Rachel Camargo Carneiro

**Biópsia incisional com trépano de 2 mm
em tumores palpebrais**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Oftalmologia
Orientadora: Profa. Dra. Suzana Matayoshi

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo
2012**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Carneiro, Rachel Carmargo
Biópsia incisional com trépano de 2 mm em tumores palpebrais / Rachel Camargo
Carneiro. --São Paulo, 2012.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Oftalmologia.
Orientadora: Suzana Matayoshi.

Descritores: 1.Biópsia 2.Neoplasias palpebrais 3.Eficácia 4.Técnicas de
diagnóstico oftalmológico 5.Pálpebras/anatomia & histologia

USP/FM/DBD-250/12

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão 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. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

DEDICATÓRIA

Ao **meu pai**, meu grande mestre, cujas palavras de incentivo no início desta jornada me inspiraram a perseverar e nunca desistir deste sonho. Minha eterna gratidão!

À **minha mãe**, que sempre me apoiou e incentivou. Minha eterna gratidão!

Ao **Erick Marcet Santiago de Macedo**, pela amizade, companheirismo e ajuda, principalmente nas horas mais difíceis para concretização deste sonho. ***“Sonho que se sonha só é só um sonho que se sonha só, mas sonho que se sonha junto é realidade”*** (Raul Seixas). Esta conquista é nossa!

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por ter me concedido sabedoria para chegar até aqui.

À **minha irmã, Lorena**, por acreditar na minha capacidade, sempre.

Ao **meu sobrinho, Rafa**, por sua alegria contagiante; você veio para iluminar nossas vidas.

À minha orientadora, **Profa. Dra. Suzana Matayoshi**, pelos ensinamentos, amizade, confiança e oportunidades durante esses anos. Meu eterno agradecimento!

À **Dra. Patrícia Paula Gomes Deboni**, pelos ensinamentos iniciais da Plástica Ocular, pela amizade e por acreditar na minha capacidade. Meu eterno agradecimento!

Ao **Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro**, pela oportunidade em fazer parte desta Pós-Graduação.

À **Regina Ferreira Almeida**, pela amizade e dedicação aos seus “filhos” da Pós-Graduação.

Ao Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial à **Dra. Patricia Picciarelli de Lima**, pela sua ajuda e dedicação nas análises anatomopatológicas desta tese.

Ao Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e encaminhamento dos pacientes para a realização deste projeto.

Ao **meu primo, Rodrigo Vianna Carneiro**, pela colaboração com as ilustrações deste manuscrito.

Aos **amigos, Dr. Alexandre K. Misawa e Dr. Pedro C. Carricondo**, pela amizade e incentivo profissional.

A **todos os colegas e funcionários** do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial aos da Plástica Ocular, que de alguma forma colaboraram nessa jornada.

Ao **Dr. Luís Fernando Teixeira**, colega de profissão, pela amizade e incentivo nos projetos científicos.

Aos **demais amigos e familiares**, que torceram de perto ou à distância, obrigada pelas vibrações positivas.

Aos **pacientes**, sem os quais não seria possível a realização desta tese.

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo.”

Martin Luther King

Sumário

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	8
3	REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1	Considerações sobre as pálpebras.....	11
3.2	Tumores palpebrais	13
3.2.1	Carcinoma Basocelular (CBC).....	13
3.2.2	Carcinoma espinocelular(CEC)	20
3.2.3	Carcinoma Sebáceo (CS).....	23
3.2.4	Melanoma.....	25
3.3	Diagnóstico clínico – Acurácia	27
3.4	Biópsia	29
3.4.1	Estudos dermatológicos	31
3.4.2	Estudos oftalmológicos.....	32
4	MÉTODOS	34
4.1	Participantes	35
4.1.1	Desenho do estudo	35
4.1.2	Pacientes.....	35
4.2	Procedimentos	39
4.3	Avaliação anatomopatológica	42
4.4	Análise Estatística.....	43
5	RESULTADOS	44
5.1	Diagnóstico de malignidade	46
5.2	Diagnóstico Histológico.....	49
5.3	Diagnóstico de CBC.....	51
5.4	Lesões discordantes	62

6	DISCUSSÃO	64
6.1	Diagnóstico de lesão maligna e tipo histológico.....	65
6.2	Diagnóstico do subtipo histológico do CBC	67
6.3	Vantagens da biópsia por trépano	70
6.4	Desvantagens da biópsia por trépano.....	72
7	CONCLUSÕES	77
8	ANEXOS.....	79
9	REFERÊNCIAS	89
10	Apêndices.....	101

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Bx	Biópsia
CAPPesq	Comitê de ética para análise de projetos de pesquisa
CBC	Carcinoma basocelular
CEC	Carcinoma espinocelular
CS	Carcinoma sebáceo
DP	Desvio padrão
Dx	Diagnóstico
ed	Edição
et al.	E outros (do latim, <i>et alii</i>)
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE	Hematoxilina e Eosina
IBxSMA	Identificação pela biópsia do subtipo histológico mais agressivo
IC	Intervalo de confiança
ImageJ	Programa para análise de imagens (<i>Image Processing and Analysis in Java</i>)
INCA	Instituto Nacional do Câncer
n	Número de participantes da amostra
<i>p</i>	Significância estatística
pág	Página
Prof.	Professor
QA	Queratose actínica
OMS	Organização Mundial de Saúde
SPSS	Pacote estatístico para Ciências Sociais (<i>Statistical Package for Social Science</i>)

t	Teste estatístico t de Student
TEV	Tempo de evolução
THP	Tipo histológico predominante
THA	Tipo histológico acessório
UV	Radiação ultravioleta
USP	Universidade de São Paulo
v.	Volume
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
cm	Centímetro
mm	Milímetro
mm ²	Milímetro quadrado
%	Por cento
=	Igual a
<	Menor que
>	Maior que
±	Mais ou Menos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Descrição das características qualitativas (sexo, localização, ulceração e margem palpebral) de todos os pacientes com tumores palpebrais submetidos à biópsia por trépano.....	45
Tabela 2.	Descrição das características quantitativas de todos os pacientes	46
Tabela 3.	Descrição da malignidade dada pela biópsia por trépano em relação ao fornecido pelo padrão-ouro	47
Tabela 4.	Descrição das medidas qualitativas segundo concordância da malignidade entre biópsia por trépano / padrão-ouro e o resultado dos testes de associação	48
Tabela 5.	Comparação das medidas qualitativas entre os casos concordantes do tipo histológico dado pela biópsia por trépano em relação ao padrão-ouro e resultado dos testes de associação	50
Tabela 6.	Descrição das variáveis qualitativas nos 35 pacientes cujo padrão-ouro apresentou carcinoma basocelular.....	52
Tabela 7.	Descrição das variáveis quantitativas nos pacientes cujo padrão-ouro apresentou CBC	54
Tabela 8.	Descrição das variáveis qualitativas nos 31 pacientes cuja biópsia por trépano e o padrão-ouro apresentaram carcinoma basocelular	55
Tabela 9.	Descrição das medidas qualitativas segundo concordância biópsia por trépano/padrão-ouro do subtipo histológico individual e resultado dos testes de associação	56
Tabela 10.	Descrição das medidas qualitativas segundo concordância biópsia por trépano/padrão-ourodo subtipo histológico agrupado e resultado dos testes de associação	58
Tabela11.	Descrição da agressividade dada pela biópsia em relação ao resultado anatomopatológico obtido pelo padrão-ouro	60
Tabela 12.	Descrição das medidas qualitativas segundo a capacidade da biópsia por trépano em identificar o subtipo histológico mais agressivo em lesões CBC e resultado dos testes comparativos.....	61
Tabela 13.	Descrição das lesões discordantes.....	62

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Descrição dos diagnósticos de lesões malignas identificados pela biópsia por trépano e o padrão-ouro49
- Gráfico 2.** Descrição das medidas quantitativas segundo concordância do subtipo individual histológico dado pela biópsia por trépano em relação ao padrão-ouro em lesões CBC e resultado dos testes comparativos.....57
- Gráfico 3.** Descrição das medidas quantitativas segundo concordância do subtipo histológico agrupado dado pela biópsia por trépano em relação ao padrão-ouro em lesões CBC e resultado dos testes comparativos.....59
- Gráfico 4.** Acurácia da biópsia por trépano no subtipo histológico individual e agrupado (agressivo e não agressivo)68
- Gráfico 5.** Acurácia da biópsia por trépano para malignidade, tipo histológico e subtipo histológico (agrupado) CBC.....68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Lesão benigna <i>versus</i> maligna: (A) <i>Nevus</i> melanocítico; (B) Carcinoma basocelular pigmentado	2
Figura 2.	Lesão maligna: carcinoma basocelular (ulcerado)	3
Figura 3.	Biópsia por trépano de 2 mm	5
Figura 4.	Carcinoma basocelular tratado inicialmente como blefarite (Caso n°35)	6
Figura 5.	Histologia da pele normal, HE (400X)	12
Figura 6.	Ilustração das camadas de queratinócitos (córnea, granular, espinhosa e basal) e melanócitos da pele	12
Figura 7.	Área em cinza corresponde ao “H” da face - adaptado de Terzian LR, 2004 ⁽³⁰⁾	14
Figura 8.	CBC: (A) Lesão nodular com telangiectasia; (B) Lesão nódulo ulcerada	15
Figura 9.	CBC: (A) Lesão plana com Madarose; (B) Madarose	15
Figura 10.	(A) Aspecto clínico do CBC nodular; (B) Histologia CBC nodular; ninhos grandes de células basaloídes (seta branca)* HE (200X)	17
Figura 11.	CBC superficial; a seta branca indica o ninho de células basaloídes HE (200X)	17
Figura 12.	(A) CBC esclerodermiforme, aspecto clínico (seta branca); (B) *CBC esclerodermiforme, aspecto histológico (seta branca), indicando ninho de células tumorais. HE (200X)	18
Figura 13.	(A) Queratose actínica em pálpebra inferior (seta branca); (B) Queratose actínica em pálpebra superior (seta branca)	21
Figura 14.	Carcinoma espinocelular: (A) e (B) Lesão plana com margens irregulares	21
Figura 15.	Carcinoma espinocelular ulcerado em margem palpebral	22
Figura 16.	(A) Carcinoma sebáceo; (B) Carcinoma sebáceo comprometendo a conjuntiva tarsal	24
Figura 17.	Melanoma palpebral: (A) Lesão pigmentada, plana com margens irregulares; (B) Lesão pigmentada, nodular com margens irregulares	25

Figura 18.	Lesão pedunculada.....	29
Figura 19.	Lesão exofítica em margem palpebral	30
Figura 20.	(A): Ilustração da biópsia por trépano;(B): Material com preservação da arquitetura	31
Figura 21.	Imagem com régua milimetrada.....	37
Figura 22.	Marcando a medidda conhecida	37
Figura 23.	Escala de conversão.....	38
Figura 24.	Marcação do maior diâmetro da lesão com a “linha” (Line)	39
Figura 25.	Representação esquemática das etapas do procedimento de biópsia por trépano de 2mm. (A) Trepanação; (B) Exposição do material com uma pinça de conjuntiva; (C) Base da lesão cortada com uma lâmina de bisturi nº 11; (D) Material coletado sendo colocado em frasco de biópsia	41
Figura 26.	(A) Lesão tumoral após retirada de crostas; (B) Trepanação da lesão com trépano de 2 mm; (C) Aspecto imediato após a trepanação da lesão; (D) Material trepanado	41
Figura 27.	(A) Paciente com lesão nodular; (B)* Biópsia: ninhos grandes de células atípicas basaloides (padrão nodular) (seta branca), HE (200x); (C)** Padrão-ouro: o padrão nodular pode ocorrer em associação com o padrão adenoide (seta preta), HE (200x)	53
Figura 28.	(A)* Paciente com lesão ulcerada; (B)** Biópsia: ninhos pequenos de células basaloides atípicas (seta branca), HE, visão geral (200x); (C)** Peça cirúrgica: na periferia (seta branca), aspecto basaloides, no entanto no centro (seta preta), a natureza escamosa do tumor é aparente, HE (200x) ..	63
Figura 29.	(A) Lesão por Paracoccidiomicose simulando lesão maligna; (B)* O fungo apresenta múltiplos brotamentos ou exoesporulações múltiplas (seta branca). Presença de células gigantes multinucleadas (seta preta). Coloração histoquímica com prata (Grocott), 1000x	70
Figura 30.	Tricoepitelioma: lesão nodular com crosta simulando carcinoma basocelular	73

RESUMO

Carneiro RC. *Biópsia incisional com trépano de 2 mm em tumores palpebrais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 100p.

