

Expresión de CD34, Ki-67, p53 y citoqueratina AE1/AE3 en el carcinoma basocelular sólido y adenoideo

Cuevas-González MV¹, Vega-Memije ME³, Cuevas-González JC², García-Vázquez FJ⁴, Cháirez-Atienzo P¹, Ávila-Valdez R²

Resumen

ANTECEDENTES: el carcinoma basocelular es una neoplasia maligna heterogénea de las más frecuentes, su histopatología llega a tener gran parecido con la de algunas neoplasias benignas de origen folicular, por lo que es necesario establecer el diagnóstico correcto.

OBJETIVO: determinar la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica CK AE1/AE3, p53, Ki-67 y CD34 en el carcinoma basocelular sólido y adenoideo.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio descriptivo (n=59) en el que se incluyeron bloques con tejido incluido en parafina con diagnóstico de carcinoma basocelular: 39 sólidos y 20 adenoideos; se realizó la técnica de inmunohistoquímica con los anticuerpos CK AE1/AE3, p53, Ki-67 y CD34; los resultados los analizaron de manera semicuantitativa dos examinadores previamente estandarizados que valoraron la intensidad y cantidad de expresión de cada marcador.

RESULTADOS: la expresión de CK AE1/AE3 fue de 100% en intensidad y en cantidad en ambos subtipos histopatológicos, el marcador CD34 en el carcinoma basocelular sólido apareció de manera predominante en el estroma por debajo de la neoplasia; en el carcinoma basocelular adenoideo se expresó entre los nidos celulares, con los anticuerpos CK AE1/AE3, p53, CD34 y Ki-67 no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la localización.

CONCLUSIONES: si bien p53 y Ki-67 son de gran utilidad para determinar el pronóstico de la neoplasia, no son decisivos al momento de diferenciar entre uno y otro tipo histopatológico de carcinoma basocelular; por el contrario, CD34 podría fungir como marcador que ayude a diferenciar entre ambos subtipos histopatológicos, debido a las diferencias topográficas expresadas entre ambas neoplasias.

PALABRAS CLAVE: carcinoma basocelular, adenoideo, sólido, panel de inmunohistoquímica.

¹ Alumna de la Maestría en Ciencias Estomatológicas.

² Laboratorio de Patología.

Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, México.

³ Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

⁴ Laboratorio de Patología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: noviembre 2015

Aceptado: abril 2016

Correspondencia

Dr. Juan Carlos Cuevas González
Departamento de Investigación
Facultad de Odontología
Universidad Juárez del Estado de Durango
Av. Predio Canoas s/n
34000 Durango, México
cuevas_gonzalez@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Cuevas-González MV, Vega-Memije ME, Cuevas-González JC, García-Vázquez FJ y col. Expresión de CD34, Ki-67, p53 y citoqueratina AE1/AE3 en el carcinoma basocelular sólido y adenoideo. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):311-318.

Dermatol Rev Mex 2016 July;60(4):311-318.

Expression of CD34, Ki-67, p53 and cytokeratin AE1/AE3 in solid and adenoid basal cell carcinoma.

Cuevas-González MV¹, Vega-Memije ME³, Cuevas-González JC², García-Vázquez FJ⁴, Cháirez-Atienzo P¹, Ávila-Valdez R²

Abstract

BACKGROUND: The basal cell carcinoma (BCC) is a very common heterogeneous malignant neoplasm, its histopathology has a strong similarity with some benign neoplasms of follicular origin; therefore it is necessary to establish a correct diagnosis.

OBJECTIVE: To determine the expression of immunohistochemical markers CK AE1/AE3, p53, Ki-67 and CD34 in solid and adenoid basal cell carcinoma.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive study (N=59) was done; paraffin-embedded tissue blocks with diagnosis of BCC were included, n=39 solid type and n=20 adenoid type, the immunohistochemistry technique with antibodies CK AE1/AE3, p53, Ki-67 and CD34 was performed, the results were analyzed semi-quantitatively by two examiners previously standardized assessing the intensity and quantity expression of each marker.

RESULTS: The expression of CK AE1-AE3 was of 100% in intensity and quantity in both histopathological subtypes, the marker CD34 in solid BCC was presented predominantly in the stroma below the lesion, in the adenoid CBC it was expressed between the nests of the neoplasm, the antibodies CK AE1/AE3, p53, CD34 and Ki-67 had not significant differences in their localization.

