MARIA CRISTINA DE LORENZO MESSINA

Análise da correlação entre tipos histológicos de carcinoma basocelular encontrados nas biópsias pré-operatórias e respectivas peças cirúrgicas

Dissertação apresentada ao Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Guilherme Martins Castro

**São Paulo
2005**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Messina, Maria Cristina de Lorenzo

Análise da correlação entre tipos histológicos de carcinoma basocelular encontrados nas biópsias pré-operatórias e respectivas peças cirúrgicas /

Maria Cristina de Lorenzo Messina. -- São Paulo, 2005.

Dissertação (mestrado)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Dermatologia.

Área de concentração: Dermatologia.

Orientador: Luiz Guilherme Martins Castro.

Descritores: 1.CARCINOMA BASOCELULAR/cirurgia
2.BIÓPSIA/classificação 3.CARCINOMA BASOCELULAR/ patologia
4.TÉCNICAS HISTOLÓGICAS/estatística & dados numéricos 5.ESTUDOS
RETROSPECTIVOS

USP/FM/SBD-010/05

DEDICATÓRIA

A Pompeo,

meu marido,

meu cúmplice,

aquele que me ensinou a sonhar.

***Aos meus pais, Myrian e José,
exemplos de vida, de amor, e de fé.***

***Aos meus irmãos e irmãs,
exemplos que sempre nortearam
meu rumo.***

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida, pelas incontáveis bênçãos...

Aos pacientes, pela inestimável recompensa do poder servir.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Guilherme Martins Castro (Guiga), que conduziu meus primeiros passos no caminho da cirurgia, por acreditar em mim antes que eu mesma o fizesse, por toda atenção e carinho.

Ao Prof. Dr. Eugênio Raul Pimentel que, com bom humor e paciência, coordena a cirurgia dermatológica do HC, pelos ensinamentos e contribuição na elaboração deste trabalho.

A Prof. Dra. Neusa Sakai Valente, parceira na revisão de lâminas, pelo apoio e orientações.

Ao Prof. Dr. Evandro Rivitti, exemplo de professor a ser seguido, por permitir que este trabalho fosse realizado no seu serviço.

Ao Prof. Dr. Cyro Festa Neto e ao Prof. Dr. Walter Belda Junior, pela cuidadosa leitura deste trabalho e valiosas sugestões.

A Prof. Dra. Valéria Aoki e Dra. Ana Paula Galli Sanchez, profissionais exemplares, conselheiras incondicionais, grandes amigas.

Ao Dr. Marcos Alberto Nogueira, exímio cirurgião dermatológico, ótimo professor e grande amigo.

A Tia Neide, Vonei, Zenaide, Rosinha, Ricardo, funcionários do ambulatório, circulantes de sala de cirurgia, por todo auxílio e carinho em cada novo dia de trabalho.

Agradecimentos

A Eli Maria, Rosilda, Neusa, Roberto, funcionários da secretaria e do laboratório de histopatologia, por todo apoio.

Aos amigos e amigas, verdadeiro suporte na árdua caminhada.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	2
2	OBJETIVO	6
3	REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1	Carcinoma basocelular	8
3.1.1	Histórico e definição	8
3.1.2	Etiopatogenia	9
3.1.3	Epidemiologia	12
3.1.3.1	Incidência	12
3.1.3.2	Gênero	13
3.1.3.3	Raça	14
3.1.3.4	Idade	15
3.1.3.5	Localização anatômica	16
3.1.4	Quadro clínico	17
3.1.5	Classificação histológica	19
3.1.6	Classificação quanto ao risco de recidiva	23
3.1.7	Conduta diagnóstica	25
3.1.8	Tratamento	28
3.1.8.1	Não cirúrgico	28
3.1.8.2	Cirúrgico	33

4	MÉTODOS	47
4.1	Casuística	47
4.2	Método	48
4.2.1	Biópsia e cirurgia excisional	50
4.2.2	Avaliação histológica	50
4.2.3	Análise estatística	52
5	RESULTADOS	55
5.1	Caracterização da amostra	55
5.2	Correlação entre os achados histológicos da biópsia e da peça cirúrgica	58
6	DISCUSSÃO	62
6.1	Biópsia pré-operatória	63
6.2	Classificação histológica	66
6.3	Resultados	67
6.3.1	Caracterização da amostra	67
6.3.2	Tipos histológicos	69
6.3.3	Concordância histológica entre biópsia e peça cirúrgica ...	71
7	CONCLUSÕES	76
8	ANEXOS	79
9	REFERÊNCIAS	87

LISTA DE ABREVIATURAS

Am	Amarelos
AMB	Associação Médica Brasileira
AD	Adenocístico
ALA	Ácido aminolevulínico
AU	Austrália
Br	Branços
BR	Brasil
CBC	Carcinoma basocelular
CE	Cirurgia excisional
CFM	Conselho Federal de Medicina
CM	Cirurgia micrográfica
CMM	Cirurgia micrográfica de Mohs
CO₂	Dióxido de carbono
CR	Criocirurgia
CTG	Curetagem
CU	Cuba
ECG	Eletrocoagulação
ESC	Esclerodermiforme
EUA	Estados Unidos da América
F	Feminino

HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE	Hematoxilina-eosina
IFN	Interferon
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INF	Infiltrativo
IQ	Imiquimod tópico
IS	Israel
M	Masculino
MIC	Micronodular
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
Ne	Negros
NOD	Nodular
Pa	Pardos
RT	Radioterapia
RU	Reino Unido
SUP	Superficial
TFD	Terapia fotodinâmica
TFD – ALA	Terapia fotodinâmica com ácido aminolevulínico
THA	Tipos histológicos acessórios
THP	Tipo histológico predominante
UV	Ultravioleta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Taxas de recidiva de carcinomas basocelulares de acordo com a localização na face	25
Figura 2	Localização anatômica dos carcinomas basocelulares ..	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Gênero, idade e raça dos doentes e localização anatômica dos carcinomas basocelulares de acordo com diferentes estudos epidemiológicos	13
Quadro 2	Principais formas clínicas de carcinoma basocelular sua correlação com o tipo histológico	18
Quadro 3	Classificação histológica dos carcinomas basocelulares de acordo com o <i>Royal College of Pathologists</i> (2002) ...	21
Quadro 4	Resumo dos achados de diferentes estudos epidemiológicos com dados referentes aos tipos histológicos dos carcinomas basocelulares	23
Quadro 5	Diretrizes práticas do <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN) para classificação de risco quanto a recidiva de carcinomas basocelulares	24
Quadro 6	Taxas de recidiva para o tratamento de carcinoma basocelular primário a curto prazo <i>versus</i> longo prazo - todas as modalidades	35
Quadro 7	Taxas de recidiva para o tratamento de carcinoma basocelular recidivado a curto prazo <i>versus</i> longo prazo - todas as modalidades	36
Quadro 8	Margens de segurança da primeira excisão de carcinoma basocelular primário que garantem margens excisionais livres de tumor em cerca de 80% dos casos.	41
Quadro 9	Critérios utilizados para a determinação dos tipos histológicos de carcinoma basocelular de acordo com o padrão de crescimento	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos 70 carcinomas basocelulares por faixa etária	55
Tabela 2	Distribuição dos 70 carcinomas basocelulares por localização anatômica	56
Tabela 3	Tamanho dos 62 carcinomas basocelulares	56
Tabela 4	Distribuição dos 69 carcinomas basocelulares quanto ao tipo de reconstrução cirúrgica utilizada	57
Tabela 5	Distribuição do tipo histológico predominante encontrado nas biópsias e peças cirúrgicas de 70 carcinomas basocelulares	57
Tabela 6	Distribuição do(s) tipo(s) histológico(s) acessório(s) encontrado(s) nas biópsias e peças cirúrgicas de 70 carcinomas basocelulares	58
Tabela 7	Concordância entre os tipos histológicos predominantes encontrados nas biópsias e nas peças cirúrgicas de 69 carcinomas basocelulares	58
Tabela 8	Presença ou ausência na biópsia, do tipo histológico predominante encontrado na peça cirúrgica de 69 carcinomas basocelulares	59
Tabela 9	Presença ou ausência na biópsia, do tipo histológico predominante encontrado na peça cirúrgica de 61 carcinomas basocelulares, de acordo com o tamanho do tumor	59
Tabela 10	Distribuição dos 69 carcinomas basocelulares nas biópsias e peças cirúrgicas, quanto ao tipo histológico: agressivo ou não agressivo	59

Tabela 11	Concordância entre os tipos histológicos predominantes encontrados nas biópsias e nas peças cirúrgicas de 69 carcinomas basocelulares, quanto a classificação histológica de risco para recidiva	60
------------------	--	----

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	Centímetros
d.p.	Desvio padrão
mm	Milímetros
n	Número absoluto
nm	Nanômetros
mg/kg/d	Miligramas por kilogramas por dia
>	Maior que
=	Igual a
<	Menor que
%	Porcentagem

RESUMO

MESSINA MCL. *Análise da correlação entre tipos histológicos de carcinoma basocelular encontrados nas biópsias pré-operatórias e respectivas peças cirúrgicas* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 94p.

O carcinoma basocelular (CBC) é tumor constituído por diferentes tipos histológicos, que demonstram diverso potencial de agressividade. Sabe-se que a correlação entre os tipos histológicos de CBC encontrados no material de biópsia pré-operatória e no material da peça cirúrgica excisional não é total. Na literatura esta correlação varia de 42,7 a 80,0% quando analisados os tipos histológicos predominantes (THP). No presente estudo foi feita análise retrospectiva de 70 casos de CBC primário submetidos a biópsia pré-operatória e cirurgia excisional. A amostra foi analisada estatisticamente quanto ao gênero e idade dos doentes e localização anatômica dos CBC, demonstrando ser comparável aos demais estudos da literatura. Também foram avaliados o tamanho médio tumoral e o tipo de reconstrução utilizado. A média do maior eixo dos CBC foi de 20 mm e 54% dos casos necessitaram reconstrução complexa, como retalhos e enxertos, mostrando ser amostra representativa de tumores de médio a grande porte. A avaliação histológica foi feita de modo padronizado, determinando tanto o THP quanto os tipos histológicos acessórios (THA) encontrados no material das biópsias pré-operatórias e nas peças cirúrgicas excisionais. Houve 78,3% de correlação entre THP da biópsia e peça cirúrgica, 87,0% de correlação entre THP e/ou THA da biópsia e THP da peça cirúrgica e 92,7% de correlação entre tipos agressivos ou não agressivos. Conclui-se que a biópsia pré-operatória é útil para predizer o THP de CBC da peça cirúrgica excisional na maioria dos casos. No entanto, é importante ressaltar que, quando descrito apenas o THP encontrado na biópsia, ocorre 21,7% de falha no diagnóstico. Quando descritos THP e THA encontrados na biópsia a falha diagnóstica cai para 13%. Quando a intenção da biópsia for a determinação da presença de tipos de CBC agressivos ou não, a falha no diagnóstico é de apenas 7,3%.

Descritores: 1.Carcinoma basocelular/cirurgia; 2.Biópsia/classificação; 3.Carcinoma basocelular/patologia; 4.Técnicas histológicas;estatística & dados numéricos; 5.Estudos retrospectivos

SUMMARY

MESSINA MCL. *Correlation between histological types of basal cell carcinoma found in preoperative biopsies and respective surgical specimens* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 94p.

Basal cell carcinoma (BCC) is a tumor presenting many histological types, each one possessing a specific aggressivity potential. It's known that correlation between histological types found in preoperative biopsy specimens and excisional surgery specimens is not total. When correlation between predominant histological types (PHT) is analyzed, concordance value varies from 42,7 to 80,0% in the literature.

In the present study 70 primary BCC submitted to preoperative biopsy and excisional surgery were retrospectively analyzed. The sample was statistically analyzed in terms of patients' gender and age and anatomical location of the tumour and was found to be similar to other reports in the literature. Average size of tumors and type of surgical reconstruction employed were also evaluated. Average size of the largest tumour axis was 20 mm and 54% of the cases needed complex reconstructions, such as flaps and grafts, demonstrating that the sample was represented by medium to large sized tumors.

Histological evaluation was made in a patterned way, determining PHT and accessory histological types (AHT) in both preoperative biopsies and excisional surgery specimens.

Results obtained were: 78.3% correlation between biopsy PHT and excisional surgery PHT, 87.0% correlation between biopsy PHT and/or AHT and excisional surgery PHT and 92.7% correlation when BCC were classified as "aggressive" or "non aggressive".

Conclusion: preoperative biopsy is useful to predict BCC's PHT of excisional surgery specimen in most cases. However, it's important to note that when biopsy findings are limited to the description of the PHT, there is a 21.7% diagnostic failure. When both PHT and AHT found in biopsy are described, diagnostic failure falls to 13%. When the intention is determining the presence of aggressive or non aggressive types of BCC, diagnostic failure is only 7.3%.

Keywords: 1.Basal cell carcinoma/surgery 2.Biopsy/classification 3.Basal cell carcinoma/pathology 4.Histological techniques/statistic & numeric data 5.Retrospective studies.

1 INTRODUÇÃO

1 Introdução

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia cutânea maligna mais freqüente nos indivíduos da raça branca, representando de 65% a 75% do total de tumores cutâneos (Del Rosso; Siegle, 1994).

No Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), acompanhando a tendência mundial, o número de pacientes com CBC é muito expressivo. O tratamento de doentes com CBC é, portanto, prática corriqueira, sendo utilizados os diversos métodos disponíveis, tanto não cirúrgicos quanto cirúrgicos. Entre eles destacam-se curetagem e eletrocoagulação (CTG e ECG), crioterapia com nitrogênio líquido (CRNL), cirurgia excisional (CE), cirurgia micrográfica (CM) etc.

Os doentes que chegam ao serviço com lesões suspeitas de CBC que não preencham os critérios para tratamento por métodos mais simples, como CTG e ECG ou CRNL são, geralmente, submetidos a biópsia incisional e, conforme o laudo histológico e as informações clínicas são encaminhados para CE ou CMM.

Pudemos notar que, com o passar dos anos, os laudos histológicos tornaram-se cada vez mais detalhados. Anteriormente o diagnóstico

fornecido pelos patologistas era apenas de CBC. Atualmente, o diagnóstico de CBC vem acompanhado da descrição dos tipos histológicos do tumor. Este maior detalhamento na análise e descrição dos tumores fez com que se tornasse cada vez mais freqüente a identificação de tipos histológicos agressivos no material de biópsia. A presença destes acabava por exigir conduta cirúrgica também mais agressiva, já que o critério histológico é um dos dados considerados na classificação de risco de recidiva dos CBC.

Passamos a questionar a real representatividade dos tipos histológicos encontrados no material de biópsia, em relação ao que seria encontrado no exame da totalidade da peça cirúrgica. Surgiu então o objetivo desta dissertação: correlacionar as características histológicas das biópsias pré-operatórias dos CBC com as características histológicas das peças cirúrgicas, para determinar se havia concordância entre os achados de cada espécime.

Na literatura, entre numerosos trabalhos a respeito das características histológicas dos CBC, pouco se encontra sobre a correlação entre o material de biópsia pré-operatória e a peça cirúrgica excisional, destacando-se dois trabalhos a respeito deste tema, de Orengo *et al.* (1997) e Russell *et al.* (1999).

Orengo *et al.* (1997) avaliaram 342 CBC primários operados por CMM. O intuito do trabalho era correlacionar o número de fases da CMM com o tipo histológico do CBC, mas um dado interessante foi encontrado: em apenas 42,7% dos casos havia correlação entre o tipo histológico presente na biópsia pré-operatória e o tipo histológico presente na fase final da

cirurgia. Portanto, pode-se dizer que em 57,3% dos casos a biópsia forneceu informações errôneas sobre o tipo histológico do tumor.

