

# ESTUDO HISTOLÓGICO COMPARATIVO DAS NEOPLASIAS CUTÂNEAS DE PACIENTES TRANSPLANTADOS (IMUNOSSUPRIMIDOS) E IMUNOCOMPETENTES.

**Palavras-Chave:** Carcinoma Espinocelular, Carcinoma Basocelular, Transplante, Imunossupressão.

**Autores/as:**

**ANNA ELISA GOEBEL, UNICAMP/FCF**

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> FERNANDA VIVIANE MARIANO, UNICAMP/FCM**

---

## INTRODUÇÃO:

Os pacientes transplantados receptores de órgãos representam uma população mais suscetível ao desenvolvimento de câncer por conta da imunossupressão utilizada para evitar a rejeição do órgão recebido. O câncer de pele é responsável por 40 a 50% de todas as neoplasias pós-transplante e causa mortalidade significativa, pois tende a ser mais agressivo do que o câncer de pele na população em geral (Kempf et al., 2013; Mittal e Colegio, 2017; Benoni et al., 2020).

Dentre os cânceres de pele, o Carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC), são representativos, pois, em conjunto, correspondem a mais de 90% das neoplasias encontradas nessa população, sendo o CEC a neoplasia mais prevalente seguida do CBC (Kempf et al., 2013; Chockalingam et al., 2015; Krynitz et al., 2016). Na população em geral, o CEC é a segunda neoplasia mais comum, correspondendo a 20% dos casos de câncer de pele não melanoma (Prieto-Granada et al., 2015; Elder et al., 2018). Em pacientes transplantados, o CEC é a neoplasia mais prevalente, ocorrendo de 65 a 250 vezes mais do que comparada à população geral, sendo que 75% desenvolvem pelo menos um CEC após a cirurgia (Kempf et al., 2013).

O CBC representa a neoplasia mais comum na população geral e a segunda neoplasia mais comum em receptores de órgãos, com prevalência de 14,5% (Kempf et al., 2013; Elder et al., 2018) e com seu risco aumentado em 10 a 16 vezes comparado à população geral (Krynitz et al., 2015). O nível de imunossupressão parece não desempenhar um papel tão importante no desenvolvimento de CBC, ao contrário do que ocorre em CEC (Jensen et al., 2010). O desenvolvimento de CBC após o transplante parece ser menor que o de CEC, explicado pelo fato da incidência de CBC ser uma progressão linear, enquanto a de CEC é exponencial (Hayashida et al., 2015). Apesar de crescentes estudos em pacientes imunocomprometidos, mais informações são necessárias para caracterização clínico-patológica desta população.

## OBJETIVOS DA PESQUISA

### Objetivos Gerais

- Avaliar o perfil clínico-patológico do câncer de pele não melanoma (CPNM) em pacientes imunodeprimidos *versus* imunocompetentes

### Objetivos Específicos

- Comparar e correlacionar os achados clinicopatológicos nas amostras de CEC de pacientes transplantados e não transplantados;
- Comparar e correlacionar os achados clinicopatológicos nas amostras de CBC de pacientes transplantados e não transplantados;
- Avaliar a expressão imunoistoquímica dos marcadores PD-1 e PD-L1 nas amostras de CEC e CBC em pacientes imunodeprimidos *versus* imunocompetentes