OBJETIVO: Avaliar a acurácia da biópsia incisional com trépano de 2mm no diagnóstico das tumores palpebrais. Avaliar a eficácia do método nas lesões ulceradas versus não ulceradas; nas lesões marginais da pálpebra versus lesões em outras áreas da pálpebra e na detecção do subtipo histológico do carcinoma basocelular. **MÉTODOS:** Análise prospectiva das lesões com suspeita de malignidade palpebral no Setor de Plástica Ocular (HC-FMUSP), de maio de 2008 a dezembro de 2011. As lesões foram fotografadas, e suas características clínicas, mensuradas através do *software* ImageJ 1.44. O resultado diagnóstico das biópsias pré-operatórias, realizadas de forma padronizada com trépano de 2 mm, foram comparados à peça cirúrgica (padrão-ouro). A avaliação anatomopatológica tanto da biópsia como do padrão-ouro foi realizada de forma mascarada, e os resultados discordantes, revisados por um segundo patologista. As medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN), bem como a acurácia e o coeficiente Kappa, foram calculados para avaliar a concordância do trépano de 2 mm em relação ao padrão-ouro. Os testes estatísticos utilizados foram o qui-quadrado, teste t-Student e teste Mann-Whitney para área e tempo de evolução da doença. **RESULTADOS:** Foram avaliadas 61 lesões. O carcinoma basocelular (CBC) representou 57,4% dos casos. A sensibilidade foi de 87,8%, e a especificidade, de 91,7% para malignidade. O VPP foi de 97,7%, e o VPN, de 64,7%. A acurácia para malignidade foi de 88,5%, sendo a concordância dada pelo Kappa igual a 69,0%. A acurácia para o tipo histológico foi de 83,6 % e, para o subtipo histológico (agrupado) do CBC, foi de 61,3%. Na avaliação do subtipo histológico mais agressivo, a biópsia identificou 61,9% dos casos. Não houve diferença estatística em relação à idade, tempo de evolução da doença, área e maior diâmetro da lesão, tanto em relação à concordância de malignidade quanto ao tipo histológico entre a biópsia e o padrão-ouro ($p > 0,05$). A ulceração da lesão foi uma variável qualitativa que apresentou significância estatística, sendo que a concordância (malignidade e tipo histológico) foi maior nas lesões não ulceradas ($p = 0,035$; $= 0,042$). Lesões em margem, quando comparadas a lesões não marginais, apresentaram estatisticamente maior porcentagem de concordância na biópsia em relação ao padrão-ouro (peça cirúrgica) ($p=0,027$). **CONCLUSÕES:** A biópsia incisional por trépano de 2 mm mostrou grande acurácia para confirmação de malignidade palpebral e na identificação do tipo histológico. Entretanto, o procedimento foi menos eficaz para a identificação de subtipo histológico do carcinoma basocelular. O método teve maior concordância nas lesões não ulceradas. A ocorrência de lesões na margem palpebral não influenciou negativamente a acurácia da biópsia por trépano para identificação de malignidade e tipo histológico.

Descritores: 1.Biópsia 2.Neoplasias palpebrais 3.Eficácia 4.Técnicas de diagnóstico oftalmológico 5.Pálpebras/anatomia & histologia

SUMMARY

Carneiro RC. *Use of 2-mm punch biopsy in eyelid tumors* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012. 100p.

Objective: To evaluate the accuracy of 2-mm punch biopsy in the diagnosis of eyelid tumors and evaluate the efficacy of the method in ulcerative vs. nonulcerative tumors, in tumors on the eyelid margin vs. other areas on the eyelid, and in the detection of histological subtypes of basal cell carcinoma (BCC). **Methods:** Prospective analysis of eyelid tumors with suspicion of malignancy conducted at the Ocular Plastic Surgery Center (Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine) between May 2008 and December 2011. The tumors were photographed and measured with the software Image J v. 1.44. The results of the preoperative 2-mm punch biopsies were compared with the surgical specimens (gold standard). The anatomic-pathological examination of the biopsy and the surgical specimen was performed by a blinded pathologist. Discordant results were reviewed by a second pathologist. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), accuracy and Kappa coefficients were calculated to determine the agreement between the 2-mm punch biopsy and the gold standard. The statistical analysis included the chi-square test, Student's *t* test and the Mann-Whitney test for tumor area and duration of disease. **Results:** Sixty-one tumors were evaluated, 57.4% of which were BCC. Sensitivity and specificity for malignancy were 87.8% and 91.7%, respectively, while PPV was 97.7% and NPV was 64.7%. The accuracy for malignancy was 88.5%, with 69.0% agreement by Kappa analysis. The accuracy for histological type and subtype of BCC was 83.6% and 61.3%, respectively. In the evaluation of the most aggressive subtype, the biopsy identified 61.9% of cases. The variables "age", "duration of disease" and "area and largest diameter of tumor" were not significantly associated with agreement between the diagnostic methods regarding malignancy or histological type ($p > 0.05$). In contrast, the variable "ulceration" was significantly associated with agreement between the methods regarding the diagnosis of malignancy ($p = 0.035$) and histological type ($p = 0.042$) in nonulcerative tumors. Likewise, the variable "tumor site" was statistically significant since the agreement between the methods was greater for tumors on the eyelid margin ($p = 0.027$). **Conclusions:** Two-millimeter punch biopsy was found to be a very accurate procedure for the determination of eyelid malignancy and histological type, but less efficient in the identification of subtype. Agreement was best for nonulcerative tumors. The occurrence of tumors on the eyelid margin did not reduce the accuracy of the method for the determination of malignancy and histological type.

Descriptors: 1. Biopsy 2. Eyelid Neoplasms 3. Efficacy 4. Diagnostic techniques ophthalmological 5. Eyelids/anatomy & histology

1 INTRODUÇÃO

Aproximadamente de 5 a 10% de todas as neoplasias malignas de pele ocorrem na pálpebra⁽¹⁾. No Brasil, como na maior parte dos países tropicais, pesquisadores atribuem a incidência elevada de lesões de pele à exposição solar^(2,3).

As pálpebras são compostas por uma diversidade de tecidos, podendo originar vários tipos de tumores (benignos e malignos). Os tumores palpebrais benignos são os predominantes, sendo o papiloma escamoso, o mais comum. Os cinco subtipos mais frequentes de lesões cutâneas benignas são: o papiloma escamoso, a ceratose seborreica, o *nevus* melanocítico (Figura 1A), o hidrocistoma e o xantelasma⁽⁴⁾.

Figura 1. Lesão benigna *versus* maligna: (A) *Nevus* melanocítico; (B) Carcinoma basocelular pigmentado

Os tumores palpebrais malignos podem ser classificados como não melanocíticos – carcinoma basocelular (CBC) (Figuras 1B e 2), carcinoma espinocelular (CEC) e carcinoma sebáceo (CS) – e melanocíticos (o melanoma). O carcinoma basocelular (CBC) é o mais frequente, seguido do carcinoma espinocelular(CEC) e do carcinoma sebáceo (CS)⁽⁴⁾.

Figura 2. Lesão maligna: carcinoma basocelular (ulcerado)

Nos últimos anos, a frequência de lesões cutâneas malignas das pálpebras tem aumentado consideravelmente, com destaque para o CBC, que corresponde a 86-95% dos tumores epiteliais malignos^(1,4). Acomete principalmente os pacientes do sexo masculino, com relato de exposição solar repetitiva e, comumente, localiza-se na face^(5,6).

As lesões perioculares, por apresentarem dimensões pequenas e localização nobre, dificultam o diagnóstico e postergam a adoção de conduta cirúrgica, quando há dúvida no exame clínico. Apesar de apresentar alta acurácia para o diagnóstico de malignidade, o exame clínico possui

um índice considerável de falsos negativos e positivos, mostrando também uma pobre correlação entre os achados clínicos e o tipo histológico da lesão^(4,5,7,8).

O tratamento de tumores palpebrais envolve uma série de fatores que podem influenciar sua recorrência como tamanho, localização, condições médicas associadas e tipo histológico⁽⁹⁾. Tumores mais agressivos requerem margens cirúrgicas maiores e, em alguns casos, podem levar a risco de metástase. A determinação do diagnóstico de malignidade e do tipo histológico são importantes para determinação de condutas e técnicas a serem adotadas.

Diversos métodos são indicados na busca de um diagnóstico correto, dentre eles, a biópsia. A biópsia consiste em um procedimento simples e de ampla aplicabilidade, que fornece, por meio da análise anatomopatológica, informações importantes para estabelecer um diagnóstico preciso da lesão. Para realizar esse procedimento, o especialista deve ter uma hipótese da natureza da lesão. Existem diversas técnicas, tais como a tradicional, por elipse, o *shave*, por trépano e a excisional.

A terapia mais utilizada e efetiva é a excisão cirúrgica da lesão, que envolve a retirada completa da lesão, porém o inconveniente é que, dependendo do tamanho da lesão, torna-se um procedimento maior. Este é considerado o procedimento em que a análise das margens cirúrgicas pode ser feita com segurança⁽¹⁰⁾.

A biópsia por trépano foi utilizada pela primeira vez, por Edward Keyes, em 1879⁽¹¹⁾. O trépano é um instrumento circular oco, podendo ser

descartável ou de aço inoxidável, de extremidade biselada e afilada, que pode ser adquirido em vários diâmetros, com o qual se obtém um fragmento da lesão, contendo epiderme, derme e tecido adiposo⁽¹¹⁾ (Figura 3).

*Ilustração cedida pelo desenhista Carneiro, RV.

Figura 3. Biópsia por trépano de 2 mm

Trépanos de diâmetros cada vez menores têm sido desenvolvidos e utilizados na área médica. Trépanos de 3 ou 4mm, assim como a biópsia incisional tradicional por elipse, requerem uma ou duas suturas para reparo do sítio de retirada da amostra do tecido. A utilização de trépano de 2 mm dispensa suturas, poupando tempo, material cirúrgico e recursos⁽¹²⁾. Esse procedimento é bastante útil quando a exérese total da lesão não está indicada, e também, em pacientes com múltiplas lesões⁽¹¹⁾.

A biópsia incisional, que consiste na retirada parcial da lesão, quando realizada com trépano, tem se mostrado útil na avaliação pré-operatória das afecções dermatológicas, sua acurácia é semelhante à biópsia tradicional

por elipse ou por *shave*^(6,13), porém é pouco aplicada no meio oftalmológico. Essa técnica simples e rápida requer o mínimo de equipamento e de habilidade cirúrgica, é capaz de fornecer um tamanho adequado de tecido e alto índice de concordância com o anatomopatológico final do padrão ouro. Nesse contexto, a biópsia se fortalece como um instrumento conclusivo no processo de diagnóstico das lesões palpebrais^(6,12,13).

A precisão da biópsia incisional por trépano no diagnóstico do subtipo histológico ainda não está bem estabelecida⁽¹⁴⁾. A literatura é escassa em relação à acurácia da biópsia por trépano de 2 mm na região palpebral. A confirmação de malignidade pela biópsia auxilia e dá segurança ao oftalmologista para adotar uma conduta cirúrgica, caso necessário.

O exame clínico pode trazer margem a dúvidas, e não é incomum encontrar pacientes com lesão maligna inicial, como CBC (Figura 4), sendo tratados como calázio ou blefarite.

Figura 4. Carcinoma basocelular tratado inicialmente como blefarite (Caso nº35)

Nos casos de suspeita neoplásica, o resultado da análise histopatológica do material obtido por biópsia com trépano de 2 mm direciona a conduta terapêutica a ser aplicada. Contudo, sua eficiência depende do manuseio adequado do trépano, principalmente em lesões localizadas na margem palpebral.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a acurácia da biópsia incisional com trépano de 2 mm no diagnóstico das neoplasias palpebrais.

2.2 Específico

Avaliar a eficácia do método:

1. Nas lesões ulceradas *versus* não ulceradas;
2. Nas lesões marginais da pálpebra *versus* lesões em outras áreas da pálpebra;
3. Na determinação do subtipo histológico do carcinoma basocelular.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Considerações sobre as pálpebras

As pálpebras são estruturas importantes na proteção do bulbo ocular. Anatomicamente, podem ser divididas em camadas, dentre elas, pele, tecido subcutâneo, camada muscular, camada fibrosa (septo orbital e o tarso) e uma camada mucosa (delicada superfície conjuntival e tecido epitelial escamoso não queratinizado)⁽¹⁵⁾.

A margem palpebral é coberta por pele e possui espessura aproximada de 2 mm⁽¹⁶⁾. Na margem, encontram-se as seguintes glândulas: *Meibomius*, *Zeis* e *Moll*. As glândulas de *Meibomius* apresentam-se em maior número na pálpebra superior e secretam a camada lipídica externa do filme lacrimal pré-corneano. A pele palpebral é a camada mais fina do corpo humano⁽¹⁷⁾, composta por epitélio estratificado (mais de uma camada de células), pavimentoso (células achatadas), queratinizado e avascular. Está dividida em três camadas: epiderme, derme e subcutâneo (hipoderme) (Figura 5). A maioria dos tumores surge da sua camada mais externa, a epiderme⁽¹⁸⁾.

Os queratinócitos são as principais células da epiderme e, à medida que se diferenciam, migram da camada basal para a superfície da pele. Se as células tumorais surgem dos queratinócitos da camada basal da epiderme, dão origem ao carcinoma basocelular, se da camada espinhosa, o carcinoma espinocelular⁽¹⁸⁾ (Figura 6).

O melanoma surge a partir dos melanócitos que se encontram entremeados na camada basal da epiderme e são responsáveis pela pigmentação da pele⁽¹⁸⁾ (Figura 6).

*Imagem cedida por Lima, PP; Departamento de Patologia HC-FMUSP

Figura 5. Histologia da pele normal, HE (400X)

*Ilustração cedida por Macedo, EMS

Figura 6. Ilustração das camadas de queratinócitos (córnea, granular, espinhosa e basal) e melanócitos da pele

3.2 Tumores palpebrais

A maioria dos tumores de pele (90%) localiza-se na região da cabeça e do pescoço, e, desses, 10% estão localizados nas pálpebras⁽¹⁹⁾. Segundo a literatura, estima-se que 60 mil tumores malignos de pálpebra são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos⁽⁴⁾. Os tumores benignos, entretanto, são mais frequentes.

Os tumores palpebrais são frequentes após os 60 anos de idade⁽²⁰⁾. Na análise topográfica, a localização mais comum foi pálpebra inferior, seguida da superior, canto medial e canto lateral⁽²¹⁾. O canto medial e o canto lateral são considerados áreas de risco para invasão da região orbitária, cavidade nasal e seios paranasais⁽²²⁾.