Já no trabalho de Russell *et al.* (1999) foram estudados 86 casos de CBC submetidos a biópsia pré-operatória e posterior cirurgia excisional e foi encontrada correlação de 80% entre o material da biópsia por *punch* e a peça cirúrgica excisada. Quando a biópsia foi feita por saucerização, esta correlação foi de 75,9%. Apesar do intuito do estudo ter sido a comparação entre os dois métodos de biópsia, que se mostraram semelhantes quanto a representatividade da peça cirúrgica, pode-se notar que a correlação não foi de 100% como seria desejável. Além disso, neste estudo, os autores consideraram apenas o tipo predominante de CBC e os classificaram apenas em nodulares, superficiais e infiltrativos. Fica o questionamento quanto à correlação dos demais tipos que poderiam coexistir na mesma amostra.

Decidimos então, analisar retrospectivamente os casos de CBC submetidos a cirurgia excisional, pela nossa equipe, para determinar se o(s) tipo(s) histológico(s) encontrado(s) nas biópsias pré-operatórias representava(m) fidedignamente o(s) tipo(s) histológico(s) encontrado(s) na posterior avaliação da totalidade da peça cirúrgica.

Com esta finalidade, foi delineado o presente estudo, que tem o objetivo a seguir.

2 OBJETIVO

2 Objetivo

Correlacionar os tipos histológicos das biópsias incisionais pré-operatórias dos CBC com os tipos histológicos das respectivas peças cirúrgicas excisionais, para determinar se há concordância entre os achados de cada espécime.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3 Revisão de Literatura

3.1 Carcinoma basocelular

3.1.1 Histórico e definição

Em 1827, Arthur Jacob, um cirurgião irlandês, fez a primeira descrição clínica do CBC ao detalhar os achados de úlceras extensas na face de três pacientes (*apud* Farmer e Helwig, 1980). Em 1900, Krompecher iniciou a publicação de vários artigos descrevendo detalhadamente as características histológicas do CBC, que ele acreditava ser um tumor derivado das células basais da epiderme (*apud* Farmer e Helwig, 1980). Desde então, muitos artigos têm sido publicados abordando os aspectos epidemiológicos dos CBC nas mais variadas populações, sua etiopatogenia, classificações clínicas e histológicas e tratamentos possíveis, como veremos nesta revisão.

O CBC é tumor constituído por células neoplásicas originadas das células epiteliais imaturas pluripotentes da camada basal da epiderme ou, mais raramente, de células da unidade pilo-sebácea ou de outros anexos cutâneos (Lang e Maize, 1991). Metástases de CBC são excepcionais. Na literatura, a incidência varia de 0,0028% (Paver *et al.*, 1973) a 0,1% (Cotran,

1961). Sua morbidade decorre principalmente da invasão lateral e profunda da pele e tecidos adjacentes, especialmente porque a grande maioria das lesões ocorre em áreas submetidas a fotoexposição crônica, como a cabeça e o pescoço, podendo causar desfiguramento importante ou perda de função (Telfer *et al.*, 1999).

3.1.2 Etiopatogenia

O fator etiológico mais importante na gênese dos CBC é a exposição da pele à radiação ultravioleta (UV). Pessoas que têm pele muito clara, com dificuldade para adquirir bronzeado e queimam-se facilmente, têm maior risco de desenvolver o tumor (Del Rosso e Siegle, 1994). Os comprimentos de onda implicados na carcinogênese, determinados experimentalmente, estão na faixa de 230 a 320 nm, principalmente as ondas acima de 280 nm. As alterações bioquímicas que ocorrem na célula danificada pelos raios UV modificam a atividade mitótica levando a carcinogênese (Epstein *et al.*, 1969; Kelner e Taft, 1956). Dentre as mutações induzidas pela UV, a mais estudada é a da proteína p53. Em cerca de 50% dos CBC são encontradas mutações do gene responsável pela síntese dessa proteína. A p53 interrompe o ciclo celular, levando à apoptose. Quando sua síntese está comprometida, falta esse mecanismo de regulação e ocorre a carcinogênese (Whittaker, 1996).

Em estudo retrospectivo realizado no Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP em 1978 verificou-se que 25% dos pacientes com CBC relatavam exposição solar prolongada e, destes, 71% eram lavradores, mostrando a alta correlação desse tumor com a fotoexposição crônica no nosso meio (Golcman *et al.*, 1978).

Fatores menos encontrados na etiopatogenia do CBC são radioterapia e ingestão de arsênico. Radioterapia foi usada no passado para tratamento de condições benignas como acne, hirsutismo e infecções fúngicas (Casson, 1980). O período de latência de vários anos entre a radioterapia e a ocorrência de CBC, assim como a alta frequência com que ocorrem múltiplos CBC, indicam a necessidade de acompanhamento mais rigoroso. Além disso, a aparência clínica pode ser mascarada pela radiodermite crônica, necessitando de maior cuidado por parte do médico (Del Rosso e Siegle, 1994). Ingestão de arsênico ocorria, no passado, por razões terapêuticas ou acidentalmente (Yeh *apud* Casson, 1980). Os CBC relacionados ao arsenicismo crônico são geralmente múltiplos e ocorrem em áreas não fotoexpostas, principalmente no tronco. Felizmente o arsenicismo é cada vez mais raro, pela sua supressão como medicamento e pesticida e por maiores cuidados com a contaminação da água (Del Rosso e Siegle, 1994).

O CBC também pode se desenvolver sobre nevo sebáceo preexistente ou associado a síndromes específicas como: Síndrome do nevo basocelular, xeroderma pigmentoso, Síndrome de Gardner, epidermodisplasia verruciforme (Casson, 1980), Síndrome de Bazex,

albinismo e epidermólise bolhosa distrófica (Del Rosso e Siegle, 1994). Há ainda relatos de CBC sobre cicatrizes de queimadura (Treves *apud* Casson, 1980) e cicatrizes em geral: de varicela, de vacinas, de úlceras de estase, de áreas de transplante de cabelos e de tatuagens (Del Rosso e Siegle, 1994).

Imunossupressão, principalmente iatrogênica, pode ser um fator de aumento de incidência de CBC. Salard *et al.* (2002) avaliaram as manifestações dermatológicas em 86 pacientes submetidos a transplantes hepáticos e portanto imunossuprimidos; a incidência de CBC nesta amostra foi de 12,8%. Brown *et al.* (1988) estudaram 223 doentes que receberam transplante renal, em uso de drogas imunossupressoras. CBC ocorreu em 0,89% dos casos, estatisticamente superior à incidência encontrada na população geral da Irlanda do Norte, onde foi desenvolvida a pesquisa ($p < 0,001$). Os autores sugerem, para pacientes imunossuprimidos, limitação da exposição solar, uso de fotoprotetores físicos e visitas médicas freqüentes para identificar lesões iniciais. Além disso, pacientes estáveis a longo prazo, do ponto de vista do transplante, podem ter suas doses de imunossupressores gradual e cautelosamente diminuídas, visando diminuir o risco de neoplasia (Brown *et al.*, 1988).

3.1.3 Epidemiologia

3.1.3.1 Incidência

O CBC é a mais freqüente dentre as neoplasias cutâneas, representando de 65% a 75% do total de tumores epiteliais (Del Rosso e Siegle, 1994; Sampaio e Rivitti, 1998). Os indivíduos de ascendência européia do norte são os mais acometidos pelo CBC. Os países subtropicais, que receberam imigração em massa da Europa, como Estados Unidos, África do Sul e Austrália, apresentam altíssima incidência desse tumor. A real incidência do CBC não é conhecida, por dificuldades nos sistemas de registro. Estima-se que nos Estados Unidos, a cada ano, sejam diagnosticados um milhão de novos casos de câncer de pele não-melanoma. Destes, cerca de 80% são CBC. Na Austrália, a incidência estimada é de 657 por 100.000 indivíduos da população geral (Whittaker, 1996). Nos Estados Unidos, a média é de 191 pessoas diagnosticadas por 100.000 da raça branca.

No Brasil, o CBC é o câncer mais freqüente, dentre todos os tipos de câncer (25%) e dentre os cânceres de pele (70%). O INCA estimou que em 2003 seriam diagnosticados 82.155 casos novos de CBC.

Os dados epidemiológicos encontrados na literatura revisada estão resumidos no Quadro 1 e descritos no texto a seguir.

Quadro 1 – Gênero, idade e raça dos doentes e localização anatômica dos carcinomas basocelulares de acordo com diferentes estudos epidemiológicos

AUTORES E ANO	PAÍS*	TOTAL DE CBC	GÊNERO (%)		IDADE (ANOS) (%)		RAÇA (%)				LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA (%)			
			M	F	<40	>40	Br	Am	Pa	Ne	nasal	ocular	fronte	malar
Hayes, 1962	RU	506	53	47	-	-	-	-	-	-	26	18	18	15
Taylor e Barisoni, 1973	CA	817	58	42	<20	>80	-	-	-	-	26	20	20	11
Bart <i>et al.</i> , 1978	EUA	468	47	53	-	-	-	-	-	-	21	5	14	18
Golcman <i>et al.</i> , 1978	BR	450	49	51	-	-	-	-	-	0	27	12	14	14
Hauben <i>et al.</i> , 1982	IS	188	47	53	24	76	-	-	-	-	-	-	-	-
Minelli, 1987	BR	1572	50	50	6	94	98	0	1	0	36	11	13	9
Prado, 1987	BR	3960	43	57	11	89	49		49	2	30	22		5
Castro <i>et al.</i> , 1996	BR	262	57	42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Machado Filho <i>et al.</i> , 1996	BR	447	37	63	4	96	98	0	2	0	30	9	9	11
Mc Cormack <i>et al.</i> , 1997	AU	3885	57	43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lage <i>et al.</i> , 2001	CU	209	56	44	4	96	90	7	2	0	-	-	-	-

(-) dado inexistente no trabalho

F – Feminino; M – Masculino; Br – Brancos; Am – Amarelos; Pa – Pardos; Ne – Negros.

*RU – Reino Unido; CA – Canadá; EUA – Estados Unidos da América; BR – Brasil; IS – Israel; AU – Austrália; CU – Cuba.

3.1.3.2 Gênero

Algumas revisões revelam maior ocorrência em homens (Hayes, 1962; Taylor e Barisoni, 1973; Koplin *et al.*, 1980; Lage *et al.*, 2001) e outras em mulheres (Bart *et al.*, 1978; Hauben *et al.*, 1982; Prado, 1987; Machado Filho *et al.*, 1996). Em São Paulo e Londrina verificou-se igualdade entre os sexos (Golcman *et al.*, 1978; Minelli, 1987). Esta tendência atual ao acometimento semelhante entre os dois gêneros pode ser resultado de mudanças nas roupas e estilo de vida das mulheres, levando a maior

exposição solar crônica (Lang e Maize, 1991). Um dado interessante é que há diferenças entre a distribuição anatômica dos CBC entre homens e mulheres. Mc Cormack *et al.* (1997) observaram que apesar da localização mais freqüente dos CBC ser no segmento cefálico, em ambos os sexos, em segundo lugar ocorre o acometimento das pernas nas mulheres e do tronco nos homens. Estes dados corroboram as observações anteriores quanto a importância do vestuário e do estilo de vida na fotoexposição e conseqüentemente no desenvolvimento do CBC.

3.1.3.3 Raça

O CBC ocorre predominantemente em brancos, com incidência muito pequena na raça negra (Del Rosso e Siegle, 1994). No HC-FMUSP, avaliação feita em 1978 mostrou 0,006% de acometimento de negros (Golcman *et al.*, 1978). Em Londrina, a ocorrência é de 98,34% em brancos, 1,01%, em pardos, 0,57% em amarelos e 0,06% em negros (Minelli, 1987). Já no Piauí, foi constatada igualdade de ocorrência entre pardos (49%) e brancos (48,7%) sendo os negros os menos afetados(2,3%). O autor atribui este achado tanto à possibilidade de erro na classificação racial quanto à predominância de pardos na população geral (77,8%) (Prado, 1987). Quando este tumor ocorre em negros e em orientais está geralmente associado a condições preexistentes, como xeroderma pigmentoso ou nevo sebáceo (Casson, 1980). Sem dúvida, de acordo com a literatura estudada,

a população mais acometida é a que apresenta fototipos cutâneos I e II, com pele e olhos claros, que se queima facilmente e raramente ou nunca se bronzeia, e que foi submetida à exposição solar cronicamente.

3.1.3.4 Idade

A idade de predomínio da ocorrência de CBC é dos 50 aos 80 anos, com discretas variações entre os diversos estudos (Taylor e Barisoni, 1973; Hauben *et al.*, 1982; Lage *et al.*, 2001; Machado Filho *et al.*, 1996)). A média de idade encontrada no HC-FMUSP foi de 57 anos, sendo a idade mínima 16 anos e a máxima 92 anos (Golcman *et al.*, 1978). Na amostra analisada no Piauí, 89,2% tinham mais de 40 anos e em Londrina 93,8% (Prado, 1987; Minelli, 1987). Tem sido observada uma tendência ao aumento no número de casos em faixas etárias mais jovens (Gordon *et al.*, 1976), provavelmente devido à maior exposição solar, encorajada pelo desejo de uma aparência bronzeada, ao maior acesso às câmaras de bronzeamento artificial e à depleção da camada de ozônio, que filtra parte dos raios UV que são carcinogênicos (Lang *et al.*, 1991). Mc Cormack *et al.*, (1997) estudaram a distribuição dos tipos de CBC em relação a idade dos pacientes. O resultado foi que a idade média dos doentes com CBC superficial (56,8 anos) era estatisticamente menor que a dos doentes com outros tipos de CBC (64,7 anos). Estes autores supõem que os fatores etiológicos envolvidos na gênese dos CBC superficiais sejam diversos dos outros tipos. Pode ser que

o CBC superficial seja mais relacionado a exposições solares fortes e intermitentes, ao contrário dos outros tipos que estariam mais relacionados a exposição crônica (Mc Cormack *et al.*, 1997).

3.1.3.5 Localização anatômica

Em todas as revisões estudadas os CBC predominam na região da cabeça e pescoço. No segmento cefálico há nítido predomínio de lesões na região nasal. Em segundo lugar, há variações entre as regiões periorbital, frontal, auricular e malar (Hayes, 1962; Taylor e Barisoni, 1973; Bart *et al.*, 1978; Del Rosso e Siegle, 1994; Machado Filho *et al.*, 1996; Mc Cormack *et al.*, 1997). Na revisão de Golcman *et al.* (1978) houve predomínio dos CBC na face (80,0%), seguido de tronco (8,0%) e membros (3,5%). Na face, os tumores localizavam-se principalmente no nariz (27,3%), região malar (14,0%) e periorbital (8,4%). No estudo de Prado (1987) 76,7% das lesões localizavam-se no segmento cefálico, sendo 30,1% na região nasal e 22,4% periorbitais. Na amostra de Minelli (1987) 91,3% das lesões estavam no segmento cefálico, sendo 35,9% na região nasal, 13,1% na fronte e 11,6% periorbitais. Este acometimento principal da face torna muito importante a detecção precoce do CBC, pois embora tenha crescimento lento e não desenvolva metástases, pode causar prejuízo estético e funcional importantes.

Mc Cormack *et al.* (1997) estudaram a distribuição dos tipos de CBC em relação a localização anatômica dos tumores. Houve predomínio de CBC superficiais no tronco e membros (78%), ao contrário de todos os outros tipos que localizavam-se principalmente na cabeça e pescoço (70,6%). Estes autores enfatizam que o CBC superficial apresenta características distintas de todos os outros tipos de CBC, e que deveria ser melhor estudado para determinar sua importância.

3.1.4 Quadro clínico

A maioria dos cirurgiões que operam tumores cutâneos está familiarizada com as clássicas descrições morfológicas do CBC, embora na prática ocorram muitas variações clínicas. É importante o atento exame de uma lesão suspeita, sob boa iluminação e sob tensão da pele ao redor da lesão, para a melhor avaliação dos limites do tumor. A palpação ao redor do CBC também pode revelar alterações estruturais indicativas de extensão subclínica do tumor (Del Rosso e Siegle, 1994).

