



**UNICAMP**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

JACQUELINE GOMES DA SILVEIRA

“DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLOS INSTITUCIONAIS PARA O  
TRATAMENTO DE CARCINOMAS DE QUERATINÓCITOS POR EXCISÃO  
CIRÚRGICA E AVALIAÇÃO DE MARGENS PROFUNDAS E LATERAIS POR  
BIÓPSIA INTRAOPERATÓRIA DE CONGELAÇÃO”

CAMPINAS 2020

JAQUELINE GOMES DA SILVEIRA

“DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLOS INSTITUCIONAIS PARA O  
TRATAMENTO DE CARCINOMAS DE QUERATINÓCITOS POR EXCISÃO  
CIRÚRGICA E AVALIAÇÃO DE MARGENS PROFUNDAS E LATERAIS POR  
BIÓPSIA INTRAOPERATÓRIA DE CONGELAÇÃO”

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título Mestra em Ciências , na área de Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

ORIENTADOR: PROF. DR. DAVI REIS CALDERONI

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA  
ALUNA JAQUELINE GOMES DA SILVEIRA, E ORIENTADO PELO  
PROF. DR. DAVI REIS CALDERONI

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si39d Silveira, Jaqueline Gomes, 1989-  
Desenvolvimento de protocolos institucionais para o tratamento de carcinomas de queratinócitos por excisão cirúrgica e avaliação de margens profundas e laterais por biópsia intraoperatória de congelamento / Jaqueline Gomes da Silveira. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Davi Reis Calderoni.  
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias cutâneas. 2. Cirurgia de Mohs. 3. Cirurgia plástica. 4. Carcinoma basocelular. 5. Carcinoma de células escamosas. I. Calderoni, Davi Reis, 1982-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Development of institutional protocols for the treatment of keratinocyte carcinoma by surgical excision and intraoperative assessment of circumferential and deep margins by frozen section

**Palavras-chave em inglês:**

Cutaneous neoplasms

Mohs surgery

Plastic surgery

Basal cell carcinoma

Squamous cell carcinoma

**Área de concentração:** Eficácia e Efetividade de Testes Diagnósticos e Protocolos de Tratamento em Saúde

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Davi Reis Caldeoni

Paulo Kharmandayan

Pedro Soler Coltro

**Data de defesa:** 28-01-2020

**Programa de Pós-Graduação:** Ciência Aplicada à Qualificação Médica

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-0499-9048>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5098286073468521>

# **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**JAQUELINE GOMES DA SILVEIRA**

---

**ORIENTADOR: PROF. DR DAVI REIS CALDERONI**

---

## **MEMBROS:**

**1. PROF. DR DAVI REIS CALDERONI**

**2. PROF. DR. PAULO KHARMANDAYAN**

**3. PROF. DR. PEDRO SOLER COLTRO**

---

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada à Qualificação Médica da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca  
examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

**Data: 28/01/2020**



## **DEDICATÓRIA**

**Dedico este trabalho primeiramente a Deus, que me guiou e me deu forças para completar esta jornada.**

**Dedico ao meu amado pai, “In Memoriam”, que me ensinou a não desistir diante das dificuldades e ser sempre grata a todas as oportunidades que a vida me deu.**

**Minha amada mãe, pelo exemplo da trajetória acadêmica e por todo apoio e carinho.**

## **AGRADECIMENTOS**

Minha gratidão especial ao meu orientador, Prof. Dr. Davi Reis Calderoni por ter acreditado em meu potencial para a realização deste trabalho. Obrigada por ser meu orientador, meu amigo, meu conselheiro. Você me inspira a ser uma pessoa e uma profissional melhor a cada dia.

Agradeço à minha família, minha mãe Maria do Carmo, meu pai Cicero, meu irmão Vinicius e meu noivo Diego, pelo apoio incondicional, me incentivando e me encorajando nos momentos mais difíceis. Sou eternamente grata a vocês por tudo o que sou e por tudo que consegui conquistar.

Um agradecimento especial à Raíssa, minha dupla de residência, minha amiga, minha companheira nos momentos felizes e nos mais difíceis, e que enfrentou esta jornada comigo.

Aos meus colegas de residência, Luiz Henrique, Stephanie, Jessyca , Bruno Bracco, Thaís e Bruno Muzel, obrigada pela amizade, pelo carinho e por toda a ajuda.

Por fim, agradeço a Deus e a Nossa Senhora por estarem sempre comigo, me guiando, iluminando cada passo e me abençoando. Obrigada por me darem a fé e força necessárias para lutar e enfrentar todos os obstáculos, sem nunca desistir.

## RESUMO

Os cânceres de pele não-melanoma são as neoplasias mais incidentes na população mundial. Os principais tipos são os carcinomas basocelular e espinocelular. Os fatores de risco para o surgimento destes tumores são amplamente conhecidos, entre eles a radiação ultravioleta (especialmente os raios UV-B), exposição a carcinogênicos químicos, presença de feridas crônicas ou cicatrizes, pele clara, doenças ou síndromes genéticas que interferem no reparo do DNA e a imunossupressão. A indicação terapêutica objetiva a erradicação completa do tumor, a restauração da função normal do sítio tumoral após o tratamento e fornecimento do melhor resultado estético possível. As cirurgias microscopicamente controladas são procedimentos com diferentes táticas cirúrgicas para a exérese da neoplasia e modalidades de avaliação histológica intraoperatória, com o objetivo de garantir a exérese completa da lesão tumoral. São o tratamento ideal quando os tumores estão localizados em áreas onde a preservação máxima do tecido normal é preferida ou necessária e/ou apresentem maior agressividade do ponto de vista histológico.

O objetivo deste trabalho é definir e implementar um protocolo institucional para a indicação de exérese de carcinomas de queratinócitos com avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelação a ser utilizado no Ambulatório de Neoplasias Cutâneas da Área de Cirurgia Plástica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Mediante a revisão da literatura existente acerca das indicações e efetividade do tratamento dos carcinomas de queratinócitos por meio de excisão cirúrgica e avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelação foram definidos os critérios que nortearão a indicação desta técnica bem como as rotinas de marcação

pré e intraoperatória, execução e fluxo de realização dos procedimentos.

Foram criados diferentes protocolos para carcinomas basocelulares e para carcinomas espinocelulares. Tais protocolos foram comparados com os já existentes na literatura quanto à sensibilidade e especificidade para os desfechos de margens comprometidas e recidiva local utilizando uma amostra de pacientes previamente estudada. Foram selecionados aqueles que se mostraram mais adequados às indicações propostas pela literatura, bem como se adequaram às características desejadas de especificidade e sensibilidade nas indicações.

Foi possível criar protocolos para indicação do tratamento cirúrgico de exérese de carcinomas de queratinócitos com avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelação com as características desejadas. Serão então implementados na rotina de tratamento aos pacientes do Ambulatório de Neoplasias Cutâneas da Área de Cirurgia Plástica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

**Palavras-chave:** Neoplasias Cutâneas. Cirurgia de Mohs. Cirurgia Plástica. Carcinoma Basocelular. Carcinoma de Células Escamosas

## **ABSTRACT**

Nonmelanoma skin cancers are the most incident neoplasms in the world's population. The main types are basal cell and squamous cell carcinoma. Risk factors for the onset of these tumors are widely known, among them ultraviolet radiation, UVB rays, exposure to ionizing radiation and chemical carcinogens, presence of chronic wounds or scars, fair skin, genetic diseases or syndromes that interfere with DNA repair and immunosuppression. Therapeutic indication aims at complete tumor eradication, restoration of normal tumor site function after treatment and provision of the best possible aesthetic result. Microscopically controlled surgeries are procedures with different surgical approaches for the excision of the neoplasm as well as intraoperative histological evaluation modalities, aiming to ensure complete excision of the lesion. They are the ideal treatment when tumors are located in areas where maximum preservation of normal tissue is preferred or required and/or lesions have high risk histological features.

The objective of this study is to develop and implement an institutional protocol for indications of excision of keratinocyte carcinomas with intraoperative assessment of margins by frozen section biopsy to be used in the Clinic of Cutaneous Neoplasms of the Division of Plastic Surgery at the Unicamp Hospital.

By reviewing the existing literature on the indications and effectiveness of treatment of keratinocyte carcinomas with surgical excision and intraoperative margin assessment by frozen section, criteria were defined to guide the indications of the technique as well as preoperative and intraoperative marking routines and execution of the procedures. Different protocols were created for basal cell carcinomas and squamous cell

carcinomas. These protocols were compared with existing protocols from the literature regarding their sensitivity and specificity for the outcomes of compromised margins and local recurrence using a previously studied sample of patients. Two protocols were selected for being considered more adequate to the indications proposed by the literature as well as for more suitable sensitivity and specificity parameters.

It was possible to develop protocols for the indication of treatment of keratinocyte carcinomas with surgical excision and intraoperative margin assessment by frozen section that met the desired characteristics. These protocols will be implemented in the routine care of patients from the Clinic of Cutaneous Neoplasms of the Division of Plastic Surgery at Unicamp Hospital.

**Keywords:** Cutaneous Neoplasms. Mohs surgery. Plastic surgery. Basal Cell Carcinoma. Squamous Cell Carcinoma.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: CBC nodular .....	17
Figura 2: CBC noduloulcerativo .....	17
Figura 3: CBC nodular pigmentado.....	18
Figura 4: CBC superficial .....	19
Figura 5: CBC esclerosante.....	20
Figura 6: CBC micronodular.....	20
Figura 7: Zona H da face .....	22
Figura 8: Ceratose actínica.....	24
Figura 9: Carcinoma Espinocelular .....	25
Figura 10: Ceratoacantoma .....	27
Figura 11: Técnica Horizontal.....	36
Figura 12: Técnica La Galette .....	37
Figura 13: Técnica de Mohs.....	38
Figura 14: Técnica de “Breadloafing” .....	40
Gráfico 1: Indicações de Congelação intraoperatória xCirurgia convencional.....	57
Gráfico 2: Sensibilidade e Especificidade para recidiva .....	58
Gráfico 3: Sensibilidade e Especificidade para o comprometimentode margens ....	58
Gráfico 4: Indicações de Congelação intraoperatória e Cirurgia Convencional de acor do com o protocolo CEC e o Guideline Brasileiro .....	61
Gráfico 5: Sensibilidade e Especificidade para o diagnóstico de comprometimento de margem do protocolo CEC e do Guideline Brasileiro .....	61
Gráfico 6: Sensibilidade e Especificidade do protocolo CEC e do Guideline Brasileiro para recidiva tumoral .....	62
Figura 15: Marcação justalesional e de margem lateral.....	63
Figura 16: Setorização das margens.....	64

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Tabela 1: Cenários clínicos de CBCs e suas respectivas indicações para a realização da Cirurgia de Mohs. A- conduta considerada adequada; U- conduta considerada incerta ; I- conduta considerada inadequada.....	41
Tabela 2: Cenários clínicos de CECs e suas respectivas indicações para a realização da Cirurgia de Mohs.....	46



## **ABREVIATURAS E SIGLAS**

CBC: Carcinoma basocelular

CEC: Carcinoma espinocelular

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

CMM: Cirurgia Micrográfica de Mohs

**SUMÁRIO**

INTRODUÇÃO.....15

OBJETIVO .....51

MÉTODO .....52

RESULTADOS.....53

DISCUSSÃO.....66

CONCLUSÕES.....77

REFERÊNCIAS .....78

ANEXOS.....84

## INTRODUÇÃO

### **Carcinoma Basocelular**

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia mais comum nos seres humanos. Não há lesões precursoras descritas e as células envolvidas na sua origem são ainda motivo de controvérsia. Apesar de assemelharem-se às células da camada basal da epiderme, há evidências de que as células desse tumor se originam a partir de células pluripotentes imaturas da epiderme interfolicular, bem como de células presentes na bainha externa do folículo piloso.<sup>1</sup>

Embora quase não emita metástases, o carcinoma basocelular muitas vezes evolui com invasão tecidual local, acometendo estruturas profundas como partes moles (musculatura, nervos, vasos sanguíneos), cartilagens e ossos. Felizmente, esta neoplasia apresenta bom prognóstico na grande maioria dos casos.<sup>2</sup>

O CBC ocorre mais frequentemente em idosos: observa-se mais da metade dos casos, entre 50 e 80 anos de idade. Tem-se notado o crescente aparecimento de CBC na população com idade inferior a 40 anos, que já equivale a mais de 5% dos diagnósticos, permanecendo raro na infância e na juventude. As hipóteses para esse fenômeno não estão elucidadas, mas parecem apontar para a exposição solar recreativa intensa e desprotegida, o que pode ser sugerido pelo fato de jovens apresentarem mais lesões no tronco, e de subtipo superficial, que se associam mais a esse tipo de exposição. Também se verificou uma tendência ao aumento da incidência em classes econômicas mais favorecidas. O hábito de tomar banhos de sol está ligado a um risco cinco vezes maior de desenvolvimento de CBC no tronco. As relações entre os padrões de exposição solar, idade de surgimento e agressividade histológica dos CBC são controversas entre os pesquisadores e

precisam ser elucidadas em estudos epidemiológicos que envolvam diferentes grupos populacionais.<sup>1,2</sup>

A confirmação diagnóstica do CBC requer uma biópsia de pele. Para a realização deste procedimento, é importante incluir alguma porção da derme na amostra para diferenciar os subtipos histológicos entre superficial e invasivo. A importância na classificação do subtipo histológico de CBC deve-se ao fato de que alguns se comportam de forma agressiva e são mais suscetíveis à recidiva local.<sup>3</sup>

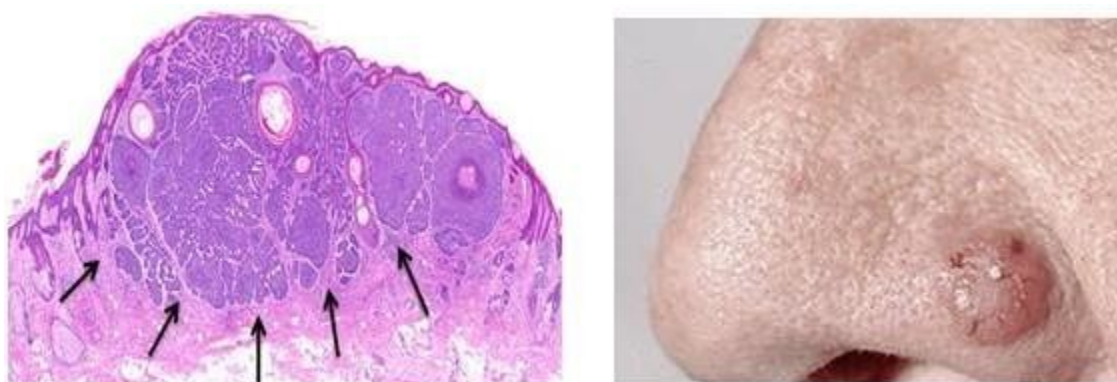
Estes tumores são classificados de acordo com seu padrão de evolução e/ou infiltração. Os subtipos de crescimento mais indolente são o superficial e o nodular, e os de crescimento agressivo são o infiltrativo, o basoescamoso, o esclerosante e o micronodular. Aproximadamente um terço dos tumores apresenta padrões histológicos mistos.<sup>1,2,3</sup>

As características mais comuns dos CBC são o predomínio de células basaloides com formação de núcleos em paliçada na periferia, a presença de fenda artefactual entre o epitélio e o estroma, células com aumento da relação núcleo-citoplasma, graus variáveis de atipia citológica e de atividade mitótica nuclear.<sup>1,2</sup>

O CBC nodular ou sólido é a forma mais comum destes tumores. É caracterizado por massas nodulares de células basaloides que se estendem à derme papilar ou reticular, podendo ocorrer formação de espaços císticos gerados pela necrose tumoral, presença de mucina ou perda de adesão celular (Figura 1.A). A diferenciação em outros elementos – como glândulas écrinas, sebáceas e outras – pode ser visualizada nos tumores nodulares. Em cerca de um terço dos casos coexiste o componente superficial.<sup>4</sup>

Apresenta-se como uma pápula ou nódulo translúcido, com telangiectasias de

superfície e bordas peroladas (Figura 1.B). O tamanho de um CBC nodular pode ser bastante variável; embora a maioria seja de pequenas dimensões no ato do diagnóstico, podem crescer e atingir grandes dimensões se negligenciados. Podem evoluir com invasão e destruição local do tecido adjacente se a lesão não for tratada ou tratada inadequadamente. A ulceração é comum e, quando presente, o tumor é denominado noduloulcerativo (Figura 2) <sup>4</sup>.



**Figura 1: CBC nodular. A: Aspecto histológico B:Aspecto clínico**

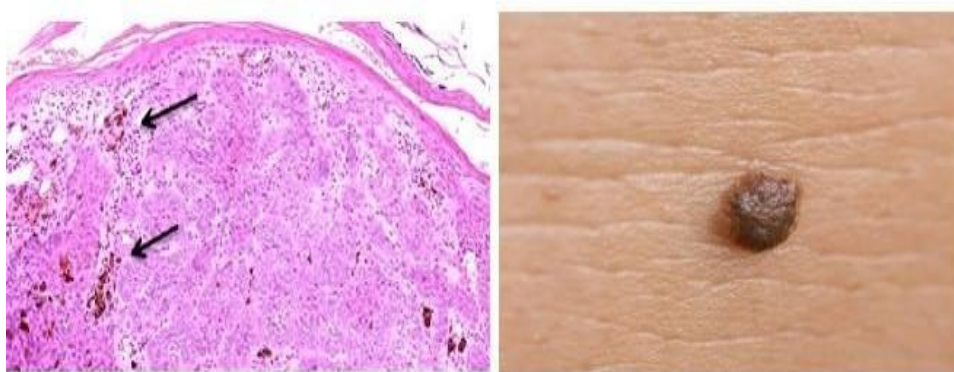


**Figura 2: CBC noduloulcerativo**

Os pacientes geralmente referem um histórico de sangramento recorrente, com formação de crostas nas lesões, levando-os a procurar avaliação médica.

Qualquer ulceração crônica que não cicatrize deve ser avaliada por biópsia de pele para excluir a possibilidade de CBC.

O CBC nodular pigmentado ocorre quando o pigmento melanina é produzido na massa tumoral. Por causa de sua cor preta, pode ser confundido com ceratose seborreica, nevo melanocítico ou melanoma (Figura 3). Carcinomas basocelulares nodulares pigmentados são mais comuns em indivíduos de pele escura e aqueles com olhos castanhos do que em indivíduos de pele clara com olhos azuis<sup>4,5,6,7</sup>.



**Figura 3: CBC nodular pigmentado. A: Aspecto histológico B: Apecto clínico**

O subtipo superficial é caracterizado pela proliferação de células basaloídes atípicas formando eixo paralelo com a epiderme, com fendas intercelulares preenchidas por material mucinoso, presumidamente, produzido por células estromais. As mitoses não são frequentes e os pigmentos de melanina podem ser encontrados ocasionalmente. Clinicamente apresenta-se como uma mácula descamativa rosa-avermelhada, que pode conter telangiectasias (Figura 4). Porções de um CBC superficial podem evoluir para a forma nodular com o tempo. Geralmente ocorre nos ombros, dorso ou tronco e múltiplas lesões podem estar presentes simultaneamente. Devido a sua similaridade na aparência com

dermatoses inflamatórias, como psoríase ou eczema, deve-se considerar o diagnóstico de CBC superficial na presença de uma descamação eritematosa persistente. Como nos CBC nodulares, o CBC superficial também pode ser pigmentado.<sup>4,5,6,7</sup>



**Figura 4: CBC superficial**

Nos tumores infiltrativos há a tendência de crescimento sem apresentação em paliçada, com pouca ou nenhuma formação de ninhos de células basaloides que, conforme penetram nos tecidos profundos, promovem sua destruição. Infiltrados mastocitários presentes entre os fibroblastos do estroma são frequentemente relacionados com a natureza agressiva do tumor e com a neoangiogênese<sup>4,5,6,7,10</sup>.

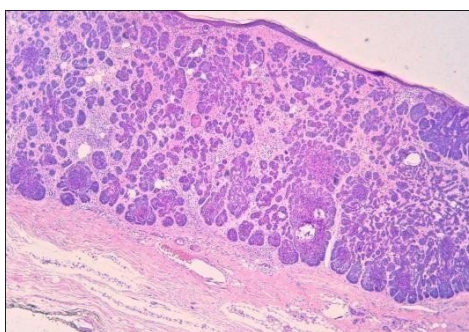
O subtipo esclerosante apresenta-se como faixas finas, ou cordões de células neoplásicas invasivas em um estroma rico em colágeno – lembrando um aspecto mais cicatricial, com invasão neoplásica da derme reticular e tecido celular subcutâneo. Surge em geral como uma mácula pálida ou uma placa ligeiramente elevada com bordas irregulares que é endurecida, e muitas vezes assemelha-se a uma cicatriz (Figura 5). Não é diagnosticado com facilidade devido à sua aparência clínica sutil. Pode ocorrer ulceração em lesões de longa evolução. Em indivíduos

que apresentem uma cicatriz ou lesão semelhante à cicatriz sem história de trauma ou cirurgia, uma biópsia deve ser realizada para descartar este tipo de tumor<sup>4,5,6,7,10</sup>.



**Figura 5: CBC esclerosante**

O CBC micronodular apresenta, assim como o nodular, ninhos de células basaloides, porém de menor tamanho (diâmetro inferior ao das unidades foliculares adjacentes) e de distribuição assimétrica, estendendo-se à derme profunda e ao tecido celular subcutâneo (Figura 6). Não apresenta padrão clínico característico<sup>4,5,6,7,10</sup>.



**Figura 6: CBC micronodular**

O carcinoma basoescamoso, também conhecido como metatípico, é um tumor cutâneo maligno com características comuns aos carcinomas basocelulare



espinocelular. A Organização Mundial da Saúde define que o carcinoma basoescamoso é um subtipo de carcinoma basocelular associado à diferenciação escamosa. Outras fontes, como o National Comprehensive Cancer Network (NCCN), classificam clinicamente este tumor como uma variante do CEC devido ao seu curso agressivo e à alta tendência à recidiva e à ocorrência de metástases. Estudos retrospectivos sugerem que esta neoplasia represente de 1,2 a 2,7% de todos os carcinomas basocelulares. A maior parte encontra-se na cabeça e pescoço, especialmente no nariz e na área central da face. As metástases são uma ocorrência rara, embora seja mais frequente no subtipo basoescamoso do que nos outros. Não há nenhuma característica clínica específica que diferencie o subtipo basoescamoso de outros carcinomas basocelulares. O diagnóstico é geralmente feito após o exame anatomopatológico. A histologia mostra células periféricas sem paliçadas e com diferenciação intermediária entre as células basais e escamosas, com aumento do índice mitótico e do número de mitoses atípicas. Alguns autores acreditam que o carcinoma basoescamoso deva ser considerado como um tipo distinto de câncer de pele<sup>4,5,6,7,8</sup>.