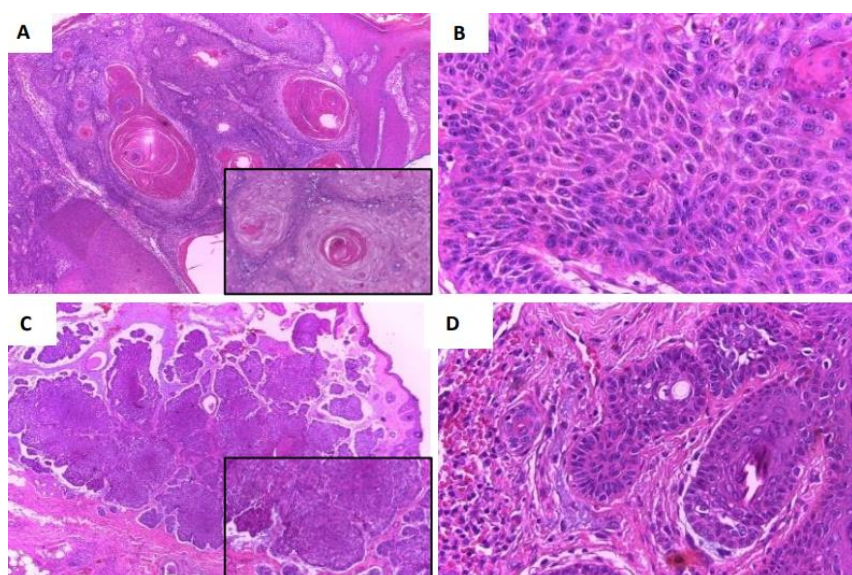
**Nota:** Devido à pandemia do COVID-19 não foi possível executar as reações imunoistoquímicas. As reações estavam previstas para serem realizadas no departamento de Patologia - Área de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas, localizado no Hospital de Clínicas/UNICAMP. Pelo fato do hospital ter recebido diversos casos de COVID, atraso na vacinação em massa e medidas de restrição ao acesso à UNICAMP, os processos de padronização dos anticorpos e reações imunoistoquímicas foram prejudicados. Portanto, neste trabalho apenas a caracterização do perfil clínico-patológico foi realizada.

## METODOLOGIA:

### Seleção da amostra e caracterização clínico-patológica

Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional (número de protocolo: 3.297.466), todos os casos de CEC e CBC de pacientes transplantados de 1995 a 2020 foram recuperados dos arquivos do Departamento de Patologia - Área de Anatomia Patológica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Cinquenta e sete casos de CEC e CBC foram encontrados. Todos os casos foram reavaliados e reclassificados, quando necessário, de acordo com a atual classificação da Organização Mundial de Saúde de tumores de pele (Elder et al., 2018). Apenas os casos que representavam o primeiro tumor e continham material suficiente nos tecidos fixados em formalina e emblocados em parafina para realização de novas lâminas foram selecionados. Assim, 24 casos foram incluídos no estudo, sendo 11 CEC e 13 CBC (**Figura 1**).

**Figura 1.** Características histopatológicas dos casos CEC e CBC



**Legenda:** A. Proliferação de células epiteliais malignas para o interior do tecido conjuntivo (HE 4X). **Inset:** Presença de diferenciação escamosa ou “pérolas de queratina” (HE 10X). B. Células epiteliais malignas exibindo abundante citoplasma eosinofílico com núcleos volumosos e hiper cromáticos. Pleomorfismo de células e figuras de mitoses atípicas são observadas (HE 40x). C e **Inset:** Proliferação de células basaloides uniformemente ovoides invadindo a derme subjacente (HE 4x e 10x). D. Ilhas de células epiteliais com células periféricas se arranjando em paliçadas e células centrais poligonais. Presença de infiltrado inflamatório e tecido fibroso adjacente. As células malignas exibem citoplasma escasso, núcleos de tamanho moderado e hiper cromáticos (HE 40x).

A caracterização clínico-patológica foi realizada através da coleta dos seguintes dados quando disponíveis: sexo, idade ao diagnóstico, cor, tipo de transplante realizado, patologias prévias ou concomitantes, topografia do tumor, tempo de surgimento do tumor em relação à realização do transplante, estadiamento ao diagnóstico e evolução. Pacientes imunocompetentes que desenvolveram CEC e CBC foram buscados para o grupo comparativo do estudo. Os mesmos dados clínicos foram coletados através dos prontuários médicos e as mesmas regras para inclusão e exclusão foram adotadas para estes pacientes. Ao todo, foram selecionados 24 casos controles, sendo 11 casos do grupo CEC e 13 casos do grupo CBC.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os resultados clínico-patológicos dos casos de CEC e CBC em pacientes imunossuprimidos e imunocompetentes estão descritos na **tabela 1**. De acordo com Collins e colaboradores (2019), o tipo de transplante também aparenta ser um fator de risco para o desenvolvimento dos CPNM, sendo o transplante de coração e de pulmão os mais associados com o desenvolvimento de neoplasias cutâneas e o de rim e fígado sendo os tipos de transplante com os menores riscos. Interessantemente, os tipos de transplante mais comuns encontrados neste estudo foram renais 9 (69,23%), 3 hepáticos (23,1%) e 1 cardíaco (7,67%) nos casos CBC, já nos casos CEC foram encontrados 4 transplantes renais (36,4%), 4 hepáticos (36,4%) e 3 cardíacos (27,2%). Apesar dos nossos resultados irem contra a literatura, é importante salientar que o maior risco de desenvolvimento de CPNM relacionado ao tipo de transplante se dá pelo tipo, dose e tempo de uso do imunossupressor, ressaltando a importância da imunossupressão no desenvolvimento de CBC e CEC pós-transplante (Ulrich et al., 2014).

Dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de CPNM pós-transplante, a pele clara e o sexo masculino são os mais comumente relatados (Gräger et al., 2019). Em relação aos dados clínico-patológicos dos pacientes transplantados neste estudo, todos os 11 (100%) casos do grupo transplante CEC se declararam brancos, sendo 10 (90,9%) do sexo masculino e 1 (9,1%) do sexo feminino. Todos os 13 (100%) casos do grupo CBC transplante se declararam brancos, sendo 11 (84,6%) do sexo masculino e 2 (15,4%) do sexo feminino. Em relação à distribuição dos casos em relação aos principais fatores de risco do nosso estudo está de acordo com os dados da literatura. A idade média do transplante, tanto nos casos CEC e CBC foi superior a 50 anos. Segundo Collins et al. (2019), o transplante realizado em idades avançadas, mais de 50 anos, também é um fator de risco. Os dados referente à autodeclaração de cor, sexo e idade dos casos de CEC e CBC de pacientes imunossuprimidos foram semelhantes ao perfil clínico dos casos de CEC e CBC de pacientes imunocompetentes.

O diagnóstico das neoplasias ocorre de 3 a 8 anos após o transplante. Neste estudo, o tempo médio entre o transplante e o surgimento do CEC foi de 7 anos, com variação de 1 a 13 anos. Já o tempo médio entre o transplante e o surgimento do CBC foi de 3 anos, com variação de 1 mês a 7 anos. A média da idade ao diagnóstico foi de 59,2 anos, com idades variando de 55 a 73 anos para os casos CEC e a média da idade ao diagnóstico foi de 58,1 anos com idades variando de 48 a 72 anos para os casos CBC.

A maioria dos casos, tanto CEC quanto CBC, ocorreu na região de cabeça e pescoço representando 45,5% e 92,3% casos respectivamente. Semelhantemente, a maioria dos casos de CEC e CBC em pacientes imunocompetentes ocorreu na região de cabeça e pescoço. Segundo Mittal et al. (2017), a exposição à raios UV é o principal fator de risco para o desenvolvimento de CPNM em pacientes imunocompetentes, assim, pode-se hipotetizar que além do estado de imunossupressão, a radiação UV pode desempenhar um importante papel na gênese dos tumores cutâneos e pacientes imunocomprimidos. Em relação às patologias prévias ou concomitantes, todos os casos CEC transplante e CBC transplante apresentaram ao menos uma patologia. A insuficiência cardíaca coronariana (IRC) foi a patologia mais prevalente, presente em 6 casos (54,5%) de CEC e 10 casos (76,9%) de CBC.

Em relação ao subtipo histopatológico, a maioria dos pacientes imunossuprimidos apresentaram o CEC clássico (90,9%) e CBC nodular (84,6%). Interessantemente, de acordo com os estudos de Kempf e colaboradores (2013) e Chockalingam e colegas (2015), os subtipos mais comuns de CEC em pacientes imunossuprimidos são o acantolítico e fusiforme. Sabe-se que o CEC clássico, quando comparado ao acantolítico e fusiforme, apresenta menor agressividade e melhores taxas de sobrevida (Parekh et al., 2017). Tal fato poderia justificar a semelhança nos dados de seguimento com o grupo controle, nos levando a supor que o subtipo histopatológico dos pacientes imunossuprimidos portadores de CEC representa um importante fator prognóstico nesta população. Quanto ao CBC, Mertz e colaboradores (2010), relataram predominância do subtipo nodular em pacientes imunossuprimidos. O fato de o CBC nodular apresentar baixas taxas de mortalidade (Elder et al., 2018), pode ser a causa da maioria dos pacientes imunossuprimidos em nosso estudo estarem vivos e livres da doença.

