

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 01/08/2021.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Guilherme de Oliveira Arruda

**Características clínicas das
queratoses actínicas e suas
correlações histológicas: sugestão
de uma escala de gravidade clínica**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

**Botucatu
2019**

Guilherme de Oliveira Arruda

Características clínicas das queratoses
actínicas e suas correlações histológicas:
sugestão de uma escala de gravidade clínica

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre
em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Arruda, Guilherme de Oliveira.

Características clínicas das queratoses actínicas e suas correlações histológicas : sugestão de uma escala de gravidade clínica / Guilherme de Oliveira Arruda. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Juliano Vilaverde Schmitt

Capes: 40101029

1. Carcinoma de células escamosas. 2. Ceratose actínica. 3. Histologia. 4. Imuno-histoquímica. 5. Queratinócitos.

Palavras-chave: carcinoma de células escamosas; ceratose actínica ; histologia; imuno-histoquímica; neoplasia intraepidérmica de queratinócitos.

Sumário

DEDICATÓRIA	3
AGRADECIMENTOS ESPECIAIS	4
AGRADECIMENTOS	5
RESUMO:	6
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	8
MÉTODOS	11
ANÁLISE ESTATÍSTICA	14
RESULTADOS	15
DISCUSSÃO	19
LIMITAÇÕES	21
CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
ANEXO 1- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	25
ANEXO 2- Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	27

DEDICATÓRIA

À minha noiva, Natália, companheira incondicional há 10 anos, sem a qual não conseguiria concluir esta tarefa.

Aos meus pais, Carlos e Cristina, por me ajudarem a economizar tempo nestes últimos meses e, principalmente, pela minha formação. Este ano com vocês por perto foi um dos melhores que já vivi.

À minha irmã, Júlia, que mesmo longe sempre é lembrada e quando vem a Botucatu é uma alegria que não posso descrever.

Aos meus sogros, Lorival e Darcy, e meus cunhados, Marcelo e Camila, minha segunda família.

À minha avó Aparecida, que me ensinou a ser humilde e a nunca ter pensamentos que nos puxem para trás.

À minha avó Itália (*in memoriam*), que tanto amava a nossa família.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, Dr. Juliano Schmitt, sempre pronto a fazer reuniões quando necessário, a tirar todas as minhas dúvidas com uma didática incrível e a responder todas as minhas mensagens e e-mails até mesmo aos finais de semana e feriados.

Ao Dr. Hélio Miot, por ter me introduzido esta dissertação de mestrado e por mostrar a sua importância. Sua paixão pela pesquisa é algo inigualável.

À Dra. Luciana Abbade, pelas críticas à minha qualificação, que foram fundamentais para a melhoria da dissertação.

Aos meus companheiros residentes: Luan, Bárbara, Giovana, Juliana e Isis, que faziam o trabalho duro do ambulatório de dermatologia ser divertido, principalmente às sextas-feiras à tarde. Sinto falta de todos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus R mais, que ensinaram muito da dermatologia que eu sei hoje, especialmente Gabriel, Ricardo e Eliane, pelos longos meses na enfermaria e na triagem.

Aos residentes Bruno e Luiz Eduardo, que mesmo sendo residentes que vieram após a minha entrada na dermatologia também me ensinaram muito.

A todos os docentes e médicos contratados da dermatologia que contribuíram para a minha formação.

Ao funcionário Paulo Roberto Cardoso pela ajuda na preparação do material histológico.

Ao funcionário Marcos do Departamento de Patologia pelo preparo do material de imuno- histoquímica.

RESUMO:

FUNDAMENTOS: As queratoses actínicas são lesões pré-malignas com risco de transformação para carcinoma espinocelular invasivo.

OBJETIVOS: Correlacionar as características clínicas das queratoses actínicas dos antebraços e dorso das mãos com o grau de atipia do exame histológico (*Keratinocyte Intraepidermal Neoplasia*) e a expressão lesional e perilesional de p53 e Ki-67; desenvolver e validar uma escala de gravidade clínica que possa inferir o grau histológico das queratoses actínicas.

