

UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE

“CAROL DAVILA” BUCURESTI

TEZA DE DOCTORAT

**STUDIUL CLINIC, HISTOPATOLOGIC SI TERAPEUTIC
AL KERATOACANTOMULUI**

REZUMAT

Conducator stiintific,

Prof. Univ. Dr. Dimitrescu Alexandru

Doctorand,

Dr. Vasiliu Carmen

Bucuresti

2007

CUPRINS

I. <u>Partea generala</u>	3
1. Introducere	
2. Definitie. Istoric	
3. Epidemiologie si etiopatogenie	
4. Aspecte clinice	
5. Aspecte histopatologice	
6. Diagnostic pozitiv	
7. Diagnostic diferential	
8. Evolutie. Prognostic	
9. Tratament	
II. <u>Partea personala</u>	8
1. Obiectivele lucrarii	
2. Material si metoda de studiu	
3. Rezultate si discutii	
4. Concluzii	
III. <u>Bibliografie selectiva</u>	29

I. PARTEA GENERALA

- Keratoacantomul este o tumora cutanata benigna ce apare adesea pe zonele fotoexpuse la persoanele cu pielea deschisa la culoare, la varste mijlocii si batrani. Prezinta mai multe forme clinice, un aspect histopatologic asemanator cu carcinomul spinocelular si origine probabila din celulele foliculului pilos. Keratoacantomul evolueaza spre vindecare spontana in majoritatea cazurilor, poate persista timp indelungat (mai ales in formele clinice particulare) sau poate progresa spre un cancer invaziv (carcinom spinocelular). Aceste aspecte justifica incadrarea acestei tumori benigne in grupul dermatozelor precanceroase.
- In etiopatogenia keratoacantomului intervin mai multi factori care se intrepatrund si se completeaza reciproc; sunt factori predispozanti si/sau favorizanti ai carcinogenezei care pot sau nu sa intervina intr-un grad variabil, in aparitia si evolutia keratoacantomului. Acesti factori sunt: genetici, imunologici, virali (HPV), fizici (razele ultraviolete, radiatiile ionizante, factori termici), chimici, traumatici, leziuni preexistente (rar).
- Keratoacantomul se prezinta sub variate aspecte clinice:
 1. Keratoacantom solitar
 2. Keratoacantoame multiple – cu variante clinice:
 - keratoacantoame multiple, diseminate tip Ferguson-Smith;
 - keratoacantoame eruptive, generalizate tip Grzybowski;
 - keratoacantoame tip Witten – Zak;
 - keratoacantom cu leziuni multiple si persistente tip Poth
 3. Forme particulare
 - keratoacantom gigant (masiv sau confluent);
 - keratoacantom centrifug marginat;
 - sindromul Muir-Torre (syndrome – related keratoacanthoma);
 - keratoacantom subunghial;
 - keratoacantomul mucoaselor si semimucoaselor;
 - keratoacantoame suprapuse altor dermatoze.

Cea mai frecventa varietate este *keratoacantomul solitar*. Acesta debuteaza, in general, in jurul varstei de 45 ani, peste 50% din leziuni intalnindu-se intre 60-70 ani. In mod extraordinar, tumora a fost raportata si la copii si sugari. In legatura directa cu etiologia actinica, tumora se localizeaza predominant pe partile fotoexpuse. Datorita evolutiei spontane, keratoacantomul prezinta un aspect morfologic care, conform lui Lapiere, "depinde de varsta sa".

Clinic, keratoacantomul tipic evolueaza spontan in 4 perioade relativ distincte:

- perioada initiala (proliferativa)
- perioada de maturatie
- perioada de regresie
- perioada cicatriciala

In perioada de maturatie si regresiva keratoacantomul are un aspect morfologic mai caracteristic: leziune tumorală hemisferică, bine delimitată, cu diametrul de 0,5-2 cm, alcatuită din 2 zone distincte: periferică - de 0,5-2cm, regulată, cu tegument de culoare normală sau eritematos, cu o zonă centrală ce formează o depresiune crateriformă regulată, neulcerată, cu o masă cornoasă puțin aderentă.

Timpul de evolutie spontana a keratoacantomului este relativ constant: 2-4 saptamani in perioada proliferativa, 3-6 saptamani in perioada de maturatie si 4-7 saptamani in perioada regresiva.

Keratoacantoamele multiple se caracterizeaza prin prezenta simultana de doua sau mai multe keratoacantoame la un pacient. Exista mai multe forme clinice de keratoacantoame multiple:

- *keratoacantoame multiple, diseminate tip Ferguson Smith* ce reprezinta o forma clinica rara, se transmite autosomal dominant si se caracterizeaza prin multiple keratoacantoame

autovindecabile ce apar la tineri (varsta medie 25 ani) cu istoric familial pozitiv. Numarul elementelor poate varia de la cateva la sute de keratoacantoame, care reapar toata viata, preponderent pe zonele fotoexpuse sau postraumatic

-*keratoacantoame eruptive, generalizate tip Grzybowski*, reprezinta o forma rara caracterizata prin aparitia de sute-mii de keratoacantoame de 2-3 mm diametru, pruriginoase care se pot localiza si pe palme, plante, mucoase, pleoape (frecvent cu ectropion secundar). Varsta medie de aparitie este de 57ani si se pot asocia cu o malignitate interna.

-*keratoacantoame tip Witten-Zak*: reprezinta un sindrom familial rar care combina caracteristicile tipurilor Ferguson Smith si Grzybowski

-*keratoacantoame cu leziuni multiple si persistente* – este o forma sporadica si idiopatica cu 10-20 elemente ce persista luni-ani, cu localizare intr-o singura regiune sau bilateral, simetric.

Keratoacantomul gigant (masiv sau confluent) este o forma clinica particulara de keratoacantom care depaseste 2-3cm diametru, are durata lunga de evolutie si, deseori, nu regreseaza spontan.

Keratoacantomul tip centrifug marginat este o varianta rara de keratoacantom ce prezinta crestere progresiva periferica cu vindecare centrala concomitenta, fara remisiune spontana.

Sindromul Muir-Torre este o afectiune cutanata genetica caracterizata prin tumori ale glandelor sebacee sau keratoacantoame care se asociaza cu una sau mai multe tumori maligne viscerale. Nu am intalnit in practica nici un caz.

Keratoacantomul subunghial este o varianta rara, distructiva local si dureroasa pe care nu am intalnit-o practica curenta.

Keratoacantoamele mucoaselor si semimucoaselor sunt rare, au origine in glandele sebacee ectopice sau la nivelul suprafetei epiteliale, regreseaza rar iar examenul histopatologic este intotdeauna necesar pentru a exclude un carcinom spinocelular.

- Din punct de vedere histopatologic, arhitectura keratoacantomului este la fel de importanta pentru diagnostic ca si caracteristicile celulelor. De aceea, este necesar ca leziunea sa fie excizata in intregime, iar in cazurile in care acest lucru nu este posibil trebuie efectuata o excizie fusiforma din centrul leziunii care sa includa cel putin si o margine a tumorii. Biopsia de la suprafata leziunii nu este indicata deoarece modificarile histologice ale bazei tumorii sunt de mare importanta in diagnosticul diferential cu carcinomul spinocelular.

Aspectul histologic al keratoacantomului variaza in functie de stadiul de evolutie al tumorii care, in faza initiala, de proliferare si de maturatie poate simula, uneori, un carcinom spinocelular. Invazia perineurala si vasculara se intalneste rar, nu este un semn de malignitate si nu afecteaza prognosticul leziunii.(83)

- Numerosi markeri imunohistochimici au fost studiati in dorinta de a face o distinctie intre keratoacantom si carcinomul spinocelular, insa metodele imunohistochimice sunt rar folosite in practica curenta. Nu s-a identificat pana in prezent nici un marker sigur si valabil pentru keratoacantom (53).
- Majoritatea autorilor sustin si argumenteaza originea pilosebacee a keratoacantomului.(62, 58, 31, 25). Evolutia keratoacantomului reflecta si recapituleaza evolutia ciclica a cresterii firului de par.

Keratoacantomul ce se dezvoltă pe membranele mucoase se pare ca deriva din glandele sebacee ectopice (Fordyce). Alte leziuni ce se dezvoltă pe mucoase sau in regiunea subunghiala, in palme si plante probabil deriva din suprafata epidermului acestor zone.(20)

- Diagnosticul diferential al keratoacantomului se face, in principal, cu carcinomul spinocelular pe baza unor multiple trasaturi clinice si histopatologice.

Studiile ultrastructurale contribuie si ele, intr-o masura mai mica, la diagnosticul diferential dintre cele 2 neoplazii. Keratoacantomul se caracterizeaza printr-un numar suficient de crescut de desmozomi dispusi in agregate intracitoplasmatiche, in timp ce carcinomul spinocelular prezinta un numar mai scazut de desmozomi, precum si pierderea coeziunii intercelulare.

Diagnosticul diferential clinic cu carcinomul spinocelular

CRITERII CLINICE			
		KERATOACANTOMUL	CARCINOMUL SPINOCELULAR
1.	Prezenta de leziuni cutanate preexistente, “in situ”	rara	frecventa (in special keratoze senile)
2.	Modul de dezvoltare a tumorii	rapid	lent
3.	Dimensiunile (in relatie cu timpul de evolutie)	- diametru de 0,5-1,5 cm dupa 4-6 saptamani	aceste dimensiuni apar dupa luni de zile
4.	Morfologie	- leziune emisferica, regulata keratozica in centru; - dop cornos putin aderent; - depresiunea crateriforma centrala este unica; - fara ulceratii; - fund nehemoragic	- leziune mai neregulata keratozica si crustoasa; - masa cornoasa aderenta; - rar e o singura depresiune centrala; - ulceratie sau necroza; - fund hemoragic
5.	Consistenta	dur - elastica	dura
6.	Evolutie	- dupa faza de crestere si stationare urmeaza faza regresiva (3-4 luni)	- tendinta de progresie continua
7.	Tegumentul inconjurator	- normal, in majoritatea cazurilor	- coexistenta de leziuni precanceroase
8.	Gradul de infiltrare a leziunii	- fara infiltratie profunda	- cu infiltratie profunda care depaseste limitele tumorii
9.	Localizarea pe mucoase	exceptionala	frecventa
10.	Adenopatie metastatica	absenta	prezenta (in faza tardiva)

Diagnosticul diferential histopatologic cu carcinomul spinocelular

CRITERII HISTOPATOLOGICE			
		KERATOACANTOMUL	CARCINOMUL SPINOCELULAR bine diferentiat si mediu diferentiat
1.	Arhitectura generala	- tumora nodulara crateriforma (“moluscum contagiosum – like”)	- variabila. Forma nodulara crateriforma este exceptionala
2.	Tranzitia spre epidermul din jur	- brusca; - repliu ce delimiteaza craterul de marginea tumorii	- treptata; - absent
3.	Aspectul epidermului din jur	- normal sau usor acantozic avansand gradat spre formarea bordurii leziunii	- frecvent apar modificari preepiteliomatoase
4.	Limitele: - laterale; - profunde	- rotunde, arciforme; - rotunjite, fara a depasi, de regula, nivelul glandelor sudoripare	- neregulate; - neregulate, de nivel variabil

5.	Caracteristicile celulare: - diferentiere; - ordonare; - volum; - anomalii nucleare; - mitoze	- buna; - normala sau variabila; - normal sau usor crescut; - rare; - posibile (bipolare)	- variabila; - variabila sau absenta; - crescut; - frecvente; - numeroase (bi sau tripolare)
6.	Keratinizare: - ortokeratoza; - parakeratoza	- predominanta; - frecventa	- frecventa; - predominanta
7.	Celule fusiforme	rare	frecvente
8.	Diskeratoza	- frecventa dar putin intensa	variabila
9.	Desagregare prin fenomenul de diskaratoza	-exceptional	- frecventa (clivari, imagini lacunare si adenoide)
10.	Anaplazie	- absenta sau limitata pe arii mult reduse	frecventa
11.	Membrana bazala	- intacta, disociata sau absenta	absenta
12.	Limitele dermo-epidermice	- clare si/sau disociate	difuze
13.	Infiltratul inflamator	- accentuat (limfocite, polinucleare, eozinofile, plasmocite)	variabil (limfocite)
14.	Exocitoza	frecventa	posibila
15.	Necroza epiteliala si ulceratii	absenta	posibila
16.	Degenerescenta bazofila a colagenului	mai frecventa	variabila
17.	Mastocite	normale	normale sau crescute
18.	Metacromazia stromei	negativa	negativa sau pozitiva
19.	Glicogen celular	+++ , cu distributie uniforma	+, cu distributie neregulata

Diagnosticul diferential imunohistochimic intre keratoacantom si carcinomul spinocelular

Numeroase studii au cautat prezenta diversilor markeri celulari in cele doua tumori, fara a putea gasi cu certitudine patternul care diferentiaza cele doua entitati.

Studiile cu involucrin au evidentiat in carcinomul spinocelular un desen foarte neregulat in celulele bazale si suprabazale iar in keratoacantom celulele suprabazale au desen neregulat, pe cand celulele suprabazale sunt negative la involucrin.

Examinarea expresiei oncoproteinei c-erbB-2 a evidentiat faptul ca C-erbB-2 are o expresie scazuta sau nula in keratoacantom si in pielea normala si o expresie crescuta in carcinomul spinocelular, cu atat mai mult cu cat tumora este mai agresiva (1).