CONCLUSIONS: While p53 and Ki-67 are very helpful to determine the prognosis of the neoplasm, they are not decisive when it comes to differentiate between histopathological subtypes of BCC; on the contrary, CD34 could be useful as a marker to help distinguish between histopathological subtypes, this due to the topographical differences expressed between both neoplasms.

KEYWORDS: basal cell carcinoma; adenoid; solid; immunohistochemistry panel

¹ Alumna de la Maestría en Ciencias Estomatológicas.

² Laboratorio de Patología. Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, México.

³ Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

⁴ Laboratorio de Patología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Juan Carlos Cuevas González
Departamento de Investigación
Facultad de Odontología
Universidad Juárez del Estado de Durango
Av. Predio Canoas s/n
34000 Durango, México
cuevas_gonzalez@hotmail.com

ANTECEDENTES

El carcinoma basocelular es una neoplasia maligna heterogénea en cuanto a los aspectos clínicos,

histológicos y de comportamiento biológico; es de los carcinomas más comunes en todo el mundo, cuya incidencia continúa en aumento según los reportes anuales.¹ En términos histológicos,

se distingue por acumulaciones y cordones de células basaloides que se asemejan a las células de la epidermis y de los folículos pilosos; son células basófilas con citoplasma escaso y mitosis anormales reducidas, con disposición en empalizada en la periferia.² Las disposiciones, detalles y características histológicas de estos tumores originaron los subtipos (Cuadro 1).

En México existe subregistro del carcinoma basocelular; sin embargo, se cuenta con reportes en población mexicana que mencionan que esta alteración representa entre 74.5 y 80.5% del total de neoplasias malignas en la piel;³ algunos estudios reportan que los subtipos histológicos sólido y superficial son los más frecuentes.⁴ En un estudio realizado en un centro de diagnóstico histopatológico en la ciudad de Durango, México, en 2016, se obtuvo el dato de que los carcinomas basocelulares adenoideos y sólidos predominaban con 25 y 19.5%, respectivamente.⁵

Respecto a las características histopatológicas, el subtipo adenoideo muestra disposición celular en cordones entrelazados y localizados alrededor de los nidos del tejido conjuntivo con material mucinoso.⁶ El carcinoma basocelular sólido se caracteriza por grandes nidos de células basaloides en la dermis papilar o reticular superficial, acompañados por retracción peritumoral del estroma y por disposición celular de empalizada en la periferia.⁷

Existen auxiliares de diagnóstico del carcinoma basocelular, entre los que destacan la dermatos-

copia o dispositivos que emiten luz polarizada magnificada, con los que pueden apreciarse telangiectasias, áreas de ulceración, así como áreas pigmentadas de coloración azul; sin embargo, el estudio histopatológico sigue siendo el patrón de referencia.⁷ La histopatología de esta lesión tiene gran parecido con la de ciertas neoplasias benignas de origen folicular, por lo que es necesario establecer el diagnóstico correcto debido a la gran diferencia que hay en el tratamiento entre una neoplasia benigna y una maligna;⁸ debido a lo anterior, complementar el diagnóstico con diversos marcadores de inmunohistoquímica se ha convertido en una necesidad para el especialista.

p53 es el gen mutado que se reporta con mayor frecuencia en los procesos oncológicos; éste se activa cuando hay daño en el ADN, en respuesta a la activación oncogénica u otro tipo de estrés, lo que genera reparación en el material genético, controlando el ciclo celular, deteniéndolo y llevando a la célula a apoptosis.⁹ Ki-67 es una proteína nuclear que se expresa en todas las fases activas del ciclo celular, excepto en la fase G0 o de quiescencia, que se utiliza para medir la fracción de crecimiento de los tejidos sanos y neoplásicos.¹⁰ Kramer y colaboradores, en 2014, mencionaron que este marcador se encuentra con índice bajo de proliferación en tumores benignos o biológicamente silenciosos, por lo que el índice de proliferación alto es indicativo de tumores malignos;¹¹ la expresión de CD34 se atañe a la vascularidad de la lesión, CK AE1/AE3 se utiliza para determinar el fenotipo epitelial debido a que tiene especificidad para epítopes expresados por la mayor parte de las citoqueratinas básicas y ácidas.¹²

El objetivo de este trabajo fue determinar la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica CK AE1/AE3, p53, Ki-67 y CD34 en el carcinoma basocelular sólido y adenoideo.

