquierda, y las yemas epiteliales paralelas a la superficie a la derecha. Hematoxilina-eosina 4x.

Queratoacantoma

4.3.7. Características de los queratinocitos proliferantes

Citoplasmas de los queratinocitos

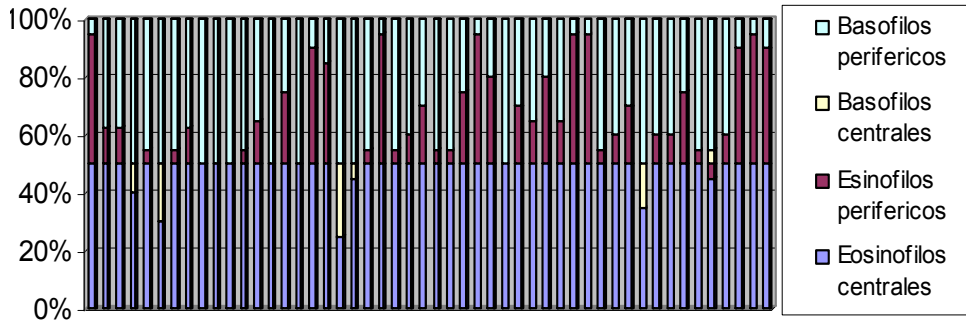


Gráfico 9. Gráfico que refleja las características de los citoplasmas de los queratinocitos. Se advierte que las células centrales presentan el citoplasma eosinófilo, mientras que los queratinocitos periféricos presentan un citoplasma predominantemente basófilo. Aunque también hay células eosinófilas.

4.3.7.1. Características de los citoplasmas

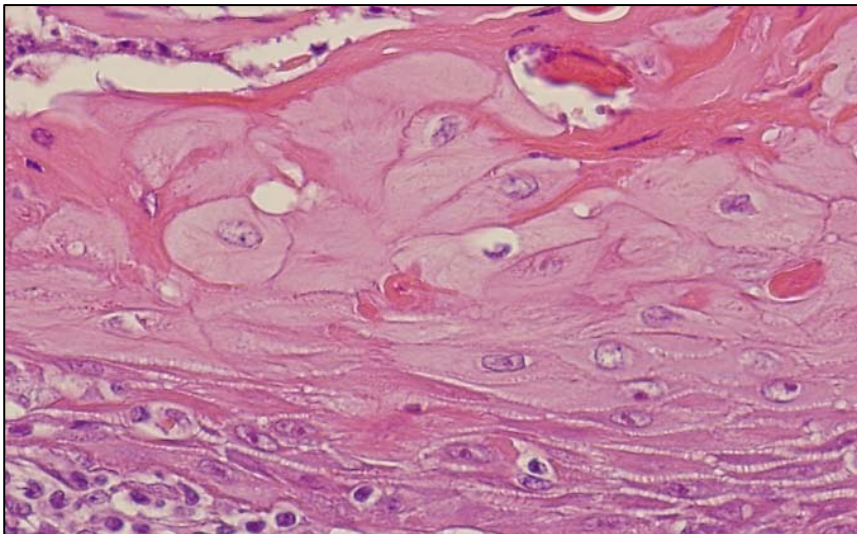


Figura 12. Imagen microscópica que demuestra las características del citoplasma de los queratinocitos.

Este es eosinófilo, amplio, con las características de vidrio esmerilado. Además se observan puentes de unión intercelulares. Hematoxilina-eosina 40x.

Resultados

4.3.7.2. Atipia nuclear

Los núcleos presentan diferente grado de atipia:

- Leve en 29 casos
- Moderada en 17 casos
- Intensa en 4 casos

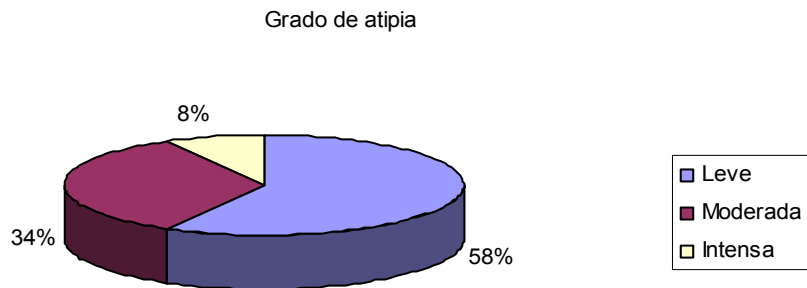


Gráfico 10. Gráfico que representa la intensidad de la atipia.

En más de la mitad de los casos, la atipia es leve, siendo poco frecuente la atipia intensa, representando sólo un 8% de los casos.

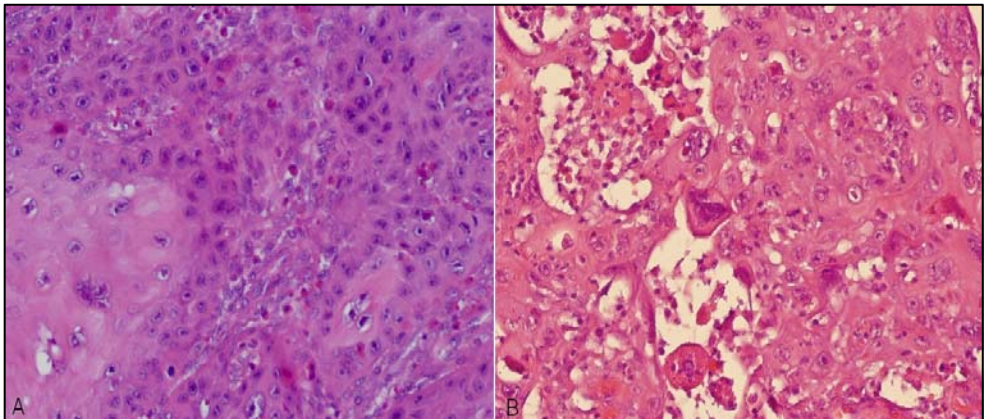


Figura 13. Imágenes microscópicas donde se aprecia la atipia de los queratinocitos, siendo esta moderada en la imagen A e intensa en la imagen B. Hematoxilina-eosina 20x.

Se relaciona la intensidad de la atipia nuclear con la fase del tumor para ver si existe alguna relación estadísticamente significativa.

Queratoacantoma

Atipia

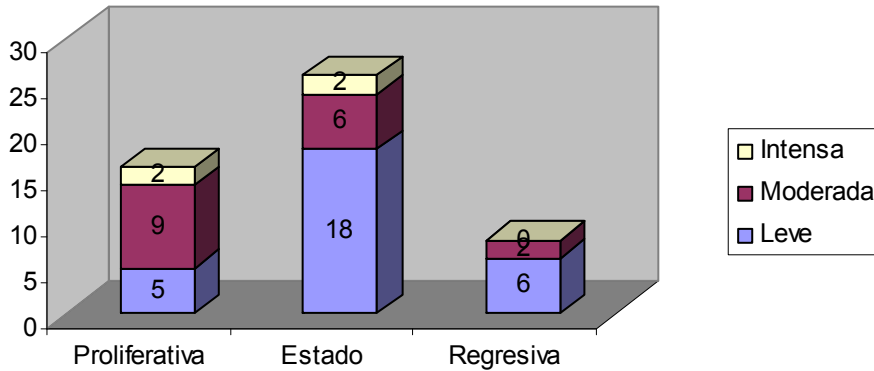


Gráfico 11. Gráfico que refleja la intensidad de la atipia nuclear en cada una de las fases.

Se realizó una tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado. No se observó relación entre la cantidad de atipia nuclear y la fase del tumor ($p=0,115$).

4.3.8. Actividad mitótica

4.3.8.1. Intensidad de la actividad mitótica

La actividad mitótica se clasifica como leve, moderada o intensa, en función de que tenga entre 0-5 mitosis/10 campos de gran aumento (objetivo 40x) (CGA), entre 6-10 mitosis/10 CGA o >10 mitosis/10CGA respectivamente.

- Leve en 9 casos
- Moderada en 22 casos
- Intensa en 19 casos

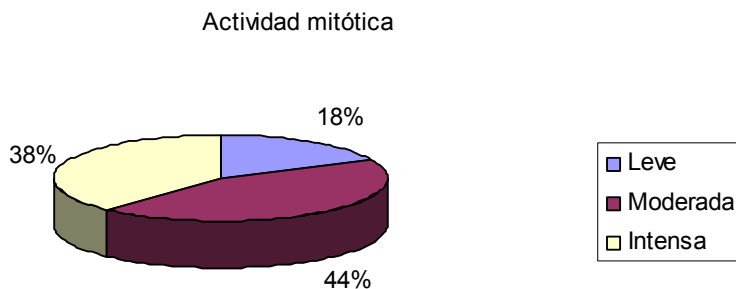


Gráfico 12

Gráfico que refleja la intensidad de la actividad mitótica.

En el 62 % de los casos, la intensidad es leve-moderada.

Resultados

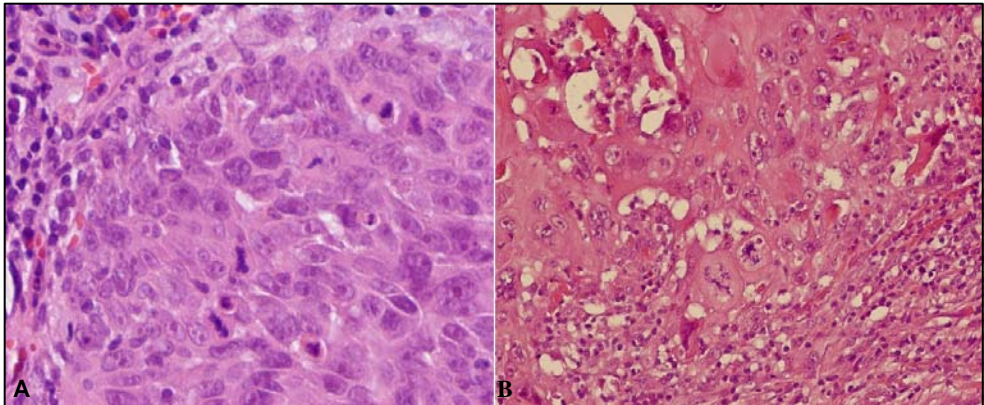


Figura 14. Imágenes microscópicas que reflejan la actividad mitótica de los queratoacantomas.

En la imagen A se advierte intensa actividad mitótica y en la imagen B se observan figuras de mitosis atípicas. Hematoxilina-eosina 40x.

Se relaciona la intensidad de la actividad mitótica con la fase del tumor para ver si existe alguna relación estadísticamente significativa.

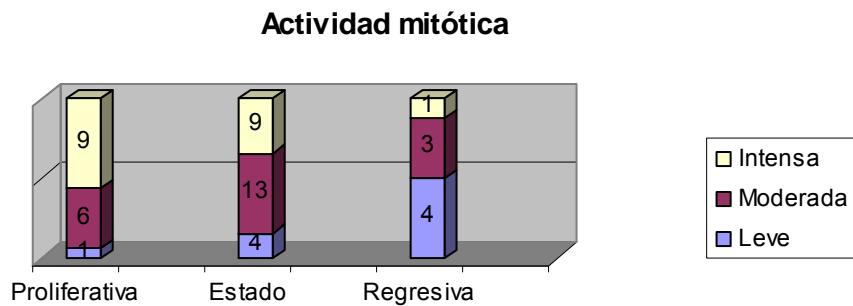


Gráfico 13. Gráfico que refleja la intensidad de la actividad mitótica según la fase del tumor.

Se realizó una tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado. No se observó relación entre la intensidad de las mitosis y la fase del tumor ($p= 0,057$).

4.3.8.2. Mitosis típicas y atípicas

Las figuras de mitosis son típicas en 46 casos y se observan también figuras de mitosis atípicas en 4 casos

Queratoacantoma

Se valora porcentaje de mitosis típicas y atípicas con la fase del tumor para ver si existe alguna relación estadísticamente significativa. Del total de casos, se separan aquellos casos en los que sólo se aprecian figuras de mitosis típicas, de aquellos en los que también se identifican figuras de mitosis atípicas.

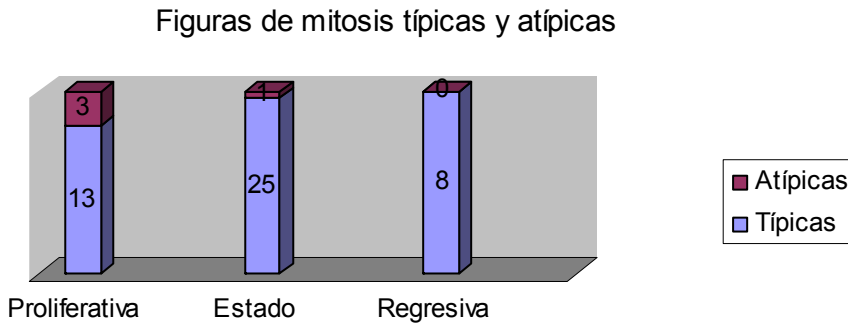


Gráfico 14. Gráfico que refleja el número de casos con mitosis típicas y atípicas incluidas en cada una de las fases del queratoacantoma.

Se realizó una tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado. No se observó relación entre las características de las mitosis y la fase del tumor ($p=0,148$).

4.3.9. Material elástico

En 41 casos se identifica material elástico atrapado en el tumor, con la intensidad que se refleja a continuación:

- Leve en 8 casos
- Moderado en 17 casos
- Intenso en 16 casos

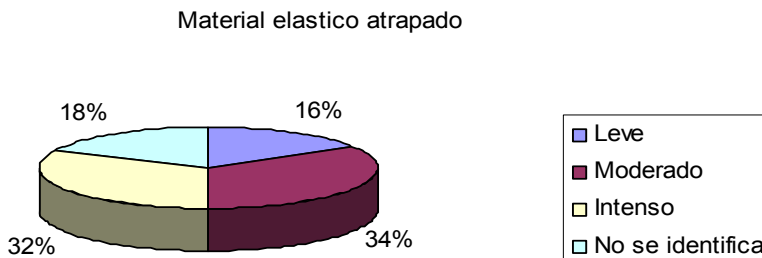


Gráfico 15. Gráfico que muestra la intensidad del material elástico atrapado.

Resultados

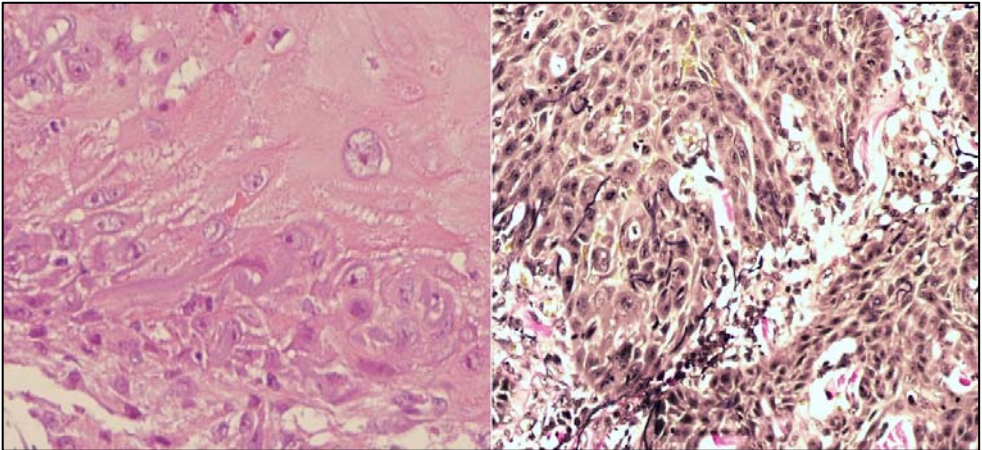


Figura 15. Imagen microscópica que refleja las fibras elásticas englobadas por el crecimiento tumoral. Hematoxilina-eosina 40x y Orceína 20x.

Se relaciona la cantidad de material elástico atrapado con la fase del tumor para estudiar si tienen alguna relación estadísticamente significativa.

Material elástico atrapado

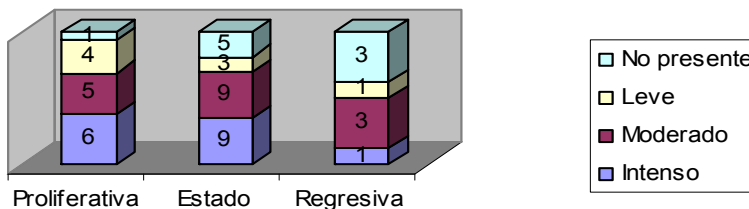


Gráfico 16.

Gráfico que refleja el número de casos incluidos en cada fase y la intensidad de la elastosis en cada uno de ellas.

Se realizó una tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado. No se observó relación entre la intensidad del material elástico intratumoral y la fase del tumor ($p=0,499$).

4.3.10. Fenómenos de queratinización

Los fenómenos de queratinización pueden ser en dos formas:

- En forma de perla córnea, encontrándose desde 1-79 perlas córneas/10 campos 10x.
- En forma de queratinización individual, encontrándose entre 1-61 células con queratinización individual, valorado en 10 campos a 40x.

Queratoacantoma

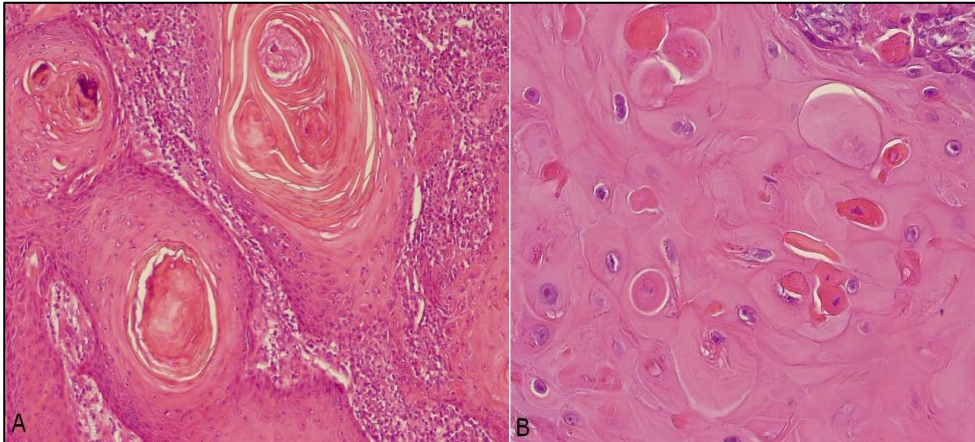


Figura 16. Imagen microscópica donde se advierten los globos córneos (A) y los signos de disqueratosis (B). Hematoxilina-eosina 10x (A) y 40x (B).

Se relacionan los signos de queratinización individual y formación de perlas córneas con la fase del tumor para ver si existe alguna relación estadísticamente significativa.

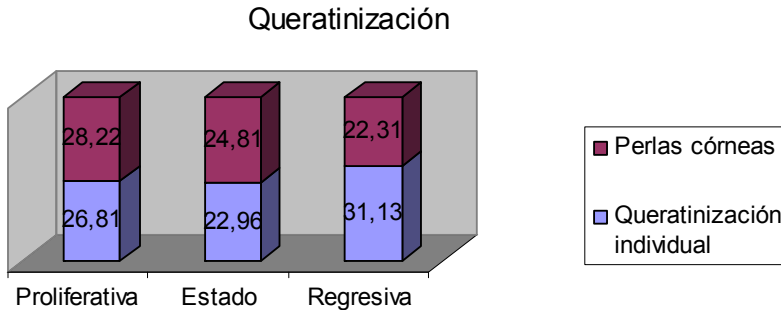


Gráfico 17. Gráfico que refleja la media de perlas córneas y queratinización individual en cada fase.

Se compararon los eventos de queratinización individual por área en las fases proliferativa, de estado y regresiva, mediante el test de Kruskal-Wallis. No se observó relación entre la queratinización individual y la fase del tumor ($p=0,347$). Tampoco se observó relación entre la presencia de perlas córneas y la fase del tumor ($p=0,607$).

4.3.11. Microabscesos intratumorales

En 44 casos se observan microabscesos intratumorales.

Resultados

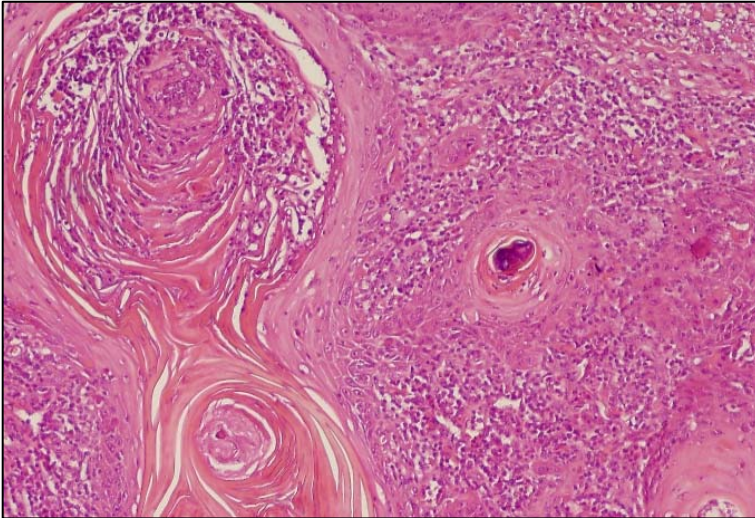


Figura 17. Imagen microscópica donde se observa un absceso intratumoral. Hematoxilina-eosina 20x.

Se relaciona la presencia de microabscesos intratumorales con la fase del tumor para ver si existe alguna relación estadísticamente significativa.

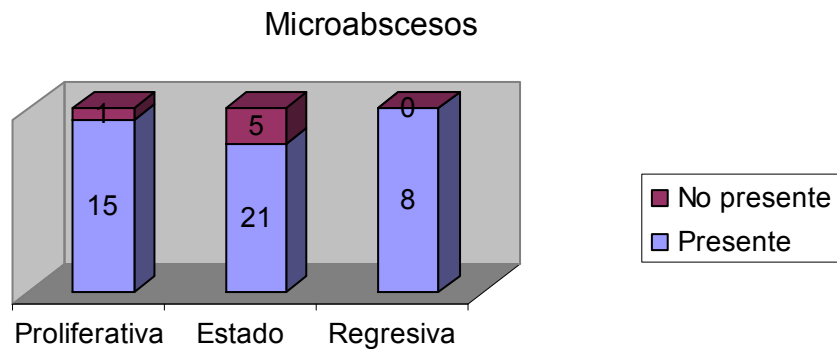


Gráfico 18. Gráfico que refleja el número de casos incluidos en cada fase y la presencia o no de microabscesos en cada una de ellas.

Se realizó una tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado. No se observó relación entre la presencia de microabscesos intratumorales y la fase del tumor ($p= 0,237$).

4.3.12. Formaciones pseudoglanduloides

En 20 casos hay formaciones pseudoglandulares o imágenes de acantolisis en el tumor.

Queratoacantoma

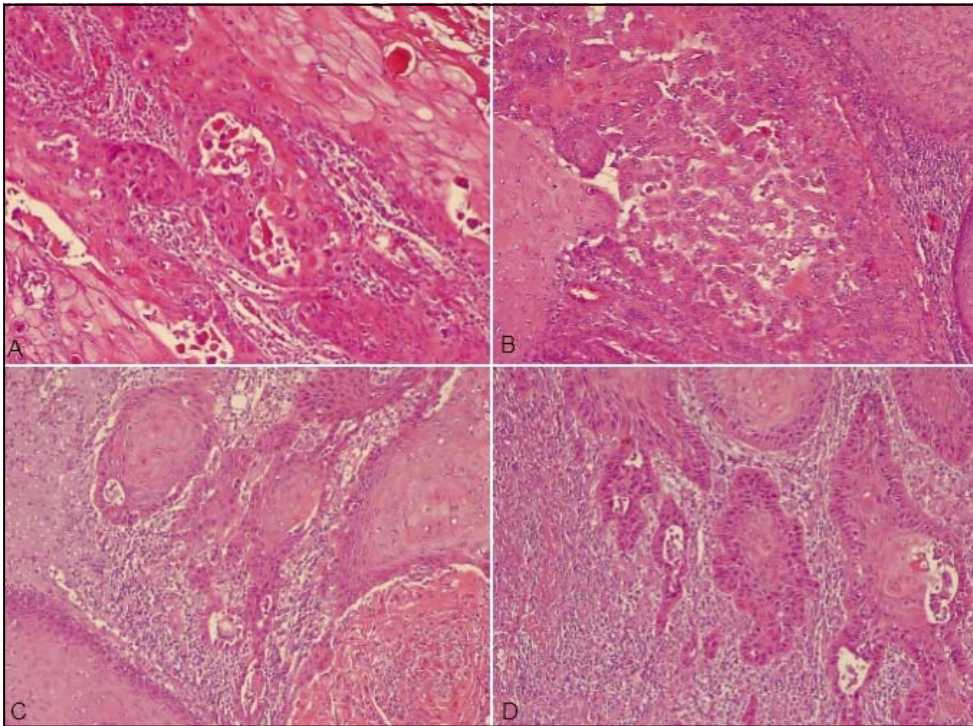


Figura 18. Imagen microscópica de diferentes queratoacantomas, en la que se advierte la morfología glanduloide que adopta el tumor. Hematoxilina-eosina 10x (A) y 20x (B,C,D).

Se relaciona la presencia de imágenes pseudoglandulares con la fase del tumor para ver si existe alguna relación estadísticamente significativa.

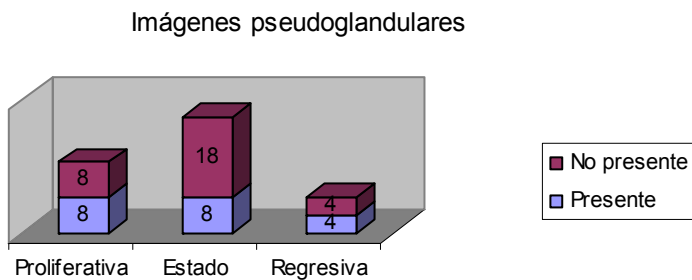


Gráfico 19. Gráfico que refleja el número de casos incluidos en cada fase y la presencia o no de imágenes glanduloides en cada una de ellas.

Se realizó una tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado. No se observó relación entre la presencia de imágenes pseudoglanduloides y la fase del tumor ($p=0,382$).

Resultados

4.3.13. Apoptosis

Se advierten signos de apoptosis en 36 casos, con un porcentaje que oscila de 1 % a 12% de las células tumorales.

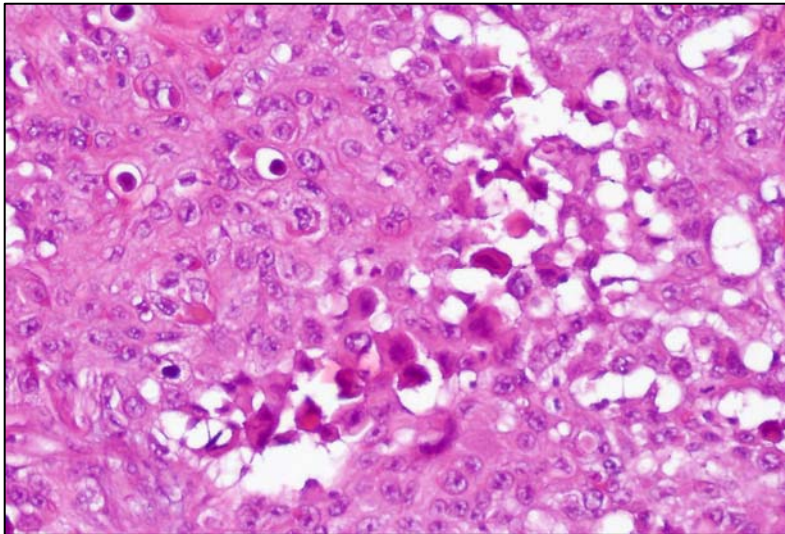


Figura 19. Imagen microscópica donde se advierte tanto los signos de apoptosis (parte superior izquierda) como de disqueratosis (parte central). Hematoxilina-eosina 40x.

Se relaciona el porcentaje de apoptosis con la fase del tumor para ver si existe alguna relación estadísticamente significativa.

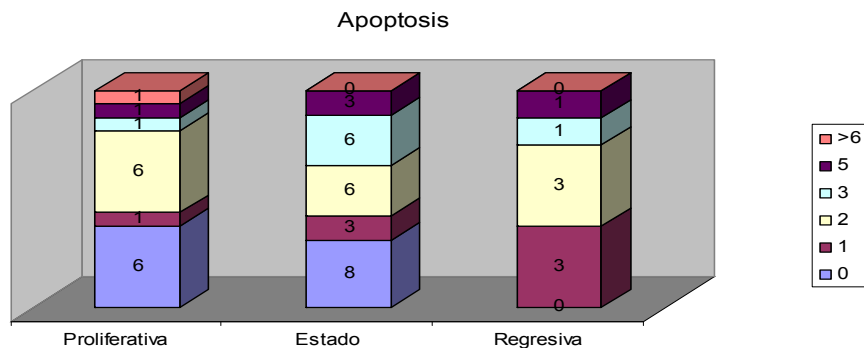


Gráfico 20. Grafico que refleja el porcentaje de apoptosis en 100 células tumorales y en cada una de las fases.

Se realizó una tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado. No se observó relación entre la cantidad de apoptosis y la fase del tumor ($p= 0,289$).

Queratoacantoma

4.3.14. Delimitación basal del tumor

La delimitación basal de la lesión es:

- Buena en 17 casos
- Regular en 21 casos
- Mala en 11 casos
- En un caso no es valorable por las características de la muestra

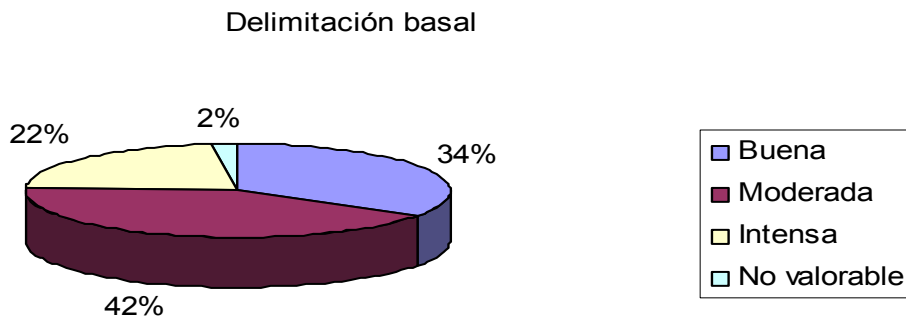


Gráfico 21. Gráfico que refleja como es la delimitación del tumor y el porcentaje de casos incluidos en cada grupo.

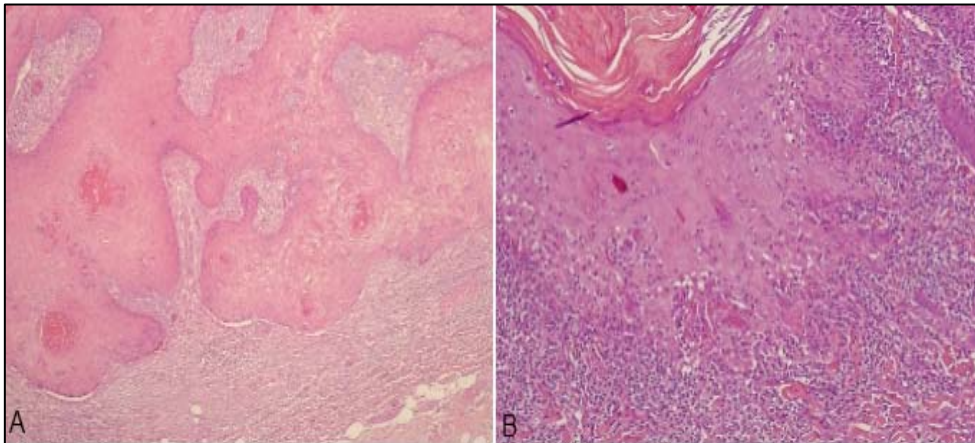


Figura 20. Imágenes microscópicas que muestran la delimitación basal del tumor. La imagen A muestra buena delimitación del tumor, mientras que la imagen B muestra mala delimitación del tumor. Hematoxilina-eosina 10x (A) y 20x (B).

Resultados

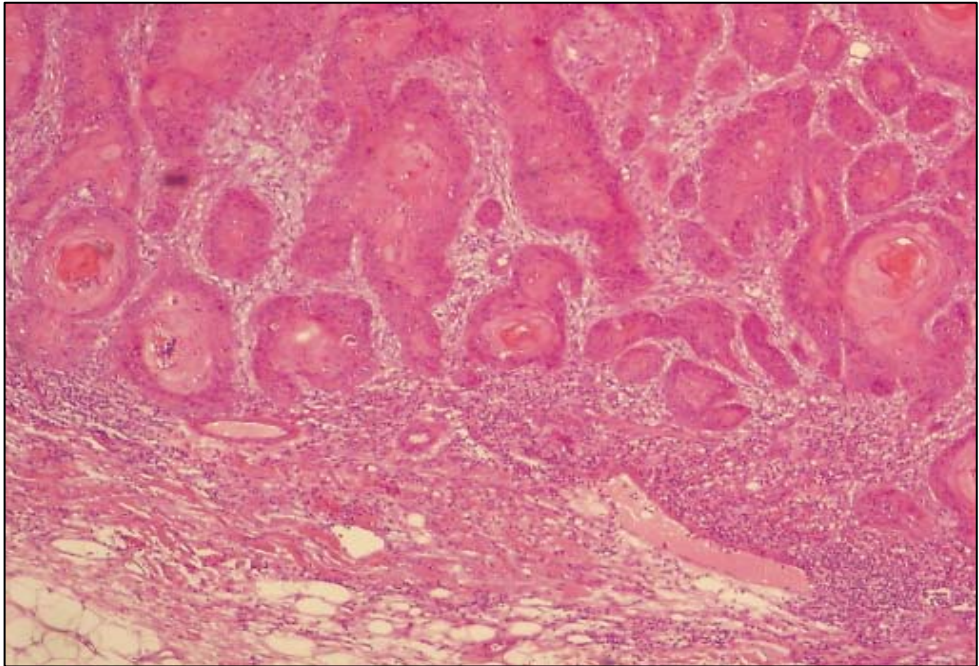


Figura 21. Imagen microscópica donde se observa regular delimitación basal. Hematoxilina-eosina 4x.