Com relação à recidiva, nos casos CEC imunossuprimidos, 3 casos (27,3%) recidivaram 1 vez e 1 caso (9,1%) recidivou 3 vezes. Já em relação aos dados da população imunocompetente foi observado que 2 casos (18,2%) recidivaram 1 vez, 1 caso (9,1%) recidivou 2 vezes e 2 casos (18,2%) recidivaram 3 vezes. Nos casos CBC imunossuprimidos, 3 casos (23,1%) recidivaram 1

vez e 1 caso (7,7%) recidivou 2 vezes. Já os casos de CBC em pacientes imunocompetentes, 4 casos recidivaram 1 vez (30,8%) e 1 caso recidivou 2 vezes (7,7%). O sistema imunológico do paciente impacta diretamente na recorrência de CPNM, em indivíduos imunossuprimidos o CBC é mais agressivo e possui uma maior taxa de recidiva quando comparado a pacientes imunocompetentes (Cohen et al., 2006; Gracia-Cazaña et al., 2021). Já o CEC possui uma taxa de recidiva de 13% em pacientes imunossuprimidos. Além da imunossupressão fatores como a profundidade, diâmetro da lesão e uma pobre diferenciação histopatológica estão associados à recidiva (Abigail et al., 2019).

Com relação ao seguimento dos pacientes do grupo CBC transplante, 1 paciente (7,7%) morreu por outras causas e 12 (92,3%) estão livres da doença. Já os pacientes do grupo CEC transplante, 2 pacientes (18,2%) morreram por outras causas e 9 (81,8%) estão livres da doença. Semelhantemente, no seguimento dos casos dos pacientes portadores de CEC e CBC imunocompetentes, a maioria está livre da doença. De acordo com Abby e colaboradores (2019), o CEC é uma neoplasia com morbidades importantes como úlceras e desfiguração. A taxa de mortalidade do CEC é semelhante à taxa do Melanoma, principalmente em pacientes imunossuprimidos. O CBC, por outro lado, possui uma baixa taxa de mortalidade (Basset-Seguín, 2020). Apesar disto, os pacientes portadores de CEC e CBC em nosso estudo estão livres da doença ou faleceram por outras causas.

**Tabela 2.** Dados clínico-patológicos dos pacientes acometidos por CEC e CBC

Características	CEC Controle	CBC Controle	CEC Transplantado	CBC Transplantado
<b>Cor</b>				
Branca	11 (100%)	13 (100%)	11 (100%)	13 (100%)
<b>Sexo</b>				
Feminino	6 (54,5%)	9 (69,2%)	1 (9,1%)	2 (15,4%)
Masculino	5 (45,5%)	4 (30,8%)	10 (90,9%)	11 (84,6%)
<b>Idade ao diagnóstico</b>				
Média	72 (49-91)	74,5(63-92)	59,2 (55-73)	58,1 (41-72)
<b>Topografia do tumor</b>				
Cabeça e pescoço	9 (81,8%)	12 (92,3%)	5 (45,5%)	12 (92,3%)
Tronco	0 (0%)	1 (7,7%)	4 (36,4%)	1 (7,7%)
Membros	2 (18,2%)	0 (0%)	2 (18,1%)	0 (0%)
<b>Número de recidivas</b>				
0	6 (54,5%)	8 (61,5%)	7 (63,6%)	9 (69,2%)
1	2 (18,2%)	4 (30,8%)	3 (27,3%)	3 (23,1%)
2	1 (9,1%)	1 (7,7%)	0 (0%)	1 (7,7%)
3	2 (18,2%)	0 (0%)	1 (9,1%)	0 (0%)
<b>Seguimento</b>				
Livre da doença	11 (100%)	13 (100%)	9 (81,8%)	12 (92,3%)
Morto por outras causas	0 (0%)	0 (0%)	2 (18,2%)	1 (7,7%)
<b>Seguimento (meses)</b>	36 (24-48)	37,8(11-74)	36 (2-57)	35,4 (2-63)

