



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS



# AVALIAÇÃO COMPARATIVA DE DADOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS DO CARCINOMA ESPINOCELULAR CUTÂNEO DE PACIENTES TRANSPLANTADOS VERSUS NÃO TRANSPLANTADOS

Rayssa de Jesus Reis, João Pedro Lopes dos Reis, Reydson Alcides de  
Lima Souza, Erika Said Abu Egal , Fernanda Viviane Mariano

---

# INTRODUÇÃO

---



## CARCINOMA ESPINOCELULAR CUTÂNEO (CECC)

- Segundo tipo mais comum de câncer de pele do tipo não-melanoma.
- Fatores de risco: Radiação ultravioleta (UV)
- O diagnóstico morfológico é feito por lesões ulceradas em regiões expostas, principalmente: face, pescoço, antebraço, na parte dorsal da mão e tornozelos
- Tratamento: Cirúrgico





## CECC EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

- Risco aumentado de 65 a 100 vezes
  - Diminuição da capacidade de vigilância do sistema imune desses pacientes
  - Aumentando o risco de carcinogênese e a susceptibilidade a vírus pró-oncogênicos
- Cerca de 30% dos pacientes irão desenvolver CECC em 10 anos e 70% após 20 anos.
- Curso clínico mais agressivo
  - Crescimento mais rápido, recorrências e disseminação
  - Relacionado com a quantidade necessária de terapia com imunossupressores



# OBJETIVOS

---



Avaliar comparativamente as características clínico-patológicas de pacientes transplantados e não transplantados com CECC

# METODOLOGIA

---



- O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Campinas (CAAE: 53165321.6.0000.5404)
- Foi realizado um levantamento dos casos de CECC em pacientes transplantados e não transplantados diagnosticados no Departamento de Patologia – Área de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP
- Critérios de inclusão: amostras de CECC cujas lâminas em HE representem morfológicamente o grupo e/ou apresentem uma quantidade suficiente de tecido tumoral no bloco de parafina.

# METODOLOGIA

---



- Critérios de exclusão: pacientes que desenvolveram o CECC previamente ao transplante e /ou que não apresentem uma quantidade suficiente de tecido tumoral no bloco de parafina.
- Os casos foram reavaliados e reclassificados, quando necessário, por dois patologistas de acordo com a atual edição da classificação de tumores de pele da Organização Mundial de Saúde através de lâminas coradas em hematoxilina e eosina (HE).
- Os dados clínico-patológicos foram coletados dos prontuários dos pacientes que aceitaram fazer parte do estudo, sendo compilados em tabelas.



# RESULTADOS

---



- Foram levantados 3910 casos, dos quais selecionamos 20 casos de transplantados e 20 de não transplantados
-

# RESULTADOS

## PACIENTES NÃO TRANSPLANTADOS

Características	N (%)
<b>Cor</b>	
Branca	19 (95)
Pardo	1 (5)
<b>Idade (média)</b>	70, 5
<b>Sexo</b>	
Feminino	8 (40)
Masculino	12 (60)
<b>Topografia da lesão</b>	
Cabeça e pescoço	14 (70)
Tronco	1 (5)
Membros superiores	3 (15)
Membros inferiores	2 (10)
<b>Recidiva</b>	5 (25)
<b>Tempo de recidiva (meses)</b>	7 [4-29]
<b>Seguimento</b>	
Livre da doença	2 (10)
Com doença	13 (65)
Óbito por outras causas	2 (10)
Perda de vista	3 (15)

## PACIENTES TRANSPLANTADOS

Características	N (%)
<b>Cor</b>	
Branca	20 (100)
<b>Idade (média)</b>	58,6
<b>Sexo</b>	
Feminino	3 (15)
Masculino	17 (85)
<b>Topografia da lesão</b>	
Cabeça e pescoço	10 (50)
Tronco	3 (15)
Membros superiores	7 (35)
<b>Recidiva</b>	4 (20)
<b>Tempo de recidiva (meses)</b>	23,2 [4-60]
<b>Seguimento</b>	
Livre da doença	5 (25)
Com doença	9 (45)
Óbito por outras causas	3 (15)
Perda de vista	3 (15)