Embora os carcinomas basocelulares sejam comumente tumores de crescimento lento que raramente emitem metástases, podem infiltrar o tecido adjacente em qualquer direção, processo este que muitas vezes não é perceptível clinicamente, levando à destruição tecidual extensa, comprometimento funcional, e desfiguração estética. Assim, o objetivo do tratamento é a erradicação completa do tumor. Para este fim, estes tumores devem ser avaliados quanto ao risco de recidiva local e ocorrência de metástases. Os principais fatores a serem considerados são<sup>7,8,9,10,11</sup>:

- 1) Qualquer lesão em locais anatômicos de alto risco (áreas da “máscara” da face,

também conhecidas como Zona H da face (Figura 7) incluindo região periocular, pálpebras, sobrancelha, nariz, região perioral, lábios (porção cutânea e vermelhão), mento, região mandibular, orelha externa, região pré-auricular e retroauricular, bem como mãos, pés e genitália externa);



**Figura 7: Zona H da face**

- 2) CBC > 1 cm de diâmetro em locais anatômicos de risco intermediário (região jugal, fronte, couro cabeludo, pescoço e regiões pré-tibiais);
- 3) CBC > 2 cm de diâmetro no tronco e nas extremidades (locais anatômicos de baixo risco);
- 4) Bordas mal definidas;
- 5) Padrões histológicos agressivos: esclerosante, micronodular, infiltrativo, basoescamoso;
- 6) Presença de envolvimento perineural;
- 7) CBC recorrente;
- 8) Lesões em locais anatômicos submetidos a radioterapia prévia, queimadura ou cicatrizes crônicas;

- 9) CBC em pacientes com menos de 40 anos;
- 10) Pacientes imunossuprimidos;
- 11) Associação com síndromes genéticas predisponentes;
- 12) Surgimento em úlceras crônicas, locais de inflamação;
- 13) CBC em pacientes com história de tumores com comportamento agressivo.

### **Carcinoma Espinocelular**

O carcinoma espinocelular (CEC) é o segundo câncer de pele não-melanoma mais frequente. Suas características epidemiológicas, bem como os fatores de risco associados ao seu surgimento são os mesmos associados ao surgimento de carcinomas basocelulares.<sup>12,13</sup>

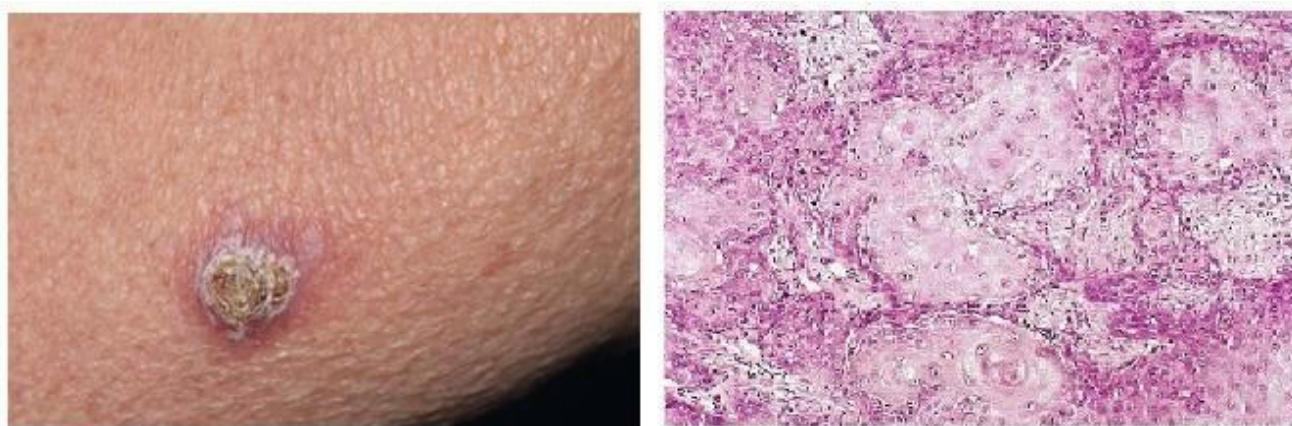
Ao contrário do CBC, o CEC apresenta uma lesão precursora, a ceratose actínica. O aspecto clínico de uma ceratose actínica pode ser sutil, com o aparecimento de uma superfície áspera na pele ou o surgimento de uma pápula de consistência mais endurecida (Figura 8). Uma mácula eritematosa pode estar presente sob a superfície áspera, embora às vezes apenas um pequeno eritema seja encontrado. Esta lesão varia de alguns milímetros a um ou mais centímetros de diâmetro. É encontrada mais frequentemente na pele exposta ao sol - cabeça, pescoço, tronco superior e extremidades, observada quase sempre na presença de outros danos causados pelo sol como as ríides, pigmentação mosqueada da pele e telangiectasias. O lábio inferior é comumente afetado, com atipias epidérmicas parciais, conhecidas como queilite actínica.<sup>12,13</sup>



**Figura 8: Ceratose actínica**

Ceratoses actínicas são caracterizadas histologicamente por queratinócitos atípicos com pleomorfismo nuclear e quantidades irregulares de citoplasma de coloração escura que preenchem o terço inferior da epiderme. Além disso, exibem acantose, hiperkeratose, e parakeratose. Folículos pilosos são frequentemente poupados.<sup>12,13</sup>

A apresentação mais comum do CEC invasor é de uma pápula ou nódulo eritematoso localizado sobre uma superfície áspera ou crosta (Figura 9.A). Características secundárias podem incluir ulceração e hiperpigmentação. Em exames histológicos, os carcinomas invasores são categorizados em diferenciados, pouco diferenciados, e indiferenciados.<sup>15</sup>



**Figura 9: Carcinoma Espinocelular A: Aspecto clínico  
B: Aspecto histológico**

O CEC apresenta padrão histológico no qual observam-se células da epiderme com padrão atípico de queratinização, cuja proliferação ocorre em profundidade, formando lóbulos isolados que invadem a derme. Os queratinócitos são geralmente vítreos, brilhantes, eosinofílicos, com nucléolos proeminentes. Observa-se também depósitos de queratina e células apoptóticas (Figura 9B). À medida que há a progressão para o carcinoma pouco diferenciado, o grau de diferenciação celular e a queratinização diminuem.<sup>13,15</sup>

Carcinomas espinocelulares indiferenciados são caracterizados por ninhos de células bizarras, mal diferenciadas, ou cordões de células fusiformes. Estas neoplasias apresentam alto risco de recorrência e metástase.<sup>13,15,</sup>

É possível observar células inflamatórias ao redor do carcinoma invasor bem como um estroma esclerótico e infiltração perineural. O padrão histológico é diferenciado ou pouco diferenciado. Mesmo os carcinomas *in situ* com acantólise podem ser considerados potencialmente agressivos<sup>16,17,18</sup>

O carcinoma espinocelular *in situ* – Doença de Bowen é um subtipo de carcinoma *in situ* clinicamente semelhante a uma ceratose actínica. É um tumor de crescimento lento, que surge na pele danificada pelo sol, em geral em indivíduos

idosos e é mais comum em homens.

Em cortes histológicos, não se observa a queratinização atípica das células epidérmicas, que muitas vezes preenchem toda a espessura da epiderme sobre uma ampla área com mais pleomorfismo nuclear, apoptose e número de mitoses. A queratinização celular individual está ausente ou é mínima. A epiderme pode ser hipertrófica ou atrófica.<sup>16,17,18</sup>

Este tipo de doença ocorre comumente em pele com folículos pilosos, e quando ocorre na glândula é conhecida como eritroplasia de Queyrat. Quando é encontrada histologicamente em lesões do tipo condiloma acuminado, é referida como papulose bowenoide.<sup>18</sup>

O carcinoma espinocelular-doença de Bowen pode tornar-se invasivo em até 5% dos pacientes e metástases são diagnosticadas em 13% a 20% destes pacientes. Ocorre tipicamente em homens idosos, localiza-se mais comumente na cabeça, no pescoço e em extremidades. Apresenta-se como um tumor ulcerado de crescimento rápido que ocorre sob uma mácula escamosa ou eritematosa de longa data. Nos cortes histológicos, vê-se na derme ilhas de células com aparência histopatológica semelhante ao encontrado no carcinoma *in situ*- Doença de Bowen. Alguma queratinização pode estar presente.<sup>18</sup>

O ceratoacantoma é um subtipo de carcinoma espinocelular. Pode apresentar-se como um nódulo eritematoso e geralmente tem uma aparência de nódulo ulcerado (Figura 10). Pode provocar dor e uma inflamação local em decorrência de seu rápido crescimento. Há casos de involução espontânea, porém também apresentam risco de disseminação com destruição local ou ocorrência de metástases. O exame histológico demonstra queratinócitos bem diferenciados, com citoplasma vítreo cercando um núcleo de detritos celulares cornificados. Outras

características histológicas podem incluir infiltrados linfocíticos e eosinofílicos, neutrofílicos, abscessos no tumor e fibras elásticas incorporadas em sua base.<sup>16,17,18</sup>



**Figura 10: Ceratoacantoma**

O carcinoma adenoide cutâneo é raro e geralmente ocorre em região de cabeça e pescoço de pacientes idosos. Histologicamente, exibe proliferações de ninhos bem diferenciados de células escamosas misturadas com áreas focais ou difusas de estruturas tubulares ou pseudoglandulares com células disceratóticas e acantolíticas no lúmen. Estes tumores têm alto risco de metastatização.<sup>18</sup>

O carcinoma espinocelular cutâneo de células fusiformes ocorre em áreas de pele com altos níveis de exposição ao sol ou terapia de radiação. São tumores agressivos com um alto risco metastático. São constituídos de células fusiformes atípicas dispostas em um redemoinho padrão, que pode se infiltrar na derme como células únicas sem ninho ou formação de cordão. Pode não haver conexão com a epiderme subjacente.<sup>16,17,18</sup>

O carcinoma de células desmoplásicas é mais frequente em regiões de cabeça e

pescoço de indivíduos idosos. É caracterizado histologicamente por cordões de células com fuso infiltrativo em um estroma denso e desmoplásico, que ocupa pelo menos 30% do volume do tumor.<sup>16,17,18</sup>

O American Joint Committee on Cancer (AJCC) preconiza o estadiamento dos cânceres de pele não-melanoma da cabeça e pescoço de acordo com a classificação (TNM).<sup>19</sup>

De acordo com essa classificação quanto ao tamanho da lesão tem-se: "TX" refere-se a nenhuma evidência identificável de tumor, "Tis"- carcinoma in situ; "T1" – tumor com menos de 2 cm no maior diâmetro; "T2" - tumor maior ou igual a 2 cm e menor que 4 cm em seu maior diâmetro; "T3"- tumor maior ou igual a 4 cm em seu maior diâmetro ou com erosão óssea menor ou com invasão perineural ou invasão profunda maior que 6 mm ; "T4a" –tumor com invasão na medula óssea ou na cortical; "T4b" tumor com invasão da base do crânio ou com envolvimento de forames da base

<sup>19</sup>

Esta classificação define como fatores de alto risco para recorrência a profundidade maior que 2 mm, Clark Nível IV ou maior, invasão perineural, localização em face e histologia pouco diferenciado ou indiferenciado.<sup>19</sup>

A diretriz NCCN para o tratamento câncer de pele não-melanoma reconhece os seguinte fatores prognósticos como importantes para designar tumores como alto risco para recidiva : localização anatômica de alto risco (Zona H principalmente), diâmetro (dependente da áreas anatômicas), bordas tumorais mal definidas, lesões recidivadas, radioterapia prévia ou inflamação crônica, imunossupressão, tumor de crescimento rápido, sintomas neurológicos, pouca diferenciação celular, subtipos histológicos de alto risco (adenoide/acantolítico, adenoescamoso, desmoplásico), nível ou espessura profunda de Clark, e presença de invasão perineural.<sup>20</sup>



Brantsch e colaboradores constataram que o fator prognóstico mais importante para a ocorrência de metástases foi a profundidade do tumor. Imunossupressão, localização na orelha e tumor com diâmetro > 2 cm também foram independentemente associados com risco de metástase. Desmoplasia e espessura do tumor foram fatores de risco para recidiva local.<sup>21</sup> Schmults e colaboradores encontraram que diâmetro do tumor > 2 cm, má diferenciação, profundidade de invasão além da gordura superficial, invasão perineural, localização na orelha, cabeça ou região anogenital contribuem para um pior prognóstico.<sup>18,21</sup>

Baseando-se em estudos prévios é possível definir os fatores de risco para a recorrência e metastatização destes tumores<sup>18</sup>. São eles:

### **Características clínicas da lesão**

- Qualquer CEC na Zona H locais de alto risco: face central, região periorbital, pálpebras, sobrancelha, nariz, região perioral, mento, mandíbula, orelha, e região temporal.
- Tumores > 1 cm de diâmetro em locais de risco intermediário: região jugal, região frontal, couro cabeludo e pescoço.
- Tumores > 2 cm de diâmetro em qualquer local
- Bordas mal definidas
- Tumores exibindo rápido crescimento
- Sintomas neurológicos
- Recidiva local após terapia primária

### **Características patológicas**

- Profundidade > 4 mm

- Padrão mal diferenciado
- Padrões histológicos agressivos: adenóide (acantolítico), desmoplásico, adenoescamoso, metaplásico e carcinoma invasivo da doença de Bowen
- Invasão perineural ou perivascular

### **Fatores do Hospedeiro**

- Sítio anatômico de radioterapia prévia
- Imunossupressão exógena (medicamentos)
- Imunossupressão endógena (desordem linfoproliferativa, HIV)
- Surgimento em cicatrizes ou feridas crônicas
- Surgimento em locais de inflamação crônica
- Propensão genética para carcinoma espinocelular: Xeroderma Pigmentoso

A avaliação de um paciente com CEC exige o questionamento sobre o surgimento da lesão, sobre o histórico médico do paciente e exame físico detalhado. Uma história deve ser obtida sobre as lesões de pele anteriores, história familiar de câncer de pele e outros cânceres, estimativa da exposição solar cumulativa ao longo da vida, exposição ao arsênico, ao tabaco, exposição ocupacional carcinogênica, radiação anterior e causas potenciais de imunossupressão.<sup>18,21</sup>

Um exame completo da pele é essencial visto que os indivíduos com um câncer de pele muitas vezes apresentam tumores de pele adicionais ou lesões de pele pré-cancerosas em outros locais, além de risco aumentado de desenvolver melanoma.

Deve-se sempre examinar a presença de linfonodos nestes pacientes. Se um linfonodo palpável estiver presente em um paciente com carcinoma espinocelular ou

linfonodos anormais forem encontrados por meio de exames de imagem, deve-se considerar a realização de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para análise citopatológica.<sup>22</sup>

São realizadas biópsia de pele de lesões suspeitas e estas deve incluir a derme profunda se a lesão for endurecida ou nodular.<sup>22</sup>

Fotografias ou imagens digitais são recomendadas para documentar a localização e a aparência das lesões, e deve haver um limiar baixo para obtenção de biópsias de pele em pacientes de alto risco.<sup>22</sup>

Os exames de imagem pré-operatórios devem ser obtidos caso haja suspeita de metástase, invasão óssea ou infiltração perineural. A sensibilidade do exame clínico para palpação de linfonodos é baixa, cerca de 72%. Esta sensibilidade aumenta para 91% quando a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) são realizados.<sup>18,22</sup>

Existe controvérsia sobre a escolha de exame radiológico. A tomografia computadorizada é usada para avaliar a presença de disseminação extracapsular, presença de necrose tecidual, invasão óssea e invasão de cartilagem. A ressonância magnética proporciona melhor visualização de planos teciduais e tumores neurotrópicos. A tomografia de emissão de pósitrons pode detectar metástases, especialmente em áreas de necrose, fibrose densa ou cicatrizes de radioterapia, enquanto tanto a tomografia quanto a ressonância magnética podem identificar a infiltração de tecido mole e erosão óssea.<sup>18,22</sup>

A mortalidade por CEC nos Estados Unidos não é exata pois o rastreamento de carcinomas de queratinócitos não é realizada pelo Programa de Vigilância Epidemiologia do Instituto Nacional do Câncer. No entanto existem algumas estimativas isoladas. Um estudo de coorte retrospectiva de 10 anos realizado em um

hospital acadêmico de Boston mostrou que pacientes com CEC tiveram uma incidência de 3,7% de metástases e risco de 2,1% de morte específica pela doença. Para CECs agressivos ou de alto risco estimou aproximadamente 8.000 casos de metástases nodais e 3.000 mortes a cada ano. Em 2011, a taxa de mortalidade por CEC na Austrália foi de 2 por 100.000 indivíduos.<sup>8 9</sup> Em 2012, nos Estados Unidos, um estudo de Karia e cols.<sup>10</sup> sugeriu que 5604 a 12.572 pessoas com Carcinoma Espinocelular desenvolveram metástases nodais e 3932 a 8791 pessoas morreram em decorrência desta neoplasia nos Estados Unidos naquele ano. A incidência de CEC foi maior no sul e no centro dos Estados Unidos, onde a mortalidade estimada se aproxima da dos carcinomas renais e orofaríngeos e melanoma <sup>22</sup>.

Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimavam 165.580 casos novos de tumores de pele não melanoma para o ano de 2018, sendo 85.170 homens e 80.140 mulheres. Em 2015, o Brasil registrou 1.958 mortes, sendo 1.137 homens e 821 mulheres<sup>23</sup>.

Não resta dúvidas de que se trata de uma neoplasia com importância em termos de saúde pública.

### **Tratamento Cirúrgico**

Ao escolher uma terapia para os carcinomas de queratinócitos objetiva-se a erradicação completa do tumor a fim de minimizar o risco de recorrência e metástase, restaurar a função normal após o tratamento e fornecer o melhor resultado estético possível. A preservação máxima do tecido normal torna-se primordial quando grandes defeitos cirúrgicos comprometem a função normal ou produzem desfiguração. A taxa de cura, no entanto, continua a ser o principal fator de escolha para a terapia.<sup>22</sup>

A escolha da terapia deve ser avaliada individualmente em todos os pacientes. Fatores adicionais que devem ser considerados e incluem a condição médica geral do paciente, as circunstâncias psicossociais, como a capacidade de retornar para tratamento adicional e se o tumor está em um local cosmeticamente sensível. O custo é outro fator importante na escolha adequada do tratamento.<sup>22,23</sup>

O tratamento padrão-ouro para os carcinomas de queratinócitos é a excisão cirúrgica da lesão com margens de segurança. Tal procedimento pode ser realizado de forma convencional ou por meio de cirurgias microscopicamente controladas<sup>22,23</sup>.

Uma das justificativas para a realização das cirurgias microscopicamente controladas é a extensão subclínica presente em carcinomas de queratinócitos. Trata-se do acometimento tumoral mais amplo do que se pode notar a olho nu. Ou seja, tem-se uma extensão tumoral maior que aquela vista durante o exame físico e até mesmo durante a exérese da lesão. Em alguns sítios anatômicos, a retirada com as margens pré-definidas preconizadas pode levar à remoção desnecessária de tecido sadio, tanto lateral quanto profundamente – podendo ocasionar defeito cirúrgico maior do que o necessário, com prejuízo estético e funcional, e de reconstrução mais complexa. A utilização de cirurgias microscopicamente controladas promove tratamento individualizado para cada tumor aumentando a precisão da identificação de sua extensão subclínica, o que evitaria tanto a retirada desnecessária de tecido quanto a remoção incompleta da lesão.

Batra e Kelley definiram a presença de extensão subclínica quando três ou mais estágios de ressecção do tumor eram necessários na cirurgia micrográfica de Mohs. Hoorens et al. analisaram quais características estavam associadas a uma maior extensão subclínica tumoral e observou que os CBCs do subtipo esclerosante e aqueles com mais de um subtipo histológico na mesma lâmina apresentaram um

risco maior de apresentar extensão subclínica. Localização tumoral em área H da face não foi considerada um fator de risco para a extensão subclínica. Tumores recidivados apresentaram mais risco de extensão subclínica do que tumores primários no estudo destes autores<sup>24</sup>.

A excisão cirúrgica convencional é curativa em cerca de 95% dos casos. Tradicionalmente, uma margem de aparência normal da pele de dimensão pré-definida é removida como uma "margem clínica", juntamente com o tumor visível. Espécimes de tecido extraídos são enviados ao serviço de patologia para avaliação da margem. Tal técnica é a mais utilizada visto que, ao contrário das cirurgias microscopicamente controladas, não demandam a utilização de equipamentos específicos para a sua utilização, bem como não demandam qualificação adicional à equipe responsável pela sua realização. Todavia sua principal desvantagem é o resultado tardio da presença ou não de comprometimento tumoral nas margens excisadas, o que faz com que o paciente seja submetido a novos procedimentos cirúrgicos em caso de comprometimento de margens. Além disso, a realização de cirurgias reconstrutoras em um mesmo tempo cirúrgico da exérese da lesão fica prejudicada pela incerteza do tratamento efetivo.<sup>23</sup>

As diretrizes preconizadas pelo NCCN se baseiam no trabalho de Zitelli e colaboradores. Sua análise indicou que a excisão de CBCs ou CECs com menos de 2 cm em seu maior diâmetro e clinicamente bem circunscritos com margens clínicas de 4 mm deve resultar em remoção completa (com um intervalo de confiança de 95%). Qualquer borda periférica de um CEC com eritema deve ser incluída, supondo-se que ainda seja lesão tumoral. Em decorrência desta preocupação com a presença de bordas mal delimitadas e a obtenção de remoção completa da lesão, as margens clínicas foram expandidas para os CECs; preconizam-se margens de 4 a 6

mm para todos os carcinomas espinocelulares<sup>20</sup>.

As indicações para essa abordagem também foram expandidas para incluir a reexcisão de CBCs e CECs primários de baixo risco localizados no tronco e nas extremidades, excluindo região pretibial, mãos, pés, unhas e tornozelo (zona L), caso margens positivas forem obtidas após a excisão inicial com avaliação de margem pós-operatória.