Cuadro 1. Tipos histopatológicos del carcinoma basocelular

Adenoideo
Sólido o nodular
Micronodular
Infiltrante
Folicular
Superficial
Pigmentado
Ulcerado

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo; la muestra se tomó de un centro de diagnóstico histopatológico de la ciudad de Durango, México, por cuota y conveniencia (n=59), se incluyeron bloques con tejido incluido en parafina con diagnóstico de carcinoma basocelular, los casos los corroboraron por medio de la tinción de hematoxilina y eosina (H&E) dos examinadores previamente estandarizados (kappa 0.86 inter e intraobservador); se formaron dos grupos, uno correspondiente al carcinoma basocelular sólido (n=39) y otro al adenoideo (n=20) y se procedió a realizar nuevamente cortes histológicos a 2 micras para realizar la técnica de inmunohistoquímica; se procedió a la recuperación antigénica con sustrato de sodio a 0.1% pH 6.2, la peroxidasa endógena se inactivó con H_2O_2 a 0.2% efectuando los lavados con agua destilada; finalmente las laminillas se dejaron en reposo durante cinco minutos en amortiguador de fosfato salino. El tejido se incubó durante 45 minutos con los anticuerpos primarios marca Dako (citoqueratina clona: AE1/AE3 1:50, p53 clona: DO-7 1:100, Ki-67 clona: MIB-1 1:100, CD34 clona: QBEnd10 1:50); se utilizó el sistema MACH 1 durante 15 minutos para visualizar la reacción utilizando 3,3'-diaminobenzidina- H_2O_2 (ambos de Biocare Medical) como sustrato bajo el microscopio; como control positivo para realizar la técnica de inmunohistoquímica para la citoqueratina se utilizó piel sin alteración histopatológica, para p53, Ki-67 y CD34, sarcoma que previamente había mostrado positividad.

Los tejidos se contratiñeron con hematoxilina Lillie-Mayer's (Biocare Medical). Los resultados se analizaron de manera semicuantitativa al valorar la intensidad y cantidad de expresión de cada uno de los anticuerpos, se realizó estadística descriptiva y χ^2 (variables cualitativas).

RESULTADOS

De 59 casos de carcinoma basocelular, 39 (78%) correspondieron a estirpe sólida y 20 (22%) a estirpe adenoidea; la media de edad de los pacientes fue de 66.75 ± 16.05 años.

La positividad de la CK AE1/AE3 fue de 100% en ambos subtipos histopatológicos (Figura 1). La inmunoexpresión de la CK AE1/AE3, p53, CD34 y Ki-67 en los carcinomas basocelulares no mostró diferencias en cuanto a la localización, contrario a la intensidad ($\chi^2=8.26$, $p=0.041$) y cantidad ($\chi^2=11.16$, $p=0.011$), en donde sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el anticuerpo Ki-67 y con el marcador p53 ($\chi^2=13.02$, $p=0.05$) en cuanto a la cantidad (Figura 2). CD34 en el carcinoma basocelular sólido se observó de manera predominante en el estroma por debajo de la neoplasia; por el contrario, en el carcinoma basocelular adenoideo se expresó entre los nidos celulares (Figura 3).

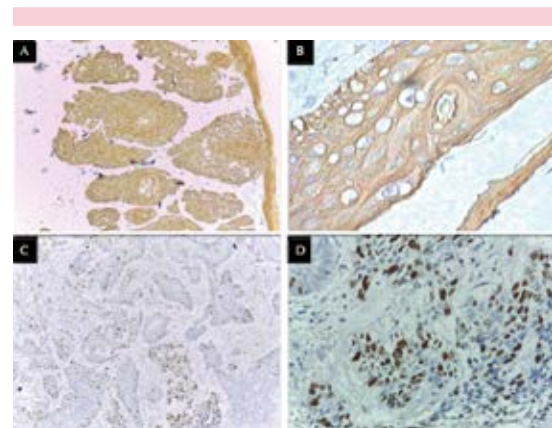


Figura 1. A y B. CK AE1/AE3. Reacción intensa en el epitelio y en los nidos basaloides (10 y 40x). C y D. p53 positividad en el carcinoma basocelular sólido y adenoideo de manera leve y moderada, respectivamente (10 y 40x).