## PACIENTES TRANSPLANTADOS

Características	N (%)
<b>Tipo de transplante</b>	
Renal	11 (55)
Hepático	7 (35)
Cardíaco	2 (10)
<b>Tempo desde o transplante</b>	
Menos de 10 anos	13 (65)
Mais de 10 anos	7 (35)
<b>Imunossupressor utilizado</b>	
Prednisona	14 (70)
Micofenolato	11 (55)
Tacrolimus	9 (45)
Azatioprina	1 (5)
Everolimus	1 (5)



# RESULTADOS

## PACIENTES NÃO TRANSPLANTADOS

Subtipo histopatológico	
Clássico	10 (50)
Acantolítico	5 (25)
Bowenóide	3 (15)
Multifocal	1 (5)
Papilífero	1 (5)
<b>Gradação</b>	
Bem diferenciado	1 (5)
Moderadamente diferenciado	13 (65)
Não informado	6 (30)
<b>Invasão</b>	
Superficialmente invasor	2 (10)
Derme papilar	2 (10)
Derme reticular	7 (35)
Toda espessura da derme	4 (20)
Subcutâneo	2 (10)
Muscular	1 (5)

## PACIENTES TRANSPLANTADOS

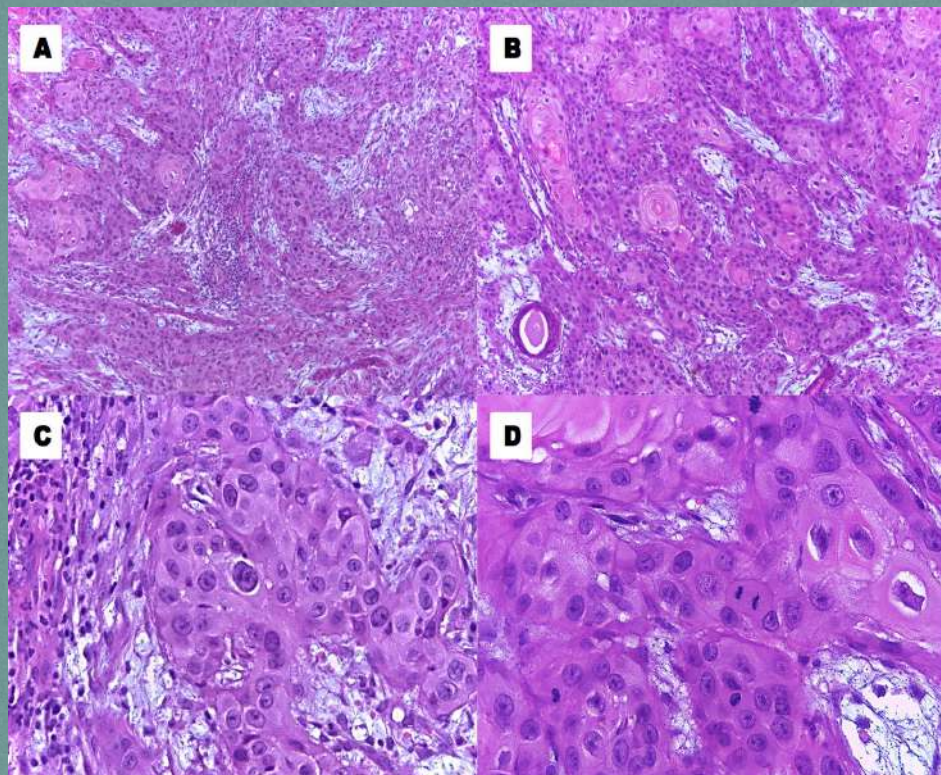
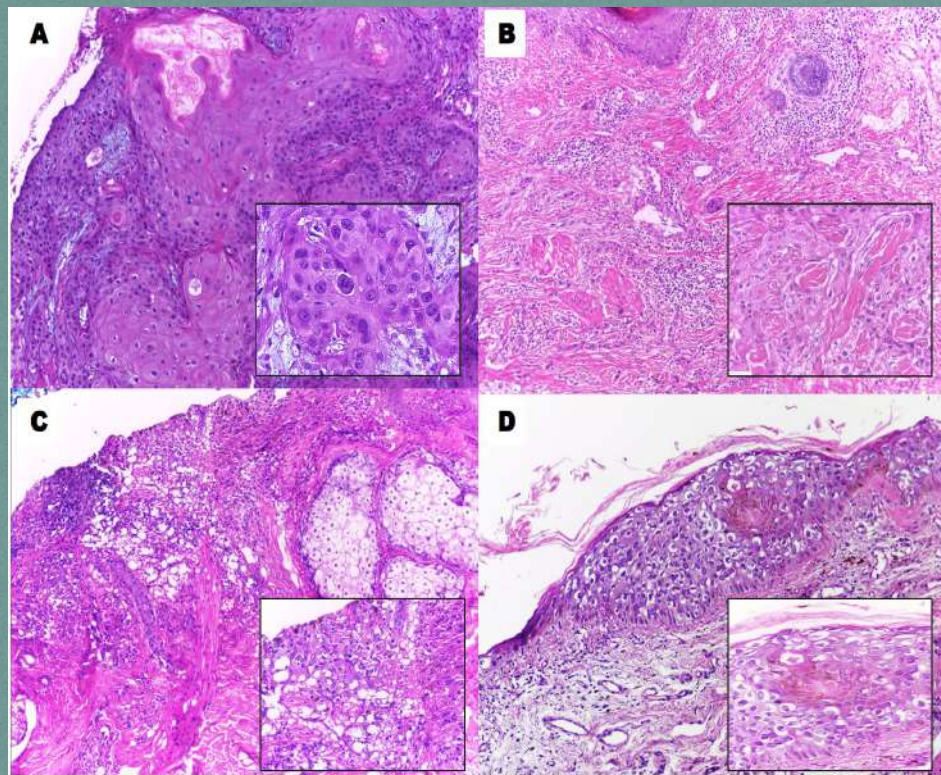
Subtipo histopatológico	
Clássico	8 (40)
Acantolítico	2 (10)
Bowenóide	9 (45)
Desmoplásico	1 (5)
<b>Gradação</b>	
Bem diferenciado	4 (20)
Moderadamente diferenciado	1 (5)
Moderadamente indiferenciado	1 (5)
Não informado	14 (70)
<b>Invasão</b>	
In situ	3 (15)
Superficialmente invasor	3 (14)
Derme papilar	2 (10)
Derme reticular	4 (20)
Toda espessura da derme	5 (25)
Muscular	1 (5)
Não informado	2 (10)