Subtipo histopatológico					
	Adenoide	-	0 (0%)	-	1 (7,7%)
	Esclerosante	-	4 (30,8%)	-	8 (61,5%)
C	Infiltrativo	-	0 (0%)	-	1 (7,7%)
B	Micronodular	-	0 (0%)	-	1 (7,7%)
C	Nodular	-	9 (69,2%)	-	11 (84,6%)
	Pigmentado	-	2 (15,4%)	-	2 (15,4%)
	Superficial	-	3 (23,1%)	-	1 (7,7%)
	Acantolítico	0 (0%)	-	1 (9,1%)	-
C	Clássico	10 (90,9%)	-	10 (90,9%)	-
E					
C	Papilomatoso	1 (9,1%)	-	0 (0%)	-

Apesar das limitações deste estudo, que incluiu o número de casos, acreditamos que nossos dados podem contribuir para a literatura atual. Vale ressaltar que o conhecimento do perfil clínico-patológico dos pacientes imunocomprometidos portadores de CPNM é de grande importância para o melhor entendimento dos fatores de risco e comportamento clínico desses tumores nesta população.

## CONCLUSÕES:

Em conclusão, o perfil clínico-patológico dos pacientes portadores de CEC e CBC em pacientes imunossuprimidos se mostrou semelhante ao perfil dos pacientes imunocompetentes. Os subtipos mais frequentes na população imunossuprimida foram o CEC clássico e o CBC nodular e as recidivas foram mais frequentes na população imunossuprimida CEC. Nossos resultados sugerem que o subtipo histopatológico nos pacientes imunossuprimidos desempenha um importante papel na sobrevida destes pacientes. Mais estudos são necessários para a caracterização clínico-patológica dos pacientes portadores de CPNM imunossuprimidos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abigail Waldman, Chrysalyne Schmults. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. Volume 33, Issue 1, 2019.
2. Basset-Seguín N, Herms F. Update in the Management of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(11):adv00140. doi:10.2340/00015555-3495
3. Benoni H, Eloranta S, Ekblom A, Wilczek H, Smedby KE. Survival among solid organ transplant recipients diagnosed with cancer compared to nontransplanted cancer patients-A nationwide study. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):682-691.
4. Chockalingam R, Downing C, Tyring SK. Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Organ Transplant Recipients. *J Clin Med*. 2015 Jun 3;4(6):1229-39
5. Cohen, P.R., Schulze, K.E. and Nelson, B.R. Basal Cell Carcinoma with Mixed Histology: A Possible Pathogenesis for Recurrent Skin Cancer. *Dermatologic Surgery*, 32: 542-551, 2006.
6. Collins L., Quinn A., Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatologic Clinics*, 2019. 1:37:83-94.
7. Elder KD, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification Skin Tumours. (4th ed.). IARC Press
8. Gracia-Cazaña, T, Nicolás, J, Cerro-Muñoz, PA, González, S, Juaranz, Á, Gilaberte, Y. Comparative histological and immunohistochemical changes in recurrent nodular basal cell carcinoma after photodynamic therapy. *Dermatologic Therapy*. 2021; 34:e14779.
9. Gräger N, Leffler M, Gottlieb J, et al. Risk Factors for Developing Nonmelanoma Skin Cancer after Lung Transplantation. *J Skin Cancer*. 2019;2019:7089482.
10. Kempf W, Mertz KD, Hofbauer GF, Tinguely M. Skin cancer in organ transplant recipients. *Pathobiology*. 2013;80(6):302-9.
11. Krynitz B, Olsson H, Lundh Rozell B, Lindelöf B, Edgren G, Smedby KE. Risk of basal cell carcinoma in Swedish organ transplant recipients: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2016 Jan;174(1):95-103.
12. Mertz KD, Proske D, Kettelhack N, et al. Basal cell carcinoma in a series of renal transplant recipients: epidemiology and clinicopathologic features. *Int J Dermatol*. 2010;49(4):385-389.
13. Mittal, A & Colegio, OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2017; 17: 2509– 2530.
14. Parekh V, Seykora JT. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Clin Lab Med*. 2017;37(3):503-525.
15. Ulrich C, Arnold R, Frei U, Hetzer R, Neuhaus P, Stockfleth E. Skin changes following organ transplantation: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Mar 14;111(11):188-94.