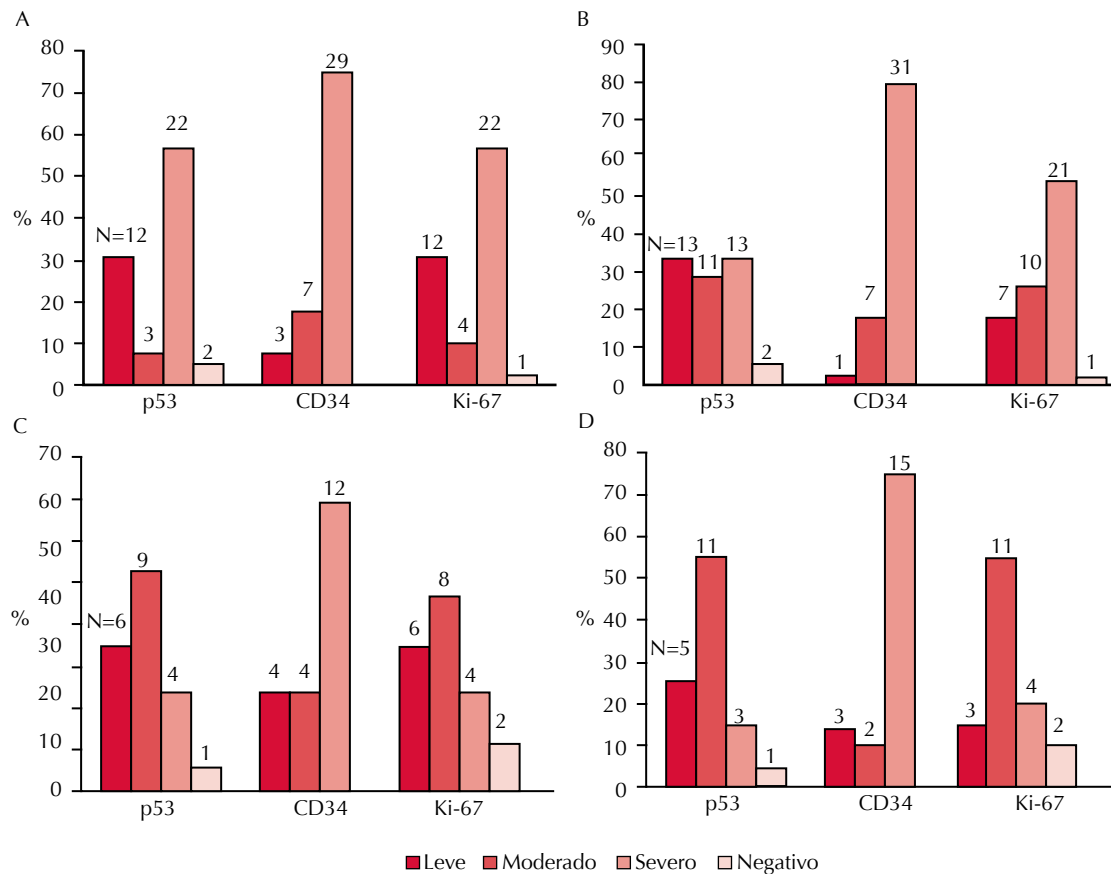


Figura 2. Expresión en cantidad (A) e intensidad (B) de los anticuerpos en el carcinoma basocelular sólido. Cantidad (C) e intensidad (D) del inmunomarcaje en el subtipo adenoideo.

DISCUSIÓN

El diagnóstico histopatológico del carcinoma basocelular sigue representando un reto para el patólogo debido al gran parecido que tiene con otras neoplasias benignas de origen folicular; si bien la bibliografía menciona diversos paneles de inmunohistoquímica para realizar la correcta diferenciación, es indispensable primero conocer cómo se expresan los diferentes marcadores entre los principales subtipos histopatológicos. Entre los marcadores que generalmente se utilizan está p53, cuya mutación interviene en

la génesis de neoplasias malignas y se expresa cuando éste está mutado; se cree que aparece en estadios tempranos de la carcinogénesis; se utiliza como marcador pronóstico en diversos tipos de neoplasias malignas.