No Brasil, não existem dados de estimativa específica para tumores palpebrais. O INCA estimou, para o ano de 2012, 62.680 casos novos de tumores de pele não melanoma entre homens, e 71.490, em mulheres. Esses números correspondem a um risco estimado de 65 casos novos a cada 100 mil homens, e 71 para cada 100 mil mulheres⁽²³⁾. Uma revisão dos principais tumores malignos palpebrais será descrita abaixo.

3.2.1 Carcinoma Basocelular (CBC)

O carcinoma basocelular (CBC) é o tumor maligno mais comum nos seres humanos⁽²⁴⁾. Seu crescimento é lento, podendo ocorrer invasão local⁽²⁵⁾. A incidência no mundo tem aumentado nos últimos anos, sendo responsável

por 75 a 95% dos tumores malignos cutâneos^(4,26). Estudos recentes, ao contrário dos antigos, mostram que o CBC tem acometido mais as mulheres, sendo, mais comum, após os 40 anos de idade, embora ocorram exceções. Comumente, localizam-se na cabeça e no pescoço^(27,28,29). A região palpebral está incluída na área “H” da face, ou seja, área considerada de maior risco de recidiva do CBC, que inclui: sulcos nasogenianos, lábio superior, ponta nasal, dorso e paredes laterais do nariz, epicantos mediais e laterais dos olhos, pálpebras inferiores, têmporas, regiões pré e retroauriculares, entre outras⁽³⁰⁾ (Figura7).

Figura 7. Área em cinza corresponde ao “H” da face - adaptado de Terzian LR, 2004 ⁽³⁰⁾

Quanto à sua localização na pálpebra, ocorre com mais frequência na pálpebra inferior, seguida do canto medial⁽³¹⁾. As pessoas de pele clara, geralmente, são as mais acometidas, e observa-se uma relação direta com a exposição cumulativa à radiação solar, durante a vida. A luz ultravioleta (UV) é considerada o fator de risco mais importante tanto para o desenvolvimento, como para a progressão da lesão.

Segundo alguns estudos, o CBC tem demonstrado alterações em sua apresentação, com o comprometimento de áreas não expostas à radiação

ultravioleta, como a região perianal^(3,32). A apresentação clínica mais típica é uma lesão consistente, de cor rósea ou translúcida e aspecto "perolado", liso e brilhante, com telangiectasias (Figura 8A), podendo ulcerar (Figura 8B).

Figura 8. CBC: (A) Lesão nodular com telangiectasia; (B) Lesão nódulo ulcerada

A madarose pode ser um indício da natureza maligna da lesão (Figuras 9A e 9B)⁽³³⁾.

*Imagem cedida por Macedo, EMS. Departamento de Oftalmologia HC-FMUSP

Figura 9. CBC: (A) Lesão plana com Madarose; (B) Madarose

O crescimento da lesão é lento e progressivo, raramente produzindo metástase⁽³¹⁾. Devido ao seu crescimento lento e indolor, a destruição local é sua principal característica, podendo invadir as vias lacrimais e a órbita. A incidência de CBCs metastáticos é baixa⁽³⁴⁾. Esses raros casos são de tumores agressivos com invasão perineural. Questiona-se, entretanto, se muitos desses casos não seriam variantes mal diferenciadas de carcinoma espinocelular (CEC)⁽³⁴⁾.

Histologicamente, o CBC pode ser dividido em: nodular, superficial, micronodular e infiltrativo⁽³⁵⁾. Outra classificação histológica, baseada no comportamento biológico, divide-o em dois grupos: não agressivos ou indolentes (superficial e nodular) e agressivos (micronodular, morfeaforme, infiltrativo e metatípico)^(3,14). Por outro lado, pode ser classificado como simples ou mistos (mais de um subtipo histológico).

O CBC nodular, clinicamente, mostra-se como pápula arredondada, com limites definidos, de coloração rosada ou perlácea, com superfície lisa e brilhante e telangiectasias (Figura 10A). Na evolução, pode ulcerar ou sangrar e apresentar crostas, sendo denominado de nódulo-ulcerado.

Histologicamente, apresenta o aspecto “clássico” de grandes ninhos de células basaloides, com retração estromal e paliçada. Pode estender da epiderme até a derme reticular^(35,36) (Figura 10B).

O CBC superficial apresenta-se como placa eritematosa, bem delimitada, com superfície escamosa. Na histologia, há presença de ninhos de células basaloides na epiderme^(35,36) (Figura 11).

*Imagem cedida por Lima, PP; Departamento de Patologia HC-FMUSP

Figura 10. (A) Aspecto clínico do CBC nodular; (B) Histologia CBC nodular; ninhos grandes de células basaloides (seta branca)* HE (200X)

*Imagem cedida por Lima, PP; Departamento de Patologia HC-FMUSP

Figura 11. CBC superficial; a seta branca indica o ninho de células basaloides HE (200X)

O CBC esclerodermiforme, esclerosante ou morfeaforme apresenta-se como uma placa branco-amarelada e levemente elevada, firme, com margens geralmente mal definidas (Figura 12A). As lesões podem lembrar uma cicatriz. Histologicamente, apresenta-se como pequenos blocos alongados, espiculados, contendo poucas células que surgem como cordões em estroma fibroso^(36,37) (Figura 12B).

*Imagem cedida por Lima, PP; Departamento de Patologia HC-FMUSP

Figura 12. (A) CBC esclerodermiforme, aspecto clínico (seta branca); (B) *CBC esclerodermiforme, aspecto histológico (seta branca), indicando ninho de células tumorais. HE (200X)

O CBC micronodular é definido pela presença de pequenos ninhos de células basaloideas. Seu tamanho se assemelha ao das estruturas foliculares⁽³⁶⁾. A invasão perineural pode estar presente e, ao contrário do nodular, sua margem pode ser subestimada⁽³⁵⁾.

A avaliação da margem profunda é importante antes de determinar o subtipo histológico⁽³⁶⁾. No estudo de Hawset al.⁽¹⁴⁾, o subtipo misto foi o mais frequente, e o nodular, o mais comum dos simples. Dentre os subtipos histológicos de CBC, o nodular é o mais frequente, seguido pelo superficial, infiltrativo e micronodular⁽³⁸⁾. Devido à multiplicidade de tipos histológicos em um mesmo tumor (tumor misto), definiu-se o tipo histológico predominante (THP) como padrão correspondente a mais de 50% da lesão, e como tipos histológicos acessórios (THA), todos os padrões encontrados em menor proporção^(37, 39).

Os subtipos histológicos considerados de alto risco são superficial, micronodular, infiltrativo e morfeaforme. Essa denominação – alto risco de recidiva – baseia-se no risco de recorrência ou na agressividade do tumor^(14,38). OCBC superficial é considerado de alto risco pelo seu risco de recorrência, devido à margem cirúrgica comprometida⁽³⁸⁾. Os tumores de crescimento mais agressivos frequentemente são maiores e ulcerados⁽²⁴⁾. Em resumo, subtipos histológicos mais agressivos, lesões mais extensas e invasão perineural são alguns dos fatores que pioram o prognóstico^(31,40).

O tratamento mais eficaz para o CBC é a excisão cirúrgica, sendo necessária a remoção de uma área macroscopicamente saudável ao redor do tumor (margem de segurança)⁽⁴¹⁾. Os dois principais fatores de risco para a recorrência são o crescimento do tumor e o tamanho da margem de segurança ressecada⁽⁴²⁾. Alguns autores recomendam uma margem de segurança entre 2 e 4 mm. Nos casos de tumores com comportamento biológico agressivo e/ou lesões recidivadas, recomenda-se margem

entre 5 e 10 mm^(41,43). Existem controvérsias, no entanto, em relação à margem residual pós-excisão cirúrgica. No CBC nodular, caso a margem esteja comprometida, não seria obrigatória a intervenção; apenas o acompanhamento clínico⁽⁴¹⁾.

Na última década, observa-se avanço significativo no tratamento do CBC; novas terapias estão sendo utilizadas, como o imiquimode creme a 5%^(25,44,45). A eficácia desses tratamentos depende do diagnóstico preciso do subtipo histológico^(46,47).

3.2.2 Carcinoma espinocelular(CEC)

O carcinoma espinocelular(CEC), também conhecido como de células escamosas ou carcinoma epidermoide, é a segunda malignidade mais comum encontrada na pálpebra^(4,48,49), cuja incidência varia de 2 a 9%. Embora ocorra com menos frequência que o carcinoma basocelular (CBC), apresenta-se biologicamente mais agressivo⁽⁵⁰⁾.

É o tumor cutâneo de maior incidência na raça negra, e o segundo nos caucasianos⁽⁵¹⁻⁵³⁾. O CEC ocorre mais frequentemente nos homens com 60 a 70 anos, em uma relação 3:1⁽⁵⁴⁾. Sua localização se assemelha ao CBC, acometendo com maior frequência a pálpebra inferior, seguido pelo canto medial, pálpebra superior e canto lateral⁽⁵⁵⁾. Preferencialmente, aparece em áreas de queratoses, como a actínica (QA)⁽⁵⁵⁾(Figura 13).

Figura 13. (A) Queratose actínica em pálpebra inferior (seta branca); (B) Queratose actínica em pálpebra superior (seta branca)

Clinicamente, apresenta-se como uma placa (Figura 14) ou nódulo com bordas irregulares, branco-acinzentado, e granular, podendo ulcerar (Figura 15).

*Imagem cedida por Macedo, EMS

Figura 14. Carcinoma espinocelular: (A) e (B) Lesão plana com margens irregulares

No diagnóstico diferencial, o ceratoacantoma deve ser considerado. Esse tumor epitelial de crescimento rápido é caracterizado por nódulo com ulceração central preenchida por queratina e involução espontânea⁽⁵⁴⁾.

Figura 15. Carcinoma espinocelular ulcerado em margem palpebral

O grau de anaplasia do carcinoma espinocelular é usado para a graduação desses tumores. Uma abordagem subjetiva é usualmente feita usando categorias "bem", "moderadamente", e "pouco diferenciado". Além da variante convencional de carcinoma espinocelular, existem outras variantes: acantolítico, verrucoso, pseudovascular e adenoescamoso. Variantes histológicas raras desse carcinoma incluem: células claras, em anel de sinete, pigmentado, basaloide, inflamatório, desmoplásico e rabdoide⁽³⁵⁾. A classificação histológica de Broders determina os graus de diferenciação celular conforme sua queratinização, considerando como grau I quando 75% das células são bem diferenciadas e queratinizadas; grau II, de 50 a 75% bem diferenciadas; grau III, de 25 a 50% bem diferenciadas; grau IV, menos que 25% das células

tumorais bem diferenciadas⁽⁵⁶⁾. As características clínicas e histológicas associadas ao maior risco de metástases e recidivas são indiferenciação histológica, invasão perineural, limites imprecisos do tumor, ulceração, recidiva e tamanho da lesão⁽⁵⁶⁾. Os linfonodos regionais são os sítios mais comuns de metástases, sendo os pré-auriculares parotídeos os mais frequentemente envolvidos. A metástase local pode estar presente no momento do diagnóstico ou surgir em período variável, após a exérese da lesão. A incidência varia de 10 a 25% nos diversos estudos, e os fatores de risco são as lesões maiores que 2 cm e aquelas com recidiva local ou invasão perineural^(55,57).

É importante lembrar que pacientes com CEC palpebral de alto risco devem ter acompanhamento multidisciplinar, necessitando de avaliação oftalmológica, oncológica e do especialista em cabeça e pescoço. O seguimento para o CEC deve ser ao longo da vida, pela possibilidade de recorrência local, linfática e invasão perineural⁽⁵⁴⁾.

3.2.3 Carcinoma Sebáceo (CS)

O carcinoma sebáceo (CS) é uma neoplasia rara, que se origina no epitélio das glândulas sebáceas, ocorrendo com mais frequência na Ásia^(4,58) e representando aproximadamente de 1 a 5% dos tumores palpebrais^(4,59,60). Sua incidência é maior na pálpebra superior, pois possui duas vezes o número de glândulas meibomianas em relação à pálpebra inferior⁽⁴⁾. Na pálpebra, eles surgem das glândulas meibomianas (tarsais) ou glândulas de Zeis (glândulas sebáceas dos cílios). Podem surgir também das glândulas sebáceas da pele palpebral⁽⁶¹⁾. O CS acomete frequentemente pacientes entre 64 e 72 anos,

sendo mais comum em mulheres. A apresentação clínica pode variar de um simples nódulo indolor para um eritema difuso e espessamento palpebral⁽⁶⁰⁾ (Figuras 16A e 16B). Se houver disseminação pagetoide, pode ocorrer perda de cílios, eversão da pálpebra, e ulceração da lesão⁽⁶²⁾.

Figura16. (A) Carcinoma sebáceo; (B) Carcinoma sebáceo comprometendo a conjuntiva tarsal

O CS pode exibir comportamento local agressivo e produzir metástases para órgãos à distância e linfonodos regionais⁽⁵⁹⁾. A maioria destes tumores simula lesões benignas, como calázio, blefaroconjuntivite crônica e neoplasias malignas, como o CBC e o CEC⁽⁵⁹⁾.

Um dos fatores mais importantes no tratamento e no prognóstico da doença é o diagnóstico preciso e precoce, que muitas vezes não ocorre porque é subestimado. O diagnóstico histopatológico pode ser difícil em biópsias pequenas; portanto, é de extrema relevância o uso de técnicas de imunohistoquímica⁽⁶³⁾.

3.2.4 Melanoma

O melanoma maligno cutâneo representa cerca de 5 % dos tumores cutâneos. Resulta da proliferação maligna dos melanócitos e acomete a pálpebra em 3%⁽⁶⁴⁾. No Brasil, a letalidade do melanoma de pele é elevada, porém sua incidência é baixa⁽²³⁾. Apresenta prognóstico bem mais reservado em relação ao CBC e ao CEC⁽³⁵⁾.