Se relaciona la delimitación basal del tumor con la fase del mismo para ver si existe alguna relación estadísticamente significativa.

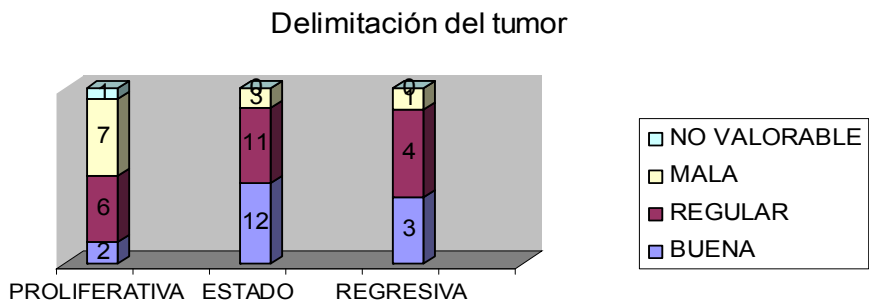


Gráfico 22. Gráfico que reflejan el número de casos incluidos en cada fase y la delimitación del tumor en cada uno de ellas.

Se realizó una tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado. No se observó relación entre la delimitación de la lesión y la fase del tumor ($p=0,097$).

Queratoacantoma

4.3.15. Superación del nivel de las glándulas ecrinas

En 20 casos existe superación del nivel de las glándulas ecrinas

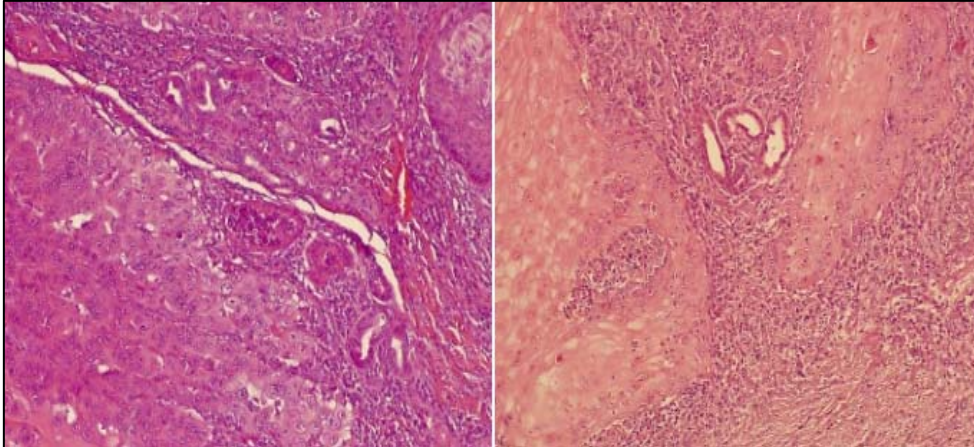


Figura 22. Imágenes microscópicas donde se advierte superación de las glándulas ecrinas. Hematoxilina-eosina 10x.

4.3.16. Folículos pilosos englobados

Se observan folículos pilosos intralesionales en 15 casos

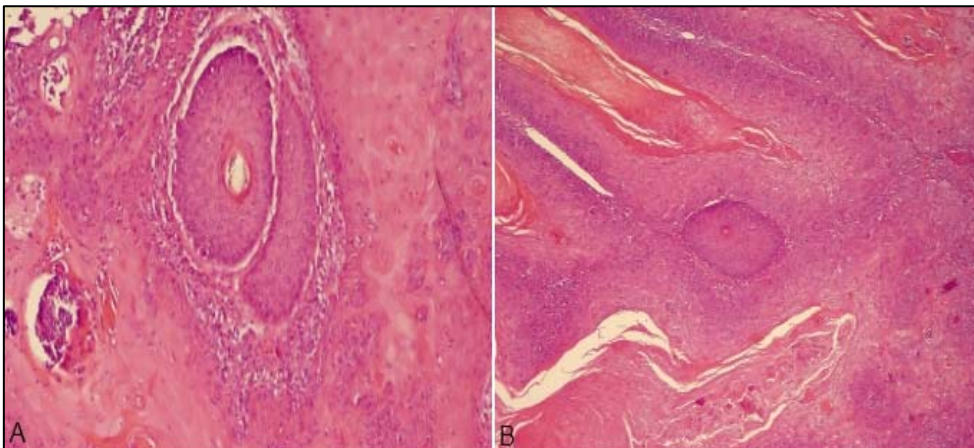


Figura 23. Imágenes microscópicas donde se advierten folículos pilosos englobados por la proliferación tumoral. Hematoxilina-eosina 20x y 10x.

4.3.17. Invasión vascular

En ninguno de los casos hay fenómenos de invasión vascular

Resultados

4.3.18. Invasión perineural

En ninguno de los casos se observan fenómenos de invasión perineural

4.3.19. Invasión subcutánea

Hay fenómenos de invasión subcutánea en 5 casos

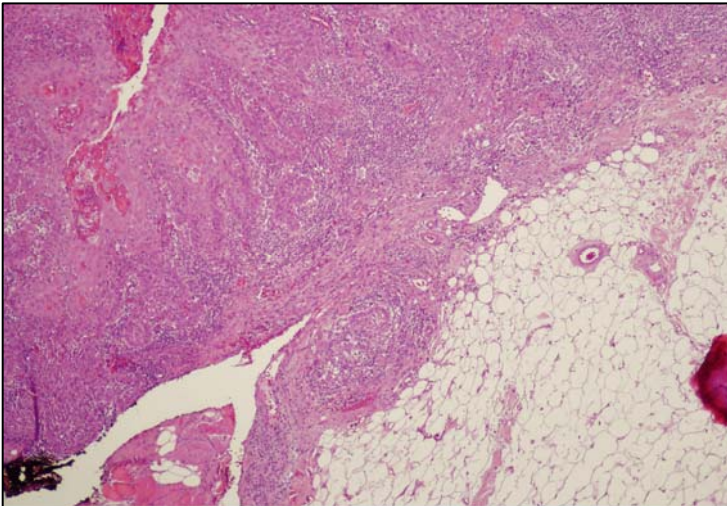


Figura 24. Imagen microscópica donde se advierte la invasión del tejido subcutáneo. Hematoxilina-eosina 4x.

4.3.20. Cambios de la epidermis adyacente

La cubierta epidérmica adyacente presenta cambios:

- Acantosis
 - Leve: 13 casos
 - Moderada : 23 casos
 - Intensa: 9 casos
 - Sin acantosis: 5 casos
- Hipergranulosis
 - Leve: 20 casos
 - Moderada: 11 casos
 - Intensa: 2 casos
 - Sin hipergranulosis: 17 casos
- Hiperqueratosis
 - Leve: 24 casos
 - Moderada: 15 casos
 - Intensa: 3 casos
 - Sin hipergranulosis: 8 casos

Queratoacantoma

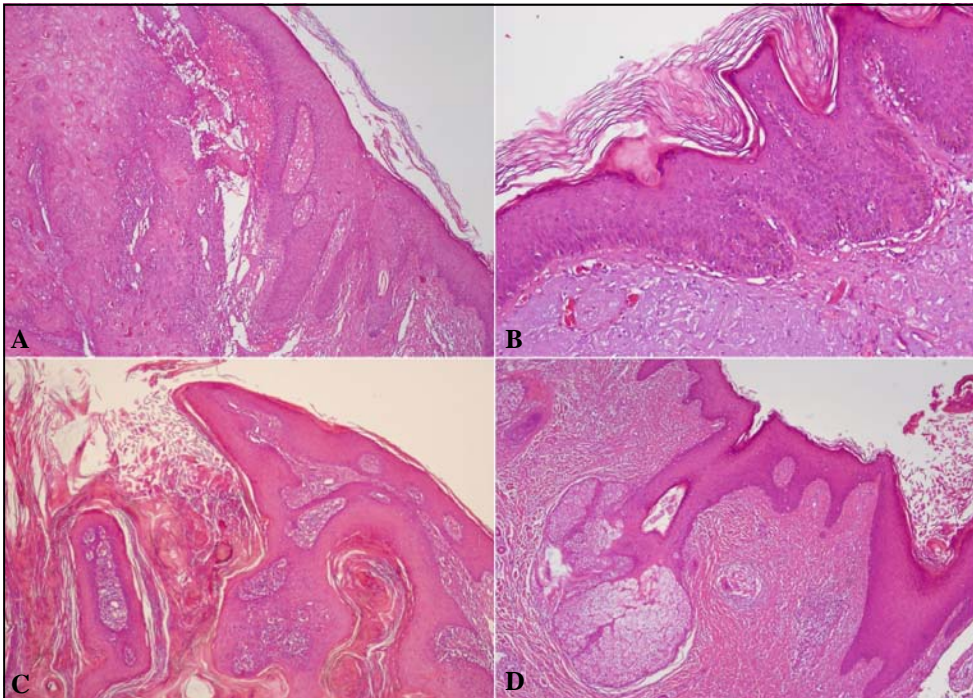


Figura 25. Imágenes microscópicas en las que se aprecia las características de la epidermis adyacente. En las imágenes superiores se advierte acantosis e hiperqueratosis. En las imágenes inferiores se aprecia leve y moderada hipergranulosis. Hematoxilina-eosina 10x (A) y 4x (B, C y D).

4.3.21. Hiperplasia ductal ecrina

Se observa hiperplasia ductal ecrina en 13 casos, tanto tipo adenomatoide florida como papilar o tipo siringoma. En dos casos la superficialidad de la muestra no permite valorarlo.

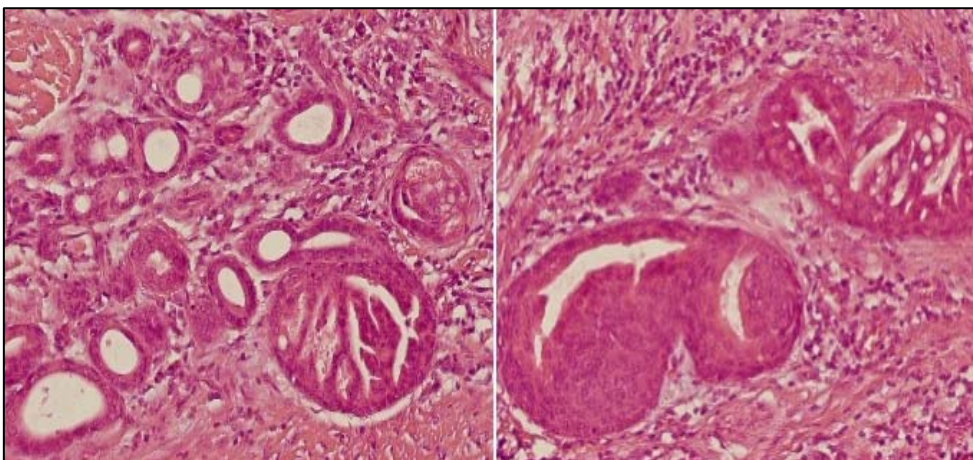


Figura 26. Imágenes microscópicas en las que se observa la hiperplasia de glándulas ecrinas. Esta es de tipo adenomatoide papilar o sólida. Hematoxilina-eosina 10x.

Resultados

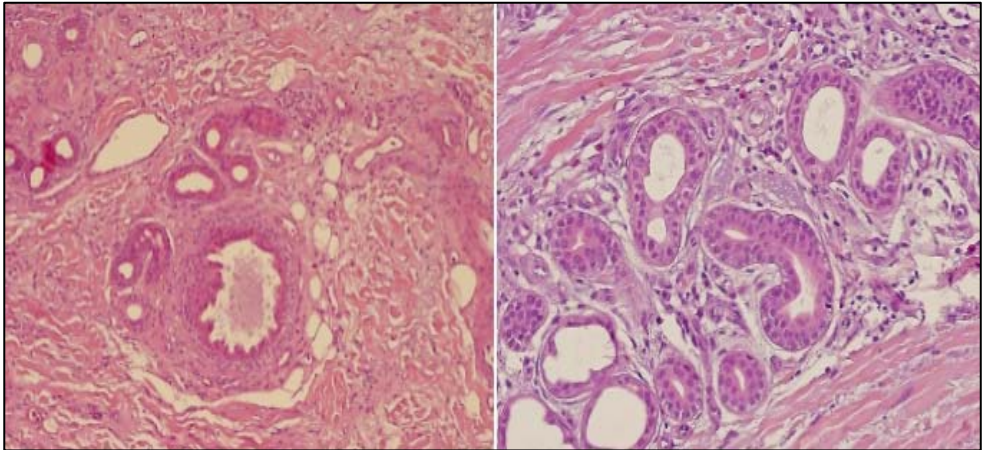


Figura 27. Imágenes microscópicas en las que se observa la hiperplasia de glándulas ecrinas. La hiperplasia recuerda vagamente a los siringomas. Hematoxilina-eosina 10x.

4.3.22. Infiltrado inflamatorio

4.3.22.1. Intensidad del infiltrado inflamatorio en la base del tumor

La intensidad del infiltrado inflamatorio en la base del queratoacantoma es:

- Leve en 14 casos
- Moderado en 25 casos
- Intenso en 10 casos
- No valorable en 1 caso

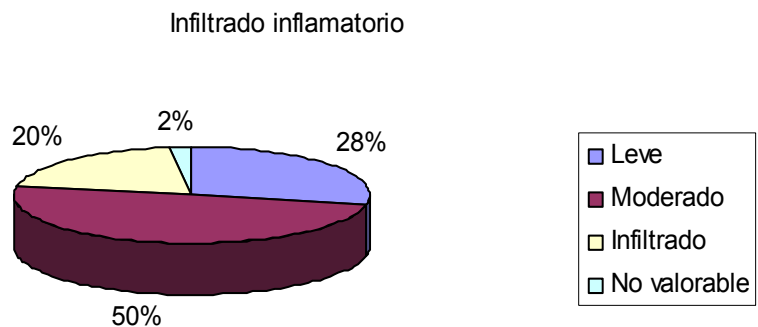
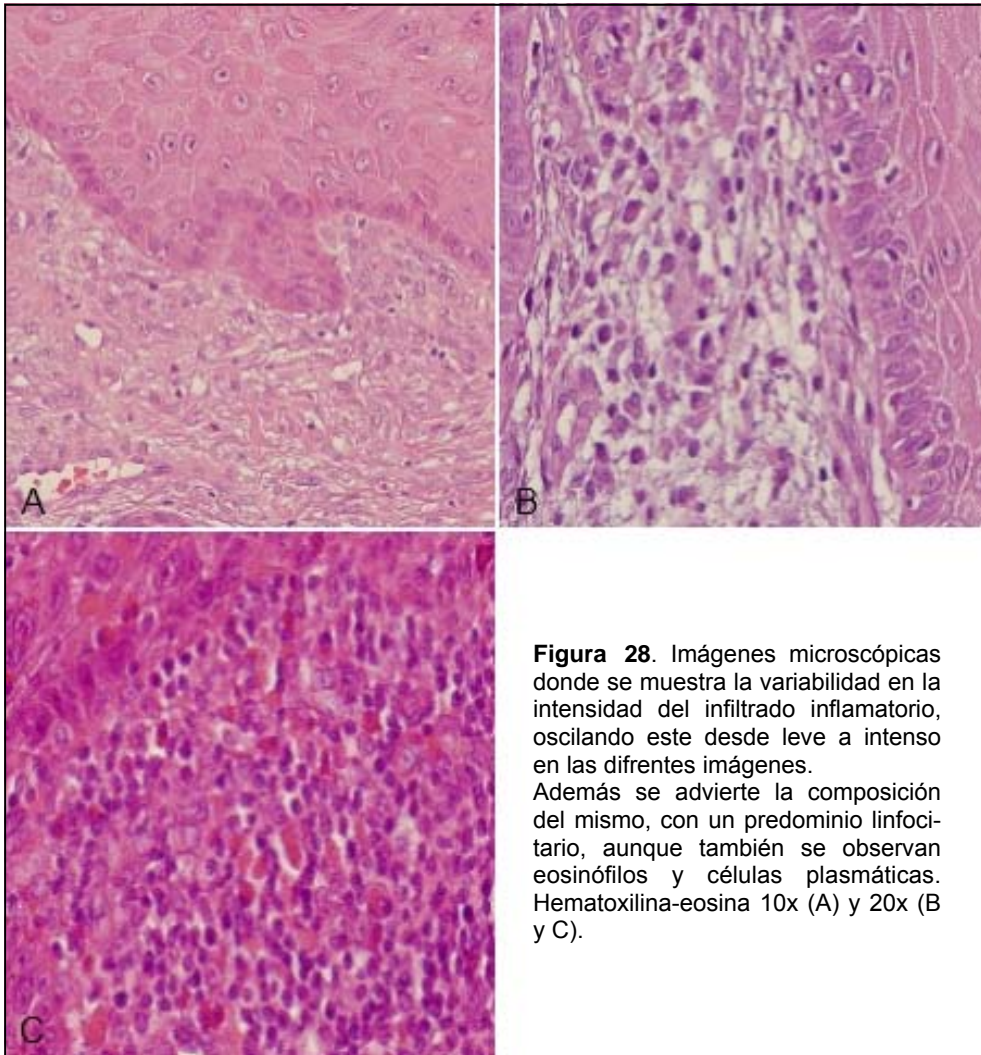


Gráfico 23. Gráfico que refleja la intensidad del infiltrado inflamatorio. En la mayoría de los casos el infiltrado inflamatorio es moderado.

Queratoacantoma



Se relaciona la intensidad del infiltrado inflamatorio con la fase del tumor para ver si existe alguna relación estadísticamente significativa.

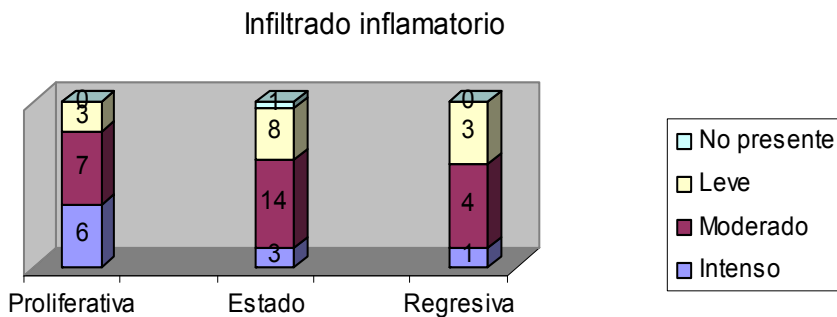


Gráfico 24. Gráfico en el que se refleja la intensidad del infiltrado inflamatorio en relación a la fase.

Resultados

Se realizó una tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado. No se observó relación entre la intensidad del infiltrado inflamatorio y la fase del tumor ($p= 0,476$).

4.3.22.2. Composición del infiltrado inflamatorio

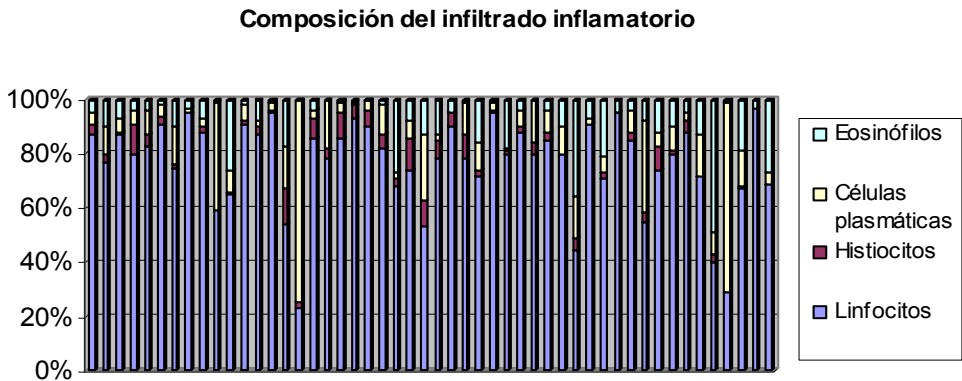


Gráfico 25. Gráfico que refleja el infiltrado inflamatorio en la base de la lesión. La composición es predominantemente linfocitaria, observándose eosinófilos y células plasmáticas en menor cantidad, e histiocitos de forma ocasional.

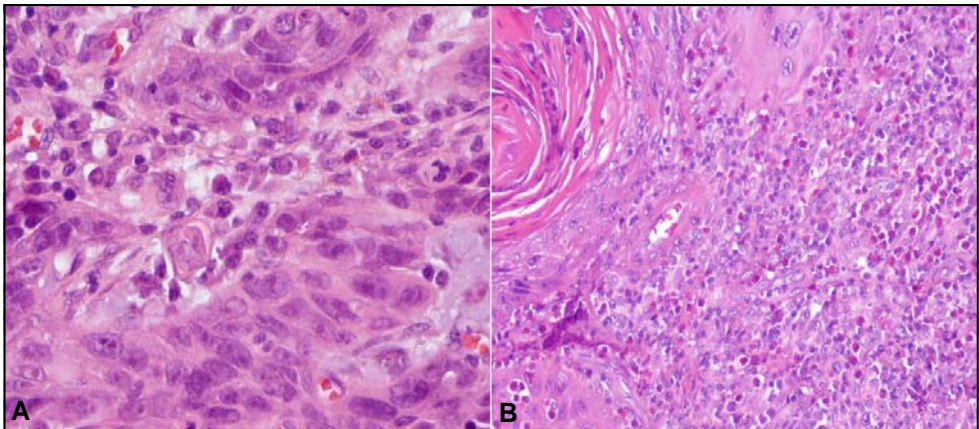


Figura 29. Imágenes microscópicas en las que se muestra el infiltrado inflamatorio en la base de la lesión tumoral, siendo este rico en células plasmáticas (A) y rico en eosinófilos (B). Hematoxilina-eosina 40x y 10x.

4.3.23. Componente granulomatoso

Se observa componente granulomatoso en 15 casos

4.3.23.1. Macrófagos

Presencia de macrófagos en 4 casos

Queratoacantoma

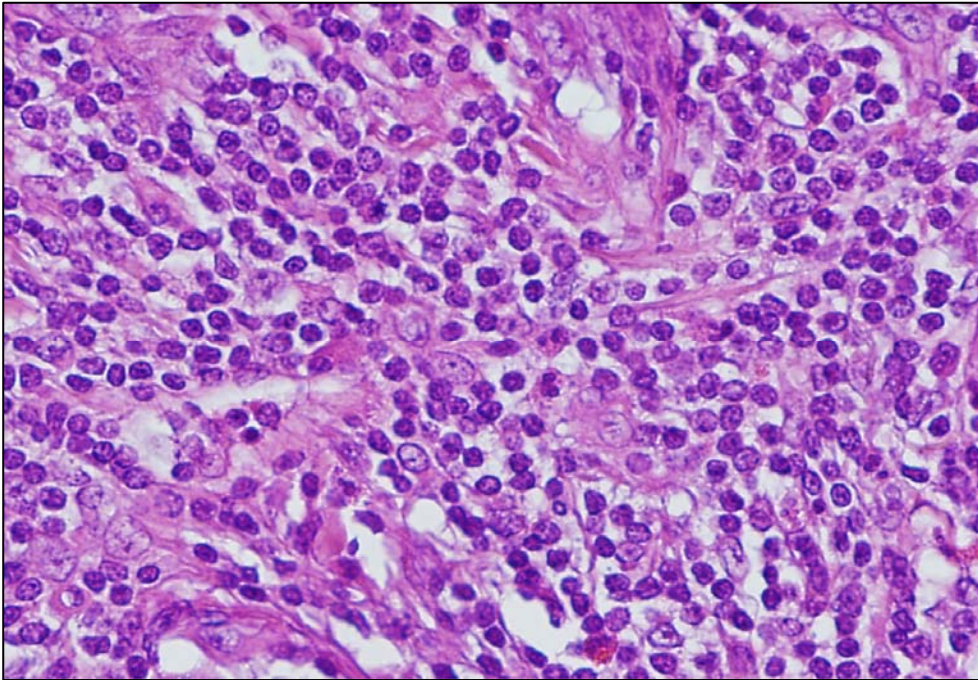


Figura 30. Imagen histológica donde se refleja el infiltrado inflamatorio mononuclear de predominio linfocitario así como algunos macrófagos. Hematoxilina-eosina 40x.

4.3.23.2. Células gigantes multinucleada

Presencia de células gigantes multinucleadas en los 15 casos

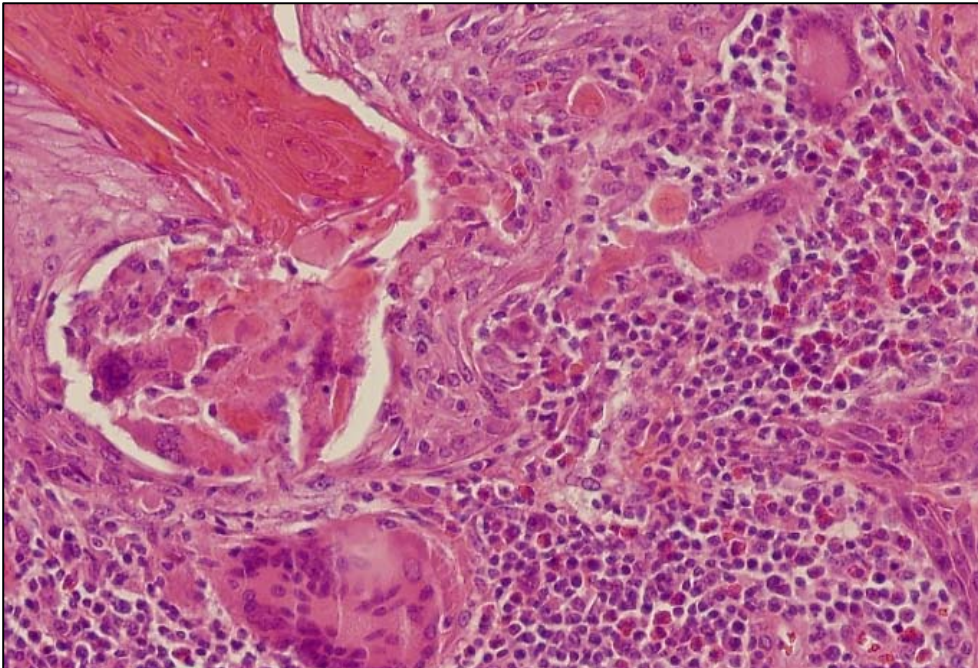


Figura 31. Imagen microscópica que muestra intensa reacción granulomatosa con células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño. Hematoxilina-eosina 20x.

Resultados

Se relaciona la presencia de componente granulomatoso con la fase del tumor para ver si existe alguna relación estadísticamente significativa.

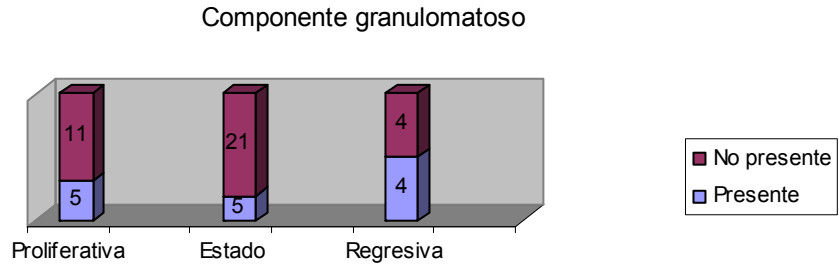


Gráfico 26. Gráfico que refleja la presencia o ausencia de componente granulomatoso en relación a la fase.

Se realizó una tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado. No se observó relación entre la presencia de componente granulomatoso y la fase del tumor ($p= 0,224$).

4.3.24. Tejido de granulación

Hay tejido de granulación subyacente en 8 casos

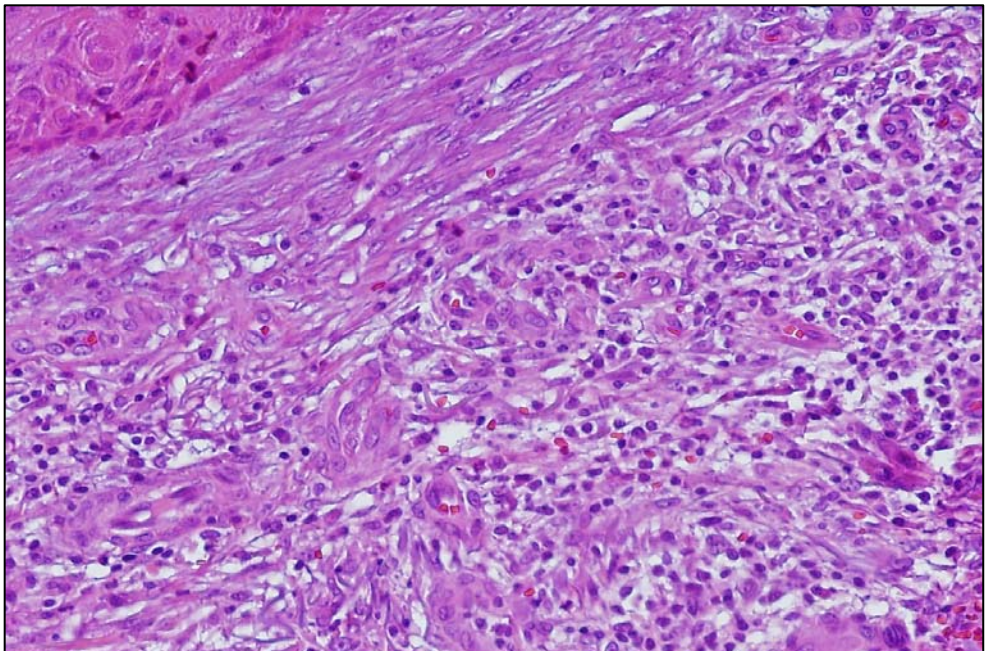


Figura 32. Imagen microscópica en la que se muestra el tejido de granulación con intensa proliferación vascular bajo el tumor. Hematoxilina-eosina 20x.

Queratoacantoma

Se relaciona la presencia de tejido de granulación con la fase del tumor para ver si existe alguna relación estadísticamente significativa.

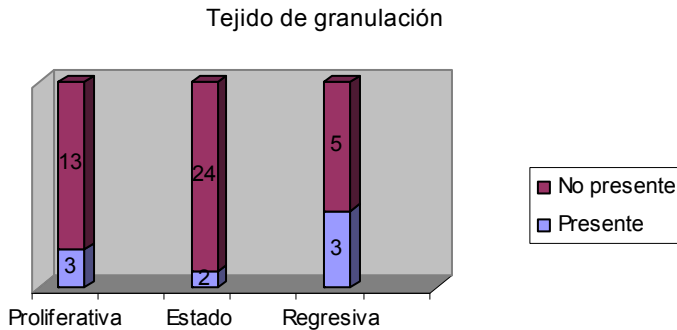


Gráfico 27. Gráfico que refleja el número de casos en los que se observa o no tejido de granulación en cada una de las fases.

Se realizó una tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado. No se observó relación entre la presencia de tejido de granulación y la fase del tumor ($p= 0,124$).

4.3.25. Fibrosis

Se identifican signos de fibrosis en 46 casos, con intensidad:

- Leve en 17 casos
- Moderada en 26 casos
- Intensa en 3 casos
- En 2 casos no hay fibrosis
- En otros 2 no es valorable por las características de la muestra

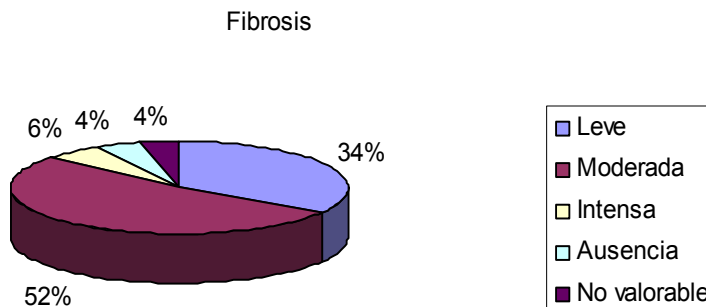


Gráfico 28. Gráfico que refleja la intensidad de la fibrosis. Esta es moderada en la mitad de los casos, siguiéndole la intensidad leve en un 34% de los casos.