Karagece y Seckin, en 2012, realizaron un estudio en el que determinaron la expresión de p53 y COX-2 en diversos tipos de carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide y queratosis actínica, con 50 casos de carcinoma basocelular con distintos subtipos histopatológicos, en el que predominó el nodular con 58%, seguido por el

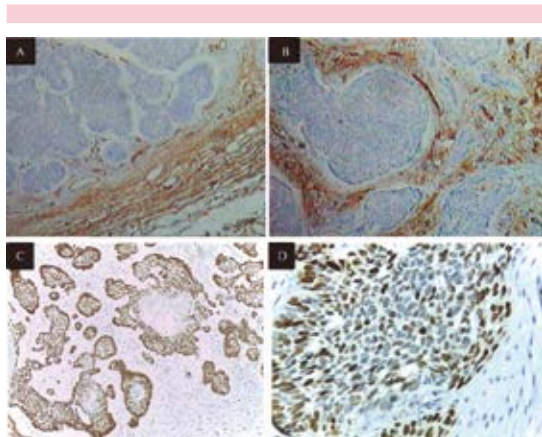


Figura 3. **A.** CD34. Expresión en el estroma por debajo de la neoplasia en el carcinoma basocelular sólido (10x). **B.** Marcaje de la vascularidad periférica a las islas epiteliales en el carcinoma basocelular adenoideo (40x). **C.** Ki-67. Proliferación celular en el subtipo sólido (10x). **D.** Ki-67. Marcaje severo en intensidad y cantidad en el carcinoma basocelular adenoideo (40x).

infiltrativo, metatípico, queratósico, morfeiforme y superficial con 42% en conjunto, que se subclasificaron como agresivos (infiltrativo, metatípico y morfeiforme); el resto se consideró no agresivo, sin encontrar diferencias significativas en la expresión de p53 entre ambos grupos.¹³ Asimismo, Auepmkiate y su grupo determinaron la relación entre la expresión de p53 en diversas variantes del carcinoma basocelular en 158 casos, en los que se incluyeron variantes de tipo nodular, infiltrativo, superficial y mixto, con positividad para el nodular en 45 casos, para el infiltrativo de 27 casos, para el superficial de dos y para el mixto de tres casos; los autores llegaron a la conclusión de que la expresión de p53 se relaciona con los subtipos histológicos agresivos.¹⁴

En nuestro estudio, la inmunoeexpresión de p53 se mostró en el carcinoma sólido en 37 de 39 casos y en el carcinoma adenoideo en 19 de 20; la expresión severa en intensidad y en cantidad

predominó en el carcinoma basocelular sólido y en el adenoideo fue moderada; en el carcinoma sólido el inmunomarcaje de p53 se identificó principalmente en la periferia de los nidos de células basaloides y de manera generalizada en toda la neoplasia, lo que indica que dentro de un mismo tipo histológico pueden apreciarse diferentes patrones de expresión; en el caso del adenoideo la inmunoeexpresión se identificó, al igual que en el sólido, en la periferia de los nidos basaloides y dentro de los nidos se apreció de manera dispersa.

Kramer y colaboradores realizaron un estudio para establecer la relación entre el nivel de proliferación celular del carcinoma basocelular con las diferentes variantes clínicas e histopatológicas del mismo, mediante a expresión de Ki-67; entre los subtipos histológicos incluidos predominó el nodular, seguido por el mixto, superficial, infiltrativo, queratósico y morfeiforme; se encontró correlación positiva entre la mitosis y la existencia de ulceración con los índices de proliferación; esto lo atribuyen a que los tumores con alta replicación celular se caracterizan por tasa de crecimiento rápida, lo que conlleva a que a la larga el aporte sanguíneo llegará a ser insuficiente y la lesión terminará en necrosis o ulceración.¹¹ Asimismo, Bieniek y su grupo, en 2012, determinaron la expresión de Ki-67 en diferentes tipos de carcinoma basocelular; con una muestra de 58 casos se incluyeron subtipos histológicos, como el nodular, metatípico, infiltrativo y adenoideo y reportaron que la expresión más frecuente fue en el tipo metatípico y menos intensa en el nodular; al realizar el análisis estadístico no encontraron diferencias significativas entre todos los subtipos histológicos y concluyeron que el Ki-67 se limita al uso pronóstico de los carcinomas basocelulares.¹⁵