Existem três lesões precursoras de melanoma maligno cutâneo: *nevus* congênitos, *nevus* displásicos e lentigo maligno. Entretanto, na maioria das vezes, não existe lesão precursora⁽⁶⁴⁾.

Os melanomas são lesões escuras, em sua grande maioria, porém, lesões amelanocíticas também podem ocorrer⁽⁶⁴⁾. Clinicamente, é sésil ou pedunculado, com bordas irregulares, coloração em vários tons, geralmente muito escura, e pode apresentar ulceração ou sangramento (Figuras 17A e 17B).

Na suspeita clínica, devem-se observar os seguintes aspectos: assimetria da lesão, irregularidade da borda, variação da cor, e diâmetro da lesão superior a 6 mm² (Regra do ABCD)⁽⁶⁵⁾.

Figura 17. Melanoma palpebral: (A) Lesão pigmentada, plana com margens irregulares; (B) Lesão pigmentada, nodular com margens irregulares

O estadiamento é baseado nos critérios do *American Joint Committee on Cancer* (2002), e necessita da confirmação histopatológica para o estabelecimento dessa classificação. Os critérios considerados para o estadiamento são a espessura de Breslow do tumor; os níveis de Clark e a ulceração⁽⁶⁴⁾.

Os fatores prognósticos mais importantes são a espessura do tumor e a ulceração, nos pacientes sem evidência de metástase regional ou à distância⁽⁶⁴⁾. A ulceração pode estar associada ao pior prognóstico dos melanomas cutâneos primários⁽⁶⁶⁾. Quando há acometimento de linfonodo regional sem metástase à distância, o prognóstico depende do volume do tumor (não palpável x palpável), da quantidade de linfonodos acometidos com metástase (um nódulo; 2-3 nódulos ou > que 4), e da ulceração do melanoma primário (presente ou ausente)⁽⁶⁴⁾.

O tratamento é cirúrgico, e recomenda-se a biópsia do linfonodo sentinela em melanomas palpebrais, devido ao risco de metástase⁽⁶⁴⁾. Na literatura existem algumas controvérsias em relação à margem de segurança⁽⁶⁴⁾. Segundo Sanchez, essas recomendações não são apropriadas para a região palpebral em virtude da dimensão da área. Em estudo realizado por oculoplásticos, concluiu-se que margens menores que 5 mm são adequadas para melanomas palpebrais. Para melanomas com espessura de Breslow superior a 2 mm, recomenda-se margem mais ampla que 5 mm, quando possível⁽⁶⁴⁾.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda as seguintes margens:

Breslow	Margem
<i>In situ</i> (intraepidermal)	0,5 cm
< 1 mm	1 cm
1,01 - 2 mm	1-2 cm
2,01 - 4 mm	2 cm
> 4 mm	2 cm

3.3 Diagnóstico clínico – Acurácia

O diagnóstico clínico é importante para uma intervenção adequada nos tumores palpebrais. Sua precisão depende de alguns fatores, como a experiência do médico e a localização, o tipo e a evolução do tumor⁽⁶⁷⁾. A acurácia do diagnóstico clínico varia muito na literatura (31,1% a 95,7%), e os índices de acerto dependem da especialidade médica⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾.

A concordância entre o diagnóstico clínico e o histopatológico do calázio foi avaliada em um estudo, em que se observou uma acurácia elevada (93,6%). Mesmo assim, os autores recomendam que todos os calázios, primários ou recorrentes, sejam submetidos à avaliação histopatológica, pois poderiam simular lesões malignas, como o carcinoma sebáceo⁽⁷⁰⁾.

Em outro estudo, os tumores palpebrais benignos e malignos foram avaliados. Quatorze oftalmologistas participaram desse trabalho, sendo a concordância de 83,7%. A sensibilidade e a especificidade para malignidade

foram de 87,5% e 81,5%, respectivamente⁽⁵⁾. A acurácia do diagnóstico clínico para lesões palpebrais benignas foi elevada, 95,7%, porém não se calculou a acurácia para as lesões malignas, pois a amostra era pequena⁽⁶⁹⁾.

Em outro estudo, profissionais de várias especialidades (oftalmologia, cirurgia plástica, cirurgia geral, dermatologia, oncologia e cirurgia de cabeça/pescoço) avaliaram diferentes lesões. A acurácia do diagnóstico clínico dos oftalmologistas para malignidade foi baixa: 31,1%⁽⁶⁸⁾ apesar de constituírem o grupo (84,7%) que mais solicitou o exame histológico.

Em um estudo dermatológico, 1.186 lesões foram examinadas. A acurácia do diagnóstico clínico baseou-se em dois critérios: o primeiro, se havia concordância entre o diagnóstico clínico e o histopatológico; o segundo, se a malignidade estava corretamente diagnosticada. A sensibilidade foi de 87%, enquanto a especificidade, de 97,7%⁽⁷¹⁾. Já para o diagnóstico clínico nas lesões melanocíticas, o padrão foi a utilização da regra do ABCD⁽⁶⁵⁾, cuja sensibilidade é de 65-80%, pois o método não considera as lesões pequenas⁽⁷²⁾.

A acurácia do diagnóstico clínico seria duas vezes menor para os médicos não dermatologistas⁽¹⁰⁾. Autores ressaltam a importância de médicos não dermatologistas serem treinados em diagnóstico clínico de lesões tumorais e na interpretação dos resultados histopatológicos⁽⁷²⁾. Além disso, todas as lesões retiradas cirurgicamente devem ser submetidas à avaliação anatomopatológica⁽⁷⁾.

3.4 Biópsia

A biópsia de pele é um passo importante na investigação da lesão palpebral. Realizada com destreza, pode confirmar um diagnóstico clínico, remover lesões esteticamente desagradáveis e definir tratamento.

A biópsia está indicada nas lesões com suspeita de malignidade, no diagnóstico diferencial de lesões inflamatórias e infecciosas não neoplásicas (como lúpus discoide e paracoccidiomicose)^(74,75).

Existem vários tipos de biópsias, e o conhecimento básico de certos princípios de dermatopatologia são fundamentais para a escolha da biópsia e técnica. Dentre as técnicas de biópsias temos:

A. Biópsia por tesoura

Procedimento ideal para remoção de lesões superficiais e pedunculadas⁽⁷⁶⁾ (Figura18).

Figura18. Lesão pedunculada

B. Biópsia por *shave*

Procedimento realizado com uma lâmina tangente à lesão, indicado para lesões superficiais exofíticas⁽⁷⁶⁾(Figura 19).

Figura 19. Lesão exofítica em margem palpebral

C. Biópsia tradicional por elipse ou fusiforme

A excisão fusiforme era antigamente descrita como incisão elíptica. Segundo Zuber, o mais apropriado é descrever como fusiforme, devido ao aspecto bicôncavo da ferida. Procedimento ideal para remoção de lesões subcutâneas requer suturas para fechamento da ferida. A relação entre o comprimento e largura da incisão deve ser de 3:1; essa conformação favorece a formação de um ângulo de 30° nos ápices, possibilitando o fechamento sem redundância de pele⁽⁷⁷⁾.

D. Biópsia por trépano *punch*

A biópsia incisional por trépano preserva a arquitetura do tecido e permite a obtenção da espessura total do tumor^(78,79). Apesar das amostras serem de diâmetros pequenos, o material é adequado para estudo anatomopatológico confiável^(6,79)(Figura20).

*Ilustração cedida pelo desenhista Carneiro, RV

Figura 20. (A): Ilustração da biópsia por trépano;(B): Material com preservação da arquitetura

3.4.1 Estudos dermatológicos

Todd et al.⁽⁶⁾ avaliaram grau de concordância entre a biópsia por trépano 2mm e a incisional por elipse em diferentes lesões dermatológicas. Um alto índice de concordância entre as duas técnicas (94%) somado a uma técnica mais simples, que não requer suturas, levou à difusão da biópsia por trépano de 2 mm no meio dermatológico.

A biópsia incisional é útil para predizer o tipo histológico predominante do carcinoma basocelular no padrão ouro. Porém, se descrito apenas o tipo histológico predominante, ocorre 21,7% de falha no diagnóstico⁽³⁹⁾. Em outro estudo, biópsias por trépano e por *shave* foram realizadas em 86 pacientes com CBC. Observaram uma acurácia de 80,7% e 75,9% para o tipo histológico, respectivamente. Entretanto, em 20% dos casos, a biópsia não identificou corretamente o subtipo histológico⁽⁸⁰⁾. A acurácia da biópsia por trépano é maior em CBC primário, quando comparado ao CBC recorrente⁽⁸⁰⁾. Esse dado foi confirmado em outro estudo, no qual a acurácia foi de 67,1% no subtipo histológico do CBC recorrente⁽⁸¹⁾.

A acurácia da biópsia por trépano no diagnóstico do subtipo histológico ainda não está bem estabelecida. Haws et al. observaram uma concordância de 82% para o subtipo histológico, porém apenas 12% das biópsias haviam sido realizadas com trépano⁽¹⁴⁾.

3.4.2 Estudos oftalmológicos

Rice et al.⁽¹²⁾ compararam, em estudo retrospectivo, a concordância entre a biópsia por trépano de 2 mm, a biópsia incisional tradicional por elipse e o resultado da peça cirúrgica de tumores palpebrais, encontrando uma concordância de 85% para o trépano de 2 mm e 95% para a biópsia tradicional por elipse. Entretanto, não avaliaram outros índices, como sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e o coeficiente Kappa.

Chatterjee et al.⁽⁸²⁾, em outro estudo retrospectivo, tentaram demonstrar a importância da biópsia incisional por trépano de 3mm no manejo do carcinoma basocelular palpebral. Ao comparar o exame clínico ao resultado da biópsia por trépano, encontraram sensibilidade de 87,5%, especificidade de 75%, VPP de 87,5%, e VPN de 75%. Devido à perda de amostra não foi possível determinar a concordância dos mesmos com o teste padrão, pois, dos 24 pacientes iniciais, apenas 13 foram para cirurgia excisional.

Na literatura, existem poucos estudos sobre o tema. Por isso é importante a realização de trabalhos que avaliem a confiabilidade da biópsia por trépano em lesões palpebrais, para que lesões neoplásicas sejam retiradas com margem de segurança adequada e não sejam tratadas erroneamente, como lesões inflamatórias ou infecciosas.

4 MÉTODOS

4.1 Participantes

4.1.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo prospectivo, transversal, abrangendo lesões com suspeita de malignidade palpebral. O estudo foi realizado de maio de 2008 a dezembro de 2011.

4.1.2 Pacientes

Os pacientes avaliados para este estudo foram examinados no Ambulatório de Plástica Ocular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo da pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos e Pesquisa (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Protocolo de pesquisa nº1143/07, aprovado em 07/04/2008) (Anexo 1).

As lesões suspeitas de malignidade foram avaliadas por três oftalmologistas (Carneiro, RC; Macedo, EMS e Matayoshi, S). Foram incluídas as lesões primárias que apresentassem as seguintes características:

1. alteração na cor;
2. alteração no tamanho associado ou não a ulceração;
3. superfície elevada com alteração na textura da pele, com limites imprecisos e irregulares;
4. telangiectasias e/ou madarose.

Os critérios de exclusão foram:

1. lesões que apresentaram características benignas, como ausência de telangiectasias, margem regular, ausência de ulceração e infiltração;
2. hordéolo, calázio, papiloma, cistos de Moll e Zeiss;
3. lesões inflamatórias ou infecciosas diagnosticadas à biópsia por trépano;
4. lesões muito sugestivas de carcinoma sebáceo, e que pela gravidade da apresentação clínica foram encaminhadas para cirurgia;
5. participação do paciente em outro protocolo de pesquisa.

As lesões foram examinadas por meio de exame oftalmológico biomicroscópico (magnificação em lâmpada de fenda *Haag Streit*, aumento 10x). Os pacientes foram submetidos a um questionário (Anexo 2), por meio do qual foram obtidos os seguintes dados: gênero, idade, localização anatômica da lesão e tempo de evolução da doença.

As lesões foram documentadas por fotografia digital (Sony® cyber-shot / modelo DSC-W80/7.2 megapixels), e mensuradas através do ImageJ 1.44⁽⁸³⁾, seguindo os seguintes passos:

- **1º Passo:** Obtenção da imagem com uma medida conhecida próxima à lesão (ex. régua) (Figura 21).

Figura 21. Imagem com régua milimetrada

- **2º Passo:** Marcação da medida conhecida com a linha (Figura 22).

Figura 22. Marcando a medidda conhecida

- **3º Passo:** Especificação da medida conhecida e sua unidade (ex: 10 mm)

Para isso, é preciso clicar em “analisar” (*Analyze*), em seguida clicar em “inserir escala” (*Set Scale*), e depois inserir o valor da medida conhecida e sua unidade. No exemplo (Figura 23), temos que cada 70.841 pixels da imagem correspondem a 1mm.

Figura 23. Escala de conversão

- **4º Passo:** Marcar com a ferramenta “linha” (*Line*) o alvo da medida quando o objetivo for o maior diâmetro da lesão (Figura 24). Já para as medidas de área, usamos a ferramenta “polígono” (*Polygon Selection*) e circundamos a área de interesse.

Para isso, clicar em “analisar” (*Analyze*) e, em seguida, em “medir” (*Measure*). Assim, o programa realizará a conversão de pixels para milímetros. O resultado aparecerá em uma nova janela (*Results*), como “medida 1”.

Figura 24. Marcação do maior diâmetro da lesão com a “linha” (Line)

➤ **5° Passo:** Salvar as medidas

Para salvar, usar os comandos: “Arquivo / Salvar como / Medidas” (*File / Save as / Measurements*). O programa irá salvar as medidas em uma planilha de *Excel*.