Resultados

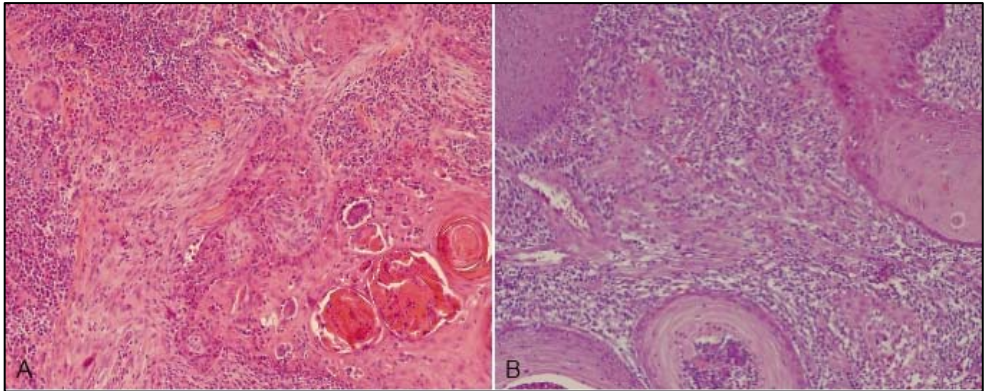


Figura 33. Imágenes microscópicas que muestran la fibrosis en la base de la lesión. En la imagen A se observa intensa fibrosis y en la imagen B la fibrosis es moderada. Hematoxilina-eosina 4 y 10x.

Se relaciona la intensidad de la fibrosis con la fase del tumor para ver si existe alguna relación estadísticamente significativa.

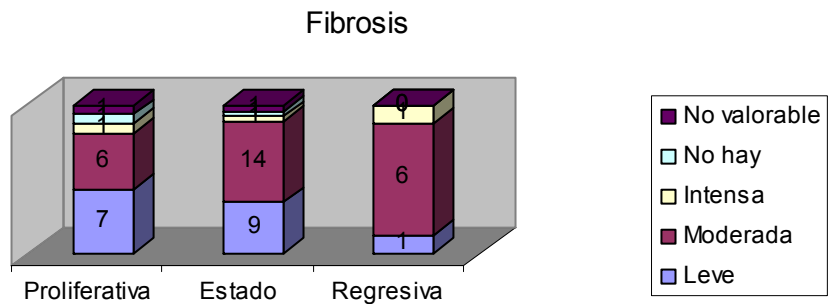


Gráfico 29. Gráfico que refleja la intensidad de la fibrosis en relación a la fase.

Se realizó una tabla de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado. No se observó relación entre la intensidad del fibrosis y la fase del tumor ($p= 0,776$).

4.3.26. Elastosis

Hay elastosis en 48 casos, con intensidad:

- Leve en 20 casos
- Moderada en 21 casos
- Intensa en 7 casos
- En un caso no hay elastosis
- En un caso no es valorable

Queratoacantoma

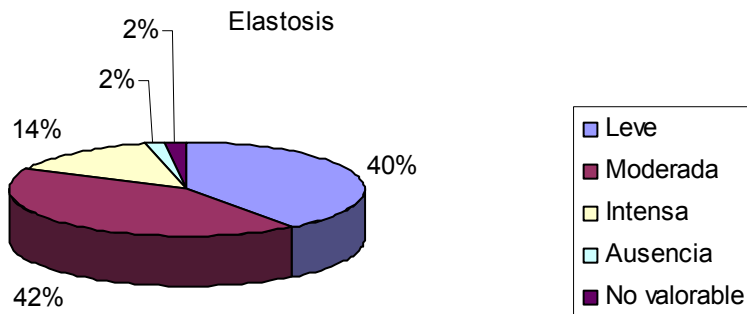


Gráfico 30.

Gráfico que representa la intensidad de la elastosis.

En torno a un 40% de los casos la intensidad es moderada y en otro 40% la intensidad es leve.

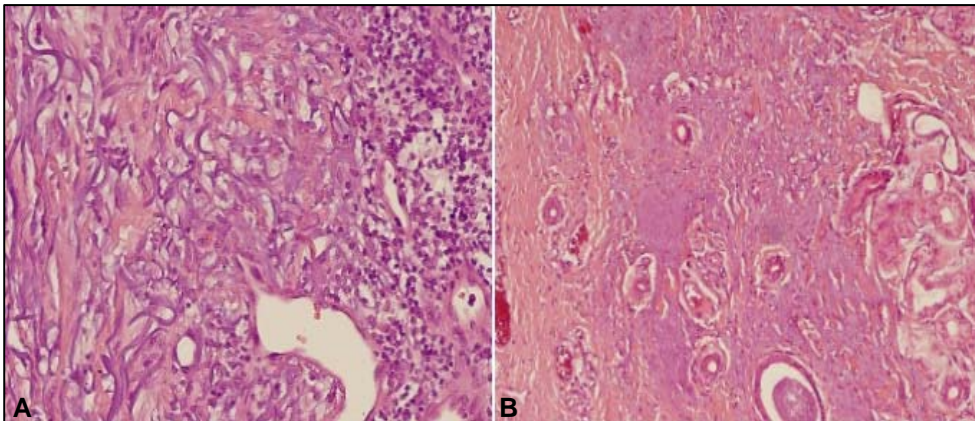


Figura 34. Imágenes microscópicas que muestran la elastosis dérmica. En la imagen A esta es moderada mientras que en la imagen B es intensa. Hematoxilina-eosina 20x y 10x.

4.3.27. Fase del tumor

La lesión se encuentra en fase:

- Proliferativa en 16 casos
- En estado en 26 casos
- En regresión en 8 casos

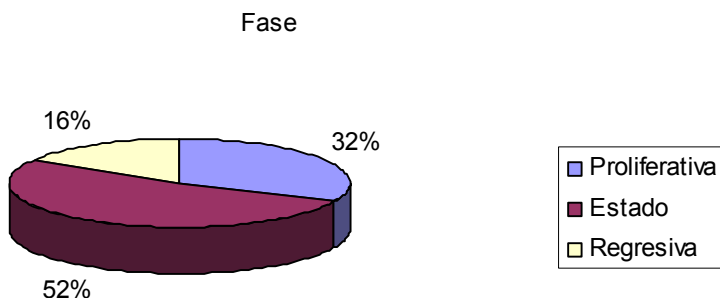


Gráfico 31.

Gráfico que representa la fase en la que se encuentra el queratoacantoma.

La mitad de los casos que estudiamos estaban en fase de estado.

Resultados

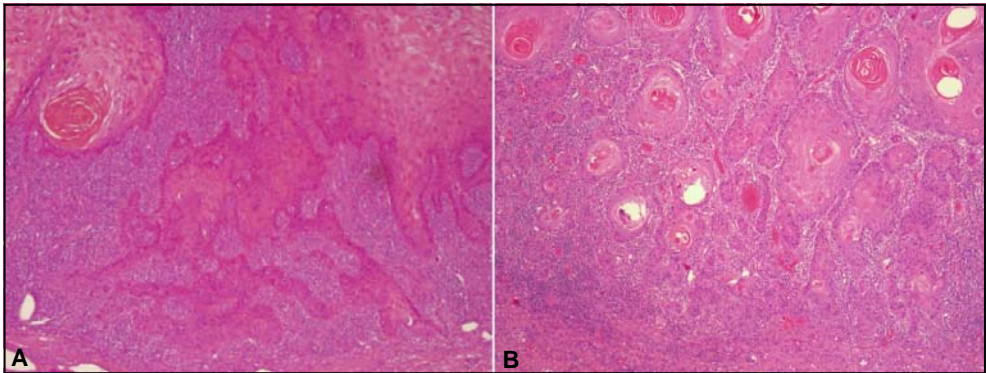


Figura 35. Imágenes microscópicas donde se observan queratoacantomas en la fase proliferativa Hematoxilina-eosina 4x y 10x (A y B).

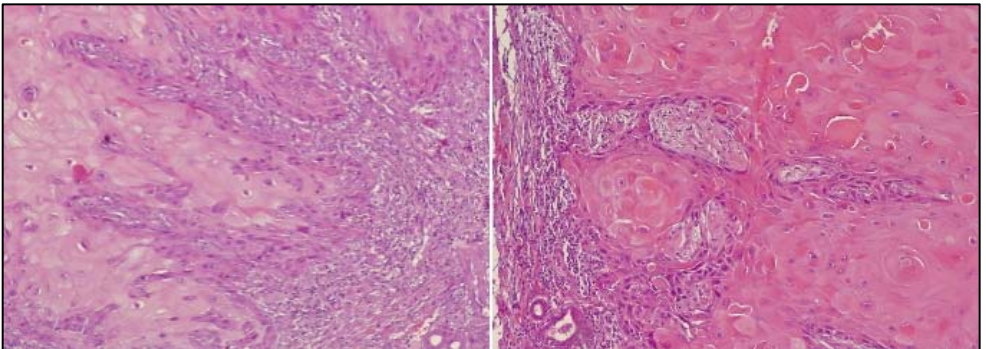


Figura 36. Imágenes microscópicas donde se observan queratoacantomas en la fase de estado. Hematoxilina-eosina 20x.

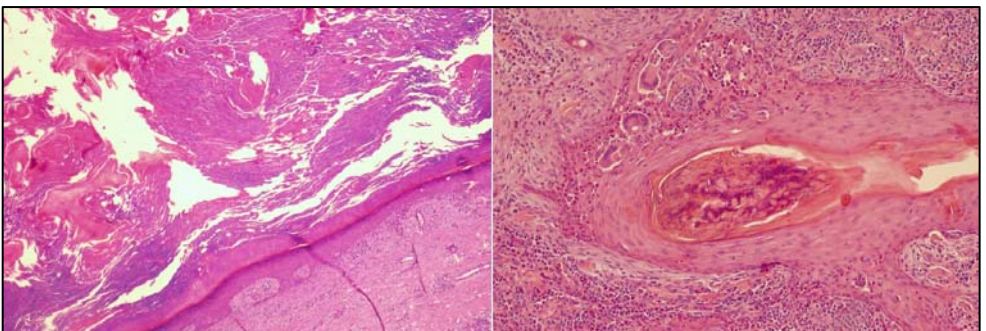


Figura 37. Imágenes microscópicas donde se observan queratoacantomas en la fase regresiva. Hematoxilina-eosina 10x.

Queratoacantoma

4.3.28. Lesiones asociadas en los bordes del queratoacantoma

Se observan lesiones presentes en los bordes del tumor en 15 casos:

- Lentigo solar en 5 casos
- Queratosis actínica en 6 casos, uno de ellos acompañado de hiperpigmentación
- Hiperpigmentación melánica basal en 4 casos

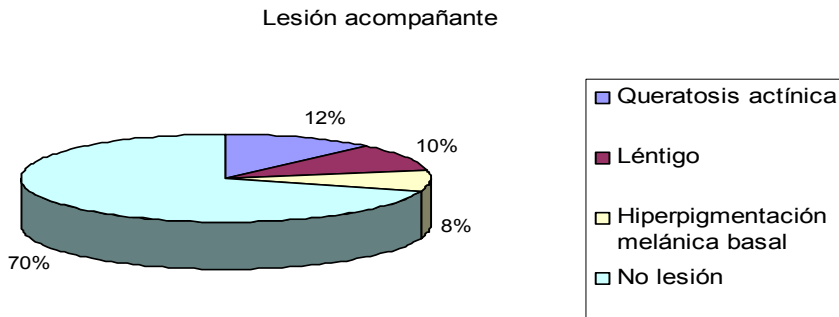
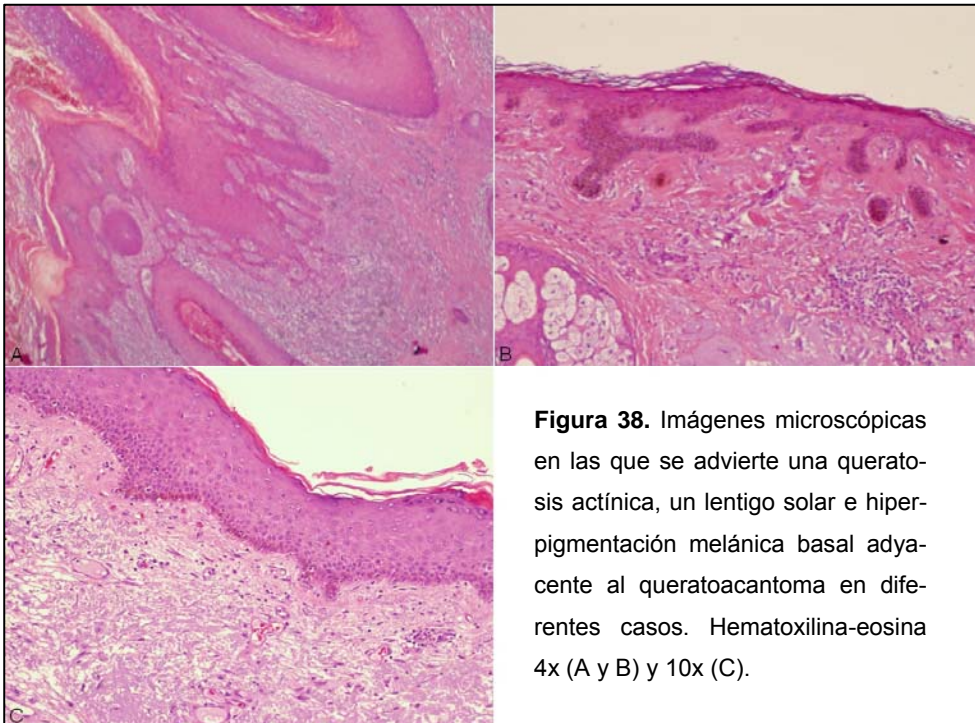


Gráfico 32. Gráfico que refleja las lesiones asociadas a los queratoacantomas.

Lo que predomina es que no exista lesión asociada, aunque en un 30% de los casos existen otras lesiones, que se reparten entre queratosis actínica, lentigo solar e hiperpigmentación melánica basal.



Resultados

4.4. Resultados de las técnicas inmunohistoquímicas

Se obtuvieron muestras de 57 tumores, 25 queratoacantomas y 32 carcinomas epidermoides y se realizó un análisis inmunohistoquímico para determinar la expresión de los genes P53, Ki-67, Bcl-2 y Ciclina D1.

La positividad se estima como reactividad nuclear con distintos grados de intensidad. Se usó un método semicuantitativo (Índice de McClelland), cuyos valores oscilan en un rango entre 0 y 3.

4.4.1. Resultados numéricos

Los resultados numéricos de cada uno de los casos de los queratoacantomas y los carcinomas epidermoides con cada una de las técnicas se muestran en el anexo 2.

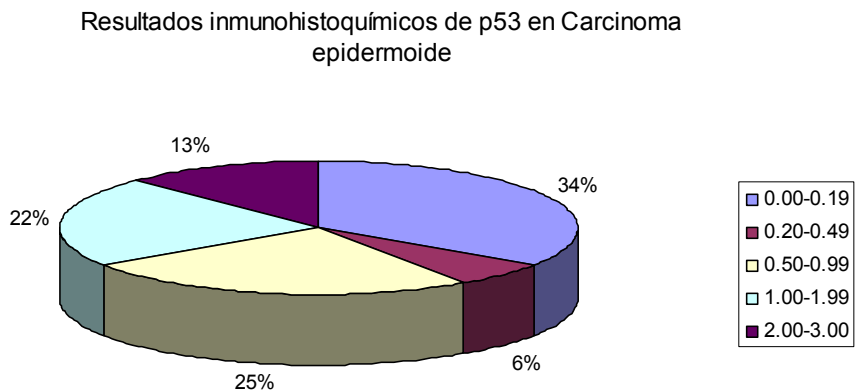
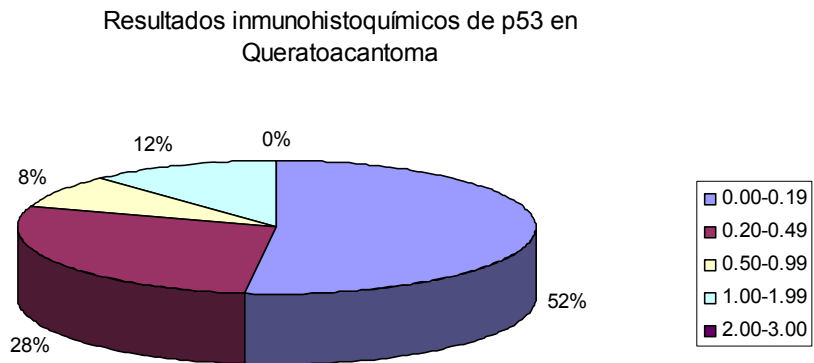


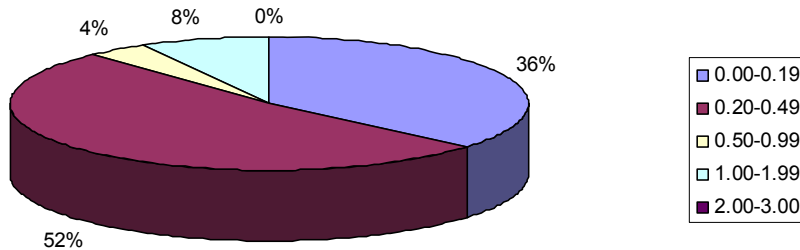
Gráfico 33. Gráficos que reflejan el porcentaje de casos con los resultados numéricos de p53 incluidos en cada uno de los rangos en queratoacantoma y carcinoma epidermoide.

Queratoacantoma

En el queratoacantoma prácticamente la mitad de los casos tienen un índice de McClelland para p53 inferior a 0,19, observándose un valor máximo de 2.

En el carcinoma epidermoide casi la mitad de los casos oscilan en valores de 0,5 y 2, encontrándose varios casos con valores superiores a 2 (13% de los casos).

Resultados inmunohistoquímicos de ki-67 en Queratoacantoma



Resultados inmunohistoquímicos de ki-67 en Carcinoma epidermoide

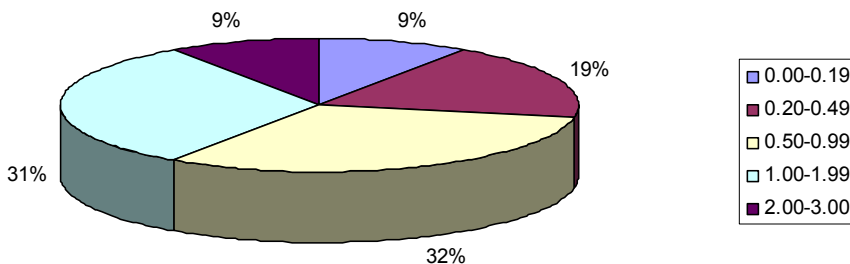


Gráfico 34. Gráficos que reflejan el porcentaje de casos con los resultados numéricos de ki-67 incluidos en cada uno de los rangos en queratoacantoma y carcinoma epidermoide.

Resultados

En el queratoacantoma los valores del índice de McClelland para Ki-67 oscilan de 0 a 2, predominado los valores bajos, entre 0 y 0,50, mientras que en el carcinoma epidermoide un porcentaje alto de casos oscila entre 0,5 y 2.

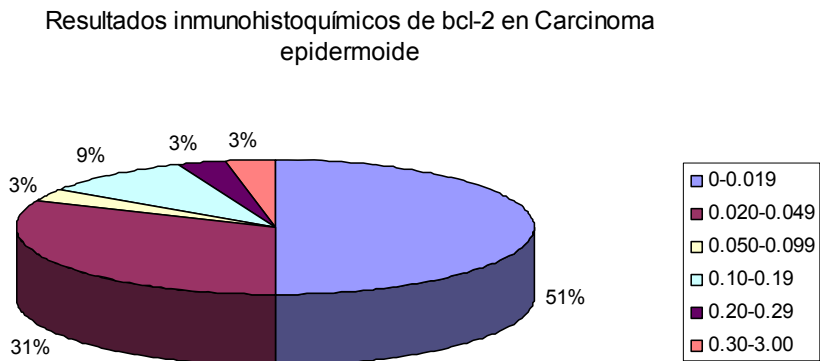
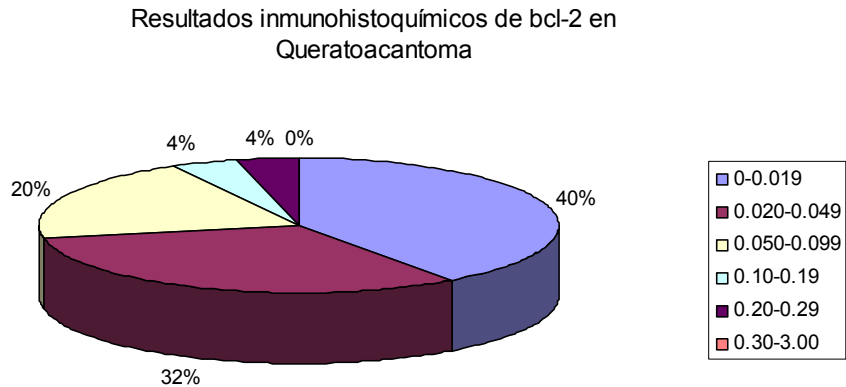
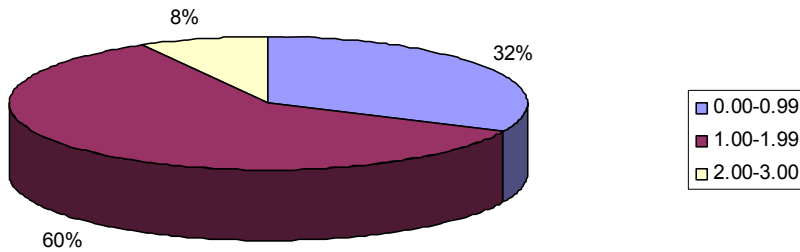


Gráfico 35. Gráficos que reflejan el porcentaje de casos con los resultados numéricos de bcl-2 incluidos en cada uno de los rangos, en queratoacantomas y carcinomas epidermoides.

En ambos casos predominan valores del índice de McClelland para Bcl-2 son bajos.

Queratoacantoma

Resultados inmunohistoquímicos de ciclina D1 en Queratoacantoma



Resultados inmunohistoquímicos de ciclina D1 en Carcinoma epidermoide

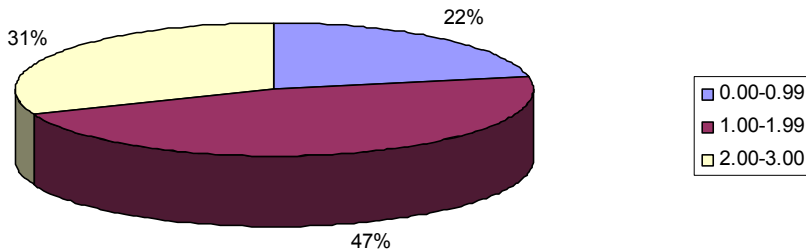


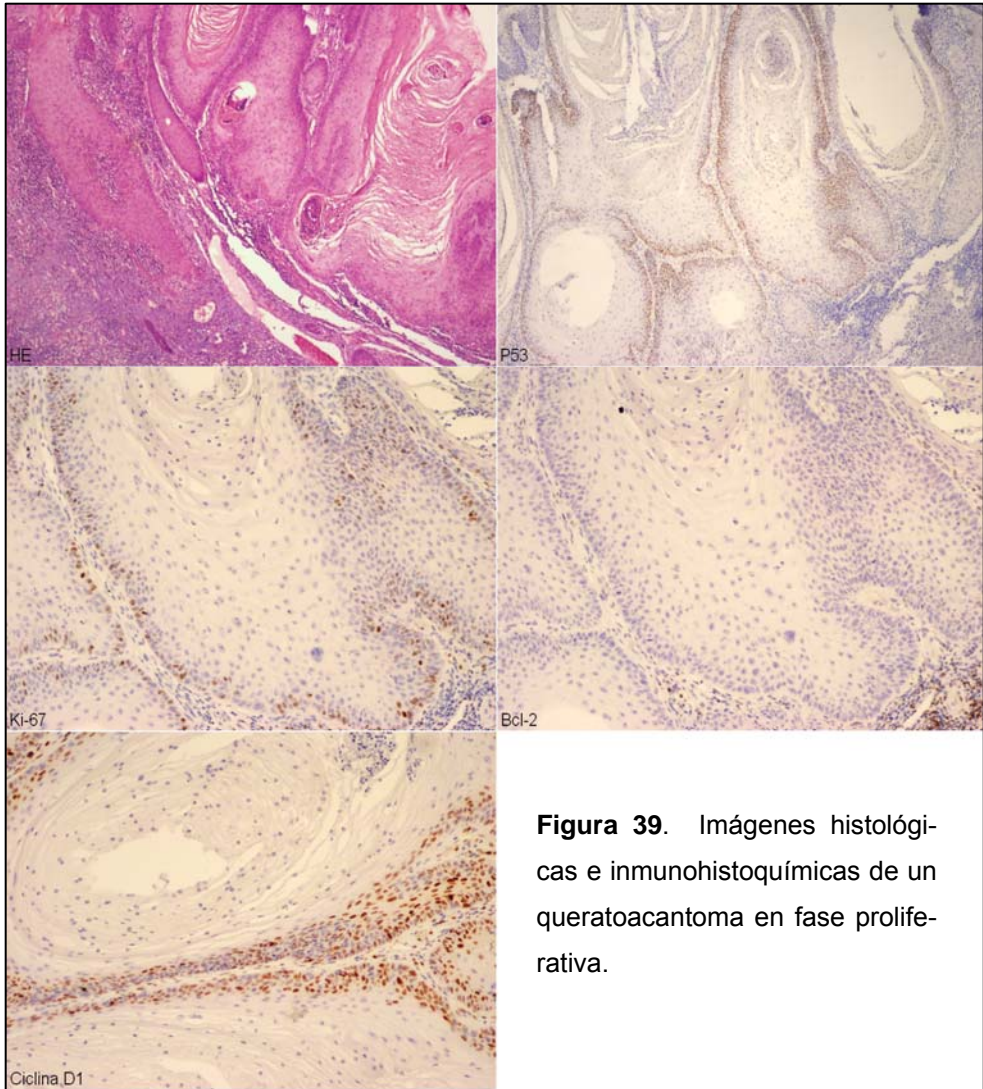
Gráfico 36. Gráficos que reflejan el porcentaje de casos con los resultados numéricos de Ciclina D1 incluidos en cada uno de los rangos en queratoacantoma y carcinoma epidermoide.

En el queratoacantoma predominan valores de índice de McClelland para ciclina D1 inferiores a 2, mientras que en el carcinoma epidermoide hasta un 31% de los tumores tienen un índice entre 2 y 3.

4.4.2. Imágenes histológicas de las técnicas inmunohistoquímicas

A continuación se reflejan fotografías microscópicas con técnica de hematoxilina-eosina y con las técnicas inmunohistoquímicas realizadas a cada caso en el siguiente orden de aparición: P53, Ki-67, Bcl-2 y Ciclina D1.

Resultados



Se observa un corte histológico con hematoxilina-eosina junto a las técnicas inmunohistoquímicas.

Se observa positividad moderada difusa, basal y parabasal para p53, focal, moderada y basal para Ki-67, negatividad para Bcl-2 y positividad intensa y difusa, basal y parabasal para Ciclina D1. 4x (imágenes de HE y p53) y 10x (resto de imágenes).

Queratoacantoma

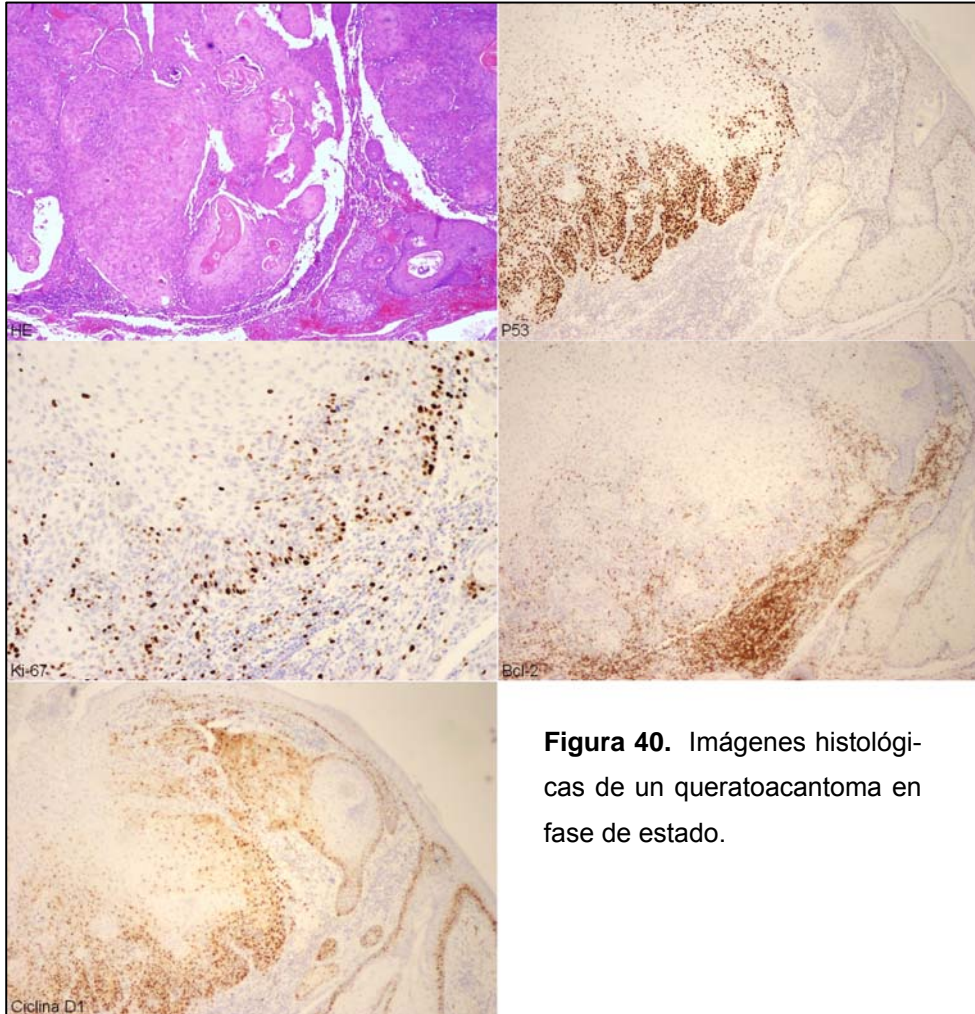


Figura 40. Imágenes histológicas de un queratoacantoma en fase de estado.

Se observa un corte histológico con hematoxilina-eosina junto a las técnicas inmunohistoquímicas.

Con la técnica de p53 observamos positividad intensa, difusa de predominio basal-parabasal, pero también presente en estratos superiores. Con Ki-67 observamos positividad moderada de predominio basal y para Bcl-2 observamos positividad débil y ocasional, de localización basal. Con la técnica de la Ciclina D1, observamos positividad intensa de distribución basal, parabasal y central. 4x (HE y p53), 10x (Ki-67) y 4x (resto de imágenes).

Resultados

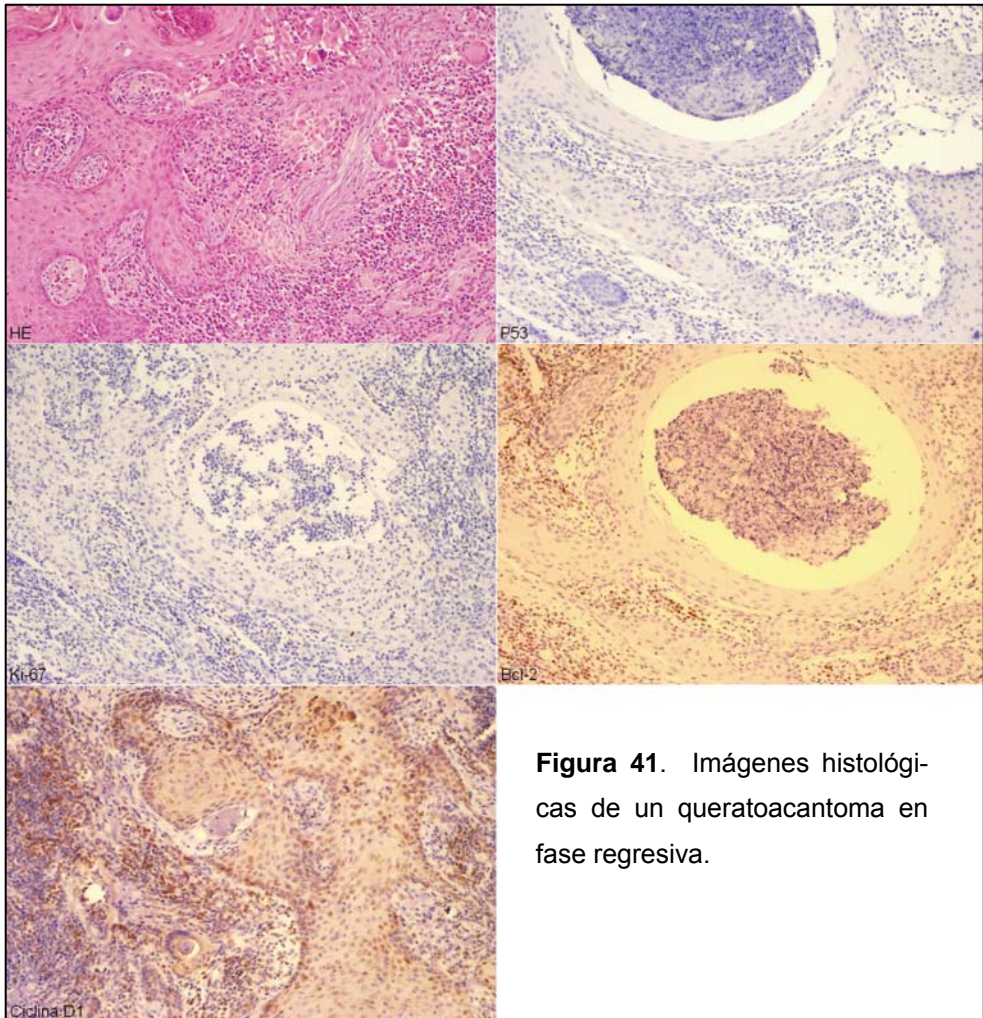


Figura 41. Imágenes histológicas de un queratoacantoma en fase regresiva.