Vega-Memije y colaboradores, en 2014, propusieron un panel de inmunohistoquímica

para diferenciar el carcinoma basocelular y el tricoblastoma, en el que incluyeron el marcador Ki-67 y p53 y concluyeron que Ki-67 sirve para diferenciar entre neoplasias benignas y malignas de origen folicular.¹⁶

En este trabajo observamos positividad al anticuerpo Ki-67 en el carcinoma sólido en 38 (97%) casos y en el adenoideo en 18 (90%), con predominio de la expresión severa en el sólido y moderada en el adenoideo; la reacción que observamos de Ki-67 en el carcinoma sólido y adenoideo muestra de manera muy marcada la positividad en la periferia de los nidos basaloides que llega a formar cordones, lo que da a entender que el crecimiento de este tipo de neoplasias, en particular en los subtipos mencionados, se da de la periferia hacia el centro de la lesión; si bien los resultados con este marcador no permiten que se utilice para diferenciar entre un carcinoma basocelular y otro, sí es de gran utilidad para entender la fisiopatogenia del mismo y como factor pronóstico de la neoplasia, por lo que coincidimos con los autores mencionados.

Sengul y colaboradores, en 2010, realizaron un estudio en el que determinaron la expresión de CD34 en tumores de origen cutáneo provenientes de folículos pilosos, como el tricoblastoma, tricolemoma y tricrofoliculoma, así como en carcinomas basocelulares (n=30); en el grupo de los carcinomas basocelulares incluyeron subtipos histológicos, como el nodular, superficial, infiltrativo y otro grupo mixto que tenía dos patrones distintos. La expresión en tumores de origen cutáneo provenientes de folículos pilosos fue principalmente en las áreas adyacentes a los nidos tumorales; no así en el caso de los carcinomas basocelulares, en los que la expresión encontrada se observó en el estroma que rodeaba la neoplasia, por lo que los autores concluyeron que el anticuerpo CD34 puede utilizarse como herramienta para diferenciar entre los tumores provenientes de folículos pilosos y el carcinoma basocelular.¹⁷

En nuestro caso, la positividad al marcador CD34 fue en el carcinoma sólido y en el adenoideo en 100% de los casos; la localización del inmunomarcaje en el sólido se apreció principalmente en el estroma localizado por debajo de los nidos basaloides; contrario a los carcinomas basocelulares de tipo adenoideo en los que la positividad pudo apreciarse entre los nidos, lo que indica que este carcinoma tiene diferencias importantes en el aporte vascular en sus diferentes subtipos; al mostrar estas discrepancias de expresión podría confundir al especialista al momento de realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades si no se cuenta con un modelo de expresión bien definido.

Bedir y colaboradores, en 2015, determinaron la expresión de la CK 19 en 25 casos de carcinoma basocelular y 25 de tricoepitelioma, mostrando expresión difusa en 15 de 25 casos y expresión focal en otros siete, mientras que en el tricoepitelioma 10 casos fueron negativos; los autores concluyeron que la CK 19 puede utilizarse para establecer una diferencia entre estas dos enfermedades.¹⁸ Asimismo, Sabeti y colaboradores realizaron un estudio para determinar el patrón de expresión de CK 15 y Bcl-2 entre tricoepiteliomas y carcinoma basocelular, con un total de 22 casos de carcinoma nodular y 12 de tricoepitelioma; encontraron que en un solo caso de carcinoma nodular se tuvo expresión de la CK 15 y concluyeron que este marcador puede ser útil también en la diferenciación entre estas dos neoplasias.¹⁹

En nuestro estudio, en el 100% de los casos se obtuvo positividad en la expresión de las citoqueratinas con intensidad y cantidad severa en ambos grupos; este marcador forma parte del panel básico de inmunohistoquímica de marcadores epiteliales, por lo que estos resultados eran de esperarse y corroboran el origen epitelial de la neoplasia; es necesario seguir esta línea de investigación dirigida a la búsqueda de marcadores más específicos.