4.2 Procedimentos

As biópsias pré-operatórias foram realizadas de forma padronizada (por Carneiro, RC e Macedo, EMS) escolhendo o local mais típico do tumor, geralmente área perlácea ou borda mais espessa da lesão; as áreas

ulceradas foram evitadas. Antes do procedimento, as crostas foram removidas quando presentes nas lesões.

O procedimento foi realizado no Centro de Cirurgia Ambulatorial do HC-FMUSP, seguindo-se os seguintes passos:

- 1) Instilação de colírio anestésico (Anestalcon®);
- 2) Assepsia e antissepsia;
- 3) Colocação de campos estéreis;
- 4) Infiltração da região com solução anestésica associada a adrenalina a 1:200.000 (Xilocaína®);
- 5) Trepanação do local mais típico do tumor, borda da lesão, com trépano de 2 mm de aço inoxidável da marca Richter (Reg.M.S: 1034396). Aplicação de pressão suave e rotação do trépano permitindo sua introdução no tecido suspeito (Figuras 25A e 26B);
- 6) Exposição do material trepanado com auxílio de uma agulha de insulina ou pinça de conjuntiva e a base da lesão cortada com uma lâmina de bisturi nº 11 (Figuras 25B e 25C);
- 7) Encaminhamento do material coletado devidamente identificado para avaliação patológica em recipiente com formaldeído a 10% (Figuras 25D e 26D);
- 8) Realização de curativo com pomada oftalmológica de antibiótico (sulfato de gentamicina a 0,3%).

*Ilustração cedida por Macedo, EMS.

Figura 25. Representação esquemática das etapas do procedimento de biópsia por trépano de 2 mm. (A) Trepanação; (B) Exposição do material com uma pinça de conjuntiva; (C) Base da lesão cortada com uma lâmina de bisturi nº 11; (D) Material coletado sendo colocado em frasco de biópsia

Figura 26. (A) Lesão tumoral após retirada de crostas; (B) Trepanação da lesão com trépano de 2 mm; (C) Aspecto imediato após a trepanação da lesão; (D) Material trepanado

Todos os pacientes do presente estudo foram submetidos à cirurgia excisional com margem de segurança e reconstrução da região acometida. O padrão-ouro utilizado para avaliação da acurácia diagnóstica da biópsia por trépano foi o exame anatomopatológico da peça cirúrgica.

4.3 Avaliação anatomopatológica

A avaliação anatomopatológica foi realizada no Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo. Todas as lâminas foram coradas com Hematoxilina Eosina (HE) e avaliadas em microscópio de forma padronizada, com aumentos de 200x, 400x e 1.000x (imersão), quando necessário.

Os tumores foram classificados de acordo com a OMS⁽³⁹⁾. Os tumores mistos foram classificados de acordo com o padrão predominante e acessório. O tipo histológico predominante (THP) foi definido como o padrão correspondente a mais de 50% da lesão⁽³⁹⁾. Como tipos histológicos acessórios (THA), foram denominados todos os padrões encontrados em menor proporção.

Tanto a avaliação histopatológica das biópsias com trépano de 2 mm, como a da peça cirúrgica foram realizadas de forma mascarada e os resultados discordantes revisados por um segundo patologista. Todos os diagnósticos foram mantidos, e os discordantes, reanalisados.

4.4 Análise Estatística

Primeiramente, foram descritas para o total de lesões e para as lesões do tipo carcinoma basocelular as seguintes características:

- 1- Qualitativas - sexo; localização; ulceração; margem;
- 2- Quantitativas - idade; tempo de evolução da doença (TEV); área e maior diâmetro.

Foram utilizadas medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) para o total de lesões e para lesões do tipo carcinoma basocelular.

Foram calculadas as medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN), bem como a acurácia e o coeficiente Kappa⁽⁸⁴⁾ para avaliar a concordância da biópsia por trépano em relação ao padrão-ouro, tanto para malignidade como para agressividade da lesão.

Foram avaliadas as variáveis de concordância da biópsia por trépano com o padrão ouro para avaliação de malignidade, tipo, subtipo histológico do CBC e agressividade da lesão, e foi verificada a existência de associação das variáveis qualitativas, através dos testes qui-quadrado, ou teste exato de Fisher para tabelas 2x2, ou teste da razão de verossimilhanças para tabelas maiores⁽⁸⁴⁾. Para as variáveis quantitativas, utilizou-se o teste t-Student⁽⁸⁴⁾ para idade e diâmetro da lesão, e testes Mann-Whitney⁽⁸⁴⁾ para área e TEV.

Os mesmos testes foram realizados para avaliar a capacidade de identificação pela biópsia por trépano do subtipo histológico mais agressivo (IBxSMA) do CBC. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

Sessenta e um pacientes preencheram os critérios de inclusão (Anexo 3).

A Tabela 1 apresenta as características da amostra. A distribuição em relação aos sexos foi semelhante. Na análise topográfica das lesões, observou-se um predomínio da pálpebra inferior (68,9%), seguido do canto medial (14,8%), pálpebra superior (11,5%) e canto lateral (4,9%).

Vinte e seis lesões (42,6%) eram ulceradas, e 35, não ulceradas; 72,1% das lesões acometeram a margem palpebral.

Tabela 1. Descrição das características qualitativas (sexo, localização, ulceração e margem palpebral) de todos os pacientes com tumores palpebrais submetidos à biópsia por trépano

Variável	Frequência	%
Sexo		
Feminino	30	49,2
Masculino	31	50,8
Localização		
Inferior	42	68,9
Superior	7	11,5
Medial	9	14,8
Lateral	3	4,9
Ulceração		
Sim	26	42,6
Não	35	57,4
Margem palpebral		
Sim	44	72,1
Não	17	27,9
Total	61	100

A Tabela 2 mostra as características quantitativas da amostra: idade, tempo de evolução da doença (TEV), área e maior diâmetro da lesão.

A idade média dos pacientes foi de 65,97anos $\pm$ 14,07 anos (DP) (variando entre 29 e 90 anos). O tempo de evolução foi dois anos (mediana) (mínimo de 0,2 anos e máximo de 26 anos).

As lesões tinham área de 37,22mm²(mediana; mínimo de 1,89mm² e máximo de 174,33mm²). O maior diâmetro foi de 9 mm (mediana; mínimo de 2 mm e máximo de 27mm) (Tabela 2).

Tabela 2. Descrição das características quantitativas de todos os pacientes

Variável	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N
Idade (anos)	65,97	14,07	70	29	90	61
TEV (anos)	3,24	4,15	2	0,2	26	61
ÁREA (mm ²)	52,98	46,46	37,22	1,89	174,33	61
Maior diâmetro (mm)	9,34	5,11	9	2	27	61

TEV: tempo de evolução da doença; **DP:** desvio padrão e **N:** número de casos

5.1 Diagnóstico de malignidade

Dentre as 61 lesões avaliadas, a biópsia por trépano de 2 mm diagnosticou 17 (27,9%) lesões benignas, e 44 (72,1%), malignas.

No resultado anatomopatológico do padrão-ouro, 12 lesões (19,7%) foram benignas, e 49, malignas (80,3%).

A Tabela 3 mostra que a biópsia por trépano fornece mais tipos histológicos falso-negativos do que falso-positivos quanto à malignidade.

Tabela 3. Descrição da malignidade dada pela biópsia por trépano em relação ao fornecido pelo padrão-ouro

Biópsia	Padrão-Ouro					
	Benigno		Maligno		Total	
	n	%	n	%	n	%
Benigno	11	18,0	6	9,8	17	27,9
Maligno	1	1,6	43	70,5	44	72,1
Total	12	19,7	49	80,3	61	100

Os resultados de malignidade fornecidos pela biópsia por trépano foram confrontados com os resultados obtidos pelo padrão-ouro.

O cálculo dos indicadores para malignidade demonstrou uma sensibilidade de 87,8%; especificidade de 91,7%; valor preditivo positivo de 97,7%; valor preditivo negativo de 64,7%; acurácia de 88,5%, e o Kappa de 69,0%. A biópsia por trépano é mais específica que sensível para avaliar a malignidade, porém ambos os valores são bastante próximos de 1.

Estatisticamente, não há diferença nas características quantitativas (idade, TEV, área e maior diâmetro) avaliadas segundo concordância da malignidade entre biópsia por trépano e padrão-ouro ($p > 0,05$) (Anexo 3).

A Tabela 4 mostra que a concordância na malignidade é estatisticamente maior em lesões não ulceradas ($p = 0,035$), quando o resultado da biópsia por trépano diagnosticou lesão maligna ($p = 0,001$).

Tabela 4. Descrição das medidas qualitativas segundo concordância da malignidade entre biópsia por trépano / padrão-ouro e o resultado dos testes de associação

Variável	Malignidade				Total	p
	Concordante		Discordante			
	n	%	n	%		
Sexo						
Feminino	26	86,7	4	13,3	30	0,707*
Masculino	28	90,3	3	9,7	31	
Localização						
Inferior	37	88,1	5	11,9	42	0,351#
Superior	7	100,0	0	0,0	7	
Medial	7	77,8	2	22,2	9	
Lateral	3	100,0	0	0,0	3	
Ulceração						
Sim	20	76,9	6	23,1	26	0,035*
Não	34	97,1	1	2,9	35	
Margem palpebral						
Sim	39	88,6	5	11,4	44	>0,999*
Não	15	88,2	2	11,8	17	
Biópsia						
Benigno	11	64,7	6	35,3	17	0,001*
Maligno	43	97,7	1	2,3	44	
Total	54	88,5	7	11,5	61	

* Resultado do teste exato de Fisher; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças

5.2 Diagnóstico Histológico

A acurácia para o tipo histológico foi de 83,6% (Tabela 5).

As lesões diagnosticadas pela biópsia por trépano foram 33 CBCs; nove CECs e dois melanomas, e, dentre as lesões benignas, queratose actínica; tecido de granulação; nevo melanocítico entre outras.

O histopatológico final do padrão-ouro identificou 35CBCs; 12 CECs; dois melanomas, e 12 lesões benignas (queratose actínica; tecido de granulação; nevo melanocítico, entre outros) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Descrição dos diagnósticos de lesões malignas identificados pela biópsia por trépano e o padrão-ouro

CBC: carcinoma basocelular e **CEC:** carcinoma espinocelular

Nas lesões não ulceradas, observou-se maior concordância no tipo histológico dado pela biópsia por trépano/padrão-ouro ($p = 0,042$) quando o resultado da biópsia por trépano foi maligno ($p = 0,007$) (Tabela 5).

Tabela 5. Comparação das medidas qualitativas entre os casos concordantes do tipo histológico dado pela biópsia por trépano em relação ao padrão-ouro e resultado dos testes de associação

Variável	Tipo histológico				Total	p
	Concordante		Discordante			
	n	%	n	%		
Sexo						
Feminino	24	80,0	6	20,0	30	0,289
Masculino	27	87,1	4	12,9	31	
Localização						
Inferior	35	83,3	7	16,7	42	0,157#
Superior	7	100,0	0	0,0	7	
Medial	6	66,7	3	33,3	9	
Lateral	3	100,0	0	0,0	3	
Ulceração						
Sim	18	69,2	8	30,8	26	0,042*
Não	33	94,3	2	5,7	35	
Margem palpebral						
Sim	36	81,8	8	18,2	44	>0,999*
Não	15	88,2	2	11,8	17	
Biópsia						
Benigno	11	64,7	6	35,3	17	0,007*
Maligno	40	90,9	4	9,1	44	
Total	51	83,6	10	16,4	61	

Resultado do teste Qui-quadrado; * Resultado do teste exato de Fisher; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças

A concordância no tipo histológico entre biópsia por trépano e padrão-ouro não está estatisticamente relacionada às variáveis quantitativas (idade, TEV, área e maior diâmetro) avaliadas ($p > 0,05$) (Anexo 5).

5.3 Diagnóstico de CBC

Trinta e cinco lesões, do total da amostra, tiveram o diagnóstico anatomopatológico confirmado como CBC. Na análise do tipo histológico, encontrou-se uma discordância de 11,42% das lesões, ou seja, 4 lesões foram discordantes.

Na análise do subtipo, foi realizada uma avaliação para a acurácia do subtipo individual, ou seja, CBC simples, nodular, micronodular e infiltrativo (classificação da OMS) e uma classificação agrupada, baseada no comportamento biológico do tumor (agressivo ou não agressivo).

Foi necessária a exclusão das lesões discordantes quanto ao tipo histológico para a análise da acurácia do subtipo histológico agrupado do CBC, e para comparação dos dados entre o subtipo individual e agrupado. Portanto, trinta e uma lesões eram concordantes quanto ao tipo histológico (CBC) (Anexo 6).

Portanto, primeiramente, o resultado será descrito para 35 lesões, conforme a Tabela 6, e, a seguir, as variáveis qualitativas e quantitativas das 31 lesões.

A Tabela 6 mostra as características da análise da amostra. Observou-se um predomínio de lesões na pálpebra inferior (71,4%), seguido do canto medial e canto lateral. Dezoito lesões (51,4%) eram ulceradas, e 17, não ulceradas (48,6%). Na classificação individual do subtipo, 57,1% das lesões foram discordantes e 42,9%, concordantes.