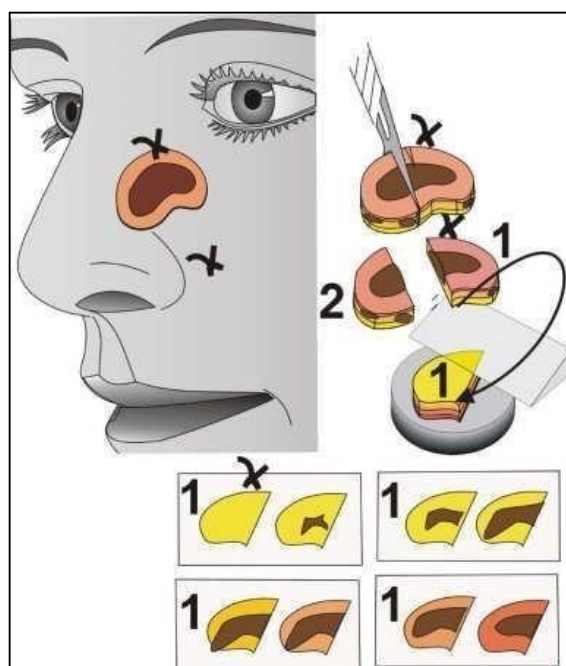
As modalidades de cirurgias microscopicamente controladas visam a assegurar a exérese completa da lesão, com confirmação histológica intraoperatória da ausência de malignidade em margens, preservando ao máximo os tecidos adjacentes.

Em alguns casos, a extensão da neoplasia cutânea é subclínica, o que implica em realização de margens insuficientes, com necessidade de abordagens seriadas para a realização do tratamento completo da neoplasia.<sup>22,23</sup>

Dentre as técnicas cirúrgicas de cirurgias controladas microscopicamente citamos os métodos de avaliação histológica horizontal e vertical, a técnica de histologia 3D e a cirurgia micrográfica de Mohs (CMM).

Na cirurgia com avaliação de margens com técnica de corte horizontal (Figura 11) o tecido é removido como uma forma cilíndrica, de modo que as margens se encontram perpendiculares à superfície. O processamento dos tecidos é realizado em um criostato que permite a avaliação sequencial todo o tumor. Através desta avaliação histológica em seções sequenciais, desde a base do tumor até epiderme, pode-se avaliar o crescimento tridimensional de todo o tumor. Para tumores de diâmetros maiores que não cabem na lâmina do criostato, o tecido pode ser dividido em blocos individuais e identificados topograficamente. Este método é adequado para tumores epiteliais, principalmente para carcinomas basocelulares

recidivados.<sup>23,24,25,26,27</sup>



**Figura 11: Técnica Horizontal**

Em todas as técnicas histológicas 3-D o tumor é removido em bloco. A incisão é feita perpendicularmente à superfície da pele, o que auxilia no fechamento da ferida operatória

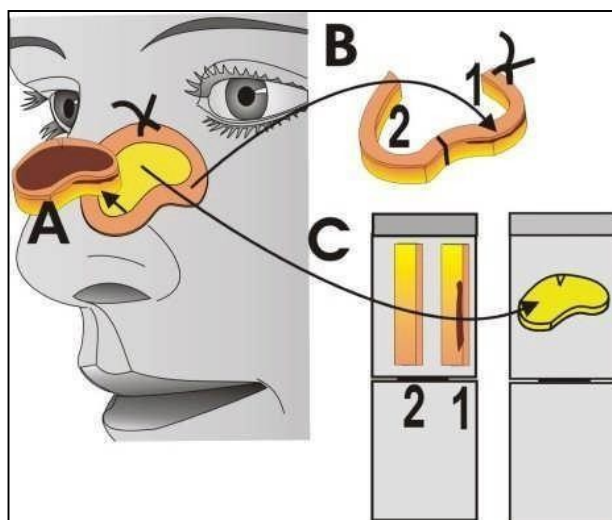
Na técnica de La Galette (Figura 12), após a remoção em bloco do tumor, um re-excisão é feita a partir das bordas para a obtenção das margens laterais, bem como realiza-se uma excisão de toda a profundidade da ferida operatória, obtendo assim a margem profunda.

No intraoperatório, marca-se uma linha, geralmente às 12 horas (ponto cranial mais central) para orientação das demais margens. As margens laterais do tumor, bem como a margem profunda são enviadas ao laboratório de patologia ou avaliadas pelo próprio cirurgião.

Para pequenas excisões (até 2 cm de diâmetro) as margens laterais e a



margem profunda podem ser cortadas e niveladas. A marcação com tinta facilita a orientação das margens, bem como sua avaliação<sup>23,24,25,26,27</sup>.



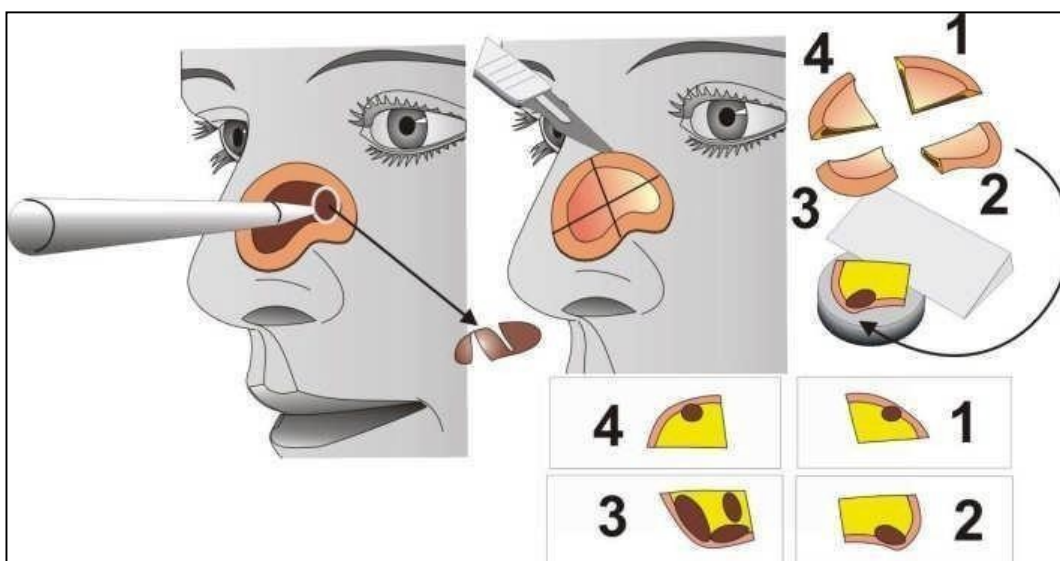
**Figura 12: Técnica La Gallette**

A cirurgia micrográfica de Mohs consiste na remoção cirúrgica de uma quantidade mínima de tecido, por meio do mapeamento preciso de toda a margem cirúrgica, a fim de realizar a exérese de toda a lesão tumoral com preservação máxima de pele saudável.

A maioria dos procedimentos é realizada com anestesia local, porém a escolha da anestesia depende do tamanho da lesão, da sua localização, do tempo estimado de cirurgia, bem como das comorbidades do paciente e da necessidade ou não de reconstrução em um mesmo tempo cirúrgico.<sup>23,24,25,26,27</sup>

Realiza-se a exérese da lesão tumoral visível. Após esta primeira etapa uma camada de tecido aparentemente saudável é retirada em toda a extensão da ferida operatória, configurando a primeira margem cirúrgica. É realizado o mapeamento tanto da margem retirada quanto do sítio cirúrgico para que o cirurgião possa identificar quais locais deverá ou não abordar após a avaliação microscópica da

margem retirada (Figura 13) <sup>23,24,25,26,27</sup>.



**Figura 13: Técnica de Mohs**

A margem a ser avaliada é corada com tinta e transposta para o criostato. Toda a porção horizontal do tecido é congelada, seccionada e corada, permitindo a visualização de todas as margens laterais e profundidade das mesmas de acordo com uma orientação espacial precisa.

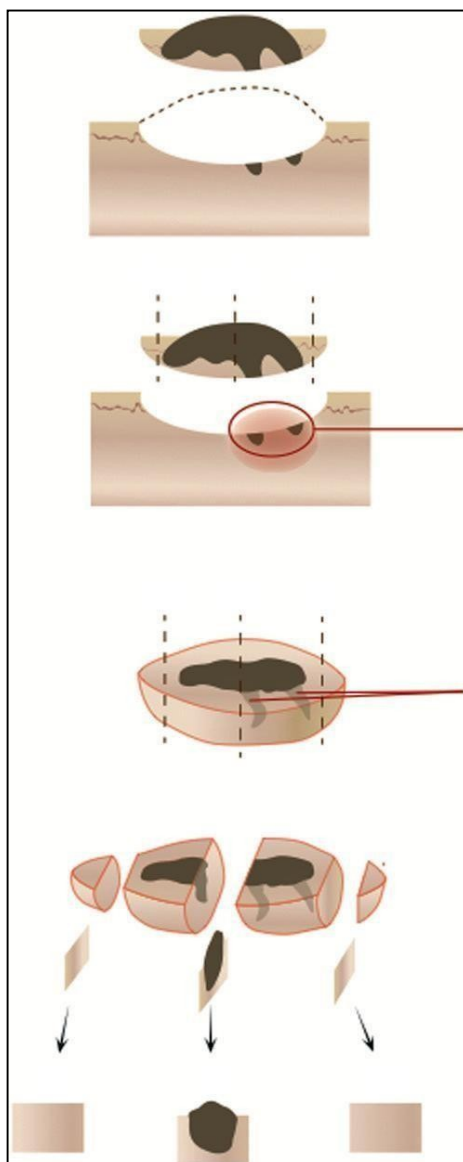
Ao examinar microscopicamente toda a extensão e profundidade das margens o cirurgião observa a presença ou não de células tumorais no tecido estudado. Uma vez que não há a presença de células tumorais na margem excisada, o procedimento cirúrgico pode ser finalizado, seja com fechamento primário, fechamento por segunda intenção ou por meio da realização de uma cirurgia reconstrutora, a depender do caso clínico em questão.

Caso haja a presença de células tumorais na margem cirúrgica examinada, uma margem cirúrgica subsequente é retirada e avaliada. Tal procedimento é repetido até que não haja mais células tumorais na amostra

analisada.<sup>23,24,25,26,27</sup>

A principal diferença entre as cirurgias com congelação e avaliação intraoperatória de margens e a excisão com margem cirúrgica é o congelamento fresco com a técnica em que são realizados cortes “em face” permitindo a análise completa de toda a margem. A técnica de avaliação histológica convencional usa a técnica de “breadloafing” (Figura 14) na qual o tecido é seccionado de forma vertical em vários intervalos. A quantidade de tecido visualizado depende do número de seções lidas. Tipicamente, menos de 1% a 2% do perímetro da margem é avaliado, a depender dos intervalos entre os cortes. Resultados falso-negativos ocorrerão se os intervalos das seções perderem extensões de tumor, que pode penetrar entre as seções amostradas. As diretrizes do NCCN para o tratamento de carcinomas de queratinócitos de alto risco recomendam a excisão com avaliação histológica intraoperatória das margens da lesão tumoral para garantir a avaliação completa e circunferencial da margem profunda a fim de se obter uma alta taxa de cura.<sup>20</sup>

As indicações apropriadas da cirurgia micrográfica de Mohs foram avaliadas em conjunto pela Sociedade Americana de Cirurgia Dermatológica, Academia Americana de Dermatologia, o Colégio de Cirurgia de Mohs e a Sociedade Americana para a cirurgia de Mohs em um painel contendo 69 cenários com casos clínicos de carcinomas basocelulares e 143 cenários para carcinomas espinocelulares e votados quanto à adequação do uso da técnica. Os médicos que classificaram os cenários incluíam não só dermatologistas que realizam cirurgia de Mohs, mas principalmente dermatologistas que não executam esta cirurgia. Os cenários foram classificados como adequados (A), Incertos (U) ou inadequados (I)<sup>9</sup>.



**Figura 14: Técnica de “Breadloafing”**

Dentro dos 69 cenários elaborados contendo casos de carcinoma basocelular, 53 (76,81%) foram considerados apropriados, 6 (8,70%) incertos e 10 (14,49%) inadequados, com consenso alcançado para todas as indicações. Todos os cenários de carcinoma basocelular incluindo os casos de recorrência tumoral, tumores primários, padrão agressivo, nodular primário e primário superficial foram

classificados como apropriados nas áreas H e M independentemente do tamanho do tumor ou tipo de paciente (com exceção do CBC superficial primário de 0,5 cm ou menor na área M para pacientes saudáveis, o que recebeu uma classificação de incerto). CBC superficial recorrente, CBC nodular primário medindo 1 cm ou menos em indivíduos saudáveis, CBC nodular com 0,5 cm ou menos em pacientes imunocomprometidos e CBC superficiais primários de qualquer tamanho em pacientes saudáveis, ou 1 cm ou menos em pacientes imunocomprometidos foram considerados impróprios para o uso cirurgia micrográfica de Mohs (Tabela 1).

CENÁRIO CLÍNICO	HISTOLOGIA	ÁREA H	ÁREA M	ÁREA L
-----------------	------------	--------	--------	--------

**A .CBC recidivado de qualquer tamanho , ou margem comprometida em ressecção recente ( pacientes saudáveis ou imunocomprometidos)**

1.	Agressivo	A	A	A
2.	Nodular	A	A	A
3.	Superficial	A	A	I

CENÁRIO CLÍNICO	TAMANHO (CM)	ÁREA H	ÁREA M	ÁREA L
-----------------	--------------	--------	--------	--------

**B. CBC primário de subtipo agressivo (paciente saudáveis e imunossuprimidos)**

4.	≤ 0.5	A	A	U
5.	0.6-1	A	A	A
6.	1.1-2	A	A	A
7.	>2	A	A	A

**C.CBC nodular primário ( pacientes saudáveis)**

8.	≤ 0.5	A	A	I
9.	0.6-1	A	A	I
10.	1.1-2	A	A	U
11.	>2	A	A	A

**D.CBC nodular primário ( pacientes imunocomprometidos)**

12.	≤ 0.5	A	A	I
13.	0.6-1	A	A	U
14.	1.1-2	A	A	A
15.	>2	A	A	A

**E.CBC superficial primário ( pacientes saudáveis)**

16.	≤ 0.5	A	U	I
17.	0.6-1	A	A	I
18.	1.1-2	A	A	I
19.	>2	A	A	I

**F.CBC superficial primário ( pacientes imunocomprometidos)**

20.	≤ 0.5	A	A	I
21.	0.6-1	A	A	I
22.	1.1-2	A	A	U
23.	>2	A	A	U

**Tabela 1: Cenários clínicos de CBCs e suas respectivas indicações para a realização da Cirurgia de Mohs. A- conduta considerada adequada; U- conduta considerada incerta ; I- conduta considerada inadequada**

Além disso, quando localizado no tronco e extremidades (área L) CBC agressivo primário de 0,5 cm ou menor, CBC nodular primário medindo de 1,1 a 2 cm em doentes saudáveis e 0,6 a 1 cm em pacientes imunocomprometidos, juntamente com CBC superficial maior que 1 cm em pacientes imunocomprometidos foram todos considerados incertos.<sup>9</sup>

O Guideline brasileiro indica a realização de cirurgia Micrográfica de Mohs para CBCs recidivados, para os subtipos esclerodermiforme, infiltrativo, micronodular e basoescamoso, tumores maiores que 2 cm de diâmetro e localização na zona H.

Sabe-se que a melhor chance de cura de para o carcinoma espinocelular está no tratamento de lesões iniciais. As opções de tratamento são menos bem- sucedidas para tumores profundos e recidivados. Uma vez que o carcinoma espinocelular tenha recidivado, o risco de disseminação para linfonodos regionais e

metástases à distância aumenta significativamente, de 25% para 45% em áreas de alto risco. Os tumores de alto risco requerem tratamento com cirurgia micrográfica de Mohs (CMM), que oferece controle completo das margens circunferencial e profunda. Os carcinomas de baixo risco têm alta taxa de cura quando tratados com excisão e análise patológica pós-operatória (“excisão cirúrgica padrão”), com eletrodissecação, curetagem e criocirurgia. Da mesma forma para carcinomas espinocelulares *in situ* pequenos em áreas de baixo risco, sem características patológicas de alto risco, as modalidades “não-Mohs” são geralmente opções aceitáveis de tratamento. Com o estudo de 143 cenários com carcinomas espinocelulares concluiu-se que a CMM é apropriada para carcinomas espinocelulares nas áreas de alto risco que incluem a área central da face, pálpebras, cantos dos olhos, sobrancelhas, nariz, lábios, mento, orelhas, áreas periauriculares, temporais, mãos, pés, tornozelos, dedos, genitália, região perianal, mamilos /aréola e membranas mucosas, para carcinomas em áreas de risco intermediário, incluindo regiões jugal e frontal, couro cabeludo, região maxilar, pescoço e região pré tibial e para tumores em áreas de risco com diâmetros > 2 cm em pacientes saudáveis e >1 cm em pacientes imunocomprometidos, para carcinomas que estão presentes em áreas de inflamação, osteomielite, radiação prévia ou cicatriz, localmente recorrente e incompletamente excisada e aqueles que se desenvolvem em pacientes imunossuprimidos ou em pacientes com síndromes genéticas que predisõem à ocorrência de neoplasias cutâneas<sup>18</sup>. Segue a tabela demonstrando os cenários clínicos e suas respectivas condutas ( Tabela 2).

CENÁRIO CLÍNICO	HISTOLOGIA	ÁREA H	ÁREA M	ÁREA L
-----------------	------------	--------	--------	--------

**A . CEC recidivado de qualquer tamanho ou com margem comprometida( pacientes saudáveis ou imunocomprometidos)**

24.	Agressivo	A	A	A
25.	Verrucoso	A		
26.	Ceratoacanto ma (CA);exceto face	A	A	A
27.	In situ/ Bowen	A		U
28.	CA com CEC in situ; CA Bowenoide CEC in situ CA	I	I	I
29.	Ausência de características histológicas de agressividade < 2 mm de invasão profunda Clark ≤ III	A	A	A

CENÁRIO CLÍNICO	TAMANHO (CM)	ÁREA H	ÁREA M	ÁREA L
-----------------	--------------	--------	--------	--------

**B. CEC primário de subtipo agressivo (paciente saudáveis)**

30.	≤ 0.5	A	A	A
31.	0.6-1	A	A	A
32.	1.1-2	A	A	A
33.	>2	A	A	A

**C. CEC primário de subtipo agressivo (paciente imunocomprometidos)**

34.	≤ 0.5	A	A	A
35.	0.6-1	A	A	A
36.	1.1-2	A	A	A
37.	>2	A	A	A



**D.CEC primário; ausência de características histológicas de agressividade, ≤ 2mm de profundidade sem outras características definidoras, Clark ≤ III ( pacientes saudáveis)**

38.	≤ 0.5	A	A	I
39.	0.6-1	A	A	I
40.	1.1-2	A	A	U
41.	>2	A	A	A

**E. CEC primário; ausência de características histológicas de agressividade, ≤ 2mm de profundidade sem outras características definidoras, Clark ≤ III ( pacientes imunocomprometidos)**

42.	≤ 0.5	A	A	U
43.	0.6-1	A	A	U
44.	1.1-2	A	A	A
45.	>2	A	A	A

**F.CEC verrucoso primário ( pacientes saudáveis ou imunocomprometidos)**

46.	≤ 0.5	A		
47.	0.6-1	A		
48.	1.1-2	A		
49.	>2	A		

**G.CEC primário subtipo Ceratoacantoma, exceto zona central da face( pacientes saudáveis)**

50.	≤ 0.5	A	A	I
51.	0.6-1	A	A	I
52.	1.1-2	A	A	A
53.	>2	A	A	A

**H.CEC primário subtipo Ceratoacantoma, exceto zona central da face( pacientes imunocomprometidos)**

54.	≤ 0.5	A	A	U
55.	0.6-1	A	A	A
56.	1.1-2	A	A	A
57.	>2	A	A	A

**I.CEC in situ primário/ Doença de Bowen ( pacientes saudáveis)**

58.	≤ 0.5	A	A	I
59.	0.6-1	A	A	I
60.	1.1-2	A	A	U
61.	>2	A	A	A

**J.CEC in situ primário/ Doença de Bowen ( pacientes imunocomprometidos)**

62.	≤ 0.5	A	A	I
63.	0.6-1	A	A	U
64.	1.1-2	A	A	A
65.	>2	A	A	A

**K. Ceratoacantoma com CEC in situ; Ceratoacantoma Bowenoide; CEC in situ( pacientes saudáveis)**

66.	≤ 0.5	I	I	I
67.	0.6-1	I	I	I
68.	1.1-2	I	I	I
69.	>2	I	I	I

**L. Ceratoacantoma com CEC in situ; Ceratoacantoma Bowenoide; CEC in situ; (pacientes imunocomprometidos)**

70.	≤ 0.5	I	I	I
71.	0.6-1	I	I	I
72.	1.1-2	I	I	I
73.	>2	I	I	I

**Tabela 2: Cenários clínicos de CECs e suas respectivas indicações para a realização da Cirurgia de Mohs. A- conduta considerada adequada; U- conduta considerada incerta ; I- conduta considerada inadequada**

De acordo com as diretrizes brasileiras, a cirurgia micrográfica de Mohs é indicada para o tratamento de CEC recorrente, tumores com características histológicas que sugerem agressividade tumoral, tumores > de 2 cm, na presença de invasão perineural e lesões localizadas no lábio.