As características clínicas muitas vezes se correlacionam com o diagnóstico do tipo histológico (Del Rosso e Siegle, 1994). Por esse motivo, há uma certa confusão na nomenclatura da classificação clínica, que por vezes denomina padrões clínicos com termos histológicos. O mesmo ocorre com a nomenclatura histológica como veremos mais adiante.

Em geral, o CBC clinicamente nodular corresponde histologicamente ao tipo nodular, embora possa ocorrer coexistência de tipos mais agressivos como o esclerodermiforme e o infiltrativo para um mesmo padrão clínico nodular (Quadro 2).

Quadro 2 – Principais formas clínicas de carcinoma basocelular e sua correlação com o tipo histológico

FORMA CLÍNICA	TIPO HISTOLÓGICO
Nodular	Nodular
	Nodular com componente esclerodermiforme ou infiltrativo
Esclerodermiforme	Esclerodermiforme
Superficial ou pagetóide	Superficial
Qualquer forma	Infiltrativo
	Micronodular

FONTE: Modificado a partir de Del Rosso e Siegle (1994)

O CBC esclerosante ou esclerodermiforme na clínica, geralmente reflete tipo histológico também denominado esclerodermiforme. O CBC superficial na clínica corresponde ao tipo histológico superficial. Já os tipos histológicos infiltrativo e micronodular não apresentam padrão clínico característico (Del Rosso e Siegle, 1994).

O tipo clínico mais freqüente é o nódulo-ulcerativo. Inicia-se como pápula rósea, perlada, que cresce progressivamente a nódulo com posterior ulceração central recoberta por crosta que, se retirada, determina sangramento. As bordas são cilíndricas, translúcidas, freqüentemente com

finas telangiectasias. Pode ocorrer extensão em superfície, às vezes com cicatrização central (forma plano-cicatricial) ou em profundidade, com invasão e destruição de músculo, cartilagem, osso ou outras estruturas (forma terebrante). Ainda pode ocorrer proliferação central (forma vegetante). O CBC pigmentado é uma variante que apresenta variável pigmentação melânica.

O tipo esclerosante, também denominado esclerodermiforme pela semelhança com esclerodermia, caracteriza-se por placa branco-amarelada, esclero-atrófica, dura, lisa, com bordas mal definidas, às vezes com telangiectasias, de evolução lenta e raramente se ulcera.

O CBC superficial ou pagetóide apresenta-se como placa eritêmato-descamativa, discretamente infiltrada, emoldurada por bordas irregulares e ligeiramente elevadas, localizadas geralmente no tronco. São freqüentemente múltiplos (Sampaio e Rivitti, 1998).

O tempo de duração do CBC é um dado de anamnese que não pode ser menosprezado. Quanto maior a duração do tumor, maior o potencial para invasão lateral e profunda, e mais agressivo deverá ser o tratamento (Del Rosso e Siegle, 1994).

3.1.5 Classificação histológica

A classificação histológica ideal seria aquela capaz de identificar tipos histológicos que se correlacionassem com o comportamento clínico e com

os tratamentos necessários. Infelizmente uma classificação ideal ainda está para ser definida. Atualmente, a melhor classificação é a que se baseia no padrão histológico de crescimento, contribuindo para estabelecer o conceito de tipos histológicos de CBC de baixo e alto risco. O risco considerado é quanto (Saldanha *et al.*, 2003):

- 1) à probabilidade de extensão subclínica do tumor
- 2) à excisão incompleta
- 3) ao comportamento agressivo de invasão local
- 4) à recidiva local

Inicialmente os CBC eram divididos em diferenciados e indiferenciados, de acordo com a semelhança com os anexos cutâneos. Esta classificação histológica foi considerada inadequada pela dificuldade de uniformização e não aceitação pelos dermatopatologistas. Vários autores realizaram estudos retrospectivos para avaliar os tipos histológicos de CBC utilizando diferentes padronizações.

Sloane (1977) adotou uma classificação simples que compreende 4 grupos, nodular, nodular com margem infiltrativa, infiltrativo (esclerosante e não esclerosante) e multifocal.

Hauben *et al.*, (1982) dividiram os tipos em sólido, adenocístico e esclerodermiforme e acrescentaram dados como espessura tumoral (em milímetros e classificação de Clark), atividade mitótica (alta ou baixa) e paliçada periférica (regular ou irregular).

Sexton *et al.* (1990) subdividiram os CBC em: nodular, superficial, micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme e misto. Esta classificação é a

mais utilizada nos trabalhos citados nesta revisão. A descrição das características utilizadas para definir os tipos tumorais adotada neste trabalho encontra-se detalhada no Anexo 1.

Mc Cormack *et al.* (1997) dividiram os CBC em nodular, superficial, esclerodermiforme, nódulo-esclerodermiforme, nódulo-superficial e inclassificável.

Em 2002, o *Royal College of Pathologists* estabeleceu os dados mínimos que devem constar no laudo histológico de CBC. Esta classificação é, até o momento, a mais completa encontrada na literatura e encontra-se esquematizada no Quadro 3 (Slater e Mc Kee, 2002).

QUADRO 3 – Classificação histológica dos carcinomas basocelulares

Tipo de padrão de crescimento	Nodular*
	Superficial
	Infiltrativo / esclerodermiforme
	Micronodular
	outros
Tipo de diferenciação	Presença de componente escamoso muito atípico ou maligno
Invasão perineural	Para infiltrativo, esclerodermiforme, micronodular e basoescamoso
Margens de excisão	
Distância até a periferia mais próxima	Não envolvida (...mm) ou envolvida
Distância até a profundidade	Não envolvida (...mm) ou envolvida

FONTE: *Royal College of Pathologists*, Slater e McKee, 2002

* O tipo nodular engloba os CBC sólido, cístico, adenóide, com diferenciação folicular ou com formação de cistos de queratina

A ocorrência de diferentes tipos histológicos em um mesmo material é achado relativamente freqüente e a importância destes tipos histológicos acessórios (THA) é questionável. Assim, o *Royal College of Pathologists* padroniza que devam ser valorizados os tipos que representem mais de 50% do espécime e/ou que estejam localizados na periferia da lesão tumoral.

Como visto anteriormente, as classificações histológicas sofreram alterações com o passar dos anos, tornando-se cada vez mais detalhadas. Por isso, há variações na freqüência com que os diversos tipos histológicos de CBC são encontrados nas revisões de literatura.

Em geral, ocorre predomínio do tipo nodular ou sólido. Em segundo lugar, há variações entre os tipos superficial, também chamado multicêntrico, adenocístico (este, muitas vezes não classificado como um tipo à parte) e micronodular. Os tipos infiltrativo e esclerodermiforme aparecem como os de menor incidência (Hauben *et al.*, 1982; Mc Cormack *et al.*, 1997; Dixon *et al.*, 1989; Sexton *et al.*, 1990). Dependendo do tipo de classificação adotada, também há uma grande incidência de CBC com tipo histológico misto, ou seja, com 2 ou mais dos tipos histológicos descritos, principalmente nas revisões mais recentes (Sexton *et al.*, 1990; Breuninger e Dietz, 1991; Mc Cormack *et al.*, 1997; Castro *et al.*, 1996). A freqüência com que os diversos tipos são encontrados também depende da amostra de cada estudo. Os estudos com maior número de casos geralmente incluem material de curetagem, de saucerização e biópsias; outros incluem apenas material de retirada cirúrgica, o que justifica as discretas variações. Outro motivo para as diferenças observadas são as diferentes padronizações histológicas. Mesmo

assim, observamos uma tendência geral semelhante, como resumido no Quadro 4.

Quadro 4 – Resumo dos achados de diferentes estudos epidemiológicos com dados referentes aos tipos histológicos dos carcinomas basocelulares

Autores	Total de CBC	TIPO HISTOLÓGICO					
		NOD (%)	MIC (%)	SUP (%)	INF/ESC (%)	MISTO (%)	AD (%)
Hauben <i>et al.</i> , 1982	188	69	-	-	13	-	18
Dixon <i>et al.</i> , 1989	104	38	-	0	21	-	-
Sexton <i>et al.</i> , 1990	1039	21	15	17	8	38,5	-
Breuninger e Dietz, 1991	1757	52	-	15	13	20	-
Castro <i>et al.</i> , 1996	262	69	-	21	5	10	14
Mc Cormack <i>et al.</i> , 1997	3885	64	-	15	3	7	-

(-) os autores não consideraram estes tipos histológicos na classificação
 NOD – Nodular MIC – Micronodular SUP – Superficial
 INF/ESC – Infiltrativo/esclerodermiforme AD – Adenocístico

3.1.6 Classificação quanto ao risco de recidiva

A classificação quanto ao risco de recidiva associa dados clínicos a dados histológicos para dividir os CBC quanto ao risco de recidiva (Quadro 5). Tem grande utilidade prática, uma vez que definido o risco do CBC, pode ser feita a opção por tratamentos mais ou menos agressivos.

Quadro 5 – Diretrizes práticas do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* para classificação de risco de recidiva de carcinomas basocelulares

CRITÉRIOS CLÍNICOS	BAIXO RISCO	ALTO RISCO
Localização/dimensões	Área B < 20mm*	Área B ≥ 20mm*
	Área M < 10mm**	Área M ≥ 10mm**
	Área A < 6mm***	Área A ≥ 6mm ***
Bordas	Bem definidas	Mal definidas
CBC primário X recidiva	Primário	Recidiva
Paciente imunossuprimido	Não	Sim
CBC em área de radioterapia	Não	Sim
CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS		
Tipo histológico	Nodular Superficial	Esclerodermiforme Infiltrativo Micronodular
Envolvimento perineural	Não	Sim

* Área B (baixo risco para recidiva): tronco e membros

** Área M (médio risco para recidiva): região médio-facial, frontal, pescoço, couro cabeludo

*** Área A (alto risco para recidiva): região centro-médio facial, palpebral, sobrancelhas, periorbital, nasal, labial (cutâneo-mucosa), mentoniana, mandibular, pré e retro-auricular, sulcos nasogenianos, epicanto medial, temporal, pavilhão auricular, genitais, pés e mãos

FONTE: Miller, 2000

De modo prático, as áreas de alto risco para recidiva localizam-se na chamada zona “H” da face. Nestes locais há maior propensão de extensão subclínica e recidiva do tumor. As razões prováveis para essa maior agressividade biológica incluem os planos de fusão embrionária, contornos irregulares e variações na microanatomia (Figura 1).

Figura 1 – Taxas de recidiva de carcinoma basocelular de acordo com a localização na face

FONTE: Wheeland, R.G., Cutaneous Surgery. Philadelphia, Saunders, 1994, p.734

3.1.7 Conduta diagnóstica

Na literatura há controvérsia quanto à conduta frente ao diagnóstico clínico de CBC. De acordo com as diretrizes da *American Academy of Dermatology* a opção pela realização ou não da biópsia pré-operatória fica a critério do médico. Em alguns casos é feita biópsia incisional e aguarda-se a confirmação diagnóstica para se estabelecer qual será a conduta definitiva. Em outros casos, uma biópsia (*shave* ou curetagem) é obtida no intra-

operatório e, mesmo sem confirmação histológica, seguida imediatamente de terapia apropriada (Drake *et al.*, 1992). Segundo as diretrizes da *British Association of Dermatologists* o tratamento do CBC pode ser baseado nas características clínicas e apenas quando houver dúvida diagnóstica é recomendada a biópsia pré-operatória (Telfer *et al.*, 1999).

Contrariamente a essas diretrizes, o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (2000) orienta que rotineiramente seja feita biópsia para confirmação do diagnóstico e determinação do risco de recidiva do CBC, e então estabelecida a modalidade terapêutica (Miller, 2000). De modo semelhante, o Projeto Diretrizes elaborado pela Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina propõe que, preferencialmente, o tratamento do CBC deva ser precedido de biópsia para confirmação diagnóstica e determinação das características histológicas do tumor (Tovo *et al.*, 2002). A recomendação da biópsia prévia baseia-se no fato de que as características histológicas do CBC são um dos parâmetros para classificar os CBC em baixo ou alto risco de recidiva, como veremos mais adiante (Quadro 5) (Miller, 2000). Uma vez definido o risco de recidiva do CBC, pode-se optar por conduta terapêutica mais ou menos agressiva. Fica o questionamento se a biópsia pré-operatória melhora, ou não, a taxa de cura do CBC.

A biópsia pré-operatória pode ser realizada por saucerização ou pela técnica de *punch*. Na suspeita de CBC recidivante, principalmente com focos não contíguos, também podem ser colhidas biópsias em múltiplos locais. A saucerização é um método eficiente que permite a avaliação do padrão de

crescimento histológico e pode ser usada para tumores primários e recidivados. A utilização do *punch* deve ser evitada em CBC nodulares e superficiais, quando a intenção é realizar curetagem, uma vez que o *punch* ultrapassa a barreira dérmica, que limitaria a curetagem, permitindo que a cureta penetre artefactualmente o tecido adiposo. Contudo, lesões suspeitas de CBC recidivante ou CBC primário de padrão de crescimento agressivo podem ser biopsiadas por *punch* já que a avaliação da profundidade da lesão e da sua arquitetura é benéfica (Del Rosso e Siegle, 1994).

Russell *et al.* (1999) avaliaram, em 86 casos, a correlação histológica entre os tipos histológicos presentes na biópsia pré-operatória realizada por *punch* ou saucerização e na peça cirúrgica. O resultado foi de 80% de concordância para a primeira e 75,9% para a segunda, diferença considerada estatisticamente insignificante. Al-Ghamdi (2002), reagindo ao artigo de Russell *et al.*, escreveu uma carta, criticando a biópsia por *punch* quando a intenção de tratamento cirúrgico seja pela técnica de Mohs, uma vez que a barreira dérmica seria rompida e a curetagem perderia seu parâmetro. Em resposta a essa carta de Al-Ghamdi, Salasche (2002) informou sua opinião de que, uma vez que a principal indicação da técnica de Mohs é a suspeita de tipo histológico agressivo (infiltrativo, esclerodermiforme ou micronodular), a biópsia por *punch* seria mais adequada, pois atinge os locais mais profundos do tumor onde esses tipos geralmente estão localizados (Al-Ghamdi, 2002).

Podemos perceber que além de haver controvérsia se deve ou não ser realizada biópsia pré-operatória, também há discordância em relação ao

melhor método de biópsia. Em geral, em nossa prática diária, optamos por realizar a cirurgia sem biópsia prévia quando o CBC é clinicamente típico, determinando as margens pelo padrão clínico de agressividade. Em caso de dúvida quanto ao diagnóstico clínico, optamos por biópsia pré-operatória com *punch*. De modo geral, a experiência pessoal do cirurgião é fundamental para analisar as diversas variáveis implicadas em cada caso e determinar a melhor conduta.

3.1.8 Tratamento

3.1.8.1 Não Cirúrgico

Os tratamentos não cirúrgicos não serão abordados com profundidade nesta dissertação, mas vale lembrar a sua utilidade em casos específicos, principalmente quando há contra-indicação para o procedimento cirúrgico. Os mais utilizados são: radioterapia (RT), 5-fluorouracil tópico (5-FU), terapia com imunomoduladores, terapia fotodinâmica (TFD), e retinóides (Telfer *et al.*, 1999).

A RT é modalidade efetiva para o tratamento de CBC, com taxas de cura superiores a 90% (Rowe *et al.*, 1989 a,b). É técnica destrutiva, não contando com a confirmação histológica de erradicação do tumor. A biópsia prévia ao tratamento é imprescindível para a programação de extensão e profundidade das aplicações. Infelizmente, as complicações decorrentes do

mau uso no passado diminuíram a popularidade deste método. Na atualidade, tem sido mais indicada para tumores inoperáveis como terapia paliativa (Del Rosso e Siegle, 1994).

Rowe *et al.* (1989a), revisando análises de taxas de recidiva, para CBC primário publicadas desde 1947 encontraram 8,7% de recidiva em 5 anos após RT (Quadro 6). Já o mesmo estudo feito em relação aos CBC recidivantes, mostrou 9,8% de recidiva em 5 anos após RT (Quadro 7) (Rowe *et al.*, 1989b).