Tabela 6. Descrição das variáveis qualitativas nos 35 pacientes cujo padrão-ouro apresentou carcinoma basocelular

Variável	Frequência	%
Sexo		
Feminino	15	42,9
Masculino	20	57,1
Localização		
Inferior	25	71,4
Medial	7	20,0
Lateral	3	8,6
Ulceração		
Sim	18	51,4
Não	17	48,6
Margem		
Sim	21	60,0
Não	14	40,0
Biópsia (Subtipo)		
Não identificadas como CBC	4	11,4
Simples não agressivo	18	51,4
Simples agressivo	5	14,3
Misto agressivo	8	22,9
Padrão-ouro (Subtipo)		
Simples não agressivo	13	37,1
Simples agressivo	6	17,1
Misto não agressivo	1	2,9
Misto agressivo	15	42,9
Subtipo		
Concordante	15	42,9
Discordante	20	57,1
Total	35	100

A Figura 27 mostra a imagem de uma lesão representando a concordância no subtipo histológico entre a biópsia por trépano e padrão-ouro. O subtipo histológico não agressivo predominou na biópsia por trépano, e o agressivo, no diagnóstico do padrão-ouro.

*Imagem cedida por Macedo, EMS; Departamento de Oftalmologia HC-FMUSP; **Imagem cedida por Lima, PP; Departamento de Patologia HC-FMUSP

Figura 27. (A) Paciente com lesão nodular; (B)* Biópsia: ninhos grandes de células atípicas basaloides (padrão nodular) (seta branca), HE (200x); (C)** Padrão-ouro: o padrão nodular pode ocorrer em associação com o padrão adenoide (seta preta), HE (200x)

A Tabela 7 apresenta as variáveis quantitativas (idade, TEV, área e maior diâmetro) dos pacientes com diagnóstico de CBC no padrão-ouro.

A idade média foi de 66,77 anos $\pm$ 14,18 anos (DP), variando entre 29 e 90 anos. O tempo de evolução da doença foi de dois anos (mediana; mínimo de 0,25 e máximo de 10 anos). As lesões tinham área de 37,93 mm² (mediana; mínimo de 1,89 e máximo de 174,33 mm²). O maior diâmetro foi de 9 mm² (mediana; mínimo de 3 e máximo de 27mm²) (Tabela 7).

Tabela 7. Descrição das variáveis quantitativas nos pacientes cujo padrão-ouro apresentou CBC

Variável	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N
Idade (anos)	66,77	14,18	70	29	90	35
TEV (anos)	2,48	2,48	2	0,25	10	35
ÁREA (mm ²)	59,80	52,22	37,93	1,89	174,33	35
Maior diâmetro (mm)	10,17	5,54	9	3	27	35

TEV: tempo de evolução da doença; DP: desvio padrão e N: número de casos

De um total de 35 lesões de CBC, 31 lesões tiveram o diagnóstico concordante, biópsia por trépano x padrão-ouro. A Tabela 8 mostra as características da análise qualitativa da amostra (sexo, localização, ulceração, subtipos e capacidade do trépano identificar o subtipo mais agressivo). Observou-se um predomínio de lesões na pálpebra inferior (71%).

Dezessete lesões (54,8%) eram não ulceradas e quatorze, ulceradas (45,2%). Dezoito lesões (58,1%) acometeram a margem palpebral.

Na classificação individual do subtipo, 51,6% das lesões foram discordantes, e 48,4%, concordantes. O subtipo histológico não agressivo predominou na biópsia por trépano, e o agressivo, no diagnóstico pelo padrão-ouro.

Tabela 8. Descrição das variáveis qualitativas nos 31 pacientes cuja biópsia por trépano e o padrão-ouro apresentaram carcinoma basocelular

Variável	Frequência	%
Sexo		
Feminino	12	38,7
Masculino	19	61,3
Localização		
Inferior	22	71,0
Medial	6	19,4
Lateral	3	9,7
Ulceração		
Sim	14	45,2
Não	17	54,8
Margem palpebral		
Sim	18	58,1
Não	13	41,9
Subtipo individual		
Concordante	15	48,4
Discordante	16	51,6
Subtipo agrupado (biópsia)		
Não agressivo	18	58,1
Agressivo	13	41,9
Subtipo agrupado (padrão-ouro)		
Não agressivo	14	45,2
Agressivo	17	54,8
Total	31	100

Na Tabela 8, observa-se que os pacientes com carcinoma basocelular do sexo masculino são a maioria (61,3%), diferentemente da proporção no total da amostra, em que a frequência entre homens e mulheres foi semelhante.

A concordância no subtipo histológico (individual) entre a biópsia por trépano e o padrão-ouro nas lesões de CBC não está associada às características qualitativas (sexo, localização, ulceração e margem palpebral) ($p > 0,05$) (Anexo 7).

Tabela 9. Descrição das medidas qualitativas segundo concordância biópsia por trépano/padrão-ouro do subtipo histológico individual e resultado dos testes de associação

Variável	Subtipo individual				Total	p
	Concordante		Discordante			
	n	%	n	%		
Sexo						
Feminino	6	50,0	6	50,0	12	0,886
Masculino	9	47,4	10	52,6	19	
Localização						
Inferior	13	59,1	9	40,9	22	0,139#
Medial	1	16,7	5	83,3	6	
Lateral	1	33,3	2	66,7	3	
Ulceração						
Sim	7	50,0	7	50,0	14	0,870
Não	8	47,1	9	52,9	17	
Margem palpebral						
Sim	11	61,1	7	38,9	18	0,095
Não	4	30,8	9	69,2	13	
Total	15	48,4	16	51,6	31	

Resultado do teste Qui-quadrado; # Resultado do teste da razão de verossimilhanças

O Gráfico 2 apresenta as medidas quantitativas (idade, área, TEV, maior diâmetro) segundo a concordância do subtipo histológico (individual) obtido pela biópsia por trépano em relação ao padrão-ouro.

Gráfico 2. Descrição das medidas quantitativas segundo concordância do subtipo individual histológico dado pela biópsia por trépano em relação ao padrão-ouro em lesões CBC e resultado dos testes comparativos

Resultado do teste Mann-Whitney; *Resultado do teste t-Student; TEV: tempo de evolução da doença e **p**:Significância estatística

A Tabela 10 apresenta as descrições das medidas qualitativas (sexo, localização, ulceração e margem palpebral), segundo a concordância biópsia por trépano/padrão-ouro para o subtipo histológico agrupado.

Tabela 10. Descrição das medidas qualitativas segundo concordância biópsia por trépano/padrão-ourodo subtipo histológico agrupado e resultado dos testes de associação

Variável	Subtipo agupado				Total	p
	Concorda		Discorda			
	n	%	n	%		
Sexo						0,717*
Feminino	8	66,7	4	33,3	12	
Masculino	11	57,9	8	42,1	19	
Localização						0,126#
Inferior	16	72,7	6	27,3	22	
Medial	2	33,3	4	66,7	6	
Lateral	1	33,3	2	66,7	3	
Ulceração						0,756
Sim	9	64,3	5	35,7	14	
Não	10	58,8	7	41,2	17	
Margem palpebral						0,027
Sim	14	77,8	4	22,2	18	
Não	5	38,5	8	61,5	13	
Total	19	61,3	12	38,7	31	

Resultado do teste qui-quadrado

* Resultado do teste exato de Fisher

Resultado do teste da razão de verossimilhanças

p:Significância estatística

Lesões em margem palpebral apresentam estatisticamente maior frequência de concordância entre biópsia por trépano e padrão-ouro na classificação de agressividade de CBC ($p = 0,027$).

O Gráfico 3 ilustra que não há diferença estatística nas características quantitativas avaliadas segundo concordância do subtipo histológico agrupado entre a biópsia por trépano e o padrão-ouro ($p > 0,05$).

Gráfico 3. Descrição das medidas quantitativas segundo concordância do subtipo histológico agrupado dado pela biópsia por trépano em relação ao padrão-ouro em lesões CBC e resultado dos testes comparativos

Resultado do teste Mann-Whitney

* Resultado do teste t-Student

TEV: tempo de evolução da doença e p : Significância estatística

A Tabela 11 mostra que a biópsia por trépano identificou mais o subtipo não agressivo (58,1%), enquanto o padrão-ouro diagnosticou os subtipos agressivos em 54,8%.

Tabela 11. Descrição da agressividade dada pela biópsia em relação ao resultado anatomopatológico obtido pelo padrão-ouro

Subtipo agrupado CBC Biópsia	Subtipo agrupado CBC (padrão-ouro)					
	Não agressivo		Agressivo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Não agressivo	10	32,3	8	25,8	18	58,1
Agressivo	4	12,9	9	29,0	13	41,9
Total	14	45,2	17	54,8	31	100

CBC: carcinoma basocelular

Foram calculadas as medidas de concordância do subtipo histológico do CBC entre a biópsia por trépano e o padrão-ouro para avaliação do comportamento biológico do CBC (agressividade).

O cálculo dos indicadores para agressividade demonstrou uma sensibilidade de 52,9%; especificidade de 71,4%; valor preditivo positivo de 69,2%; valor preditivo negativo de 55,5%; acurácia de 61,3%, e o Kappa de 23,8%. O teste foi mais específico que sensível.

A biópsia por trépano foi capaz de identificar o subtipo mais agressivo em 61,9% dos casos de CBC (Tabela 12).

As variáveis qualitativas (sexo, localização, ulceração e margem palpebral) (Tabela 12) e quantitativas também foram correlacionadas, porém não alteraram estatisticamente a capacidade da biópsia em reconhecer o subtipo mais agressivo (Anexo 8).

Tabela 12. Descrição das medidas qualitativas segundo a capacidade da biópsia por trépano em identificar o subtipo histológico mais agressivo em lesões CBC e resultado dos testes comparativos

Variável	IBxSMA				Total	p
	Não identificou		Identificou			
	n	%	n	%		
Sexo						0,673*
Feminino	4	44,4	5	55,6	9	
Masculino	4	33,3	8	66,7	12	
Localização						0,193#
Inferior	5	41,7	7	58,3	12	
Medial	3	50,0	3	50,0	6	
Lateral	0	0,0	3	100,0	3	
Ulceração						>0,999*
Não	4	36,4	7	63,6	11	
Sim	4	40,0	6	60,0	10	
Margem palpebral						0,659*
Não	5	45,5	6	54,5	11	
Sim	3	30,0	7	70,0	10	
Total	8	38,1	13	61,9	21	

* Resultado do teste exato de Fisher

Resultado do teste da razão de verossimilhanças

IBxSMA: Identificação pela biópsia do subtipo mais agressivo

p: Significância estatística

5.4 Lesões discordantes

De um total de 61 lesões avaliadas, dez tiveram o diagnóstico discordante entre a biópsia por trépano/ padrão-ouro.

A Tabela 13 mostra os dez casos discordantes da amostra. Observa-se que sete lesões discordam do diagnóstico de malignidade (Lesões nº 4, 5, 14, 28, 41, 50 e 54). Três lesões são malignas, porém discordantes quanto ao tipo histológico (Lesões nº 19, 25 e 56).

Tabela 13. Descrição das lesões discordantes

Lesões	Biópsia	Padrão Ouro
4	QA	QA+CEC
5	GRANULOMA	CBC
14	CBC	Tricoepitelioma
19	CBC	CEC
25	CEC	CBC
28	QA	CBC
41	QA	CEC
50	QA	CBC
54	QA	CEC
56	CEC	CBC

QA: Queratose actínica; **CBC:** Carcinoma basocelular e **CEC:** Carcinoma espinocelular

A Figura 28 representa um caso de lesão discordante para o tipo histológico (caso nº19).

*Imagem cedida por Macedo, EMS; Departamento de Oftalmologia HC-FMUSP **Imagem cedida por Lima, PP; Departamento de Patologia HC-FMUSP

Figura 28. (A)* Paciente com lesão ulcerada; (B)** Biópsia: ninhos pequenos de células basaloídes atípicas (seta branca), HE, visão geral (200x); (C)** Peça cirúrgica: na periferia (seta branca), aspecto basaloíde, no entanto no centro (seta preta), a natureza escamosa do tumor é aparente, HE (200x)

6 DISCUSSÃO

6.1 Diagnóstico de lesão maligna e tipo histológico

A acurácia é o principal fator para determinar a utilidade de um teste diagnóstico. Na literatura, existem poucos estudos sobre a acurácia da biópsia por trépano de 2 mm na região palpebral^(12,82). O presente estudo avaliou a acurácia da biópsia e os resultados foram promissores: além de uma alta acurácia, esse procedimento demonstrou altos índices de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para determinação de malignidade palpebral.

A concordância observada na biópsia para malignidade foi de 88,5%, e para tipo histológico, de 83,6%. O presente estudo apresentou, também, uma boa confiabilidade ($k=0,69$). Esses dados permitem um planejamento cirúrgico adequado, com uma margem de segurança satisfatória. O valor preditivo negativo foi de 64,7%, mais baixo que os outros índices. Esse achado sugere que, em casos de alta suspeita clínica e exame negativo, uma segunda biópsia pode ser necessária em um sítio diferente da mesma lesão. Lesões precursoras, como queratose actínica e infiltrado inflamatório, podem falsear a malignidade, caso ocorrido no presente estudo⁽¹²⁾.

Foram investigadas variáveis que pudessem alterar a acurácia do diagnóstico para malignidade e tipo histológico. O tamanho do tumor poderia representar uma variável de confusão para o diagnóstico, porque tumores maiores poderiam ter maior multiplicidade de tipos histológicos, portanto, correlacionamos com o maior diâmetro da lesão e com a área total do tumor.

Na literatura, observa-se que o tamanho do tumor não influencia a representatividade na biópsia; em nosso estudo, os resultados confirmaram este dado⁽³⁹⁾.