Evaluarea expresiei antigenului Ki-67 in celulele tumorale din keratoacantom si din carcinomul spinocelular a evidentiat un numar redus de celule tumorale Ki-67 pozitive in keratoacantom si o expresie mai crescuta in carcinomul spinocelular

Modificarile imunohistochimice observate prin utilizarea anticorpilor contra Ag de proliferare nucleara (PCNA) au evidentiat ca in keratoacantomul clasic modelul petei PCNA a fost localizat in jurul stratului bazal iar in carcinomul spinocelular bine diferentiat patternul a fost relativ difuz.(47)

Mutatiile p53 sunt mai frecvente in carcinomul spinocelular decat in keratoacantom, ducand la inactivarea mutationala a genei supresoare tumorale.(16)

Diagnosticul diferential al keratoacantomului se face pe baza examenului clinic si histologic si cu alte entitati, precum:

- keratoze actinice, seboreice, arsenicale sau foliculare;
- moluscum contagiosum gigant;
- carcinom bazocelular;

- veruca vulgara;
- adenom sebaceu;
- acantom cu celule clare;
- corn cutanat;
- tumori (acantoame mai ales) ale anexelor cutanate;
- chiste sebacee si epiteliale;
- dermatoze produse de iod sau brom (halogenoderma);
- por dilatat Winer;
- prurigo nodular;
- granuloame;
- metastaze cutanate;
- keratoza pseudotumorală Poth;
- sancru de sporotricoză (38).

Keratoacantomul centrifug marginat prin aspectul sau clinic si histologic trebuie diferentiat de infectiile fungice, infectiile microbacteriene (se efectueaza examenul micologic si bacteriologic) de halogenoderma si de pyoderma gangrenosum.

- Sintetizand, keratoacantomul are 3 posibilitati de evolutie:
 - vindecare spontana (ce justifica calificativul, in majoritatea cazurilor, de "tumora benigna");
 - persistenta (mai ales in formele clinice particulare);
 - progresie spre cancer invaziv (carcinom spinocelular) – ce justifica calificativul de "dermatoza precanceroasa".
- Prognosticul depinde de forma clinica, localizarea keratoacantomului si tratamentul aplicat. In general, fiind o leziune benigna spontan rezolutiva, prognosticul vital, functional si estetic al keratoacantomului tipic este bun.
- Desi, in multe cazuri, keratoacantoamele involueaza spontan, totusi ele trebuie tratate deoarece durata de timp pana la involutia spontana poate fi indelungata, uneori cu prejudicii cosmetice, iar diagnosticul diferential dintre keratoacantom si carcinomul spinocelular poate fi uneori destul de dificil.

Tratamentul preventiv

Consta in evitarea factorilor carcinogeni prin protectie solara (crème fotoprotectoare, haine) protectie de variatii termice (frig, cald), evitarea expunerilor repetate la razele X, la arsenic si alti factori chimici carcinogenetici. Este necesara protejarea profesionala a persoanelor ce manipuleaza produse periculoase si informarea asupra riscului ce il contin (7).

Tratamentul curativ

Pentru keratoacantoame se pot utiliza urmatoarele metode terapeutice (care se pot asocia):

- a) tratament chirurgical
 - excizia chirurgicala a formatiunii, cu marja de siguranta - este de electie deoarece permite efectuarea examenului histopatologic
 - chuiretarea leziunii urmata sau nu de electeocauterizarea bazei.
 - electrocauterizare
 - crioterapie
 - tehnica chirurgicala Mohs
 - laser-terapie
- b) radioterapia
- c) tratament oral cu retinoizi aromatici
- d) tratament cu 5-fluorouracil topic, intralezional sau sistemic
- e) tratament cu methotrexat intralezional sau sistemic
- f) terapie intralezionala cu bleomicina
- g) terapia sistemica cu ciclofosfamida (cu multe reactii adverse)
- h) corticoizi intralezionali
- i) interferon-2a sau 2b intralezional
- j) terapie fotodinamica cu acid delta amino-levulinic
- k) imiquimod 5% topic
- l) alte terapii: nitrogen mustard, bismuth salicilat, colchicina topic+ curetaj.

II. PARTEA PERSONALA

CAPITOLUL 1. OBIECTIVELE LUCRARI

In acest studiu au fost urmarite urmatoarele obiective:

- Evaluarea statistica a incidentei keratoacantomului
- Depistarea factorilor ce favorizeaza aparitia keratoacantomului (studiu etiologic)
- Studiarea formelor clinice de keratoacantom intalnite
- Studiul histopatologic, imunohistochimic si de microscopie electronica al keratoacantomului
- Evolutia si tratamentul keratoacantoamelor studiate

CAPITOLUL 2. MATERIAL SI METODA DE STUDIU

Lucrarea se sprijina pe studierea detaliata a unui numar de 86 pacienti cu keratoacantom intalniti in perioada ianuarie 2000-decembrie 2005 la Spitalul de Dermato-Venerologie "Prof. Dr. Scarlat Longhin", la Clinica de Dermatologie a Spitalului Clinic de Urgenta Militar Central si la Centrul de Diagnostic si Tratament Ambulatoriu "Acad. Stefan Milcu" Bucuresti unde mi-am desfasurat activitatea in aceasta perioada.

Am luat in considerare cazurile al caror aspect clinic si histopatologic au confirmat diagnosticul de keratoacantom.

Pentru fiecare pacient urmarit am intocmit o fisa personala de cercetare cuprinzand toate datele necesare studiului, fisa inspirata din structura foii de observatie.

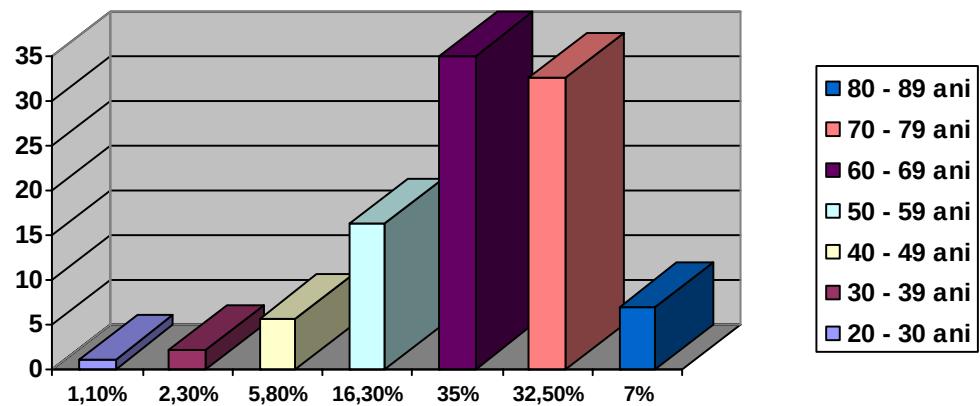
Intr-o etapa ulterioara, materialul cumulat a fost supus unei prelucrari comparative, pe baza datelor urmarite. Datele extrase au fost exprimate in tabele si grafice permitand extragerea facila a concluziilor.

CAPITOLUL 3. REZULTATE SI DISCUTII

Capitolul 3.1. Studiu statistic

In decurs de 6 ani (2000-2005) am analizat un lot de 86 de pacienti care au prezentat un total de 96 keratoacantoame, in concordanta cu incidenta generala a keratoacantomului in tara noastra, raportata, in studii recente, de catre alti autori(Benedek).(11)

1. Repartitia pe grupe de varsta a fost urmatoarea:



Graficul nr. 1 Repartitia keratoacantoamelor pe grupe de varsta

Se constata o crestere a incidentei keratoacantomului dupa varsta de 50 ani, cu un varf in decada 60-69 ani, ca apoi numarul de cazuri sa scada usor in decada 70-79 ani.

In concluzie, conform cu datele din literatura, varsta maxima de aparitie a keratoacantomului se situeaza intre 60-80 ani.

Interesant este cazul unui tanar de 21 ani, fara istoric personal si familial de keratoacantoame, care a constatat in urma cu 4 saptamani, aparitia la nivelul nasului a unei papule ferme, rosietice, asimptomatice care a crescut rapid in dimensiuni devenind un nodul proeminent, emisferic, cu diametrul de 2cm, eritematos, cu un dop cornos central. S-a practicat excizia chirurgicala si examenul histopatologic al tumorii si s-a confirmat diagnosticul clinic de keratoacantom. (figura nr. 1)

In grupa de varsta 30-39 ani am intalnit 2 cazuri: cazul unei femei de 35 ani cu un keratoacantom la nivelul sprancenei drepte (cu etiologie posibil posttraumatica, dupa smulgerea repetata a firelor de par) si cazul unei alte femei de 37 ani cu keratoacantom centrifug marginat la nivelul regiunii cervicale (cauza probabila fiind expunerea repetata, in exces, la soare).



Figura nr. 1 Keratoacantom la nas la un tanar de 21 ani

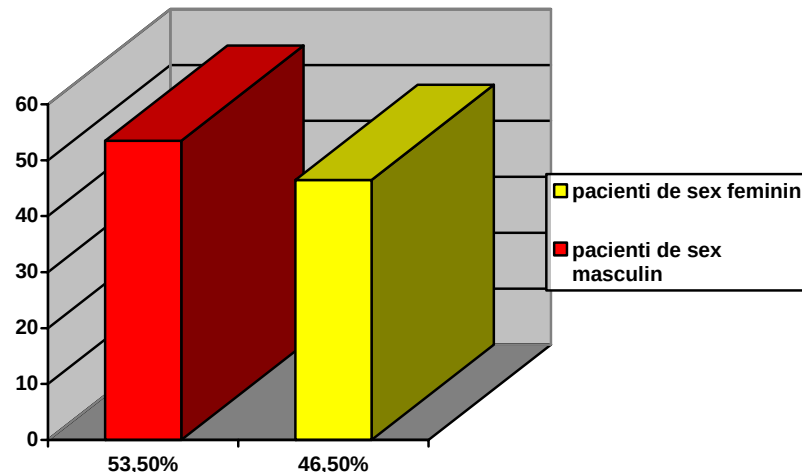


Figura nr. 2 Keratoacantom cu localizare peniana

2. Incidenta keratoacantomului in functie de sex

Din cei 86 pacienti studiat, 46 (53,5%) au fost de sex masculin si 40 (46,5%) de sex feminin.

Dupa cum afirma majoritatea autorilor (Rook, Degos s.a.) (61, 23) si in studiul meu incidenta a fost relativ egala intre cele doua sexe, cu o usoara preponderenta a sexului masculin.



Graficul nr. 2 Repartitia pe sexe a keratoacantoamelor studiate

3. Incidenta keratoacantomului in functie de mediul de provenienta

Am inregistrat 51 cazuri (59,3%) din mediul rural si 35 cazuri (40,7%) din mediul urban.

Aceste rezultate nu sunt concludente deoarece incidenta mai scazuta a keratoacantomului din mediul rural se datoreaza unei adresabilitati reduse a acestor pacienti la medicul specialist din cauza unor conditii socio-economice deseori precare.

4. Studiul keratoacantomului in functie de localizare

Cei 86 pacienti luati in studiu au prezentat un numar total de 96 keratoacantoame, avand urmatoarele localizari:

- extremitatea cefalica – 47 keratoacantoame (49%) din care 19 keratoacantoame au fost localizate la nivelul nasului (din care un keratoacantom in vestibulul nazal), 19 keratoacantoame pe obraz, 3 keratoacantoame pe frunte, 2 keratoacantoame la nivelul urechii externe, 2 keratoacantoame la scalp si 2 keratoacantoame la buza inferioara.

- mana – 29 keratoacantoame (30,2%)

- trunchi – 6 keratoacantoame (6,2%)

- membrul superior – 5 keratoacantoame (5,2%) din care 1 keratoacantom la axila, 2 keratoacantoame pe brat, 1 keratoacantom la antebrat

- membrul inferior - 5 keratoacantoame (5,2%) din care 1 keratoacantom la coapsa, 1 keratoacantom la fesa, 1 keratoacantom in regiunea poplitee si 2 keratoacantoame la gamba

- regiunea cervicala – 3 keratoacantoame (3,1%)

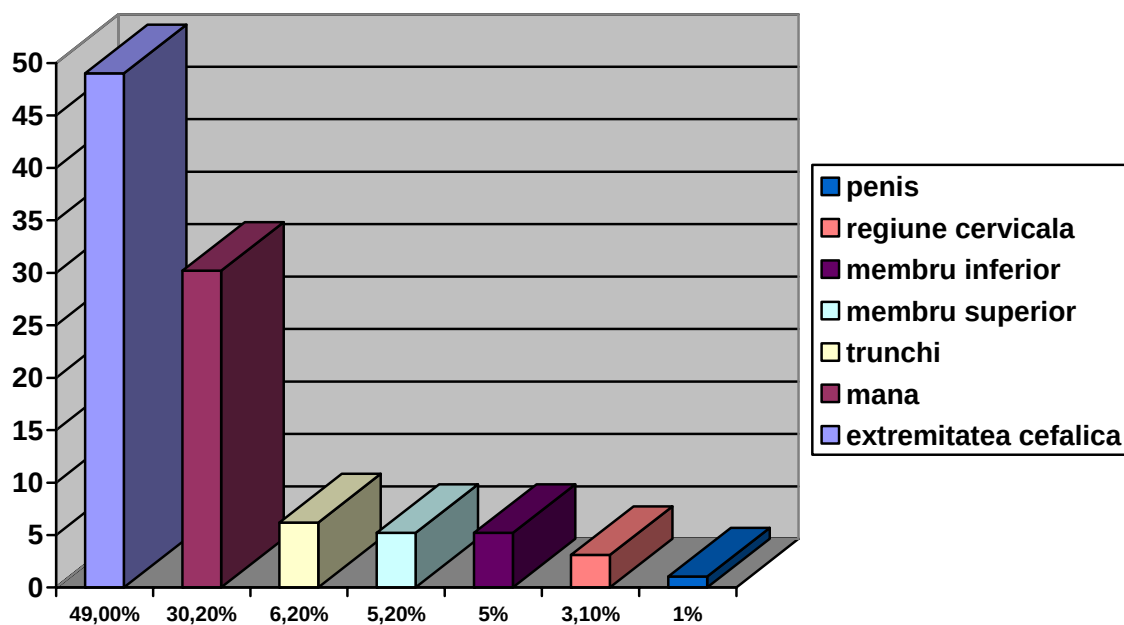
- penis – 1 keratoacantom (1,04%)



Figura nr. 3 Keratoacantom solitar torace posterior cu multiple lentigo-uri solare



Figura nr. 4 Keratoacantom gigant



Graficul nr. 3 Repartitia keratoacantoamelor pe regiuni anatomice

Ca si in literatura citata in prima parte a lucrarii, localizarile cel mai frecvent intalnite in lotul studiat au fost: mana si fata (mai ales la nivelul nasului si obrazilor) iar cele mai rare: mucoasele si semimucoasele.