Se observa un corte histológico con hematoxilina-eosina junto a las técnicas inmunohistoquímicas.

Con la técnica de p53 observamos positividad ocasional y débil, de distribución basal. Las técnicas Ki-67 y Bcl-2, son negativas. Con la técnica de la Cyclina D1, observamos positividad moderada en todas las capas del tumor. 10x.

Queratoacantoma

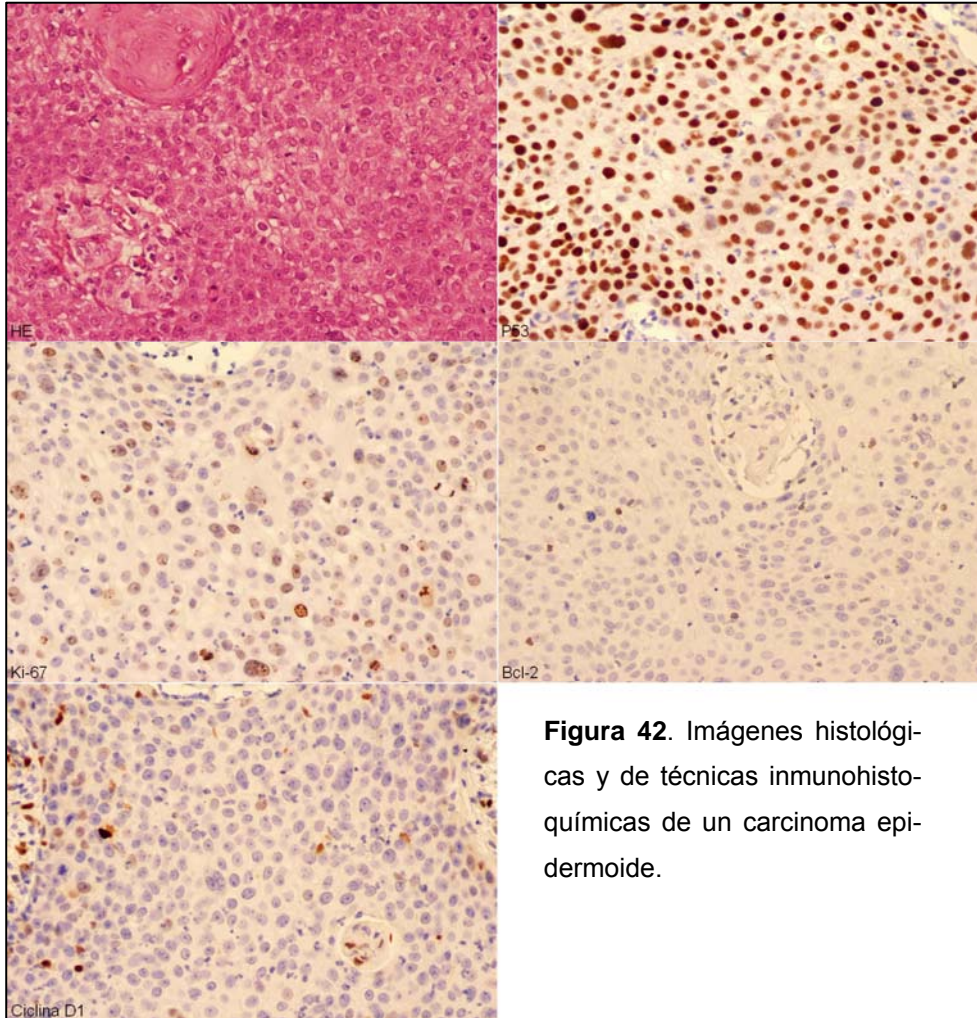


Figura 42. Imágenes histológicas y de técnicas inmunohistoquímicas de un carcinoma epidermoide.

Se observa un corte histológico con hematoxilina-eosina junto a las técnicas inmunohistoquímicas.

Se demuestra con el p53 positividad intensa y difusa en todo el espesor de la lesión. Con Ki-67 se advierte positividad leve-moderada en todo el espesor. La técnica del Bcl-2 no demuestra positividad y la Ciclina D1 muestra positividad leve de distribución aleatoria, 20x.

Resultados

4.4.3. Estudio estadístico de las técnicas inmunohistoquímicas

Para realizar el estudio estadístico se compararon las medias de los scores inmunohistoquímicos en carcinomas epidermoides y queratoacantomas, para cada uno de los marcadores, mediante la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

	Queratoacanto- ma n=25	Carcinoma epi- dermoide n=32	p
Bcl-2	0,04 ±0,0678	0,09 ±0,279	0,43
Ciclina D1	1,00 ±0,861	1,55 ±0,683	<0,001
Ki-67	0,32 ±0,288	0,97 ±0,697	<0,001
P53	0,33 ±0,387	0,89 ±0,876	0,11

Tabla 8. Tabla de comparaciones de la actividad inmunohistoquímica de los dos grupos para los cuatro genes estudiados (media ± desviación típica).

Los resultados muestran que los carcinomas epidermoides tuvieron una expresión superior que los queratoacantomas en Ciclina D1 ($p < 0,001$) y Ki-67 ($p < 0,001$) pero no en Bcl-2 ($p = 0,43$) ni en p53 ($p = 0,11$).

Además se compararon las medias de los scores inmunohistoquímicos en carcinomas epidermoides y queratoacantomas, separando los queratoacantomas según la fase en la que se encontraban para cada uno de los marcadores, mediante la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

	Queratoacanto- ma fase proliferativa n=9	Carcinoma epi- dermoide n=32	p
Bcl-2	0,05 ±0,094	0,09 ±0,279	0,376
Ciclina D1	0,82 ±0,47	1,55 ±0,683	0,005
Ki-67	0,34 ±0,26	0,97 ±0,697	0,009
P53	0,34 ±0,37	0,89 ±0,876	0,29

Tabla 9. Tabla de comparaciones de la actividad inmunohistoquímica de los grupos queratoacantoma fase proliferativa y carcinoma epidermoide para los cuatro genes estudiados (media ± desviación típica)..

Queratoacantoma

	Queratoacantoma fase estado n=12	Carcinoma epi- dermoide n=32	p
Bcl-2	0,03 ±0,056	0,09 ±0,279	0,89
Ciclina D1	1,32 ±0,41	1,55 ±0,683	0,225
Ki-67	0,32 ±0,351	0,97 ±0,697	0,001
P53	0,35 ±0,458	0,89 ±0,876	0,2

Tabla 10. Tabla de comparaciones de la actividad inmunohistoquímica de los grupos queratoacantoma fase estado y carcinoma epidermoide para los cuatro genes estudiados (media ± desviación típica).

	Queratoacantoma fase regresiva n=4	Carcinoma epi- dermoide n=32	p
Bcl-2	0,03 ±0,032	0,09 ±0,279	0,42
Ciclina D1	0,41 ±0,21	1,55 ±0,683	0,004
Ki-67	0,207 ±0,057	0,97 ±0,697	0,013
P53	0,22 ±0,16	0,89 ±0,876	0,363

Tabla 11. Tabla de comparaciones de la actividad inmunohistoquímica de los grupos queratoacantoma fase regresiva y carcinoma epidermoide para los cuatro genes estudiados (media ± desviación típica).

Los resultados muestran que los carcinomas epidermoides tuvieron una expresión superior que los queratoacantomas en fase proliferativa en Ciclina D1 ($p= 0,005$) y Ki-67 ($p= 0,009$) pero no en Bcl-2 ($p= 0,376$) ni en p53 ($p= 0,29$). En la fase de estado se observa que los carcinomas epidermoides tuvieron mayor expresión en ki-67 ($p=0,001$), pero no con el resto de marcadores. Bcl-2 ($p=0,89$), ciclina D1 ($p=0,225$) y p53 ($p=0,2$).

En la fase regresiva se observó que los carcinomas epidermoides mostraron expresión superior para Ciclina D1 ($p=0,004$) y para Ki-67 ($p=0,013$), pero no para bcl-2 ($p=0,42$) ni para p53 ($p=0,363$).

Resultados

Se intento estudiar si existía relación entre las fase evolutiva en la que se encuentra el queratoacantoma y la expresión de Ciclina D1 y Ki-67. Realizando el estudio estadístico se observó que la única significativa era la Ciclina D1.

Fase evolutiva	Ciclina D1
Proliferativa	0,83 ±0,476
Estado	1,32 ±0,412
Regresiva	0,41 ±0,218

Tabla 12. Descripción de las medias y desviaciones típicas del resultado de la técnica inmunohistoquímica de la Ciclina D1 en cada una de las fases de los queratoacantomas.

Fase estado vs. fase proliferativa: $p= 0,082$

Fase estado vs. fase regresiva: $p= 0,001$

Fase proliferativa vs. fase regresiva: $p= 0,20$

La relación entre la fase evolutiva en la que se encuentra el queratoacantoma y los resultados de las pruebas de inmunohistoquímica se contrastó con la prueba de Kruskal-Wallis y para comparar cada dos fases la prueba de Mann-Whitney.

Los resultados sugieren que las medidas de Ciclina D1 pueden diferenciar las fases de estado y regresiva ($p= 0,001$).

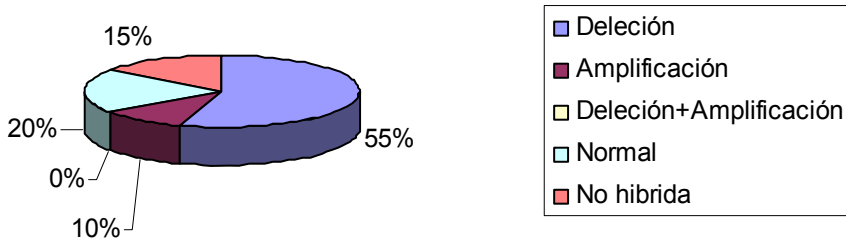
4.5. Resultados de las técnicas de citogenética molecular

Se obtuvieron muestras de 40 biopsias, 20 queratoacantomas y 20 carcinomas epidermoides, a los que se les realizó un estudio citogenético con la técnica FISH para determinar la ganancias y pérdidas de los genes p16, p53 y EGFR (cromosoma 7). Los datos de los resultados en los queratoacantomas y los carcinomas epidermoides se muestran en las tablas del anexo 3.

Queratoacantoma

4.5.1. Resultados numéricos de las técnicas de citogenética molecular

Resultados de citogenética molecular para p53 en Queratoacantoma



Resultados de citogenética molecular para p53 en Carcinoma epidermoide

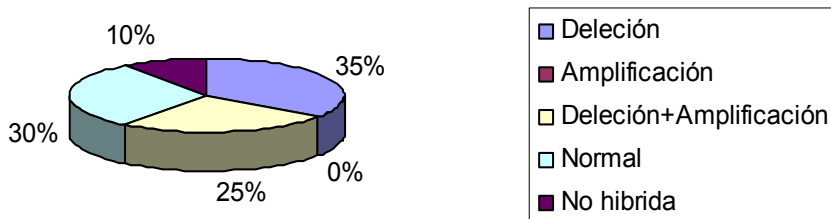


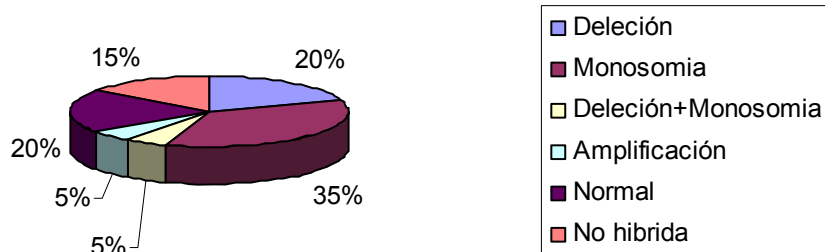
Gráfico 37. Gráficos que reflejan los resultados de FISH del Gen p53 en los queratoacantomas y carcinomas epidermoides.

Entre los queratoacantomas, 3 casos no hibridaron, en 11 casos se observaron deleciones, con los porcentajes que se reflejan en la tabla 1 del anexo 3, oscilando del 20% al 60%, en 2 casos se observaron amplificaciones y 4 casos fueron normales.

En los carcinomas epidermoides 2 casos no hibridaron, en 12 casos se observaron deleciones, con los porcentajes que se reflejan en la tabla 2 del anexo 3, oscilando su porcentaje de un 15-50% de las células, en 5 de ellos se observó además amplificación del gen, oscilando desde un 10-20% de las células tumorales y seis de los casos fueron normales.

Resultados

Resultados de citogenética molecular para p16 en Queratoacantoma



Resultados de citogenética molecular para p16 en Carcinoma epidermoide

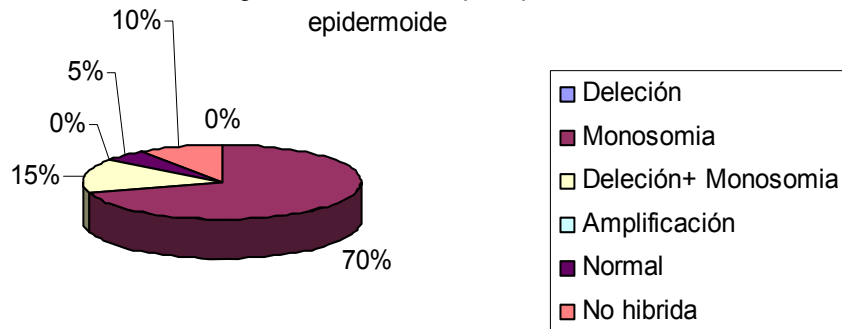


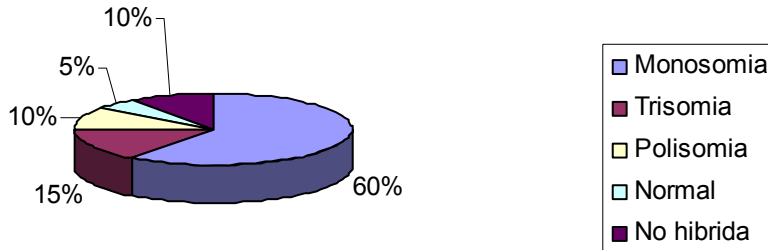
Gráfico 38. Gráficos que reflejan los resultados de FISH del Gen p16 en los queratoacantomas y carcinomas epidermoides.

Entre los queratoacantomas, 3 casos no hibridaron, en 5 casos se observaron deleciones, con los porcentajes que se reflejan en la tabla 1 del anexo 3, oscilando de 20% y 50%, en 8 casos se observó monosomía, oscilando los porcentajes de 30% y 50%, uno de los casos coincidió con un caso de deleción. Además en un caso se observó amplificación múltiple y 4 casos fueron normales.

En los carcinomas epidermoides, 2 casos no hibridaron, en 17 casos se observó monosomía con porcentajes que oscilan de 25% y 50%, datos que se reflejan en la tabla 2 del anexo 3, se observó deleción en 3 casos, todos ellos presentaban también monosomías, el porcentaje de deleción osciló entre 20% y 33%. Un caso fue normal.

Queratoacantoma

Resultados de citogenética molecular para EGFR/cromosoma 7 en Queratoacantoma



Resultados de citogenética molecular para EGFR/cromosoma 7 en Carcinoma epidermoide

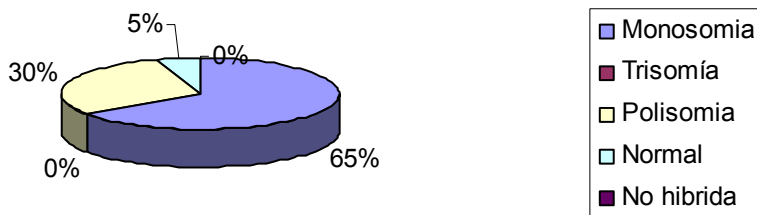


Gráfico 39. Gráficos que reflejan los resultados de FISH del gen EGFR del cromosoma 7 en los queratoacantomas y carcinomas epidermoides.

Entre los queratoacantomas 2 casos no hibridaron, en 12 casos se observó monosomía del cromosoma 7, oscilando los porcentajes entre 15% y 70%, tres casos mostraron trisomía, con porcentajes entre 25% y 33%, dos casos demostraron polisomía y otro caso fue normal.

Todos los carcinomas epidermoides hibridaron. En 17 casos se observó monosomía del cromosoma 7, con porcentajes que oscilaron entre 23% y 68%. Cuatro de ellos presentaron también trisomía oscilando entre el 6% y 32%. Dos casos mostraron polisomía y un caso fue normal.

Resultados

4.5.2. Imágenes microscópicas de las técnicas de citogenética molecular

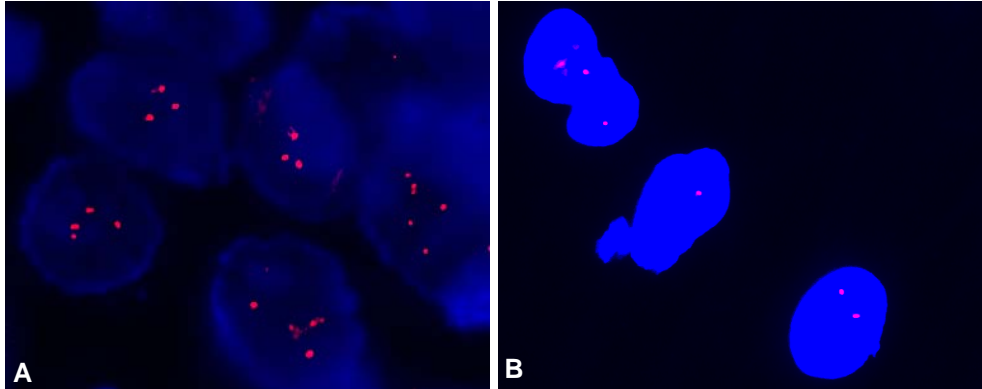


Figura 43. Imágenes de FISH del gen p53 realizado en 2 casos diferentes. En la imagen A observamos 3 y 4 señales del gen, así como ampliaciones múltiples. En la imagen B se observan núcleos normales (2 señales) así como núcleos con delección del gen p53.

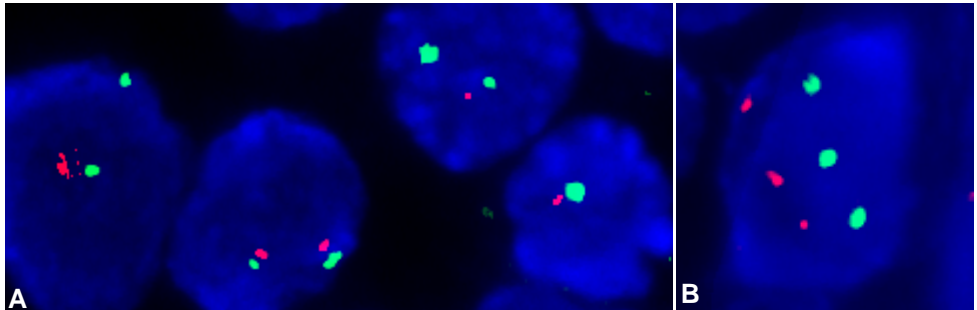


Figura 44. Imágenes de FISH del gen p16. En la imagen A observamos 1 núcleo normal (2 señales verdes y 2 rojas), 1 núcleo con monosomía y 2 núcleos con delecciones del gen p16. En la imagen B observamos un núcleo con ampliación del gen p16 (trisomía 9).

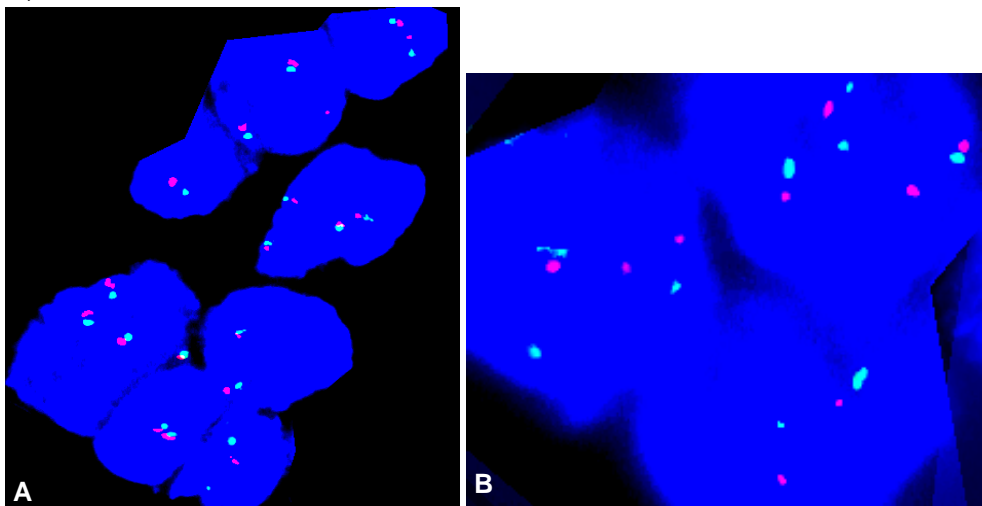


Figura 45. Imágenes de FISH del gen EGFR/cromosoma 7. EN la imagen A observamos núcleos normales, así como con delecciones y monosomías. En la imagen B observamos 1 núcleo normal y 2 núcleos con ampliaciones .

Queratoacantoma

4.5.3. Estudio estadístico de las técnicas de citogenética molecular

Dado que no en todos los casos observamos el mismo tipo de alteraciones, hemos seguido los siguientes criterios de clasificación de las alteraciones para poder llevar a cabo las comparaciones estadísticas:

Para el gen p53 hemos tenido en cuenta si los casos a estudio presentaban delección con o sin amplificación, frente a un grupo normal.

Para el gen p16 hemos realizado dos estudios estadísticos: por un lado se han seleccionado aquellos casos con algún tipo de alteración, incluyendo en este grupo las monosomías y las delecciones frente a un grupo normal. Por otro lado también se estudió la presencia de monosomía frente a un grupo normal.

Para el caso gen EGFR del cromosoma 7, ya que hay variación de resultados, tales como monosomía, trisomía, tetrasomía o normal, hemos agrupado en alteraciones o normal, considerando en el grupo de alteraciones las monosomías, trisomías y tetrasomías.

Hemos tratado como casos nulos aquellos en los que faltaba el resultado de alguna técnica, porque no hibridaba.

	Queratoacantoma n=20	Carcinoma epi- dermoide n=20	p
P53 (delección +/- Amplificación)	23,18±25,325	24,41±21,351	0,884
P16 (delección y/o monosomía)	27,17±23,55	44,28±16,08	0,052
P16 (monosomía)	22,75±21,48	39,50±13,435	0,036
Cr 7 /EGFR (sumatorio altera- ciones)	34,67±18,426	50,89±11,945	0,014
Cr 7 /EGFR (sumatorio triso- mía + tetrasomía)	11,75±20,392	8,16±14,147	1,00

Tabla 13. Tabla que muestra los resultados de la media y desviación típica en cada uno de los tumores y el valor p, en el estudio de técnicas de citogenética.

Resultados

Para todos los genes hemos considerado como variable dependiente la presencia de las alteraciones en porcentajes descritas en cada gen. Se compararon las medias de estas alteraciones para los grupos carcinoma epidermoide y queratoacantoma, utilizando el test no paramétrico de U de Mann-Whitney.

Los resultados sugieren que los carcinomas epidermoides tienen, con respecto a los queratoacantomas, mayor porcentaje de alteraciones en p16 ($p=0,052$), considerando como alteraciones tanto monosomías como deleciones. Además si tenemos en cuenta sólo el porcentaje de monosomías, la diferencia entre los dos tumores es más significativa ($p=0,036$). En el estudio del gen EGFR del cromosoma 7, si se considera el sumatorio de alteraciones, siendo estas monosomías, trisomías o tetrasomías del cromosoma 7, existe diferencias significativas entre los dos tumores ($p=0,014$). Por otro lado no se observan diferencias en el EGFR/cromosoma 7 cuando solo se consideran las trisomias y tetrasomias, frente a normal o monosomia ($p=1,00$). No se ha podido demostrar diferencias en p53 ($p=0,884$).

DISCUSIÓN

Discusión

5.1. Discusión de parámetros epidemiológicos y clínicos

5.1.1. Edad

La edad del paciente, al diagnóstico de la lesión, en nuestra revisión oscila de 27 a 97 años con una media de edad de 67,03 años y una desviación típica de 14,23 años. Esta edad media concuerda con lo publicado en la literatura por la mayoría de los autores en diferentes poblaciones (Chuang TY et al, 1993²⁸; Karaa y Khachemoune, 2007⁹⁷). La incidencia aumenta con la edad.

En nuestra serie se han diagnosticado queratoacantomas en pacientes jóvenes, a la edad de 27 años. Sólo en un 4% de los casos revisados la edad de presentación fue antes de los 40 años. Este hecho aunque inusual, se ha observado en otros casos, incluso en niños, aunque las publicaciones refieren que es poco frecuente en menores de 20 años (Buescher L et al, 1991¹⁸).

5.1.2. Sexo

Atendiendo al sexo, hemos observado una relación de 1,24:1, sexo masculino/femenino (Gráfico 2). Este discreto predominio de prevalencia en varones está de acuerdo con los resultados de la mayoría de los autores (Chuang TY et al, 1993²⁸; Karaa y Khachemoune, 2007⁹⁷).

5.1.3. Localización de la lesión

Más de la mitad de los casos estudiados, un 53%, se localizaron en la región cabeza y cuello, que es también la localización predominante en otras series publicadas (Rank BK et al, 1979¹⁴⁶; Leibovitch I et al, 2005¹¹⁰). De este porcentaje, los casos localizados en cabeza representan el 48% de los mismos y en cuello aparecen un 5% de los casos. Las regiones más frecuentes de localización en la cara son mejilla y nariz (Gráfico 4), similar a la literatura. En un caso el tumor se localizaba en el limbo-esclerocorneal, que se refiere en la literatura como una localización inusual (Friedman RP et al, 1965⁵²). Con referencia a la localización en los labios, en la literatura se destaca como zona frecuente de aparición de queratoacantomas el labio inferior (Griffiths RW, 2004⁶⁸; Schwartz RA, 2004¹⁶⁵; Ramos LM et al, 2009¹⁴³) y en nuestra serie encontramos casi tantos casos en labio inferior como superior, con una relación 1,2: 1 respectivamente.

Queratoacantoma

Otra localización frecuentemente descrita es en las manos. En nuestra serie el 24% de los casos se localizaron en miembros superiores y de estos un 12,72% en manos.

Aunque no son muchos los casos debemos destacar la localización de las lesiones en zonas no fotoexpuestas generalmente, tales como tórax y miembros inferiores, que representan en nuestra serie un 0,06 y 0,003% del total de casos.

5.1.4. Tiempo de evolución

Tanto en los artículos como en los libros revisados refieren como el tiempo de crecimiento de uno a dos meses, para luego regresar en tres a seis meses, alcanzando un tamaño definitivo en 6-8 semanas (Weedon D, 2001¹⁹⁶). Algún artículo refiere que la lesión puede persistir hasta un año o más sin regresar (Ghadially FN, 1987⁵⁴).

Tal y como se muestra en nuestros resultados (Gráfico 5), el tiempo de evolución se conoce en un número limitado de casos (35%). El tiempo de evolución oscila desde 15 días a 36 meses, con una media de 4,19 meses y una desviación típica de 6,039.

Este hecho es difícil de valorar en nuestra serie, porque no sabemos si en el momento del diagnóstico la lesión lleva tiempo ya en su tamaño máximo o acaba de llegar a él. Por ello no debemos superponer tiempo de evolución a tiempo de crecimiento, porque no disponemos de este último dato en la serie de casos revisada.

5.1.5. Diagnóstico de sospecha

El diagnóstico de sospecha es queratoacantoma en casi la mitad de los casos revisados (48%), pero debe tenerse en cuenta, desde el punto de vista clínico, y según en la fase en la que se vea, que se confunde con facilidad con otras lesiones. Lo más frecuente es que se plantee el diagnóstico diferencial con el carcinoma epidermoide o con el carcinoma basocelular, pero también se confunde con patología benigna o tumores muy agresivos. En nuestro estudio, los diagnósticos clínicos de sospecha, diferentes a queratoacantoma, más frecuentemente planteados fueron carcinoma basocelular, epitelioma (sin especificar), carcinoma epidermoide o cuerno cutáneo.

Discusión

5.1.6. Variantes especiales de queratoacantomas

5.1.6.1. Queratoacantoma gigante

Algunos autores refieren que este tipo de queratoacantoma se asocia a pacientes que tienen una alteración de la inmunidad celular o humoral, y por ello son también los que con más frecuencia recurren y metastatizan (Piscioli et al, 1984¹³⁹).

En nuestra revisión hemos encontrado 13 queratoacantomas de más de tres centímetros, por lo tanto deben considerarse queratoacantomas gigantes, representando un 5% de los queratoacantomas estudiados.

No hemos revisado si estos pacientes presentaban algún trastorno de la inmunidad.

5.1.6.2. Queratoacantomas multinodular o centrífugo marginado

Como ya hemos referido en la introducción, el queratoacantoma multinodular es aquel que se caracteriza por múltiples nódulos en la periferia de un tumor de crecimiento expansivo y progresivo con cicatriz central.

Esta variante de queratoacantoma no se resuelve espontáneamente y se asocia a destrucción tisular importante. Por ello precisa un tratamiento agresivo (Eliezri y Libow, 1988⁴³).

Tras revisar la historia de cada caso, no hay referencias de que se encontraran queratoacantomas de esta variante especial en nuestra serie.

5.1.6.3. Queratoacantomas subungueales

Esta localización del queratoacantoma es infrecuente, pero importante conocer que existe, ya que puede erosionar el hueso y hacer pensar al dermatólogo y al patólogo, que se trata de una entidad más agresiva (Macaulay, 1976¹¹⁵; Cramer, 1981³⁷; Keeney et al, 1988⁹⁹).

Al igual que con la variante anterior, no se han encontrado casos de queratoacantomas con esta localización en nuestra serie.

5.1.6.4. Queratoacantomas múltiples

Los 278 queratoacantomas revisados correspondían a 275 pacientes, por lo tanto tres pacientes (dos varones y una mujer) tenían dos queratoacantomas al mismo tiempo, localizados en dorso de mano y mismo brazo en uno de los

Queratoacantoma

casos, ala nasal y frente en otro caso y dos queratoacantomas en el antebrazo derecho, uno proximal y otro distal, en el tercer paciente.

Los queratoacantomas múltiples son mucho menos frecuentes que los queratoacantomas solitarios (Jolly et al, 1966⁹²; Tarnowski, 1966¹⁸⁷; Winkelmann and Brown, 1968¹⁹⁹; Ferguson-Smith et al, 1971⁴⁷; Schwartz et al, 1980¹⁶⁶; Sohn et al, 1980¹⁷⁵; Benoldi and Alinovi, 1984¹⁴). Como ya se indica en la introducción dentro de los queratoacantomas múltiples existe un tipo limitado a un lado o zona del cuerpo (Reid y Cheesbrough, 1978¹⁴⁸; Higuchi et al, 1990⁷⁷). Nuestros 3 casos tienen esas características clínicas.

Algunos autores refieren que la presencia de queratoacantomas múltiples puede estar relacionado con un trastorno de la inmunidad (Claudy y Thivolet, 1975²⁹).

5.1.6.5. Queratoacantomas de mucosas

Los queratoacantomas de mucosas se encuentran predominantemente en la mucosa oral y el margen anal (Freedman PD et al, 1979⁵⁰; Janette et al, 1996⁸⁹; Maruani A et al, 2004¹¹⁷) pero hay algunos casos en la bibliografía de queratoacantomas conjuntivales (Perdigao FB et al, 2004¹³⁵), vulvares (Gilbey S, 1997⁵⁸) o peneanos (Tkach JR, 1979¹⁸⁸).

En la serie de casos revisada hemos encontrado un queratoacantoma en el limbo esclerocorneal.

5.1.7. Tamaño de la lesión

El tamaño de la lesión se conoce en 254 casos, y oscila de 0,3 cm a 7 cm, con una media de 1,26 cm y una desviación típica de 0,82. En la literatura se refiere que en la fase proliferativa la lesión suele llegar hasta 2,5 cm de diámetro (Karaa y Khachemoune, 2007⁹⁷). Como ya hemos comentado existe una variante de queratoacantoma, llamado queratoacantoma gigante, considerándose como tal aquel que mide más de 3 cm.

5.2. Discusión de parámetros histológicos

5.2.1. Crecimiento del tumor

En la literatura se describe el queratoacantoma como lesiones de crecimiento exofítico y endofítico, que se manifiestan como una masa epidérmica in-

Discusión

vaginada en dermis, crateriforme, constituida por epitelio malpighiano queratinizante, bien diferenciado a los lados del cráter (Weedon D, 2001¹⁹⁶).

En nuestra revisión esto es lo que observamos en todos los casos, excepto en uno, donde observamos un crecimiento endofítico del tumor.

Un dato morfológico interesante de los queratoacantomas es el remarcamiento de los bordes de la lesión, que se solapan con el cráter central, con lo que la lesión adopta una apariencia simétrica (Weedon D, 2001¹⁹⁶).