Hall *et al.* (1986) estudaram 93 casos, 49 tratados com RT e 44 com criocirurgia (CR). Em 2 anos de seguimento houve apenas 4% de recidiva no grupo submetido a RT e 39% de recidiva no grupo da CR. As complicações e os resultados estéticos foram semelhantes nos 2 grupos. Este estudo é questionável, uma vez que foi conduzido por radioterapeutas, sem experiência em criocirurgia. De modo geral, o sucesso da RT depende da experiência do médico em relação ao método e da seleção adequada dos pacientes.

O uso de 5-FU tem valor limitado no tratamento do CBC. Promove eliminação apenas do componente neoplásico superficial, com persistência de focos subclínicos profundos (Del Rosso e Siegle, 1994). Em estudo realizado por Epstein (1985), 21% dos CBC tratados com 5-FU a 25% sob oclusão recidivaram em 5 anos; quando o tratamento com 5-FU era precedido de curetagem, a recidiva em 5 anos caiu para 6%, reiterando a idéia de que o 5-FU tem ação superficial. Este tratamento deve ser considerado apenas em situações especiais, como a falta de condições

clínicas para procedimento cirúrgico e falta de recursos para utilização de tratamentos tópicos mais promissores, como veremos a seguir.

As terapias com imunomoduladores mais utilizadas são, interferon (IFN) intralesional e imiquimod tópico (IQ).

Interferons são glicoproteínas com efeitos antineoplásicos, antivirais e imunomoduladores. A injeção intralesional de IFN pode induzir regressão completa em até 80% dos CBC primários nodulares menores de 2cm ou superficiais menores de 3cm (Del Rosso e Siegle, 1994). Não é uma opção terapêutica estabelecida para o tratamento do CBC porque as taxas de clareamento da lesão são menores do que as obtidas com os tratamentos cirúrgicos. Além disso, consome tempo (injeções 5 vezes por semana), tem alto custo, e cursa com efeitos colaterais locais como dor, edema e eritema, além de sistêmicos, como febre, cefaléia, fadiga e náusea (Gaspari e Sauder, 2003).

O IQ é utilizado como creme, na concentração de 5%. É um imunomodulador capaz de potencializar a imunidade, tanto pela via inata quanto pela mediada por células. Induz a síntese e liberação de citocinas, incluindo IFN- α e TNF- α , além de estimular a atividade de células *natural killer* (Gaspari e Sauder, 2003).

Schumack *et al.* (2002) realizaram estudo para estabelecer a dose segura e eficaz para tratar CBC nodular primário. A taxa de clareamento das lesões foi de 76% após uso do produto uma vez ao dia, sete dias por semana, por 12 semanas, com reações cutâneas leves ou moderadas. Esta opção terapêutica é válida, apesar de menos eficaz que a cirurgia, em casos

em que a cirurgia está contra-indicada. Em nosso meio, o IQ ainda é pouco utilizado, principalmente pelo alto custo do tratamento.

A TFD é modalidade de tratamento oncológico minimamente invasiva, usando drogas ativadas por luz não térmica de baixa potência para obter destruição fotoquímica de células danificadas. Os alvos são os tecidos hiperproliferativos anormais, causando dano mínimo aos tecidos normais (Schweitzer, 2001).

Wang *et al.* (2001) realizaram estudo comparativo utilizando TFD com ácido aminolevulínico (ALA) em 44 pacientes e CR em 39. A taxa de recidiva clínica em 12 meses foi de 5% para TFD e 13% para CR; já a taxa de recidiva histologicamente comprovada em 12 meses foi de 25% para TFD e 15% para CR. Estes autores concluíram que a TFD mostrou ser ao menos tão efetiva quanto tratamentos convencionais para CBC superficial, com menor formação de cicatrizes e melhor resultado cosmético.

Clark *et al.* (2003) utilizaram TFD-ALA em 171 CBC superficiais de 81 pacientes; clinicamente houve clareamento completo em 97% dos CBC e a taxa de recidiva foi de 4,8% em 55 semanas de seguimento, em média. A dor foi o principal efeito adverso durante o tratamento. Um fator importante na aplicação deste método é a espessura tumoral.

Morton *et al.* (1998) obtiveram 100% de clareamento, histologicamente comprovado, dos 36 CBC com menos de 1mm de espessura tratados com TFD-ALA.

A TFD-ALA tem sua melhor indicação para CBC superficiais, múltiplos, em locais anatômicos de difícil tratamento cirúrgico, como os

membros inferiores, apresentando efeitos adversos discretos (Clark *et al.*, 2003).

Em nosso meio, o alto custo, novamente, apresenta-se como obstáculo para a utilização mais ampla da TFD.

O uso de retinóides sistêmicos, tanto isotretinoína quanto acitretin, tem sido estudado como quimioterapia, principalmente em doentes com CBC múltiplos, associados a xeroderma pigmentoso ou síndrome do nevo basocelular. Para induzir remissão são necessárias altas doses, que têm uso limitado pela toxicidade. Parecem ser mais promissoras na quimioprevenção de CBC, utilizando-se doses menores, com menos efeitos colaterais. Estudos têm confirmado redução na formação de novos tumores durante o tratamento (Del Rosso e Siegle, 1994).

Quanto aos retinóides tópicos, o gel de tazaroteno 0,1% utilizado em 22 CBC mostrou 16% de resolução, 52% de melhora histológica e 60% de redução do tamanho clínico dos tumores. Sua ação foi demonstrada pelo aumento da expressão da proteína TIG-3 (*tazarotene-induced gene 3*), que estava diminuída em 74% dos CBC deste estudo (Duvic *et al.*, 2003).

O uso de retinóides com tratamento único não apresenta bons resultados. Parece-nos mais interessante como coadjuvante, sistemicamente na prevenção de novos CBC em pacientes portadores de síndromes ou topicamente para diminuir as dimensões tumorais previamente a cirurgia.

3.1.8.2 Cirúrgico

As técnicas cirúrgicas mais comumente utilizadas podem ser divididas em duas categorias principais: destrutivas e excisionais.

A – Técnicas destrutivas

A curetagem e eletrocoagulação (CTG e ECG) é uma modalidade de tratamento consagrada para alguns tipos de CBC, com taxas de cura de mais de 90% para tumores de baixo risco (Del Rosso e Siegle, 1994). O sucesso da CTG e ECG depende do uso apropriado da técnica e da seleção do paciente. Del Rosso e Siegle (1994) enfatizam a necessidade de CTG vigorosa, sob tração perilesional seguida de ECG delicada, com posterior uso de curetas menores para remover pequenos resíduos de tumor, e então nova ECG, podendo ser repetidos os procedimentos até completa remoção do tumor, de acordo com a sensação do cirurgião, com remoção de 2 a 4 mm de tecido ao redor do CBC curetado. A utilidade da CTG para o tratamento do CBC deve-se à característica friabilidade deste tumor, principalmente do tipo nodular, permitindo ótima delimitação da extensão do tumor ao toque da cureta.

Dubin e Kopf (1983) avaliaram 758 casos de CTG e ECG e encontraram 26% de recidiva em cinco anos; no entanto os autores ressaltam que todos esses procedimentos foram realizados por médicos

residentes. Os fatores estatisticamente significantes associados com a recidiva foram: diâmetro da lesão (50% das lesões maiores de 30 mm recidivaram), terapia prévia (40% dos tumores submetidos a tratamentos anteriores recidivaram), e idade do doente (quanto maior a idade, maior a ocorrência de recidiva).

Spiller e Spiller (1984) avaliaram 233 CBC, de todos os tamanhos, tratados por CTG e ECG. A taxa de recidiva geral foi de 3%. Destes tumores, 208 eram menores de 2 cm, e tiveram recidiva de 1,44%. Já as 25 lesões maiores que 2 cm mostraram recidiva de 2,22%. Estes dados confirmam que, quando indicada para CBC pequenos, a CTG e ECG é uma modalidade de tratamento eficiente. Além disso, os autores também avaliaram, embora subjetivamente, os resultados estéticos, que se mostraram satisfatórios.

Salasche (1984) considera como contra-indicações absolutas para CTG e ECG as lesões recidivantes ou esclerodermiformes, uma vez que a fibrose invalida a utilidade da cureta, que reside na friabilidade do tumor. O autor enfatiza que a localização anatômica do CBC é o fator mais importante para determinar se CTG e ECG serão ou não eficazes. Sulco da asa nasal, sulco nasogeniano e sulcos pré e retro-auriculares são locais onde não se deve usar CTG e ECG; esses planos de fusão embriológica oferecem um pertuito de menor resistência para invasão tumoral. Cantos oculares apresentam pele muito fina, facilmente rasgada pela cureta, que logo atinge o plano muscular. Lábios e pálpebras são difíceis de imobilizar e curetar, além de evoluir com resultado cosmético e funcional precários. Tamanho da

lesão e tempo de evolução são variáveis interrelacionadas: tumores menores ou iguais a 1cm e com duração de 2 anos ou menos podem ser tratados por CTG e ECG. Finalmente, o autor ressalta a importância do preparo do cirurgião para executar o método e para mudar para conduta que inclua controle histológico, caso a lesão se mostre maior do que aparentava, antes de ser submetida a CTG e ECG.

Rowe *et al.* (1989a) (1989b) avaliaram as taxas de recidiva de CBC tratados por diferentes métodos, publicadas desde 1947; CTG e ECG mostrou 7,7% de recidiva em 5 anos para CBC primário (Quadro 6) e 40% para CBC recidivados (Quadro 7). Concluindo, CTG e ECG é boa opção de tratamento para CBC primários, pequenos, não esclerodermiformes, localizados em áreas de baixo risco para recidiva. Além da adequada escolha dos casos, o sucesso do método depende muito da experiência do cirurgião.

Quadro 6 – Taxas de recidiva para o tratamento de carcinoma basocelular primário a curto prazo versus longo prazo–todas as modalidades

MODALIDADE DE TRATAMENTO	TAXAS DE RECIDIVA	
	Curto prazo (< 5 anos)	Longo prazo (5 anos)
CE	2,8%	10,1%
CTG e ECG	4,7%	7,7%
RT	5,3%	8,7%
CRNL	3,7%	7,5%
Todas não-CMM	4,2%	8,7%
CMM	1,4%	1,0%

FONTE: Rowe *et al.*, 1989a

CE – Cirurgia excisional CTG – Curetagem ECG – Eletrocoagulação

RT – Radioterapia CRNL – Criocirurgia com nitrogênio líquido CMM – Cirurgia micrográfica de Mohs

Quadro 7 – Taxas de recidiva para o tratamento de carcinoma basocelular recidivado a curto prazo versus longo prazo–todas as modalidades

MODALIDADE DE TRATAMENTO	TAXAS DE RECIDIVA	
	Curto prazo (< 5 anos)	Longo prazo (5 anos)
CE	13,5%	17,4%
CTG e ECG	33,3%	40,0%
RT	35,7%	9,8%
CRNL	13,0%	-
Todas não-CMM	19,1%	19,9%
CMM	5,2%	5,6%

FONTE: Rowe *et al.*, 1989b

CE – Cirurgia excisional CTG – Curetagem ECG – Eletrocoagulação RT – Radioterapia
CRNL – Criocirurgia com nitrogênio líquido CMM – Cirurgia micrográfica de Mohs

A criocirurgia com nitrogênio líquido (CRNL) é método destrutivo que pode ser aplicado por diferentes técnicas. As mais usadas são: spray aberto, spray restrito a cones de neoprene e sondas fechadas. As variáveis que afetam o resultado e dependem da experiência do “criocirurgião” são, tempo de congelamento, tempo de descongelamento da lesão e do halo, tamanho do halo e às vezes o uso de aparelhos para a medida da temperatura (Del Rosso e Siegle, 1994). Frequentemente a CRNL é precedida por curetagem. Este procedimento permite coleta de tecido para exame histológico, melhor avalia a extensão do tumor, diminui a quantidade de tecido a ser congelado e acelera a cicatrização por reduzir o volume de tecido necrótico (Kuflik e Gage, 1991).

As taxas de recidiva variam de acordo com os estudos. Na revisão das publicações desde 1947 para tratamento de CBC, Rowe *et al.* (1989a) (1989b) encontraram, para CRNL, taxas de recidiva em 5 anos de 7,5% para

CBC primário (Quadro 6) e 13,0% para CBC recidivado (Quadro 7). Kuflik e Gage (1991) revisaram 628 CBC tratados por CRNL a taxa de recidiva em cinco anos foi de 1%.

Pimentel (1997) demonstrou, através de controle histológico pelo método micrográfico de Mohs, que o índice de cura de CBC de cerca de 10 mm tratados com criocirurgia era de 97,5%.

Nordin *et al.* (1997) avaliaram apenas tumores nasais e peri-nasais, maiores que 10 mm de diâmetro, tratados por CRNL e houve apenas 1 recidiva em 61 casos. Além disso, é importante ressaltar que, em todos os pacientes desse estudo, o resultado estético foi considerado bom ou aceitável.

A indicação e eficácia da CRNL dependem, em última instância, da experiência do cirurgião em relação ao método. De modo geral, fica indicada para CBC de baixo risco: primário, de padrão histológico não agressivo, em locais de baixo risco para recidiva.

O laser de dióxido de carbono (laser CO₂), sendo método igualmente destrutivo, também é recomendado para CBC de baixo risco, embora existam poucos dados de seguimento publicados até o momento.

Horlock *et al.* (2000) utilizaram laser de CO₂ para tratar 51 CBC de 0,4 a 3,5 de diâmetro e fizeram avaliação histológica do leito tratado. Neste estudo, os CBC superficiais foram completamente destruídos até a derme reticular e os CBC nodulares menores de 1cm foram eliminados quando o laser atingiu derme profunda ou subcutâneo.

Campolmi *et al.* (2002) trataram 140 CBC superficiais ou nodulares com menos de 1,5cm de diâmetro com laser de CO₂ superpulsado; em 3 anos de seguimento, não houve nenhuma recidiva.

Doctoroff *et al.* (2003) relataram o uso de laser CO₂ em doente portadora de Síndrome do nevo basocelular que apresentava cerca de 45 lesões de CBC na face, mesmo após múltiplas CMMs. As lesões foram previamente curetadas e submetidas individualmente a ablação com laser e então foi feita a aplicação de laser em toda a superfície cutânea da face. Durante o seguimento de 10 meses, a paciente desenvolveu 6 CBC na face, que foram tratados com CMM ou imiquimod tópico. O laser CO₂ é método útil para o tratamento de CBC superficiais e nodulares de até 1,5 cm de diâmetro, especialmente para pacientes com muitas lesões ou que apresentem contra-indicação para cirurgia (Horlock *et al.*, 2000; Campolmi *et al.*, 2002)

De modo geral, as técnicas destrutivas apresentam a vantagem da praticidade, possibilitando tratamento de várias lesões no mesmo tempo cirúrgico, com a condição de que sejam utilizadas em CBC primários, predominantemente nodulares, bem delimitados, em locais de baixo risco para recidiva e de pequenas dimensões (<1cm de diâmetro). A grande limitação destas técnicas é a incerteza da completa remoção do tumor, uma vez que não é feito controle histológico. Cabe ao cirurgião a análise individualizada de cada doente para determinar o método de melhor custo-benefício em cada caso.

B – Técnicas excisionais

O objetivo primordial de qualquer procedimento excisional é a remoção completa do tumor, embora existam controvérsias na literatura sugerindo que a remoção total do CBC pode não ser necessária para a cura. A retirada completa do tumor é verificada por exame histológico, quer no intra-operatório com cortes de congelação, quer após preparo habitual do material para blocagem em parafina, como veremos a seguir.

A CE convencional , ou seja, quando o tumor é retirado com margens de segurança pré-determinadas, é altamente eficaz para o tratamento do CBC primário. O tecido retirado pode ser examinado histologicamente, com acesso às margens laterais e profundas. A taxa de recidiva é baixa, variando conforme o estudo, como veremos a seguir, e o resultado estético geralmente é bom (Dubin e Kopf, 1983; Bart *et al.*, 1978; Marchac *et al.*, 1982).