La nivelul mucoaselor si semimucoaselor am intalnit patru keratoacantoame: cate un keratoacantom in vestibulul nazal si in in santul balano-preputial si doua cazuri cu localizare la buza inferioara, la trecerea dintre tegument si semimucoasa buzelor, toate fiind keratoacantoame solitare.

O femeie de 60 ani cu fototip cutanat II (rolul razelor ultraviolete), cu o rinita alergica cronica (rolul traumatismului repetat de stergere a nasului) prezenta de 2 saptamani la nivelul vestibulului nazal un keratoacantom solitar cu diametrul de 0,5cm care a fost excizat chirurgical si analizat histopatologic.

Un barbat de 55 ani, cu condiloame acuminate a constatat aparitia in urma cu aproximativ 5 saptamani, la nivelul santului balano-preputial, a unei papule care a crescut rapid in dimensiuni pana la 2cm diametru, devenind o formatiune tumorala cu dop keratozic central. S-a efectuat excizia chirurgicala cu margine de siguranta si examenul histopatologic al formatiunii si s-a pus diagnosticul de keratoacantom. (figura nr.2)

Am identificat 2 keratoacantoame cu localizare la nivelul buzei inferioare la 2 pacienti: o femeie de 57 ani care prezenta de 5 saptamani o formatiune tumorala globuloasa cu mic dop keratozic central, cu diametrul de 1cm si un barbat de 68 ani, agricultor cu o formatiune tumorala cu diametrul de 1cm, aparuta de 4 saptamani. In ambele cazuri examenul histopatologic a pus diagnosticul de keratoacantom.

Trebuie sa amintesc cazul unui pacient de 65 ani care prezenta la nivelul fetei palmare a mainii stanga, in regiunea eminentei tenare un keratoacantom solitar, cu diametru de 1,2cm, cu evolutie de aproximativ 4 saptamani, aparut probabil in urma unor traumatisme repetate la acest nivel (in timpul lucrului). Firele de par care se observa razlet in aceasta zona sustin tot originea pilosebacee a acestui keratoacantom.

Capitolul 3.2 Studiu etiologic

Pentru depistarea factorilor ce favorizeaza aparitia keratoacantoamelor in lotul de pacienti luat in studiu am apelat la datele obtinute, in principal, prin anamneza, dar si din examenul clinic general al bolnavului, examene paraclinice si date de imunohistochimie.

Consider ca, in fiecare caz, la aparitia keratoacantomului intervin, in grad variabil, mai multi factori favorizanti, pe fondul unei imunosupresii sau al unei predispozitii genetice.

Expunerea la raze ultraviolete (RUV) are un rol major in aparitia keratoacantomului in lotul studiat, cu atat mai mult cu cat 43,7% din pacientii urmariti au fototip cutanat II (se ard frecvent la soare si se bronzaza rareori).

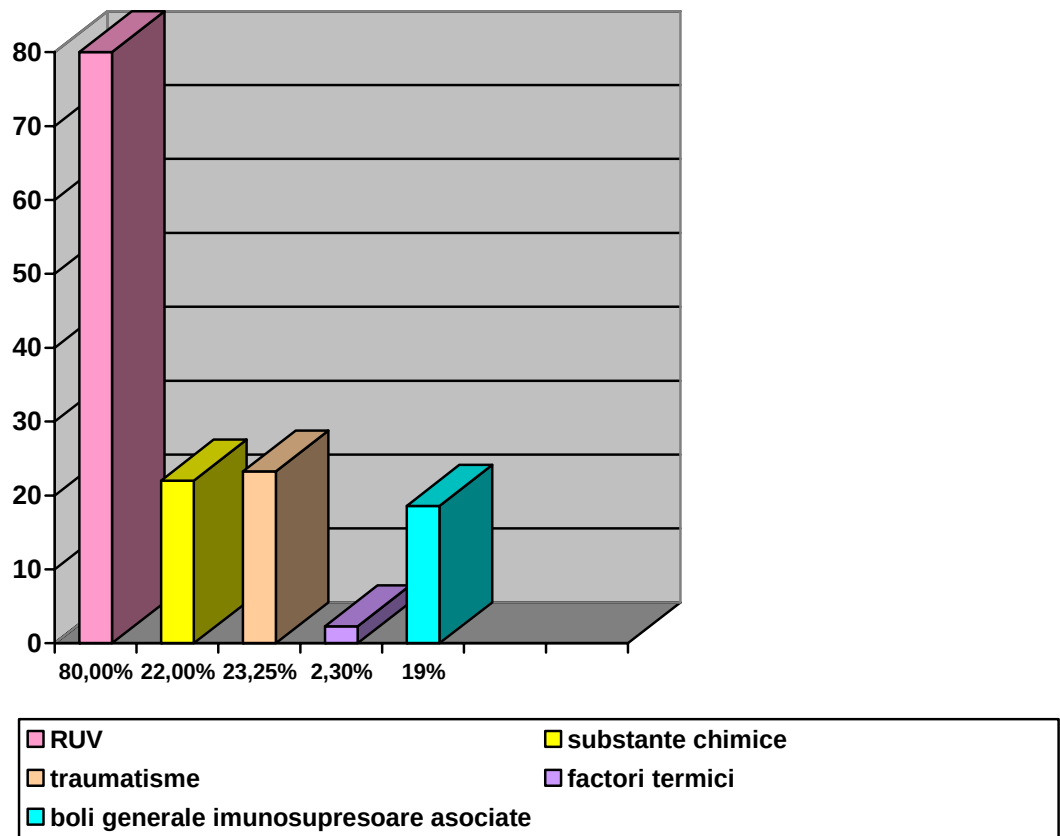
80% din pacienti recunosc expunerea repetata si prelungita la soare atat prin natura meseriei (agricultori, constructori, chiar militari) cat si prin curele heliomarine repetate si intense, deseori soldate cu arsuri solare.

Mediul de provenienta al pacientului nu este intotdeauna relevant pentru ca multe persoane din mediul urban lucreaza pamantul in gospodaria proprie si, tot acestia, prefera sa faca plaja.

Faptul ca majoritatea keratoacantoamelor din lotul meu au aparut pe zone fotoexpuse (obraz, dosul mainii, nas, frunte, urechi, buza inferioara, regiunea cervicala), sustine rolul favorizant al razelor ultraviolete in aparitia keratoacantomului.

Supraexpunerea la radiatiile solare si rolul lor nociv asupra pielii pacientilor luati in studiu sunt dovedite si de faptul ca 14 pacienti prezentau keratoze solare si/sau lentigo solar la nivelul fetei. (figura nr.3) Doua bolnave aveau asociat keratoacantomului si cate un carcinom spinocelular la fata.

In nici unul din cazurile studiate keratoacantomul nu a aparut pe keratoze actinice sau lentigo solar.



Graficul nr.5 Ponderea factorilor etiologici in aparitia keratoacantoamelor studiate

Rolul razelor ultraviolete in aparitia keratoacantomului este demonstrat si de cazul unui pacient cu psoriazis vulgar diseminat care dupa PUVA-terapie a sesizat aparitia succesiva a 4 keratoacantoame la nivelul trunchiului. Pacientul efectuease in perioada 1985-2004 (pana la aparitia tumorilor) in numar de 300 expuneri PUVA cu D.E. UVA cumulativa de 348 J/cmp si un numar total de 15 expuneri UVB cu banda larga, D.E. UVB=1,76 J/cmp.

Substantele chimice carcinogene (gudron, hidrocarburi aromatice, uleiuri minerale etc) au un rol favorizant in aparitia keratoacantoamelor la 19 pacienti (22%) care, prin natura meseriei (chimisti, mecanici, mineri, muncitori in transportul produselor, militari), au avut contact cu aceste substante nocive. In majoritatea cazurilor, keratoacantoamele au aparut la nivelul mainilor.

Un exemplu in acest sens este cazul unei femei de 60 ani, de profesie chimist, care prezenta la nivelul articulatiei radio-carpene drepte un keratoacantom de 3,5cm diametru, cu evolutie de 5 saptamani.

Traumatismele au si ele un rol recunoscut in etiologia keratoacantoamelor. In studiul meu 20 pacienti (23,25%) recunosc aparitia tumorii dupa un traumatism pe locul respectiv: epilat si traumatism repetat local pentru extragerea perilor incarnati ((keratoacantom coapsa), intepatura cu foarfeca la tuns ((keratoacantom ceafa), epilat repetat (keratoacantoame la spranceana, axila), taieturi repetate pe acelasi loc in timpul barbieritului (2 cazuri de keratoacantom la obraz), intepatura cu un spin de trandafir (keratoacantom in regiunea poplitee), foliculite traumatizate repetat ((keratoacantom brat), stergerea repetata a nasului intr-o rinita alergica ((keratoacantom vestibul nazal), traumatism repetat provocat de ochelari ((keratoacantom nas), tic nervos prin frecarea repetata a lobului urechii ((keratoacantom lob ureche), traumatisme repetate ale mainilor (in gospodarie, munca la camp etc) cu zgarieturi, intepaturi s.a. in 9 cazuri.

Aparitia keratoacantomului dupa **arsuri termice** locale recunosc 2 pacienti (2,3%) cu cate un keratoacantom la nivelul mainii.

Rolul papilomavirusului uman (HPV)

Prezența papilomavirusului uman a fost testată prin imunohistochimie la 8 pacienți din care 4 keratoacantoame (50%) au fost HPV pozitive. Keratoacantoamele de la nivelul nasului, penisului și obrazului au prezentat reacție pozitivă în frecvente celule tumorale iar un keratoacantom gigant de pe dosul mâinii a evidențiat HPV pozitiv în rare celule tumorale; restul cazurilor analizate prin imunohistochimie au fost negative pentru HPV. (figura nr.5)

Din aceste date pot concluziona că este posibil ca papilomavirusurile să aibă un rol determinant în apariția unora din keratoacantoame, în asociere cu ceilalți factori favorizanti. Ca oricare din factorii etiologici expuși aici, HPV nu intervine în etiologia tuturor keratoacantoamelor.

Boli generale asociate

În 16 cazuri pacienții luați în studiu prezentau boli generale asociate care provoacă imunodepresie și care contribuie, în aditie cu alți factori favorizanti, la apariția și evoluția keratoacantomului.

Pacienta cu keratoacantom gigant la scalp avea asociat un cancer de sigmoid; 2 pacienți aveau hepatită cronică activă; bolnavă cu keratoacantom gigant pe dosul mâinii fusese diagnosticată în urmă cu 5 ani cu leucemie limfatică cronică pentru care nu a mai făcut tratament în ultimii 3 ani; diabet zaharat tip II am întâlnit la 5 pacienți, din care 3 erau insulino-dependenți; astm bronșic corticoiddependent am întâlnit la 2 bolnavi; în 2 cazuri keratoacantoamele au apărut la bolnave care prezentau deja câte un carcinom spinocelular la față; 1 caz cu poliartrită reumatoidă și 2 cazuri cu antecedente recente de infarct miocardic acut și accident vascular cerebral.