A CMM é também indicada quando as seguintes características histológicas estão presentes no carcinoma espinocelular: (1) profundidade de 2 mm ou maior , Nível de Clark IV ou V, (2) tumores pouco diferenciados ou indiferenciados, (3) subtipos adenoide, pagetoide, basoescamoso, linfoepitelial, adenoescamoso (produtor de mucina), desmoplásico, esclerosante, infiltrante, sarcomatoide e

fusiforme e (4) aqueles com invasão perineural ou vascular<sup>18</sup>

Os dados do estudo de Rowe demonstram que a cirurgia com avaliação de margens por biópsia intraoperatória de congelação fornece as maiores taxas de cura para ambos os carcinomas, primários e recidivados. As taxas de recorrência locais em 5 anos relatadas para carcinomas primários foram de 7,9% para modalidades de tratamento cirúrgico sem biópsia intraoperatória de congelação e 3,1% para tumores tratados por meio da técnica utilizando a biópsia de congelação intraoperatória.<sup>18</sup>

Para carcinoma primário do lábio, as taxas de recidiva em 5 anos foram de 10,5% para as modalidades sem biópsia com congelação e 2,3% para cirurgia que utilizaram congelação intraoperatória. Para carcinoma primário da orelha, as taxas de recorrência em 5 anos foram de 18,7% para as primeiras modalidades e 5,3% para as segundas. A excisão cirúrgica de carcinomas espinocelulares recidivados localmente apresentou taxa de recorrência em 5 anos de 23,3% para tratamentos sem congelação intraoperatória comparado com 10,0% para lesões tratadas com cirurgia com biópsia de congelação.<sup>18</sup>

Esta modalidade cirúrgica é um procedimento considerado seguro. Em um estudo com 3.937 pacientes submetidos à cirurgia de Mohs, a única complicação cirúrgica séria foi a hemorragia gastrointestinal devido ao uso de naproxeno prescrito no pós-operatório, um problema não relacionado ao procedimento cirúrgico em si. A taxa de complicação geral foi de 1,64% em um estudo prospectivo de 1.358 casos de CMM. A maioria das complicações cirúrgicas envolvidas foram relacionadas a dificuldades no processo de hemostasia durante o intraoperatório e nenhuma foi significativa o suficiente para envolver a assistência de outro especialista ou para necessitar de hospitalização do paciente.<sup>18</sup>

Cirurgia micrográfica de Mohs tem as maiores taxas de cura para carcinomas

espinocelulares primários e recorrentes. Para tumores localmente recidivados, a taxa de cura em 5 anos para cirurgia de Mohs é de 90,0% comparado com 76,7% para exérese cirúrgica simples. Devido ao fato de a cirurgia com avaliação de margens por biópsia intraoperatória de congelação resultar de uma exérese mais precisa da área com acometimento tumoral, tende a ser uma técnica com maior preservação de tecidos, observa-se uma minimização do comprometimento estético e funcional. Além disso, essa técnica propicia a realização no mesmo tempo cirúrgico da exérese do tumor e da cirurgia reconstrutora, em muitos casos com anestesia local.<sup>18</sup>

Os benefícios das cirurgias microscopicamente controladas são descritos por diversos estudos, todavia, ainda não há um consenso universal sobre quais são as indicações precisas para este tipo de cirurgia e qual a real superioridade desta técnica a longo prazo, visto que até o momento os benefícios que justificam a adoção desta técnica são decorrentes de estudos com baixa significância na literatura, com grande parte das diretrizes e guidelines existentes para a indicação destas cirurgias baseados em opiniões de especialistas, bem como de sua experiência clínica. Até onde pudemos observar na literatura, não existe um protocolo elaborado por Cirurgiões Plásticos, e que, na maioria das vezes, são os responsáveis pelo tratamento de casos mais complexos, com tumores de grande volume e/ou cujo tratamento envolve reconstruções complexas.

Outro questionamento realizado é acerca da custo-efetividade das cirurgias microscopicamente controladas. Em um estudo prospectivo publicado em 2006 por Brigitte e colaboradores, os custos da cirurgia micrográfica de Mohs foram comparados com os custos da exérese convencional para carcinomas espinocelulares com diâmetro superior a 1cm, carcinomas localizados em área H da face e carcinomas de subtipo histológico agressivo. Os resultados da análise

demonstraram que os custos da CMM foram significativamente maiores, principalmente devido ao tempo de cirurgia mais prolongado e aos custos mais altos do exame patológico. Mais análises detalhadas revelaram que essa diferença de custo persistiu, independentemente do subtipo histológico e localização.

Um estudo prospectivo randomizado e controlado comparou a cirurgia de Mohs com a excisão cirúrgica convencional para carcinomas basocelulares primários e recidivados na face por um período de cinco anos e avaliou a custo efetividade de ambas as técnicas cirúrgicas. Foram calculadas as efetividades de ambas as técnicas, bem como calculados os gastos de cada técnica para os dois grupos de tumores estudados.

Em relação aos CBCs primários observou-se um custo muito superior ao realizar a cirurgia de Mohs ao invés da excisão convencional, ao passo que a efetividade de ambos os tratamentos foi praticamente a mesma ao longo dos cinco anos de acompanhamento. Dessa forma a cirurgia de Mohs não apresentou um bom custo benefício para o tratamento de CBCs primários.

Todavia, ao avaliar os mesmos parâmetros para os CBCs recidivados, os autores concluíram que a maior efetividade da cirurgia de Mohs para estes tumores fazia com que seu elevado custo valesse a pena, visto que ao somar os menores custos da excisão convencional com os maiores índices de recidiva ao longo de cinco anos, o valor final era praticamente o mesmo da cirurgia de Mohs. Sendo assim, concluíram que a CMM apresenta um bom custo benefício para CBCs recidivados em face<sup>47</sup>.

Ao analisar o cenário do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital de Clínicas da Unicamp, observa-se que o Ambulatório de Neoplasias Cutâneas, em se tratando de um ambulatório de referência em Hospital Terciário, tem proporção significativa

de casos de maior complexidade envolvendo por exemplo lesões recidivadas, com tratamentos insuficientes ou malsucedidos realizados em outras unidades de saúde, sítios anatômicos acometidos que exigem reconstrução complexa e pacientes imunossuprimidos. Assim, tem-se com frequência casos que beneficiar-se-iam potencialmente com o emprego do tratamento com excisão cirúrgica e avaliação de margens profundas e laterais por biópsia intraoperatória de congelação do ponto de vista de otimização do número de procedimentos cirúrgicos realizados bem como de melhor controle oncológico a longo prazo.

## **OBJETIVO**

Desenvolvimento de protocolos institucionais para a indicação e execução de excisão de carcinomas de queratinócitos com avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelação a serem utilizados no Ambulatório de Neoplasias Cutâneas da Área de Cirurgia Plástica do Hospital de Clínicas da Unicamp

## MÉTODO

Por meio de revisão da literatura existente acerca das indicações e efetividade do tratamento dos cânceres de pele não-melanoma por meio de excisão cirúrgica e avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelação foram definidos os critérios que nortearam a indicação desta técnica bem como as rotinas de marcação, execução e fluxo de realização dos procedimentos. Foram utilizados critérios tanto da lesão (características clínicas e histopatológicas) quanto do paciente em termos de história clínica e antecedentes pessoais para a definição da indicação e execução da técnica.

Os protocolos elaborados utilizando os critérios selecionados foram comparados aos guidelines existentes e aplicados juntamente com os mesmos a uma amostra de pacientes do Ambulatório de Neoplasias Cutâneas previamente estudada<sup>47</sup> para análises de sensibilidade e especificidade. O protocolo do estudo foi aprovado no comitê de ética com número 06801418000005404.

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas (média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo, frequência e porcentagem). A comparação entre os critérios foi realizada através de *Generalized Estimating Equations*. A associação dos protocolos com a recidiva e margem cirúrgica foi avaliada através dos testes Qui-Quadrado ou teste exato de Fisher. Os fatores associados à margem cirúrgica foram estudados através de Regressão Logística, nos modelos múltiplos o *stepwise* foi usado para selecionar as variáveis. O nível de significância adotado foi de 5%.



## RESULTADOS

### Avaliação inicial

Os pacientes atendidos no Ambulatório de Neoplasias Cutâneas do Serviço de Cirurgia Plástica do HC Unicamp que apresentam lesão com alta suspeição para carcinoma de queratinócitos são submetidos a uma biópsia incisional desta lesão para confirmação diagnóstica e definição da linhagem tumoral, desde que haja pelo menos uma das características abaixo:

- lesão de diâmetro  $\geq 2$  cm em Zona L
- lesão de diâmetro  $\geq 1$  cm em Zona M
- localização em Zona H
- área previamente irradiada
- paciente imunossuprimido
- paciente com síndrome genética que predispõe ocorrência de neoplasias cutâneas
- lesão em locais de tumores prévios ou em locais com cicatrizes prévias
- sintomas neurológicos periféricos na topografia onde encontra-se a lesão

### Elaboração dos protocolos

Foram elaborados três protocolos para o manejo de carcinomas basocelulares que se baseiam nos critérios de risco para a ocorrência de recidiva local elencados pelo guideline da National Comprehensive Cancer Network. A principal diferença entre eles foi o peso atribuído à localização das lesões em áreas anatômicas de alto risco de recidiva (Zona H) e em áreas de maior importância

estética e complexidade de reconstrução, como pálpebras, nariz e pavilhões auriculares, em que a preservação tecidual se torna mais premente. Foram também levados em conta os resultados do único estudo prospectivo randomizado comparando o tratamento dos CBCs com excisão cirúrgica convencional com margens e cirurgia de Mohs<sup>46,47</sup> que reforça a indicação para o tratamento das lesões recidivadas.

Assim, os protocolos elaborados preveem a indicação do tratamento utilizando a excisão com avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelação segundo critérios maiores (cuja presença isolada já constitui indicação) ou menores (que exigem combinação de pelo menos 2 características).

O **protocolo 1** divide a zona H por critérios anatômicos de complexidade de reconstrução / importância estética (retira áreas como zona temporal, mento, pré e retroauricular):

- 1) Lesões recidivadas, independentemente da localização e tamanho;
- 2) Lesões em orelhas, nariz, pálpebras, lábios, independentemente do tamanho;
- 3) Combinação de pelo menos duas das características abaixo:
  - lesão de diâmetro  $\geq 2$  cm em Zona L
  - lesão de diâmetro  $\geq 1$  cm em Zona M não facial (couro cabeludo, pescoço e região pré-tibial)
  - localização em face, em outras áreas que não sejam as citadas no item 2
  - subtipo histológico agressivo: infiltrativo, esclerosante/esclerodermiforme, micronodular
  - área previamente irradiada
  - paciente imunossuprimido

- paciente com síndrome genética que predispõe ocorrência de neoplasias cutâneas

- invasão perineural, vascular ou linfática

O **protocolo 2** mantém a zona H como critério independente:

- 1) Lesões recidivadas, independentemente da localização e tamanho;

- 2) Lesões em Zona H;

- 3) Combinação de pelo menos duas das características abaixo:

- lesão de diâmetro  $\geq 2$  cm em Zona L

- lesão de diâmetro  $\geq 1$  cm em Zona M

- subtipo histológico agressivo: infiltrativo, esclerosante/esclerodermiforme, micronodular

- área previamente irradiada

- paciente imunossuprimido

- paciente com síndrome genética que predispõe ocorrência de neoplasias cutâneas

- invasão perineural, vascular ou linfática

O **protocolo 3** mantém apenas as lesões recidivadas como critério maior:

- 1) Lesões recidivadas, independentemente da localização e tamanho;

- 2) Combinação de pelo menos duas das características abaixo:

- lesão de diâmetro  $\geq 2$  cm em Zona L

- lesão de diâmetro  $\geq 1$  cm em Zona M

- localização em Zona H

- subtipo histológico agressivo: infiltrativo, esclerosante/esclerodermiforme,

micronodular

-área previamente irradiada

-paciente imunossuprimido

-paciente com síndrome genética que predispõe ocorrência de neoplasias cutâneas

-invasão perineural, vascular ou linfática

Cada protocolo foi aplicado à amostra de estudo retrospectivo realizado previamente, constituída de pacientes com diagnóstico de carcinomas de queratinócitos operados pela equipe da Área de Cirurgia Plástica do HC-UNICAMP entre os anos de 2007 a 2010<sup>47</sup>.

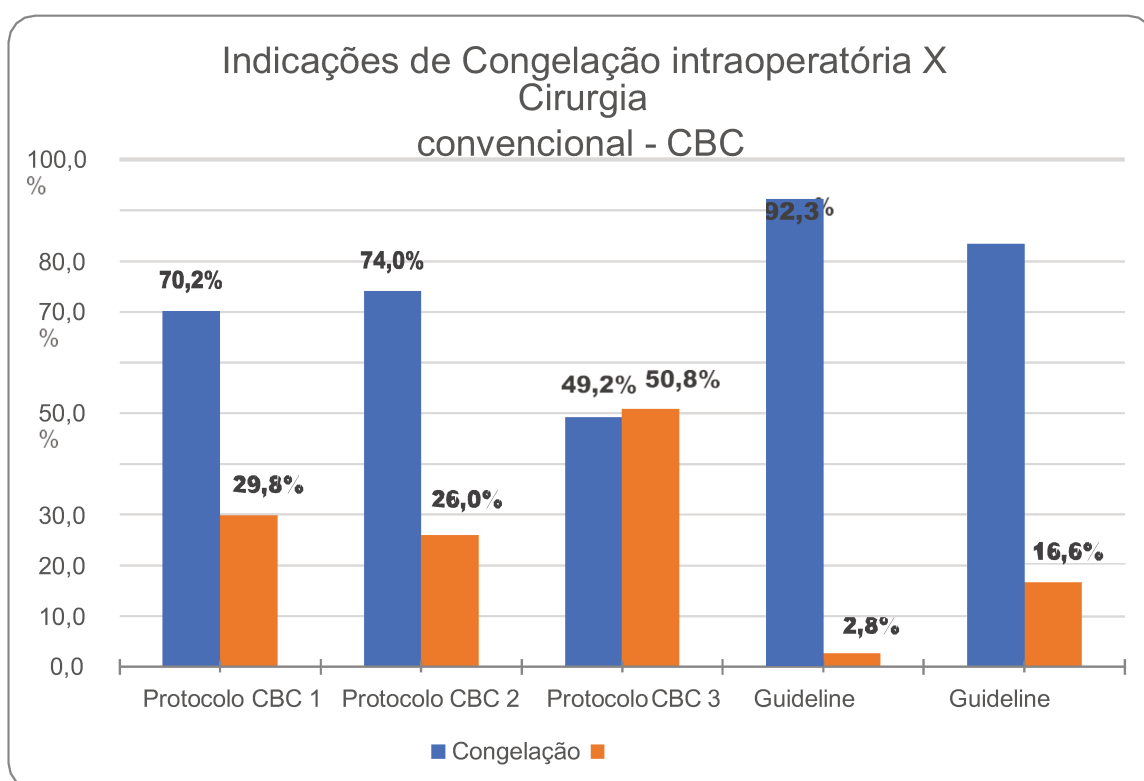
Foram avaliados 152 pacientes, totalizando 283 lesões cutâneas tratadas com excisão cirúrgica e avaliação anatomopatológica pelo método breadloafing<sup>47</sup>.

As lesões foram classificadas histologicamente em CBC ou CEC, sendo que das 283 lesões 66 eram CBC de baixo risco de recidiva (23,32%), 124 eram CBC de alto risco (43,82%) e 93 lesões eram CEC (32,86%). Foram observadas 194 lesões em locais de alto risco (68,55%), 37 nos de médio risco (13,07%) e 52 lesões em locais de baixo risco (18,38%)<sup>47</sup>.

Do total de 283 lesões, 52 (18,37%), em 33 pacientes, apresentaram margem comprometida pela neoplasia e 231 (81,63%) apresentaram margens negativas. A excisão incompleta ocorreu em 38 casos de CBC e 14 de CEC. Dos CBC, foram 8 lesões (15,38%) com classificação histológica de baixa agressividade e 30 (78,94%) alta agressividade<sup>47</sup>.

Utilizando os dados obtidos com esta casuística anterior foi possível realizar uma avaliação a priori da indicação para a realização de cirurgia microscopicamente

controlada, bem como da sensibilidade e da especificidade de cada protocolo considerando os desfechos de recidiva e margens comprometidas. A amostra do estudo também foi avaliada segundo os protocolos da Sociedade Americana de Dermatologia<sup>7</sup> e da Sociedade Brasileira<sup>25</sup> obtendo-se também a sensibilidade e especificidades destes guidelines (Gráficos 1, 2 e 3).



**Gráfico 1: Indicações de Congelação intraoperatória x Cirurgia convencional**

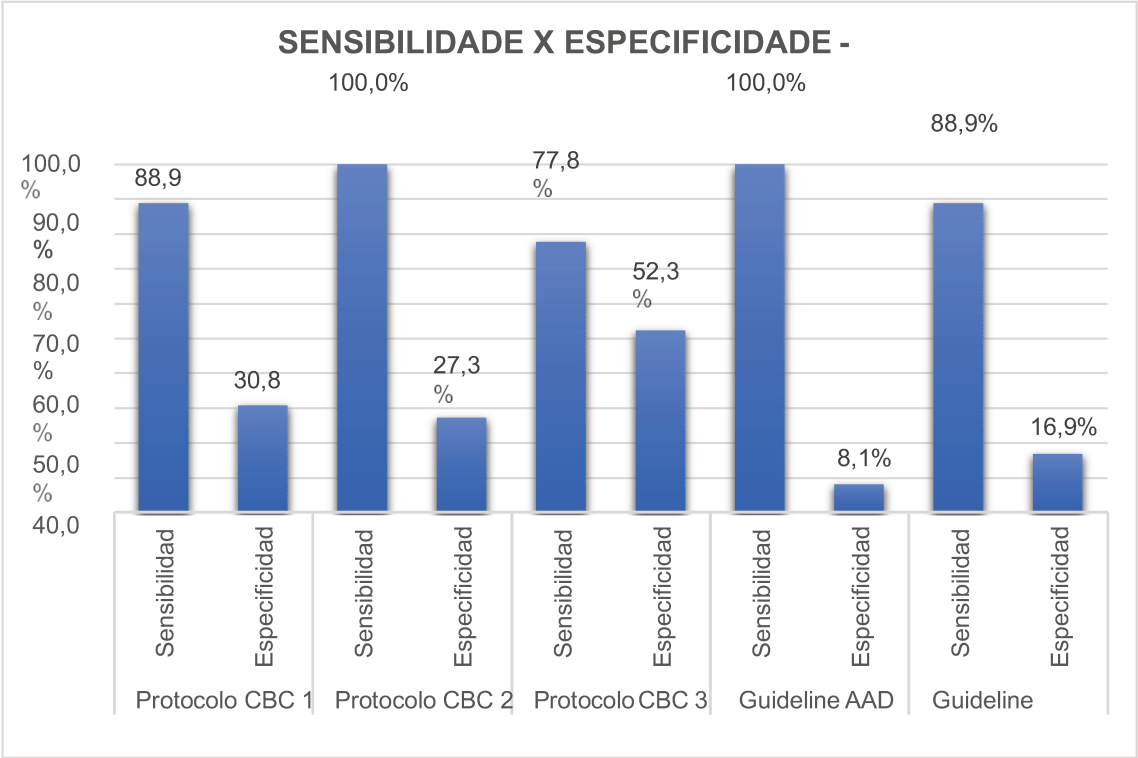


Gráfico 2: Sensibilidade e especificidade para recidiva

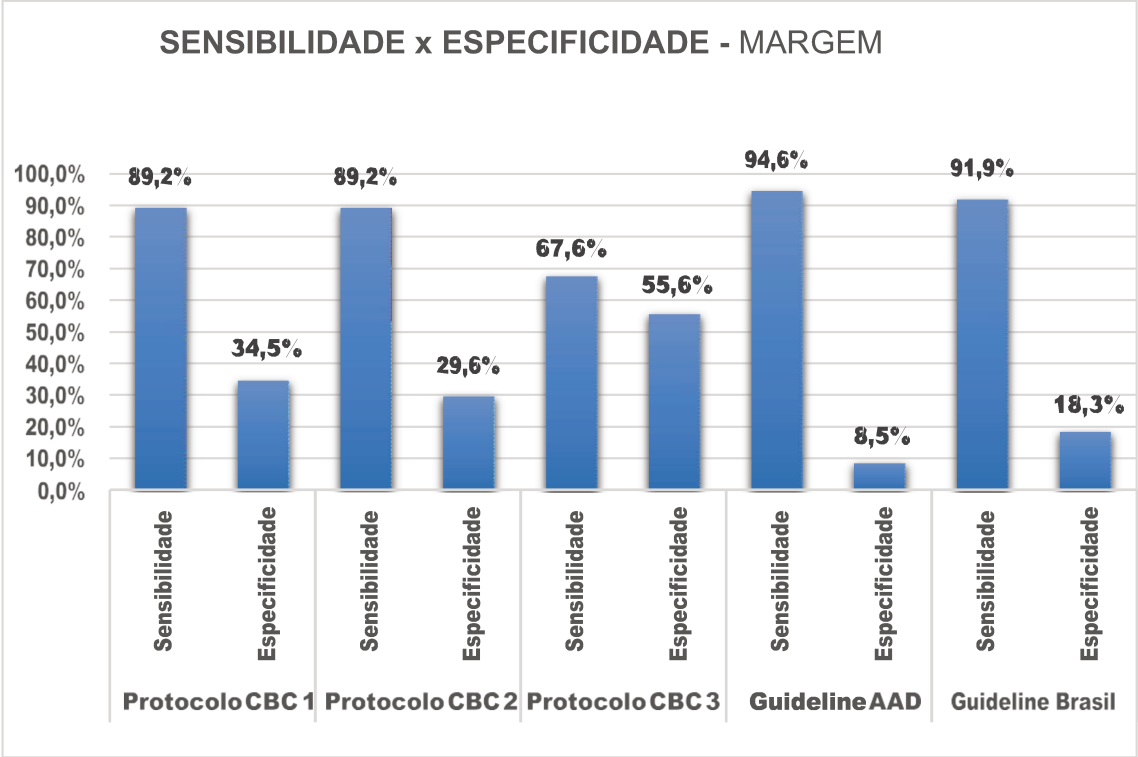


Gráfico 3: Sensibilidade e especificidade para o comprometimento de margens

Após avaliação estatística dos protocolos criados, bem como a comparação dos mesmos aos protocolos já existentes na literatura concluímos que o protocolo 3 mostrou-se o mais adequado visto que se trata de um protocolo com uma maior especificidade, permitindo selecionar aqueles pacientes que realmente beneficiar-se-ão da cirurgia microscopicamente controlada.

Um estudo de revisão realizado por Syril e colaboradores<sup>20</sup> observou que os subtipos histológicos de CECs bem diferenciados e com baixo poder metastático incluem o ceratoacantoma, o subtipo verrucoso, o que inclui os tumores de Buschkee Lowestein, encontrados em genitália e região inguinal e o epitelioma cuniculatum, encontrado na planta do pé. Os subtipos histológicos de CEC que apresentam mau prognóstico incluem o subtipo com células desmoplásicas, CEC adenoescamoso e CEC associado a locais de cicatrização.

Sabe-se também que o diâmetro tumoral maior de 2 cm é o fator de risco que mais se associa à mortalidade pela doença. O envolvimento perineural de mais de 0,1 mm está associado a risco aumentado de metástases à distância bem como ao risco aumentado de morte pela doença.