En nuestra revisión la lesión es simétrica en 47 casos, aunque solo se observan labios epiteliales periféricos en 37 de ellos.

El contenido del cráter fue tanto material ortoqueratósico, como paraqueratósico, encontrándose detritus celulares e incluso gérmenes saprófitos en algunos de los casos. Clásicamente se dice que el patrón de queratinización en los queratoacantomas es ortoqueratosis con capa granulosa, mientras que en los carcinomas epidermoides es paraqueratósica. En nuestra revisión encontramos 15 casos con ortoqueratosis y en 47 casos paraqueratosis, coincidiendo ambos tipo de queratinización en algunos de los tumores. Esto contrasta con lo descrito en la literatura hasta la fecha.

Además en algunos casos (8/50), se observó ulceración epidérmica, hecho que se asocia más frecuentemente a los carcinomas epidermoides (Putti et al, 2004¹⁴²).

5.2.2. Origen de la lesión

Se han realizado estudios observacionales y experimentales, donde sugieren que el queratoacantoma surge de la vaina externa del infundíbulo folicular, ya que el folículo piloso tiene también ciclos que comprenden fases de crecimiento (anagen), transición (catagen) y regresión o pérdida (telogen) y el queratoacantoma remeda estos ciclos (Ghadially, 1961⁵⁶). Estudios inmunohistoquímicos corroboran la similitud entre el queratoacantoma y la vaina externa del infundíbulo. De esta manera han demostrado positividad inmunohistoquímica para la involucrina y para citoqueratina 1 y 10 (Ichikawa et al, 2004⁸⁴). Este hecho se refuerza además porque el queratoacantoma surge con más frecuencia en áreas pilosas cutáneas (Schwartz RA, 2004¹⁶⁵).

En la revisión realizada, el queratoacantomas surge de una invaginación epidérmica en 42 casos, siendo imposible precisarlo en 8 casos, bien por las

Queratoacantoma

características de la muestra o por el tumor en sí. En ninguno de los casos hemos encontrado relación con un folículo piloso, hecho frecuentemente asociado en la literatura al desarrollo del queratoacantoma.

5.2.3. Características de los queratinocitos proliferantes

Clásicamente se dice que las células epiteliales que constituyen el queratoacantoma tienen un citoplasma claramente eosinófilo y conforme maduran hacia el interior del epitelio escamoso se van haciendo más grandes (Weedon D, 2001¹⁹⁶).

Hechos similares a los descritos en la literatura hemos encontrado en nuestra revisión de casos. Generalmente los queratinocitos periféricos son más basófilos y de citoplasma más pequeño, mientras que los queratinocitos centrales son más eosinófilos y de aspecto esmerilado. Esto varía según la fase en la que se encuentre el queratoacantoma. Es más evidente en la fase de estado, y hay menos células de este tipo en la fase proliferativa de la lesión. En la fase regresiva se encuentran las células de la base del cráter queratinizadas, y luego tienden a desaparecer.

5.2.4. Atipia nuclear

Se ha valorado la importancia de la atipia celular y nuclear en los queratoacantomas y algunos autores sugieren que el presentar este hecho morfológico es indicativo de transformación maligna y apoya la hipótesis de que estos tumores evolucionen a carcinomas epidermoides, preferentemente en localizaciones foto-expuestas y en pacientes mayores (Strieth et al, 2002¹⁸⁰). De hecho autores como Sanchez-Yus, 2000¹⁶², proponen el término de queratoacantoma atípico, como aquel que presenta atipia y por ello tiene mayor riesgo de malignizar. Además se ha relacionado a aquellos queratoacantomas con atipia como los que tienen más vascularización, por lo que tienen más riesgo de malignizar (Strieth et al, 2002¹⁸⁰).

La atipia nuclear en los casos revisados es predominantemente leve (29 /50 casos), con menos frecuencia moderada (17/50 casos) e intensa en pocos casos (4/50 casos). Coincide que los casos con intensa atipia están en fase proliferativa y los casos en fase regresiva tienen generalmente atipia leve.

Nosotros no estamos de acuerdo con la hipótesis de Strieth, ya que muchos queratoacantomas en fase proliferativa muestran atipia intensa, y no nos

Discusión

parece un criterio que indique malignización, aunque es algo que no podremos comprobar debido a que la lesión se ha extirpado. En cualquier caso no hemos encontrado signos de invasión vascular o perineural que puedan hacer pensar que la lesión sea agresiva y se esté convirtiendo en un carcinoma epidermoide.

En ocasiones el queratoacantoma incipiente muestra más atipia que algunos carcinomas epidermoides (Kirkham N, 1999¹⁰²).

5.2.5. Actividad mitótica

Clásicamente en la bibliografía consultada refieren que los queratoacantomas en fase proliferativa pueden mostrar atipia citológica y figuras de mitosis (Patterson et al, 2006¹³²; Kirkham N, 1999¹⁰²) e incluso atípicas (Giltman LI, 1981⁵⁹,1995⁶⁰). Aún así su frecuencia es baja y la distribución es diferente a los carcinomas epidermoides, lo cual permite diferenciarlos de los mismos.

En nuestra revisión, la actividad mitótica se clasifica en leve, considerando como tal cuando se observan 0-5 mitosis/10 campos de gran aumento (objetivo 40x) (CGA), moderada cuando se observan entre 6-10 mitosis/10 CGA e intensa cuando se observan más de 10 mitosis/10 CGA.

De esta manera hemos encontrado 9/50 tumores con actividad mitótica leve, 22/50 tumores como moderada actividad mitótica y 19/50 casos de tumores con intensa actividad mitótica. En 4 casos se observan figuras de mitosis típicas y atípicas. De estos, tres de los queratoacantomas se encontraban en fase proliferativa y uno en fase de estado. En el resto de los casos las mitosis eran típicas.

5.2.6. Infiltrado inflamatorio:

En el tejido conectivo dérmico subyacente a la lesión se observa infiltrado inflamatorio mixto, a veces intenso, que puede incluir muchos eosinófilos y neutrófilos. Es por esto, por lo que algunos autores han sugerido la presencia de eosinófilos, como uno de los criterios para diferenciar el queratoacantoma del carcinoma epidermoide (Lowe et al, 1984¹¹³). Aún así, en general predomina el componente linfocitario. Suele adoptar un patrón liquenoide. La presencia de células plasmáticas es rara en el queratoacantoma. Por lo tanto si encontramos abundantes células plasmáticas en una lesión que nos plantee el diagnóstico diferencial, este hecho nos inclina más a que se trate de un carcinoma epidermoide que un queratoacantoma (Mandrell et al, 2009¹¹⁶).

Queratoacantoma

El infiltrado inflamatorio dérmico puede extenderse al interior de la lesión y formar pequeños abscesos, característicos de este tumor (Weedon D, 2001¹⁹⁶).

En nuestra revisión 44 casos presentan abscesos intraepiteliales en variable proporción y la intensidad del infiltrado inflamatorio es predominantemente leve o moderada. Escasos queratoacantomas de los revisados (10/50) tienen infiltrado inflamatorio intenso (Gráfico 25). En nuestra serie no predomina el infiltrado polinuclear neutrófilo que describe la bibliografía. En su lugar presenta un predominio linfocitario, observándose sólo en algunos casos predominio neutrofílico con eosinófilos o células plasmáticas. Igualmente son poco frecuente los casos en los que se observan macrófagos y células gigantes multinucleadas y suele coincidir con los casos de queratoacantoma en fase regresiva. Estas últimas intentan fagocitar el material queratínico y las células apoptóticas del cráter del tumor.

5.2.7. Desmoplasia en la base

Por lo general se descubre escasa desmoplasia del estroma tumoral. Esto permite diferenciar este tumor de los carcinomas epidermoides, en los que el estroma presenta variable grado de desmoplasia.

En los queratoacantomas en fase regresiva o fases tardías si puede haber cierto grado de desmoplasia (Blessing K et al, 1994¹⁵).

Este hecho lo corroboramos en la revisión de casos realizada. Casi todos los casos con fibrosis intensa y acompañada de tejido de granulación se corresponden con queratoacantomas en fase regresiva o en evolución de la fase de estado a la fase regresiva.

5.2.8. Superación del nivel de glándulas ecrinas

En general la superación del nivel de las glándulas ecrinas es un hecho que se asocia más con el carcinoma epidermoide que con el queratoacantoma (Maruani et al, 2004¹¹⁷).

En nuestra revisión en 20 casos de 50 estudiados existe superación del nivel de las glándulas ecrinas.

No existen diferencias en función de la fase en la que se encuentre el queratoacantoma, de manera que observamos este hecho en las 3 fases. Observamos un predominio en la fase de estado (11 casos), seguido de la fase regresiva

Discusión

(6 casos) y la proliferativa (3 casos). Por tanto, no observamos ninguna relación entre la fase y la superación de las glándulas ecrinas.

Nos llama la atención que algunos autores nombran este hecho como algo no propio de la fase de estado (Kirkham N, 1999¹⁰²). Es justo lo contrario a lo que observamos nosotros, donde la mayoría de los casos son en fase de estado, aunque tenemos que considerar el hecho de que una buena parte de nuestros casos se encuentran en esta fase.

5.2.9. Material elástico atrapado

En la bibliografía revisada hay diferentes artículos que tratan este hecho característico de los queratoacantomas (Jordan et al, 1991⁹³; Ohashi et al, 2004¹²⁷). Sin embargo, no se conocía aún con exactitud el mecanismo de transporte de las fibras elásticas. En artículos de los últimos años, como el publicado por Ohashi en 2004, se intenta estudiar y explicar este mecanismo de eliminación de las fibras elásticas durante el proceso de pseudoinvasión del queratoacantoma, en la fase proliferativa. Dicho proceso requiere destrucción mediante las metaloproteasas de la dermis (MMP-1, MMP-2, MMP-9 y TIMP-2) de las fibras de colágeno, pero no de las fibras elásticas. Estas quedan libres y las células tumorales las engloban, entre los desmosomas. Las células del queratoacantoma demuestran una inmunotinción fuerte para MMP-1, lo que sugiere que juega un papel crucial en la degradación del colágeno. Las fibras de colágeno son fagocitadas y degradadas por las células del queratoacantoma y desaparecen cuando las células alcanzan la capa córnea. Por lo tanto las células del queratoacantoma toman las fibras elásticas que dejan libres las fibras de colágeno, las transportan junto a la proliferación y queratinización de esas células, y eventualmente las eliminan a través del cráter queratósico de la lesión. Por ello, la eliminación transepitelial de las fibras elásticas es un evento bastante específico de los queratoacantomas.

En los casos revisados en la literatura, este hecho tan característico de los queratoacantomas, no es un buen criterio para diferenciarlo del carcinoma epidermoide. En un primer intento se estudio este hecho junto a la presencia de glucógeno intracitoplasmático (Ellis GL, 1983⁴⁴). Se estudiaron 31 queratoacantomas y 28 carcinomas epidermoides. Los resultados no fueron significativos. Posteriormente, Cribier, en 1999, estudió la eliminación transepitelial de las fibras elásticas junto con otros parámetros tales como pleomorfismo/anaplasia,

Queratoacantoma

mitosis, ulceración, labios epiteliales periféricos, delimitación tumor-estroma, abscesos intraepiteliales, paraqueratoosis, disqueratosis, o crecimiento lateral más que profundo, en 296 tumores en total. Ni los criterios clásicos para el diagnóstico diferencial del carcinoma epidermoide con el queratoacantoma (labios epiteliales periféricos y delimitación basal a favor del queratoacantoma o ulceración, mitosis y pleomorfismo a favor del carcinoma epidermoide), sirven para diferenciar los 2 tumores. Menos aún el resto de los criterios histológicos entre los que se encuentra la presencia de fibras elásticas intraepiteliales (Cribier et al, 1999³⁸).

En nuestra revisión, en 41 de los 50 queratoacantomas revisados histológicamente, observamos material elástico atrapado. La intensidad de material elástico atrapado es variable, siendo intensa en 16 casos, moderada en 17 casos y leve en 8 casos.

5.2.10. Fenómenos de queratinización en el queratoacantoma

Los fenómenos de queratinización en los queratoacantomas pueden ser en dos formas. Bien como queratinización individual con presencia de disqueratocitos en la lesión o bien con la formación de globos córneos. Ya en la fase proliferativa pueden observarse células disqueratóticas. En la fase de estado, la queratinización es considerable, de modo que en las proliferaciones epidérmicas se aprecia una delgada capa formada por uno o dos estratos de células eosinófilas vítreas, con muchas perlas córneas, en su mayoría con queratinización completa en el centro. En la fase regresiva cesa la proliferación celular y las células de la base del cráter se encuentran queratinizadas.

En nuestra revisión hemos encontrado variables signos de queratinización individual y de perlas córneas en los diferentes queratoacantomas estudiados. No existen diferencias significativas según la fase del tumor, aunque es más frecuente la queratinización individual en la fase regresiva seguida de la fase proliferativa, mientras que las perlas córneas son más frecuentes en la fase proliferativa seguida de la fase de estado.

Estos hechos bastante característicos del queratoacantoma tampoco sirven para diferenciarlo del carcinoma epidermoide (Cribier et al, 1999³⁸).

Discusión

5.2.11. Microabscesos intratumorales

Este es otro hecho morfológico clásicamente descrito en los queratoacantomas (Maruani et al, 2004¹¹⁷; Patterson et al, 2006¹³²). También se describe en los carcinomas epidermoides, aunque en menor proporción y de hecho en muchos artículos donde hacen diagnóstico diferencial entre ambos tumores, lo consideran como un hecho poco frecuente en los carcinomas epidermoides.

En nuestra revisión, de los 50 casos revisados, en 44 de ellos hemos encontrado microabscesos intratumorales.

5.2.12. Presencia de formaciones pseudoglanduloides (acantolisis)

Este hecho se observa en diferentes cuadros cutáneos, tumorales o no, pero es frecuente encontrarlo en los carcinomas epidermoides. Es un hallazgo evidente también en algunos queratoacantomas, aunque menos frecuente (Sanchez Yus et al, 1993¹⁶¹).

En 20 de los 50 casos revisados observamos formaciones pseudoglanduloides o imágenes de acantolisis focal. Clásicamente se consideraba un hecho histológico para el diagnóstico diferencial entre los dos tumores.

5.2.13. Signos de apoptosis

En la fase regresiva del queratoacantoma pueden verse células eosinófilas retraídas, análogas a los cuerpos de Civatte. Están distribuidas entre las células tumorales, y con más frecuencia, cercanas al estroma (Kirkham N, 1999¹⁰²).

En nuestra revisión, se observan signos de apoptosis en 36 casos, con un porcentaje variable, que oscila entre un 1-12% de las células tumorales. Lo más frecuente es que existan de 1 a 3 células apoptóticas por 100 células tumorales. Se observan más signos de apoptosis en la fase proliferativa seguida de la fase de estado. Este hecho no se correlaciona con lo descrito hasta ahora, aunque debemos tener en cuenta que nosotros tenemos pocos casos en fase regresiva, para poder estudiar este hecho adecuadamente. En cualquier caso en todos los queratoacantomas en fase regresiva hemos visto células apoptóticas, aunque como ya hemos dicho el porcentaje es inferior.

La degeneración celular seguida de la apoptosis contribuye a la regresión del queratoacantoma (Kirkham N, 1999¹⁰²).

Queratoacantoma

5.2.14. Delimitación basal del tumor

En cada fase del queratoacantoma la delimitación del tumor es diferente. En la fase proliferativa y de estado la lesión presenta delimitación irregular, con aspecto más infiltrante. En muchas áreas los cordones se confunden con el estroma circundante. En estas zonas de aspecto infiltrante las células presentan mayor atípia. En la fase de estado, aunque también se observan esas yemas epiteliales de aspecto infiltrante, suelen mostrar menor atípia (Kirkham N, 1999¹⁰²). En la fase regresiva el tumor suele tener un margen profundo bien delimitado.

En nuestra revisión la delimitación del tumor es buena en 17 de los 50 casos revisados, regular en 21 casos y mala en 11 casos. No es valorable en un caso.

Si valoramos la base de la lesión en relación a la fase en la que se encuentra el tumor, observamos que los queratoacantomas en fase proliferativa tienen preferentemente mala delimitación (43,8% de los casos), seguido de regular delimitación (37,5%). Solo uno de los casos (12,5%) presentaba buena delimitación. En la fase de estado se reparten los casos entre buena y regular delimitación (46,2 y 42,3%, respectivamente), con un porcentaje pequeño de mala delimitación (11,5%). En la fase regresiva los casos tienen mayor porcentaje de buena y regular delimitación (37,5 y 50%) y solo un 12,5 % de mala delimitación, lo cual corresponde a un solo caso de los 8 estudiados. Estos datos corresponden más o menos con los descritos en la bibliografía consultada.

5.2.15. Presencia de folículos pilosos intralesionales

Este hecho es más típico de los queratoacantomas, debido a su tendencia más a rodear que a destruir anejos cutáneos, hecho más característico del carcinoma epidermoide (Maruani et al, 2004¹¹⁷).

En 15 de los 50 casos revisados observamos folículos pilosos intralesionales.

5.2.16. Invasión vascular

Se ha discutido si la presencia o no de invasión vascular es un hecho histológico de agresividad de los queratoacantomas y su papel en las recurrencias de estos tumores. Incluso se ha utilizado para incluir los queratoacantomas de-

Discusión

ntro del grupo de los carcinomas epidermoides, como una variante des mismo (Gottfarstein-Maruani, A et al, 2003⁶⁵). Sin embargo no todos los autores consideran este hecho como un signo de agresividad ni que por tener invasión vascular hay que considerarlo un carcinoma epidermoide.. Uno de estos autores es Calonje, 1992²⁵, quien observó un caso de queratoacantoma con invasión vascular, que regresó, observándose fibrosis y una intensa respuesta inflamatoria. De hecho los pocos casos descritos en la literatura con invasión vascular, se han resuelto sin complicaciones ni metástasis. Hay un caso de carcinoma epidermoide queratoacantoma-like con metástasis en un ganglio linfático. La metástasis ganglionar regresó espontáneamente (Ansai y Manabe, 2005⁵). Lawrence y Reed, 1990¹⁰⁹, proponen que el queratoacantoma es estroma-dependiente y que una vez que las células llegan al sitio de metástasis, son incapaces de sobrevivir, porque no poseen su estroma tumoral y por eso regresan.

En nuestra revisión no encontramos ningún caso con invasión vascular.

5.2.17. Invasión perineural

Se dice que la invasión perineural es rara en los queratoacantomas y presente solo en aquellos que son profundos. Algunos autores han medido la profundidad de la lesión en aquellos queratoacantomas con invasión perineural, llegando incluso a infiltrar 17mm en profundidad. Este hecho es más frecuente en los queratoacantomas localizados en la región de cabeza y cuello, aunque no están muy descritos en la literatura (Godboldt et al, 2001⁶¹; Lapins y Helwig, 1980¹⁰⁸). Es más frecuente en aquellos queratoacantomas localizados en la región medio-facial (Cooper y Wolfe, 1988³³).

Con la regresión espontánea de los queratoacantomas se asume la involución del componente neurotrópico (Basoglu et al, 2008⁹).

No se considera un factor pronóstico desfavorable y no existe relación entre la presencia de metástasis o muerte del paciente y la invasión perineural del queratoacantoma (Leibovitch et al, 2005¹¹⁰). La serie más grande en la que han estudiado este parámetro fue de 40 queratoacantomas, realizada por Godbolt (Godbolt et al, 2001⁶¹).

Este hecho no nos ayuda a diferenciar el queratoacantoma del carcinoma epidermoide, al contrario, nos plantea el diagnóstico diferencial entre los 2 tumores.

Queratoacantoma

En ninguno de los casos revisados encontramos invasión perineural.

5.2.18. Invasión subcutánea

En 5 de los 50 casos estudiados observamos invasión subcutánea, hecho más común en los carcinomas epidermoides. Está descrito que en aquellos queratoacantomas muy grandes puede observarse invasión subcutánea (Mandrell et al, 2009¹¹⁶).

En nuestra revisión el tamaño de las 5 lesiones con invasión subcutánea oscila de 0,6 a 1,7 cm.

5.2.19. Características de la cubierta epidérmica adyacente

La epidermis adyacente a la lesión presenta en ocasiones cambios epiteliales, tales como acantosis, hiperqueratosis e hipergranulosis.

Casi todos los casos estudiados por nosotros presentaban acantosis (45/50), variando esta en intensidad. Lo más frecuente es moderada acantosis (23/45).

La hipergranulosis es un hecho menos frecuente, encontrado sólo en 33/50 casos, siendo con frecuencia de intensidad leve (20/33).

La hiperqueratosis la observamos en 42/50 casos, siendo también lo más frecuente que sea leve (24/42).

Las características de la cubierta epidérmica adyacente a la lesión no han sido descritas en las publicaciones revisadas en este trabajo, por lo que podría concluirse que la mayoría de los autores asigna poca relevancia a estos cambios.

5.2.20. Hiperplasia ductal ecrina

En la literatura describen este hecho como algo característico de los queratoacantomas. La hiperplasia ductal atípica es un dato extra útil para diferenciar un queratoacantoma del carcinoma epidermoide, ya que no es un hecho común en este último (Santa Cruz y Clausen, 1977¹⁶³). Es un fenómeno interesante aunque no exclusivo de los queratoacantomas. Se supone que se produce por la compresión del conducto en su porción dérmica o intraepidérmica. Los conductos pierden la disposición en 2 capas celulares y adoptan un aspecto adenomatoide. En ocasiones pueden tener un aspecto desorganizado y pleomorfismo

Discusión

nuclear. Otras veces adoptan un aspecto similar a un siringoma, como un poroma o adenoma ecrino papilar (Mandrell et al, 2009¹¹⁶).

En 13 casos encontramos hiperplasia ductal ecrina. Como ya hemos comentado existen diferentes tipos y observamos tanto tipo adenomatoide florida como papilar o tipo siringoma.

5.2.21. Presencia de células gigantes multinucleadas

Este hecho es más común en la fase regresiva del queratoacantoma, ya que la respuesta granulomatosa con células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño ocurre cuando la lesión regresa para eliminar los detritus celulares y la queratina.

En nuestra revisión este hecho lo observamos en 15 casos, incluyendo queratoacantomas en fase regresiva y de estado.

5.2.22. Presencia de tejido de granulación

Es un hecho poco frecuente y que se ve más comúnmente en los queratoacantomas en fase regresiva.

Hemos encontrado 8 casos con tejido de granulación, 3 en fase proliferativa, 2 en fase de estado y 3 en fase regresiva.

5.2.23. Fibrosis dérmica

La fibrosis también nos sirve para diferenciar los queratoacantomas de los carcinomas epidermoides, ya que en los queratoacantomas, la fibrosis es en banda, densa y localizada en la base de la lesión, en profundidad. En el carcinoma epidermoide, esta fibrosis es menos frecuente y cuando la vemos, se dispone en torno a los nidos infiltrantes (Mandrell et al, 2009¹¹⁶).

Suele ser más evidente en la fase regresiva del tumor.

En nuestra revisión, en 2 de los queratoacantomas no encontramos fibrosis dérmica. En el resto oscila de leve a moderada o intensa, siendo esta última la más infrecuente. Si relacionamos la fibrosis con la fase en la que se encuentra el tumor, esta es más frecuente e intensa en los queratoacantomas en fase regresiva, siendo poco frecuente en los queratoacantomas en fase proliferativa y casi siempre moderada en los queratoacantomas en fase de estado.

Queratoacantoma

5.2.24. Elastosis

No existe correlación entre la intensidad de la elastosis dérmica y la cantidad de fibras elásticas eliminadas a través del epitelio. De hecho la eliminación transepitelial es más característica de los queratoacantomas, mientras que la elastosis dérmica es más intensa en los carcinomas epidermoides (Ohashi et al, 2004¹²⁷).

En nuestra revisión encontramos elastosis en 48 casos, siendo esta leve (20/48 casos) o moderada (21/48 casos) con más frecuencia.

5.2.25. Fase del tumor

Generalmente diagnosticamos este tumor en fase proliferativa o de estado, porque el crecimiento rápido y crateriforme asusta al paciente.

Esto se refleja en nuestra revisión, donde sólo un 16% de los casos están en fase regresiva, mientras que el resto están en fase de estado (52%) o proliferativa (32%).

5.2.26. Lesiones presentes en los bordes de la lesión

La queratosis actínica es un hecho histológico que se asocia más al desarrollo de un carcinoma epidermoide, por evolución de la queratosis actínica, que al queratoacantoma. Ambos tienen en común la relación con los rayos ultravioleta y el daño solar de la piel. La bibliografía refiere que en los queratoacantomas puede existir queratosis actínica, aunque no contigua al tumor (Mandrell et al, 2009¹¹⁶). En nuestra revisión todos los queratoacantomas mostraban epidermis sin alteraciones entre la queratosis actínica y el tumor.

El léntigo solar y la hiperpigmentación melánica basal, también son hechos que se asocian al daño solar.

En 15 casos encontramos lesión en vecindad a la lesión. En 5 casos lesión tipo léntigo solar, en 6 casos queratosis actínica y en 4 casos hiperpigmentación melánica basal.

5.3. Discusión de parámetros inmunohistoquímicos

5.3.1. p53

La acumulación nuclear de la proteína p53 en las células tumorales con frecuencia refleja la existencia de mutaciones en este gen supresor tumoral, que

Discusión

tienen como consecuencia un fallo en la regulación del ciclo celular, permitiendo la progresión del mismo a pesar de que existan lesiones genómicas importantes. Por tanto, la pérdida de función de p53 confiere una ventaja proliferativa a las neoplasias. Como ya hemos comentado en la introducción, el 50% de los tumores contienen mutantes de p53, dando lugar a una proteína sin función supresora. La inactivación mutacional de p53 es una aberración temprana en la carcinogénesis (Burnworth et al, 2007²¹), que induce la transformación neoplásica de las células, contribuyendo al desarrollo de neoplasias benignas y su acumulación sugiere progresión a malignidad. (Borkowski et al, 1995¹⁶).

Puesto que la proteína p53 normal existe en niveles bajos y tiene vida media corta en la célula, su detección por inmunohistoquímica convencional en tejido incluído en parafina es mínima. Por el contrario, formas mutadas de p53 tienden a ser más estables, de modo que la expresión inmunohistoquímica rutinaria de p53 ocurre en células basales y parabasales y su expresión refleja el grado de malignidad de los tumores cutáneos (Batinac et al, 2004¹⁰). De ahí que la expresión sea más alta en el carcinoma epidermoide que en el queratoacantoma. Este mismo autor, posteriormente, en el año 2006 realizó otro estudio en el que comparaba los resultados inmunohistoquímicos de p53 en queratoacantomas en fase regresiva y proliferativa, así como en carcinomas epidermoides bien y pobremente diferenciados. La media de expresión era mayor en los carcinomas epidermoides, tanto bien como pobremente diferenciados, incluso mayor en los pobremente diferenciados. En los queratoacantomas en fase regresiva este valor es muy bajo y en los que se encuentran en fase proliferativa algo mayor, aunque sin llegar a los valores del carcinoma epidermoide. La inmunoreactividad de p53 se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral. La distribución es basal en los queratoacantomas y difusa en los carcinomas epidermoides (Batinac et al, 2006¹⁰).

Muchos autores han intentado valorar la expresión inmunohistoquímica de p53 en los queratoacantomas, con distribución variable. La positividad varía desde un 94% (Pérez et al, 1997¹³⁶) a un 14% (Ribeiro et al, 2008¹⁵⁰) o un 3% (Cain et al, 1995²³). En cualquier caso, expresión fuerte se observó solo en el 25% de los casos (Pérez et al, 1997¹³⁶), siendo en algunos estudios sólo un 1,9% (Ribeiro et al, 2008¹⁵⁰).

Ribeiro y cols, realizaron comparaciones inmunohistoquímicas de p53 en-

Queratoacantoma

tre 56 carcinomas epidermoides bien diferenciados y 52 queratoacantomas en fase proliferativa, observándose en su estudio sobre-expresión de p53 en los carcinomas epidermoides. Estos hechos reflejan que el comportamiento biológico de este tumor depende de la desregulación del ciclo celular, que se manifiesta como un aumento en la expresión de la proteína p53 (Ribeiro et al, 2008¹⁵⁰).

En nuestra revisión, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al realizar el estudio inmunohistoquímico con p53, entre carcinomas epidermoides y queratoacantomas ($p= 0.110$). Estos resultados son similares a los descritos por algunos autores como Stephenson et al, 1992¹⁷⁶, Kerschmann et al, 1994¹⁰¹ o Cain et al, 1995²³. De hecho Kerschmann sugiere que dado que los resultados son similares, esto orienta a que el queratoacantoma es un tipo de carcinoma epidermoide que regresa.

Igualmente si comparamos el carcinoma epidermoide con cada una de las fases del queratoacantoma, tampoco encontramos diferencias significativas (fase proliferativa $p= 0.290$, fase de estado $p=0.200$, fase regresiva $p=0,363$). Aún así, la media siempre fue superior en el carcinoma epidermoide ($0,89 \pm 0,876$) que en el queratoacantoma ($0,33 \pm 0,387$). Resultados similares encontramos en la fase proliferativa ($0,34 \pm 0,37$) y de estado ($0,35 \pm 0,458$), siendo la media inferior en el queratoacantomas en fase regresiva ($0,22 \pm 0,16$). Esta tendencia concuerda con lo descrito en la literatura, a pesar de que los resultados no sean estadísticamente significativos, quizá por la gran dispersión de los valores de inmunotinción p53 tanto en los carcinomas como en los queratoacantomas, y por limitaciones en el número de casos estudiados por nosotros.

Más recientemente Suk et al, han realizado un estudio para observar cuales son las mutaciones presentes en el gen p53. Para ello estudiaron 49 queratoacantomas y de todos ellos, solo en uno observó un polimorfismo en un nucleótido en un queratoacantoma y 3 mutaciones somáticas en otros 3 queratoacantomas. El resto no presentó mutaciones en el gen p53 (Suk et al, 2009¹⁸¹). Perez et al, demostraron también mutaciones en 2 de 4 queratoacantomas que mostraban expresión inmunohistoquímica para p53, indicando en este caso una correlación entre mutación y expresión inmunohistoquímica de dicha proteína (Pérez et al, 1997¹³⁶).

Aunque hay discrepancias entre la mutación y la expresión proteica de p53, existe una correlación entre el estado mutacional y la expresión inmunohis-

Discusión

toquímica. El defecto regulatorio de p53 puede dar lugar a sobre-expresión o estabilización de la proteína salvaje o wild-type. Las discrepancias entre la mutación de p53 y la expresión proteica puede indicar la existencia de otros factores que influyen en el desarrollo tumorigénico del queratoacantoma. En conclusión, la mutación de p53 no ocurre de forma rutinaria en todos los queratoacantomas esporádicos y juega un papel mínimo en la patogénesis de este tumor (Suk et al, 2009¹⁸¹).

En queratoacantomas múltiples no existe sobre-expresión de p53, indicando esto, que en estos pacientes existe otro paso inicial para el desarrollo de la tumorigénesis, que crea una predisposición genética más que el daño ambiental creado por la radiación ultravioleta que actúa directamente sobre el gen p53, hecho que se considera relevante en el desarrollo de los queratoacantomas esporádicos (Burnworth et al, 2007²¹).

Pilch y cols, realizaron otro estudio comparativo de 24 queratoacantoma y 21 carcinomas epidermoides (bien y moderadamente diferenciados) y observaron con técnicas de citometría de flujo diferente expresión de aneuploidia de p53, siendo este un indicador de malignidad. No demostró diferencias con técnicas inmunohistoquímicas (Pilch et al, 1994¹³⁸). Estudios previos no mostraron diferencias entre los 2 tumores, observándose solo diploidias (Randall et al, 1990¹⁴⁵). Pilch demostró más aneuploidia en aquellos carcinomas epidermoides menos diferenciados. Por otro lado no demostró asociación entre la aneuploidia en los carcinomas epidermoides y la sobre-expresión de p53.

Como conclusión, parece que p53 puede tener un papel en el desarrollo de algunos queratoacantomas y que existe expresión inmunohistoquímica en algunos de ellos, aunque suele ser débil. En nuestra revisión, al tomar solo para la realización de las técnicas carcinomas epidermoides bien diferenciados, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, aunque los valores, en general eran un poco superiores en los carcinomas epidermoides que en los queratoacantomas.

5.3.2. Ki-67

El Ki-67 es como ya hemos comentado en la introducción un marcador de proliferación celular, útil para valorar la capacidad proliferativa de los tumores. Este marcador de expresión nuclear se detecta mediante técnicas inmunohisto-

Queratoacantoma

químicas.

Se han realizados diferentes estudios comparando la actividad del Ki-67 en queratoacantomas y carcinomas epidermoides. Los resultados reflejan diferencias sustanciales entre los dos tumores, en cuanto a la intensidad y distribución de la misma. En los queratoacantomas, al igual que sucede con el p53 la expresión inmunohistoquímica se limita a los estratos basales del tumor, mientras que en el carcinoma epidermoide esta se presenta de forma difusa e intensa (Skálová y Michal, 1995¹⁷¹; Sagol et al, 1998¹⁵⁷). De ahí que estos autores concluyan que el carcinoma epidermoide y el queratoacantoma son dos entidades clínico-patológicas diferentes. La positividad periférica exclusiva del queratoacantoma, refleja según Skálová, la dependencia ambiental de este tumor. Se desarrolla más en dermis dañada por el sol. Las clonas de células tumorales provocan la proliferación de estroma, que adopta un aspecto desmoplásico y finaliza con la regresión del queratoacantoma.