În cazul keratoacantomului transformat epiteliomatos intervin ca factori favorizanti ai apariției și dezvoltării tumorii razele UV, traumatismul local (pacienta, din mediul rural, lucra la muncile agricole), papilomavirusul uman (prin imunohistochimie HPV a fost prezent în rare celule) precum și imunodepresia cauzată de leucemia limfatică cronică pentru care nu a mai făcut tratament în ultimii 3 ani. Pacienta prezenta de 14 luni o formațiune tumorală care a crescut rapid în dimensiuni în primele 2 luni până la aproximativ 2 cm în diametru, după care a stagnat, menținându-și aspectul de tumoră globuloasă cu dop keratozic central aproape 1 an. În ultimul timp pacienta a constatat că tumora a început să crească, fapt ce a determinat-o să se prezinte la consult. (figura nr. 7)

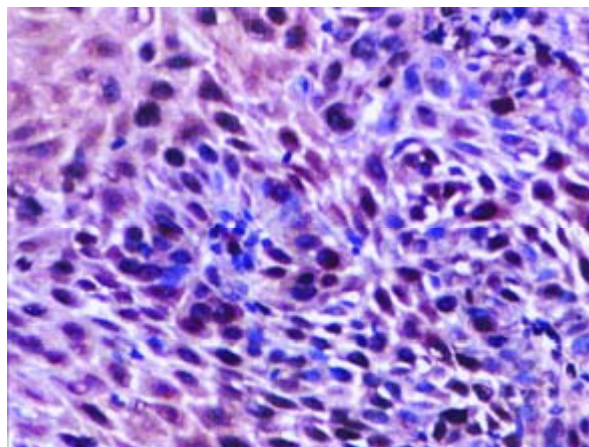
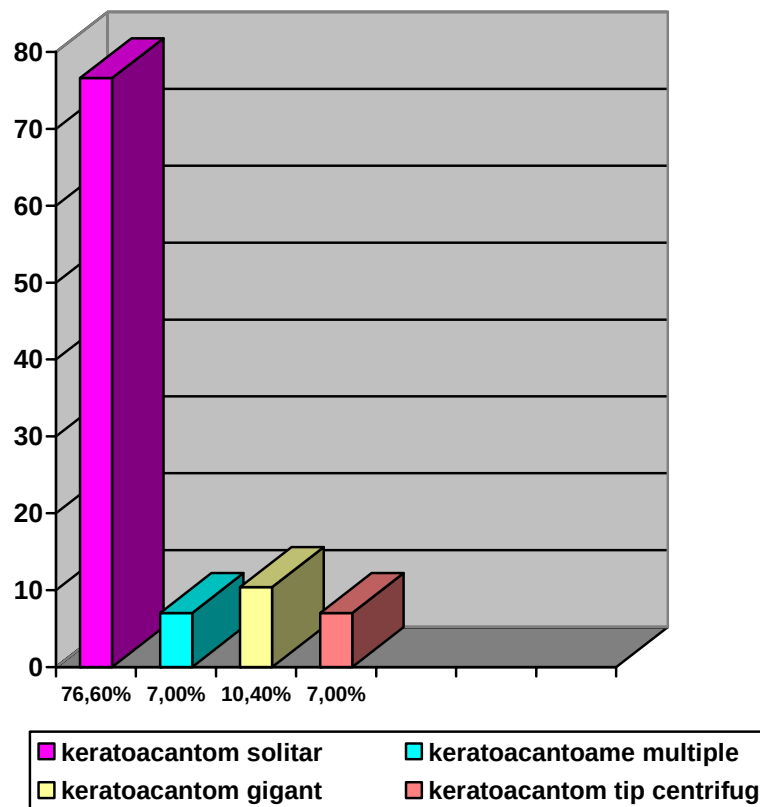


Figura nr.5 HPV pozitiv în frecvente celule tumorale în keratoacantom

Capitolul 3.3 Studiul formelor clinice de keratoacantom întâlnite

Am întâlnit în lotul studiat keratoacantoame tipice, solitare, keratoacantoame multiple, keratoacantoame gigante masive și confluențe și keratoacantoame tip centrifug marginat.



Graficul nr. 6 Incidenta formelor clinice de keratoacantom in lotul studiat

Din cei 86 pacienti, 66 au prezentat cate un *keratoacantom solitar*, tipic. Repartitia pe regiuni anatomice a acestor leziuni solitare, unice este redată in graficul de mai jos.

Un numar de 6 pacienti (7%) au avut *keratoacantoame multiple* repartizate astfel:

- un pacient cu 2 keratoacantoame solitare pe dosul mainii avand alaturat o cicatrice dupa involutia spontana a unui keratoacantom solitar; (figura nr.6)
- un pacient cu 2 keratoacantoame la nivelul fetei (obraz si regiunea temporală) si 3 cicatrici dupa involutia spontana a unor leziuni similare;
- un pacient cu 2 keratoacantoame situate preauricular, unul matur si unul incipient;
- un pacient cu 4 keratoacantoame pe trunchi;
- un pacient cu 2 keratoacantoame tip centrifug marginat pe dosul mainii si antebrat si un keratoacantom tipic pe indexul de la cealalta mana;
- un pacient cu 3 keratoacantoame alaturate pe dosul mainii;

Din punct de vedere al dimensiunilor keratoacantoamelor tipice unice sau multiple, 28,75% din cazuri au avut diametrul in jur de 2-2,5cm.

In 9 cazuri (10,4%) am intalnit cate un *keratoacantom giganta*, astfel:

a) keratoacantom giganta masiv in 7 cazuri:

- la nivelul articulatiei radio-carpene, un keratoacantom cu diametrul de 3,5cm;(figura nr. 4)
- un keratoacantom pe dosul mainii, la nivelul articulatiei metacarpo-falangiene 2-3, cu diametrul de 5cm care s-a dovedit a fi un carcinom spinocelular incipient; (figura nr. 7)
- un keratoacantom pe varful nasului, cu diametrul de 3 cm; (figura nr. 8)
- un keratoacantom pe dosul mainii, in dreptul metacarpianelor 4 si 5, cu diametrul de 5 cm;
- un keratoacantom pe dosul mainii, in dreptul metacarpianului 2, cu diametrul de 3cm;
- un keratoacantom in regiunea tabacherei anatomice, cu diametrul de 3,5cm;
- un keratoacantom la nivelul scalpului, cu diametrul de 4cm;

b) keratoacantom gigant confluent in 2 cazuri:

- la nivelul bazei policelui, cu diametrul de 3cm;
- pe dosul mainii, cu diametrul de 9cm; (figura nr. 9)

Din cele 9 keratoacantoame gigante, 7 au fost localizate la nivelul mainii si 2 la extremitatea cefalica.

Un numar de 6 bolnavi (7%) au prezentat 7 *keratoacantoame tip centrifug marginat*, astfel:

- la nivelul gambei drepte, cu diametrul de 25cm;
- la antebrat, cu diametrul de 3cm
- in regiunea cervicala, cu dimensiuni de 5/2,5cm;
- pe dosul mainii, cu dimensiuni de 7/3cm;
- un keratoacantom centrifug marginat la gamba dreapta, de 20/30cm;
- un pacient cu 2 keratoacantoame tip centrifug marginat, unul pe dosul mainii, cu diametrul de 7cm si unul pe antebrat, de 4/3cm. (figura nr. 10)



Figura nr. 6 Keratoacantoame multiple pe dosul mainii; se observa o cicatrice dupa involutia spontana a unui keratoacantom



Figura nr. 7 Keratoacantom gigant care, la examenul histopatologic, s-a dovedit ca a suferit transformare epiteliomatoasa



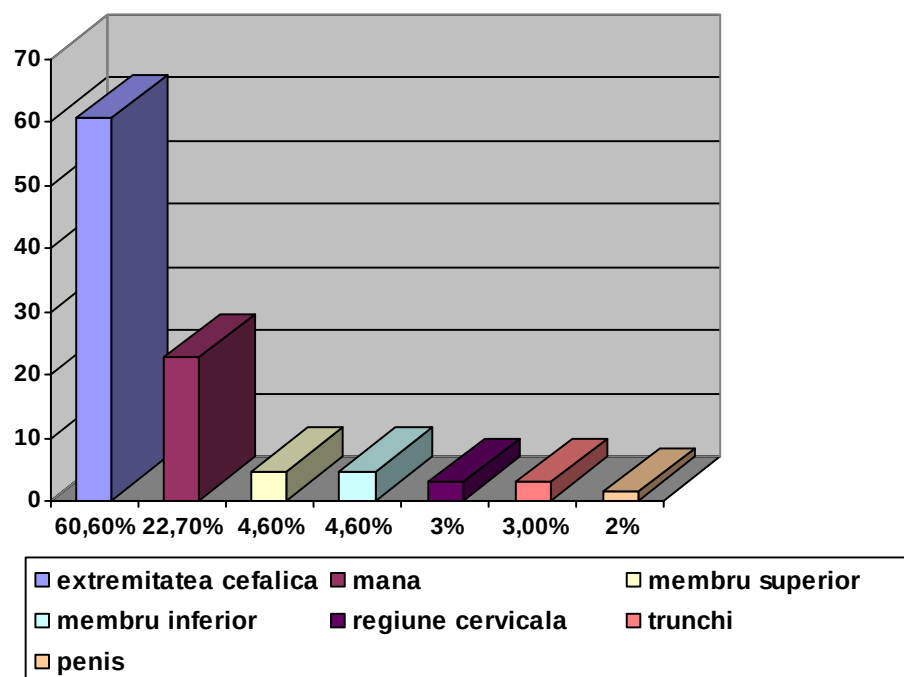
Figura nr. 8 Keratoacantom gigant la nas



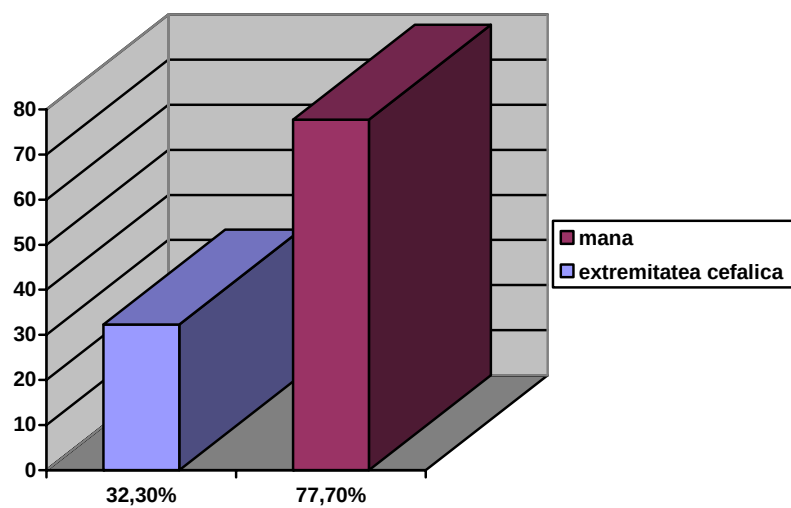
Figura nr. 9 Keratoacantom masiv confluent



Figura nr. 10 Doua keratoacantoame tip centrifug marginat la membrul superior drept si un keratoacantom solitar la indexul stang



Graficul nr.7 Repartitia keratoacantoamelor solitare pe regiuni anatomice



Graficul nr. 8 Repartitia keratoacantoamelor gigante pe regiuni anatomice

Capitolul 3.4 Studiul histopatologic, imunohistochimic si de microscopie electronica

A. Histopatologie

S-a efectuat examenul histopatologic la 85 din cei 86 de pacienti deoarece un bolnav cu keratoacantom in faza de regresie la nivelul nasului s-a prezentat la urmatorul consult dupa ce leziunea a disparut complet, lasand o cicatrice usor deprimata.

Cu exceptia unui singur caz de keratoacantom transformat in carcinom spinocelular incipient, toate tumorile studiate au avut aspect histopatologic de keratoacantom, atat in formele solitare cat si in cazurile de keratoacantoame multiple sau de keratoacantoame tip centrifug marginat.

In cazul keratoacantoamelor tipice, solitare, (figurile nr. 11, 12, 13, 14) se observa craterul neregulat, mare, umplut cu keratina iar epidermul se extinde ca un repliu deasupra dopului cornos.

La baza si marginea craterului este un epiteliu malpighian hiperplaziat si papilomatos ce formeaza falduri in interiorul craterului si in dermul vecin. In functie de incidenta sectiunii, aceste prelungiri se prezinta ca muguri, cordoane sau insule izolate, centrate de perle ortokeratozice. Limitele prelungirilor sunt nete si deseori disociate prin exocitoza. La baza leziunii este un infiltrat inflamator cu limfocite, histiocite, plasmocite.

Epiteliul malpighian proliferativ al tumorii este bine diferentiat si keratinizat. In partea superficiala este prezenta o diferentiere cornoasa ortokeratozica, uneori cu cateva celule parakeratozice si un strat granulos ordonat, putin vizibil.

In zona laterala si in partea superioara a craterului celulele spinoase au citoplasma mai clara, mai eozinofilica, au volum mai mare si nucleu normal. In profunzime, tumora este bine delimitata de 1-2 straturi de celule malpighiene fusiforme, cu citoplasma clara. Se observa in straturile mai profunde un numar de celule spinoase dispuse concentric, in grupuri izolate, avand central celule keratinizate, cu orto- si parakeratoza, formand pseudoglobi cornosi.

Celulele spinoase din zonele acantozice au volum mare, citoplasma omogena, palida, roz la hematoxilina-eozina, cu nucleu mai voluminos, rotund, hiperchromatic, cu 2-3 nucleoli. Rare atipii si mitoze sunt prezente.