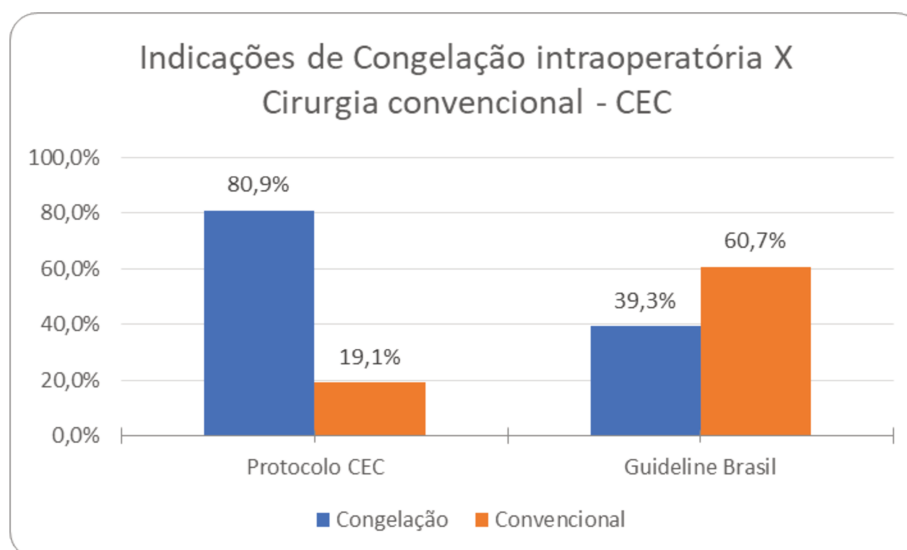
Ao associar estes critérios descritos acima com os critérios do NCCN, elaboramos um protocolo para tratamento de carcinomas espinocelulares. A cirurgia microscopicamente controlada estaria indicada para pacientes portadores de CEC com pelo menos uma das seguintes características:

- 1) Tumores > 2 cm em zona L
- 2) Tumores > 1 cm em zona M
- 3) Tumores em zona H

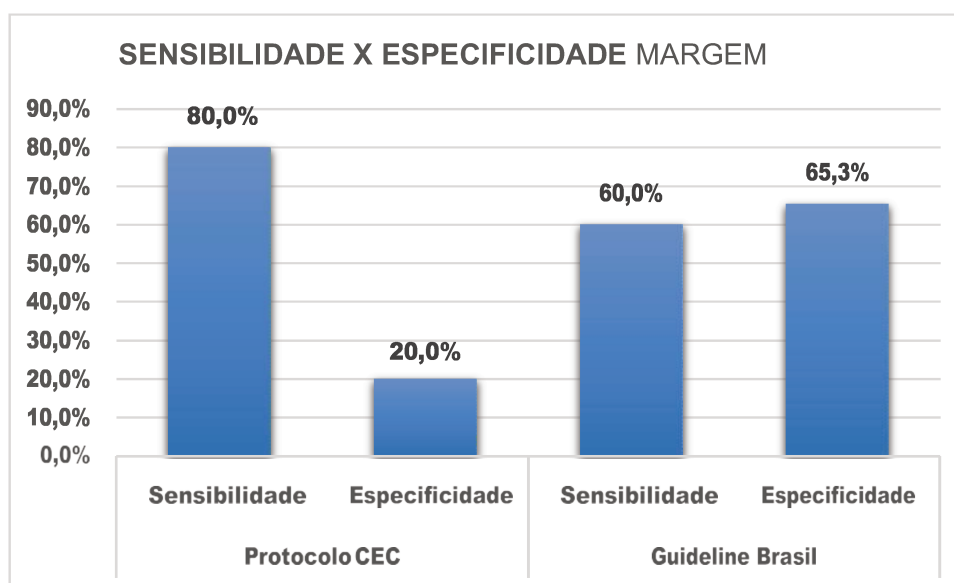
- 4) Tumores com invasão perineural
- 5) Espessura > 6mm ou invasão além do tecido subcutâneo
- 6) Tumores pouco diferenciados
- 7) Subtipos agressivos: acantolítico, adenoescamoso, desmoplásico, metaplásico
- 8) Tumores recidivados
- 9) Tumores localizados em áreas de cicatrizes ou feridas
- 10) Sítio anatômico de radioterapia prévia
- 11) Presença de sintomas neurológicos
- 12) Invasão perineural, vascular ou linfática
- 13) Pacientes imunossuprimidos

Ao comparar o protocolo para CECs com o protocolo do Guideline Brasileiro, único encontrado para este tipo de neoplasia, avaliamos as indicações de cirurgias microscopicamente controladas bem como a sensibilidade e a especificidade de cada protocolo para diagnóstico de comprometimento de margens cirúrgicas e para a ocorrência de recidiva tumoral utilizando a mesma amostra de pacientes acima referida. Os resultados das análises são expostos nos gráficos abaixo (Gráficos 3,4 e 5).

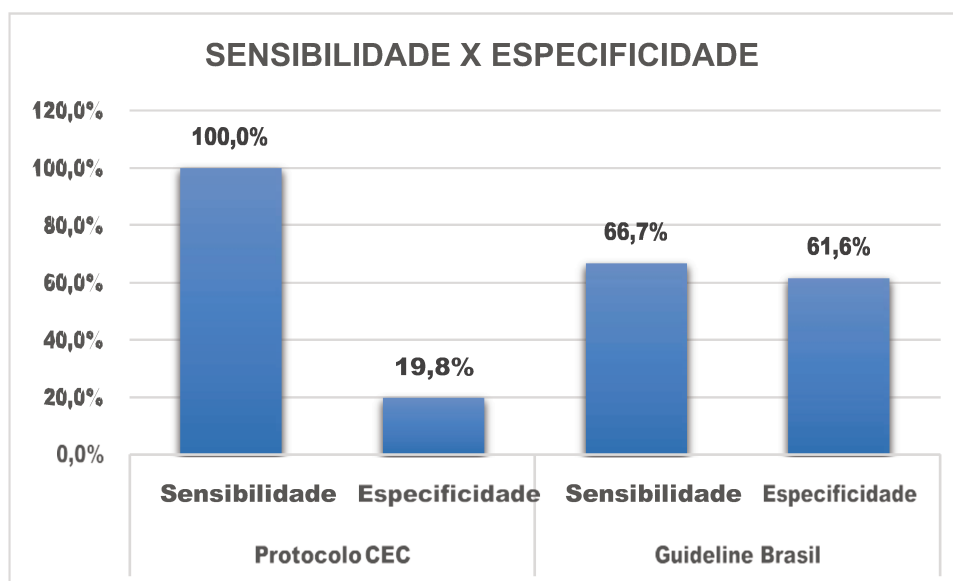




**Gráfico 4: Indicações de Congelação intraoperatória e Cirurgia Convencional de acordo com o protocolo CEC e o Guideline Brasileiro**



**Gráfico 5: Sensibilidade e Especificidade para o diagnóstico de comprometimento de margem do protocolo CEC e do Guideline Brasileiro**



**Gráfico 6: Sensibilidade e Especificidade do protocolo CEC e do Guideline Brasileiro para recidiva tumoral**

O protocolo para CECs apresentou maior sensibilidade para indicação de cirurgia com congelação intraoperatória em comparação ao Guideline Brasileiro, bem como apresentou maior sensibilidade para selecionar os pacientes que evoluíram com comprometimento de margem e recidiva tumoral. Dessa maneira, optamos pela sua adoção visto que ao considerarmos a maior agressividade deste tipo de tumores, bem como sua maior morbidade e mortalidade, julgamos ser adequado contemplar um maior número de pacientes para a realização de cirurgia microscopicamente controlada a fim de reduzir as reabordagens cirúrgicas pelo comprometimento de margem ou recidiva tumoral.

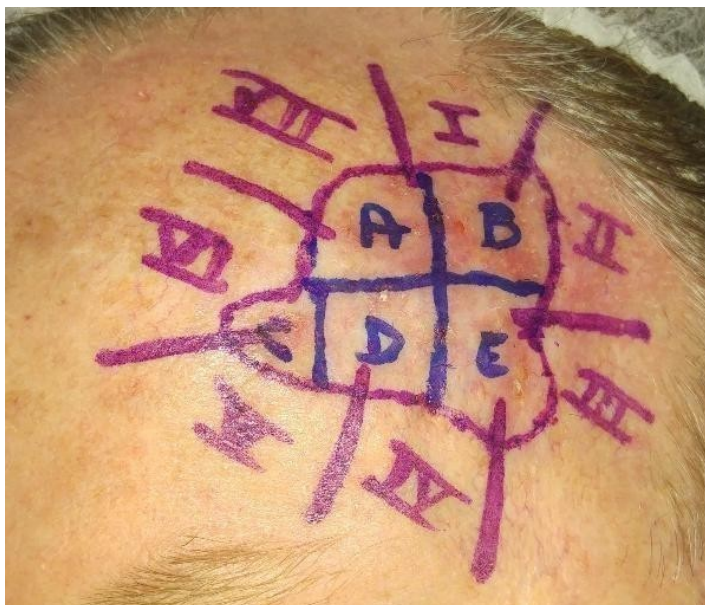
### **Tática cirúrgica**

Inicia-se com a marcação da lesão. As bordas laterais são definidas por meio

da inspeção, bem como por meio da palpação. Uma maneira de facilitar a delimitação tumoral é tracionar a pele ao redor do tumor, visto que esta manobra delimita as bordas da lesão, bem como faz com que as características de translucência e o aspecto peroláceo fiquem mais evidentes. Após a marcação da lesão propriamente dita, realiza-se a marcação de uma margem lateral de 2 milímetros, bem como sua setorização a cada no máximo 2 centímetros de extensão, de acordo com o tamanho da lesão, identificada com algarismos romanos (I, II, III IV, V e assim por diante) (Figuras 15 e 16).



**Figura 15: Marcação justalesional e de margem lateral**



**Figura 16: Setorização das margens**

As margens profundas da lesão também são avaliadas e setorizadas de acordo com o tamanho da lesão em letras alfabéticas (A, B, C..) (Figura 16).

Após a demarcação realiza-se a exérese justalesional. Posteriormente as margens laterais já setorizadas são ressecadas (Figura 17).

A lesão, bem como as margens excisadas são encaminhadas ao Serviço de Patologia onde é realizada a inclusão dos espécimes em lâminas, com cortes padronizados pelo processo de congelamento.

As lâminas são então analisadas pelo patologista e o resultado é transmitido ao cirurgião.

Após a confirmação de que não há tumor visível nas amostras de tecido recebidas, é realizado o fechamento da ferida cirúrgica utilizando a técnica mais adequada de acordo com a localização e o tipo de defeito apresentado.



**Figura 17: Lesão ressecada e suas margens laterais**

Caso um setor esteja comprometido pela neoplasia, um novo estágio de ressecção é realizado, com a retirada de nova margem de 2mm, apenas no setor indicado, e esta é identificada com o número do setor a que pertence associado ao estágio que está sendo excisado (ex: I.1, I.2)

A padronização técnica definida também será adotada pelo serviço de Anatomia Patológica, para que o mapeamento das lesões tumorais, bem como a interpretação dos resultados possam ser iguais para as equipes.

## DISCUSSÃO

Nos últimos anos observou-se um aumento na frequência de carcinomas de queratinócitos de alto risco histológico, bem como aumento de tumores recidivados nos pacientes que realizam acompanhamento no Ambulatório de Neoplasias Cutâneas do Hospital de Clínicas da Unicamp, o que com frequência exige múltiplas abordagens em um mesmo paciente para a erradicação da lesão tumoral. Sendo assim, ficou clara a necessidade de otimizar o tratamento destes pacientes a fim de reduzir a morbidade dos procedimentos com a maior possibilidade de uma ressecção tumoral completa. Sabe-se que o tratamento padrão ouro para os carcinomas de queratinócitos é a excisão cirúrgica da lesão com margem de segurança. No entanto, existe um subconjunto de tumores com risco aumentado de recorrência local, disseminação perineural e até metástases nodais ou distantes principalmente em indivíduos imunocomprometidos.

As recomendações atuais de tratamento são baseadas em dados retrospectivos e opiniões de consenso entre os especialistas. Ao decidir-se sobre qual terapia é mais apropriada, a taxa de recorrência, a preservação da função, as expectativas do paciente e os possíveis efeitos adversos devem ser levados em consideração<sup>28</sup>

Cerca de 65% dos tumores basocelulares recidivados apresentam padrões histopatológicos agressivos, bem como maior incidência de lesões com extensão subclínica. Lang *et al* analisaram a extensão subclínica de 47 CBCs de padrões não agressivos, e encontraram comprometimento tumoral subclínico de 6,57 mm, em comparação com 8,57 mm para tumores agressivos ( $p < 0,007$ ). Este parâmetro foi dividido em três categorias, de acordo com a extensão subclínica : <5 mm, 5 a 10

mm e  $> 10$  mm. Os resultados mostraram que no grupo  $< 5$  mm, 57% eram tumores não agressivos, contra 14% agressivos. No grupo de 5 a 10 mm observou-se que 21% de tumores não eram agressivos versus 54% de tumores agressivos e na categoria  $> 10$  mm 22% de tumores não eram agressivos versus 32% de agressivos ( $p < 0,007$ ).<sup>29</sup>

Batra *et al.* observaram que CBCs recidivados no nariz apresentavam uma extensão subclínica 3,2 vezes maior quando comparados às lesões primárias. Ao analisar 1.131 tumores submetidos à cirurgia de Mohs, observou que lesões com dimensões iniciais acima de 10mm apresentavam extensão subclínica significativamente maior, indicando que, para a remoção completa, houve um maior número de procedimentos cirúrgicos, quando comparados aos tumores pequenos, de tamanho de até 5 mm.<sup>30</sup>

Os estudos relatados acima corroboram com seleção de tumores com diâmetro  $> 1$ cm para constar em nosso protocolo.

Skaria e colaboradores analisaram 1000 tumores não-melanoma que foram excisados por meio da cirurgia de Mohs. Foram encontrados 650 tumores agressivos, dos quais 56 eram CBCs basoescamosos. As taxas de recidiva foram de 0,5% (1/206) para CBCs não agressivos, 2,1% (14/650) para tumores agressivos, com

8,9% (5/56) para os basoescamosos, demonstrando seu comportamento agressivo. Os pacientes foram acompanhados por um período mínimo de dois anos.

31

Alonso e colaboradores constataram que 65% dos tumores pequenos ( $< 2$ cm) tratados com cirurgia de Mohs foram removidos em um único estágio, em comparação com apenas 30% entre as lesões maiores ( $> 2$ cm) ( $p < 0,05$ ).<sup>32</sup>

Ao analisar a porcentagem de excisões incompletas em um centro de cirurgia

plástica, foram selecionados 1.214 CBCs, dos quais 1.129 (93%) eram primários e 56 (4,6%) eram tumores recidivados. A excisão incompleta foi maior nas lesões localizadas na cabeça (14,5%, com  $p < 0,005$ ), em comparação com outras regiões (7,0 a 8,5%). Nesse local, as taxas de excisão incompletas foram as seguintes: canto medial 23,5%), orelha (19,7%), mento (20%), região periorbital (17,9%) e região pré-auricular (17%). Essa diferença nas excisões incompletas encontradas nas regiões do mento, periorbital, pré-auricular e canto medial embora não seja significativamente importante, em relação a outras áreas da face, é importante se comparada aos resultados encontrados para os CBCs localizados nessas regiões, tratados com cirurgia de Mohs, onde a obtenção de margens livres foi maior.

Um estudo retrospectivo, no qual os casos de CBCs foram tratados com cirurgia de Mohs dividiu estes tumores em dois grupos: 77 casos complexos, que exigiram  $\geq 4$  estágios de Mohs para obter margens livres e 135 casos não complexos,  $\leq 3$  estágios<sup>36</sup>. Os tumores no nariz, especialmente na ponta nasal e na orelha, principalmente na região da hélice, eram significativamente mais complexos ( $\geq 4$  estágios). A área média da ferida pós-operatória foi significativamente maior para os tumores complexos ( $10,6 \pm 1,3 \text{ cm}^2$ ), em comparação com os tumores menos complexos ( $3,6 \pm 0,7 \text{ cm}^2$ ) ( $p < 0,0001$ ). A maior prevalência de tumores complexos na região do nariz e orelha indica sua maior extensão subclínica nesses locais<sup>36</sup>.

Considerando que cada estágio da cirurgia de Mohs remove pelo menos 2-3 mm de margem, foi necessário remover pelo menos 8 a 12 mm da margem do tumor para extirpar completamente esses tumores.<sup>36</sup>

Em vista do exposto, a despeito do grande número de trabalhos indicando a



presença de lesões de maior risco, que não seriam adequadamente tratadas pela excisão convencional, e de outros apontando para uma maior taxa de cura (e consequentemente menor recidiva) utilizando modalidades de cirurgia microscopicamente controladas, a indicação adequada desta modalidade terapêutica ainda é motivo de debate.

A avaliação pré-operatória é de extrema importância para se definir o diagnóstico, a extensão da lesão, adesão ou não a planos profundos, realizar documentação fotográfica e pesquisar sobre a presença de comorbidades e drogas que possam interferir no procedimento. Uma biópsia prévia deve ser realizada, para se confirmar o diagnóstico e conhecer o padrão histológico do tumor. Suspeitando-se de acometimento de estruturas profundas, métodos de imagem podem ser importantes para o estadiamento.

São indicados na literatura diversos critérios clínicos e histopatológicos que corresponderiam a lesões de mais alto risco<sup>19,20,21</sup>. Entretanto há grande variação quanto à combinação dos mesmos na indicação da modalidade de terapia cirúrgica. Os dois protocolos formais de indicação de cirurgias microscopicamente controlada encontrados na revisão de literatura, e emitidos pelas sociedades de dermatologia americana<sup>7</sup> e brasileira<sup>25</sup> apresentam a nosso ver limitações no sentido de indicações muito disseminadas desta modalidade terapêutica frente à escassez de evidência científica de maior nível que a fundamenta.

O benefício das cirurgias microscopicamente controladas para carcinomas basocelulares recidivados já é consolidado na literatura, baseando-se em ensaio clínico com longo tempo de seguimento<sup>39</sup>. Porém ainda não há evidências científicas de alta qualidade que sustentem a indicação destas cirurgias para os diversos tipos de carcinomas primários.

Os protocolos criados para avaliação no presente estudo incluíram os parâmetros de caracterização das lesões como de alto risco, bem como características clínicas dos pacientes também consideradas como de maior risco para recidiva tumoral levando em conta diferentes princípios norteadores da utilização da cirurgia microscopicamente controlada. O protocolo 1 procurou priorizar áreas de maior importância estética e complexidade de reconstrução, mantendo-as com maior peso na indicação. O segundo protocolo procurou priorizar as zonas anatômicas de maior risco de recidiva (Zona H). Finalmente, o protocolo 3 foi criado apenas mantendo a indicação com maior peso para as lesões recidivadas, levando-se em conta apenas os resultados do único estudo prospectivo de longo prazo que avaliou comparativamente ambas as modalidades cirúrgicas (referência dos holandeses – colocar as 3), sendo assim mais restritivo.

Ao comparar-se as possíveis indicações que cada um dos protocolos efetuaria na amostra de pacientes previamente tratada, observou-se uma grande heterogeneidade no que tange à quantidade de indicações da cirurgia microscopicamente controlada bem como quanto à sensibilidade e especificidade em indicar a técnica aos casos que apresentaram margens comprometidas e recidivas tumorais (Gráficos 1 a 3). Esta avaliação procurou determinar qual seria a capacidade de cada protocolo de identificar as características de risco presentes nos casos avaliados que evoluíram com desfechos indesejáveis e assim propor a modalidade de tratamento correta segundo esta estratificação.

Apesar da grande sensibilidade dos protocolos previamente instituídos e dos protocolos 1 e 2 na indicação aos casos que apresentaram margens comprometidas e recidiva local houve reduzida especificidade em todos. Isso implica em um elevado número de indicações de cirurgias microscopicamente controladas para casos de

menor risco. Considerando o corpo de evidência encontrado na literatura, bem como as discussões quanto à custo-efetividade do método<sup>30</sup>, propõe-se a implantação de protocolo mais focado na especificidade da indicação, ou seja, limitando a utilização da excisão com controle intraoperatório de margens para os casos de maior risco e complexidade. Desse modo optou-se pela seleção do protocolo 3, que apresentou uma quantidade de indicações da utilização da cirurgia microscopicamente controlada mais balanceada (em torno de 50% dos casos) e uma especificidade bastante superior à dos demais, notadamente aos protocolos previamente existentes na literatura.

Em uma extensa revisão sistemática Lansbury *et al.* identificaram 12 estudos que abordam a excisão padrão para CEC, principalmente séries retrospectivas de casos de qualidade limitada e com períodos de acompanhamento variáveis.<sup>37</sup>

Os autores relataram uma taxa de recorrência local média de 5,4% (intervalo de confiança de 95%, 2,5-9,1 [n = 1144]) entre todos os estudos, com margens de excisão variando de 2 a 10 mm. Excisões incompletas foram relatadas em 8,8% de todos os casos, embora as definições de uma excisão incompleta variem amplamente. Em 1992, Brodland e Zitelli relataram que eram necessárias margens de 4 mm para atingir uma taxa de sucesso de pelo menos 95% ao excisar o tumor usando cirurgia de Mohs.<sup>38</sup>

No mesmo estudo, para lesões de alto risco maiores que 2 cm de diâmetro ou com alto grau histológico, foram necessárias margens de pelo menos 6 mm para atingir taxas de sucesso de 95%. Com base nos dados disponíveis limitados e na opinião de consenso, as diretrizes do NCCN recomendam margens clínicas de 4 a 6 mm para a excisão padrão do carcinoma espinocelular de baixo risco.<sup>39</sup>

Recomenda-se a excisão padrão com uma margem de 4 a 6 mm de pele não

envolvida ao redor do tumor e / ou local da biópsia até uma profundidade do tecido adiposo médio subcutâneo com avaliação da margem histológica para CEC de baixo risco primário (com base na estratificação de risco da NCCN). A excisão padrão pode ser considerada para tumores selecionados de alto risco. No entanto, recomenda-se muita cautela ao selecionar uma modalidade de tratamento sem avaliação completa da margem para CEC de alto risco.