Además se ha comprobado que el índice proliferativo está disminuido en aquellos queratoacantomas en fase regresiva, llegando incluso a una expresión de cero (Skálová and Michal, 1995¹⁷¹).

En aquellos queratoacantomas llamados "borderline", los que plantean diagnóstico diferencial con el carcinoma epidermoide, el índice proliferativo con Ki-67 es alto (>40%) al igual que en el carcinoma epidermoide (Papadavid et al, 2001¹²⁹).

Batinac, en el estudio que ya hemos mencionado previamente con el p53, también estudia este marcador de proliferación, en carcinoma epidermoide bien y pobremente diferenciado, así como en queratoacantomas en fase proliferativa y de estado. En todos observó positividad inmunohistoquímica para dicho marcador. El patrón de distribución fue como el que hemos descrito previamente. Observó alta expresión de Ki-67 en el carcinoma epidermoide, confirmando su comportamiento agresivo en parte debido a su proliferación. Esto explica también la alta tasa de proliferación que observó en los queratoacantomas en fase proliferativa (Batinac et al, 2006¹⁰).

En nuestra revisión hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos tumores en la expresión de Ki-67 ($P < 0.001$), con una media de $0,32 \pm 0,288$ para el queratoacantoma y de $0,97 \pm 0,697$ para el carcinoma epidermoide. Además si lo dividimos en fase proliferativa, de estado y regresiva,

Discusión

encontramos que en las tres fases los valores son estadísticamente significativos ($p=0.009$, $p=0.001$ y $p=0.013$). Al igual que refiere Skálová, los valores en los queratoacantomas en fase regresiva son menores que en las otras 2 fases, con una media de $0,20 \pm 0,05$.

Estos resultados son interesantes, porque los carcinomas epidermoides que nosotros hemos estudiado son bien diferenciados, y para este marcador inmunohistoquímico, a pesar de esto, los resultados son significativos. Por lo tanto, el índice de proliferación Ki-67 es un buen marcador para diferenciar carcinomas epidermoides de queratoacantomas.

5.3.3. Bcl-2

La familia Bcl, dentro de la que se incluyen Bcl-2 y Bcl-xL son protooncogenes que se encargan de proteger las células de la apoptosis. La apoptosis es una función celular importante, ya que previene mantener el número normal de células, así como la organización de los tejidos en la embriogénesis y de los tejidos maduros. En la piel sana su expresión inmunohistoquímica se limita a las capas basales del epitelio y a los anejos cutáneos (Sleater et al, 1994¹⁷³).

Se piensa que en los queratoacantomas el proceso de regresión espontánea se debe a la apoptosis, es decir a la muerte celular programada.

Recientemente se han descubierto nuevas proteínas que tienen que ver con la regulación de la apoptosis, como son Bax y Bak. Son efectoras que ejecutan la muerte celular antagonizando a la familia Bcl-2 (Figura 3). La expresión de las proteínas reguladoras de la apoptosis Bcl-2/Bak y Bcl-xL/Bax, se ha implicado recientemente en el desarrollo de los carcinomas epidermoides y de los queratoacantomas. El balance entre estos 2 grupos de proteínas puede alterarse por la proteína BH3, que sirve como efector central de la vía de señalización de la apoptosis (Batinac et al, 2006¹⁰).

Batinac y cols, realizan un estudio comparando la expresión inmunohistoquímica de estas proteínas en queratoacantomas en las diferentes fases, así como en los carcinomas epidermoides. Recogió un total de 150 muestras de biopsias, incluyendo piel normal, queratoacantomas en fase proliferativa y regresiva así como carcinomas epidermoides bien y pobremente diferenciados. En ellos realizó diferentes técnicas inmunohistoquímicas tales como p53, Ki-67, Bak y Bcl-2. En sus resultados consta igual expresión inmunohistoquímica para Bcl-

Queratoacantoma

2, en piel normal y carcinomas epidermoides, siendo esta alta, pero baja expresión en queratoacantomas en fase regresiva. En este caso la expresión de Bak es alta, mientras que es baja en el carcinoma epidermoide.

En los queratoacantomas en fase regresiva encuentran niveles bajos de la expresión de Bcl-2 ($p=0.044$), en conjunción con niveles altos de Bak. Por otro lado niveles altos de Bcl-2 y bajos de Bak se relacionan con carcinoma epidermoides más agresivos, con mayor índice proliferativo y de progresión.

No existen diferencias entre los queratoacantomas en fase proliferativa y los carcinomas epidermoides bien diferenciados o pobremente diferenciados ($p=0.076$, $p= 0.290$, $p= 1.000$) (Batinac et al, 2006¹⁰).

Parece evidente que la apoptosis juega un papel importante en la involución de los queratoacantomas, aunque no está claro el mecanismo que dispara todo este proceso. De esta manera se explica el porqué no regresa el carcinoma epidermoide y si regresa el queratoacantoma.

Otros autores además de Batinac, estudian también la expresión inmunohistoquímica de Bcl-2. Igualmente refieren que la expresión inmunohistoquímica de Bcl-2 en los queratoacantomas en fase regresiva es ocasional y sólo en algunas células basales. Por el contrario, en los queratoacantomas en fase proliferativa se expresa en la capa basal aunque de forma débil, si se compara con el epitelio normal que muestra una tinción fuerte y difusa basal (Sleater et al, 1994¹⁷³).

En los carcinomas epidermoides la expresión inmunohistoquímica de Bcl-2 es moderada y difusa. Connolly refiere que existe una localización concreta del carcinoma epidermoide, la localización subungueal, donde la expresión de Bcl-2 es nula. En su estudio compara con técnicas inmunohistoquímicas 4 queratoacantomas subungueales con 6 carcinomas epidermoides bien diferenciados subungueales, así como 5 carcinomas epidermoides y 5 queratoacantomas cutáneos no subungueales. La distribución de Ki-67, así como p53 es similar en los carcinomas epidermoides subungueales que en los de otras localizaciones. Lo curioso es que no sucede lo mismo con Bcl-2, en el que la expresión de los carcinomas epidermoides subungueales es nula a diferencia de otros carcinomas epidermoides (Connolly et al, 2008³²).

Discusión

A medida que disminuye el grado de diferenciación del carcinoma epidermoide, más alta es la expresión de Bcl-2, evadiendo estas células la apoptosis y proliferando de forma imparable.

En nuestra revisión no existen demasiadas diferencias en la expresión inmunohistoquímica de Bcl-2 en los carcinomas epidermoides y en los queratoacantomas y en general el valor numérico es bajo.

El estudio estadístico de dichos valores revela resultados no estadísticamente significativos para diferenciar ambos tumores ($p=0,430$). No se observan diferencias significativas ni en el conjunto de los tumores ni si separamos los queratoacantomas en sus 3 grupos según la fase evolutiva en la que se encuentran (fase proliferativa $p=0,376$, fase de estado $p=0.890$, fase regresiva $p=0.420$). En cuanto a la distribución de la expresión, los hallazgos eran similares a los descritos en la literatura. Distribución en capas basales para queratoacantomas, independientemente de la fase en la que se encuentra y patrón difuso para el carcinoma epidermoide.

Que nuestras diferencias entre queratoacantoma y carcinoma epidermoide en la inmunotinción de Bcl-2 no sean estadísticamente significativas se puede deber a que hemos seleccionados carcinomas epidermoides bien diferenciados para la comparación con los queratoacantomas, y en general los carcinomas epidermoides bien diferenciados expresan poco Bcl-2, como ya hemos referido previamente en la bibliografía revisada.

Resultados similares a los nuestros se reflejan en artículos donde comparan la expresión inmunohistoquímica de Bcl-2. Ribeiro y cols, compararon 52 queratoacantomas en fase proliferativa y 56 carcinomas epidermoides bien diferenciados y no encontraron diferencias significativas en la expresión de Bcl-2, siendo ésta débil o ausente en la mayoría de los casos (Ribeiro et al, 2008¹⁵⁰).

En conclusión Bcl-2 es útil para diferenciar carcinomas epidermoides pobremente diferenciados de queratoacantomas, aunque esto ya se puede hacer con el estudio morfológico convencional, no siendo necesario utilizar estas técnicas inmunohistoquímicas.

Bcl-2 no es útil para diferenciar queratoacantomas en fase proliferativa o de estado de un carcinoma epidermoide bien diferenciado.

Aunque algunos autores como Batinac, refieren que el estudio inmunohis-

Queratoacantoma

toquímico de Bcl-2 permite diferenciar queratoacantomas en fase regresiva de carcinomas epidermoides ($p=0.044$), nuestros resultados no dan los mismos resultados ($p=0.420$) y no nos parece una técnica útil para su diagnóstico diferencial.

5.3.4 Ciclina D1

Como ya hemos indicado en la introducción la Ciclina D1 es un oncogen crítico en la regulación del ciclo celular en la fase G1, contribuyendo a la proliferación celular. Su sobreexpresión en ratones transgénicos, provoca cáncer de mama. Hasta el año 2002 no se conocía muy bien las consecuencias de la sobre-expresión de Ciclina D1, sin tener en cuenta su papel en la proliferación celular. Yamamoto et al, reflejaron en el año 2002, que la sobreexpresión de Ciclina D1 provoca excesiva proliferación dérmica mediante la alteración de la diferenciación de los queratinocitos. Además actúa mediando la expresión de H-ras, otro gen que tiene importancia en el desarrollo inicial de la carcinogénesis (Yamamoto et al, 2002²⁰²). La sobreexpresión de la Ciclina D1 es un evento temprano en el desarrollo de tumores cutáneos y entre ellos, el queratoacantoma. Se supone que la célula clave en la expresión de Ciclina D1 es la célula basal del epitelio.

La amplificación y expresión anormal de Ciclina D1 ha sido descrita en numerosos tumores y es la aberración genética más frecuente en queratoacantomas. De hecho es más frecuente en queratoacantomas que en carcinomas epidermoides (Burnwartz et al, 2007²¹).

Aparte de su función en la proliferación celular y diferenciación, la sobreexpresión de la Ciclina D1, estimula las células epiteliales a liberar factores que atraen células inflamatorias que provocan destrucción del epitelio. Esta respuesta inflamatoria depende de la fase en la que se encuentre el tumor. El queratoacantoma es sensible a factores ambientales del tejido huésped (extrínsecos, no-neoplásicos o antineoplásicos), porque tiene pocas aberraciones genéticas y la Ciclina D1 contribuye a la regresión espontánea del queratoacantoma (Burnwartz et al, 2006²²). Por el contrario, el carcinoma epidermoide presenta múltiples cambios genéticos, que provocan un crecimiento más autónomo y lo hace insensible a factores externos.

Discusión

En la literatura se refleja que la sobreexpresión de Ciclina D1 es un hecho típico de los queratoacantomas causando proliferación y desregulación de la homeostasis del tumor (Burnwartz et al, 2006²²). Burnwartz realizó un experimento, colocando células transplantadas de la clona HaCaT con sobreexpresión de Ciclina D1, en la fascia de ratones inmunodeprimidos. Se observó tras varias semanas, un crecimiento epitelial desorganizado, seguido de intensa reacción inflamatoria que destruía el epitelio. Concluyen que la sobreexpresión de Ciclina D1 hace que se produzca una intensa respuesta inflamatoria alrededor y en el epitelio, provocando finalmente destrucción celular. La Ciclina D1 no sólo altera el comportamiento de las células epiteliales por si mismas, sino que también interfiere con el ambiente tumoral. Cómo se regula esta interacción, es algo que se desconoce aun, probablemente tenga relación con citoquinas.

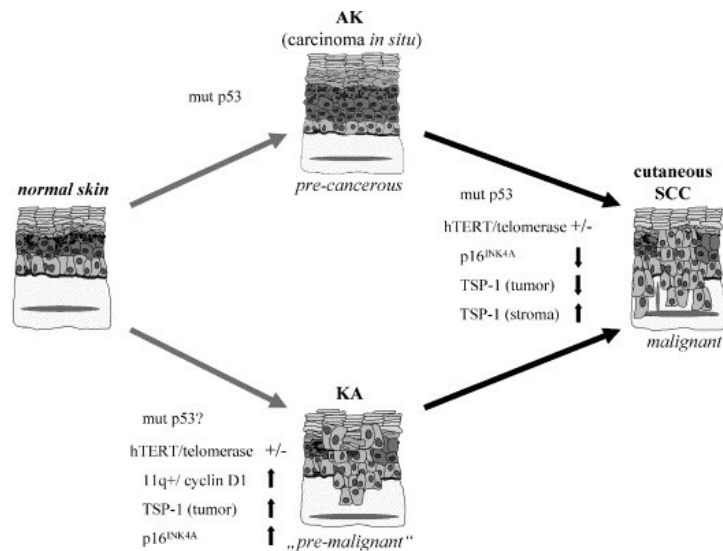


Figura 46. Modelo de cascada de pasos en la carcinogénesis cutánea, donde se reflejan las dos rutas para el desarrollo del carcinoma epidermoide. Una a través de una queratosis actínica y otra a través del queratoacantoma. Se reflejan las diferentes aberraciones genéticas que se producen en cada uno de los casos. Extraído del artículo "The multy-step process of human skin carcinogenesis: a role of P53, Cyclin D1, hTERT, p16 y TSP-1" (Burnwartz et al, 2007).

Como se puede observar un aumento en la expresión genética de la ciclina D1 junto a otros genes, provoca proliferación celular y desarrollo del queratoacantoma. La Ciclina D1 no es un gen que se vea especialmente relacionado

Queratoacantoma

con el desarrollo del carcinoma epidermoide proveniente de una queratosis actínica.

En nuestra revisión hemos encontrado, basándonos en resultados numéricos de la expresión inmunohistoquímica de la Ciclina D1, que en el queratoacantoma predominan valores de índice de McClelland inferiores a 2, mientras que en el carcinoma epidermoide hasta un 31% de los tumores tienen un índice entre 2 y 3.

Al realizar el estudio estadístico, comprobamos que existen diferencias significativas ($p < 0,001$) entre los 2 tumores con esta técnica, siendo en el queratoacantoma los resultados de media $1,00 \pm 0,861$ y en el carcinoma epidermoide $1,55 \pm 0,683$. Si además desglosamos al queratoacantoma en sus fases, observamos que en la fase proliferativa ($p = 0,005$) así como en la fase regresiva ($p = 0,004$) existen diferencias significativas, mientras que no es una técnica útil para diferenciar a un carcinoma epidermoide de un queratoacantoma en fase de estado.

Además es una técnica útil ($p = 0,001$) para diferenciar si un queratoacantoma está en fase de estado, con una media de $1,32 \pm 0,412$ de si se encuentra en fase regresiva con una media de $0,41 \pm 0,218$.

Lo curioso, es que vemos expresión inmunohistoquímica tanto en los carcinomas epidermoides como en los queratoacantomas, e incluso la expresión es mayor siempre en los carcinomas epidermoides. Esto no es congruente con lo que refleja la literatura en la que no dan importancia a la Ciclina D1 en el desarrollo del carcinoma epidermoide. Pensamos que influye en el desarrollo inicial de ambos tumores, en la proliferación y diferenciación. En la regresión del queratoacantoma, aunque la sobreexpresión de Ciclina D1 promueva inicialmente la proliferación tumoral, la respuesta del estroma provoca la destrucción del epitelio y desaparición de la lesión.

5.4. Discusión de parámetros de citogenética molecular

5.4.1 Gen p53

Ya hemos indicado previamente la acción del gen p53 en el desarrollo del carcinoma epidermoide y el queratoacantoma al discutir los hallazgos inmunohistoquímicos.

Discusión

Al igual que con la detección inmunohistoquímica de p53, en nuestro estudio y mediante técnicas de citogenética molecular, dirigidas a detectar amplificaciones o deleciones del gen, no obtenemos resultados estadísticamente significativos para diferenciar el carcinoma epidermoide y el queratoacantoma ($p=0,90$), siendo similares en ambos tumores.

Para el estudio estadístico se consideró como alteraciones a estudio las deleciones independientemente de si tenían o no amplificación, ya que en este caso la pérdida parcial o total de un alelo de p53 es la que tendría una asociación lógica con el crecimiento tumoral, ya que se trata de un gen supresor tumoral.

Como hemos mencionado previamente, mutaciones puntuales del gen provocan una proteína más estable y hacen que tenga mayor expresión inmunohistoquímica.

La mutación de p53 no es común en los queratoacantomas y juega sólo un pequeño papel en el desarrollo de los queratoacantomas esporádicos (Suk et al, 2009¹⁸¹).

Aunque el estudio bien mediante técnicas inmunohistoquímicas o citogenéticas de p53, no revelan resultados relevantes, sería de interés realizar el estudio mutacional del gen en nuestra serie para ver si tenemos resultados más reveladores de la patogénesis y regresión de este tumor, ya que es un campo no muy estudiado hasta la actualidad.

5.4.2 Gen p16

P16 es como ya indicamos en la introducción, otro gen supresor tumoral importante.

Su alteración más frecuente es la hipermetilación del promotor en zonas ricas en GC. Este hecho silencia el promotor y reprime la expresión proteica de p16.

La segunda alteración más frecuente es la supresión monoalélica con pérdida de la heterocigosidad, de manera que si el otro alelo está mutado ya no se expresa la proteína (Burnworth et al, 2007²¹).

Está aceptado que la inmortalización de los queratinocitos está relacionada con la pérdida de la expresión de p16 (Burnworth et al, 2007²¹).

Queratoacantoma

Kaabipour et al, en el año 2006, realizaron un estudio inmunohistoquímico para la determinación de p16 en 24 queratoacantomas y 24 carcinomas epidermoides. Tanto la extensión de la positividad como el porcentaje de células positivas era similar en ambos tumores. Concluyen que esta técnica no es útil para diferenciar los 2 tumores, y suponen que p16 tiene un papel en la patogénesis de ambas lesiones (Kaabipour et al, 2006⁹⁴).

En el estudio de Burnworth et al, 2007²¹, también se valora desde el punto de vista inmunohistoquímico la expresión de p16 en 34 queratoacantomas y en 31 carcinomas epidermoides. Los resultados reflejan que en el 71% (24/34) de los queratoacantomas existe una expresión fuerte nuclear y débil citoplasmática de p16. La expresión es uniforme en capas basales y las células parabasales diferenciadas cercanas, pero no en las células más diferenciadas y queratinizadas. Por otro lado en los carcinomas epidermoides prácticamente no se evidenció expresión inmunohistoquímica de p16 (25/31). Los 6 carcinomas epidermoides que demostraron positividad para p16 son pobremente diferenciados, mientras que aquellos que no demostraron positividad inmunohistoquímica son bien diferenciados.

Estos hallazgos sugieren que la sobreexpresión de p16 es un signo característico del fenotipo “mortal” de los queratoacantomas y su expresión es parte del programa de regulación del ciclo celular que permite que el queratoacantoma regrese (Burnworth et al, 2007²¹).

Los carcinomas epidermoides no presentan este mecanismo de inhibición. Aún no se explica por qué aquellos carcinomas epidermoides pobremente diferenciados expresan p16 en el estudio de Burnworth.

Existe alta tasa de pérdida de la heterocigosidad en el locus CDKN2A (gen que codifica el p16) y esto combinado con los datos inmunohistoquímicos, muestran una ausencia de expresión de p16 en la mayoría de los carcinomas epidermoides, sugiriendo esto que la inactivación de p16 juega un papel en el desarrollo del carcinoma epidermoide. Lo que no se sabe aún es si esto es un evento temprano o tardío en el desarrollo del tumor, ya que existe expresión de p16 en la queratosis actínica, conocida por todos como precursora del carcinoma epidermoide (Gray et al, 2006⁶⁷).

Nosotros hemos intentado estudiar este gen con técnicas de citogenética

Discusión

molecular. Para ello estudiamos tanto monosomías como deleciones de dicho gen, ya que suponemos que esta alteración es la que provocaría proliferación tumoral al no inhibir el ciclo celular.

Encontramos que el carcinoma epidermoide presenta en mayor proporción deleciones y monosomías que el queratoacantoma. Si consideramos sólo las monosomías, los resultados para diferenciar los 2 tumores son estadísticamente significativos ($p=0,036$), de manera que el carcinoma epidermoide tiene más monosomías (con una media de $39,50 \pm 13,43$), por lo tanto el gen no tiene su función normal y no inhibe la proliferación celular.

En los queratoacantomas este hecho es menos frecuente (con una media de $22,75 \pm 21,48$).

Si consideramos tanto las monosomías como las deleciones, teniendo en cuenta que en algunos casos se superponen deleciones y monosomías, observamos resultados al límite de la significación estadística ($p=0,052$).

Con estos datos se pone de manifiesto que tanto las monosomías como las deleciones son más frecuentes en el carcinoma epidermoide que en el queratoacantoma. La mutación del gen hace que no realice su función correcta por lo tanto no inhibe la proliferación celular y hay crecimiento descontrolado.

Ante estos datos, podemos considerar que la determinación mediante citogenética molecular de p16, es una técnica que debería de tenerse en cuenta a la hora de intentar diferenciar estos dos tipos de tumores.

5.4.3. Gen EGFR /cromosoma 7

El gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico es un miembro de la familia ErbB y las mutaciones que afectan a la expresión o activación de EGFR intervienen en el desarrollo de un tumor.

En las lesiones benignas y en el queratoacantoma hay una expresión ordenada de EGFR desde el punto de vista inmunohistoquímico.

En el carcinoma epidermoide existe una pérdida de expresión en membrana del receptor y una acumulación citoplasmática del mismo pero no hay una forma anormal del receptor (Groves et al, 1992⁷¹).

Queratoacantoma

Como ya comentamos en la introducción, la activación de EGFR provoca la cascada de señalización de AKT, con síntesis de DNA y proliferación celular.

Cuando se produce mutación del gen, generalmente se produce sobre-expresión del receptor con mayor proliferación.

En el queratoacantoma existe una fuerte expresión del receptor de EGFR. De ahí que para inhibir su crecimiento se hayan utilizado fármacos contra el dominio extracelular del receptor o moléculas contra el dominio intracelular, que bloquean el crecimiento celular (Bulj TK et al, 2010¹⁹).

Un artículo reciente de este mismo año 2010, estudia las mutaciones somáticas del EGFR en una muestra de carcinomas epidermoides y queratoacantomas, así como de otros receptores tirosina-quinasa. Estudian 70 casos de carcinomas epidermoides y 25 de queratoacantomas en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos. Describen una mutación en un carcinoma epidermoide, tratándose de la mutación Y727H en el exon 18 (2.5%), ya observada en carcinoma epidermoide de pulmón. No se demostró mutación en los queratoacantomas. Además realizaron sobre una muestra de 268 carcinomas epidermoides y 46 queratoacantomas, estudio de hibridación genómica comparativa (CGH) para determinar amplificación de la región EGFR del cromosoma 7. Observaron amplificación en 3 carcinomas epidermoides (1.1%) y no se demostró en ninguno de los queratoacantomas. Los 3 pacientes eran inmunocompetentes. Las amplificaciones se confirmaron con FISH. Aquel carcinoma epidermoide con mutación no mostró amplificación. Además analizaron los niveles de la proteína EGFR en 275 carcinomas epidermoides y en 69 queratoacantomas. Se observó sobre-expresión en 19 carcinomas epidermoides (6.9%), pero no en los queratoacantomas. La amplificación de EGFR se asocia a alto niveles de la proteína EGFR por inmunohistoquímica.

Con ello reflejan que al menos en algunos casos de carcinoma epidermoide, existe activación de EGFR mediante mutación o amplificación, pero que debe considerarse a EGFR como una diana terapéutica para aquellos pacientes con carcinomas epidermoides refractarios, que no responden al tratamiento quimioterápico convencional (Ridd y Bastian, 2010¹⁵¹).

Otro artículo reciente estudia las aberraciones numéricas de EGFR en 25 queratosis actínicas y 35 carcinomas epidermoides, mediante FISH e inmu-

Discusión

nohistoquímica. Detectaron aberraciones numéricas en el 52% de las queratosis actínicas y en el 77% de los carcinomas epidermoides. Amplificaciones se observaron en el 12% de las queratosis actínicas y en el 20% de los carcinomas epidermoides. No observaron diferencias entre queratosis actínica con displasia de alto grado y carcinomas epidermoides. Existe buena correlación entre las aberraciones numéricas observadas y la sobreexpresión de EGFR. Con ello concluyen que las aberraciones numéricas ocurren en estadios tempranos del desarrollo tumoral, aunque no tienen ningún papel en la progresión desde carcinoma epidermoide de bajo grado a otro grado más agresivo (Toll et al, 2010¹⁸⁹).

Ch'ng et al²⁶, en el 2008, comparan la expresión de EGFR mediante técnicas inmunohistoquímicas, así como las amplificaciones y polisomías por FISH en carcinomas epidermoides sin metástasis, con metástasis y enfermedad metastásica nodal. El 75% de los carcinomas epidermoides sin metástasis sobreexpresan EGFR, mientras que en los metastáticos un 47% sobreexpresan EGFR. Esto indica que no influye en el carácter metastático del carcinomas epidermoide y que existen mutaciones en clonas diferentes de EGFR. Deducen que la sobreexpresión de EGFR se asocia con el potencial metastático de carcinomas epidermoides de cabeza y cuello. Además dicen que la expresión inmunohistoquímica es independiente de la amplificación génica.

El mecanismo que produce sobreexpresión de EGFR es por aumento de la transcripción de mRNA, mutaciones activadoras del receptor, elevados niveles de ligandos del receptor o aumento de la expresión de receptores heterólogos tal como Her-2. Otra explicación posible para la discordancia genómica / FISH y proteómica/inmunohistoquímica puede ser que la cantidad de expresión inmunohistoquímica de EGFR no se correlaciona exactamente con la expresión proteica (Ch'ng et al, 2008²⁶).

En cuanto a nuestra revisión y como se ha comentado en los resultados, para el estudio del gen EGFR, hemos encontrado una amplia gama de anomalías, tales como monosomía, trisomía, tetrasomía y polisomía del EGFR/cromosoma 7, con números relativamente pequeños de cada una de ellas, y con coexistencia de varios tipos de anomalía en el mismo tumor. Por tanto, para su análisis estadístico, hemos agrupado todas las alteraciones por un lado, y los casos con dotación EGFR normal por otro.

Para el queratoacantoma hemos obtenido una media de $34,67 \pm 18,426$ y

Queratoacantoma

para el carcinoma epidermoide una media de $50,89 \pm 11,945$, cuyos resultados son estadísticamente significativos ($p=0.014$).

Las alteraciones y el porcentaje de las mismas son por tanto, mayores en el carcinoma epidermoide que en el queratoacantoma, aunque en este también se observan. Que exista más trisomías y tetrasomías es lógico para el carcinoma epidermoide, indicando esto más copias de genes y más proliferación tumoral. Lo que no podemos explicar son las monosomías, ya que indicaría que hay menor acción del gen, al tener solo una copia del mismo. Esto es un resultado paradójico que no encaja con lo que entendemos que debe pasar en el caso de un oncogen, y probablemente es secundario al fenómeno de inestabilidad genómica de las neoplasias, sin que se le deba asignar un papel importante (“driver”) en los mecanismos de la enfermedad.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
ENTRE QUERATOACANTOMA Y
CARCINOMA EPIDERMÓIDE
¿SE TRATA DE LA MISMA
ENTIDAD O SON DIFERENTES?**

Diagnóstico diferencial

Como se puede deducir de lo que hemos referido a lo largo de la discusión, nosotros creemos que el carcinoma epidermoide y el queratoacantoma son dos tumores epiteliales, con similitudes morfológicas pero con un origen diferente y por tanto una base genética diferente. Esto no lo comparten algunos autores, como por ejemplo Hodak et al, 1993⁷⁹ o Cain et al, 1995²³ que piensan que se trata de una variante indolente de carcinoma epidermoide.

Criterios clínicos	Queratoacantoma	Carcinoma epidermoide
Anamnesis	Aparición < 10 semanas	Aparición progresiva
Morfología	Evolución en 3 fases Tamaño: 10-20mm	Evolución lenta continua Tamaño variable Piel perilesional modificada o sana
Evolución	Benigna	Destrucción local, recidiva Potencial metastásico
Criterios histológicos		
Arquitectura	Simétrico, exofítico Ortoqueratosis predominante Buena delimitación No ruptura de la membrana basal No necrosis Raro traspaso del plano de las glándulas eccrinas Raro embolo vascular Raro invasión perineural	Asimétrico, exo-endofítico Paraqueratosis predominante Límites imprecisos Ruptura de la membrana basal Necrosis frecuente Frecuente traspaso del plano de glándulas eccrinas Frecuentes embolos vasculares Frecuente invasión perineural
Células	Posible atipia y mitosis Queratinocitos de aspecto vítreo Microabscesos y polinucleares neutrófilos	Numerosas atipias y mitosis Queratinocitos de aspecto variable Microabscesos y polinucleares neutrófilos poco frecuentes

Tabla 14. Características anatomo-clínicas del queratoacantoma y del carcinoma epidermoide bien diferenciado. Extraído del artículo “queratoacantoma del margen anal” de Maruani et al, 2004.

En este cuadro se muestra muy bien las diferencias básicas entre las 2 lesiones, pero la realidad es que muchas veces no podemos diferenciarlos tan fácilmente y precisamos la realización de estudios adicionales para ello.

Queratoacantoma

De ahí que hayamos centrado nuestra tesis en buscar técnicas que nos ayuden a diferenciar las dos entidades. Algunos de los estudios realizados nos dan resultados diferentes para los dos tumores, pero no estadísticamente significativos, pero otros si que nos revelan resultados concluyentes y útiles para la práctica diaria.

	Queratoacantoma Media	Ca. Epidermoide Media	Comentario
Inmnohistoquímica			
Bcl-2	0,04	0,09	Scores bajos en ambas
Ciclina D1	1,00	1,55	Score más alto en Ca. epidermoide
Ki-67	0,32	0,97	Score más alto en Ca. epidermoide
P53	0,33	0,89	Score más alto en Ca. epidermoide
Citogenética			
p53(Deleción +/- Amplificación)	23,18	24,41	Similar en ambos con ligero predominio en Ca. epidermoide
p16(Deleción +/- Monosomía)	27,17	44,28	Score más alto en Ca. epidermoide
p16(Monosomía)	22,75	39,50	Score más alto en Ca. epidermoide
Cr7/EGFR(Sumatorio alteraciones)	34,67	50,89	Score más alto en Ca. epidermoide
Cr7/EGFR(Trisomía y Tetrasomía)	11,75	8,16	Score ligeramente más alto en Queratoacantoma

Tabla 15. Tabla que refleja las diferencias que hemos encontrado con técnicas inmnohistoquímicas y de citogenética entre el queratoacantoma y el carcinoma epidermoide.

Sobresale el hallazgo que los perfiles de expresión inmnohistoquímica para Ki-67 y Ciclina D1 son diferentes y estadísticamente significativos en estos dos tipos de tumores, y creemos que deben incluirse en el estudio de aquellas lesiones que nos planteen dudas con las técnicas convencionales.

Aunque un resultado numérico puntual en el caso de las técnicas inmnohistoquímicas no es relevante, si se tiene en cuenta la distribución e intensi-

Diagnóstico diferencial

dad de la positividad, así como la comparación con el resultado de media obtenido en nuestra revisión de casos, estos datos pueden ayudar a llegar mejor al diagnóstico del caso a estudio.

Además en los servicios en los que se dispongan de técnicas de citogenética molecular, es útil realizar FISH de p16 y de EGFR para ayudar al diagnóstico.

Igualmente en los dos tumores obtenemos aberraciones de dichos genes, pero éstas son más frecuentes en los carcinomas epidermoides, de modo que si el porcentaje de alteraciones es alto, nos va a orientar más a que se trate de un carcinoma epidermoide bien diferenciado que de un queratoacantoma.

La combinación finalmente de técnicas inmunohistoquímicas y citogenéticas nos ayudaran a discernir de que entidad sea más probable que se trate y lo más importante como debe actuar en consecuencia el dermatólogo ante este paciente concreto.

**PROLIFERACIÓN CELULAR Y
SENESCENCIA.
MECANISMOS BÁSICOS DEL
QUERATOACANTOMA**

Proliferación celular y senescencia

Los hallazgos observados en este estudio nos hacen pensar en cómo se desarrolla el queratoacantoma y qué mecanismos a nivel molecular hacen que este tumor en un momento dado regrese.

Suponemos que en el queratoacantoma existen dos hechos bien diferenciados. Por un lado en la fase proliferativa, de desarrollo del tumor, existen alteraciones genéticas que hacen que las células no tomen el camino de la apoptosis y se produce crecimiento descontrolado y rápido del tumor. Los genes que creemos están implicados en esta fase son p16, p53 y H-ras, de manera que la mutación de estos genes hace que no esté inhibido el crecimiento celular, mientras que si está activada su proliferación y así se produce un crecimiento tumoral incontrolado.

Para aquellos autores que suponen que el queratoacantoma se desarrolla por una proliferación de la porción infundibular del folículo piloso, como Blessing et al¹⁵, se trata por tanto, de una parada temporal de los mecanismos de regulación normal de la apoptosis en el folículo piloso (Slater y Barden, 2005¹⁷²).