Aspectele histologice ale keratoacantoamelor multiple difera de forma solitara prin prezenta mai multor cratere umplute cu material cornos, insotite de proliferarile spinoase corespunzatoare fiecarui crater. (figurile nr. 15, 16)

In cazurile de keratoacantom centrifug marginat biopsia marginii leziunii arata cuiburi de celule epiteliale cu citoplasma eozinofilica si transparenta care se extind in derm si un infiltrat inflamator limfo-histiocitar dens. (figurile nr. 17, 18)

Intr-un singur caz am intalnit un keratoacantom transformat in carcinom spinocelular incipient. Se observa ca limitele prelungirilor sunt mai putin nete, cu aspect neregulat, invazie perivasculara si perineurala si un infiltrat inflamator bogat. Pe imaginile cu rezolutie mai mare observa se celule cu volum marit si contur neregulat, nuclei mari si hiperchromatici, celule bi- sau trinucleate, mitoze relativ putine. Aspectul histopatologic de carcinom spinocelular incipient corespunde unei leziuni cu aspect clinic de keratoacantom gigant cu localizare pe dosul mainii si cu o evolutie de aproximativ 14 luni. (figurile nr. 18, 19, 20, 21)

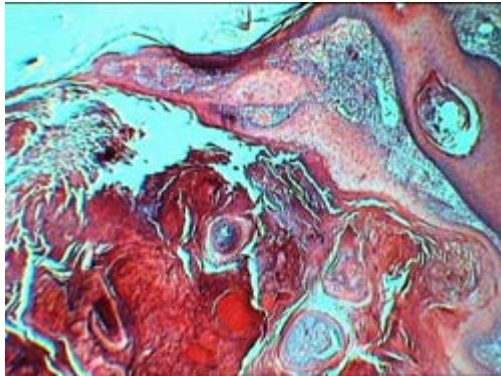


Figura nr. 11

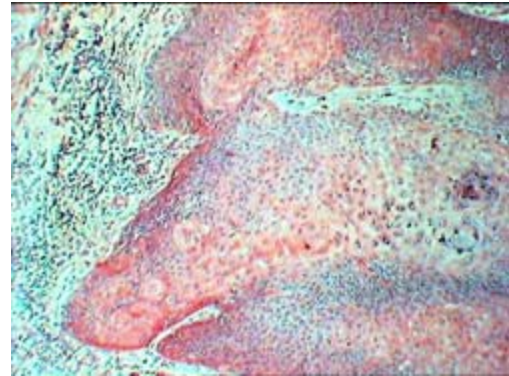


Figura nr. 12

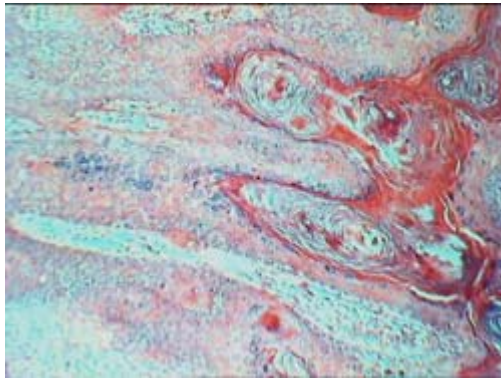


Figura nr. 13

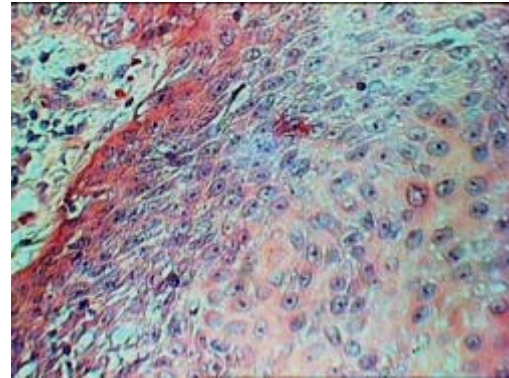


Figura nr 14

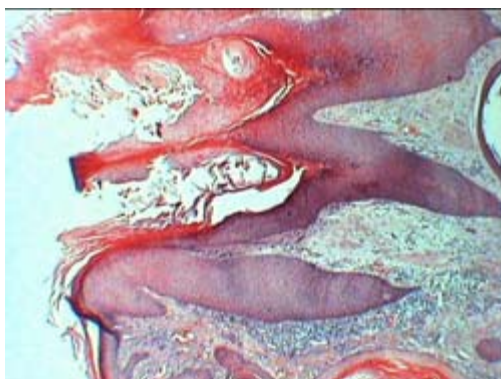


Figura nr. 15

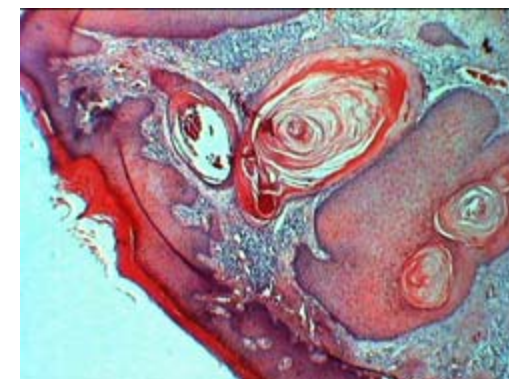


Figura nr. 16

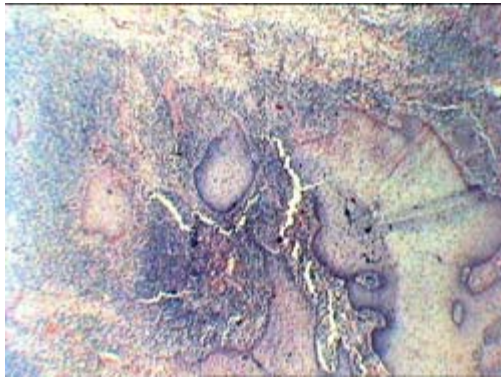


Figura nr. 17

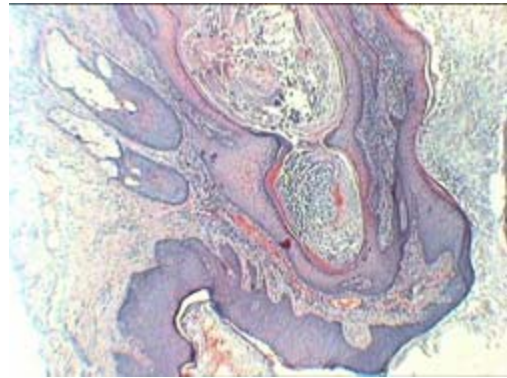


Figura nr. 18

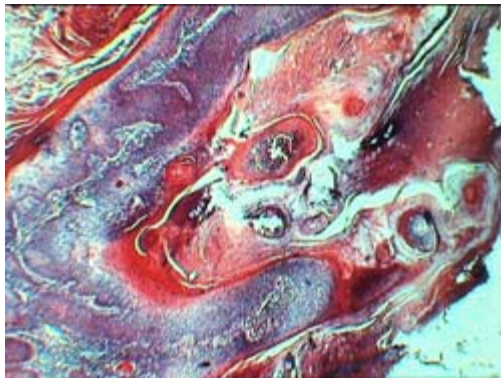


Figura nr. 19

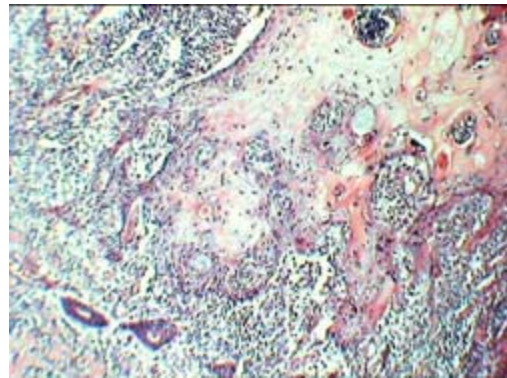


Figura nr. 20

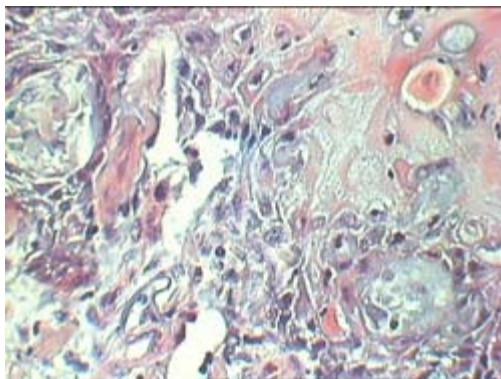


Figura nr. 21

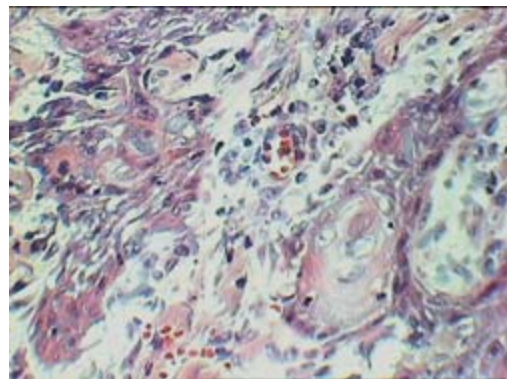


Figura nr. 22

B. Imunohistochimie

Imunohistochimia vine in completarea examenului histopatologic cand acesta nu transeaza diagnosticul, insa in cazul keratoacantomului nu s-a identificat pana in prezent nici un marker imunohistochimic sigur si valabil pentru keratoacantom.

Am evaluat imunohistochimic 8 keratoacantoame:

1. un keratoacantom gigant de pe varful nasului
 2. un keratoacantom de la nivelul penisului
 3. un keratoacantom de pe buza inferioara
 4. un keratoacantom de pe obraz
 5. un keratoacantom gigant de pe dosul mainii care la examenul histopatologic s-a dovedit a fi un carcinom spinocelular incipient
 6. un keratoacantom tipic de pe dosul mainii
 7. un keratoacantom al cefei, retroauricular
 8. un keratoacantom situat pe aripa nasului
- Am cercetat prin imunohistochimie prezenta urmatorilor markeri: p16, bak, bcl-2, granzyme B, p53, ki-67, PCNA (antigen nuclear de proliferare celulara), HPV (papilomavirusul uman), KGF (keratinocyte growth factor), KL1 (pancitokeratina) si rezultatele sunt expuse in tabelul de mai jos:

K A	p16	bak	bcl-2	gran- zyme B	p53	ki-67	PCNA	HPV
1	pozitiv	pozitiv difuz 90%	pozitiv in rare celule	pozitiv	80%	pozitiv	pozitiv periferic	pozitiv in frecv celule
2	pozitiv	pozitiv peri- nuclear 80%	pozitiv in stratul bazal	slab pozitiv	70%	pozitiv	pozitiv periferic	pozitiv in frecv celule
3	pozitiv	pozitiv 85%	pozitiv in rare celule	pozitiv	70%	pozitiv	slab pozitiv periferic	negativ
4	pozitiv	pozitiv difuz 90%	pozitiv in rare celule	pozitiv	90%	pozitiv	pozitiv periferic	pozitiv in frecv celule
5	slab pozitiv	pozitiv 70%	pozitiv in rare celule	slab pozitiv	65%	pozitiv	pozitiv periferic	pozitiv in rare celule
6	pozitiv	pozitiv 90%	pozitiv in rare celule	pozitiv	85%	pozitiv	pozitiv periferic	negativ
7	pozitiv	pozitiv 80%	negativ	pozitiv	75%	pozitiv	pozitiv periferic	negativ
8	pozitiv	pozitiv 90%	negativ	pozitiv	80%	pozitiv	pozitiv periferic	negativ

P16 este un inhibitor al ciclului celular. Expresia p16 s-a dovedit a fi crescuta mai puternic la nivelul nucleului si mai slab in citoplasma, cu distributie uniforma in tumora, in celulele aflate in stadiile initiale ale diferentierii. Cresterea nivelului p16 in keratoacantoame, prin inhibitia ciclului celular, explica regresia tumorala. Supraexpresia p16 este o parte a mecanismului reglator ce permite keratoacantomului sa regreseze.

Proteina **bak** a fost puternic exprimata in keratoacantom. Celulele bak pozitive au fost dispuse difuz in toate straturile, mai accentuat in straturile superioare, iar in celulele neoplazice proteina bak a avut o localizare perinucleara.

Proteina **bcl-2** a fost distribuita in cateva celule din stratul bazal. In doua din cazurile studiate bcl-2 a fost negativa.

Bak si bcl-2 sunt proteine reglatoare ale apoptozei iar expresia crescuta a proteinei bak in asociere cu expresia scazuta a bcl-2 contribuie la regresia tumorală.

Regresia tumorală depinde si de raspunsul imun al gazdei, mediat de limfocitele CD8+ si CD4+. Unul din mecanismele prin care limfocitele CD8+ pot omori celulele tumorale consta in exocitoza directa de granule ce contin **granzyma B**. Expresia granzyme B a fost semnificativ crescuta in keratoacantoame, in special in keratoacantomul regresiv. Granzyma B s-a detectat intr-o parte din limfocitele peritumorale si intratumorale sub forma granulară. Granzyma B a fost puternic exprimata in limfocitele situate la interfata dintre ariile limfocitare si celulele tumorale precum si intre keratinocitele tumorale din straturile bazale.

S-a detectat prin imunohistochimie nivelul proteinei **p53** care este codificata de gena p53. Proteina p53 a fost pozitiva in toate cazurile analizate, cu dispozitie predominant bazala in ariile tumorale. Procentul de celule p53 pozitive a fost, in toate cazurile, peste 65% din celulele bazale. Acest fapt arata ca in keratoacantom mutatiile genei p53 sunt scazute, astfel proteina p53 isi mentine rolul sau in apoptoza si chiar in regresia tumorală.

Ki-67 a fost pozitiv in toate tumorile, in procent mare. Am gasit o corelare semnificativa intre p53 si ki-67 in toate keratoacantoamele analizate.

Analiza **PCNA (antigen nuclear de proliferare celulara)** a fost pozitiva in toate keratoacantoamele, in special la periferia proliferarilor epiteliale.

Pancitokeratina (KL1) a fost pozitiva in celulele tumorale ce inconjura craterul cornos in toate cazurile analizate, in timp ce straturile excentrice au ramas negative.

KGF (keratinocyte growth factor) este un factor de crestere epiteliala care promoveaza si sustine hiperproliferarea keratinocitelor. Reactia imunohistochimica pentru KGF a fost negativa in toate cazurile analizate.

Analizand markerii imunohistochimici in cazul keratoacantomului transformat epiteliomatos, se observa o usoara modificare fata de keratoacantoamele tipice in cazul p16, bak, granzyma B si p53, insa nu la valori semnificative pentru a putea oferi certitudine diagnosticului.

C. Microscopie electronica

Celulele tumorale sunt de tip spinos caracterizate printr-o componenta tonofilamentoasa bine dezvoltata.

Prin potentialul de migratie si prin activitatea colagenolitica celulele tumorale distrug structurile normale epiteliale. In keratoacantom interactiunea epiteliu-conjunctiva poate fi exprimata printr-o noua membrana bazala formata in jurul cordoanelor tumorale.

Variabilitatea organizarii nucleare si citoplasmice este mult mai pronuntata in profunzimea epiteliului decat spre suprafata.

Dimensiunea celulelor tumorale variaza intre 50-60 micrometri in diametru.