De acordo com Manstein *et al.* (2003) é o método com melhor relação custo-benefício, uma vez que pode ser utilizado para a grande maioria dos casos, é feita a reconstrução cirúrgica no mesmo momento da retirada e não necessita do auxílio imediato do patologista. Bart *et al.* (1978) enfatizam que o tempo de cicatrização para este método é de uma a duas semanas, o procedimento é útil para qualquer tipo de CBC, pode ser utilizado em qualquer área anatômica e que o resultado melhora com o passar do tempo, ao contrário da RT. Por outro lado, Bart *et al.* (1978) enumeram também as desvantagens do método, que sacrifica maior extensão de pele sã, não é útil

para a retirada de múltiplas lesões em uma mesma área, o tempo cirúrgico é maior que na CTG e ECG ou CR e requer maior treinamento do cirurgião pela complexidade das técnicas reconstrutivas.

Bart *et al.* (1978) estudaram 468 CBC submetidos a CE com margens de 3 a 5mm que apresentaram 6,8% de recidiva em 5 anos. As áreas de maior recidiva foram: periocular, escalpo e nasal. Neste estudo não houve correlação entre o diâmetro das lesões e a taxa de recidiva. O resultado estético foi considerado excelente ou bom em 70% dos casos.

Golcman *et al.* (1978) estudaram 450 CBC tratados com CE com margens de 5 a 10 mm e a ocorrência de margens incompletamente excisadas foi de 10%; destes, 64% tiveram recidiva em 40 meses. Paralelamente, dos 90% com margens livres de neoplasia no exame histológico, 11,4% recidivaram.

Rowe *et al.* (1989a) publicaram os resultados da avaliação dos estudos a respeito da recidiva de CBC primário, obtendo para a CE, taxa de 10,1% em 5 anos (Quadro 6). O mesmo levantamento feito para CBC recidivados mostrou 17,4% de recidiva em 5 anos (Quadro 7) (Rowe *et al.*, 1989b). Estes achados sugerem que o método seja usado preferencialmente para CBC primários.

Marchac *et al.* (1982) estudaram 137 CBC retirados com margens de 2 a 3 mm. A taxa de recidiva em três anos foi de 2,1% e o resultado estético foi considerado excelente ou bom em 93% dos casos. É importante ressaltar que 56% das lesões incluídas neste estudo mediam menos de 1cm de

diâmetro; talvez por este motivo tenha tido baixa taxa de recidiva apesar das margens econômicas.

Dubin e Kopf (1983) estudaram 247 CBC tratados com CE que resultaram em 9,3% de recidiva. Estes autores não relataram o tamanho das margens utilizadas. A taxa de recidiva teve correlação com o local anatômico e com o diâmetro da lesão. A taxa de recidiva foi maior para tumores localizados nas orelhas e olhos, assim como para lesões de maior diâmetro.

Para determinar margens de segurança adequadas para a CE de CBC, Wolf e Zitelli (1987) usaram a técnica da CMM. Demonstraram assim que tumores bem delimitados, de até 2 cm retirados com margem de 4 mm apresentavam 95% de ausência de células tumorais nas margens.

Breuninger e Dietz (1991) realizaram estudo prospectivo também utilizando a CMM para determinar a infiltração tumoral subclínica dos CBC. Avaliaram 1757 CBC primários e determinaram as margens de segurança necessárias para obter cerca de 80% de casos com margens livres de tumor, conforme reproduzido na tabela a seguir (Quadro 8). Em geral, são estas margens que utilizamos na prática diária, para a CE.

Quadro 8 – Margens de segurança da primeira excisão de carcinoma basocelular primário que garantem margens excisionais livres de tumor em cerca de 80% dos casos

DIÂMETRO (mm)	MARGENS DE SEGURANÇA (mm)	MARGENS DE SEGURANÇA (mm)
	Tipos Sólido e superficial	Tipo esclerosante
< 10	3	4
10-20	4	5
> 20	5-6	6-7

FONTE: Breuninger e Dietz, 1991

Pode ser associado o uso de controle histológico em cortes obtidos por congelação intra-operatória, principalmente para lesões recidivadas, áreas previamente irradiadas, CBC esclerodermiformes e casos que requeiram reconstruções complexas, como enxertos ou retalhos (Marchac *et al.*, 1982; Manstein *et al.*, 2003). Contudo, a grande maioria dos CBC pode ser retirada com margens amplas, resultando em baixas taxas de recidiva, que variam de 2,1 a 9,8%, tornando dispensável o uso da congelação intra-operatória (Marchac *et al.*, 1982).

Ghuri *et al.* (1999) avaliaram 225 pacientes com lesões de CBC ou carcinoma espinocelular (CEC) retirados com 2mm de pele aparentemente sã ao redor. As peças foram submetidas a congelação intra-operatória e, quando necessário, as margens foram ampliadas até estarem livres de tumor. Posteriormente, o material foi submetido ao preparo habitual (HE) e os resultados obtidos foram comparados. A congelação apresentou 5% de falsos negativos e 6,5% de falsos positivos. Além disso, a remoção completa na primeira retirada foi de 91,1%, demonstrando a capacidade dos cirurgiões de reconhecer clinicamente os limites tumorais. A maior taxa de remoção incompleta na primeira etapa relacionou-se ao local ou diâmetro do tumor. Lesões periorbitais, malares e/ou acima de 3 cm de diâmetro foram as que apresentaram maior taxa de margens comprometidas na primeira retirada.

O estudo de Manstein *et al.* (2003) avaliou casos de CBC recidivados ou situados em áreas como a pálpebra ou nariz, que necessitavam de reconstruções complexas e que foram submetidos a congelação intra-operatória. A acurácia histológica foi de 72%, confirmando a experiência

clínica dos autores de que na maioria dos casos não se justifica a realização deste procedimento. Os autores ainda sugerem que em caso de dúvida o material seja submetido a avaliação histológica habitual (HE) e enquanto isso o defeito cirúrgico fique aberto, e só seja realizada a reconstrução frente ao diagnóstico definitivo (Manstein *et al.*, 2003).

De acordo com os trabalhos realizados por cirurgiões com experiência no uso da técnica da CE, e de acordo com nossa própria experiência, notamos tratar-se de método eficiente, com baixo custo e bons resultados estéticos, o que justifica sua aplicação na grande maioria dos casos de CBC.

A cirurgia micrográfica (CM) pode ser realizada pela técnica de Mohs, pelo método de Munique ou torta de Tübingen, com diferenças técnicas, mas com o mesmo princípio. O método de Mohs é o mais utilizado e, portanto, será o único aprofundado nesta dissertação.

A CMM é modalidade de tratamento excisional que confere máxima segurança quanto à retirada completa do tumor e possibilita a máxima preservação de tecido normal (Sampaio e Rivitti, 1998) Estas características resultam da própria técnica, na qual o tumor é inicialmente retirado e seus limites são identificados por cores permitindo adequada orientação espacial. O espécime é submetido a congelação seguida de cortes horizontais (opostamente aos habituais cortes verticais), permitindo a avaliação tanto dos limites laterais quanto profundos. As lâminas são coradas por hematoxilina-eosina (ou azul de toluidina) e analisadas quanto a permanência tumoral nas margens. Este dado é anotado no mapa cirúrgico e é feita retirada de tecido adicional apenas nos locais com tumor residual.

Este procedimento é repetido quantas vezes for necessário até a obtenção de margens livres de tumor. Cada etapa pode durar de 1 a 2 horas, dependendo do tamanho do tumor (Grekin, 1996)

Na literatura mundial estão relatados altos índices de cura. Rowe *et al.* (1989a) encontraram 1,0% de recidiva em cinco anos ao revisar todas as análises de taxas de recidiva para CBC primário publicadas desde 1947 (Quadro 7). Já o mesmo estudo em relação a CBC recidivante, mostrou 5,6% de recidiva em 5 anos (Quadro 8) (Rowe *et al.*, 1989b).

Em 1981, Robins publicou o resultado de sua experiência pessoal com o uso da CMM por 15 anos. De 2960 CBC, primários e recidivados, tratados e seguidos por pelo menos cinco anos, 2,6% recorreram.

Na literatura brasileira encontramos 5,8% de recidiva em quatro anos (Cernea, 1994).

Indubitavelmente, a CMM é o método com maior eficácia na remoção completa do tumor e, conseqüentemente com menores taxas de recidiva, além de promover maior preservação de tecido são. No entanto, é método que requer equipamento específico e treinamento do cirurgião, resultando em maior custo operacional. Em relação à seleção de pacientes, requer boas condições clínicas para suportar o tempo cirúrgico. Conseqüentemente a indicação do método fica restrita a tumores recidivados, mal delimitados, de tipo histológico agressivo, em locais que necessitem maior preservação de tecidos, em doentes com boas condições de saúde geral e em clínicas ou hospitais que disponham da estrutura necessária.

C – Técnicas combinadas

O uso da CTG prévia à excisão ajuda a aumentar a taxa de cura por definir melhor as margens reais do CBC. Johnson *et al.* (1991) realizaram estudo retrospectivo de 10 anos na Universidade da Califórnia, São Francisco para avaliar o uso desta técnica combinada. A técnica utilizada foi a CTG com curetas de 4 ou 5 mm, segunda CTG com curetas de 1 ou 2 mm, hemostasia pontual com ECG, excisão com 2mm de margem além da margem clínica curetada e sutura por planos. Dos 403 CBC avaliados 15,9% apresentaram tumor residual após CTG; destes, 75% eram de tipo histológico agressivo (esclerodermiformes). Após a exérese com 2 mm de margem, 19% ainda apresentavam células tumorais; destes, 92% eram esclerodermiformes. As margens profundas eram as que mais comumente apresentavam tumor residual. Os autores concluem que este método seria indicado para CBC primários, de tipo histológico não agressivo, e que, dependendo do tamanho e localização do tumor, as margens podem variar de 2 a 4 mm.

4 MÉTODOS

4 Métodos

4.1 Casuística

Foi realizada análise retrospectiva dos pacientes operados pela equipe de cirurgia dermatológica da Divisão de Dermatologia do HC-FMUSP, no Centro de pequenas cirurgias do Instituto Central do HC-FMUSP, no período de fevereiro de 2001 a janeiro de 2004. Partindo-se dos registros do livro de marcação de cirurgias excisionais, foram selecionados aqueles que apresentavam diagnóstico histológico de CBC na biópsia prévia à cirurgia. Deste modo, já foram excluídos os CBC tratados por técnicas não cirúrgicas, técnicas destrutivas ou CMM. Os respectivos prontuários foram revisados e foram incluídos apenas os pacientes que preencheram os seguintes critérios:

Critérios de inclusão:

- 1 Diagnóstico histológico de CBC na biópsia pré-operatória
- 2 História de CBC primário
- 3 Tratamento realizado por meio de cirurgia excisional

Não houve seleção quanto a idade, gênero, doenças associadas, número de lesões por doente, ou qualquer outro critério não mencionado.

4.2 Método

Dos pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram coletados os seguintes dados:

- 1 Gênero;
- 2 Idade;
- 3 Localização anatômica do CBC de acordo com a padronização da Figura 2;
- 4 Exame histológico da biópsia pré-operatória, descrito de forma padronizada, de acordo com os itens da Tabela 3;
- 5 Medidas da lesão segundo o dado registrado no exame macroscópico da peça, após fixação em formol a 10%;
- 6 Dados do exame histológico da lesão excisada na cirurgia, descrito de forma padronizada, de acordo com os itens da Tabela 3;
- 7 Tipo de reconstrução utilizado.

A) Cabeça e pescoço

- 1 nariz
- 2 malar
- 3 temporal/préauricular
- 4 fronte
- 5 periorbital
- 6 orelha
- 7 lábio
- 8 retro-auricular
- 9 mento
- 10 cervical

Figura 2 – Localização anatômica dos carcinomas basocelulares

FONTE: Wheeland, R.G., Cutaneous Surgery. Philadelphia, W.B. Saunders, 1994, p.49. Modificada a partir de Bart *et al.*, 1978

B) Tronco**C) Membros**

4.2.1 Biópsia e cirurgia excisional

As biópsias pré-operatórias foram realizadas pelos médicos da Divisão de Dermatologia do HC-FMUSP de forma padronizada, escolhendo o local mais típico do tumor, geralmente área perlácea ou borda da lesão. Foram utilizados *punch* de 4 ou 5 mm, anestesia local com lidocaína 2%, com ou sem vasoconstritor, e feito ponto hemostático com fio de nylon 4-0. O material foi colocado em formol a 10% e encaminhado para o laboratório de histopatologia do Divisão de Dermatologia do HC-FMUSP.

As CE foram realizadas no Centro de Cirurgia Ambulatorial do HC-FMUSP, pela autora desta dissertação e/ou pelo seu orientador. Após assepsia e antissepsia, as lesões tinham seus limites demarcados por tinta verde e, em seguida, eram desenhadas as respectivas margens de segurança, definidas pelo grau de risco, variando de três a sete milímetros. As lesões eram retiradas com margem profunda de tecido subcutâneo e submetidas a reconstrução no mesmo tempo cirúrgico.

4.2.2 Avaliação histológica

A avaliação histológica dos espécimes corados por hematoxilina-eosina havia sido previamente realizada pelos médicos do laboratório de histologia do Divisão de Dermatologia do HC-FMUSP. Os dados de

macroscopia relativos ao tamanho dos tumores foram obtidos pelos registros nos arquivos do computador central do HC-FMUSP.

As lâminas correspondentes aos casos incluídos neste estudo foram todas revisadas, pela autora desta dissertação e por dermatopatologista do laboratório de histopatologia do Departamento de Dermatologia do HC-FMUSP, de modo independente e aleatório, sem pareamento dos casos; os diagnósticos concordantes foram mantidos e os discordantes foram discutidos pelas duas avaliadoras até chegar ao consenso.

Para definir os tipos histológicos foi criada padronização baseada no artigo de Sexton *et al.* (1990) e no *Royal College of Pathologists* (2002) resultando nos critérios que aparecem no Quadro 9.

Quadro 9 – Critérios utilizados para a determinação dos tipos histológicos de carcinoma basocelular de acordo com o padrão de crescimento

TIPO HISTOLÓGICO	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS			
	Blocos celulares	Paliçada	Fendas	Estroma
Nodular	Grandes	Nítida	Sim	Mixóide
Superficial	Focais na epiderme	Nítida	Sim ou não	Mixóide
Infiltrativo / esclerodermiforme	Alongados, espiculados, irregulares	Não nítida	Raros	Colagênico
Micronodular	Pequenos ($\leq 0,15\text{mm}$)	Nítida	Pouco frequentes	Levemente colagênico
Misto	Características de dois ou mais dos tipos acima mencionados			

FONTE: Modificada a partir de Sexton *et al.*, 1990 e *Royal College of Pathologists*, 2002

Como um grande número de casos apresentava multiplicidade de tipos histológicos e estariam, portanto, no grupo dos tumores mistos,

classificamos estes casos de acordo com o padrão predominante e padrões acessórios. Conforme sugerido pelo *Royal College of Pathologists*, definimos como tipo histológico predominante (THP) o padrão que correspondia a mais de 50% da lesão. Como tipos histológicos acessórios (THA), denominamos todos os padrões encontrados em menor proporção.

Incluímos também na descrição dos tumores a presença ou ausência de diferenciação escamosa.

Estes dados foram compilados em um quadro (Anexo 2), no qual constavam os demais dados relativos aos pacientes, e este material foi submetido a análise estatística.