CONCLUSIONES

Si bien p53 y Ki-67 son de gran utilidad para determinar el pronóstico de la lesión, no son decisivos al momento de diferenciar entre un tipo histopatológico y otro de carcinoma basocelular; por el contrario, CD34 sí podría fungir como marcador que ayude a diferenciar entre ambos subtipos histopatológicos debido a las diferencias topográficas expresadas entre ambas enfermedades.

REFERENCIAS

- Deng M, Marsch AF, Petronic-Rosic V. Basal cell carcinoma. Part 1: Basal cell carcinoma has come of age. *Skinmed* 2015;13:206-213.
- Correia de Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 2): diagnosis, prognosis and management. *Future Oncol* 2015;11:3023-3038.
- Alonzo ME, Calderón C, Rubio H, Proy H, et al. Cáncer de piel en Yucatán: un estudio epidemiológico de 10 años. *Dermatología CMQ* 2015;13:7-11.
- Chanussot C, Arenas R, Vega ME. Cánceres de piel más frecuentes en el Hospital General de Pemex de Veracruz. *Dermatología CMQ* 2014;12:13-17.
- Cuevas-González MV, Vega-Memije ME, Cháirez-Atienzo P, García-Calderón AM y col. Frecuencia de cáncer de piel en un centro de diagnóstico histopatológico en la ciudad de Durango, Durango, México. *Dermatol Rev Mex* 2016;60:11-17.
- Tambe SA, Ghate SS, Jerajani HR. Adenoid type of basal cell carcinoma: rare histopathological variant at an unusual location. *Indian J Dermatol* 2013;58:159.
- Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med* 2015;1:167-179.
- Sangwaiya A, Sharma J, Sharma S, Munghate A y col. Multiple familial trichoepithelioma with an adjacent basal cell carcinoma, transformation or collision - a case report and review of literature. *Indian J Dermatol* 2015;60:280-283.
- Huang SW, Chang SH, Mu SW, Jiang HY y col. Imiquimod activates p53-dependent apoptosis in a human basal cell carcinoma cell line. *J Dermatol Sci* 2016;81:182-191.
- Uguen A, Talagas M, Costa S, Duigou S y col. A p16-Ki-67-HMB45 immunohistochemistry scoring system as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Diagn Pathol* 2015;26:195.
- Kramer E, Herman O, Frand J, Leibou L y col. Ki67 as a biologic marker of basal cell carcinoma: a retrospective study. *Isr Med Assoc J* 2014;16:229-232.
- Li S, Ge, Yang P. Expression of cytokeratins in enamel organ, junctional epithelium and epithelial cell rests of Malassez. *J Periodontol Res* 2015;50:846-854.
- Karagece Yalçın U, Seçkin S. The expression of p53 and COX-2 in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and actinic keratosis cases. *Turk Patoloji Derg* 2012;28:119-127.
- Auepemkiate S, Boonyaphiphat P, Thongsuksai P. p53 expression related to the aggressive infiltrative histopathological feature of basal cell carcinoma. *Histopathology* 2002;40:568-573.
- Bieniek A, Pula B, Piotrowska A, Podhorska-Okolow M y col. Expression of metallothionein I/II and Ki-67 antigen in various histological types of basal cell carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol* 2012;50:352-357.
- Vega-Memije ME, Luna EM, de Almeida OP, Taylor AM, Cuevas-González JC. Immunohistochemistry panel for differential diagnosis of basal cell carcinoma and trichoblastoma. *Int J Trichology* 2014;6:40-44.
- Sengul D, Sengul I, Astarci MH, Ustun H, Mocan G. Differential diagnosis of basal cell carcinoma and benign tumors of cutaneous appendages originating from hair follicles by using CD34. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:1615-1619.
- Bedir R, Sehitoglu I, Yurdakul C, Saygin I y col. The importance of cytokeratin 19 expression in the differentiation of basal cell carcinoma and trichoepithelioma. *J Clin Diagn Res* 2015;9: doi: 10.7860/JCDR/2015/10915.5414.
- Sabeti S, Malekzad F, Ashayer M, Fouladi RF y col. The rate and pattern of bcl-2 and cytokeratin 15 expression in trichoepithelioma and nodular basal cell carcinoma: a comparative study. *Indian J Dermatol* 2013;58:331-336.