In citoplasma celulara mitocondriile sunt vacuolizate sugerand cresterea glicolizei aerobe. Desmozomii se gasesc sub forma de agregate intracitoplasmice (dar nu intotdeauna) sau atasati de tonofilamente sau de fragmente de membrana celulara.

Prezenta in stroma peritumorală a unor limfocite si plasmocite cu reticul endoplasmatic dezvoltat si pline de imunoglobuline atesta existenta unei reactii imune "in situ" (Lever si Hashimoto-1978).

Uneori, nucleii prezinta incluziuni rotunde sau ovalare de pana la 0,5nm diametru, constituite din material fibrilar granular sau agranular, frecvent inconjurate de un halou luminos. Heterocromatina este in cantitati moderate, dispersata la nivelul membranei nucleare.

Macrofagele manifesta puternic tendinta de a forma o bariera peritumorală, alaturi de limfocite. Macrofagele au o densitate crescuta de lizozomi si astfel pot digera celule tumorale degradate sau structurile conjunctive alterate.

Capitolul 3.5 Evolutia si tratamentul keratoacantoamelor studiate

Din totalul de 96 keratoacantoame intalnite la cei 86 pacienti luati in studiu, 82 keratoacantoame (85,4%) au fost excizate chirurgical, restul bolnavilor fiind tratati astfel:

- 4 cazuri cu retinoizi aromatici, p.o.

- 2 cazuri cu 5-fluorouracil 5% topic
- 1 caz cu methotrexat intralezional
- 2 cazuri au beneficiat de electrocauterizare
- 3 keratoacantoame au involuat spontan pana la vindecare totala.

Excizia chirurgicala este terapia de electie a keratoacantomului deoarece permite indepartarea totala a tumorii si examenul histopatologic ce confera certitudine diagnosticului.

Acolo unde localizarea, forma clinica si dimensiunile tumorii au permis, s-a efectuat excizia chirurgicala a keratoacantomului.

Keratoacantoamele situate in zone mai dificil de abordat (regiunea nasului, urechi, scalp) precum si unele din keratoacantoamele gigante de la nivelul dosului mainii, cazurile de keratoacantom asociat cu carcinom spinocelular la nivelul fetei au fost indrumate catre serviciile de chirurgie buco-maxilo-faciala, chirurgie plastica sau chirurgie generala.

Mare parte din keratoacantoame au fost excizate in serviciul de dermatologie unde interventiile s-au efectuat sub anestezie locala cu xilina 1-2%. S-a practicat excizia formatiunilor cu margine de siguranta de 3-5-10mm urmata de sutura per primam, fara a perturba functionalitatea si estetica locala. Abordarea chirurgicala a tumorilor s-a realizat tinand cont de liniile de tensiune ale pielii, cu respectarea sensului pliurilor pastrand astfel mimica bolnavului.

Toate keratoacantoamele mucoase si semimucoase au beneficiat de excizie chirurgicala, majoritatea keratoacantoamelor gigante, iar dintre keratoacantoamele tip centrifug marginat un singur caz, cu localizare pe antebra, a fost excizat chirurgical (datorita dimensiunilor mai reduse).

Dupa interventia chirurgicala in niciunul din cazurile analizate nu s-au produs recidive postoperatorii, vindecarea fiind completa la controalele ulterioare.

In cazul keratoacantomului transformat in carcinom spinocelular incipient excizia chirurgicala a dus la vindecare; controlul trimestrial ulterior pentru depistarea recidivelor sau metastazelor ganglionare nu a evidentiat modificari patologice.

Alte metode terapeutice:

Electrocauterizare

Deoarece electrocauterizarea are dezavantajul ca nu permite un examen histopatologic, s-a evitat folosirea acestei metode in cazul leziunilor solitare, chiar daca aspectul clinic si evolutiv pleda pentru diagnosticul de keratoacantom.

S-a practicat electrocauterizarea in 2 cazuri de keratoacantoame multiple la nivelul fetei. In ambele cazuri s-a efectuat excizia chirurgicala si examenul histopatologic al unuia dintre keratoacantoame; celelalte leziuni similare, datorita dimensiunilor mici, au fost cauterizate, obtinandu-se un rezultat cosmetic foarte bun.

Methotrexat intralezional

In cazul keratoacantomului gigant situat pe varful nasului excizia chirurgicala este dificil de efectuat si ar lasa o cicatrice inestetica.

De aceea, dupa recoltarea biopsiei, s-au efectuat infiltratii intralezionale cu methotrexat 12,5mg/ml, 1ml/sedinta, in total 3 sedinte la un interval de 10 zile. In acest timp, s-a observat regresia treptata a keratoacantomului inca de la prima infiltratie, pana la rezolutia completa a leziunii, lasand o cicatrice deprimata. Nu s-au inregistrat recurente la controalele ulterioare.

Retinoizi aromatici

Terapia sistemica cu retinoizi s-a aplicat la 4 bolnavi. In 3 cazuri s-a folosit acitretin si intr-un caz isotretinoin.

Pacientul cu 2 keratoacantoame tip centrifug marginat situate pe dosul mainii si antebra si un keratoacantom solitar pe deget a beneficiat de tratament cu acitretin comprimate de 10mg. S-a inceput cu doza de 30mg/zi p.o. (0,4mg/kgcorp/zi) timp de 2 saptamani. In acest timp s-a constatat ca marginile leziunilor au inceput sa involueze treptat. Am crescut doza la 40mg/zi acitretin (0,5mg/kgcorp/zi) timp de 2 luni. Keratoacantomul solitar s-a vindecat lasand o mica cicatrice iar keratoacantoamele tip centrifug marginat s-au aplatizat si s-au vindecat complet lasand arii pigmentare. In acest moment, s-a redus doza de acitretin la 20mg/zi (0,2mg/kgcorp/zi) pentru inca 2 luni pentru consolidarea remisiunilor. Nu s-au inregistrat recidive la controalele ulterioare.

În cazul pacientei de 54 ani cu un keratoacantom centrifug marginat la gamba dreapta s-a încercat inițial aplicarea de azot lichid pe leziune, însă s-a produs o ulceratie în zona centrală care s-a vindecat destul de greu, cu topice cicatrizante.

S-a inițiat tratamentul cu acitretin 20mg/zi p.o. (0,3mg/kgcorp/zi) timp de 1 luna iar leziunea a început să involueze după 2 săptămâni de tratament. Ulterior, am crescut doza la 40mg/zi p.o. (0,6mg/kgcorp/zi) pentru 2 luni. În acest timp s-a obținut remisiunea completă a formațiunii, însă cu cicatrice cu zone hipo și hiperpigmentate și zone atrofice. S-a continuat tratamentul cu acitretin încă 2 luni cu doze în scădere, pentru consolidarea remisiunii.

Retinoizii aromatici s-au utilizat și în cazul unei femei de 60 ani cu un keratoacantom masiv confluent pe dosul mâinii. După o luna de tratament cu acitretin 30mg/zi p.o. (0,4mg/kgcorp/zi) tumora și-a redus dimensiunile. Am marit doza la 50mg/zi p.o. (0,7mg/kgcorp/zi) pentru 2 luni, timp în care tumora a dispărut treptat, lăsând cicatrice. S-a continuat apoi tratamentul încă 2 luni, cu doze scăzute treptat. (figura nr. 23)



Figura nr. 23 Keratoacantom masiv confluent înainte de tratament și la o luna de la inițierea tratamentului

Un keratoacantom centrifug marginat localizat în regiunea cervicală la o femeie de 37 ani a fost tratat cu isotretinoin comprimate 10mg. Inițial s-au administrat 20mg/zi p.o. (0,3mg/kgcorp/zi). După 10 zile leziunea a început să regreseze iar doza de isotretinoin a fost crescută la 30mg/zi p.o. (0,5mg/kgcorp/zi) timp de 2 luni. În acest timp, tumora a devenit din ce în ce mai mică până a dispărut complet, fără cicatrice. Atunci doza de isotretinoin a fost redusă treptat pe o perioadă de încă 2 luni.

Pot concluziona că, în cazurile tratate cu retinoizi sistemici, remisiunea începe în primele săptămâni de tratament cu doze mici, de 0,3-0,4mg/kgcorp/zi. A fost suficient să creștem dozele până la maxim 0,7mg/kgcorp/zi pentru 2 luni ca să-a produs remisiunea completă a leziunilor. Continuarea tratamentului încă 2 luni cu doze scăzute treptat urmărește prevenirea recidivelor. Efectele adverse importante precum și contraindicațiile retinoizilor (afecțiuni hepatice, renale, hiperlipemie) limitează utilizarea lor mai ales la vârstnici. În cazurile tratate cu retinoizi nu s-au înregistrat efecte adverse atât de importante încât să determine întreruperea terapiei.

Terapia topica cu 5-fluorouracil 5%

Am utilizat 5-fluorouracil crema 5% în cazul unui keratoacantom tip centrifug marginat situat pe dosul mâinii care, după 2 aplicații/zi timp de 3 luni, s-a remis complet.

Un alt caz de keratoacantom centrifug marginat la gamba a fost tratat cu 5-fluorouracil crema 5%, 2 aplicații/zi la nivelul marginilor active, deoarece centrul este cicatricial, fibrosat. După 2 săptămâni, ariile tratate erau inflamate, eritematoase, astfel că tratamentul a fost întrerupt și s-au aplicat comprese umede și un dermatocorticoid (methylprednisolon aceponat) pentru 7 zile, cu rezultate favorabile. Am continuat aplicațiile de 5-fluorouracil crema 5% pentru încă 4 luni și am obținut rezoluția clinică a leziunii, cu o cicatrice reziduală.

Conform cu datele din literatură, 5-fluorouracil 5% topic și-a dovedit eficiența în tratamentul keratoacantoamelor centrifug marginale, unde alte metode terapeutice nu se pot aplica.

Involutia spontana

In studiul meu am constatat involutia spontana a keratoacantoamelor in 3 cazuri:

- un pacient cu un keratoacantom la nas in faza de regresie care a revenit la consultatie dupa 6 saptamani, cand leziunea a disparut complet, lasand o cicatrice deprimata
- un pacient care, dupa cure prelungite de PUVA-terapie, a prezentat 4 keratoacantoame pe trunchi din care unul a involuat spontan
- un keratoacantom pe dosul mainii a fost biopsiat la 4 saptamani de la aparitie iar examenul histopatologic a confirmat diagnosticul clinic de keratoacantom. Cu acordul pacientei nu s-a intervenit terapeutic. S-a produs involutia spontana a tumorii, lasand o cicatrice deprimata.

CAPITOLUL 4. CONCLUZII

1. In decurs de 6 ani (2000-2005) am intalnit 96 keratoacantoame la 86 pacienti care s-au prezentat la Spitalul de Dermato-Venerologie "Prof. Dr. Scarlat Longhin", Clinica de Dermatologie a Spitalului Clinic de Urgenta Militar Central si la Centrul Medical de Diagnostic si Tratament Ambulatoriu "Academician Stefan Milcu" Bucuresti.

2. Keratoacantomul este o tumora relativ frecventa dar mai rar intalnita decat carcinomul spinocelular si carcinomul bazocelular. Studiile arata ca keratoacantomul este de aproximativ 3 ori mai rar decat carcinomul spinocelular si de 7 ori mai rar decat carcinomul bazocelular.

3. Keratoacantomul apare la ambele sexe, intr-o proportie sensibil egala, cu o usoara preponderenta a sexului masculin: 53,5% barbati si 46,5% femei.

4. Rar intalnit la copil, keratoacantomul este mai frecvent la adulti dupa varsta de 50 ani, cu un varf in decada 60-69 ani (35% cazuri). In lotul studiat cel mai tanar pacient avea 21 ani iar cele mai multe cazuri le-am inregistrat intre 60 si 80 ani.

5. Faptul ca s-au inregistrat mai multe cazuri in mediul urban (59,3%) se poate explica printr-o adresabilitate reduca la medicul specialist a pacientilor din mediul rural datorita conditiilor socio-economice deseori precare.

6. Keratoacantoamele analizate s-au localizat predominant pe zonele descoperite, cu predilectie la extremitatea cefalica (49%) si mana (30,2%), restul pe trunchi (6,2%), membrele superioare (5,2%), membrele inferioare (5,2%), regiunea cervicala (3%). Am intalnit si keratoacantoame cu localizari neobisnuite: un keratoacantom pe fata palmara a mainii (eminenta tenara) si 4 keratoacantoame la nivelul mucoaselor si semimucoaselor (vestibul nazal – 1 caz, sant balano-preputial – 1 caz, buza inferioara - 2 cazuri).

7. Factorii etiologici implicati in aparitia keratoacantomului se pot asocia si pot contribui intr-o masura mai mare sau mai mica in aparitia tumorii: factori genetici, imunologici, virali, radiatii ultraviolete, factori termici, radiatii ionizante, factori chimici, traumatici, leziuni preexistente.

In cercetarea acestori factori am constatat ca 43,7% din pacientii urmariti in studiul meu au fototip cutanat II si 80% din bolnavi recunosc expunerea repetata si prelungita la soare (prin natura meseriei, prin cure heliomarine repetate si prelungite, soldate deseori cu arsuri solare). Desi toate keratoacantoamele analizate au aparut in piele sanatoasa, asocierea cu keratoze solare, lentigo solar, PUVA-terapie confirma rolul major al razelor ultraviolete in aparitia keratoacantomului.

22% din pacienti au avut contact prelungit cu substante chimice carcinogene, 23,25% din bolnavi recunosc aparitia keratoacantoamelor dupa un traumatism pe locul respectiv si 2,3% dupa arsuri termice la nivelul mainii iar 18,6% din pacienti erau cunoscuti cu boli generale imunodeprimante.