4.2.3 Análise estatística

A caracterização da amostra foi feita de acordo com os seguintes parâmetros:

- incidência dos CBC nos gêneros masculino e feminino
- distribuição dos CBC por faixas etárias
- distribuição dos CBC quanto à localização anatômica
- distribuição dos CBC quanto ao tipo histológico predominante (THP)
- tamanho dos CBC (média e mediana)
- distribuição por tipos de reconstrução cirúrgica

A fim de quantificar a concordância histológica entre a biópsia e a peça cirúrgica, os dados histológicos foram cruzados da seguinte maneira:

- THP na biópsia X THP na peça cirúrgica
- THP e/ou THA na biópsia X THP na peça cirúrgica
- THP agressivo ou não agressivo na biópsia X THP agressivo ou não agressivo na peça cirúrgica

Vale ressaltar que a lesão de CBC foi considerada como elemento do estudo, e não o paciente. Assim sendo, pacientes com mais de uma lesão foram incluídos tantas vezes quanto o número de CBC que apresentavam.

5 RESULTADOS

5 Resultados

5.1 Caracterização da amostra

Foram incluídas no estudo 70 lesões de CBC de 63 doentes.

Quanto ao gênero, 54,3% das lesões ocorreram em doentes masculinos e 45,7% femininos.

A média de idade foi de 67 anos (d.p. = 13 anos), variando entre 38 e 93 anos. 97% dos doentes tinham mais de 40 anos.

A distribuição das lesões de acordo com a faixa etária aparece na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos 70 carcinomas basocelulares por faixa etária

FAIXA ETÁRIA (anos)	(%)	n
< 40	3	2
41 a 50	7	5
51 a 60	19	13
61 a 70	30	21
71 a 80	26	18
> 80	16	11

Tabela 2 – Distribuição dos 70 carcinomas basocelulares por localização anatômica

LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA DO TUMOR		n	%
Segmento cefálico	Malar	14	20
	Nariz	10	14,3
	Temporal / préauricular	7	10
	Fronte	5	7,1
	Mento	4	5,7
	Periorbital	4	5,7
	Retro-auricular	3	4,3
	Lábio	2	2,9
	Orelha	2	2,9
	Cervical	1	1,4
Sub-Total do segmento cefálico		54	74,3
Tronco		12	17,1
Membros inferiores e superiores		6	8,6
Total geral		70	100

Tabela 3 – Tamanho dos 62 carcinomas basocelulares

PARÂMETRO	Média	d.p.	Mediana	Mínimo	Máximo	n
Maior eixo da lesão (cm)	2,0	2,1	1,2	0,5	11,5	62
Menor eixo da lesão (cm)	1,3	1,2	0,9	0,2	6,3	62

Tabela 4 – Distribuição dos 69 carcinomas basocelulares quanto ao tipo de reconstrução cirúrgica utilizada

RECONSTRUÇÃO CIRÚRGICA	(%)
Simples	45
Retalho	40
Enxerto	14
Retalho + enxerto	1

Obs.: das 70 lesões analisadas, não foi possível achar os dados referentes a reconstrução em 1 dos casos, resultando em 69 casos analisados quanto a esse parâmetro.

Tabela 5 – Distribuição do tipo histológico predominante encontrado nas biópsias e peças cirúrgicas de 70 carcinomas basocelulares

TIPO HISTOLÓGICO PREDOMINANTE	BIÓPSIA (n = 70)		PEÇA CIRÚRGICA (n = 70)	
	n	%	n	%
Nodular	54	77,1	54	77,1
Superficial	9	12,9	11	15,7
Micronodular	6	8,6	2	2,9
Esclerodermiforme	1	1,4	2	2,9
Ausente	0	0,0	1	1,4

Tabela 6 – Distribuição do(s) tipo(s) histológico(s) acessório(s) encontrado(s) nas biópsias e peças cirúrgicas de 70 carcinoma basocelular

TIPO HISTOLÓGICO ACESSÓRIO	BIÓPSIA (n = 70)		PEÇA CIRÚRGICA (n = 70)	
	n	%	n	%
Micronodular	31	44,3	44	62,9
Esclerodermiforme	17	24,3	27	38,6
Diferenciação escamosa	10	14,3	14	20,0
Superficial	5	7,1	12	17,1
Nodular	5	7,1	11	15,7

5.2 Correlação entre os achados histológicos da biópsia e da peça cirúrgica

Tabela 7 – Concordância entre os tipos histológicos predominantes nas biópsias e nas peças cirúrgicas de 69 carcinoma basocelular

THP* NA BIÓPSIA	THP NA PEÇA CIRÚRGICA				Total
	NOD	MIC	SUP	ESC	
NOD	68,1%	1,4%	7,2%		76,8%
MIC	4,3%	1,4%		2,9%	8,7%
SUP	4,3%		8,7%		13,0%
ESC	1,4%				1,4%
Total	78,3%	2,9%	15,9%	2,9%	100%

*THP – Tipo histológico predominante

Houve concordância em 78,3% dos 69 casos avaliados. Esta concordância é considerada estatisticamente significativa ($\kappa = 0,42$ $p < 0,001$) e o valor do coeficiente indica uma concordância moderada.

Tabela 8 – Presença ou ausência na biópsia do tipo histológico predominante encontrado na peça cirúrgica em 69 carcinomas basocelulares

THP* NA PEÇA CIRÚRGICA	THP OU THA** NA BIÓPSIA		TOTAL
	Presente	Ausente	
Nodular	50 (92,6%)	4 (7,4%)	54
Superficial	8 (72,7%)	3 (27,3%)	11
Micronodular	2 (100%)	0 (0%)	2
Esclerodermiforme	0 (0%)	2 (100%)	2
Total	60 (87%)	9 (13%)	69

*THP – Tipo histológico predominante **THA – Tipo histológico acessório

Tabela 9 – Presença ou ausência na biópsia, do tipo histológico predominante na peça cirúrgica em 61 carcinomas basocelulares, de acordo com o tamanho do tumor

TIPO HISTOLÓGICO PREDOMINANTE NA PEÇA CIRÚRGICA	TAMANHO DO TUMOR		Total
	0,5 a 1cm	> 1cm	
presente na biópsia	23 (88,5%)	31 (88,6%)	54 (88,5%)
ausente na biópsia	3 (11,5%)	4 (11,4%)	7 (11,5%)
Total	26 (87%)	35 (3%)	61 (100%)

Teste exato de Fisher: $p = 1,000$

Tabela 10 – Distribuição dos 69 carcinomas basocelulares nas biópsias e peças cirúrgicas, quanto ao tipo histológico: agressivo ou não agressivo

TIPO HISTOLÓGICO	BIÓPSIA		PEÇA CIRÚRGICA	
	n	%	n	%
AGRESSIVO	7	10,1	4	5,8
NÃO AGRESSIVO	62	89,9	65	94,2

Tabela 11 – Concordância entre os tipos histológicos predominantes encontrados nas biópsias e nas peças cirúrgicas de 69 carcinomas basocelulares quanto à classificação histológica de risco para recidiva

TIPO HISTOLÓGICO PREDOMINANTE NA BIÓPSIA	TIPO HISTOLÓGICO PREDOMINANTE NA PEÇA CIRÚRGICA				Total	
	AG*		NAG**			
	n	%	n	%	n	%
AG	3	4,3	4	5,8	7	10,1
NAG	1	1,4	61	88,4	62	89,9
Total	4	5,8	65	94,2	69	100

*AG – agressivo

**NAG - não agressivo

Avaliando-se a concordância entre o THP da biópsia e da peça foi encontrada concordância de 92,7%. Esta concordância é considerada moderada e estatisticamente significativa ($\kappa = 0,51$ $p < 0,001$).

6 DISCUSSÃO

6 Discussão

O CBC faz parte da prática diária do dermatologista, tanto no consultório quanto nos hospitais universitários, devido a sua alta prevalência na população mundial. No Brasil também encontramos grande número de casos deste tumor, o que é explicado pelo clima tropical e subtropical e pelo histórico da migração européia ocorrida nos séculos passados. Sabe-se que o principal fator etiopatogênico relacionado ao CBC é exposição aos raios UV, principalmente nos indivíduos de fototipos I e II de Fitzpatrick. Isto justifica os recentes esforços em relação à conscientização da população brasileira e mundial quanto a evitar a exposição solar sem proteção e quanto à necessidade de exames dermatológicos periódicos para diagnosticar lesões pequenas e iniciais, resultando em melhor prognóstico.

Na Divisão de Dermatologia do HC-FMUSP, acompanhando a tendência mundial, o número de pacientes com CBC é muito expressivo e vem aumentando progressivamente. Frente ao diagnóstico clínico de CBC, vários fatores são considerados para decidir a conduta terapêutica, sendo os principais, tamanho, localização anatômica, se o tumor é primário ou recidivado e o tipo histológico. Tumores pequenos, em áreas de baixo risco para recidiva, primários, são tratados por métodos mais simples, como CTG

e ECG ou CRNL. Tumores extensos, mal delimitados, em áreas de alto risco para recidiva ou recidivados, de tipos histológicos agressivos são preferencialmente tratados por CM. Para tumores grandes, mas bem delimitados e primários, de tipos histológicos não agressivos, de acordo com o quadro clínico do doente, geralmente a opção é por CE.

6.1 Biópsia pré-operatória

Realizar ou não biópsia pré-operatória é uma questão permanente e embora não seja o objetivo deste estudo, vale discorrer sobre as vantagens e desvantagens do método. As vantagens da realização da biópsia seriam a confirmação do diagnóstico de CBC e a definição do tipo histológico com conseqüente melhor planejamento cirúrgico. As desvantagens seriam o desgaste do paciente por sofrer um procedimento cirúrgico a mais, curativos e espera pelo diagnóstico, o custo financeiro de uma cirurgia extra, a alteração do aspecto clínico do tumor, dificultando a delimitação das margens no posterior procedimento cirúrgico e a possibilidade de ter uma conduta cirúrgica baseada em um diagnóstico de biópsia que poderia não representar fidedignamente o todo.

Na literatura as diretrizes são divergentes. As diretrizes da *American Academy of Dermatology* (Drake *et al.*, 1992) e da *British Association of Dermatologists* (Telfer *et al.*, 1999) deixam a critério do cirurgião a conduta, baseada nas características clínicas ou a realização de biópsia pré-

operatória quando houver dúvida diagnóstica. Já as diretrizes do NCCN-2000 (Miller, 2000) e do Projeto Diretrizes elaborado pela AMB e CFM (Tovo *et al.*, 2002) orientam, de rotina, a realização de biópsia prévia para determinação dos tipos histológicos e, de acordo com estes, a definição da conduta cirúrgica.

Os grupos que consideram importante a realização da biópsia pré-operatória baseiam-se no fato de que um dos critérios para classificar os CBC em alto ou baixo risco para recidiva é o tipo histológico. Os tipos nodular e superficial são considerados de baixo risco para recidiva e, portanto, também denominados não agressivos, e os tipos micronodular, esclerodermiforme e infiltrativo são considerados de alto risco para recidiva, também denominados agressivos. Uma vez que a agressividade da conduta cirúrgica é determinada pelo tipo histológico encontrado na biópsia pré-operatória, seria importante verificar se os tipos histológicos encontrados nas biópsias estariam respectivamente representados nas peças cirúrgicas.

Como já mencionado de forma menos aprofundada na introdução, Orengo *et al.* (1997) avaliaram 342 CBC primários operados por CMM para correlacionar o número de fases da CMM com o tipo histológico do CBC. Neste estudo, dos tumores retirados na primeira ou segunda fase da CMM, 81,6% eram do tipo nodular. Dentre os tumores que necessitaram de três ou mais fases para a remoção completa a maioria era do tipo micronodular, esclerodermiforme, infiltrativo ou misto. Um dado interessante foi encontrado neste estudo, apenas 42,7% de correlação entre o tipo presente na biópsia pré-operatória e o tipo presente na fase final do Mohs. Estes tumores eram,

na sua maioria, do tipo nodular na biópsia e manifestaram-se posteriormente como tipos agressivos na periferia ou profundidade do tumor nas fases finais da CMM. Por outro lado, quando avaliada a correlação do tipo encontrado na primeira e na última fase da CMM, este valor subiu para 80%. Os autores atribuíram estes achados a freqüente presença de mais de um tipo histológico no mesmo tumor e a incapacidade de representar adequadamente a totalidade do tumor apenas com um pequeno fragmento de biópsia.

Com o intuito de determinar se o melhor método de biópsia seria por *punch* ou saucerização, Russell *et al.* (1999) avaliaram a correlação histológica entre a biópsia pré-operatória realizada por *punch* ou saucerização e a peça cirúrgica, em 86 casos de CBC. Queriam determinar qual dos dois seria o melhor método de obtenção do espécime da biópsia. O resultado foi de 80% para a primeira e 75,9% para a segunda, diferença considerada estatisticamente insignificante, mostrando equivalência entre os dois métodos.

Esta correlação de 75,9 a 80% é semelhante a correlação de 80% encontrada no estudo de Orengo *et al.* (1997) ao comparar a primeira e a última fase da CMM. Aparentemente, este valor de cerca de 80% é mais representativo da correlação entre o tipo histológico de CBC encontrado na biópsia pré-operatória e posterior peça cirúrgica excisional do que o valor de 42,7% mencionado no estudo de Orengo *et al.* (1997). Provavelmente, este valor baixo se deve ao fato de ser uma amostra composta por tumores com indicação para CMM, e portanto, com maior agressividade, não

representada pelo material de biópsia, que geralmente é realizada no local mais típico do tumor, ou seja, na área nodular.

6.2 Classificação histológica

Como discutido na revisão de literatura, a classificação histológica dos CBC tornou-se mais complexa com o passar do tempo. No estudo de Russell *et al.* (1999), para a classificação histológica dos tumores foi considerado apenas o tipo histológico predominante nos espécimes e os CBC foram divididos de forma simplificada em nodular, superficial e infiltrativo. No presente trabalho utilizamos a classificação descritiva proposta por Sexton *et al.* (1990), por ser mais detalhada e a classificação padronizada pelo *Royal College of Pathologists*, por definir os padrões predominantes e acessórios (Anexo 1 e Quadro 3 respectivamente). Dividimos os CBC em nodular, micronodular, superficial, esclerodermiforme (incluindo o tipo que alguns autores definem como infiltrativo) e misto (com dois ou mais tipos histológicos no mesmo material). Determinamos, nos tumores mistos, o tipo histológico predominante (THP), correspondendo a mais de 50% do espécime e os tipos histológicos acessórios (THA), representados em menor proporção. Desta maneira, pudemos realizar análise mais completa da correlação entre os tipos histológicos de CBC.

6.3 Resultados

6.3.1 Caracterização da amostra

Os casos incluídos neste estudo foram restritos àqueles submetidos a CE operados pela autora e/ou seu orientador, visando criar uma amostra uniforme quanto ao tipo de tumor abordado e quanto à conduta. O número de doentes incluídos foi restrito a 70 devido aos rígidos critérios de inclusão e foi considerado estatisticamente adequado para o estudo. Desta forma, nesta amostra não encontramos tumores pequenos, em áreas de baixo risco de recidiva, que teriam sido tratados por CTG e ECG ou CRNL. Estes tumores pequenos não são relevantes para este estudo porque não seriam biopsiados previamente a cirurgia. Também foram excluídos os CBC recidivados, com margens mal definidas, em áreas de alto risco de recidiva, que teriam sido tratados por CMM. Consequentemente, obtivemos amostra composta por tumores de dimensões médias a grandes, bem delimitados, em locais de baixo ou alto risco para recidiva, submetidos a reconstruções complexas (enxertos e retalhos).

Quanto ao gênero, neste estudo houve discreto predomínio de pacientes do gênero masculino (54,3%), semelhante ao observado em vários relatos da literatura mundial (Hayes, 1962; Taylor *et al.*, 1973; McCormack *et al.*, 1997) e brasileira (Castro *et al.*, 1996; Lage *et al.*, 2001). Outros autores encontraram maior ocorrência em mulheres (Bart *et al.*, 1978; Golcman *et al.*, 1978; Hauben *et al.*, 1982; Prado, 1987; Machado Filho *et*

al., 1996). Pode-se dizer que, de um modo geral, há semelhança na ocorrência de CBC nos gêneros feminino e masculino, porque mesmo quando há diferença, esta é discreta, não sendo o gênero um fator de importância primária na ocorrência do CBC.