Histologicamente, a ulceração é definida como a perda do epitélio sobre o tumor. Essa é secundária à necrose tecidual, decorrente do crescimento acelerado da lesão. Sua presença indica maior agressividade da lesão, independentemente da espessura do tumor⁽⁶⁴⁾. No presente estudo, essa variável foi analisada, e observou-se maior concordância para malignidade e tipo histológico em lesões não ulceradas. Isso pode ser explicado devido ao fato de que as lesões ulceradas apresentam formação de tecido de granulação e tampão fibrino-leucocitário, o que pode prejudicar a representatividade do tumor em amostras pequenas e/ou superficiais (como no caso da biópsia por trépano), que podem, por vezes, alcançar a área ulcerada e, assim, não definem a natureza da lesão – se maligna ou não, bem como não definem o tipo histológico. Recomenda-se a realização da biópsia incisional na área não ulcerada da lesão, pela maior probabilidade de representar o tumor em área histologicamente viável para o diagnóstico^(85,86). Portanto, a concordância maior para malignidade e tipo histológico no presente estudo nas lesões não ulceradas deve-se possivelmente à maior representatividade tecidual do espécime avaliado.

Outro estudo avaliou a ulceração como fator preditivo do maior número de estádios na cirurgia micrográfica de Mohs. Nesses casos, haveria uma maior disseminação profunda e lateral, devido ao crescimento acelerado do tumor⁽⁵⁶⁾. O tamanho do tumor independe do TEV, e também não alterou significativamente a acurácia da biópsia por trépano de 2 mm. Outros autores já tinham concluído que o crescimento do CBC é lento, e seu

tamanho independe do tempo de evolução⁽⁸⁷⁾. A justificativa para esse dado está baseada em estudos genéticos, os quais referem que na replicação do DNA a fase de síntese é prolongada.

O presente trabalho foi realizado em um serviço de referência em oftalmologia, especializado em plástica ocular; portanto, recebe lesões em áreas difíceis de reconstrução e esteticamente desfavoráveis. Isso colaborou para a predominância de lesões na margem palpebral (72,1% das lesões totais e 60% das lesões de CBC). Correlacionou-se esta variável (margem palpebral), pois durante o procedimento há uma dificuldade no manuseio do trépano nas lesões marginais palpebrais e, conseqüentemente, amostras mais superficiais e exíguas. Este estudo avaliou a influência da margem sobre a acurácia para malignidade, tipo histológico e subtipo. Estatisticamente, a margem não influenciou negativamente na concordância.

6.2 Diagnóstico do subtipo histológico do CBC

O número de casos de CBC em nossa amostra é significativo e acompanha a tendência mundial. Diante de um diagnóstico de CBC, alguns fatores são responsáveis pelo adequado tratamento, dentre eles, a localização da lesão e o comportamento biológico do tumor (agressivo ou não agressivo).

Foi observada concordância de 48,9%, quando avaliamos o subtipo individualmente, e de 61,3%, quando agrupados (agressivo ou não agressivo). A concordância no subtipo é baixa, pois um tumor pode apresentar mais de um subtipo histológico, ou seja, pode ser misto.

Quando os CBCs são classificados como agressivos e não agressivos, a concordância aumenta^(39,88).

Gráfico 4. Acurácia da biópsia por trépano no subtipo histológico individual e agrupado (agressivo e não agressivo)

Estes índices de acurácia da biópsia por trépano para o subtipo histológico são baixos, quando comparados aos observados para malignidade (88,5%) e tipo histológico (83,6%).

Gráfico 5. Acurácia da biópsia por trépano para malignidade, tipo histológico e subtipo histológico (agrupado) CBC

O resultado da biópsia por trépano identificou mais o subtipo simples do CBC, enquanto, no padrão-ouro, o subtipo misto. No presente estudo o subtipo simples foi mais comum (54,2%), e 45,8% de CBC misto (Tabela 9). Nossos dados estão de acordo com a literatura, em que o CBC misto varia de 11 a 54%^(14,37,89).

O diagnóstico do CBC misto, ou seja, com mais de um padrão de crescimento histológico, ficou comprometido. Em alguns casos, a biópsia por trépano foi realizada em uma área da lesão que apresentava um único padrão de crescimento, que, não necessariamente, representava toda a lesão. Portanto, há alterações estruturais da lesão que podem não ser alcançadas pela biópsia por trépano, sendo diagnosticadas apenas com a peça cirúrgica completa (padrão-ouro).

Na literatura, existem estudos com concordância maior para o subtipo 80-82%. Haws et al. observaram uma concordância de 82%, porém apenas 12% das biópsias foram realizadas com trépano^(14,80).

Os tumores agressivos predominaram na presente amostra. Porém não devemos generalizar que os tumores palpebrais geralmente são agressivos, pois, os casos simples, não agressivos, foram excluídos do trabalho por participarem de outros protocolos.

6.3 Vantagens da biópsia por trépano

A confiabilidade da biópsia por trépano no diagnóstico de malignidade e tipo histológico é elevada, permitindo um planejamento cirúrgico adequado.

No presente estudo, as biópsias foram realizadas com trépano de 2 mm. A área trepanada da lesão é pequena e, portanto, dispensa sutura. Trépanos de 3 ou 4mm, assim como a biópsia incisional tradicional por elipse, requerem uma ou duas suturas para reparo do sítio de retirada da amostra do tecido.

Neste trabalho, foram diagnosticadas lesões como Paracoccidiomicose (Figura 29) e lúpus eritematoso sistêmico, excluídos no início da pesquisa para tratamento clínico específico, não cirúrgico. Além disso, nas lesões benignas, a biópsia prévia evitaria 12 exéreses palpebrais desnecessárias.

*Imagem cedida por Lima, PP; Departamento de Patologia HC-FMUSP

Figura 29. (A) Lesão por Paracoccidiomicose simulando lesão maligna; (B)* O fungo apresenta múltiplos brotamentos ou exoesporulações múltiplas (seta branca). Presença de células gigantes multinucleadas (seta preta). Coloração histoquímica com prata (Grocott), 1000x

Outra vantagem da biópsia por trépano é sua capacidade em identificar o subtipo histológico mais agressivo no CBC (no presente estudo, identificou 61,9% dos casos). De extrema relevância, esse dado permite um planejamento cirúrgico adequado, pois lesões mais agressivas necessitam de margens cirúrgicas maiores, e nas lesões não agressivas possibilita-se a indicação de tratamentos não cirúrgicos.^(44,79,90)

A espessura do tumor é um fator preditivo de metástase em melanomas⁽⁸⁷⁾ e CEC⁽⁹¹⁾. No CBC, a espessura afeta a resposta de tratamentos clínicos^(79,92,93); entretanto, estudos recentes não encontraram nenhuma correlação entre a espessura pré-tratamento e a ineficácia do tratamento^(79,94).

O presente estudo foi realizado em lesões palpebrais, em que a pele é fina quando comparada a outras partes do corpo⁽¹⁷⁾. Portanto, apesar de não mensurar a espessura, a biópsia foi realizada na área da lesão considerada mais espessa. A espessura do material trepanado é suficiente para a elucidação diagnóstica de lesões na região palpebral, visto que a acurácia é elevada para malignidade e tipo histológico. Além disso, mesmo em áreas de dificuldade técnica, em que as amostras pudessem ser exíguas, a quantidade de material foi estatisticamente suficiente, pois apresentou maior concordância.

Ao contrário da biópsia com trépano de 3 mm, biópsia incisional e excisional, a biópsia por trépano de 2 mm não requer suturas. Portanto, poupa tempo, material cirúrgico e recursos, podendo ser realizada em consultório, fato este de extrema importância em serviços públicos, onde há dificuldade de agendamento cirúrgico.

6.4 Desvantagens da biópsia por trépano

O resultado da biópsia por trépano pode ser falso negativo para malignidade; portanto, em casos de alta suspeita clínica e resultado negativo, uma segunda biópsia em um sítio diferente da mesma lesão é necessária, conforme abordado previamente.

A acurácia para o subtipo histológico no CBC é baixa. Em alguns casos, a biópsia por trépano pode ser realizada em uma área da lesão que apresenta um único padrão de crescimento que não necessariamente representa toda a lesão. Em lesões extensas, a trepanação de dois sítios poderia aumentar a acurácia diagnóstica.

A acurácia do teste diagnóstico para agressividade no subtipo histológico do CBC foi inferior à acurácia para malignidade e tipo histológico, apresentando maior nível de especificidade do que sensibilidade para a agressividade. Esse dado permite concluir que, quando a lesão é diagnosticada como agressiva pela biópsia, há maior probabilidade da lesão ser realmente agressiva, do que quando é classificada como não agressiva, de ser realmente não agressiva. De extrema relevância, esse dado chama a atenção para a necessidade de um acompanhamento prolongado, de cinco ou mais anos, nos pacientes tratados clinicamente.

Todos os casos discordantes para malignidade e tipo histológico do presente estudo foram revisados pelo mesmo patologista (Lima, PP) (Tabela 13).

O tricoepitelioma (caso nº14) foi um dos casos discordantes entre a biópsia por trépano e peça cirúrgica (Figura 30, Tabela 13). Considerado neoplasia benigna com diferenciação folicular através do tricoblastos⁽³⁵⁾, o tricoepitelioma é histopatologicamente, composto por ilhas de células basaloides uniformes, por vezes mostrando paliçada periférica, o que pode levar ao diagnóstico de CBC se as características de diferenciação folicular não são notadas⁽¹⁸⁾. O diagnóstico diferencial dos tumores malignos da pálpebra, particularmente o CBC, inclui tumores dos apêndices epidérmicos⁽⁹⁵⁾ e, na literatura, há relatos da dificuldade na diferenciação histológica do CBC. Nem sempre é possível a diferenciação pelas técnicas histológicas usuais; portanto, novos marcadores estão sendo utilizadas para facilitar o diagnóstico^(26,96).

Figura 30. Tricoepitelioma: lesão nodular com crosta simulando carcinoma basocelular

A biópsia por trépano evidenciou um tumor epitelial, invasivo, com áreas basaloides e focos de esboço de paliçada na lesão 2 (Tabela 13, caso n°19). A área tumoral foi escassamente representada, sendo necessária, na época, realização de cortes seriados (três níveis) na tentativa de melhor visualização da área suspeita. Na peça cirúrgica que representou o tumor em sua totalidade, evidenciou-se um carcinoma epidermoide, com áreas basaloides e esboços de paliçada, em concordância com o que foi representado na biópsia por trépano. A diferenciação escamosa, entretanto, foi mais bem apreciada no centro da lesão e, portanto, a biópsia representava a periferia da lesão, menos diferenciada, com aparência basalóide e menor queratinização (Figura 28).

Na lesão cujo resultado biópsia /peça cirúrgica foi CEC/ CBC (Tabela 13, caso n° 25), a biópsia mostrou escassa representatividade de blocos tumorais epiteliais, que apresentam atipia moderada, estroma desmoplásico e área de componente similar a escamoso. Essas características sugerem lesão do tipo CEC. Na peça cirúrgica, com a avaliação completa da lesão, nota-se um CBC esclerodermiforme com atipia moderada a intensa, e extensas áreas queratóticas. Assim, em uma biópsia com pequena representação de tumor epitelial invasivo com áreas que sugerem diferenciação escamosa, estes levaram ao diagnóstico de CEC.

Observamos outra biópsia com escassa representatividade, presença de células basaloides com atipia moderada, áreas sugestivas de diferenciação escamosa, o que sugeriu o diagnóstico de CEC (Tabela 13, caso n°56). Adicionalmente, o tecido encontrava-se com intenso infiltrado inflamatório, o que dificultou a visualização correta dos blocos tumorais.

Entretanto, a biópsia também apresentou algumas áreas com células basaloides e retração dos blocos tumorais em relação ao estroma adjacente, características sugestivas de CBC. Diante das duas possibilidades diagnósticas, na tentativa de diferenciar CBC e CEC, foram realizados cortes seriados e estudo imunohistoquímico, que não foram elucidativos. Optou-se pelo diagnóstico morfológico de CEC. Na peça cirúrgica, os critérios morfológicos evidentes já permitiram o diagnóstico de CBC. A peça cirúrgica apresentava um CBC dos tipos superficial, esclerodermiforme e queratótico, ulcerado e com processo inflamatório moderado. O tipo queratótico, em uma biópsia pequena, pode sugerir o diagnóstico de CEC, como já visto em outro caso desta revisão anatomopatológica dos casos discordantes biópsia/peça cirúrgica. A atipia observada era moderada e o componente inflamatório presente, como observados na biópsia.

No caso nº5, o resultado foi granuloma na biópsia e CBC na peça cirúrgica (Tabela 13). Observou-se uma escassa representatividade do material, com tecido de granulação. Na peça cirúrgica, este é observado na área ulcerada de CBC esclerodermiforme. Assim, a biópsia representou a superfície da úlcera secundária à lesão tumoral.

Nos casos nº28 e 50, o diagnóstico foi queratose actínica (QA) na biópsia, e CBC na peça cirúrgica (Tabela 13). A primeira representou área com presença de QA, e não se observam outras lesões na amostra. A peça cirúrgica apresentou um CBC esclerodermiforme e nodular, que não foi representado na biópsia. Embora a biópsia não tenha alcançado a área tumoral, a presença de QA em pele adjacente ao CBC é frequentemente

observada, e ambas as lesões estão relacionadas ao dano causado pela exposição solar.

Em três dos casos discordantes (Tabela 13, casos nº4, 41 e 54), o diagnóstico obtido por meio da biópsia foi de QA, lesão considerada pré-maligna, indicadora da exposição cumulativa aos raios ultravioleta (UV) e marcador para um aumento na incidência de câncer de pele não melanoma. A QA pode evoluir para carcinoma epidermoide *in situ* ou invasivo⁽⁹⁷⁾, e até mesmo pode ser considerada como uma expressão morfológica do carcinoma epidermoide⁽⁹⁸⁾. Sendo assim, é perfeitamente possível que a área representada corresponda à periferia de uma lesão representada por QA que, em algum ponto da área, possa ter evoluído para carcinoma invasivo.