Quando a excisão padrão é realizada para tumores de alto risco recomenda-se utilizar um reparo linear, realizar enxertia de pele, ou a fechamento por segunda intenção. Caso haja indicação de uma reconstrução que requeira um rearranjo significativo do tecido, o fechamento deve ser adiado até que as margens histológicas negativas sejam confirmadas<sup>18</sup>.

A cirurgia microscopicamente controlada é recomendada para CEC de alto risco, o que condiz com os critérios de seleção utilizados em nosso protocolo.

Em uma revisão sistemática da literatura desde 1940, Rowe et al. relataram uma taxa de recorrência local em 5 anos de 3,1% (n = 2065) para CEC primário tratado com cirurgia de Mohs<sup>38</sup>. Comparativamente, as taxas de recorrência em 5 anos para crioterapia, excisão padrão e radioterapia foram de 3,7% (n = 82), 8,1% (n = 124) e 10,0% (n = 160), respectivamente. Quando fatores de alto risco foram levados em consideração, a cirurgia de Mohs mostrou taxas de recorrência mais baixas em comparação com a excisão padrão e outras modalidades de tratamento não-Mohs : 25,2% versus 41,7% para tumores de 2 cm ou maior, 32,6% versus 53,6% para CEC pouco diferenciado, e 0% versus 47% para CEC neurotrópico.

Em relação ao CEC recorrente, a meta-análise de Rowe et al. revelou uma taxa de recorrência em 5 anos após MMS de 10,0% (n = 151) em comparação com 23,3% (n = 34) após a excisão padrão. Taxas de recorrência semelhantes em 5 anos

para CEC recorrente tratadas com MMS (variando entre 6% e 11%) foram relatadas por outros<sup>39</sup>. O CEC recorrente é considerado de alto risco, o que implica em uma chance de 25 a 45% de desenvolver metástases ou uma nova recorrência após um segundo tratamento<sup>39,40</sup>.

Um estudo de 85 casos submetidos à Cirurgia de Mohs, com um período médio de acompanhamento de 3,8 anos (1-125 meses), resultou em uma taxa de recorrência de 6% para lesões primárias e 11% para lesões já recidivadas<sup>41</sup>.

Um estudo de 79 casos de CEC periocular tratados por cirurgia de Mohs e acompanhados por um período superior a 5 anos mostrou uma taxa de recorrência de 4%<sup>42</sup>.

Durante um período de acompanhamento de 5 anos, a taxa de recorrência do CEC, que se repete localmente quando os pacientes são submetidos à cirurgia convencional, é de 23,3% , enquanto os pacientes submetidos à cirurgia de Mohs apresentam uma taxa de recorrência de 5,9-10% <sup>39,43</sup>.

A classificação de Broder serve para categorizar o CEC de acordo com o grau de diferenciação histológica, variando de 1 a 4. As formas menos agressivas (graus 1 e 2) contêm a maioria das células diferenciadas e têm um comportamento biológico menos agressivo, o que traduz em taxas mais baixas de recorrência (13,6%). Nas formas mais agressivas, onde a maioria das células não é diferenciada (graus 3 e 4), os tumores apresentam um comportamento biológico mais agressivo, com maiores taxas de recorrência que podem chegar a 28,6%<sup>41,43</sup>.

O uso da cirurgia convencional para tratar CECs histologicamente agressivos (Broders 3 e 4) resulta em uma taxa de recorrência de 53,6% ao longo de um período de acompanhamento de 5 anos. Nesses tipos de tumores, quando removidos por cirurgia de Mohs, a taxa de recorrência no mesmo período cai para

32,6%<sup>43</sup>.

O tamanho do tumor é um importante fator prognóstico. Quanto maior a lesão, menores as taxas de cura. Tumores com diâmetro acima de 2,0 cm quando comparados a tumores pequenos (<2,0 cm) têm duas vezes a chance de recorrência (15,2% vs 7,4%), três vezes mais chances de gerar metástase (30,3% vs 9,1%) e ainda maior chances de apresentar invasão perineural<sup>39,42,43</sup>. Sendo assim, foi imprescindível utilizar o tamanho da lesão como critério de risco para elaboração dos protocolos.

A invasão perineural, que ocorre em aproximadamente 2,5-14% dos casos de CEC implica em piora significativa do prognóstico, uma vez que está correlacionada a uma alta taxa de recorrência (28,6% vs 13,6% ) e metástases (32,8% vs 9,2%), especialmente quando está localizado na região da cabeça e pescoço<sup>39,40,44,45</sup>.

Outro estudo relatou 184 pacientes com CEC primário localizado no lábio inferior, dos quais 170 eram T1 e 9 eram T2. Todos foram tratados com cirurgia convencional, com seguimento médio de 38 meses. Observou-se recidiva em 9 pacientes (4,9%). Metástases apareceram em 10 pacientes (9 - T1N0 e 1 - T2N0), correspondendo a 5,4%. <sup>44</sup>

Um estudo prospectivo e multicêntrico de pacientes com CEC tratados com cirurgia de Mohs analisou 1.263 pacientes, sendo 772 tumores (61,1%) primários e 491 (38,9%) tumores recidivados. 96,5% dos tumores estavam localizados nas regiões de cabeça e pescoço. Entre as 108 lesões encontradas no lábio, 26% (28) eram recidivadas. Quinze dos 381 pacientes (3,9%) que completaram o seguimento de 5 anos apresentaram recidiva tumoral, incluindo 6 lesões recorrentes (2,6%) entre os 229 CEC primários e 9 lesões recorrentes (5,9%) entre os 152 CEC previamente tratados . Não foram relatados casos de metástase. <sup>39</sup>

Após extensa revisão de literatura, a despeito da inexistência de estudos prospectivos randomizados comparando as duas modalidades de tratamento cirúrgico há indicações de que as cirurgias microscopicamente controladas mostraram-se mais efetivas no que diz respeito à ocorrência de recidiva tumoral no caso dos CECs. Todavia, os critérios de seleção para a realização destas cirurgias baseiam-se na maioria dos casos em estudos com baixa qualidade metodológica, em sua maioria retrospectivos e de acordo com a opinião de especialistas.

Para a avaliação de carcinomas espinocelulares o protocolo criado contemplou as principais características de alto risco de recidiva para estes tumores, bem como os principais fatores associados ao a agressividade tumoral e aumento da mortalidade. Em comparação à recomendação brasileira para cirurgia microscopicamente controlada<sup>25</sup> mostrou uma maior porcentagem de indicações dessa modalidade considerando a amostra de pacientes analisada (em torno de 80% dos casos) além de maior sensibilidade na indicação para os casos de margens comprometidas e recidivas tumorais, contemplando assim, um maior número de pacientes.

De modo contrário ao raciocínio empregado na análise das indicações para o CBC, considerando a menor prevalência em nosso meio (em torno de 30% dos casos) e a maior agressividade dos CEC em termos de disseminação e potencial de morbidade e mortalidade, acreditamos ser benéfica a instituição de um protocolo mais inclusivo com o intuito de reduzir as reabordagens cirúrgicas por comprometimento de margens cirúrgicas ou recidiva tumoral e reduzir a morbimortalidade. Assim, optou-se pela adoção do protocolo criado pelo presente estudo em detrimento da recomendação previamente publicada.

Em ambos os casos a adoção dos protocolos apresentados levou em conta a

informação disponível na literatura, bem como algumas características definidas arbitrariamente em termos do que seria desejável para cada um dos tipos de neoplasias considerando a experiência da equipe cirúrgica e a realidade do Hospital em que serão adotados. Tendo em vista que a avaliação retrospectiva dos protocolos objetivou verificar preliminarmente qual seria o comportamento de cada um frente a uma amostra de pacientes que corresponde à realidade do hospital terciário a que se destinam, uma avaliação mais fidedigna do desempenho das diretrizes adotadas pressupõe uma nova análise a partir de sua efetiva implantação.

A observação do comportamento dos protocolos na prática trará tanto medidas diretas de seu desempenho, que servirão para o aprimoramento futuro, quanto poderá contribuir para responder às questões de custo-efetividade, ainda controversas e de impacto significativo na realidade local e do sistema de saúde como um todo.



## **CONCLUSÃO**

Foi possível elaborar protocolos para a indicação e execução técnica de cirurgias microscopicamente controladas para o tratamento dos carcinomas de queratinócitos levando em conta a evidência da literatura e características desejáveis ao atendimento tanto do carcinoma basocelular quanto do espinocelular para implantação no Ambulatório de Neoplasias Cutâneas do Hospital de Clínicas da Unicamp.

## REFERÊNCIAS

- 1) Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. An Bras Derma tol; 2011 Mar-Apr;86(2):292-5
- 2) Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer( Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Populati on, 2012. JAMA Dermatol, 2015 Oct;151(10):1081-6
- 3) Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW. Lifetime risk for development of skin cancer in the U.S. population: current estimate is now 1 in 5. J Am Acad Dermatol. 1996 Dec;35(6):1012-3
- 4) Lear JT, Harvey I, de Berker D, Strange RC, Fryer AA. Basal cell carcinoma. J R Soc Med. 1998 Nov;91(11):585-8
- 5) Maia M, Proenca NG, de Moraes JC. Risk factors for basal cell carcinoma: a case-control study. Rev Saude Publica; 29:27-7.1995
- 6) Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2005 Nov 24;353(21):2262-9
- 7) Kauvar AN<sup>1</sup>, Cronin T Jr, Roenigk R, Hruza G, Bennett R; American Society for Dermatologic Surgery. Consensus for Non melanoma Skin Cancer Treatm ent: Basal Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. Dermatol Surg. 2015 May;41(5):550-71
- 8) Bandeira AM, Bandeira V, Silva JF, Mazza E. Carcinomas basocelulares: estudo clínico e anatomopatológico de 704 tumores. An. Bras. Dermatol. vol.78 no.1 Rio de Janeiro Jan./Feb. 2003
- 9) Zloty D, Guenther LC, Sapijaszko M, Barber K, Claveau J, Adamek T, et al. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 4: Management of Basal Cell

Carcinoma. J Cutan Med Surg. 2015 May-Jun;19(3):239-48

10) Kopke LFF, Gouvêa PS, Bastos JCF. A ten-year experience with the Munich method of micrographic surgery: a report of 93 operated cases. An. Bras. Dermatol. vol.80 no.6 Rio de Janeiro Nov./Dec. 2005

11) Guenther LC, Barber K, Searles GE, Lynde CW, Janiszewski P, Ashkenas J, et al. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 1: Introduction to the Guidelines. J Cutan Med Surg. 2015 May-Jun;19(3):205-15

12) Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer. 2015 Sep;51(14):1989-2007

13) Sapijaszko M, Zloty D, Bourcier M, Poulin Y, Janiszewski P, Ashkenas J, et al. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 5: Management of Squamous Cell Carcinoma. J Cutan Med Surg. 2015 May-Jun;19(3):249-59

14) Nizamoglu M, Douglas H, McArdle C, Mathew B, Vize C, Matteucci P. Using frozen section margin control technique to manage non-melanomatous skin lesions in high-risk sites. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016 May;69(5):657-62

15) Armstrong LTD, Magnusson MR, Guppy MPB. Risk factors for recurrence of facial basal cell carcinoma after surgical excision: A follow-up analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2017 Dec;70(12):1738-1745.

16) Kauvar AN, Arpey CJ, Hruza G, Olbricht SM, Bennett R, Mahmoud BH. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. Dermatol Surg. 2015 Nov;41(11):1214-40.

17) American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual 8th

Edition. 2017 83(15):171-81

18) National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal cell skin cancer. 2016, Oct;

19) Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M ,et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008 Aug;9(8):713-20.

20) Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb; 78(2):237-247

21) <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma>

22) Smeets NW<sup>1</sup>, Krekels GA, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, Neumann HA. Surgical excision vs Mohs micrographic surgery for carcinoma of the face: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):17 66- 72.

23) Hoorens I, Batteuw A, Van Maele G, Lapiere K, Boone B, Ongenae K. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma: evaluation of the indication criteria and predictive factors for extensive subclinical spread. *Br J Dermatol*. 2016 Apr;174(4):847-52

24) Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh ME, Krekels G A, et al. Dermatological Surgery Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face—results of a retrospective study and review o of the literature. *Br J Dermatol*. 2004 Jul;151(1):141-7.

25) Nizamoglu M, Douglas H, McArdle C, Mathew B, Vize C, Matteucci P. Using frozen section margin control technique to manage non-melanomatous skin lesions in high-risk sites. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016 May;69(5):657-62

- 26) Tolkachjov SN, Brodland DG, Coldiron BM, Fazio MJ, Hruza GJ, Roenigk RK, et al. Understanding Mohs Micrographic Surgery: A Review and Practical Guide for the Nondermatologist . Mayo Clin Proc. 2017 Aug;92(8):1261-1271
- 27) Löser CR, Rompel R, Möhrle M, Häfner HM, Kunte C, Hassel J , et al. Guideline : Microscopically controlled surgery. J Dtsch Dermatol Ges. 2015 Sep;13(9):942-51
- 28) Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, Landefeld CS. Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. J Invest Dermatol. 2007 Jun;127(6):1351-7.
- 29) Lang PG Jr, Maize JC. Histologic evolution of recurrent basal cell carcinoma and treatment implications. J Am Acad Dermatol. 1986; Feb;14(2 Pt1):186-96.
- 30) Batra RS, Kelley LC. A risk scale for predicting extensive subclinical spread of nonmelanoma skin cancer. Dermatol Surg. 2002 Feb;28(2):107-12
- 31) Skaria AM. Recurrence of Basosquamous carcinoma after Mohs micrographic surgery. Dermatology. 2010;221(4):352-5
- 32) Alonso T, Sánchez P, González A, Ingelmo J, Ruiz I, Delgado S, Rodríguez MA. Cirugía de Mohs: nuestros primeros cien pacientes. Actas Dermosifiliogr. 2008 May; 99:275-80.
- 33) Su SY, Giorlando F, Ek EW, Dieu T. Incomplete excision of basal cell carcinoma: a prospective trial. Plast Reconstr Surg. 2007 Oct;120 (5):1240-8
- 34) Sahai S, Walling HW. Factors predictive of complex Mohs Surgery cases. J Dermatolog Treat. 2012 Dec;23(6):421-7
- 35) Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. BMJ. 2013 Nov 4;347:f6153.
- 36) Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous

squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 1992;27(2 Pt 1):241-48

37) National Comprehensive Cancer Center. Clinical practice guidelines in oncology; squamous cell Skin Cancer. 2016 Oct 3.

38) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. J Am Acad Dermatol. 1992;26(6):976- 90

39) Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years J Am Acad Dermatol. 2005 Aug;53(2):253-60.

40) Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. Dermatol Surg. 2010 Oct;36(10):1544-53

41) Thomas CJ, Wood GC, Marks VJ. Mohs micrographic surgery in the treatment of rare aggressive cutaneous tumors: the Geisinger experience. Dermatol Surg. 2007 Mar;33(3):333-9

42) Malhotra R, James CL, Selva D, Huynh N, Huilgol SC. The Australian Mohs database: periocular squamous intraepidermal carcinoma. Ophthalmology 2004 Oct;111(10):1925-9.

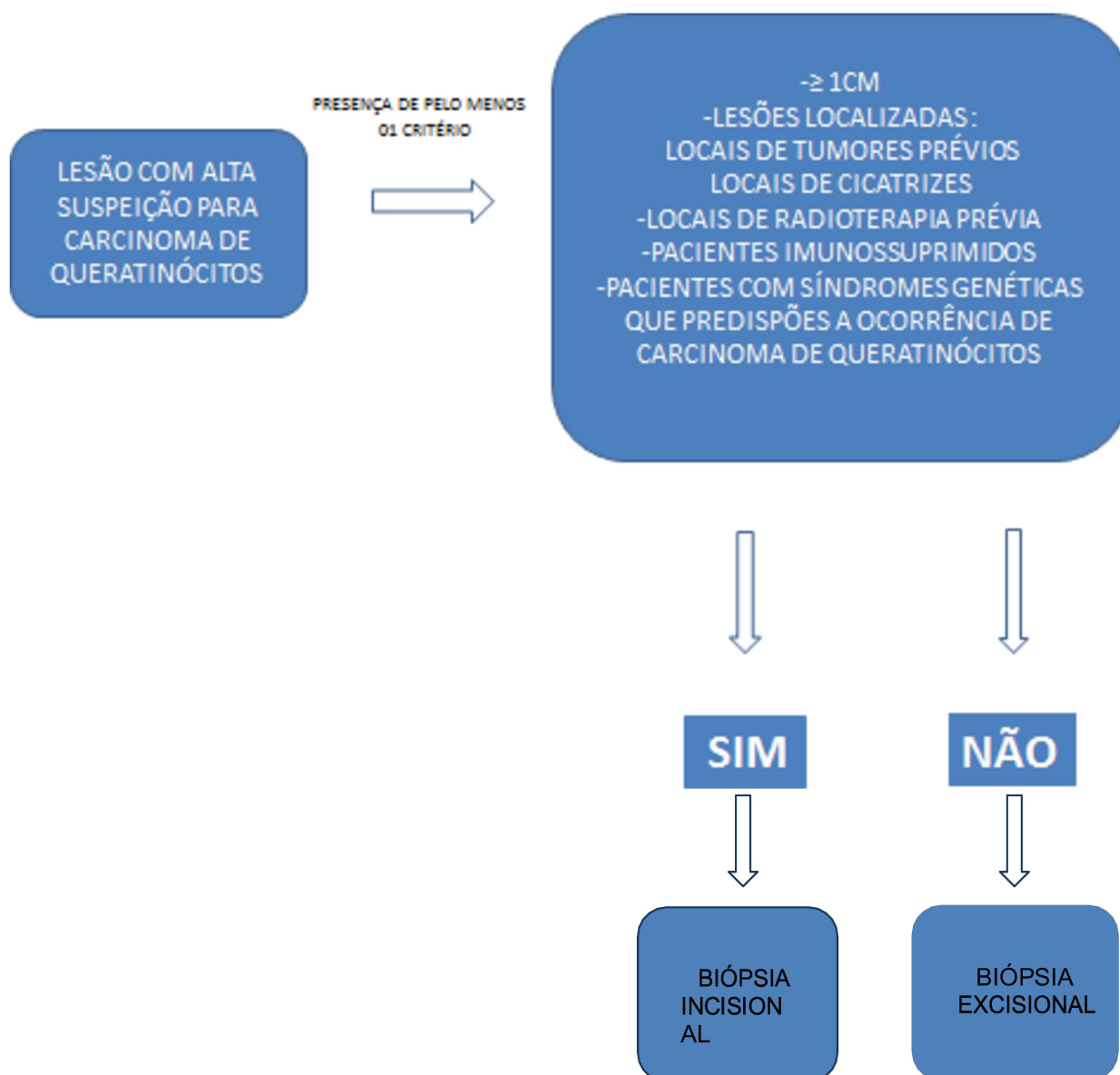
43) Geist DE, Garcia-Moliner M, Fitzek MM, Cho H, Rogers GS. Perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma: raising awareness and optimizing management. Dermatol Surg. 2008 Dec;34(12):1642-51.

44) de Visscher JG, van den Elsaker K, Grond AJ, van der Wal JE, van der Waal I. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: evaluation of longterm results and prognostic factors- A retrospective analysis of 184 patients. J Oral Maxillofac Surg. 1998;56(7):814-20

- 45) Akinaga, M H, Kharmandayan P. Fatores de Risco para Excisão Incompleta e Recidiva de Tumores de Pele Não-Melanoma(trabalho de conclusão de curso). Campinas. Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP 2015.
- 46) van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer*. 2014 Nov;50(17):3011-20.
- 47) Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. Lancet Oncol. 2008 Dec;9(12):1149-56.