Faptul ca a fost depistata prezenta HPV la 4 din 8 keratoacantoame testate prin imunohistochimie ma determina sa consider ca HPV poate contribui in unele cazuri la aparitia keratoacantomului, evident in asociere cu alti factori favorizanti.

In cazul keratoacantomului transformat epiteliomatos intervin ca factori favorizanti ai aparitiei si dezvoltarii tumorii razele UV, traumatismul local (pacienta, din mediul rural, lucra la muncile agricole), papillomavirusul uman (prin imunohistochimie HPV a fost prezent in rare celule)

precum si imunodepresia cauzata de leucemia limfatica cronica pentru care nu a mai facut tratament in ultimii 3 ani.

8. Majoritatea keratoacantoamelor din lotul studiat au fost keratoacantoame solitare, tipice (76,6%).

Am intalnit si variante rare: keratoacantoame gigante (10,4% din cazuri), keratoacantoame multiple (7%), keratoacantoame tip centrifug marginat (7% din pacienti).

Din punct de vedere al dimensiunilor keratoacantoamelor tipice unice sau multiple, 28,75% din cazuri au avut diametrul in jur de 2-2,5cm.

9. Cele 9 keratoacantoame gigante au fost 7 masive si 2 confluyente, cu diametre cuprinse intre 3 si 9 cm. Un keratoacantom masiv de pe dosul mainii cu evolutie de 9 luni si diametru de 5 cm s-a dovedit la examenul histopatologic ca este transformat in carcinom spinocelular incipient.

10. Cele 6 cazuri de keratoacantoame multiple nu se incadreaza in niciunul din formele clinice particulare de keratoacantoame multiple enumerate (keratoacantoame multiple, diseminate tip Ferguson-Smith; keratoacantoame eruptive, generalizate tip Grzybowski; keratoacantoame tip Witten – Zak; keratoacantom cu leziuni multiple si persistente tip Poth)

11. Desi este o varianta rara, keratoacantomul tip centrifug marginat a fost intalnit la 6 pacienti din care unul prezenta forma multipla cu 2 keratoacantoame centrifug marginate si un keratoacantom solitar.

12. Sindromul Muir-Torre este o afectiune cutanata genetica caracterizata prin tumori ale glandelor sebacee sau keratoacantoame care se asociaza cu una sau mai multe tumori maligne viscerale. Nu am intalnit in practica nici un caz.

13. Keratoacantomul subunghial este o varianta rara, distructiva local si dureroasa pe care nu am intalnit-o practica curenta.

14. Desi keratoacantoamele mucoaselor si semimucoaselor sunt rare, am intalnit 4 keratoacantoame cu aceste localizari (vestibul nazal - 1 caz, sant balano-preputial – 1 caz, buza inferioara – 2 cazuri) care au fost excizate chirurgical iar ex histopatologic a confirmat diagnosticul de keratoacantom.

15. Keratoacantoamele se pot asocia cu alte dermatoze (lentigo solar si/sau keratoze solare – 16,3% din cazuri si carcinoame spinocelulare – 2,3% din cazuri in studiul meu) dar nu necesita prezenta leziunilor preexistente.

16. Keratoacantoamele nu se acompaniaza niciodata de adenopatie metastatica.

17. Toate keratoacantoamele studiate au avut aspect histologic tipic perioadei de maturatie, cu proliferare malpighiana diferentiata si keratinizata, cu arhitectura crateriforma, cu contur in general definit, circumscris pana la nivelul glandelor sudoripare si cu infiltrat inflamator dens. Au existat anomalii celulare in grad variabil dar in limitele benignitatii.

Intr-un singur caz de keratoacantom gigant, cu evolutie clinica de 14 luni am intalnit modificari arhitecturale si celulare sugestive pentru un carcinom spinocelular in situ.

18. Nu s-a identificat nici un marker imunohistochimic sigur si valabil pentru keratoacantom.

Am evaluat imunohistochimic 8 keratoacantoame pentru urmasorii markeri: p53, p16, bak, bcl-2, granzyme B, ki-67, PCNA, HPV, KL-1, KGF. Am gasit o corelatie pozitiva intre p53, ki-67 si bak care au avut o expresie crescuta; expresia crescuta a bak se coreleaza cu scaderea bcl-2 contribuind la reglarea apoptozei. Supraexpresia p16 inhiba ciclul celular permitand regresia keratoacantomului. Granzyme B produsa de limfocitele CD8+ contribuie, de asemenea, la apoptoza celulelor tumorale. PCNA si KL-1 au fost pozitive iar KGF a fost negative in toate cazurile analizate.

19. Nici datele de microscopie electronica nu ofera certitudine diagnosticului. La microscopul electronic celulele spinoase apar bine diferite, cu nuclei mari, cu citoplasma bogata in organite si tonofilamente. Caracteristice sunt agregatele intracitoplasmice de desmozomi, dar un sunt intotdeauna prezente.

20. Histogenetic, keratoacantomul deriva din foliculul pilos, mai exact din portiunea suprasedee a tecii epiteliale externe. Participarea epidermului se limiteaza la zona juxta infundibulara a foliculului pilos. Alterarile glandelor sebacee si sudoripare se considera secundare alterarilor foliculare si epidermice. Originea foliculara a keratoacantoamelor se poate explica, in parte, prin evolutia spontan regresiva (la regresie contribuind, inasa, si mecanismele imunologice).

21. Diagnosticul diferential al keratoacantomului se face, in principal, cu carcinomul spinocelular pe criterii clinice, histopatologice si imunohistochimice.

In carcinomul spinocelular p53, ki-67 si bak sunt scazute, p16 este negativ, granzyme B are o expresie scazuta, PCNA are pattern difuz.

Analizand markerii imunohistochimici in cazul keratoacantomului transformat epiteliomatos, se observa o usoara modificare fata de keratoacantoamele tipice in cazul p16 (slab pozitiv), bak (pozitiv 70%), granzyme B (slab pozitiv) si p53 (65%). Restul markerilor analizati au avut valori similare in toate cazurile. Desi modificarile markerilor nu sunt semnificative, totusi coroborarea datele de imunohistochimie cu aspectul histopatologic si clinic ofera certitudine diagnosticului.

22. Din experienta personala si din literatura consider ca keratoacantomul se poate transforma in carcinom spinocelular dar este dificil a stabili adevarata frecventa de transformare. Acest lucru se intampla relativ rar. Interventia mai agresiva a factorilor carcinogenetici (mai frecvent traumatismele, substantele chimice, factorii fizici) si/sau interventia unei imunodepresii accentuate asupra unui keratoacantom in faza de crestere sau a unui keratoacantom cu aspect clinic si mai ales histopatologic mai atipic, duce la transformarea carcinomatoasa a tumorii benigne.

23. In toate cazurile analizate prognosticul din punct de vedere vital, functional si estetic al keratoacantomului este foarte bun.

Nu s-au inregistrat recidive in cazurile analizate.

24. Sintetizand, keratoacantomul are 3 posibilitati de evolutie:

- vindecare spontana (ce justifica calificativul, in majoritatea cazurilor, de "tumora benigna");
- persistenta (mai ales in formele clinice particulare);
- progresie spre cancer invaziv (carcinom spinocelular) – ce justifica calificativul de "dermatoma precanceroasa".

25. Desi exista o multitudine de terapii ce pot fi aplicate, in studiul meu 85,4% dintre keratoacantoame au fost excizate chirurgical; consider ca aceasta ramane terapia de electie a keratoacantomului pentru ca permite indepartarea totala a tumorii si examenul histopatologic ce confera certitudine diagnosticului.

S-a practicat electrocauterizarea in 2 cazuri de keratoacantoame multiple la nivelul fetei dupa ce s-a excizat si analizat cate o tumoreta de la fiecare caz pentru confirmarea diagnosticului.

Terapia cu retinoizi s-a aplicat la 4 bolnavi: la un keratoacantom masiv confluent, in keratoacantoame centrifug marginate si in keratoacantoame multiple. S-a folosit acitretin in 3 cazuri si isotretinoin in 1 caz. Am inceput cu doze de 0,3-0,4mg/kgcorp/zi, am crescut dozele ulterior pana la 0,7mg/kgcorp/zi pentru 2 luni, apoi am scazut dozele treptat inca 2 luni. Remisiunea s-a constatat inca din primele 2 saptamani de tratament iar dupa 10-12 saptamani de la initierea tratamentului leziunile s-au remis complet. Continuarea tratamentului urmareste prevenirea recidivelor.

S-a folosit methotrexat intralezional in doza de 12,5mg/ml/sedinta in tratamentul unui keratoacantom gigant, greu de abordat chirurgical, care dupa 3 sedinte s-a vindecat complet.

5-Fluorouracil crema 5% s-a dovedit a fi o metoda eficienta de tratament in cazul a 2 keratoacantoame tip centrifug marginat, obtinandu-se o rezolutie clinica in 12, respectiv 18 saptamani.

In 3 cazuri keratoacantoamele au involuat spontan, in medie, in 30 saptamani de la aparitie.

III. BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. Ahmed NU, Ueda M, Ichihashi M Increased level of c-erb-2/neu/HER-2 protein in cutaneous squamous cell carcinoma *Br. J. Dermatol* Jun 1997, 136 (6) p 908-12
2. Allen CA, Stephens M, Steel WM Subunguial keratoacanthoma *Histopatologia* 1994; 25: 181-183
3. Amichai, Boaz; Bergman, Reuven; Kilim, Sigalit; Kerner, Hedviga; Ben-Arye, Yehudit; Halevy, Sima; Friedman-Birabaum, Rachel An immunohistochemical study of bcl-2 protein expression in keratoacanthoma, as compared to squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*, Jan1997, Vol. 8 Issue 1, p60-63
4. Antonescu S, Nedelcu I Keratoacantoame cu aspecte clinice si localizari insolite *Dermatologia nr. 2/1987*, p 91-101
5. Baran, Robert; Mikhail, George; Costini, Bernard; Tosti, Antonella; Goettmann-Bonvallot, Sophie. Distal Digital Keratoacanthoma: Two Cases with a Review of the Literature *Dermatologic Surgery*, Jun2001, Vol. 27 Issue 6, p575-579
6. Batinac Tanja, Gordana Zamolo, Miran Coklo and Ita Hadzisejdic Possible key role of granzyme B in keratoacanthoma regression *Medical Hypotheses*, Volume 66, Issue 6, 2006, Pages 1129-113
7. Bayle Lebey P, Bazex J Etats precancereux cutanes et facteurs carcinogens *Nouv. Dermatol.* 1994; 13: 246-249
8. Beare JM Recurrent molluscum sebaceum *Lancet*, 1955; 1: 182-183
9. Beare, J.M. Molluscum Sebaceum. *Br. J. Surg.* 41 (1953), pp. 167-172.
10. Benedek F, Benedek A, Sarac F, Turda C, Fratila S Investigatii clinice, histopatologice si imunohistochimice in keratoacantom *Dermatologia nr. /2000*, p 101-7
11. Benedek si colab Probleme de etiopatogenie in keratoacantom *Dermato.ro*, nr.1, sept. 2004
12. Boaz Amichai, Reuven Bergman, Sigalit Kilim, Hedviga Kerner, Yehudit Ben-Arye, Sima Halevy and Rachel Friedman-Birnbaum An immunohistochemical study of bcl-2 protein expression in keratoacanthoma, as compared to squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Volume 8, Issue 1, January 1997, Pages 60-63
13. Bolognia J, Jorizzo J, Rapini R *Dermatology Ed. Mosby*, 2003
14. Breitbart Eckhard W Cryosurgery in the treatment of cutaneous malignant melanoma *Clinics in Dermatology*, Volume 8, Issue 1, January-March 1990, Pages 96-100
15. Bucur G, Opris D Boli dermatovenerice, Enciclopedie *Ed. Medicala Nationala, Bucuresti*, 2002
16. Burnworth, B.; Popp, S.; Stark, H.-J.; Steinkraus, V.; Bröcker, E. B.; Hartschuh, W.; Birek, C.; Boukamp, Gain of 11q/cyclin D1 overexpression is an essential early step in skin cancer development and causes abnormal tissue organization and differentiation. *Oncogene*, 8/3/2006, Vol. 25 Issue 32, p4399-4412
17. Calnan C.D. and H. Haber, Molluscum Sebaceum. *J. Pathol. Bact.* 69 (1955), pp. 61-66.
18. Carlos de la Torre, Antonio Losada and Manuel J. Cruces Keratoacanthoma centrifugum marginatum: Treatment with intralesional bleomycin *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 37, Issue 6, December 1997, Pages 1010-1011
19. Chang-Keun Oh, Hyo-Sung Son, Jae-Bong Lee, Ho-Sun Jang and Kyung-Sool Kwon Intralesional interferon alfa-2b treatment of keratoacanthomas *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 51, 5, Supplement 1, November 2004, Pages S177-S180
20. Choonhakarn C, Ackerman AB Classification based on morphologic findings and on anatomic site *Dermatopatol Pract. Concept* 2001; 7: 7-16
21. Clausen, Ole; Beigi, Marzieh; Bolund, Lars; Kølvråa, Steen; Gjersvik, Petter Jensen; Mørk, Gro; De, Paula Keratoacanthomas Frequently Show Chromosomal Aberrations as Assessed by Comparative Genomic Hybridization. *Journal of Investigative Dermatology*, Dec2002, Vol. 119 Issue 6, p1367-1372
22. D'Agostini Francesco, Paolo Fiallo, Cristina Di Marco and Silvio De Flora Detection of p53 and histopathological classification of skin tumours induced by halogen lamps in hairless mice *Cancer Letters*, Volume 86, Issue 2, 11 November 1994, Pages 167-175
23. Degos R si colab *Dermatologie Ed. Flammarion, Paris*, 1982
24. Detlef Goette, Odom R et al Treatment of keratoacanthomas with topical application of Fluorouracil *Arch. Dermatol.* 118: 309-311, may 1982
25. Dimitrescu A., Trifu P. Precancere si cancere cutanate, vol I *Ed, Medicala, Bucuresti*, 1992
26. Diaconu J.D si colab *Tratat de terapeutica dermatovenerologica Ed. Viata Medicala Romaneasca, Bucuresti*, 2002