Sabemos que en el queratoacantoma en fase proliferativa existe sobreexpresión de p53, aunque estos niveles no sean estadísticamente significativos para diferenciarlos del carcinoma epidermoide. Se sabe también que en algunos casos de queratoacantomas esporádicos existe mutación de p53, lo que hace que no haga su función, por lo tanto no inhibe el crecimiento celular y hay proliferación descontrolada. Por otro lado provoca una proteína más estable que hace que se observe una sobre-expresión inmunohistoquímica.

Las deleciones o monosomías del gen supresor p16, hacen que este no pueda realizar su función inhibidora del ciclo celular y por tanto hay crecimiento celular intenso, ya que fallan algunos de los mecanismos que llevan a la célula tumoral a muerte celular en un momento dado.

La proliferación se produce además por amplificaciones en el EGFR o en la Ciclina D1. Las aberraciones cromosómicas en EGFR provocan mayor expresión de receptor y por tanto mayor crecimiento celular. La sobre-expresión inmunohistoquímica de Ciclina D1 nos indica que está actuando de manera que provoca crecimiento celular y proliferación.

Así mismo, en algunos queratoacantomas se observa sobre-expresión de Bcl-2, gen antiapoptótico, aunque en general es baja. Publicaciones recientes,

Queratoacantoma

estudian la sobre-expresión de otro gen antiapoptótico Bcl-xL, demostrándose sobre-expresión en un 15% de los queratoacantomas estudiados frente a un 84% de los carcinomas epidermoides, y barajan así el papel de este gen en la regresión de los queratoacantomas, ya que es un gen antiapoptótico presente con mayor intensidad y frecuencia en los carcinomas epidermoides, de ahí su crecimiento incontrolado y progresivo (Vasiljevic et al, 2009¹⁹¹). Además desde el punto de vista inmunohistoquímico observamos que la expresión de Bcl-2 en la fase regresiva del queratoacantoma es focal y débil, por lo que suponemos que cesa la acción de este gen antiapoptótico y de esta manera la célula va hacia la apoptosis. La pérdida de la expresión normal de Bcl-2 puede ser uno de los pasos, de los múltiples que existen para que el tumor regrese (Sleater et al, 1994¹⁷³).

Las células normales de nuestro organismo tienen la capacidad de sufrir senescencia, definida como aquella capacidad proliferativa finita de las células, que poseen la capacidad de, en un momento dado parar su crecimiento y proliferación y en consecuencia morir. Esto lo consiguen no respondiendo a factores de crecimiento, parando la actividad metabólica y cambiando la morfología celular. Esto se produce entre otras causas por sobre-expresión del locus CDKN2A que codifica el gen p16 o de la vía ARF que activa p53.

El segundo hecho que nos parece interesante y que debemos destacar es que en un momento dado del desarrollo del queratoacantoma existe un paro del crecimiento de las células y se produce una activación de aquellos mecanismos moleculares que llevan a la célula a la apoptosis o senescencia, de manera que deben de actuar genes supresores así como inactivarse aquellos oncogenes activos hasta el momento, para que pare el crecimiento tumoral descontrolado propio de las neoplasias.

Dentro de los genes supresores que se baraja que deben estar activados y realizando su función apoptótica en este punto de la vida del queratoacantoma son el gen p53, el gen p16 y el gen H-ras, todos ellos wild-type, es decir, no mutados.

Uno de los genes más importantes en el control de la senescencia celular es H-ras. En algunos queratoacantomas existe mutación del gen H-ras. En la revisión de Corominas, en 1991³⁵ se estudió este tumor en ratones y observó que un 90% de los queratoacantomas estudiados tenían mutación en el codon

Proliferación celular y senescencia

61 de este gen. De manera que al poseer esta mutación, las células no van a la muerte, sino que por el contrario tienen un crecimiento incontrolado. Se considera que la mutación de este gen es uno de los pasos iniciales para el desarrollo de algunos queratoacantomas (Corominas et al, 1991³⁶). Aún así, la activación del gen H-ras no es suficiente para inducir el fenotipo maligno o para mantener el crecimiento de un tumor benigno. En el queratoacantoma, cuando las células llegan al final de su vida "útil", pueden diferenciarse y regresar (Corominas et al, 1989³⁴).

En los carcinomas epidermoides la activación de H-ras es escasa, indicando esto que en queratoacantomas H-ras tiene un papel en la diferenciación y evolución del tumor a la fase regresiva cuando no está mutado, a diferencia de el carcinoma epidermoide.

Aunque hasta la fecha sólo se han estudiado las mutaciones en el gen H-ras, puede que también existan mutaciones en otros genes de la familia como N-ras o K-ras.

Por lo tanto en el queratoacantoma existe de alguna manera una balanza que nunca está en su punto medio de equilibrio. En un primer momento existe mucha proliferación tumoral, de manera que actúan oncogenes y no actúan los genes supresores de tumores. Hay que tener claro que el desarrollo de estas lesiones no se produce sólo por la acción de un oncogen o la inactivación de un gen supresor, sino que están implicados varios genes a la vez.

En el momento que para el crecimiento y comienza la regresión, la balanza se desvía hacia el lado contrario y así tienen mucha acción los genes supresores y poca acción los oncogenes.

Por otro lado también tiene su papel en el paro del proceso multiescalonado de la carcinogénesis, la inmunidad celular. De ahí que veamos como un punto importante para la regresión tumoral, la acción del gen Ciclina D1, debido a que mediante la activación de señales de la inflamación, provoca la destrucción celular del tumor y que desaparezca la lesión. Este es un mecanismo biológico que poseen las células para aminorar el potencial tumoral, y que en el carcinoma epidermoide por ejemplo no está activo como mecanismo para controlar el crecimiento celular, ya que presenta tantas aberraciones genéticas que no puede realizar su acción correctamente, no respondiendo a estas vías antitumorales.

Queratoacantoma

También se ha observado un aumento de células de Langerhans junto al componente inflamatorio del queratoacantoma, lo que apoya el papel de la inflamación en la regresión tumoral (Korenberg et al, 1988¹⁰⁴; Cain et al, 1995²³).

Algunos autores comparando queratoacantomas y carcinomas epidermoides, han demostrado aumento de receptores de IL-2, y de linfocitos CD-4, así como de moléculas de adhesión en los queratoacantomas. La conjunción de estos hallazgos con los descritos previamente permite orientar más el papel del sistema inmune en la regresión del queratoacantoma (Patel et al, 1994¹³⁰).

Poleksic y Yeung, en 1978¹⁴¹ presentan un caso de un paciente con enfermedad de Hodgkin y un queratoacantoma, que durante el tratamiento quimioterápico, sufre una transformación a carcinoma epidermoide en 10 semanas. Así se refleja el papel de la quimioterapia, como supresor de la inmunidad, en la aceleración de la transformación maligna de este tumor.

Por lo tanto, concluimos que en el desarrollo de este tumor benigno, existe una conjunción de alteraciones genéticas que llevan al crecimiento tumoral para después, mediante algún desencadenante que aun no conocemos, regresar y llegar a desaparecer completamente la lesión. El porqué en unos pacientes la regresión es más rápida que en otros, probablemente tenga que ver con la acción y estado de su sistema inmune en todo este proceso.

CONCLUSIONES

Conclusiones

1. El queratoacantoma es una entidad clínico-patológica, morfológica y etiopatogénica diferente al carcinoma epidermoide, pero no existen criterios universales para diferenciar ambas entidades. La clínica y la evolución de la lesión es imprescindible para la orientación diagnóstica de este tumor.

2. Existe hasta un 20% de errores en la clasificación de los queratoacantomas y de los carcinomas epidermoides, y un 4-8% de los queratoacantomas recurren después de la cirugía. La metástasis es indicativa de carcinoma epidermoide. En casos de duda, la escisión completa es más apropiada que la vigilancia de la lesión, ya que permite su correcto diagnóstico basado en la morfológica, perfil de expresión génica y anomalías citogenéticas. El diagnóstico microscópico del queratoacantoma precisa el estudio del centro de la lesión y ambos bordes, esenciales para observar la demarcación entre tumor-estroma, la forma crateriforme y profundidad.

3. Criterios morfológicos típicamente asociados a malignidad, tales como la atipia nuclear, la invasión vascular, y la extensión en profundidad más allá del nivel de glándulas ecrinas no indican agresividad en el queratoacantoma, y son variables según la fase en la que se encuentre la lesión.

4. El tipo de queratinización (ortoqueratosis en el queratoacantoma y paraqueratosis en el carcinoma epidermoide) no es un criterio fiable, siendo frecuente encontrar queratoacantomas con paraqueratosis, incluso con orto y paraqueratosis a la vez.

5. Las técnicas inmunohistoquímicas son útiles en el diagnóstico diferencial de las dos lesiones. De los marcadores estudiados, Ki-67 demuestra la mejor capacidad de diferenciar carcinomas epidermoides (media = 0,97 \pm 0,697) de queratoacantomas (media = 0,32 \pm 0,288). La ciclina D1, dependiendo de la fase del queratoacantoma (proliferativa y regresiva), puede ser asimismo útil en su distinción del carcinoma epidermoide. La inmunotinción para p53 es más llamativa en el carcinoma epidermoide que en el queratoacantoma, pero las diferencias no son estadísticamente significativas. El estudio de la expresión de Bcl-2 tampoco es de gran utilidad porque las diferencias claramente objetivables ocurren con carcinomas epidermoides pobremente diferenciados, que son fáciles de diagnosticar simplemente por su morfológica.

Queratoacantoma

6. La realización de técnicas de citogenética molecular aporta información complementaria, reflejando, en general, una mayor inestabilidad genómica el carcinoma epidermoide que el queratoacantoma. Así, las alteraciones en p53 (deleción ± amplificación) y EGFR (amplificación) son más frecuentes en los casos de carcinoma epidermoide que de queratoacantoma estudiados, pero las diferencias no son estadísticamente significativas. Las alteraciones encontradas en p16, tanto las monosomías como las deleciones, son sustancialmente más frecuentes en el carcinoma epidermoide que en el queratoacantoma, siendo la técnica de FISH que mejor diferencia ambas entidades. Dado el papel que p16 juega en el control del ciclo celular, y que el hecho distintivo del queratoacantoma es su tendencia a regresar espontáneamente, creemos que el análisis molecular de p16, incluyendo su estudio mutacional, puede descubrir claves importantes en la diferencia entre queratoacantoma y carcinoma epidermoide.

7. No está claro el mecanismo que dispara el proceso de regresión espontánea, aunque juega un papel importante la inmunidad celular y humoral, hecho que se refleja por el componente dérmico inflamatorio que posee este tumor y la reacción granulomatosa evidente en la fase regresiva.

8. A falta de criterios universales para poder diferenciar queratoacantoma de carcinoma epidermoide, nosotros proponemos la combinación de técnicas inmunohistoquímicas y moleculares para poder llegar al diagnóstico más certero de este tumor.

ANEXOS

Anexos

Anexo 1.

Resultados estadísticos de las técnicas convencionales, relacionando cada parámetro histológico con la fase tumoral.

MATERIAL ELASTICO	INTENSO	MODERADO	LEVE	NO PRESENTE
PROLIFERATIVA n(%)	6(37,5)	5(31,5)	4(25,0)	1(6,3)
ESTADO n(%)	9(34,6)	9(34,6)	3(11,5)	5(19,2)
REGRESIVA n(%)	1(12,5)	3(37,5)	1(12,5)	3(37,5)
TOTAL n(%)	16(32,0)	17(34,0)	8(16,0)	9(18,0)

Tabla 16. Material elástico atrapado

MICROABSCESOS	PRESENTE	NO PRESENTE	TOTAL
PROLIFERATIVA n(%)	15(93,8)	1(6,3)	16(100)
ESTADO n(%)	21(80,8)	5(19,2)	26(100)
REGRESIVA n(%)	8(100)	0(0)	8(100)
TOTAL n(%)	44(88)	6(12)	50(100)

Tabla 17. Microabscesos intratumorales

F.PSEUDOGLANDULOIDES	PRESENTE	NO PRESENTE	TOTAL
PROLIFERATIVA n(%)	8(50)	8(50)	16(100)
ESTADO n(%)	8(30,8)	18(69,2)	26(100)
REGRESIVA n(%)	4(50)	4(50)	8(100)
TOTAL n(%)	20(40)	30(60)	50(100)

Tabla 18. Formaciones pseudoglanduloides

Queratoacantoma

DELIMITACIÓN	BUENA	REGULAR	MALA	NO VALORABLE	TOTAL
PROLIFERATIVA n(%)	2(12,5)	6(37,5)	7(43,8)	1(6,3)	16(100)
ESTADO n(%)	12(46,2)	11(42,3)	3(11,5)	0(0)	26(100)
REGRESIVA n(%)	3(37,5)	4(50)	1(12,5)	0(0)	8(100)
TOTAL n(%)	17(34)	21(42)	11(22)	1(2)	50(100)

Tabla 19. Delimitación basal del tumor

APOPTOSIS	0	1	2	3	5	>6	TOTAL
PROLIFERATIVA n(%)	6 (37,5)	1 (6,3)	6 (37,5)	1 (6,3)	1 (6,3)	1 (6,3)	16 (100)
ESTADO n(%)	8 (30,8)	3 (11,5)	6 (23,1)	6 (23,1)	3 (11,5)	0 (0)	26 (100)
REGRESIVA n(%)	0 (0)	3 (37,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0)	8 (100)
TOTAL n(%)	14 (28)	7 (14)	15 (30)	8 (16)	5 (10)	1 (2)	50 (100)

Tabla 20. Apoptosis

ATÍPIA	LEVE	MODERADA	INTENSA	TOTAL
PROLIFERATIVA n(%)	5(31,3)	9(56,3)	2(12,5)	16(100)
ESTADO n(%)	18(69,2)	6(23,1)	2(7,7)	26(100)
REGRESIVA n(%)	6(75)	2(25)	0(0)	8(100)
TOTAL n(%)	29(58)	17(34)	4(8)	50(100)

Tabla 21. Atipia nuclear

Anexos

MITOSIS	LEVE	MODERADA	INTENSA	TOTAL
PROLIFERATIVA n(%)	1(6,3)	6(37,5)	9(56,3)	16(100)
ESTADO n(%)	4(15,4)	13(50)	9(34,6)	26(100)
REGRESIVA n(%)	4(50)	3(37,5)	1(12,5)	8(100)
TOTAL n(%)	9(18)	22(44)	19(38)	50(100)

Tabla 22. Mitosis.

MITOSIS	TÍPICAS	ATÍPICAS	TOTAL
PROLIFERATIVA n(%)	13(81,3)	3(18,8)	16(100)
ESTADO n(%)	25(96,2)	1(3,8)	26(100)
REGRESIVA n(%)	8(100)	0(0)	8(100)
TOTAL n(%)	46(92)	4(8)	50(100)

Tabla 23. Mitosis típicas y atípicas

TEJIDO DE GRANULACIÓN	PRESENTE	NO PRESENTE	TOTAL
PROLIFERATIVA n(%)	3(18,8)	13(81,3)	16(100)
ESTADO n(%)	2(7,7)	24(92,3)	26(100)
REGRESIVA n(%)	3(37,5)	5(62,5)	8(100)
TOTAL n(%)	8(16)	42(84)	50(100)

Tabla 24. Tejido de granulación

Queratoacantoma

INFILTRADO INFLAMATORIO	INTENSO	MODERADO	LEVE	NO PRESENTE	TOTAL
PROLIFERATIVA n(%)	6 (37,5)	7 (43,8)	3(18,8)	0 (0)	16 (100)
ESTADO n(%)	3 (11,5)	14 (53,8)	8(30,8)	1 (3,8)	26 (100)
REGRESIVA n(%)	1 (12,5)	4 (50)	3(37,5)	0 (0)	8 (100)
TOTAL n(%)	10 (20)	25 (50)	14 (28)	1 (2)	50 (100)

Tabla 25. Infiltrado inflamatorio

COMPONENTE GRANULOMATOSO	PRESENTE	NO PRESENTE	TOTAL
PROLIFERATIVA n(%)	5(31,3)	11(68,8)	16(100)
ESTADO n(%)	5(19,2)	21(80,8)	26(100)
REGRESIVA n(%)	4(50)	4(50)	8(100)
TOTAL n(%)	14(28)	36(72)	50(100)

Tabla 26. Componente granulomatoso

FIBROSIS	LEVE	MODERADA	INTENSA	NO VALORABLE	NO HAY	TOTAL
PROLIFERATIVA n(%)	7 (43,8)	6 (37,5)	1 (6,3)	1 (6,3)	1 (6,3)	16 (100)
ESTADO n(%)	9 (34,6)	14 (53,8)	1 (3,8)	1 (3,8)	1 (3,8)	26 (100)
REGRESIVA n(%)	1 (12,5)	6 (75)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	8(100)
TOTAL n(%)	17 (34)	26 (52)	3 (6)	2 (4)	2 (4)	50 (100)

Tabla 27. Fibrosis

Anexos

	QUERATINIZACIÓN INDIVIDUAL	PERLAS CÓRNEAS
PROLIFERATIVA (RANGO PROMEDIO)	26,81	28,22
ESTADO (RANGO PROMEDIO)	22,96	24,81
REGRESIVA (RANGO PROMEDIO)	31,13	22,31

Tabla 28. Signos de queratinización individual y formación de perlas córneas

Queratoacantoma

Anexo 2

Resultados numéricos de las técnicas inmunohistoquímicas para el queratoacantoma y el carcinoma epidermoide

Casos	Bcl-2	Ciclina D1	Ki-67	P53
1	0,20	1,10	1,40	1,45
2	0,05	1,00	0,17	0,30
3	0,05	1,30	0,22	0,16
4	0,02	1,30	1	1,30
5	0,30	1,10	0,48	0,13
6	0,08	0,60	0,18	0,10
7	0,05	1,40	0,33	0,13
8	0,01	0,60	0,25	0,20
9	0,03	1,10	0,24	0,06
10	0,03	1,10	0,29	0,16
11	0,01	1,10	0,15	0,23
12	0	1,00	0,14	0,05
13	0,02	1,00	0,15	0,07
14	0	1,30	0,21	0,51
15	0,02	0,20	0,20	0,07
16	0	2,30	0,18	0
17	0	1,20	0,17	0,14
18	0	1,20	0,45	1,10
19	0,02	0,50	0,25	0,51
20	0,05	2,00	0,42	0,35
21	0,02	1,40	0,20	0,11
22	0,01	0,30	0,14	0,32
23	0,01	0,05	0,22	0,15
24	0,02	0,60	0,29	0,41
25	0,01	0,25	0,16	0,30

Tabla 29. Datos inmunohistoquímicos de las muestras de queratoacantoma para las cuatro técnicas estudiadas

Anexos

Casos	Bcl-2	Ciclina D1	Ki-67	P53
1	0,02	1,40	0,65	1,50
2	0	1,80	1,15	1,85
3	0,01	1,20	0,65	0,80
4	0	1,80	0,65	0,25
5	0	0,15	0,29	0,82
6	0,10	0,90	0,21	0,17
7	0,01	1,15	0	1,50
8	0,02	2,20	0,56	0,05
9	0,02	1,70	0,58	0,75
10	0,16	0,70	2,03	2,66
11	0,05	1,10	1,50	0,90
12	0	0,70	0,18	0
13	0	3	0,26	1,85
14	0	2,30	1,70	0
15	0,02	1,60	2,15	2,39
16	0,01	2,20	0,20	0
17	0	1,10	1,80	1,65
18	0,01	1,50	1,50	0,80
19	0,02	2,30	1,90	0
20	0,01	1,80	1,80	0,03
21	0,02	2,50	1,95	2,10
22	1,50	2,50	0,75	0,05
23	0,01	1,60	2,10	0
24	0	2,20	0,38	0,90
25	0,10	2,10	1,70	2,70
26	0,01	1,50	0,58	0,56
27	0,02	2,10	1,20	0
28	0,02	0,60	0,50	0,20
29	0,03	0,90	0,30	1,80
30	0	1,20	0,80	0,70
31	0,60	0,40	0,90	1,50
32	0,03	1,40	0,10	0

Tabla 30. Datos inmunohistoquímicos de las muestras de carcinoma epidermoide para las cuatro técnicas estudiadas

Queratoacantoma

Resultados estadísticos de las técnicas inmunohistoquímicas

Bcl-2	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup.	Mediana	D.Típica	Min	Máx
Queratoa- cantoma.	25	0,04	0,01	0,06	0,02	0,06	0	0,3
Carc. epider- moide.	32	0,08	-0,01	0,18	0,015	0,279	0	1,5

Tabla 31. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica Bcl-2 para queratoacantoma y carcinoma epidermoide.

Ciclina D1	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup.	Media- na	D.Típica	Min	Máx
Queratoa cantoma	25	1	0,76	1,47	1,1	0,86	0	2,3
Carc. epidermoide	32	0,08	-0,01	0,18	0,015	0,279	0	1,5

Tabla 32. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica Ciclina D1 para queratoacantoma y carcinoma epidermoide

P53	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup.	Mediana	D.Típica	Min	Má x
Queratoa- cantoma	25	0,33	0,17	0,49	0,16	0,38	0	1,5
Carc. epider- moide	32	0,08	-0,01	0,18	0,015	0,279	0	1,5

Tabla 33. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica p53 para queratoacantoma y carcinoma epidermoide

Anexos

Ki-67	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup.	Media- na	D.Típi- ca	Min	Ma x
Queratoa- cantoma	25	0,31	0,19	1,43	0,22	0,28	0,1 4	1,4
Carc. epider- moide	32	0,08	-0,01	0,18	0,015	0,279	0	1,5

Tabla 34. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica ki-67 para queratoacantoma y carcinoma epidermoide

Bcl-2	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup.	Mediana	D.Típica	Min	Má x
Queratoacan- toma Fase prolife- rativa	9	0,05	-0,02	0,12	0,02	0,094	0,0 1	0,3
Carc. epider- moide	32	0,08	-0,01	0,18	0,015	0,279	0	1,5

Tabla 35. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica Bcl-2 para la fase proliferativa del tumor y para el carcinoma epidermoide.

Bcl-2	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup	Mediana	D.Típica	Min	Má x
Queratoacan- toma Fase estado	12	0,03	-0,00	0,07	0,02	0,056	0	0,2
Carc. epider- moide	32	0,08	-0,01	0,18	0,015	0,279	0	1,5

Tabla 36. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica Bcl-2 para la fase de estado del tumor y para el carcinoma epidermoide.

Queratoacantoma

Bcl-2	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup.	Mediana	D.Típica	Min	Máx
Queratoacantoma Fase regresiva	4	0,03	0,01	0,08	0,02	0,03	0,01	0,08
Carc. epidermoide	32	0,08	0,01	0,18	0,015	0,279	0	1,5

Tabla 37. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica Bcl-2 para la fase regresiva del tumor y para el carcinoma epidermoide

Ciclina D1	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup	Mediana	D.Típica	Min	Máx
Queratoacantoma Fase proliferativa	9	0,82	0,46	0,19	1,1	0,47	0,05	1,4
Carc. epidermoide	32	1,55	1,3	1,79	1,55	0,68	0,15	3

Tabla 38. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica Ciclina D1 para la fase proliferativa del tumor y para el carcinoma epidermoide

Ciclina D1	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup.	Mediana	D.Típica	Min	Máx
Queratoacantoma Fase estado	12	1,32	1,06	1,58	1,2	0,41	1	2,3
Carc. epidermoide	32	1,55	1,3	1,79	1,55	0,68	0,15	3

Tabla 39. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica Ciclina D1 para la fase de estado del tumor y para el carcinoma epidermoide

Anexos

Ciclina D1	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup.	Media- na	D.Típica	Min	Má x
Queratoacan- toma Fase regresi- va	4	0,41	0,06	0,75	0,42	0,21	0,2	0,6
Carc. epider- moide	32	1,55	1,3	1,79	1,55	0,68	0,15	3

Tabla 40. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica Ciclina D1 para la fase regresiva del tumor y para el carcinoma epidermoide

Ki-67	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup	Me- diana	D.Típica	Min	Máx
Queratoacanto- ma Fase proliferati- va	9	0,34	0,14	0,54	0,25	0,26	0,14	1
Carc. epider- moide	32	0,96	0,71	1,22	0,7	0,69	0	2,15

Tabla 41. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica Ki-67 para la fase proliferativa del tumor y para el carcinoma epidermoide

Ki-67	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup.	Media- na	D.Típica	Min	Máx
Queratoacan- toma Fase estado	12	0,32	0,1	0,55	0,2	0,35	0,14	1,4
Carc. epider- moide	32	0,96	0,71	1,22	0,7	0,69	0	2,15

Tabla 42. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica Ki-67 para la fase de estado del tumor y para el carcinoma epidermoide

Queratoacantoma

Ki-67	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup	Mediana	D.Típica	Min	Máx
Queratoacantoma Fase regresiva	4	0,2	0,11	0,29	0,19	0,05	0,16	0,29
Carc. epidermoide	32	0,96	0,71	1,22	0,7	0,69	0	2,15

Tabla 43. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica Ki-67 para la fase regresiva del tumor y para el carcinoma epidermoide

P53	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup	Mediana	D.Típica	Min	Máx
Queratoacantoma Fase proliferativa	9	0,34	0,57	0,63	0,2	0,37	0,13	1,3
Carc. epidermoide	32	0,89	0,57	1,2	0,77	0,87	0	2,7

Tabla 44. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica p53 para la fase proliferativa del tumor y para el carcinoma epidermoide

P53	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Sup	Mediana	D.Típica	Min	Máx
Queratoacantoma Fase estado	12	0,35	0,06	0,64	0,15	0,45	0	1,45
Carc. epidermoide	32	0,89	0,57	1,2	0,77	0,87	0	2,7

Tabla 45. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica p53 para la fase de estado del tumor y para el carcinoma epidermoide

Anexos

P53	N	Media	IC Lim. Inf	IC Lim.Su p.	Media- na	D.Tipic a	Min	Máx
Queratoacan- toma Fase regresiva	4	0,22	-0,03	0,47	0,2	0,16	0,07	0,41
Carc. epider- moide	32	0,89	0,57	1,2	0,77	0,87	0	2,7

Tabla 46. Resultados estadísticos de la técnica inmunohistoquímica p53 para la fase regresiva del tumor y para el carcinoma epidermoide

Queratoacantoma

Anexo 3

Resultados de los estudios citogenéticos para cada uno de los genes en queratoacantomas y carcinomas epidermoides

Casos	P53	P16	cr.7/EGFR
1	20% deleción	20% deleción	20% monosomía
2	40% deleción	33% deleción 33% monosomía	50% monosomía
3	amplificación	amplificación multi- ple	30% monosomía
4	normal	30% monosomía	normal
5	normal	30% monosomía	25% monosomía
6	no hibrida	normal	25% trisomía
7	normal	normal	25% trisomía
8	normal	normal	25% trisomía
9	amplificación	normal	polisomía
10	60% deleción	50% monosomía	50% monosomía
11	50% deleción	50% monosomía	50% monosomía
12	30% deleción	30% deleción	30% monosomía
13	30% deleción	40% deleción	70% monosomía
14	50% deleción	50% deleción	15% monosomía
15	25% deleción	30% monosomía	30% monosomía
16	50% deleción	no hibrida	50% monosomía
17	50% deleción	20% monosomía	polisomía
18	60% deleción	50% monosomía	50% monosomía
19	no hibrida	no hibrida	no hibrida
20	no hibrida	no hibrida	no hibrida

Tabla 47. Resultados citogenéticos de las muestras de queratoacantoma para los tres genes estudiados.

Anexos

Casos	P53	P16	cr.7/EGFR
1	normal	50% monosomía	23% monosomía 7% trisomía
2	normal	50% monosomía	56% monosomía
3	normal	normal	68% monosomía
4	normal	50% monosomía	46% monosomía
5	40% deleción 20% amplificación	33% monosomía 33% deleción	polisomía
6	20% deleción	50% monosomía	38% monosomía
7	15% deleción 15% amplificación	50% monosomía	50% monosomía
8	no hibrida	50% monosomía	61% monosomía
9	normal	50% monosomía	polisomía
10	30% deleción	50% monosomía	50% monosomía 6% trisomía
11	50% deleción	30% monosomía	60% monosomía
12	50% deleción	25% monosomía	40% monosomía
13	normal	25% monosomía	30% monosomía 32% trisomía
14	50% deleción	40% monosomía	27% monosomía 30% trisomía
15	50% deleción	40% monosomía	43% monosomía
16	20% deleción 20% amplificación	no hibrida	normal
17	30% deleción 10% amplificación	40% monosomía 20% deleción	40% monosomía
18	30 %deleción 10% amplificación	33% monosomía 33% deleción	50% monosomía
19	50% deleción	45% monosomía	30% monosomía
20	no hibrida	no hibrida	50% monosomía

Tabla 48. Resultados citogenéticos de las muestras de carcinoma epidermoide para los tres genes estudiados.

Queratoacantoma

Resultados estadísticos del estudio citogenético para el queratoacantoma

P53	N	Media	Desv.Típ	Rango promedio	Minimo	Maximo
Quera-toacan.	11	23,18	25,325	14,23	0	60
Carc. epider	17	24,41	21,351	14,68	0	50

Tabla 49. Resultados estadísticos del estudio citogenético del gen p53 para el queratoacantoma y para el carcinoma epidermoide

y para el carcinoma epidermoide

P16	N	Media	Desv.Típ	Rango promedio	Minimo	Maximo
Quera-toacan.	12	27,17	23,548	11,79	0	66
Carc. epider	18	44,28	16,084	17,97	0	66

Tabla 50. Resultados estadísticos del estudio citogenético del gen p16 para el queratoacantoma y para el carcinoma epidermoide

P16 monosomía	N	Media	Desv.Típ	Rango promedio	Minimo	Maximo
Quera-toacan.	12	22,75	21,486	11,50	0	50
Carc. epider	18	39,50	13,435	18,17	0	50

Tabla 51. Resultados estadísticos del estudio citogenético de gen p16 para el queratoacantoma y para el carcinoma epidermoide, comparando monosomía de p16 frente a normal.

Anexos

EGFR-cromosoma7	N	Media	Desv.Típ	Rango promedio	Minimo	Maximo
Queratoacan.	12	34,67	18,426	10,67	0	66
Carc. epider	18	50,89	11,945	18,72	30	68

Tabla 52. Resultados estadísticos del estudio citogenético de gen EGFR-cromosoma 7 para el queratoacantoma y para el carcinoma epidermoide

EGFR tri-tetrasomía	N	Media	Desv.Típ	Rango promedio	Minimo	Maximo
Queratoacan.	12	11,75	20,392	15,50	0	66
Carc. epider	18	8,166	14,147	15,50	0	37

Tabla 53. Resultados estadísticos del estudio citogenético de gen EGFR-cromosoma 7 para el queratoacantoma y para el carcinoma epidermoide, comparando trisomía y tetrasomía frente a normal y monosomía

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Ackerman AB y Ragaz A. The lives of lesion. Chronology in Dermatopathology. Nueva York: Masson Publishing USA; 1984.
2. Agarwal M, Chander R, Karmakar S, Walia R. Multiple familial keratoacanthoma of Witten and Zak - A report of three siblings. *Dermatology* 1999; 198(4):396-399.
3. Alexander JO, Lyell A. Multiple keratoacanthomas. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12(2 Pt 1):376-377.
4. Allen JV, Callen JP. Keratoacanthomas arising in hypertrophic lichen planus. A case report. *Arch Dermatol* 1981; 117(8):519-521.
5. Ansai S, Manabe M. Possible spontaneous regression of a metastatic lesion of keratoacanthoma-like squamous cell carcinoma in a regional lymph node. *J Dermatol* 2005; 32(11):899-903.
6. Attili S, Attili VR. Keratoacanthoma centrifugum marginatum arising in vitiligo: a case report. *Dermatol Online J* 2006; 12(2):18.
7. Azaz B, Lustmann J. Keratoacanthoma of the lower lip. Review of the literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 38(6):918-927.
8. Bart RS, Lagin S. Keratoacanthoma following pneumococcal vaccination: a case report. *J Dermatol Surg Oncol* 1983; 9(5):381-382.
9. Basoglu Y, Metze D, Nashan D, Stander S. Keratoacanthoma with perineural invasion: an indicator for aggressive behavior? *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(11):952-955.
10. Batinac T, Zamolo G, Coklo M, Hadzisejdic I, Stemberger C, Zauhar G. Expression of cell cycle and apoptosis regulatory proteins in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2006; 202(8):599-607.
11. Batinac T, Zamolo G, Jonjic N, Gruber F, Petroveckii M. p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori* 2004; 90(1):120-127.
12. Beham A, Regauer S, Soyer HP, Beham-Schmid C. Keratoacanthoma: a clinically distinct variant of well differentiated squamous cell carcinoma. *Adv Anat Pathol* 1998; 5(5):269-280.
13. Belisario JC. Brief review of keratoacanthomas and description of keratoacanthoma centrifugum marginatum, another variety of keratoacanthoma. *Aust J Dermatol* 1965; 8(2):65-72.
14. Benoldi D, Alinovi A. Multiple persistent keratoacanthomas: treatment with oral tretinate. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10(6):1035-1038.
15. Blessing K, al NA, Gordon PM. The regressing keratoacanthoma. *Histopathology* 1994; 24(4):381-384.