# RESULTADOS

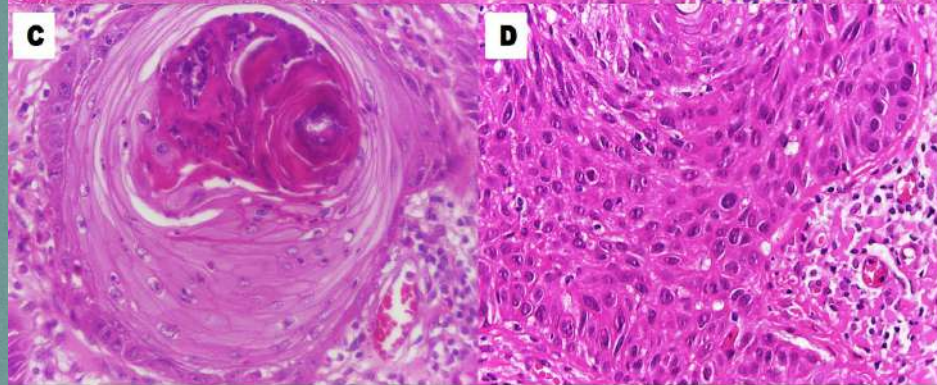
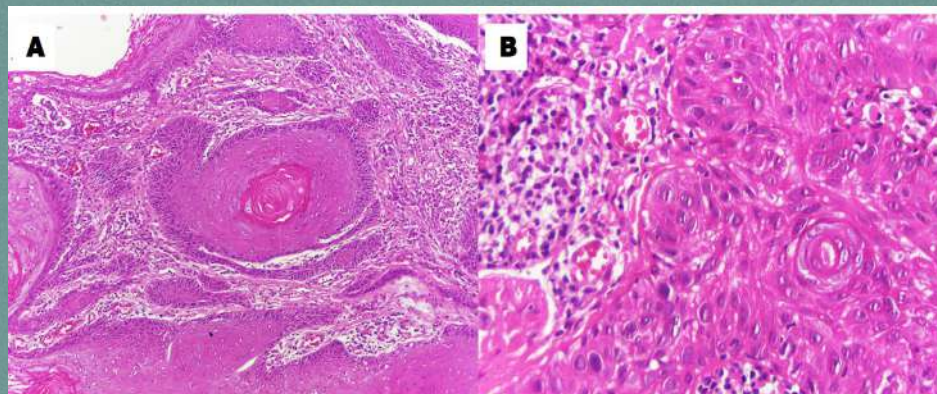
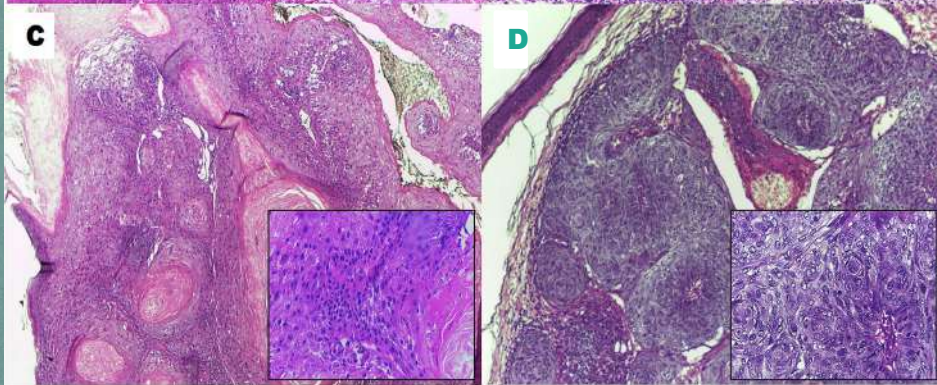
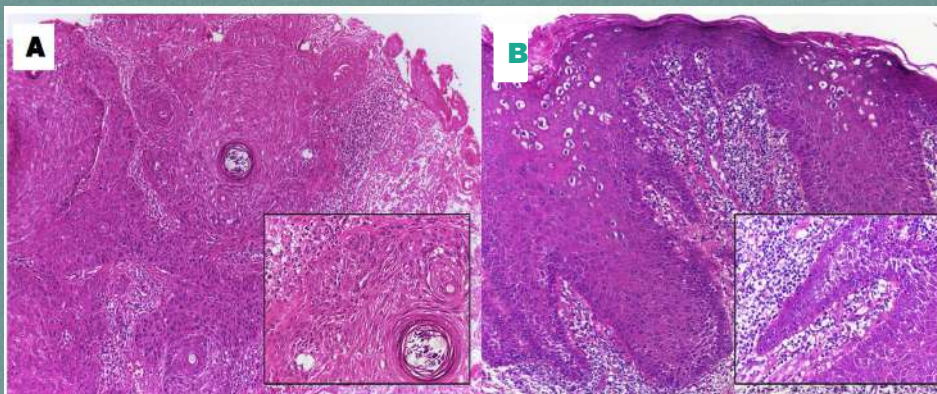
## PACIENTE TRANSPLANTADO





# RESULTADOS

## PACIENTE NÃO TRANSPLANTADOS





# DISCUSSÃO



## IDADE E SEXO

- Em estudo anterior de Christenson et al. (2005), foi observado uma prevalência de CECC maior em indivíduos acima de 60 anos, dado semelhante a média de idade em não transplantados ( 70,5 anos)
- Mas, neste mesmo estudo, também foi constatado um crescimento da prevalência de CECC em pacientes mais jovens. Em transplantados, a média foi de 58,6 anos demonstrando essa mudança na prevalência ele CECC
  - Esse dado é muito associado com fatores que levam a imunodeficiência como o transplante de órgãos sólidos
- A predileção pelo sexo masculino também se manteve, sendo mais discreta em transplantados (60%) do que em não transplantados (85%)