MÉTODOS: Estudo transversal em que foram avaliadas clinicamente 162 queratoses actínicas quanto ao diâmetro, eritema, infiltração, hiperqueratose e exulceração e biopsiadas 34 lesões com diferentes padrões. As características clínicas foram correlacionadas com o grau de atipia histológica e expressão de p53 e Ki-67.

RESULTADOS: As características clínicas apresentaram baixa consistência entre si (Cronbach=0,24). Apenas o diâmetro das lesões se correlacionou significativamente com o grau de atipia ($p=0,04$), e apenas o eritema, a hiperqueratose e o diâmetro se correlacionaram com as marcações imuno-histoquímicas. Foi desenvolvido um escore clínico incluindo o diâmetro, a hiperqueratose e a exulceração, o qual se correlacionou significativamente com o grau de atipia (Rho de Spearman=0,43; $p=0,01$).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO: O escore obtido não pode ser extrapolado para áreas que não sejam os antebraços e dorso das mãos; não houve seguimento prospectivo dos pacientes; não incluímos pacientes com genodermatoses ou imunossuprimidos.

CONCLUSÃO: As características clínicas das queratoses actínicas não são consistentes entre si, porém as características de diâmetro, hiperqueratose e exulceração podem inferir o nível de atipia histológica.

Palavras-chave: queratose actínica; carcinoma de células escamosas; histologia; imuno-histoquímica; neoplasia intraepidérmica de queratinócitos

Fontes de Fomento: esta pesquisa foi financiada pela FUNADERM (Fundo de Apoio à Dermatologia)

ABSTRACT

BACKGROUND: Actinic keratosis are pre-malignant lesions with risk of transformation for invasive squamous cell carcinoma.

OBJECTIVES: To correlate the clinical features of actinic keratosis of the forearms and dorsum of the hands with its histological features (Keratinocyte Intraepidermal Neoplasia) and p53 and Ki-67 staining in the lesion and around the lesion; develop and validate a clinical severity scale that can infer the histological grade of actinic keratosis.

METHODS: A cross-sectional study in which 162 actinic keratosis were clinically evaluated for diameter, erythema, infiltration, hyperkeratosis and exulceration, and 34 lesions with different patterns were biopsied. Clinical features were associated with degrees of atypia and p53 and Ki-67 staining.

RESULTS: Clinical features were low in consistency (Cronbach=0.24). Only the diameter of the lesions was significantly correlated with the degree of atypia ($p=0.04$), and only erythema, hyperkeratosis and diameter were correlated with immunohistochemical staining. A clinical score including the diameter, hyperkeratosis and exulceration was developed, with significant correlation with the degree of atypia (Spearman's $Rho=0.43$; $p=0.01$).

LIMITATIONS: The developed score can not be extrapolated to areas other than the forearms and back of the hands; there was no prospective follow-up of the patients; we did not include patients with genodermatosis or immunosuppressed patients.

CONCLUSION: Clinical features of actinic keratoses are not consistent, but the features of diameter, hyperkeratosis and exulceration can infer the degrees of histological atypia.

Keywords: actinic, keratosis; carcinoma, squamous cell; histology; immunohistochemistry; keratinocytic intraepidermal neoplasia

INTRODUÇÃO

Queratoses actínicas (QAs) são as lesões pré-malignas mais frequentes na raça humana. Ocorrem principalmente nos indivíduos de pele clara, nos idosos e naqueles com exposição crônica à radiação solar. O termo queratose se refere ao espessamento do estrato córneo e o termo actínico à sua origem secundária à exposição solar.^{1,2}

São clinicamente descritas como placas eritemato- descamativas de crescimento lento, secas, com leve ou sem infiltração da base, de até 1 cm de diâmetro, localizadas principalmente em áreas foto-expostas como o couro cabeludo, a face, a região cervical, a parte superior do tronco e as extremidades. As lesões presentes na face costumam ser eritematosas, planas e pouco descamativas, enquanto as lesões presentes nos membros superiores costumam ser mais elevadas e hiperkeratóticas.^{1,2}