A idade dos doentes variou de 38 a 93 anos, sendo a média de 67 anos (Tabela 1); 98% dos doentes tinham mais de 40 anos, o que é semelhante aos dados de literatura (Quadro 1). Apesar de observarmos uma tendência ao aparecimento de CBC também em doentes mais jovens, ainda é o grupo de indivíduos acima dos 40 anos o mais acometido por esta neoplasia.

A localização mais freqüente dos CBC nesta amostra foi no segmento cefálico (74,3%), especialmente nas regiões malar e nasal (Tabela 2), seguindo a tendência dos diversos estudos citados (Quadro 1). Este fato está diretamente relacionado ao UV como principal fator etiológico do CBC. Naturalmente o segmento cefálico sofre mais os efeitos dos raios solares, e especialmente a região nasal, por ser proeminência anatômica.

Estas informações relativas ao gênero, idade e localização dos CBC assemelham-se àquelas da literatura, demonstrando que a amostra analisada neste estudo é bem representativa da realidade dos CBC tanto do Brasil, como do mundo (Quadro 1).

Ainda em relação à caracterização da amostra dois dados são importantes, o tamanho dos tumores abordados e o tipo de reconstrução cirúrgica adotado. A média da medida do maior eixo tumoral foi de 2,0cm e a mediana 1,2cm (Tabela 3). Após remoção dos tumores, 55% dos casos

resultaram em defeitos cirúrgicos extensos, necessitando de reconstruções complexas (Tabela 4). Estes dados demonstram que os casos incluídos neste estudo eram de tumores grandes, o que poderia interferir na análise da correlação entre os tipos histológicos encontrados nas biópsias e peças cirúrgicas. Este fato será discutido adiante.

6.3.2 Tipos histológicos

Nas biópsias o tipo misto foi encontrado em 67% dos casos e nas peças cirúrgicas em 88% das lesões. Esta ocorrência do tipo misto foi maior do que a encontrada na literatura (Quadro 4), provavelmente porque a tendência dos patologistas era diagnosticar os CBC de forma mais simplificada, identificando apenas o THP na peça. Atualmente, a orientação é para um diagnóstico mais detalhado, e provavelmente, aumente cada vez mais o número de CBC mistos nos estudos mais recentes.

O tipo nodular foi o mais encontrado como THP tanto nas biópsias (77,1%) quanto nas peças cirúrgicas (77,1%), igualmente ao observado na maioria dos estudos (Tabela 5). Já como THA, o nodular foi o menos representado (7,1% nas biópsias e 15,7% nas peças cirúrgica) (Tabela 6). Nas biópsias, este achado é justificado porque, em geral, é escolhido o local mais típico para ser biopsiado, de aspecto perláceo, com telangiectasias, que histologicamente corresponde ao tipo nodular. Além disso, o tipo nodular

é o mais freqüente de modo geral nos diversos estudos da literatura (Quadro 4).

O tipo micronodular, pouco encontrado como THP (8,6% nas biópsias e 2,9% nas peças cirúrgicas) (Tabela 5), foi verificado muitas vezes como THA (44,3% nas biópsias e 62,9% nas peças cirúrgicas) (Tabela 6). Este dado chama a atenção para a importância do estabelecimento de critérios precisos para a definição do tipo micronodular de CBC. O critério adotado por nós foi aquele sugerido pelo *Royal College of Pathologists*, que define como micronodular aquele que apresente blocos de até 0,15mm de diâmetro. Na literatura, pode haver discordância de achados, provavelmente pelos critérios variados, como por exemplo, a comparação com o bulbo piloso, que, dependendo da região anatômica pode apresentar grande variabilidade de tamanho.

O tipo superficial apareceu representado tanto como THP (12,9% nas biópsias e 15,7% nas peças cirúrgicas) (Tabela 5) quanto como THA (7,1% nas biópsias e 15,7% nas peças cirúrgicas) (Tabela 6), em menor proporção que o tipo nodular. Em geral, este tipo é mais freqüente no tronco e, neste estudo, as lesões foram predominantes no segmento cefálico. Além disso, como o CBC superficial responde muito bem ao tratamento com CRNL, é possível que pacientes com este diagnóstico tenham sido encaminhados para o grupo de criocirurgia e não para CE.

O tipo esclerodermiforme/infiltrativo, como era esperado, foi encontrado como THP na peça cirúrgica em apenas 2% dos casos (Tabela 5), mas surpreendentemente encontrado nas biópsias em 25,7% dos casos,

sendo em 24,3% como THA (Tabela 6). Este dado levanta a questão da valorização ou não dos THA encontrados na biópsia, pois se estabelecermos a conduta cirúrgica baseada nestes, poderemos ser mais agressivos que o necessário, uma vez que posteriormente este dado não se confirma na peça cirúrgica, especialmente considerando o tipo esclerodermiforme ou infiltrativo.

De forma semelhante, o tipo micronodular esteve representado na biópsia como acessório em 44,3% casos (Tabela 6), e na peça cirúrgica como predominante em apenas 2,9% dos casos (Tabela 5). Igualmente, a conduta cirúrgica indicada é a utilização de margens maiores para este tipo, pela possibilidade de margens falsamente livres de neoplasia, já que os blocos tumorais podem aparecer além da área considerada livre de tumor. Novamente, considerando os THA na biópsia, poderíamos ser conduzidos a exageros nas margens cirúrgicas.

Seria interessante avaliar, a longo prazo, a influência ou não destes padrões agressivos acessórios no tumor, na taxa de recidiva de CBC.

6.3.3 Concordância histológica entre biópsia e peça cirúrgica

Para avaliar a concordância histológica entre a biópsia pré-operatória e a peça cirúrgica quanto ao THP (Tabela 7) foi realizado teste estatístico, cujo resultado demonstrou 78,3% de concordância. Ou seja, em 78,3% dos casos o THP encontrado no material de biópsia também foi encontrado

como THP no material da peça cirúrgica. Esta é considerada uma concordância moderada ($\kappa = 0,42$ $p < 0,001$), em escala composta pelas concordâncias, fraca, leve, moderada, boa e excelente (Anexo 3). Este dado é obtido por meio do pareamento dos diagnósticos da biópsia e da peça cirúrgica, e demonstra a precisão da biópsia na detecção do tipo histológico detectado na totalidade da peça cirúrgica.

Para verificar se havia maior acurácia da biópsia, analisamos a concordância entre quaisquer dos tipos encontrados na biópsia (THP e/ou THA) e o THP na peça cirúrgica (Tabela 8). Obtivemos concordância de 87%, mostrando que é interessante descrever na biópsia pré-operatória todos os tipos de CBC encontrados, pois desta forma, eleva em 8,7% a possibilidade de ter o THP da peça cirúrgica representado na biópsia. Teoricamente, diagnóstico mais preciso por meio de biópsia pré-operatória levaria a melhor conduta terapêutica.

Considerando que um dos motivos que prejudicasse a concordância fosse o tamanho do tumor, uma vez que tumores maiores poderiam ter maior multiplicidade de tipos histológicos, analisamos separadamente a concordância entre os tumores de até 1cm e maiores que 1cm no maior eixo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 9). Ou seja, o fato de um tumor ser maior não implica necessariamente em menor representatividade da biópsia.

Tendo em vista que a importância da biópsia pré-operatória seja determinar se o tipo histológico do CBC é de baixo ou alto risco para recidiva, dividimos os CBC em agressivos (micronodular,

esclerodermiforme/infiltrativo) e não agressivos (nodular e superficial). Os resultados de 89,9% de THP não agressivos nas biópsias e de 94,2% de THP não agressivos nas peças cirúrgicas era esperado, uma vez que, em geral, os CBC agressivos são encaminhados para CMM (Tabela 10). Avaliando, então, a concordância entre os THP nas biópsias e os THP nas peças cirúrgicas em relação à agressividade dos CBC (Tabela 11), obtivemos 92,7% de concordância, considerada ainda uma concordância moderada ($\kappa=0,52$ $p<0,001$), porém maior que a concordância observada em relação aos tipos tumorais individualmente. Este dado é de extrema importância, pois é a agressividade do tumor que leva a conduta também mais agressiva, o que é representado basicamente pela utilização de maiores margens de segurança para a retirada do tumor. Não podemos deixar de ressaltar, no entanto, que o ideal seria uma correlação excelente ($\kappa=0,81$ a 1), o que levaria a melhor conduta terapêutica.

Os achados deste estudo mostraram que a biópsia pré-operatória para determinação do tipo histológico de CBC forneceu informações corretas na maior parte dos casos, 78,3% dos casos em que foi descrito apenas o THP e 87% daqueles em que foram descritos THP e THA. No entanto, respectivamente em 21,7% e 13% dos casos, a biópsia não mostrou o THP encontrado posteriormente na peça cirúrgica, o que poderia levar a conduta cirúrgica equivocada. Quando considerada a agressividade dos CBC, tivemos concordância de 92,7%, dado importante porque o que define a conduta cirúrgica mais ou menos agressiva é a presença, na biópsia, de tipos histológicos de alto ou baixo risco para recidiva.

Assim sendo, pode-se dizer que o detalhamento dos achados histológicos na biópsia pré-operatória tem seu valor, porque pode aumentar a acurácia do diagnóstico. Uma vez que a correlação entre os achados histológicos das biópsias pré-operatórias e das peças cirúrgica é moderada, é muito importante a correlação anátomo-clínica para definir a conduta cirúrgica. Seria interessante a realização de estudo prospectivo para determinar a acurácia do diagnóstico clínico, comparada com a da biópsia incisional e posterior correlação com a peça cirúrgica.

7 CONCLUSÕES

7 Conclusões

A avaliação do tipo histológico predominante e dos tipos histológicos acessórios nas biópsias de 70 casos de carcinoma basocelular em relação ao tipo histológico predominante nas respectivas peças cirúrgicas permitiu concluir que,

- 1 A concordância entre o tipo histológico predominante na biópsia e o tipo histológico predominante na peça cirúrgica foi de 78,3%, representando concordância moderada.
- 2 A concordância entre o tipo histológico predominante e/ou tipos histológicos acessórios na biópsia e o tipo histológico predominante na peça cirúrgica foi de 87%.
- 3 A concordância entre o tipo histológico predominante na biópsia e o tipo histológico predominante na peça cirúrgica, quando classificados os CBC em agressivos e não agressivos, foi de 92,7%, representando concordância moderada.

A biópsia pré-operatória é útil para definir o tipo histológico predominante na peça cirúrgica na maioria dos casos. No entanto, é

importante ressaltar que ocorre 21,7% de falha no diagnóstico quando descrito apenas o tipo histológico predominante na biópsia

A descrição tanto dos tipos histológicos predominantes, quanto dos acessórios, na biópsia leva a aumento de 8,7% na correlação com o tipo histológico predominante na peça cirúrgica.

Quando os CBC são classificados em agressivos e não agressivos, a correlação histológica chega a 92,7%, ainda considerada moderada.

8 ANEXOS

8 Anexos

Anexo 1 – Classificação histológica descritiva dos carcinomas basocelulares

- Nodular: massa arredondada de células neoplásicas com contornos periféricos bem definidos, paliçada periférica nítida, retrações mucinosas (*clefts*) proeminentes, estroma mixóide ao redor;
- Superficial: um ou mais focos de tumor se estendem da epiderme e/ou anexos para a derme papilar, as ilhas tumorais assemelham-se a folículos germinativos epiteliais, a paliçada periférica é nítida, as retrações mucinosas podem ser proeminentes e o estroma ao redor é mixóide. Pequenos e raros focos neoplásicos podem destacar-se da epiderme e se apresentarem na derme papilar;

(continua)

(conclusão)

- Micronodular: pequenos blocos arredondados de células neoplásicas com tamanho semelhante aos bulbos pilosos, com paliçada periférica nítida, retrações menos frequentes que no tipo nodular, com estroma ao redor com aparência mais colagênica que o estroma mixóide do tipo nodular;
- Infiltrativo: ilhas tumorais de vários tamanhos, com contornos periféricos irregulares, espiculados, paliçada periférica mal formada, retrações mucinosas incomuns e estroma ao redor do tumor mais colagênico que mixóide;
- Esclerodermiforme: pequenas ilhas tumorais, alongadas, com limites angulados e abruptos, as retrações são raras e o estroma ao redor parece esclerótico;
- Misto: incluindo características de dois ou mais tipos. O mais comum é o o nodular-micronodular, o que é explicado pela ausência de regulação dos centros de crescimento tumoral.

FONTE: Sexton *et al.* (1990)

Anexo 2 – Pontos de corte para a estatística kappa e respectivas forças de concordância

Kappa	Concordância
< 0,2	Fraca
0,21 - 0,40	Leve
0,4 - 0,60	Moderada
0,61 - 0,80	Boa
0,81 - 1	Excelente

Anexo 3 – Dados relativos a gênero, idade, localização anatômica, tamanho, tipo histológico da biópsia e da cirurgia excisional e tipo de reconstrução dos carcinomas basocelulares do presente estudo

	Gênero	Idade	Localização	Maior eixo	Menor eixo	Reconstrução	THP-biópsia	THA-biópsia	THP-PC	THA-PC		
1	F	44	pre-auricular	2,2	1,8	RETALHO	MIC		ESC	NOD	MIC	SUP
2	F	61	nariz	0,5	0,4	SIMPLES	MIC		ESC	MIC	NOD	DIF
3	F	52	malar	1,3	0,7	SIMPLES	SUP		SUP	NOD		
4	F	76	nariz	-	-	ENXERTO	MIC	DIF	NOD	MIC		
5	F	80	fronte	-	-	SIMPLES	NOD	ESC	NOD	MIC	ESC	
6	M	74	malar	3	1,5	RETALHO	NOD	ESC	NOD	MIC	ESC	
7	F	51	nariz	2	1	ENXERTO	NOD	ESC/SUP	SUP	NOD		
8	M	72	pre-auricular	0,8	0,6	RETALHO	SUP		SUP	NOD	MIC	
9	F	73	temporal	0,7	0,6	RETALHO	NOD		NOD	MIC	SUP	
10	F	73	nariz	1,2	1	RETALHO	NOD	MIC	NOD	MIC		
11	F	51	orelha	1,2	1,2	RETALHO	NOD		NOD	MIC	ESC	SUP/DIF
12	F	57	temporal	0,8	0,5	SIMPLES	NOD	MIC/ESC	NOD	MIC	ESC	
13	F	71	membros	3,5	2	-	NOD	MIC/DIF	NOD	ESC		
14	F	74	fronte	1	0,5	RETALHO	NOD	ESC/MIC	NOD	MIC	SUP	ESC
15	F	69	periorbital	0,8	0,4	RETALHO	NOD	ESC	NOD			
16	M	38	periorbital	1	0,7	ENXERTO	NOD		NOD	MIC		
17	F	84	nariz	2	1	ENXERTO	NOD	ESC/MIC	NOD	MIC		
18	M	60	tronco	1	0,8	SIMPLES	SUP		NOD	MIC	SUP	
19	M	65	tronco	1	1,1	SIMPLES	NOD	ESC/MIC	NOD	ESC		
20	M	65	tronco	4	3,5	RETALHO	NOD	DIF	-			

F – Feminino; M – Masculino; (-) Ausência de tumor; MIC – Micronodular; SUP – Superficial; NOD – Nodular; ESC – Esclerodermiforme ou infiltrativo; DIF – Diferenciação escamosa; PC – Peça cirúrgica ;

(continua)

(continuação)

	Gênero	Idade	Localização	Maior eixo	Menor eixo	Reconstrução	THP-biópsia	THA-biópsia	THP-PC	THA-PC		
21	M	47	tórax	4	0,7	SIMPLES	NOD	ESC/MIC	NOD	SUP	MIC	ESC
22	M	78	pre-auricular	0,7	0,2	SIMPLES	NOD		NOD	DIF		
23	M	83	orelha	0,8	0,7	RETALHO	NOD	MIC	NOD	MIC	SUP	
24	F	60	malar	1,1	0,7	RETALHO	MIC	NOD/DIF	NOD	MIC		
25	F	60	fronte	0,8	0,7	RETALHO	NOD	MIC	NOD	MIC	DIF	
26	F	75	malar	1	0,8	RETALHO	NOD	MIC/DIF	MIC	NOD	ESC	
27	M	70	malar	0,8	0,6	RETALHO	NOD	MIC/DIF	NOD	MIC	DIF	
28	M	61	malar	1,1	0,4	SIMPLES	NOD	MIC	SUP	NOD		
29	M	62	malar	1	1	SIMPLES	NOD	MIC	NOD			
30	M	82	membros	0,5	0,5	SIMPLES	NOD	ESC	NOD	ESC		
31	M	59	retroauricular	0,9	0,8	SIMPLES	NOD		NOD	ESC		
32	F	87	mento	1,8	0,8	SIMPLES	NOD	MIC	NOD	MIC		
33	M	52	fronte	1,4	1	SIMPLES	NOD	ESC	NOD	ESC		
34	F	84	tronco	0,7	0,3	SIMPLES	SUP		SUP	NOD	DIF	
35	M	61	cervical	1,5	1,5	SIMPLES	NOD	SUP/MIC	SUP	NOD		
36	F	77	malar	1,5	1,2	SIMPLES	NOD	MIC	NOD	MIC	ESC	
37	F	58	lábio	-	-	RETALHO	NOD		NOD	MIC	DIF	
38	M	61	malar	1,4	1,1	RETALHO	NOD	DIF	NOD	MIC		
39	F	74	periorbital	1,5	1	RETALHO	NOD		NOD	MIC		
40	F	82	retroauricular	2,5	2	RETALHO	NOD	MIC	NOD	ESC	DIF	

F – Feminino; M – Masculino; (-) Ausência de tumor; MIC – Micronodular; SUP – Superficial; NOD – Nodular; ESC – Esclerodermiforme ou infiltrativo; DIF – Diferenciação escamosa; PC – Peça cirúrgica.