## TOPOGRAFIA

- A exposição a radiação UV crônica, de acordo com Khandelwal et al. (2021), e Erb et al. (2019), ainda é o principal fator de risco para o desenvolvimento de CECC
- O trabalho de Howell JY et al. (2008), também corrobora com os resultados encontrados em nosso estudo, no qual 52,3% dos tumores de transplantados se localizaram na região de cabeça pescoço e 70% de não transplantados
  - A região de cabeça e pescoço é uma área frequentemente exposta a radiação UV



# DISCUSSÃO

## TIPO E TEMPO DESDE O TRANSPLANTE



- Tipo de transplante:
  - Em nosso estudo, o principal tipo de transplante encontrado foi o renal (55%), o que contraria os estudos prévios de Ulrich et al. (2014), que indicam que o principal tipo seria o cardíaco
- Tempo de desenvolvimento:
  - A média de tempo, neste estudo, entre o transplante e o aparecimento do tumor foi de 7,8 anos
  - Em 13 (65%) casos ocorreram em até 10 anos após o transplante
  - Semelhante aos estudos de Madeleine et al. (2013) e de Tam et al. (2019), que sugerem que em pacientes transplantados o risco de desenvolvimento de CECC aumenta 5% ao ano, chegando a 30% em 10 anos.

# DISCUSSÃO

## IMUNOSSUPRESSOR



- O imunossupressor tacrolimus foi utilizado em 9 casos (45%).
  - De acordo com Funk-Deblades et al. (2018), esse imunossupressor foi associado a um aumento do risco de CECC
- A azatioprina foi utilizado em 1 caso (5%)
  - Tal medicamento foi reconhecido, ‘em um estudo anterior de Ulrich et al. (2014), por sua relação com o aparecimento de múltiplos focos de CECC devido ao metabólito 6-tioguanina sensibiliza o DNA de queratinócitos à radiação UVA de onda longa
- O everolimus foi utilizado em 1 caso (5%)
  - No mesmo estudo citado anteriormente, este medicamento apresentou efeitos antiproliferativos em células tumorais e foi responsável por uma diminuição significativa na incidência de CECC e de queratose actínica



## SUBTIPO HISTOPATOLÓGICO

- Em pacientes transplantados, o subtipo Bowenóide foi o mais encontrado (45%)
  - Curiosamente, segundo o trabalho de Cassarino et al. (2006), esse subtipo é considerado mais agressivo, tem maior risco de metástases e um pior prognóstico, apesar de ser um carcinoma “*in situ*”
- Já em pacientes não transplantados, o subtipo mais comum foi o acantolítico
  - Esse subtipo, por sua vez, é considerado de risco intermediário para o desenvolvimento de metástases e quanto a sua agressividade. Este, por sua vez, também está relacionado com uma idade mais avançada e tem uma distribuição igual entre sexos, podendo explicar os dados trazidos anteriormente, segundo Nappi et al. (1989)



# DISCUSSÃO

---



## GRAU DE DIFERENCIAÇÃO E INVASÃO

- O grau de diferenciação celular e de invasão são dados importantes para avaliar o prognóstico do paciente
- Grau de diferenciação:
  - Em pacientes transplantados, 20% dos casos eram tumores bem diferenciados
  - Em não transplantados, 65% eram moderadamente diferenciados
  - Esses dados não concordam com os estudos de Manyam et al. (2015), na qual pacientes transplantados costumam ter um grau de diferenciação menor

# DISCUSSÃO



## GRAU DE DIFERENCIAÇÃO E INVASÃO

- Grau de invasão:
  - Em pacientes transplantados, 25% dos casos invadem toda a espessura da derme
  - Em não transplantados, 20% invadem toda a espessura da derme
  - O grau de invasão afeta o comportamento de um tumor e pode influenciar diretamente no seu prognóstico. Sendo, muitas vezes, mais relevante para se avaliar a agressividade do tumor do que o seu subtipo histopatológico, como diz o estudo de Cassarino et al. (2006),
  - Esses dados podem trazer mais um fator que elucidada o motivo do comportamento do CECC ser aparentemente pior em pacientes transplantados do que não transplantados.