Queratoacantoma

16. Borkowski A, Bennett WP, Jones RT et al. Quantitative image analysis of p53 protein accumulation in keratoacanthomas. *Am J Dermatopathol* 1995; 17(4):335-338.
17. Brown JB, Fryer MP. Fallacy of term self-healing epidermoid carcinoma and limitations of microscopic interpretations. *Surg Gynecol Obstet* 1955; 100(2):179-183.
18. Buescher L, DeSpain JD, az-Arias AA, Roller JA. Keratoacanthoma arising in an organoid nevus during childhood: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 1991; 8(2):117-119.
19. Bulj TK, Kronic AL, Cetner AS, Villano JL. Refractory aggressive keratoacanthoma centrifugum marginatum of the scalp controlled with the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Br J Dermatol* 2010; 163(3):633-637.
20. Burgdorf WH, Pitha J, Fahmy A. Muir-Torre syndrome. Histologic spectrum of sebaceous proliferations. *Am J Dermatopathol* 1986; 8(3):202-208.
21. Burnworth B, Arendt S, Muffler S et al. The multi-step process of human skin carcinogenesis: a role for p53, cyclin D1, hTERT, p16, and TSP-1. *Eur J Cell Biol* 2007; 86(11-12):763-780.
22. Burnworth B, Popp S, Stark HJ et al. Gain of 11q/cyclin D1 overexpression is an essential early step in skin cancer development and causes abnormal tissue organization and differentiation. *Oncogene* 2006; 25(32):4399-4412.
23. Cain CT, Niemann TH, Argenyi ZB. Keratoacanthoma versus squamous cell carcinoma. An immunohistochemical reappraisal of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen expression in keratoacanthoma-like tumors. *Am J Dermatopathol* 1995; 17(4):324-331.
24. Calnan CD, Haber H. Molluscum sebaceum. *J Pathol Bacteriol* 1955; 69(1-2):61-66.
25. Calonje E, Jones EW. Intravascular spread of keratoacanthoma. An alarming but benign phenomenon. *Am J Dermatopathol* 1992; 14(5):414-417.
26. Ch'ng S, Low I, Ng D et al. Epidermal growth factor receptor: a novel biomarker for aggressive head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Hum Pathol* 2008; 39(3):344-349.
27. Cheville JC, Bromley C, Argenyi ZB. Trisomy 7 in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma detected by fluorescence in-situ hybridization. *J Cutan Pathol* 1995; 22(6):546-550.
28. Chuang TY, Reizner GT, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Keratoacanthoma in Kauai, Hawaii. The first documented incidence in a defined population. *Arch Dermatol* 1993; 129(3):317-319.
29. Claudy A, Thivolet J. Multiple keratoacanthomas: association with deficient cell mediated immunity. *Br J Dermatol* 1975; 93(5):593-595.

Bibliografía

30. Clausen OP, Beigi M, Bolund L et al. Keratoacanthomas frequently show chromosomal aberrations as assessed by comparative genomic hybridization. *J Invest Dermatol* 2002; 119(6):1367-1372.
31. Cohen N, Plaschkes Y, Pevzner S, Loewenthal M. Review of 57 cases of keratoacanthoma. *Plast Reconstr Surg* 1972; 49(2):138-142.
32. Connolly M, Narayan S, Oxley J, de Berker DA. Immunohistochemical staining for the differentiation of subungual keratoacanthoma from subungual squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33(5):625-628.
33. Cooper PH, Wolfe JT, III. Perioral keratoacanthomas with extensive perineural invasion and intravenous growth. *Arch Dermatol* 1988; 124(9):1397-1401.
34. Corominas M, Kamino H, Leon J, Pellicer A. Oncogene activation in human benign tumors of the skin (keratoacanthomas): is HRAS involved in differentiation as well as proliferation? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(16):6372-6376.
35. Corominas M, Leon J, Kamino H, Cruz-Alvarez M, Novick SC, Pellicer A. Oncogene involvement in tumor regression: H-ras activation in the rabbit keratoacanthoma model. *Oncogene* 1991; 6(4):645-651.
36. Corominas M, Sloan SR, Leon J, Kamino H, Newcomb EW, Pellicer A. ras activation in human tumors and in animal model systems. *Environ Health Perspect* 1991; 93:19-25.
37. Cramer SF. Subungual keratoacanthoma. A benign bone-eroding neoplasm of the distal phalanx. *Am J Clin Pathol* 1981; 75(3):425-429.
38. Cribier B, Asch P, Grosshans E. Differentiating squamous cell carcinoma from keratoacanthoma using histopathological criteria. Is it possible? A study of 296 cases. *Dermatology* 1999; 199(3):208-212.
39. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(1):231-238.
40. De Moragas JM, Montgomery H, McDonald JR. Keratoacanthoma versus squamous-cell carcinoma. *AMA Arch Derm* 1958; 77(4):390-395. Citado por Kirkham en Lever, *Histopatología de la piel*.
41. Drut R. Solitary keratoacanthoma of the nipple in a male. Case report. *J Cutan Pathol* 1976; 3(4):195-198.
42. Dufresne RG, Marrero GM, Robinson-Bostom L. Seasonal presentation of keratoacanthomas in Rhode Island. *Br J Dermatol* 1997; 136(2):227-229.
43. Eliezri YD, Libow L. Multinodular keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19(5 Pt 1):826-830.
44. Ellis GL. Differentiating keratoacanthoma from squamous cell carcinoma of the lower lip: an analysis of intraepithelial elastic fibers and intracytoplasmic glycogen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56(5):527-532.

Queratoacantoma

45. Epstein EH, Jr., Epstein EH. Keratoacanthoma recurrent after surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol* 1978; 4(7):524-525.
46. Fathizadeh A, Medenica MM, Soltani K, Lorincz AL, Griem ML. Aggressive keratoacanthoma and internal malignant neoplasm. *Arch Dermatol* 1982; 118(2):112-114.
47. Ferguson-Smith MA, Wallace DC, James ZH, Renwick JH. Multiple self-healing squamous epithelioma. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971; 7(8):157-163.
48. Fisher ER, McCoy MM, Wechsler HL. Analysis of histopathologic and electron microscopic determinants of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Cancer* 1972; 29(5):1387-1397.
49. Flannery GR, Muller HK. Immune response to human keratoacanthoma. *Br J Dermatol* 1979; 101(6):625-632.
50. Freedman PD, Kerpel SM, Begel H, Lumerman H. Solitary intraoral keratoacanthoma. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 47(1):74-76.
51. Friedman PN, Chen X, Bargonetti J, Prives C. The p53 protein is an unusually shaped tetramer that binds directly to DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(8):3319-3323.
52. Friedman RP, Morales A, Burnham TK. Multiple cutaneous and conjunctival keratoacanthomata. *Arch Dermatol* 1965; 92(2):162-165.
53. Geary WA, Cooper PH. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in common epidermal lesions. An immunohistochemical study of proliferating cell populations. *J Cutan Pathol* 1992; 19(6):458-468.
54. Ghadially FN. Keratoacanthoma. En Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K y cols: *Dermatology in general medicine*. 3ª Edición ed. New York : McGraw-Hill Book Co. 1987.
55. Ghadially FN. The experimental production of keratoacanthomas in the hamster and the mouse. *J Pathol Bacteriol* 1959; 77(1):277-282.
56. Ghadially FN. The role of the hair follicle in the origin and evolution of some cutaneous neoplasms of man and experimental animals. *Cancer* 1961; 14:801-816.
57. Ghadially FN, Barton BW, Kerridge DF. The etiology of keratoacanthoma. *Cancer* 1963; 16:603-611.
58. Gilbey S, Moore DH, Look KY, Sutton GP. Vulvar keratoacanthoma. *Obstet Gynecol* 1997; 89(5 Pt 2):848-850.
59. Giltman LI. Tripolar mitosis in a keratoacanthoma. *Acta Derm Venereol* 1981; 61(4):362-363. Citado por Kirkham en Lever, *Histopatología de la piel*.

Bibliografía

60. Giltman LI. Does the presence of atypical mitotic figures in keratoacanthomas indicate a more aggressive biologic behavior? *Dermatol Surg* 1995; 21(11):990-991. Citado por Kirkhamn en Lever, *Histopatología de la piel*.
61. Godbolt AM, Sullivan JJ, Weedon D. Keratoacanthoma with perineural invasion: a report of 40 cases. *Australas J Dermatol* 2001; 42(3):168-171.
62. Goldberg LH, Silapunt S, Beyrau KK, Peterson SR, Friedman PM, Alam M. Keratoacanthoma as a postoperative complication of skin cancer excision. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(5):753-758.
63. Goldenhersh MA, Olsen TG. Invasive squamous cell carcinoma initially diagnosed as a giant keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10(2 Pt 2):372-378.
64. Goldschmidt H, Sherwin WK. Radiation therapy of giant aggressive keratoacanthomas. *Arch Dermatol* 1993; 129(9):1162-1165.
65. Gottfarstein-Maruani A, Michenet P, Kerdraon R et al. [Keratoacanthoma: two cases with intravascular spread]. *Ann Pathol* 2003; 23(5):438-442.
66. Gray RJ, Meland NB. Topical 5-fluorouracil as primary therapy for keratoacanthoma. *Ann Plast Surg* 2000; 44(1):82-85.
67. Gray SE, Kay E, Leader M, Mabruk M. Analysis of p16 expression and allelic imbalance / loss of heterozygosity of 9p21 in cutaneous squamous cell carcinomas. *J Cell Mol Med* 2006; 10(3):778-788.
68. Griffiths RW. Keratoacanthoma observed. *Br J Plast Surg* 2004; 57(6):485-501.
69. Grinspan D, Bulafia J. Idiopathic cutaneous pseudoepitheliomatous hyperplasia, verrugoma (Gougerot), molluscum sebaceum (MacCormac and Scarff), self-healing, primary, squamous-cell epithelioma (Ferguson Smith), and keratoacanthoma (Rook and Whimster). *Cancer* 1955; 8(5):1047-1056.
70. Grob JJ, Suzini F, Richard MA et al. Large keratoacanthomas treated with intralesional interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(2 Pt 1):237-241.
71. Groves RW, Allen MH, MacDonald DM. Abnormal expression of epidermal growth factor receptor in cutaneous epithelial tumours. *J Cutan Pathol* 1992; 19(1):66-72.
72. Grzybowski M. A case of peculiar generalized epithelial tumours of the skin. *Br J Dermatol* 1950;(62):310-313.
73. Hall PA, McKee PH, Menage HD, Dover R, Lane DP. High levels of p53 protein in UV-irradiated normal human skin. *Oncogene* 1993; 8(1):203-207.
74. Halling KC, Honchel R, Pittelkow MR, Thibodeau SN. Microsatellite instability in keratoacanthoma. *Cancer* 1995; 76(10):1765-1771.
75. Halnan KE. Molluscum pseudocarcinomatousum. *Lancet* 1953; 265(6800):1358.

Queratoacantoma

76. Heid E, Grosshans E, Lazrak B, Ben YD. [Keratoacanthoma centrifugum marginatum]. *Ann Dermatol Venereol* 1979; 106(4):367-370.
77. Higuchi M, Tanikawa E, Nomura H, Hachisuka H, Sasai Y. Multiple keratoacanthomas with peculiar manifestations and course. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23(2 Pt 2):389-392.
78. Hilker O, Winterscheidt M. [Familial multiple keratoacanthomas]. *Z Hautkr* 1987; 62(4):280-289.
79. Hodak E, Jones RE, Ackerman AB. Solitary keratoacanthoma is a squamous-cell carcinoma: three examples with metastases. *Am J Dermatopathol* 1993; 15(4):332-342.
80. Housholder MS, Zeligman I. Sebaceous neoplasms associated with visceral carcinomas. *Arch Dermatol* 1980; 116(1):61-64.
81. Hsi ED, Svoboda-Newman SM, Stern RA, Nickoloff BJ, Frank TS. Detection of human papillomavirus DNA in keratoacanthomas by polymerase chain reaction. *Am J Dermatopathol* 1997; 19(1):10-15.
82. Hu W, Cook T, Oh CW, Penneys NS. Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(3):473-475.
83. Hutchinson. The crateriform ulcer of the face: A form of acute epithelial cancer. *Trans Pathol Soc Dermatol* 1889;(40):275-281.
84. Ichikawa E, Ohnishi T, Watanabe S. Expression of keratin and involucrin in keratoacanthoma: an immunohistochemical aid to diagnosis. *J Dermatol Sci* 2004; 34(2):115-117.
85. Inoshita T, Youngberg GA. Keratoacanthomas associated with cervical squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1984; 120(1):123-124.
86. Jaber PW, Cooper PH, Greer KE. Generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(2 Pt 2):299-304.
87. Jackson IT, Alexander JO, Verheyden CN. Self-healing squamous epithelioma: a family affair. *Br J Plast Surg* 1983; 36(1):22-28.
88. Janecka IP, Wolff M, Crikelair GF, Cosman B. Aggressive histological features of keratoacanthoma. *J Cutan Pathol* 1977; 4(6):342-348.
89. Janette A, Pecaro B, Lonergan M, Lingen MW. Solitary intraoral keratoacanthoma: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54(8):1026-1030.
90. Jarvholm B, Easton D. Models for skin tumour risks in workers exposed to mineral oils. *Br J Cancer* 1990; 62(6):1039-1041.
91. Jensen P, Clausen OP, Bryne M. Differences in sialyl-Tn antigen expression between keratoacanthomas and cutaneous squamous cell carcinomas. *J Cutan Pathol* 1999; 26(4):183-189.

Bibliografía

92. Jolly HW, Jr., Carpenter CL, Jr. Multiple keratoacanthomata. A report of two cases. *Arch Dermatol* 1966; 93(3):348-353.
93. Jordan RC, Kahn HJ, From L, Jambrosic J. Immunohistochemical demonstration of actinically damaged elastic fibers in keratoacanthomas: an aid in diagnosis. *J Cutan Pathol* 1991; 18(2):81-86.
94. Kaabipour E, Haupt HM, Stern JB, Kanetsky PA, Podolski VF, Martin AM. p16 expression in keratoacanthomas and squamous cell carcinomas of the skin: an immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(1):69-73.
95. Kallos A. Giant keratoacanthoma. *AMA Arch Derm* 1958; 78(2):207-209.
96. Kannon G, Park HK. Utility of peanut agglutinin (PNA) in the diagnosis of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Am J Dermatopathol* 1990; 12(1):31-36.
97. Karaa A, Khachemoune A. Keratoacanthoma: a tumor in search of a classification. *Int J Dermatol* 2007; 46(7):671-678.
98. Kavanagh GM, Marshman G, Hanna MM. A case of Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthomas. *Australas J Dermatol* 1995; 36(2):83-85.
99. Keeney GL, Banks PM, Linscheid RL. Subungual keratoacanthoma. Report of a case and review of the literature. *Arch Dermatol* 1988; 124(7):1074-1076.
100. Kern WH, McCray MK. The histopathologic differentiation of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin. *J Cutan Pathol* 1980; 7(5):318-325.
101. Kerschmann RL, McCalmont TH, LeBoit PE. p53 oncoprotein expression and proliferation index in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1994; 130(2):181-186.
102. Kirkham N. Tumores y quistes de la epidermis. En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky Ch y Johnson B: *Lever. Histopatología de la piel*. 8 ed ed. Buenos Aires: Intermédica.Lever. 1999.
103. Kligman LH, Kligman AM. Histogenesis and progression in ultraviolet light-induced tumors in hairless mice. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67(6):1289-1293.
104. Korenberg R, Penneys NS, Kowalczyk A, Nadji M. Quantitation of S100 protein-positive cells in inflamed and non-inflamed keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 1988; 15(2):104-108.
105. Krug M, Wunsche A, Blum A. [Addiction to tobacco and the consequences for the skin]. *Hautarzt* 2004; 55(3):301-315.
106. Kronic AL, Garrod DR, Smith NP, Orchard GS, Cvijetic OB. Differential expression of desmosomal glycoproteins in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin: an immunohistochemical aid to diagnosis. *Acta Derm Venereol* 1996; 76(5):394-398.

Queratoacantoma

107. Kwittken J. A histologic chronology of the clinical course of the keratocarcinoma (so-called keratoacanthoma). *Mt Sinai J Med* 1975; 42(2):127-135.
108. Lapins NA, Helwig EB. Perineural invasion by keratoacanthoma. *Arch Dermatol* 1980; 116(7):791-793.
109. Lawrence N, Reed RJ. Actinic keratoacanthoma. Speculations on the nature of the lesion and the role of cellular immunity in its evolution. *Am J Dermatopathol* 1990; 12(5):517-533.
110. Leibovitch I, Huilgol SC, James CL, Hsuan JD, Davis G, Selva D. Periocular keratoacanthoma: can we always rely on the clinical diagnosis? *Br J Ophthalmol* 2005; 89(9):1201-1204.
111. Leon J, Kamino H, Steinberg JJ, Pellicer A. H-ras activation in benign and self-regressing skin tumors (keratoacanthomas) in both humans and an animal model system. *Mol Cell Biol* 1988; 8(2):786-793.
112. Lloyd KM, Madsen DK, Lin PY. Grzybowski's eruptive keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21(5 Pt 1):1023-1024.
113. Lowe D, Fletcher CD, Shaw MP, McKee PH. Eosinophil infiltration in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Histopathology* 1984; 8(4):619-625.
114. Lu S, Tiekso J, Hietanen S, Syrjanen K, Havu VK, Syrjanen S. Expression of cell-cycle proteins p53, p21 (WAF-1), PCNA and Ki-67 in benign, premalignant and malignant skin lesions with implicated HPV involvement. *Acta Derm Venereol* 1999; 79(4):268-273.
115. Macaulay WL. Subungual keratoacanthoma. *Arch Dermatol* 1976; 112(7):1004-1005.
116. Mandrell JC, Santa CD. Keratoacanthoma: hyperplasia, benign neoplasm, or a type of squamous cell carcinoma? *Semin Diagn Pathol* 2009; 26(3):150-163.
117. Maruani A, Michenet P, Lagasse JP et al. [Keratoacanthoma of the anal margin]. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28(10 Pt 1):906-908.
118. Melendez ND, Smoller BR, Morgan M. VCAM (CD-106) and ICAM (CD-54) adhesion molecules distinguish keratoacanthomas from cutaneous squamous cell carcinomas. *Mod Pathol* 2003; 16(1):8-13.
119. Miedzinski F, Kozakiwicz J. [Keratoacanthoma centrifugum--a special variety of keratoacanthoma.]. *Hautarzt* 1962; 13:348-352.
120. Miot HA, Miot LD, da Costa AL, Matsuo CY, Stolf HO, Marques ME. Association between solitary keratoacanthoma and cigarette smoking: a case-control study. *Dermatol Online J* 2006; 12(2):2.
121. Moffatt JL, Rook A. Multiple self-healing epithelioma of Ferguson Smith type; report of a case of unilateral distribution. *AMA Arch Derm* 1956; 74(5):525-

Bibliografía

- 532.
122. Muir EG, Bell AJ, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face. *Br J Surg* 1967; 54(3):191-195.
 123. Mukunyadzi P, Sanderson RD, Fan CY, Smoller BR. The level of syndecan-1 expression is a distinguishing feature in behavior between keratoacanthoma and invasive cutaneous squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2002; 15(1):45-49.
 124. Musso L. Spontaneous resolution of a molluscum sebaceum. *Proc R Soc Med* 1950; 43(11):838-839.
 125. Nikolowski W. Keratoacanthoma. *Dermatol Monatsschr* 1970; 156(3):148-153.
 126. Oberma yer me. Keratoakanthoma: its tissue destroying growth capacity. *Hau- tarzt* 1964; 15:628-630.
 127. Ohashi A, Ishizaki M, Kawana S, Fukuda Y. Mechanism of transepithelial elimination of elastic fibers in keratoacanthoma. *Pathol Int* 2004; 54(8):585-594.
 128. Oliwiecki S, Peachey RD, Bradfield JW, Ellis J, Lovell CR. Subungual keratoacanthoma--a report of four cases and review of the literature. *Clin Exp Derma- tol* 1994; 19(3):230-235.
 129. Papadavid E, Pignatelli M, Zakynthinos S, Krausz T, Chu AC. The potential role of abnormal E-cadherin and alpha-, beta- and gamma-catenin immunoreactivity in the determination of the biological behaviour of keratoacanthoma. *Br J Der- matol* 2001; 145(4):582-589.
 130. Patel A, Halliday GM, Cooke BE, Barnetson RS. Evidence that regression in keratoacanthoma is immunologically mediated: a comparison with squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1994; 131(6):789-798.
 131. Pattee SF, Silvis NG. Keratoacanthoma developing in sites of previous trauma: a report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(2 Suppl):S35-S38.
 132. Patterson JW, Wick MR. non melanocytic tumors skin. serie 4, fasciculo 4 ed. Washington: Americam registry of pathology; 2006.
 133. Payne D, Newman C, Tyring S. Human papillomavirus DNA in nonanogenital keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(6):1047-1049.
 134. Penneys NS, Bogaert M, Serfling U, Sisto M. PCNA expression in cutaneous keratinous neoplasms and verruca vulgaris. *Am J Pathol* 1992; 141(1):139-142.
 135. Perdigao FB, Pierre-Filho PT, Natalino RJ, Caldato R, Torigoe M, Cintra ML. Conjunctival keratoacanthoma. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004; 59 (3):135-137.

Queratoacantoma

136. Perez MI, Robins P, Biria S, Roco J, Siegel E, Pellicer A. P53 oncoprotein expression and gene mutations in some keratoacanthomas. *Arch Dermatol* 1997; 133(2):189-193.
137. Phillips P, Helm KF. Proliferating cell nuclear antigen distribution in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 1993; 20(5):424-428.
138. Pilch H, Weiss J, Heubner C, Heine M. Differential diagnosis of keratoacanthomas and squamous cell carcinomas: diagnostic value of DNA image cytometry and p53 expression. *J Cutan Pathol* 1994; 21(6):507-513.
139. Pisciole F, Boi S, Zumiani G, Cristofolini M. A gigantic, metastasizing keratoacanthoma. Report of a case and discussion on classification. *Am J Dermatopathol* 1984; 6(2):123-129.
140. Poleksic S. Keratoacanthoma and multiple carcinomas. *Br J Dermatol* 1974; 91(4):461-463.
141. Poleksic S, Yeung KY. Rapid development of keratoacanthoma and accelerated transformation into squamous cell carcinoma of the skin: a mutagenic effect of polychemotherapy in a patient with Hodgkin's disease? *Cancer* 1978; 41(1):12-16.
142. Putti TC, Teh M, Lee YS. Biological behavior of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma: telomerase activity and COX-2 as potential markers. *Mod Pathol* 2004; 17(4):468-475.
143. Ramos LM, Cardoso SV, Loyola AM, Rocha MA, Durighetto-Junior AF. Keratoacanthoma of the inferior lip: review and report of case with spontaneous regression. *J Appl Oral Sci* 2009; 17(3):262-265.
144. Ramselaar CG, van der Meer JB. The spontaneous regression of keratoacanthoma in man. *Acta Derm Venereol* 1976; 56(3):245-251.
145. Randall MB, Geisinger KR, Kute TE, Buss DH, Prichard RW. DNA content and proliferative index in cutaneous squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Am J Clin Pathol* 1990; 93(2):259-262.
146. Rank BK, Dixon PL. Another look at keratoacanthoma. *Aust N Z J Surg* 1979; 49(6):654-658.
147. Rapaport J. Giant keratoacanthoma of the nose. *Arch Dermatol* 1975; 111(1):73-75.
148. Reid BJ, Cheesbrough MJ. Multiple keratoacanthomata. A unique case and review of the current classification. *Acta Derm Venereol* 1978; 58(2):169-173.
149. Requena L, Romero E, Sanchez M, Ambrojo P, Sanchez YE. Aggressive keratoacanthoma of the eyelid: "malignant" keratoacanthoma or squamous cell carcinoma? *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16(6):564-568.
150. Ribeiro D, Narikawa S, Marques ME. Expression of apoptotic and cell proliferative

Bibliografía

- tion regulatory proteins in keratoacanthomas and squamous cell carcinomas of the skin. *Pathol Res Pract* 2008; 204(2):97-104.
151. Ridd K, Bastian BC. Somatic mutation of epidermal growth factor receptor in a small subset of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2010; 130(3):901-903.
 152. Rook A, Whimster I. Keratoacanthoma--a thirty year retrospect. *Br J Dermatol* 1979; 100(1):41-47.
 153. Rosen T. Keratoacanthomas arising within a linear epidermal nevus. *J Dermatol Surg Oncol* 1982; 8(10):878-880.
 154. Rossman RE, Freeman RG, Knox JM. Multiple keratoacanthomas. A case study of the eruptive type with observations on pathogenesis. *Arch Dermatol* 1964; 89:374-381.
 155. Royds JA, Stephenson TJ, Silcocks PB, Bleeheh SS. Proliferating cell nuclear antigen immunostaining in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Pathologica* 1994; 86(6):612-616.
 156. Rulon DB, Helwig EB. Cutaneous sebaceous neoplasms. *Cancer* 1974; 33(1):82-102.
 157. Sagol O, Kurtoglu B, Ozer E, Pabuccuoglu U. Stereological estimation of mean nuclear volume and staining pattern of Ki-67 antigen in keratoacanthomas and squamous cell carcinomas. *Gen Diagn Pathol* 1998; 143(5-6):305-309.
 158. Saida T, Dohi S, Sadaki M, Tokuda Y, Ikegawa S, Takasaki Y. Distribution patterns and frequency of proliferating cells in cutaneous keratinocytic neoplasms. Immunohistochemical study with a monoclonal antibody (TOB7) used against proliferating cell nuclear antigen. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26(5 Pt 1):744-748.
 159. Sakiz D, Turkmenoglu TT, Kabukcuoglu F. The expression of p63 and p53 in keratoacanthoma and intraepidermal and invasive neoplasms of the skin. *Pathol Res Pract* 2009; 205(9):589-594.
 160. Sanchez YE, Requena L. Keratoacanthoma within a superficial spreading malignant melanoma in situ. *J Cutan Pathol* 1991; 18(4):288-292.
 161. Sanchez YE, Requena L, Simon P, de Hijas CM. Incidental acantholysis. *J Cutan Pathol* 1993; 20(5):418-423.
 162. Sanchez YE, Simon P, Requena L, Ambrojo P, de EE. Solitary keratoacanthoma: a self-healing proliferation that frequently becomes malignant. *Am J Dermatopathol* 2000; 22(4):305-310.
 163. Santa Cruz DJ, Clausen K. Atypical sweat duct hyperplasia accompanying keratoacanthoma. *Dermatologica* 1977; 154(3):156-160.
 164. Schwartz RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(1):1-19.

Queratoacantoma

165. Schwartz RA. Keratoacanthoma: a clinico-pathologic enigma. *Dermatol Surg* 2004; 30(2 Pt 2):326-333.
166. Schwartz RA, Flieger DN, Saied NK. The Torre syndrome with gastrointestinal polyposis. *Arch Dermatol* 1980; 116(3):312-314.
167. Shapiro L, Baraf CS. Subungual epidermoid carcinoma and keratoacanthoma. *Cancer* 1970; 25(1):141-152.
168. Shellito JE, Samet JM. Keratoacanthoma as a complication of arterial puncture for blood gases. *Int J Dermatol* 1982; 21(6):349.
169. Silberberg I, Kopf AW, Baer RL. Recurrent keratoacanthoma of the lip. *Arch Dermatol* 1962; 86:44-53.
170. Sina B, Adrian RM. Multiple keratoacanthomas possibly induced by psoralens and ultraviolet A photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9(5):686-688.
171. Skalova A, Michal M. Patterns of cell proliferation in actinic keratoacanthomas and squamous cell carcinomas of the skin. Immunohistochemical study using the MIB 1 antibody in formalin-fixed paraffin sections. *Am J Dermatopathol* 1995; 17(4):332-334.
172. Slater M, Barden JA. Differentiating keratoacanthoma from squamous cell carcinoma by the use of apoptotic and cell adhesion markers. *Histopathology* 2005; 47(2):170-178.
173. Sleater JP, Beers BB, Stephens CA, Hendricks JB. Keratoacanthoma: a deficient squamous cell carcinoma? Study of bcl-2 expression. *J Cutan Pathol* 1994; 21(6):514-519.
174. Snider BL, Benjamin DR. Eruptive keratoacanthoma with an internal malignant neoplasm. *Arch Dermatol* 1981; 117(12):788-790.
175. Sohn D, Chin TC, Fellner MJ. Multiple keratoacanthomas associated with steatocystoma multiplex and rheumatoid arthritis. A case report. *Arch Dermatol* 1980; 116(8):913-915.
176. Stephenson TJ, Royds J, Silcocks PB, Bleehen SS. Mutant p53 oncogene expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1992; 127(6):566-570.
177. Sterry W, Steigleder GK, Pullmann H, Bauermeister K. [Eruptive keratoacanthoma]. *Hautarzt* 1981; 32(3):119-125.
178. Stevanovic DV. Keratoacanthoma dyskeratoticum and segregans. *Arch Dermatol* 1965; 92(6):666-669.
179. Stoll DM, Ackerman AB. Subungual keratoacanthoma. *Am J Dermatopathol* 1980; 2(3):265-271.
180. Strieth S, Hartschuh W, Pilz L, Fusenig NE. Carcinoma-like vascular density in

Bibliografía

- atypic keratoacanthoma suggests malignant progression. *Br J Cancer* 2002; 87 (11):1301-1307.
181. Suk JD, Park WS, Kim DK. Low rates of somatic p53 mutations in keratoacanthomas. *J Dermatol Sci* 2009; 53(1):72-73.
 182. Sullivan JJ, Colditz GA. Keratoacanthoma in a sub-tropical climate. *Australas J Dermatol* 1979; 20(1):34-40.
 183. Sullivan JJ, Donoghue MF, Kynaston B, McCaffrey JF. Multiple keratoacanthomas: report of four cases. *Australas J Dermatol* 1980; 21(1):16-24.
 184. Svirsky JA, Freedman PD, Lumerman H. Solitary intraoral keratoacanthoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43(1):116-122.
 185. Takaki Y, Masutani M, Kawada A. Electron microscopic study of keratoacanthoma. *Acta Derm Venereol* 1971; 51(1):21-26.
 186. Takeda H, Kondo S. Differences between squamous cell carcinoma and keratoacanthoma in angiotensin type-1 receptor expression. *Am J Pathol* 2001; 158 (5):1633-1637.
 187. Tarnowski WM. Multiple keratoacanthomata. Response of a case to systemic chemotherapy. *Arch Dermatol* 1966; 94(1):74-80.
 188. Tkach JR, Thorne EG. Keratoacanthoma of the glans penis. *Cutis* 1979; 24 (6):615-616.
 189. Toll A, Salgado R, Yebenes M et al. Epidermal growth factor receptor gene numerical aberrations are frequent events in actinic keratoses and invasive cutaneous squamous cell carcinomas. *Exp Dermatol* 2010; 19(2):151-153.
 190. Tran TA, Ross JS, Sheehan CE, Carlson JA. Comparison of oncostatin M expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2000; 13(4):427-432.
 191. Vasiljevic N, Andersson K, Bjelkenkrantz K et al. The Bcl-xL inhibitor of apoptosis is preferentially expressed in cutaneous squamous cell carcinoma compared with that in keratoacanthoma. *Int J Cancer* 2009; 124(10):2361-2366.
 192. von BM, Klingmuller G. [Electron microscopical studies on keratoacanthoma. Occurrence of intracytoplasmic desmosomes]. *Arch Dermatol Forsch* 1971; 241 (3):292-304.
 193. Wade TR, Ackerman AB. The many faces of keratoacanthomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1978; 4(7):498-501.
 194. Walder BK, Robertson MR, Jeremy D. Skin cancer and immunosuppression. *Lancet* 1971; 2(7737):1282-1283.
 195. Waring AJ, Takata M, Rehman I, Rees JL. Loss of heterozygosity analysis of keratoacanthoma reveals multiple differences from cutaneous squamous cell

Queratoacantoma

- carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 73(5):649-653.
196. Weedon D. *Skin pathology. Section 7-31. 2 nd ed ed. .Edinburg. London. New York: Churchill-Livingstone; 2001.*
 197. Weedon D, Barnett L. Keratoacanthoma centrifugum marginatum. *Arch Dermatol* 1975; 111(8):1024-1026.
 198. Wilkinson SM, Tan CY, Smith AG. Keratoacanthoma arising within organoid naevi. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16(1):58-60.
 199. Winkelmann RK, Brown J. Generalized eruptive keratoacanthoma. Report of cases. *Arch Dermatol* 1968; 97(6):615-623.
 200. Wolinsky S, Silvers DN, Kohn SR, Sanders SL, Herman EW. Spontaneous regression of a giant keratoacanthoma. Photographic documentation and histopathologic correlation. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7(11):897-901.
 201. Wright AL, Gawkrödger DJ, Branford WA, McLaren K, Hunter JA. Self-healing epitheliomata of Ferguson-Smith: cytogenetic and histological studies, and the therapeutic effect of etretinate. *Dermatologica* 1988; 176(1):22-28.
 202. Yamamoto H, Ochiya T, Takeshita F et al. Enhanced skin carcinogenesis in cyclin D1 conditional transgenic mice: cyclin D1 alters keratinocyte response to calcium-induced terminal differentiation. *Cancer Res* 2002; 62(6):1641-1647.
 203. Yao D, Alexander CL, Quinn JA, Chan WC, Wu H, Greenhalgh DA. Fos cooperation with PTEN loss elicits keratoacanthoma not carcinoma, owing to p53/p21 WAF-induced differentiation triggered by GSK3beta inactivation and reduced AKT activity. *J Cell Sci* 2008; 121(Pt 10):1758-1769.