A prevalência das QAs é muito variável ao redor do mundo e depende, dentre outros fatores, da etnia, idade e gênero. Os indivíduos com fototipo I e II de Fitzpatrick são os mais propensos a apresentarem esta dermatose, assim como aqueles com histórico de queimaduras solares na infância, exposição solar crônica sem fotoproteção adequada, imunossuprimidos, e aqueles que vivem em baixas latitudes ou altas altitudes.^{1,2}

Em casuística brasileira no ano de 2006 a QA foi o quarto diagnóstico mais frequente entre 57.343 consultas dermatológicas, ocorrendo em 5,1% dos atendimentos, variando entre 7,4% na região Sul e 2,9% na região Norte. Nos Estados Unidos sua prevalência é de 11- 26%, sendo a segunda causa mais frequente de consulta ao dermatologista e o terceiro diagnóstico dermatológico mais frequente. Já na Austrália, país com alta incidência de radiação solar, a prevalência é de 40- 60% nos adultos de até 40 anos e pode chegar a mais de 60% de prevalência nos maiores de 40 anos de idade.³⁻⁵

Seu principal fator etiológico é a exposição crônica à radiação solar, tanto ultravioleta A (UVA) quanto UVB, já que ambas têm potencial de iniciar e perpetuar o dano ao DNA dos queratinócitos. Quanto maior o tempo e a intensidade da exposição à radiação ultravioleta maior a chance de se desenvolver QAs e estas se transformarem em carcinomas espinocelulares (CECs) invasivos.^{1,6}

As mutações no gene supressor tumoral p53 estão associadas aos mais diversos tipos de câncer nos seres humanos. A expressão anormal do p53 é considerada um marcador de pré- malignidade e apresenta um papel central no desenvolvimento dos CECs. Mutações nesse gene são encontradas em cerca de 90% dessas neoplasias malignas. Mas nas QAs os estudos são conflitantes, variando sua prevalência de 16,6% a 100% das lesões analisadas.^{7,8}

A radiação ultravioleta desencadearia, assim, mutações no gene supressor tumoral p53 dos queratinócitos, promovendo a angiogênese e a supressão da apoptose. A expansão clonal dos queratinócitos mutados levaria, desta forma, ao desenvolvimento das QAs.^{1,7}

Atualmente a maioria dos autores consideram as QAs como lesões pré-malignas uma vez que os queratinócitos atípicos limitam-se à epiderme e, se não tratadas adequadamente, têm potencial de transformação em CEC. Os parâmetros clínicos que indicariam as lesões de QA com um risco aumentado de serem, na verdade, CECs seriam infiltração da base, inflamação, diâmetro maior do que um centímetro, crescimento rápido, sangramento e ulceração.^{1,9}

Calcula-se uma chance de aproximadamente 0,075 a 0,096% por ano por QA de evoluir para um CEC, sendo esta chance de 0,53% naqueles com câncer de pele não melanoma prévio. Um estudo de 1997 já havia demonstrado que em 44% dos CECs metastáticos havia QAs contíguas, corroborando o espectro de desenvolvimento destas lesões em CECs.¹⁰⁻¹³

Em um estudo do ano 2000 Cockerell concluiu que as QAs e os CECs poderiam ser considerados como dois estágios diferentes da mesma doença. Em exames histopatológicos demonstrou que as atipias celulares presentes nas QAs eram idênticas àsquelas presentes nos CECs e suas metástases.^{14,15}

As alterações citológicas iniciais de todas as QAs estão presentes na camada basal e suprabasal da epiderme e consistem em queratinócitos atípicos com núcleos hiper cromáticos e pleomórficos, alteração da relação entre o núcleo e o citoplasma, perda da sua polaridade e presença de figuras mitóticas. Portanto, segundo Cockerell em seu artigo, seria impossível distinguir uma QA de um CEC somente através de suas características citológicas.^{14,16,17}