---

# CONCLUSÕES

- O perfil clínico-patológico de transplantados vs não transplantados se mostrou semelhante, exceto em:
  - Idade: ocorreu em uma idade mais jovem em transplantados, em comparação a não transplantados
  - Grau de invasão: Apresentou um maior grau de invasão em transplantados, invadindo totalmente a derme em um maior número de casos
  - Subtipo histopatológico: o subtipo mais frequente foi o Bowenóide em transplantados e o Acantolítico em não transplantados

# REFERÊNCIAS



1. Khandelwal AR, Echanique KA, St. John M, Nathan CA. Cutaneous Cancer Biology. Vol 51, Otolaryngol Clin North Am. 2021 Apr 1
2. Erb P, Ji J, Kump F, Mielgo A, Wernli M. Apoptosis and pathogenesis of melanoma and nonmelanoma skin cancer. Vol. 624, Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer, New York, NY; 2008. p. 283–95.
3. Howell JY, Ramsey ML. Cancer, Squamous Cell of the Skin. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019.
4. Montuno MA, Brown B, Konda S, Motaparthy K. Impact of Mohs Micrographic Surgery on Tumor Staging of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Comparison of the 7th and 8th Editions of the American Joint Committee on Cancer Guidelines. Dermatologic Surg. 2018 Aug 1;44(8):1057–64.
5. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. J Am Acad Dermatol. 2018 Feb 1;78(2):237–47.
6. A M, OR C. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. Am J Transplant. 2017 Oct 1;17(10):2509–30.
7. Claas Ulrich;, Renate Arnold;, Ulrich Frei;, Roland Hetzer;, Peter Neuhaus;, Eggert Stockfleth. Skin Changes Following Organ Transplantation. Dtsch Arztebl Int. 2014. p. 188–94.
8. Tam S, Gross ND. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunosuppressed Patients. Vol. 21, Current Oncology Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
9. Madeleine MM, Johnson LG, Daling JR, Schwartz SM, Carter JJ, Berg D, et al. Cohort profile: The Skin Cancer after Organ Transplant Study. Int J Epidemiol. 2013 Dec;42(6):1669–77.
10. Smith KJ, Hamza S, Skelton H. Histologic Features in Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Immunocompromised Patients Focusing on Organ Transplant Patients. Dermatologic Surg. 2004 Apr;30(4p2):634–41.
11. Koefman SA, Cooper JS, Beidler JJ, Busse PM, Jones CU, McDonald MW, et al. ACR Appropriateness Criteria® Aggressive Nonmelanomatous Skin Cancer of the Head and Neck. Head Neck. 2016 Feb 1;38(2):175–82.
12. Funk-Debleds P, Ducroux E, Guillaud O, Ursic-Bedoya J, Decullier E, Vallin M, et al. Subsequent nonmelanoma skin cancers and impact of immunosuppression in liver transplant recipients. J Am Acad Dermatol. 2018 Jul 1;79(1):84–91.
13. Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeifer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. J Am Acad Dermatol. 1999;40(2 Pt 1):177–86.
14. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, et al. Incidence of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas in a Population Younger Than 40 Years.
15. Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ, Professor of Pathology A. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification Part Two. Vol. 33, J Cutan Pathol. 2006.
16. Nappi O, Pettinato G, Wick MR. Adenoid (acantholytic) squamous cell carcinoma of the skin. J Cutan Pathol. 1989;16(3):114–21.
17. Manyam B V., Gastman B, Zhang AY, Reddy CA, Burkey BB, Scharpf J, et al. Inferior outcomes in immunosuppressed patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation therapy. J Am Acad Dermatol. 2015 Aug 1;73(2):221–7.
18. Jennings L, Chrysalynne , Schmults D. Management of High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. J Clin Aesthet Dermatol. 2010 Apr;3(4):39.
19. Manyam B V., Garsa AA, Chin RI, Reddy CA, Gastman B, Thorstad W, et al. A multi-institutional comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 2017 Jun





# AGRADECIMENTOS

Agradecemos o auxílio de Luccas Lavareze e Dr<sup>a</sup> Albina Altemani pelo apoio técnico científico



**FAPESP**

Nº do processo:  
2021/12501-0