27. **Donaldson Mark J., Timothy J. Sullivan, Kevin J. Whitehead and Richard M. Williamson** Periocular keratoacanthoma: Clinical features, pathology, and management *Ophthalmology*, Volume 110, Issue 7, July 2003, Pages 1403-1407
28. **Eiko Ichikawa, Takamitsu Ohnishi and Shinichi Watanabe** Expression of keratin and involucrin in keratoacanthoma: an immunohistochemical aid to diagnosis *Journal of Dermatological Science*, Volume 34, Issue 2, April 2004, Pages 115-117
29. **Eversole Lewis R., Alan S. Leider and Gerald Alexander** Intraoral and labial keratoacanthoma *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, Volume 54, Issue 6, December 1982, Pages 663-667
30. **Fisher E.R., M.M. McCoy and H.L. Wechsler**, Analysis of Histopathologic and Electron-microscopic Determinants of Keratoacanthoma and Squamous Cell Carcinoma. *Cancer* **29** (1972), pp. 1387-1397.
31. **Fitzpatrick BT (sub red.)** Dermatology in general medicine Ed. MacGraw Hill Book Company, 1999
32. **Ghadially FN** Keratoacanthoma *Dermatology in General Medicine (Fitzpatrick et al)*, New York, Hill McGraw, 1971, p 425
33. **Goebeler M, Lurtz C et al** Pancytopenia after treatment of keratoacanthoma by single lesional methotrexat infiltration *Arch. Dermatol* 2001; 137: 1104-05
34. **Goldschmidt H, Sherwin WK** Radiation therapy of giant aggressive keratoacanthoma *Arch Dermatol. (United States)* Sep. 1993, 129 (9) p 1162-5
35. **Gönül, Müzeyyen; Çakmak, Seray Külcü; Kılıç, Arzu; Artantas, Sölen; Gül, Ülker; Heper, Aylin Okçu.** A Case of Multiple Keratoacanthomas Associated with Keratoacanthoma Centrifugum Marginatum *Acta Dermato-Venereologica*, Mar2006, Vol. 86 Issue 2, p169-170
36. **Grevelhorster T et al** High-dose multimodal radiotherapy of confluent destructively growing aggregated keratoacanthoma *Strahlenther Onkol. IUL* 1996, 172 (7) P 395-400
37. **Grob JJ, Suzini F et al** Large keratoacanthomas treated intralesional interferon alfa-2a *J. Am Acad. Dermatol* Aug 1993, (29) p 237-41
38. Sporotrichosis chancre simulating keratoacanthoma followed by Sweet's-like syndrome *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 56, Issue 2, Supplement 2, February 2007, Page AB128
39. **Huriez C., F. Desmons and M. Benoit**, Les Faux Cancers Cutanés. *Rev. Prat.* 7 (1957), pp. 969-984.
40. **Ishida CE, Ramos-e-Silva M** Cryosurgery in oral lesions *J. Dermatol. (United States)* apr 1998, 34(4), p 283-5
41. **Jakubowicz K., W. Biczysko and J. Dabrowski**, Studies on the Ultrastructure of Keratoacanthoma in Man. *Acta Derm. Venereol.* **50** (1970), pp. 89-94
42. **Jasnoch V, Ernst K, Hundelker M** Rare keratoacanthoma variants *Hautarzt* Apr 1995, 46 (4) p 244-9
43. **Kaabipour, Emad; Haupt, Helen M.; Stern, Jere B.; Kanetsky, Peter A.; Podolski, Victoria F.; Martin, Anne-Marie.** P16 Expression in Keratoacanthomas and Squamous Cell Carcinomas of the Skin: An Immunohistochemical Study. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, Jan2006, Vol. 130 Issue 1, p69-73
44. **Kyrmizakis D. E., Hajiioannou J. K. and E. Helidonis** Giant keratoacanthoma of the lower lip *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, Volume 128, Issue 6, June 2003, Pages 904-905
45. **Lowry WS, Atkinson RJ** Mutant p53 oncogene expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma *Br. J. Dermatol* Jun 1993, 128 (6) p 708
46. **Lu S, Syrjanen SL, Havu VK, Syanen S** Know HPV types have no association with keratoacanthoma *Arch. Dermatol. Res. Mar* 1996, 288(3) p 129-32
47. **Lu, S.; Tiekso, J.; Hietanen, S.; Syrjänen, K.; Havu, V. K.; Syrjänen, 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 Dermato-Venereologica*, 6/23/99, Vol. 79 Issue 4, p268-273
48. **MacCormac H. and R.W. Scarff**, Molluscum Sebaceum. *Br. J. Dermatol.* 48 (1936), pp. 624-626.
49. **Maddin WS, Wood WS** Multiple keratoacanthomas and squamous cell carcinomas occurring at psoriatic treatment sites *J. Cutan. Pathol.* 1979; 6: 96-100
50. **Mangas, Cristina; Bielsa, Isabel; Ribera, Miquel; Fernández-Figueras, Ma Teresa; Ferrándiz, Carlos.** A Case of Multiple Keratoacanthoma Centrifugum Marginatum. *Dermatologic Surgery*, May2004, Vol. 30 Issue 5, p803-806
51. **Matsuta M, Kimura S et al** Immunohistochemical detection of ki-67 in epithelial skin tumors in formalin-fixed paraffin-embedded tissue section using a new monoclonal antibody *J. Dermatol. (Japan)* Mar 1996, 23 (3) p 147-52
52. **Mertens Fredrik, Sverre Heim, Nils Mandahl, Bertil Johansson, Anders Rydholm, Anders Biörklund, Johan Wennerberg, Nils Jonsson and Felix Mitelman** Clonal chromosome aberrations in a keratoacanthoma and a basal cell papilloma *Cancer Genetics and Cytogenetics*, Volume 39, Issue 2, June 1989, Pages 227-232

- 53. Nascimento Marcelo Carraro, Diane Cominos, Norman John Trevor Davies and Andreas Obermair** Vulval Keratoacanthoma: a case report *Gynecologic Oncology*, Volume 97, Issue 2, May 2005, Pages 674-676
- 54. Norgauer Johannes, Angela Rohwedder and Jörg Schaller** Human papillomavirus and Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthoma *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 49, Issue 4, October 2003, Pages 771-772
- 55. Pais V, Vulcan V, Vulcan P** Keratoacantomul si epiteliomul spinocelular; histologie si ultrastructura: aspecte diferentiale
Al IV-lea Congres National de Dermatologie, Bucuresti 1980, Rapoarte si comunicari, p 137-8
- 56. Payne Deborah, Catherine Newman and Stephen Tying** Human papillomavirus DNA in nonanogenital keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of patients with HIV infection *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 33, Issue 6, December 1995, Pages 1047-1050
- 57. Pellison I, Chardonnet Y, Edouard Herriot** Low incidence of c-Ha-ras gene mutations in benign and malignant cutaneous lesions from transplant recipients
Int. J. Cancer (United States) Dec 2 1993, 55 (6) p 915-20
- 58. Poiars Baptista Antonio V.B.** Querato-acantoma, contribuicao para o seu estudo anatomo-clinico
Ed. Coimbra, 1964
- 59. Ponti Giovanni and Maurizio Ponz de Leon** Muir-Torre syndrome
The Lancet Oncology, Volume 6, Issue 12, December 2005, Pages 980-987
- 60. Razzaque Ahmed, Howard Sofen and Andrew Saxon** Detection of an antisquamous antibody in multiple keratoacanthoma
Clinical Immunology and Immunopathology, Volume 22, Issue 1, January 1982, Pages 20-31
- 61. Rook A. and R.H. Champion**, Keratoacanthoma. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* **10** (1963), pp. 257-273.
- 62. Rook A, Kerdel VF, Yound J** Recurrence in keratoacanthomas *Med Cutanea* 11: 17, 1967
- 63. Salam MA, Bickerton RC** Giant keratoacanthoma of the nasal vestibule
Br. J. Clin. Pract. Jan/Feb 1995, 49 (1), p52
- 64. Sanders, Scott; Busam, Klaus J.; Halpern, Allan C.; Nehal, Kishwer S.** Intralesional Corticosteroid Treatment of Multiple Eruptive Keratoacanthomas: Case Report and Review of a Controversial Therapy.
Dermatologic Surgery, Oct2002, Vol. 28 Issue 10, p954-958
- 65. Santoso-Pham JC, Shelley DE, Shelley WB** Aggressive keratoacanthoma of the face treated with i.m. methotrexat and triamcinolom acetone *Cutis (United States)* Jun 1997, 59 (6) p 329-32
- 66. Sate Hamza, Naveed Sami, Zlatan Oruc and Anne Bussian** Generalized eruptive keratoacanthoma of grzybowski
Journal of the American Acad of Dermatol, Volume 50, Issue 3, Supplement 1, March 2004, Page P51
- 67. Sayama S, Tagami H** Treatment of keratoacanthomas with intralesional bleomycin
Br. J. Dermatol 1983; 109: 449-52
- 68. Schaller m, Korting HC, Wolff H, Burgdorf, Schirren** Multiple keratoacanthomas, giant keratoacanthoma and keratoacanthoma centrifugum marginatum: development in a single patient and treatment with oral isotretinoin
Acta Derm Venereol (Norway) Jan 1996, 76 (1) , p 40-2
- 69. Shamanin V. si colab** HPV infections in non-melanoma skin cancers from renal transplant recipients and nonimmunosuppressed patients *J. Nat. Cancer Inst. (United States)*, jun 19, 1996, 88, 802-11
- 70. Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, Wagner RF** Mohs micrographic surgery
J. of the Am. Acad. Of Dermatol. Jul. 1998, vol.39, nr.1
- 71. Sinha, A.; Marsh, R.; Langtry, J.** Spontaneous regression of subungual keratoacanthoma with reossification of underlying distal lytic phalynx.
Clinical & Experimental Dermatology, Jan2005, Vol. 30 Issue 1, p20-22
- 72. Stevanovic DV** Keratoacanthoma dyskeratoticum and segregans *Arch Dermatol.* 1965; 92: 666-669
- 73. Stevanovic, D.V.** Keratoacanthoma in Xeroderma Pigmentosum.
Arch. Dermatol. 84 (1961), pp. 53-54.
- 74. Stockfleth E, Meinke B, Arndt R, Meyer C** Identification of DNA seqences of both genital and cutaneous HPV types in a small number of keratoacanthomas of nonimmunosuppressed patients *Dermatology (Switzerland)* 1999, 198, p 122-5
- 75. Strumia R., C. Roveggio, A. Rotola, P. Monini and E. Cassai** Keratoacanthomas: human papillomavirus and herpes simplex virus associated?
Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, Volume 8, Issue 2, April 1997, Pages 130-136
- 76. Suider BL, Benjamin DR** Eruptive keratoacanthomas and internal malignant neoplasm
Arch, Dermatol. 1981; 117: 788-790
- 77. Svirsky John A., Paul D. Freedman and Harry Lumerman** Solitary intraoral keratoacanthoma
Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Volume 43, Issue 1, January 1977, Pages 116-122

- 78. Tamir G, Morgenstern S, Ben-Amitay et al** Synchronous appearance of keratoacanthomas in burn scar and skin graft donor site shortly after injury *J. Am. Acad. Dermatol* 1999; 40: 870-871
- 79. Tolea I** Dermatovenerologie Clinica *Ed. Scrisul Romanesc, Craiova. 2000*
- 80. Tomková Hana, Wataru Fujimoto and Jirô Arata** Expression pattern of the bcl-2 homologous protein bad in normal skin, psoriasis vulgaris and keratinocytic tumors
Journal of Dermatological Science, Volume 22, Issue 2, February 2000, Pages 132-137
- 81. Villers E M, Lavergne, McLaren, Benton** Prevailing HPV types in nonmelanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipients *Int. J. Cancer, nov 4 1997, 73, p 356-6*
- 82. Watson AB** Etretnate therapy of solar-related keratoacanthoma
Australas J. Dermatol 1993, 34 (1), p 9-11
- 83. Weedon D.** Keratoacanthoma: a personal perspective
Current Diagnostic Pathology, Volume 9, Issue 4, August 2003, Pages 259-265
- 84. Weisberg, Noah Kawika; Becker, David S.** Potential Utility of Adjunctive Histopathologic Evaluation of Some Tumors Treated by Mohs Micrographic Surgery.
Dermatologic Surgery, Nov2000, Vol. 26 Issue 11, p1052-1056
- 85. Westburg SP, Stone OJ** Multiple cutaneous squamous cell carcinomas during immunosuppressive therapy *Arch. Dermatol.* 1973; 107: 893-895
- 86. Wong WY, Kolbusz RV, Goldberg LH, Guana A** Treatment of recurrent keratoacanthoma with oral isotretinoin *Int. J. Dermatol (United States) Aug 1994, 33 (8), p 579-83*
- 87. Yumie Ogasawara, Emi Kinoshita, Toshiko Ishida, Yoshiaki Hamamoto, Junichi Fujiyama and Masahiko Muto** A case of multiple keratoacanthoma centrifugum marginatum: Response to oral etretinate
Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 48, Issue 2, February 2003, Pages 282-285