(continua)

(continuação)

	Gênero	Idade	Localização	Maior eixo	Menor eixo	Reconstrução	THP-biópsia	THA-biópsia	THP-PC	THA-PC	
41	M	76	pre-auricular	3,5	2,8	ENXERTO	NOD	ESC	NOD	ESC	DIF
42	F	85	malar	1	0,7	SIMPLES	NOD		NOD	MIC	SUP
43	M	58	membros	-	-	ENXERTO	NOD	SUP	NOD	ESC	MIC
44	F	62	nariz	0,7	0,6	RETALHO	ESC	NOD/MIC	NOD	ESC	MIC
45	M	76	retroauricular	5	1,5	SIMPLES	NOD		NOD		
46	F	93	malar	0,9	0,7	RETALHO	SUP	MIC	NOD	ESC	
47	M	69	membros	11,5	3,5	SIMPLES	NOD	ESC/MIC	NOD	ESC	MIC
48	M	61	membros	5,3	4,2	ENXERTO	NOD	MIC/SUP	NOD	MIC	ESC
49	F	82	malar	1,5	1,3	RETALHO	NOD		NOD	MIC	
50	F	65	temp	1,1	0,9	SIMPLES	SUP		SUP	MIC	
51	M	60	periorbital			RETALHO	MIC	NOD	NOD	MIC	
52	M	64	nariz	1	1	ENXERTO	NOD	ESC/DIF	NOD		
53	F	91	fronte	1,2	0,8	RETALHO	NOD	ESC	NOD	ESC	DIF
54	M	63	tronco	1	0,8	SIMPLES	NOD	MIC	NOD	MIC	
55	M	60	nariz	0,6	0,5	RETALHO	NOD	MIC	NOD	MIC	
56	M	77	nariz	1,4	0,7	RETALHO	MIC	NOD	MIC	NOD	
57	M	80	tronco	10,5	6	RET+ENX	NOD	ESC	NOD	MIC	ESC
58	F	39	malar	0,9	0,9	SIMPLES	NOD	MIC/DIF	NOD	MIC	DIF
59	M	46	tronco	4	1,8	SIMPLES	NOD	SUP	NOD	MIC	ESC/DIF
60	M	46	tronco	5	3,5	SIMPLES	NOD	MIC	SUP	NOD	MIC

F – Feminino; M – Masculino; (-) Ausência de tumor; MIC – Micronodular; SUP – Superficial; NOD – Nodular; ESC – Esclerodermiforme ou infiltrativo; DIF – Diferenciação escamosa; PC – Peça cirúrgica.

(continua)

(conclusão)

	Gênero	Idade	Localização	Maior eixo	Menor eixo	Reconstrução	THP-biópsia	THA-biópsia	THP-PC	THA-PC	
61	M	66	mento	1,2	1	RETALHO	NOD	MIC/ESC	NOD	ESC	
62	M	72	malar	0,5	0,5	RETALHO	NOD	MIC	NOD	MIC	
63	F	82	mento	-	-	RETALHO	NOD		SUP		
64	M	61	tronco	-	-	SIMPLES	SUP	NOD	SUP	ESC	MIC
65	M	61	tronco	-	-	SIMPLES	SUP		SUP		
66	M	44	membros	6,3	6,3	ENXERTO	SUP		NOD	MIC	SUP
67	M	62	nariz	1,5	1,1	ENXERTO	NOD	MIC	NOD	MIC	
68	M	69	lábio	1,8	1,6	SIMPLES	NOD	MIC	NOD	SUP	MIC
69	M	69	tronco	1,4	0,7	SIMPLES	NOD	MIC/DIF	NOD	ESC	DIF
70	F	78	mento	1,1	1	SIMPLES	NOD	MIC	NOD	MIC	SUP

F – Feminino; M – Masculino; (-) Ausência de tumor; MIC – Micronodular; SUP – Superficial; NOD – Nodular; ESC – Esclerodermiforme ou infiltrativo; DIF – Diferenciação escamosa; PC – Peça cirúrgica.

9 REFERÊNCIAS*

9 Referências

Al-Ghamdi Y. Basal cell carcinoma: shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis [letter]. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:643-4.

Bart RS, Schrager D, Kopf AW, Bromberg J, Dubin N. Scalpel excision of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1978;114:739-42.

Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991;17:574-8.

Brown JH, Hutchison T, Kelly AMT, McGeown MG. Dermatologic lesions in a transplant population. *Transplantation*. 1988;46:530-2.

Campolmi P, Brazzini B, Urso C, Ghersetich I, Mavilia L, Hercogova J, Lotti T. Superpulsed CO₂ laser treatment of basal cell carcinoma with intraoperative histopathologic and cytologic examination. *Dermatol Surg*. 2002 28:909-12.

Casson P. Basal cell carcinoma. *Clin Plast Surg*. 1980;7:301-11.

Castro LGM, Toyama CL, Gomes AP, Freire MA, Britto TF. Câncer de pele em clínica particular em São Paulo-SP. *An Bras Dermatol*. 1996;71:471-6.

Cernea S. Experiência do grupo de cirurgia micrográfica de Mohs do HCFMUSP: dezembro/1989 a abril/1993. *An Bras Dermatol*. 1994;69:365-73.

Clark C, Bryden A, Dawe R, Moseley H, Ferguson J, Ibbotson SH. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003;19:134-41.

Cotran RS. Metastasizing basal cell carcinomas. *Cancer*. 1961;14:1036-40.

Del Rosso JQ, Siegle JR. Management of basal cell carcinomas. In: Wheeland RG, editor. *Cutaneous Surgery*. Philadelphia: Saunders; 1994.p. 731-51.

Dellon AL, De Silva S, Connolly M, Ross A. Prediction of recurrence in incompletely excised basal cell carcinoma. *Plast Reconst Surg*. 1985;75: 860-71.

Dixon AY, Lee SH, Mc Gregor DH. Factors predictive of recurrence of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 1989;11:222-32.

Doctoroff A, Oberlender SA, Purcell SM. Full-face carbon dioxide laser resurfacing in the management of a patient with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Surg*. 2003;29:1236-40.

Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL, Dobes WA, Dorner W, Goltz RW, Lewis CW, Salasche ST, Turner MLC. Guidelines of care for basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26:117-20.

Dubin N, Kopf AW. Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*. 1983;119:373-7.

Duvic M, Xiao N, Talpur R, Herne K, Schulz C, Sui D, Ward S, Joseph A, Hazarika P. Tazarotene-induced gene 3 is suppressed in basal cell carcinomas and reversed *in vivo* by tazarotene application. *J Invest Dermatol*. 2003;121:902-9.

Epstein E. Fluorouracil paste treatment of thin basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*. 1985;121:207-13.

Epstein WL, Fukuyama K, Epstein JH. Early effects of ultraviolet light on DNA synthesis in human skin *in vivo*. *Arch Dermatol*. 1969;100:84-9.

Farmer ER, Helwig EB. Metastatic basal cell carcinoma: a clinicopathologic study of seventeen cases. *Cancer*. 1980;46:748-57.

Gaspari AA, Sauder DN. Immunotherapy of basal cell carcinoma: evolving approaches. *Dermatol Surg.* 2003;29:1027-34.

Ghuri RR, Gunter AA, Weber RA. Frozen section analysis in the management of skin cancers. *Ann Plast Surg.* 1999;43:156-60.

Golcman B, Friedhofer H, Rivitti EA, Anger M, Souna LC, Golcman R. Carcinoma basocelular e espinocelular da pele. *An Bras Dermatol.* 1978;53:373-83.

Gordon D, Silverstone H. Worldwide epidemiology of premalignant and malignant cutaneous lesions. In: Andrade R, Gumport SI, Popkin GL, editors. *Cancer of the skin*. Philadelphia: WB Saunders;1976.

Grekin RC. Mohs micrographic surgery. In: Robinson JK, Arndt KA, LeBoit PE, Wintroub BU. *Atlas of Cutaneous Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1996.p.211-3.

Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kessler ME, White J.E, Goodwin P. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol.* 1986;37:33-4.

Hauben DJ, Zirkin H, Mahler D, Sacks M. The biological behavior of basal cell carcinoma: Part I. *Plast Reconst Surg.* 1982;69:103-16.

Hayes, H. Basal cell carcinoma: the East Grinstead experience. *Plast Reconst Surg.* 1962;30:273-80.

Horlock N, Grobbelaar AO, Gault DT. Can the carbon dioxide laser completely ablate basal cell carcinomas? A histological study. *Br J Plast Surg.* 2000;53:286-93.

Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Câncer de pele-não melanoma. [citado 15 out 2004]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=334.

Johnson TM, Tromovitch TA, Swanson NA. Combined curettage and excision: a treatment method for primary basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:613-7.

Kelner A, Taft EB. Influence of photoreactivating light on type and frequency of tumors induced by ultraviolet radiation. *Cancer Res*. 1956;6:860-6.

KoplinL, Zarem HA. Recurrent basal cell carcinoma. A review concerning the incidence, behavior, and management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesion. *Plast Reconst Surg*. 1980;65: 656.

Kuflik EG, Gage AA. The five year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:1002-4.

Lage IR, Ramírez ELA, Ayalas JAR, Lage MR. Epidemiología del câncer de piel no melanoma. *Rev Cubana Oncol*. 2001;17:43-7.

Lang PG Jr, Maize JC. Basal Cell Carcinoma. In: Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D. *Cancer of the skin*. Philadelphia: W.B. Saunders;1991,p.35-43.

Machado Filho CAS, Fagundes DS, Sender F, Saraiva GL, Paschoal LHC, Costa MCC, Cunha RMES, Carazzato SG. Neoplasias malignas cutâneas:estudo epidemiológico. *An Bras Dermatol*. 1996;71:479-84.

Manstein ME, Manstein CH, Smith R. How accurate is frozen section for skin cancer? *Ann Plast Surg*. 2003;50:607-9.

Marchac D, Papadopoulos O, Duport G. Curative and aesthetic results of surgical treatment of 138 basal-cell carcinomas. *Dermatol Surg Oncol*. 1982;8:379-87.

Mc Cormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP. Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma-a possible indicator of differing causes. *Arch Dermatol*. 1997;133:593-6.

Miller S.J. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines of care for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg.* 2000;26:289-92.

Minelli L. Estudo estatístico do carcinoma basocelular em Londrina, Paraná, Brasil. *An Bras Dermatol.* 1987;62:321-5.

Morton CA, Mackie RM, Whitehurst C, Moore JV, McColl JH. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma; effect of tumor thickness and duration of photosensitizer application on response. *Arch Dermatol.* 1998;134:248-9.

Nordin P, Larkö O, Stenquist B. Five-year results of curettage-cryosurgery of selected large primary basall cell carcinomas on the nose: an alternative treatment in a geographical area underserved by Mohs surgery. *Br J Dermatol.* 1997;136:180-3.

Orengo IF, Salasche SJ, Fewkes J, Khan J, Thornby J, Rubin F. Correlation of histologic subtypes of primary basal cell carcinoma and number of Mohs stages required to achieve a tumor-free plane. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:395-7.

Pascal RR, Hobby LW, Lattes R, Crikelair GF. Prognosis of “incompletely excised” versus “completely excised” basal cell carcinoma. *Plast Reconst Surg.* 1968;41:328-32.

Paver K, Poyzer K, Burry N, Deakin M. The incidence of basal cell carcinoma and their metastases in Australia and New Zealand. *Aust J Dermatol.* 1973;14:53.

Pimentel ERA. Controle histológico pelo método micrográfico de Mohs em carcinoma basocelular tratado pela criocirurgia com nitrogênio líquido [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo;1997.

Prado H. Câncer de pele-Piauí 1964-1984: I e II – carcinoma basocelular e espinocelular. *An Bras Dermatol.* 1987;62:143-50.

Robins P. Chemosurgery: my 15 years of experience. *J Dermatol Surg Oncol.* 1981;7:779-89.

Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989a;15:315-28.

Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989b;15:424-31.

Russell EB, Carrington PR, Smoller BR. Basal cell carcinoma: a comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:69-71.

Safai B, Good RA. Basal cell carcinoma with metastasis. *Arch Pathol Lab Med*. 1977;101:327-31.

Salard D, Parriaux N, Derancourt C, Aubin F, Bresson-Hadni S, Miguët JP, Laurent R. Manifestations dermatologiques chez les transplantés hépatiques-étude épidémiologique et clinique chez 86 malades. *Ann Dermatol Vénereol*. 2002;129:1134-8.

Salasche SJ. Status of curettage and desiccation in the treatment of primary basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10:285-7.

Salasche SJ. Basal cell carcinoma: shave biopsy versus punch biopsy technique in subtype diagnosis [comment]. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:643.

Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol*. 2003;148:195-202.

Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 2^a ed. São Paulo: Artes Médicas; 1998. Cap. 76, p.839-42:Tumores epiteliais malignos.

Schweitzer VG. Photofrin-mediated photodynamic therapy for treatment of aggressive head and neck nonmelanomatous skin tumors in elderly patients. *Laryngoscope*. 2001;111:1091-8.

Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:1118-26.

Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, Andres K, Amies M, Owens M. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma-comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol.* 2002;138:1165-71.

Slater DN, Mc Kee PH. *Minimum dataset for the histopathological reporting of common skin cancers.* London: The Royal College of Pathologists; 2002.p.1-23.

Sloane JP. The value of typing basal cell carcinomas in predicting recurrence after surgical excision. *Br J Dermatol.* 1977;96:127-32.

Spiller WF, Spiller RF. Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11:808-14.

Taylor A, Barisoni D. Ten years experience in the surgical treatment of basal cell carcinoma: a study of factors associated with recurrence. *Br J Surg.* 1973;60:522-5.

Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol.* 1999;141:415-23.

Tovo LFR, Festa Neto C, Castro CVB, Sampaio SAP. *Projeto diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina-Carcinoma Basocelular;* 2002.p.1-16.

Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, Enejder AMK, Andersson-Engels S, Svanberg S, Svanberg K. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol.* 2001;144:832-40.

Whittaker S. Sun and skin cancer. *Br J Hosp Med.* 1996; 56:515-8.

Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1987;123:340-4.

* Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver) Universidade de São Paulo: Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.