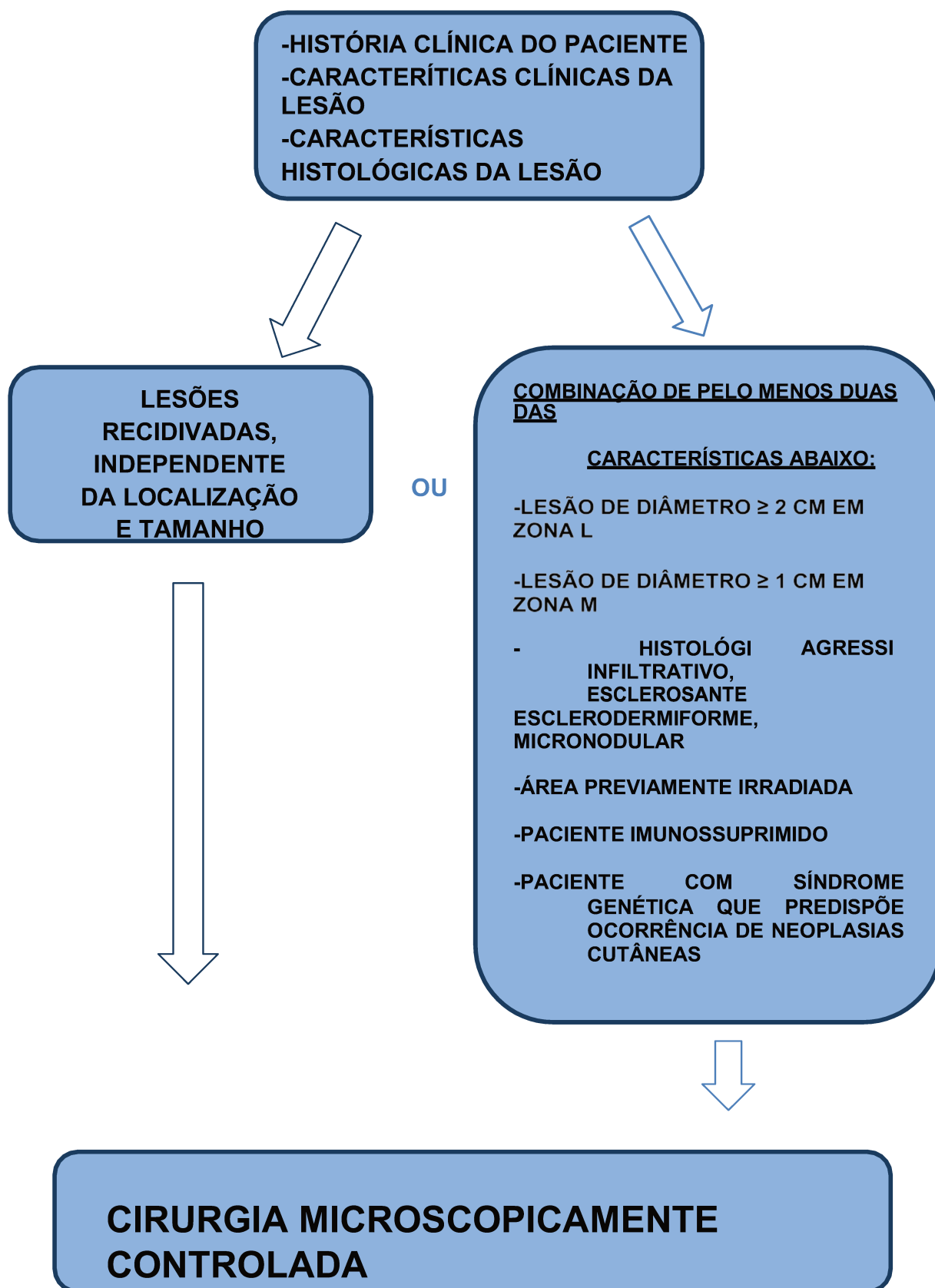
## ANEXOS

## PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO INICIAL





## PROTOCOLO PARA CARCINOMAS BASOCELULARES



## PROTOCOLO PARA CARCINOMAS ESPINOCELULARES

-HISTÓRIA CLÍNICA DO  
- CARACTERÍSTICAS  
AS LESÃO  
CLÍNICA D  
HISTOLÓGICA



-TUMORES > 2 CM EM ZONA L  
-TUMORES > 1 CM EM ZONA M  
-TUMORES EM ZONA H  
-TUMORES COM INVASÃO PERINEURAL  
-TUMORES COM ESPESSURA > 6MM OU INVASÃO ALÉM DO TECIDO SUBCUTÂNEO  
-TUMORES POUCO DIFERENCIADOS  
- AGRESSIVO ACANTOLÍTICO,  
ADENOESCAMOSO,  
-TUMORES RECIDIVADOS  
-TUMORES LOCALIZADOS EM ÁREAS DE CICATRIZES OU FERIDAS  
-SÍTIO ANATÔMICO DE RADIOTERAPIA



**CIRURGIA MICROSCOPICAMENTE CONTROLADA**

## PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO DE PROTOCOLO INSTITUCIONAL PARA O TRATAMENTO DE CÂNCERES DE PELE NÃO MELANOMA POR EXCIÇÃO CIRÚRGICA E AVALIAÇÃO DE MARGENS PROFUNDAS E LATERAIS POR BIÓPSIA INTRAOPERATÓRIA DE CONGELAÇÃO

**Pesquisador:** JAQUELINE GOMES DA SILVEIRA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 06801418.0.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.357.161

#### Apresentação do Projeto:

O câncer de pele não melanoma é a neoplasia mais incidente na população mundial. Os principais tipos são o carcinoma basocelular e espinocelular. O primeiro constitui cerca de 80% dos tumores de pele não melanoma, enquanto que o segundo corresponde a quase 20% dos casos. No Brasil, estimam-se 85.170 casos novos de câncer de pele não melanoma entre homens e 80.410 nas mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 82,53 casos novos a cada 100 mil homens e 75,84 para cada 100 mil mulheres, sendo a neoplasia mais incidente em ambos os sexos. Quando estas neoplasias não são tratadas, podem causar destruição do tecido local e invasão dos vasos sanguíneos, nervos, músculos, ossos e órgãos vitais. Além disso, quando a progressão destes tumores não é interrompida, podemos encontrar metástases tanto regionais quanto à distância, podendo culminar com a morte do paciente. A maioria dos tumores de pele não melanoma ocorre na cabeça, no pescoço e em extremidades, áreas anatômicas que recebem maior quantidade de luz solar. Esta neoplasia é mais comum em pessoas de pele clara, acomete mais homens que mulheres (3:1) e sua incidência aumenta com a idade, em ambos os sexos. Os fatores de risco para o surgimento de tumores de pele não melanoma são amplamente conhecidos, entre eles a radiação ultravioleta, os raios UVB, exposição à radiação ionizante e a carcinogênicos químicos, presença de feridas crônicas ou

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.357.161

cicatrizes, pele clara e doenças ou síndromes genéticas que interferem no reparo do DNA e a imunossupressão. O principal fator de risco para o desenvolvimento destes tumores é a exposição cumulativa ao longo da vida à radiação ultravioleta. A radiação UV-B (290-320 nm) é a principal causa, mas a radiação UV-A (320-400 nm) também contribui para o risco. A radiação ultravioleta induz mutações no DNA, a formação de dímeros de timidina no gene supressor de tumor p53; o dano deste gene prejudica o controle do ciclo celular e resulta na expansão clonal de queratinócitos. A radiação ultravioleta também induz, de forma dosedependente, a supressão da imunidade e interfere na vigilância imunológica do câncer de pele. Tratamentos com luz ultravioleta para doenças inflamatórias, como a psoríase, aumentam o risco para este tipo de tumor; A combinação de luz UV-A com psoraleno é particularmente fotocarcinogênica. A fototipagem cutânea de Fitzpatrick classifica subjetivamente a pele quanto a sensibilidade à luz ultravioleta e é um bom preditor de risco para os tumores de pele não melanoma. Aqueles pacientes com pele clara, cabelos loiros ou ruivos, e olhos azuis ou castanhos apresentam de 2 a 5 vezes mais probabilidade de desenvolver esta neoplasia do que aqueles com pele escura e olhos castanhos. Pacientes com vitiligo e albinismo oculocutâneo estão em risco muito alto para o desenvolvimento de deste tipo de tumor. Fatores que contribuem para o aumento da incidência destes tumores incluem a detecção precoce tanto de lesões precursoras quanto das lesões tumorais, aumento de atividades ao ar livre, aumento do uso de câmaras de bronzeamento artificial, depleção da camada de ozônio, aumento de terapias com drogas imunossupressoras e maior longevidade da população. Os tumores de pele não melanoma são classificados em tipos histológicos, sendo os mais comuns o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular. O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia mais comum nos seres humanos. Não há lesões precursoras descritas e as células envolvidas na sua origem são ainda motivo de controvérsia. Apesar de assemelharem-se às células da camada basal da epiderme, há evidências de que as células desse tumor originam-se a partir de células pluripotentes imaturas da epiderme interfolicular, bem como de células presentes na bainha externa do folículo piloso. Embora quase não emita metástases, o carcinoma basocelular muitas vezes promove invasão tecidual local, acometendo estruturas profundas, como partes moles, cartilagens e ossos. Felizmente, esta neoplasia apresenta bom prognóstico na grande maioria dos casos. O CBC ocorre mais frequentemente em idosos: observa-se mais da metade dos casos, entre 50 e 80 anos de idade. Tem-se observado o crescente aparecimento de CBC na população com idade inferior a 40 anos, que já equivale a mais de 5% dos diagnósticos, permanecendo raro na infância e na juventude. As hipóteses para esse fenômeno não estão elucidadas, mas parecem apontar para a exposição solar

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.357.161

recreativa intensa e desprotegida, o que pode ser sugerido pelo fato de jovens apresentarem mais lesões no tronco, e de subtipo superficial, que se associam mais a esse tipo de exposição. Também verificou-se uma tendência ao aumento da incidência em classes econômicas mais favorecidas. O hábito de tomar banhos de sol está ligado a um risco cinco vezes maior de desenvolvimento de CBC no tronco. As relações entre os padrões de exposição solar, idade de surgimento e agressividade histológica dos CBC é controversa entre os pesquisadores e precisam ser elucidadas em estudos epidemiológicos que envolvam diferentes grupos populacionais. Embora existam muitas variantes clínicas do carcinoma basocelular, os tipos mais comumente reconhecidos são nodular, superficial, esclerosante, pigmentado, micronodular e basoescomoso. O CBC nodular é a forma clínica mais comum destes tumores. Apresenta-se como uma pápula ou nódulo translúcido, com telangiectasias de superfície e bordas peroladas. O tamanho de um CBC nodular pode ser bastante variável; embora a maioria seja pequena, eles podem crescer e atingir grandes dimensões se negligenciados. Podem evoluir com invasão e destruição local ao tecido adjacente se a lesão não for tratada ou tratada inadequadamente. A ulceração é comum e, quando presente, o tumor é denominado noduloulcerativo. Os pacientes geralmente apresentam um histórico de sangramento recorrente formação de crostas nas lesões, levando-os a procurar avaliação médica. Qualquer ulceração crônica que não cicatrize deve ser avaliada por biópsia de pele para excluir a possibilidade de CBC. O CBC nodular pigmentado ocorre quando o pigmento melanina é produzido na massa tumoral. Por causa de sua cor preta, pode ser confundido com ceratose seborreica, nevo melanocítico ou melanoma. CBC nodulares pigmentados são mais comuns em indivíduos de pele escura e aqueles com olhos castanhos do que em indivíduos de pele clara com olhos azuis. O CBC superficial apresenta-se como uma mácula descamativa rosa-avermelhada, que pode conter telangiectasias. Porções de um CBC superficial podem evoluir para CBC nodular com o tempo. O CBC superficial geralmente ocorre nos ombros, dorso ou tronco e múltiplas lesões podem estar presentes simultaneamente. Devido à sua similaridade na aparência com dermatoses inflamatórias, como psoríase ou eczema, deve-se considerar o diagnóstico de CBC superficial na presença de uma descamação eritematosa persistente. Como nos CBC nodulares, o CBC superficial também pode ser pigmentado. O CBC esclerosante aparece como uma mancha pálida ou uma placa ligeiramente elevada com bordas irregulares que é endurecida, e muitas vezes assemelha-se a uma cicatriz. O CBC esclerosante geralmente não é diagnosticado devido à sua aparência clínica sutil. Pode ocorrer ulceração em lesões com surgimento de longa duração. Em indivíduos que tenham uma cicatriz ou lesão semelhante à cicatriz sem história de trauma ou cirurgia, uma biópsia deve ser realizada para descartar este tipo de tumor. A

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.357.161

confirmação diagnóstica do CBC requer uma biópsia de pele. Para a realização deste procedimento, é importante incluir alguma porção da derme na amostra para diferenciar os subtipos histológicos entre superficial e invasivo. A importância na classificação do subtipo histológico de CBC deve-se ao fato de que alguns comportam-se de forma agressiva e são mais susceptíveis à recidiva. Os CBC são classificados de acordo com seu padrão de evolução e/ou infiltração. Os subtipos de crescimento indolente são o superficial e o nodular, e os de crescimento agressivo são o infiltrativo, o basoescamoso, o esclerodermiforme e o micronodular. Aproximadamente um terço dos tumores apresenta padrões histológicas mistas. As características em comum dos CBC são o predomínio de células basalóides com formação de núcleos em paliçada na periferia, a presença de fenda artefactual entre o epitélio e o estroma, as células com aumento da relação núcleo- citoplasma, graus variáveis de atipia citológica e de atividade mitótica nuclear. Nos tumores infiltrativos há a tendência de crescimento sem apresentação em paliçada, com pouca ou nenhuma formação de ninhos de células basalóides que, conforme penetram nos tecidos profundos, promovem destruição dos mesmos. Infiltrados mastocitários presentes entre os fibroblastos do estroma são frequentemente relacionados com a natureza agressiva do tumor e com a neoangiogênese. O subtipo nodular é caracterizado por massas nodulares de células basalóides que estendem-se à derme papilar ou reticular, podendo ocorrer formação de espaços císticos gerados pela necrose tumoral, presença de mucina ou perda de adesão celular. A diferenciação em outros elementos – como glândulas écrinas, sebáceas e outras- pode ser visualizada nos tumores nodulares. Cerca de um terço dos casos coexiste o componente superficial. A presença de melanina indica o componente pigmentado. O subtipo superficial é caracterizado pela proliferação de células basalóides atípicas formando eixo paralelo com a epiderme, com fendas intercelulares preenchidas por material mucinoso, presumidamente, produzido por células estromais. As mitoses não são frequentes e os pigmentos de melanina podem ser encontrados ocasionalmente. O subtipo esclerodermiforme apresenta-se como faixas finas, ou cordões de células neoplásicas invasivas em um estroma rico em colágeno, com invasão neoplásica da derme reticular e tecido celular subcutâneo. O CBC micronodular apresenta, assim como o nodular, ninhos de células basalóides, porém de menor tamanho e de distribuição assimétrica, estendendo-se à derme profunda e ao tecido celular subcutâneo. Embora os CBC sejam comumente tumores de crescimento lento que raramente emitem metástases, podem infiltrar o tecido adjacente em qualquer direção, processo este que muitas vezes não é perceptível clinicamente, levando à destruição tecidual extensa, comprometimento funcional, e desfiguração cosmética. Assim, o objetivo do tratamento é a erradicação completa do tumor. Para este fim, os

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br





Continuação do Parecer: 3.357.161

CBC devem ser avaliados quanto ao risco clínico de recidiva e ocorrência de metástases. Os principais fatores a serem considerados são: 1) Qualquer CBC em locais anatômicos de alto risco (áreas da "máscara" da face, incluindo a face central, região periocular, pálpebra, sobrancelha, nariz, região perioral, lábio (cutâneo e vermelho), queixo, mandíbula, orelha, pele pré-auricular, retroauricular, bem como as mãos, os pés e genitália) 2) CBC > 1 cm de diâmetro em locais de risco intermediário (bochechas, testa, couro cabeludo, pescoço e regiões pré-tibiais) 3) CBC > 2 cm de diâmetro no tronco e nas extremidades 4) CBC com bordas mal definidas 5) CBC com padrões histológicos agressivos: esclerosante, micronodular, carcinoma basocamoso 6) CBC com envolvimento perineural 7) CBC recorrente 8) CBC em locais de radioterapia prévia, queimadura ou cicatrizes crônicas 9) CBC em pacientes com menos de 40 anos 10) CBC em pacientes imunossuprimidos 11) CBC em pacientes com síndromes genéticas predisponentes 12) CBC em úlceras, locais de inflamação 13) CBC em pacientes com história de tumores com comportamento agressivo. Um exame completo da pele deve ser realizado para detecção de lesões suspeitas. Uma biópsia de pele é realizada em lesões suspeitas e inclui a derme profunda. Os exames de imagem pré-operatórios podem ser obtidos quando há suspeita de invasão da glândula parótida, do músculo, do tecido mole profundo, da região orbital, bem como na suspeita de envolvimento ósseo ou invasão perineural. O carcinoma espinocelular (CEC) é o segundo tumor de pele não melanoma mais comum. Suas características epidemiológicas, bem como os fatores de risco associados ao seu surgimento são os mesmos associados ao surgimento de carcinomas basocelulares. Ao contrário do CBC, o carcinoma espinocelular apresenta uma lesão precursora, a ceratose actínica. O aspecto clínico de uma ceratose actínica e de um carcinoma espinocelular in situ - não Doença de Bowen (CEC-NDB) pode ser sutil, com o aparecimento de uma superfície áspera na pele ou o surgimento de uma pápula de consistência mais endurecida. Uma mácula eritematosa pode estar presente sob a superfície áspera, embora às vezes apenas um pequeno eritema seja encontrado. Ceratoses actínicas e os CEC-NDB variam de alguns milímetros a um ou mais centímetros de diâmetro. São encontradas mais frequentemente na pele exposta ao sol - cabeça, pescoço, tronco superior e extremidades, observadas quase sempre na presença de outros danos causados pelo sol como as rítes, pigmentação mosqueada da pele e telangiectasias. O lábio inferior é comumente afetado, com atipias epidérmicas parciais, conhecidas como queilite actínica. Ceratoses actínicas são caracterizadas histologicamente por queratinócitos atípicos com pleomorfismo nuclear e quantidades irregulares de citoplasma de coloração escura que preenchem o terço inferior da epiderme. Além disso, exibem acantose, hiperqueratose, e paraceratose; Folículos pilosos são frequentemente poupados. Atipia atingindo toda a espessura da epiderme

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.357.161

com queratinização precoce caracteriza o CEC-NDBA apresentação mais comum de lesão cutânea invasiva é de uma pápula ou nódulo eritematoso localizado sobre uma superfície áspera ou crosta. Características secundárias podem incluir ulceração e hiperpigmentação. Em exames histológicos, os carcinomas invasivos são categorizados em diferenciados, moderadamente diferenciados, e indiferenciados. O CEC-NDB apresenta padrão histológico onde observa-se células da epiderme com padrão atípico de queratinização, cuja proliferação ocorre em profundidade, formando lóbulos isolados que invadem a derme. Os queratinócitos são geralmente vítreos, brilhantes, eosinofílicos, com nucléolos proeminentes. Observa-se também depósitos de queratina e células apoptóticas. À medida que há a progressão para o carcinoma moderadamente diferenciado, o grau de diferenciação celular e a queratinização diminuem. Carcinomas espinocelulares indiferenciados são caracterizados por ninhos de células bizarras, mal diferenciadas, ou cordões de células fusiformes. Estas neoplasias apresentam alto risco de recorrência e metástase. É possível observar células inflamatórias ao redor do carcinoma invasivo, bem como um estroma esclerótico e infiltração perineural. O padrão histológico é diferenciado ou moderadamente diferenciado. Mesmo os carcinomas in situ com acantólise podem ser considerados potencialmente agressivos. Carcinoma espinocelular in situ – Doença de Bowen é um subtipo de carcinoma in situ clinicamente semelhante a uma ceratose actínica. Deve-se suspeitar de sua ocorrência quando a lesão ultrapassa sua base eritematosa, geralmente bem definida com a pele sadia, ao contrário do que observa-se nas lesões compatíveis com CEC-NDB. É um tumor de crescimento lento, que surge na pele danificada pelo sol, em geral em indivíduos idosos e é mais comum em homens. Em cortes histológicos, não se observa a queratinização atípica das células epidérmicas, que muitas vezes preenchem toda a espessura da epiderme sobre uma ampla área com mais pleomorfismo nuclear, apoptose e número de mitoses do que o encontrado no carcinoma in situ – doença de Bowen. A queratinização celular individual está ausente ou é mínima. A epiderme pode ser hipertrófica ou atrófica. Este tipo de doença ocorre comumente em pele com folículos pilosos, e quando ocorre na glândula é conhecida como eritroplasia de Queyrat. Quando é encontrada histologicamente em lesões do tipo condiloma acuminado, é referida como papulose bowenoide. Carcinoma espinocelular - tipo doença de Bowen pode tornar-se invasivo em até 5% dos pacientes e metastatiza em 13% a 20% destes pacientes. Ocorre tipicamente em homens idosos, localiza-se mais comumente na cabeça, no pescoço e em extremidades. Apresenta-se como um tumor ulcerado de crescimento rápido que ocorre sob uma mácula escamosa ou eritematosa de longa data. Nos cortes histológicos, vê-se na derme ilhas de células com aparência histopatológica semelhante ao encontrado no carcinoma in situ - tipo doença de Bowen. Alguma queratinização

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br





Continuação do Parecer: 3.357.161

pode estar presente. O ceratoacantoma é um subtipo de carcinoma espinocelular. Pode apresentar-se como um nódulo eritematoso e geralmente tem uma aparência de nódulo ulcerado (vulcânica). Pode provocar dor e uma inflamação local em decorrência de seu rápido crescimento. Há casos de involução espontânea, porém também apresentam risco de disseminação com destruição local ou ocorrência de metástases. O exame histológico demonstra queratinócitos bem diferenciados, com citoplasma vítreo cercando um núcleo de detritos celulares cornificados. Outras características histológicas podem incluir infiltrados linfocíticos e eosinofílicos, neutrofílicos, abscessos no tumor e fibras elásticas incorporadas em sua base. O carcinoma adenoide cutâneo é raro e geralmente ocorre em cabeça e pescoço de pacientes idosos. Histologicamente, exibem proliferações de ninhos bem diferenciados de células escamosas misturadas com áreas focais ou difusas estruturas tubulares ou pseudoglandulares com células disceratóticas e acantolíticas no lúmen. Estes tumores têm alto risco de metastatização. O carcinoma espinocelular cutâneo de células fusiformes ocorre em áreas de pele com altos níveis de exposição ao sol ou terapia de radiação. São tumores agressivos com um alto risco metastático. Histologicamente, eles são constituídos de células fusiformes atípicas dispostas em um redemoinho padrão, que pode se infiltrar na derme como células únicas sem ninho ou formação de cordão. Pode não haver conexão com a epiderme sobrejacente. O carcinoma de células desmoplásticas surge na cabeça e pescoço de idosos. É caracterizado histologicamente por cordões de células com fuso infiltrativo em um estroma denso e desmoplásico, que ocupa pelo menos 30% do volume do tumor. Diferenciação escamosa com pérolas de queratina geralmente está presente. O American Joint Committee on Cancer (AJCC) preconiza o estadiamento dos cânceres de pele não melanoma da cabeça e pescoço de acordo com a classificação (TNM). De acordo com essa classificação quanto ao tamanho da lesão tem-se: "T0" refere-se a nenhuma evidência de tumor, "Tis"- carcinoma in situ, "T1" - tumor de 2 cm ou menos no maior diâmetro com menos de duas características de alto risco, "T2" - tumor maior que 2 cm de diâmetro ou de qualquer tamanho com duas ou mais características de alto risco, "T3" - invasão da maxila, órbita ou osso temporal e "T4" - invasão do esqueleto ou doença perineural na base do crânio. Esta classificação define como fatores de alto risco para recorrência a profundidade maior que 2 mm, Clark Nível IV ou maior, invasão perineural, localização em face e histologia pouco diferenciado ou indiferenciado. A diretriz do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para o tratamento de câncer de pele não melanoma reconhece os seguintes fatores prognósticos como importantes para designar tumores como alto risco para recidiva: localização anatômica de alto risco (Zona H principalmente), diâmetro (dependente da área anatômica), bordas tumorais mal definidas, lesões recidivadas, radioterapia prévia ou inflamação crônica, imunossupressão, tumor