Em 1999 Yantsos propôs uma nova classificação histológica para as QAs baseada na proporção de atipia celular intraepitelial observada. Devido à contínua

progressão da atipia dos queratinócitos das QAs, à semelhança da progressão das neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) do colo uterino associadas ao HPV (*human papillomavirus*), foi proposto um termo análogo para classificação do grau histológico das QAs- neoplasia intraepitelial de queratinócitos (KIN- *Keratinocyte Intraepithelial Neoplasia*).¹⁸

As lesões KIN I, consideradas de baixo grau histológico, apresentam atipia somente no terço inferior da epiderme e, teoricamente, baixa probabilidade de transformação maligna. Já as lesões KIN II e KIN III, consideradas de alto grau histológico possuem, respectivamente, atipia nos dois terços inferiores e em toda a epiderme, e possuiriam maior chance de malignização.¹⁸

Em relação à classificação clínica das QAs, a mais conhecida é a classificação de Olsen, que divide as lesões em três graus distintos, de acordo com a sua espessura e a hiperqueratose. QAs grau I são lesões discretas, mais palpáveis do que visíveis; grau II são facilmente visíveis e palpáveis; e grau III são visíveis e hiperqueratóticas.^{19,20}

Não há, até o momento, uma classificação clínica que consiga inferir com precisão o grau histológico das QAs e, desta forma, assegurar o melhor tratamento possível àquelas lesões de alto grau- KIN II e III. Procuramos criar, assim, uma nova classificação em que foram avaliadas 5 características clínicas distintas das lesões, com diferentes graduações: tamanho em milímetros, eritema, hiperqueratose, infiltração e exulceração.¹⁹

O presente estudo teve por objetivos primários: 1) Avaliar se há correlação entre as características clínicas das QAs e o grau de atipia no exame histopatológico- KIN I, II e III; 2) Desenvolver e validar uma nova classificação clínica de QAs que possa, desta maneira, inferir quais lesões teriam maior probabilidade de apresentar alto grau histológico- KIN II e KIN III- portanto maior probabilidade de transformação em CEC. Escolhemos o nome AKSS (*Actinic Keratosis Severity Scale*) para a escala clínica final que será apresentada,

Os objetivos secundários foram: 1) Correlacionar as características clínicas das QAs com a expressão lesional e perilesional de p53 e Ki-67. 2) Correlacionar o grau histológico das QAs com a expressão lesional e perilesional de p53 e Ki-67.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* 2012; **87**: 425–34.
- 2 de Oliveira EC V., da Motta VR V., Pantoja PC, et al. Actinic keratosis - review for clinical practice. *Int J Dermatol* 2019; **58**: 400–7.
- 3 Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol* 2006; **81**: 549–58.
- 4 Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary care review of actinic keratosis and its therapeutic options: a global perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2015; **5**: 19–35.
- 5 Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 1994; **131**: 455–64.
- 6 Ianhez M, Fleury Junior LFF, Miot HA, Bagatin E. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol* 2013; **88**: 585–93.
- 7 Neto PD, Alchorne M, Michalany N, Abreu M, Borra R. Reduced P53 Staining in Actinic Keratosis is Associated with Squamous Cell Carcinoma: A Preliminary Study. *Indian J Dermatol* 2013; **58**: 325.
- 8 Nindl I, Gottschling M, Krawtchenko N, et al. Low prevalence of p53, p16(INK4a) and Ha-ras tumour-specific mutations in low-graded actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007; **156 Suppl 3**: 34–9.
- 9 Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2017; **31**: 5–7.
- 10 Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991; **127**: 1029–31.
- 11 Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; **169**: 502–18.
- 12 Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med* 2019; **380**: 935–46.
- 13 Brougham NDL, Tan ST. The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma-implications on the T-classification system. *J Surg Oncol* 2014; **110**: 876–82.
- 14 Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**: 11–7.
- 15 Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol*; **4**: 462–7.
- 16 Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol*; **4**: 462–7.
- 17 Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol* 2004; **22**: 189–96.
- 18 Yantsos VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg* 1999; **18**: 3–14.
- 19 Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2016; **30**: 1303–7.
- 20 Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1991; **24**: 738–43.
- 21 Fedchenko N, Reifenrath J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue - a review. *Diagn Pathol* 2014; **9**: 221.