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.357.161

de crescimento rápido, sintomas neurológicos, pouca diferenciação celular, subtipos histológicos de alto risco (adenóide/ acantolítico, adenoescamoso, desmoplásico), nível ou espessura profunda de Clark, e presença de invasão perineural. Brantsch e colaboradores constataram que o fator prognóstico mais importante para a ocorrência de metástases foi a profundidade do tumor. Imunossupressão, localização na orelha e tumor com diâmetro > 2 cm também foram independentemente associados com risco de metástase. Desmoplasia e espessura do tumor foram fatores de risco para recidiva local. Schmults e colaboradores encontraram que diâmetro do tumor > 2 cm, má diferenciação, profundidade de invasão além da gordura superficial, invasão perineural, localização na orelha, cabeça ou região anogenital contribuem para um pior prognóstico. Baseando-se em estudos prévios é possível definir os fatores de risco para a recorrência e metastatização destes tumores. São eles: Características clínicas- Qualquer carcinoma espinocelular em locais de alto risco: face central, região periorbital, pálpebras, sobrancelha, nariz, região perioral, mento, mandíbula, orelha, e região temporal.- Tumores > 1 cm de diâmetro em locais de risco intermediário: bochechas, testa, couro cabeludo e pescoço.- Tumores > 2 cm de diâmetro em qualquer local- Bordas mal definidas- Tumores exibindo rápido crescimento- Sintomas neurológicos- Tumor com recidiva no local após terapia primária Características patológicas- Profundidade > 4 mm- Padrão mal diferenciado- Padrões histológicos agressivos: adenóide (acantolítico), desmoplásico, adenoescamoso, metaplásico e carcinoma invasivo da doença de Bowen- Invasão perineural ou perivascular Fatores do Hospedeiro- Sítio de radioterapia prévia- Imunossupressão exógena (medicamentos)- Imunossupressão endógena (desordem linfoproliferativa, HIV)- Surgimento em cicatrizes ou feridas crônicas- Surgimento em locais de inflamação crônica- Propensão genética para carcinoma espinocelular: Xeroderma Pigmentoso A avaliação de um paciente com carcinoma espinocelular exige o questionamento sobre o surgimento da lesão, sobre o histórico médico do paciente e exame físico detalhado. Uma história deve ser obtida sobre as lesões de pele anteriores, história familiar de câncer de pele e outros cânceres, estimativa da exposição solar cumulativa ao longo da vida, exposição ao arsênio, ao tabaco, exposição ocupacional carcinogênica, radiação anterior e causas potenciais de imunossupressão. Um exame completo da pele é essencial visto que os indivíduos com um câncer de pele muitas vezes apresentam tumores de pele adicionais ou lesões de pele pré-cancerosas em outros locais, além de risco aumentado de desenvolver melanoma. Deve-se sempre examinar a presença de linfonodos nestes pacientes. Se um linfonodo palpável estiver presente em um paciente com carcinoma espinocelular ou linfonodos anormais forem encontrados por meio de exames de imagem, deve-se considerar a realização de punção aspirativa por agulha fina (PAAF)

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.357.161

para análise citopatológica. São realizadas biópsia de pele de lesões suspeitas e estas deve incluir a derme profunda se a lesão for endurecida ou nodular. Fotografias ou imagens digitais são recomendadas para documentar a localização e a aparência das lesões, e deve haver um limiar baixo para obtenção de biópsias de pele em pacientes de alto risco. Em pacientes com biópsias de linfonodos, estudos de imagem apropriados são obtidos para determinar a extensão do linfonodo local e descartar a presença de doença disseminada a distância. Os exames de imagem pré-operatórios devem ser obtidos caso haja suspeita de metástase, invasão óssea ou infiltração perineural. A sensibilidade do exame clínico para palpação de linfonodos é baixa, cerca de 72% . Esta sensibilidade aumenta para 91% quando a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (MRI) são realizados. Existe controvérsia sobre a escolha de exame radiológico. A tomografia computadorizada é usada para avaliar a presença de disseminação extracapsular, necrose, osso, base do crânio e invasão de cartilagem. A ressonância magnética proporciona melhor visualização de planos teciduais e tumores neurotróficos. A tomografia de emissão de pósitrons pode detectar metástases, especialmente em áreas de necrose, fibrose densa ou cicatrizes de radioterapia, enquanto tanto a tomografia quanto a ressonância magnética podem identificar a infiltração de tecido mole e erosão óssea. Ao escolher uma terapia para os tumores de pele não melanoma objetiva-se a erradicação completa do tumor a fim de minimizar o risco de recorrência e metástase, restaurar a função normal após o tratamento e fornecer o melhor resultado estético possível. A preservação máxima do tecido normal torna-se primordial quando grandes defeitos cirúrgicos comprometem a função normal ou produzem desfiguração quando áreas extensas da pele estão envolvidas em pacientes de alto risco. A taxa de cura, no entanto, continua a ser o principal fator de escolha para a terapia. As modalidades de cirurgias microscopicamente controladas visam assegurar a exérese completa da lesão, com confirmação histológica da ausência de malignidade em margens, preservando ao máximo os tecidos adjacentes. Em alguns casos, a extensão da neoplasia cutânea é subclínica, o que implica em realização de margens ora muito extensas, com exérese de grande quantidade de tecido sadio, ora insuficientes, com necessidade de abordagens seriadas para a realização do tratamento completo da neoplasia. As cirurgias microscopicamente controladas são procedimentos com diferentes técnicas cirúrgicas para a exérese da neoplasia, bem como com diversas modalidades de avaliação histológica, com o objetivo de garantir a exérese completa da lesão tumoral. A análise histológica é realizada de duas maneiras distintas, sendo uma com análise aleatória das margens, ou seja, as margens não são examinadas em toda a sua extensão, e outra maneira em que toda a extensão da margem é avaliada. É presumível que o segundo método de avaliação de margens promova uma

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.357.161

influência significativa em relação ao período livre de doença, todavia tal fato ainda não foi confirmado por estudos clínicos, prospectivos e randomizados. A escolha da técnica depende da experiência do cirurgião e do patologista. Dentre as técnicas cirúrgicas de cirurgias controladas microscopicamente citamos os métodos de avaliação histológica horizontal e vertical, a técnica de histologia 3D e a cirurgia de Micrográfica de Mohs. A cirurgia com congelamento e avaliação de margens com a técnica de corte horizontal consiste em uma exérese em que a incisão é realizada paralelamente à superfície da pele. O tecido é removido com uma forma cilíndrica, de modo que as margens encontram-se perpendiculares. O processamento dos tecidos é realizado em um criostato que permite a avaliação sequencial todo o tumor. Através desta avaliação histológica em seções sequenciais, desde a base do tumor até epiderme, pode-se avaliar o crescimento tridimensional de todo o tumor. Para tumores de diâmetros maiores que não cabem na lâmina do criostato, o tecido pode ser dividido em blocos individuais e identificados topograficamente. Este método é adequado para tumores epiteliais, principalmente para carcinomas basocelulares recidivados. Nas técnicas de histologia 3D os tumores e as margens são retirados em bloco e, posteriormente, as margens são separadas. O processo de avaliação do tecido é semelhante ao descrito na técnica anterior. O método que utiliza a técnica vertical de avaliação histológica consiste na exérese de seriados cortes verticais de lesão, sendo que a espessura dos cortes é variável. Tal método é ideal para lesões com diâmetros inferiores a 2 centímetros. A cirurgia Micrográfica de Mohs consiste na exérese da lesão tumoral, bem como de suas margens, associada a congelamento intraoperatória e avaliação destas margens durante o procedimento cirúrgico. As diretrizes do NCCN para o tratamento de tumores de pele não melanoma de alto risco recomendam a excisão com avaliação histológica das margens da lesão tumoral por congelamento para garantir a avaliação completa e circunferencial da margem profunda a fim de se obter uma alta taxa de cura. As indicações apropriadas da cirurgia micrográfica de Mohs foram avaliadas em conjunto pela Sociedade Americana de Cirurgia Dermatológica, Academia Americana de Dermatologia, o Colégio de Cirurgia de Mohs e a Sociedade Americana para a cirurgia de Mohs em um painel contendo 69 cenários com casos clínicos de carcinomas basocelulares e 143 cenários para carcinomas espinocelulares e votados quando à adequação do uso da técnica. Os médicos que classificaram os cenários incluíam não só dermatologista que realizam cirurgia de Mohs, mas principalmente dermatologistas que não executam esta cirurgia. Assim, a última pontuação foi uma mistura de dados publicados e experiência clínica. Dentro dos 69 cenários elaborados contendo casos de carcinoma basocelular, 53 (76,81%) foram considerados apropriados, 6 (8,70%) incertos e 10 (14,49%) inadequados, com consenso alcançado para todas as indicações. Todos os

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br





Continuação do Parecer: 3.357.161

cenários com de carcinoma basocelular, incluindo os casos de recorrência tumoral, tumores primários, padrão agressivo, nodular primário e primário superficial foram classificados como apropriados nas áreas H e M independentemente do tamanho do tumor ou tipo de paciente, com exceção do CBC superficial primário de 0,5 cm ou menor na área M para pacientes saudáveis, o que recebeu uma classificação de incerto quando localizado no tronco e nas extremidades (área L). CBC superficial recorrente, CBC nodular primário medindo 1 cm ou menos em indivíduos saudáveis, CBC nodular com 0,5 cm ou menos em pacientes imunocomprometidos e CBC superficiais primários de qualquer tamanho em pacientes saudáveis, ou 1 cm ou menos em pacientes imunocomprometidos foram considerados impróprios para o uso cirurgia micrográfica de Mohs. Além disso, quando localizado no tronco e extremidades (área L) CBC agressivo primário de 0,5 cm ou menor, CBC nodular primário medindo de 1,1 a 2 cm em doentes saudáveis e 0,6 a 1 cm em pacientes imunocomprometidos, juntamente com CBC superficial maior que 1 cm em pacientes imunocomprometidos foram todos considerados incertos. Percebe-se que segundo a Sociedade de Dermatologia a cirurgia com congelação intraoperatória é considerada tratamento ideal para quase todos os tipos de tumor de pele não melanoma. Sabe-se que a melhor chance de cura de para o carcinoma espinocelular está no tratamento de lesões iniciais. As opções de tratamento são menos bem sucedidas para tumores profundos e recidivados. Uma vez que o carcinoma espinocelular tenha recidivado, o risco de disseminação para linfonodos regionais e metástases à distância aumenta significativamente, de 25% para 45% em áreas de alto risco. Os tumores de alto risco requerem tratamento com cirurgia micrográfica de Mohs (MMS), que oferece controle completo das margens circunferencial e profunda. Quando a cirurgia de Mohs não está disponível, a excisão com margens periféricas e profunda com congelação intraoperatória é a melhor alternativa. Os carcinomas de baixo risco têm alta taxa de cura quando tratados com excisão intraoperatória e análise patológica pós-operatória ("excisão cirúrgica padrão"), com eletrodissecação, curetagem e criocirurgia. Da mesma forma para carcinomas espinocelulares in situ pequenos em áreas de baixo risco, sem características patológicas de alto risco, as modalidades "não- Mohs" são geralmente opções aceitáveis de tratamento. A escolha da terapia deve ser avaliada individualmente em todos os pacientes. Fatores adicionais que devem ser considerados e incluem a condição médica geral do paciente, as circunstâncias psicossociais, como a capacidade de retornar para tratamento adicional e se o tumor está em um local cosmeticamente sensível. O custo é outro fator importante na escolha adequada do tratamento. A cirurgia micrográfica de Mohs também oferece o melhor taxa de cura a longo prazo para qualquer carcinoma espinocelular e é o tratamento de escolha para o carcinoma de alto risco e recidivado.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.357.161

Com o estudo dos 143 cenários com carcinomas espinocelulares concluiu-se que a cirurgia de Mohs é apropriada para carcinomas espinocelulares nas áreas de alto risco que incluem a área central da face, pálpebras, cantos dos olhos, sobrancelhas, nariz, lábios, mento, orelhas, áreas periauriculares, temporais, mãos, pés, tornozelos, dedos, genitália, região perianal, mamilos /aréola e membranas mucosas, para carcinomas em áreas de risco intermediário, incluindo bochechas, região frontal, couro cabeludo, região maxilar, pescoço e região pré tibial e para tumores em áreas de risco com diâmetros > 2 cm em pacientes saudáveis e >1 cm em pacientes imunocomprometidos, para carcinomas que estão presentes em áreas de inflamação, osteomielite, radiação prévia ou cicatriz, localmente recorrente e incompletamente excisada e aqueles que se desenvolvem em pacientes imunossuprimidos ou em pacientes com síndromes genéticas que predisponem à ocorrência de neoplasias cutâneas. A cirurgia micrográfica de Mohs é também indicada quando as seguintes características histológicas estão presentes no carcinoma espinocelular: (1) profundidade de 2 mm ou maior, Nível de Clark IV ou V, (2) tumores pouco diferenciados ou indiferenciados, (3) subtipos adenóide, pagetoide, basoescamoso, linfoepitelial, adenoescamoso (produtor de mucina), desmoplásico, esclerosante, infiltrante, sarcomatóide e fusiforme e (4) aqueles com invasão perineural ou vascular. A excisão cirúrgica com avaliação de margens por biópsia intraoperatória de congelamento é o tratamento ideal quando os tumores estão localizados em áreas onde a preservação máxima do tecido normal é preferida ou necessária. Os dados do estudo de Rowe demonstram que a cirurgia com avaliação de margens por biópsia intraoperatória de congelamento fornece as maiores taxas de cura para ambos os carcinomas, primários e recidivados. As taxas de recorrência locais em 5 anos relatadas para carcinomas primários foram de 7,9% para modalidades de tratamento cirúrgico sem biópsia intraoperatória de congelamento e 3,1% para tumores tratados por meio da técnica utilizando a biópsia de congelamento intraoperatória. Para carcinoma primário do lábio, as taxas de recidiva em 5 anos foram 10,5% para as modalidades sem biópsia com congelamento e 2,3% para cirurgia que utilizaram congelamento intraoperatória. Para carcinoma primário do ouvido, as taxas de recorrência em 5 anos foram de 18,7% para as primeiras modalidades e 5,3% para as segundas. A excisão cirúrgica de carcinomas espinocelulares recidivados localmente apresentou taxa de recorrência em 5 anos de 23,3% para tratamentos " não sem congelamento intraoperatória comparado com 10,0% para lesões tratadas com cirurgia com biópsia de congelamento. Esta modalidade cirúrgica é um procedimento considerado seguro. Em um estudo com 3.937 pacientes submetidos à cirurgia de Mohs, a única complicação cirúrgica séria foi a hemorragia gastrointestinal devido ao uso de naproxeno prescrito no pós-operatório, um problema não relacionado ao procedimento cirúrgico em si. A taxa de complicação

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.357.161

geral foi de 1,64% em um estudo prospectivo de 1.358 casos de cirurgia de Mohs. A maioria das complicações cirúrgicas envolvidas foram relacionadas à dificuldades no processo de hemostasia durante o intraoperatório e nenhuma foi significativa o suficiente para envolver a assistência de outro especialista ou para necessitar de hospitalização do paciente. Cirurgia micrográfica de Mohs tem as maiores taxas de cura para carcinomas espinocelulares primários e recorrentes. Para tumores localmente recidivados, a taxa de cura em 5 anos para cirurgia de Mohs é de 90,0% comparado com 76,7% para exérese cirúrgica simples. Devido ao fato de a cirurgia com avaliação de margens por biópsia intraoperatória de congelamento resultar de uma exérese mais precisa da área com acometimento tumoral, tende a ser uma técnica com maior preservação de tecidos, que reduz a complicação com cicatrizes, bem como o comprometimento funcional. Além disso, essa técnica propicia a realização no mesmo tempo cirúrgico da exérese do tumor e da cirurgia reconstrutora, em muitos casos com anestesia local. Hipótese: A definição de um protocolo padronizado para as indicações de tratamento cirúrgico por meio de excisão e avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelamento permitirá melhor tratamento aos pacientes portadores de cânceres de pele não-melanoma, especialmente nos casos de lesões consideradas de alto risco, tanto em termos de otimização de número de procedimentos cirúrgicos quanto de taxa de cura a longo prazo. Metodologia Proposta: Revisão da literatura para identificação dos critérios de estratificação de risco a serem incluídos no protocolo, relacionados à lesão e à história clínica dos pacientes. Coleta de dados de prontuários (dados demográficos, da história clínica, características das lesões, evolução pós-operatória) de pacientes submetidos ao tratamento de neoplasias cutâneas não-melanoma pela equipe de Cirurgia Plástica do HC Unicamp previamente à introdução da técnica de avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelamento no serviço, no período de 2007 a 2009. Coleta de dados de prontuário (dados demográficos, da história clínica, características das lesões, dados dos procedimentos cirúrgicos, evolução pós-operatória e documentação fotográfica) de pacientes submetidos ao tratamento de neoplasias cutâneas não-melanoma pela equipe de Cirurgia Plástica do HC Unicamp por meio da técnica de excisão com avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelamento no serviço, no período de 2017 a 2018. Serão analisados diferentes protocolos de indicação da técnica de excisão com avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelamento a serem definidos combinando com diferentes pesos os critérios de risco identificados na revisão da literatura. Estes protocolos terão sua sensibilidade e especificidade analisadas utilizando os dados da casuística de pacientes operados entre 2007 e 2009 para os desfechos de presença de margem comprometida na avaliação histopatológica e evolução com recidiva local. A padronização técnica do

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.357.161

procedimento cirúrgico de excisão com avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelação (como já vem sendo realizada na rotina do serviço) a ser incluída no protocolo institucional será exemplificada por meio dos dados e documentação fotográfica obtidos dos prontuários pacientes operados entre 2017 e 2018 já utilizando a técnica. Critério de Inclusão: Serão inclusos pacientes que realizam ou já realizaram seguimento no ambulatório de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da Unicamp e que foram submetidos ao tratamento cirúrgico de neoplasias cutâneas não-melanoma no período de 2007 a 2009 (por meio de técnica de excisão e análise histopatológica convencional) e no período de 2017 a 2018 (por meio de excisão cirúrgica com avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelação. Critério de Exclusão: Serão excluídos pacientes que apresentarem prontuários com dados incompletos

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário: O objetivo deste trabalho é definir um protocolo institucional para a indicação de exérese de tumores de pele não-melanoma com avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelação a ser utilizado no Ambulatório de Neoplasias Cutâneas da Área de Cirurgia Plástica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo a autora, são considerados riscos: Dado que os procedimentos cirúrgicos a serem analisados já foram realizados e que o estudo em questão é de caráter retrospectivo utilizando apenas documentação obtida a partir de prontuários médicos dos sujeitos envolvidos, não se espera risco adicional aos mesmos decorrente da participação no estudo.

Segundo a autora, são considerados benefícios: Ao analisar-se o cenário de nosso Serviço, observamos que o Ambulatório de Neoplasias Cutâneas apresenta uma grande demanda de pacientes portadores de cânceres de pele não-melanoma. Em se tratando de um Ambulatório de referência em Hospital Terciário, há proporção significativa de casos de maior complexidade envolvendo por exemplo lesões recidivadas, tratamentos insuficientes ou malsucedidos realizados em outras unidades de saúde, sítios anatômicos que exigem reconstrução complexa e pacientes imunossuprimidos. Assim, tem-se com frequência casos que sabidamente beneficiar-se-iam potencialmente com o emprego do tratamento com excisão cirúrgica e avaliação de margens profundas e laterais por biópsia intraoperatória de congelação do ponto de vista de otimização do número de procedimentos cirúrgicos realizados bem como de melhor controle oncológico a longo prazo.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br





Continuação do Parecer: 3.357.161

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Protocolo refere-se ao projeto de pesquisa de Mestrado da aluna Jaqueline Gomes da Silveira, sob orientação do Prof Davi Reis Calderoni, docente da FCM-UNICAMP, que tem como objetivo definir e implementar um protocolo institucional para a indicação de exérese de tumores de pele não melanoma com avaliação intraoperatória de margens por biópsia de congelação a ser utilizado no Ambulatório de Neoplasias Cutâneas da Área de Cirurgia Plástica do Hospital de Clínicas da Unicamp. O protocolo propõe dispensa de TCLE para pacientes atendidos entre 2007 e 2009. O cronograma indica início em Junho de 2019, com coleta de dados a partir de Julho de 2019 e término em Setembro de 2019, com orçamento estimado em R\$ 400,00.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

1. Folha de Rosto - folhaderosto.pdf de 16/10/2018, datada e assinada.
2. Informações Básicas do Projeto - PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1208338.pdf de 13/05/2019, adequado.
3. Outros
  - 3.1 CARTARESPOSTA.pdf de 13/05/2019
  - 3.2 jaquedeclaracao.pdf 21/01/2019
  - 3.3 holeriteDaviCalderoni.pdf 21/01/2019
4. TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência - TCLEFINAL.pdf de 13/05/2019, adequado.
5. Projeto Detalhado / Brochura Investigador - projeto\_mestrado.pdf de 09/01/2019. Vide "Recomendações"

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pendências atendidas:

1. Quanto ao projeto de pesquisa
  - 1.1 Quanto a Equipe de pesquisa
  - 1.2 O projeto de pesquisa indica que serão coletados dados de prontuários para a demonstração de técnicas cirúrgicas. No entanto, não está claro se os dados presentes nos prontuários serão parte da pesquisa ou apenas servirão como exemplo. Ainda, a metodologia indica que será realizada uma revisão da literatura, sem mencionar a coleta de dados de prontuários. Solicita-se esclarecimentos sobre a participação real dos pacientes tratados no HC neste estudo. Caso sejam coletados dados de prontuários, solicita-se adequar os critérios de inclusão e exclusão, assim como a metodologia, e TCLE para aqueles pacientes que estiverem em tratamento ou

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.357.161

acompanhamento.

Pendência atendida. Foi solicitada dispensa de TCLE para pacientes atendidos entre 2007 e 2009, o que foi considerada justificada.

## 2. Quanto ao cronograma

2.1 O Projeto de pesquisa indica finalização, com apresentação de trabalho, em 28 de Dezembro de 2018. Cabe ressaltar que o CEP tem por finalidade resguardar os participantes, não sendo isto possível se a pesquisa tiver sido finalizada.

Pendência atendida - Na carta resposta a pesquisadora apresentou o novo cronograma

### Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.357.161

aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1208338.pdf	13/05/2019 11:17:30		Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.pdf	13/05/2019 11:17:07	JAQUELINE GOMES DA SILVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEFINAL.pdf	13/05/2019 11:16:48	JAQUELINE GOMES DA SILVEIRA	Aceito
Outros	jaquedeclaracao.pdf	21/01/2019 12:02:20	JAQUELINE GOMES DA SILVEIRA	Aceito
Outros	holeriteDaviCalderoni.pdf	21/01/2019 11:53:54	JAQUELINE GOMES DA SILVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_mestrado.pdf	09/01/2019 21:22:52	JAQUELINE GOMES DA SILVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	16/10/2018 09:46:39	JAQUELINE GOMES DA SILVEIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.357.161

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 30 de Maio de 2019

---

**Assinado por:**  
**Renata Maria dos Santos Celeghini**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br