A principal limitação da técnica no presente estudo é o tamanho da amostra, o que pode comprometer a identificação do tipo histológico do tumor, como mostrado no caso nº19 (Figura 28), em que a área tumoral foi escassamente representada, comprometendo o diagnóstico. Adicionalmente, a maceração do tecido pode alterar a arquitetura tissular e dificultar o seu correto diagnóstico histológico. Assim, uma pinça delicada e um trépano bem afiado são imprescindíveis.

Dependendo da localização da lesão, a trepanação pode ser difícil e resultar em uma amostra exígua, principalmente quando acomete a margem palpebral. Baseados nesta dificuldade técnica observada durante o estudo, analisamos a concordância da acurácia do trépano e a correlacionamos com a margem palpebral. Estatisticamente, não observamos influência sobre os resultados de malignidade e tipo histológico.

7 CONCLUSÕES

- 1- O presente estudo indica que a biópsia por trépano de 2 mm é um procedimento útil para o oftalmologista adotar conduta segura, tanto na instituição de tratamento clínico, quanto no cirúrgico.
- 2- Este teste diagnóstico mostrou grande acurácia para confirmação de malignidade palpebral e na identificação do tipo histológico.
- 3- O método teve maior concordância nas lesões não ulceradas, quando comparadas às lesões ulceradas.
- 4- A ocorrência da lesão em margem palpebral não influenciou negativamente a acurácia da biópsia por trépano de 2 mm para identificação de malignidade e tipo histológico.
- 5- A biópsia por trépano de 2 mm apresentou menor acurácia na determinação do subtipo histológico do carcinoma basocelular.

8 ANEXOS

Anexo 1. Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/04/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1143/07**, intitulado: "**BIÓPSIA INCISIONAL COM TRÉPANO EM TUMOR PERIOcular**" apresentado pelo Departamento de **OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. SUZANA MATAYOSHI**

Pesquisadores (a) Executantes: **Dra. ERICK MARCET S. MACEDO E Dra. RACHEL C. CARNEIRO**

CAPPesq, 07 de Abril de 2008

Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão de
Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa**

Anexo 2—Questionário

Plástica Ocular Protocolo

DATA: ____ / ____ / ____ N° do controle:

Identificação

Etiqueta

Telefone : _____

Profissão: _____

Anamnese

Q.P.: _____

Tempo de início: _____

A.D.

Exposição U.V.:

() s/ proteção () c/ proteção

Qual? _____

Sintomas Atuais:

1. Locais

- () Dor
- () Epífora
- () Hiperemia
- () B.A.V.
- () Sangramento
- () Prurido
- () Sensação de corpo estranho
- () Edema
- () Descamação
- () Ardor
- () Dormência ou formigamento
- () Outros: _____

2. Sistêmicos:

- () Cefaléia
- () Diarréia
- () Mialgia
- () S. Gripais
- () Outros: _____

Frequência: _____

H.P.P.:

Patologia ocular associada:

- () Glaucoma
- () Catarata
- () Olho seco
- () Outras: _____

Patologia Sistêmica:

- () Inflamatória _____
- () Auto-imune _____
- () HAS / DM Tempo: _____

Medicação em uso:

- () Tópica
- () Sistêmica

Grau de risco cirúrgico:

() I () II () III () IV

H.F.:

() câncer

Qual? _____

Grau de parentesco: _____

Exame Físico

Tipo de pele (Fitzpatrick) – tabela 1:

() I () II () III () IV () V () VI

Ectoscopia:

Marcar as lesões e quantificar por parte do corpo

O.D.

O.E.

Vista Frontal

Perfil Direito

Perfil Esquerdo

Corpo **Acuidade visual:****O.D.****O.E.****Biomicroscopia****Desenhar a alteração e especificar**

(ex: pinguécula, pterígio, blefarite, catarata, hiperemia de conjuntiva, ceratite, leucoma, etc..)

O.D. **Pontos lacrimais - (tabela 2):**

Sup. Graulnf. Grau _____

Teste de schirmer:

mm

Tempo de rotura do filme lacrimal (BUT):

segundos

Medidas da lesão:**Erosão** _____**Borda** _____**Hiperemia** _____**Distância da conj.** _____

Plástica Ocular

Protocollo

O.E.

Pontos lacrimais - (tabela 2):

Sup. Graulnf. Grau_____

Teste de schirmer:

mm

Tempo de rotura do filme lacrimal (BUT):

segundos

Medidas da lesão:

Erosão

Borda _____

Hiperemia _____

Distância da conj.

Resultado da biópsia

Observações

Médico

Carimbo e Assinatura

Anexo 3. Descrição das características do total de lesões

Caso n°	Sexo	Idade	Fitzpatrick	TEV	Área	Localização	Maior diâmetro	Ulceração	Margem	Biópsia	Padrão	Ouro
1	2	60	2	10	7,218	Inferior	3	Não	Sim	Benigno	Benigno	
2	1	51	2	26	9,635	Superior	4	Não	Sim	Benigno	Benigno	
3	1	78	2	5	4,877	Inferior	2	Não	Sim	Benigno	Benigno	
4	2	70	3	0,5	7,629	Inferior	4	Não	Sim	Benigno	Maligno	
5	1	51	3	1	6,74	Inferior	3	Sim	Sim	Benigno	Maligno	
6	2	58	2	2	9,123	Medial	3	Não	Não	Maligno	Maligno	
7	1	72	2	1	1,892	Inferior	4	Não	Não	Maligno	Maligno	
8	2	62	2	2	7,055	Superior	3	Não	Não	Benigno	Benigno	
9	2	72	4	6	2,564	Superior	2	Não	Não	Benigno	Benigno	
10	2	71	3	5	6,395	Inferior	3	Não	Não	Benigno	Benigno	
11	1	48	6	1	32,86	Medial	8	Não	Não	Maligno	Maligno	
12	2	77	3	10	12,47	Inferior	5	Não	Não	Maligno	Maligno	
13	1	87	3	1,5	22,99	Inferior	6	Não	Não	Maligno	Maligno	
14	1	53	3	1	18,39	Inferior	5	Sim	Sim	Maligno	Benigno	
15	2	62	3	0,6	15,3	Inferior	5	Não	Não	Maligno	Maligno	
16	1	65	2	1	56,8	Inferior	9	Não	Não	Benigno	Benigno	
17	1	70	3	5	43,94	Inferior	9	Não	Não	Benigno	Benigno	
18	1	45	3	1	37,22	Inferior	9	Não	Não	Maligno	Maligno	
19	1	80	3	1	32,46	Inferior	8	Não	Não	Maligno	Maligno	
20	1	35	3	10	21,01	Inferior	9	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
21	1	56	1	1	32,83	Inferior	7	Não	Não	Maligno	Maligno	
22	2	48	3	4	43,89	Superior	8	Sim	Sim	Benigno	Benigno	
23	2	79	4	6	13,48	Inferior	7	Não	Não	Maligno	Maligno	
24	1	77	1	2	48	Medial	8	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
25	2	83	3	1	18,57	Inferior	6	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
26	1	61	2	5	36,13	Inferior	9	Não	Não	Benigno	Benigno	
27	2	55	2	4	29,82	Inferior	6	Não	Não	Maligno	Maligno	
28	1	72	4	6	111,6	Inferior	9	Sim	Sim	Benigno	Maligno	
29	1	75	2	4	48,52	Medial	9	Não	Não	Maligno	Maligno	
30	1	67	2	2	35,3	Inferior	7	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
31	2	64	4	1	15,23	Inferior	5	Não	Não	Maligno	Maligno	
32	1	76	4	0,2	16,59	Inferior	5	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
33	1	86	2	5	16,59	Inferior	5	Não	Não	Maligno	Maligno	
34	2	70	2	0,3	32,18	Inferior	6	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
35	2	29	3	1	14,39	Inferior	10	Não	Não	Maligno	Maligno	
36	2	73	2	2	18,63	Inferior	10	Não	Não	Maligno	Maligno	
37	2	43	3	3	62,58	Inferior	10	Não	Não	Maligno	Maligno	
38	2	77	4	1	37,93	Inferior	10	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
39	1	73	2	2	97,86	Inferior	10	Não	Não	Maligno	Maligno	
40	2	83	4	5	28,37	Superior	10	Não	Não	Benigno	Benigno	
41	2	64	4	1	47,77	Inferior	11	Sim	Sim	Benigno	Maligno	
42	2	72	2	15	107,5	Superior	13	Não	Não	Maligno	Maligno	
43	1	42	3	5	47	Inferior	13	Não	Não	Benigno	Maligno	
44	1	75	3	1	99,71	Inferior	12	Não	Não	Maligno	Maligno	
45	1	87	2	0,3	76,5	Superior	13	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
46	2	84	3	2	70,06	Inferior	11	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
47	1	79	3	1	77,51	Inferior	12	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
48	2	71	3	2	57,9	Inferior	11	Não	Não	Maligno	Maligno	
49	2	48	2	1	80,73	Inferior	11	Não	Não	Maligno	Maligno	
50	1	45	2	3	118,9	Medial	13	Sim	Sim	Benigno	Maligno	
51	1	90	3	0,3	105,5	Inferior	14	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
52	1	63	3	0,3	41	Medial	10	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
53	2	85	3	5	51,28	Lateral	11	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
54	2	44	2	1	107,4	Medial	18	Sim	Sim	Benigno	Maligno	
55	1	70	3	2	162,7	Inferior	19	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
56	1	66	5	2	145,6	Medial	17	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
57	2	53	4	1	174,3	Lateral	16	Não	Não	Maligno	Maligno	
58	2	70	2	1	111,2	Inferior	16	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
59	2	63	2	6	141,1	Lateral	19	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
60	2	76	2	1	127,6	Inferior	22	Sim	Sim	Maligno	Maligno	
61	2	63	3	0,7	165,4	Medial	27	Não	Sim	Maligno	Maligno	

Anexo 4. Descrição das medidas quantitativas segundo concordância da malignidade dada pela biópsia em relação ao padrão-ouro e resultado dos testes comparativos

Variável	Malignidade	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
Idade (anos)	Concordante	67,13	14,03	70	29	90	54	0,073*
	Discordante	57,00	11,60	53	44	72	7	
TEV (anos)	Concordante	3,41	4,34	2	0,2	26	54	0,355
	Discordante	1,93	1,97	1	0,5	6	7	
ÁREA (mm ²)	Concordante	52,10	46,24	36,68	1,89	174,33	54	0,816
	Discordante	59,78	51,38	47,77	6,74	118,91	7	
Maior diâmetro (mm)	Concordante	9,39	5,11	9	2	27	54	0,851*
	Discordante	9,00	5,45	9	3	18	7	

Resultado do teste Mann-Whitney

* Resultado do teste t-Student

TEV: tempo de evolução da doença; DP: desvio padrão; N: número de casos e p:Significânciaestatística

Anexo 5. Descrição das medidas quantitativas segundo concordância do tipo histológico dado pela biópsia em relação ao padrão-ouro e resultado dos testes comparativos

Variável	Tipo histológico	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
Idade (anos)	Concordante	66,70	14,26	70	29	90	51	0,390*
	Discordante	62,64	13,27	64	44	83	10	
TEV (anos)	Concordante	3,50	4,47	2	0,2	26	51	0,378
	Discordante	2,05	1,85	1	0,5	6	10	
ÁREA (mm ²)	Concordante	51,61	45,80	37,57	1,89	174,33	51	0,708
	Discordante	59,20	51,20	36,13	6,74	145,65	10	
Maior diâmetro (mm)	Concordante	9,34	5,18	9	2	27	51	0,989*
	Discordante	9,36	5,01	9	3	18	10	

Resultado do teste Mann-Whitney

* Resultado do teste t-Student

TEV: tempo de evolução da doença; DP: desvio padrão; N: número de casos e p:Significânciaestatística

Anexo 6. Descrição das características das lesões CBC

Caso	Biópsia	Padrão ouro	IBxSMA
6	agressivo	não agressivo	Sim
7	não agressivo	não agressivo	NA*
11	agressivo	agressivo	Sim
12	não agressivo	agressivo	Não
13	não agressivo	não agressivo	NA*
15	não agressivo	não agressivo	NA
20	agressivo	agressivo	Sim
21	agressivo	agressivo	Sim
23	agressivo	agressivo	Sim
24	agressivo	agressivo	Sim
27	não agressivo	agressivo	Não
29	não agressivo	agressivo	Não
30	agressivo	agressivo	Sim
31	agressivo	agressivo	Sim
34	agressivo	agressivo	Sim
35	não agressivo	não agressivo	NA*
36	agressivo	não agressivo	Sim
37	não agressivo	não agressivo	NA
38	não agressivo	não agressivo	NA*
39	não agressivo	agressivo	Não
46	não agressivo	não agressivo	NA*
48	não agressivo	não agressivo	NA*
51	não agressivo	não agressivo	NA*
52	não agressivo	agressivo	Não
53	agressivo	não agressivo	Sim
55	não agressivo	agressivo	Não
57	agressivo	não agressivo	Sim
58	não agressivo	não agressivo	NA*
59	agressivo	agressivo	Sim
60	não agressivo	agressivo	Não
61	não agressivo	agressivo	Não

***NA:** Lesões que não apresentam subtipo agressivo no padrão ouro. Nestes casos, não se aplica IBxSMA, uma vez que o tumor originalmente não apresenta. Desta forma, tais casos não foram computados para análise de tal variável.

IBxSMA: Identificação pela biópsia do subtipo mais agressivo

Anexo 7. Descrição das medidas quantitativas segundo concordância do subtipo individual histológico dado pela biópsia em relação ao padrão-ouro em lesões CBC e resultado dos testes comparativos

Variável	Subtipo individual	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
Idade (anos)	Concorda	64,67	18,49	70	29	90	15	0,478*
	Discorda	68,44	9,66	71,5	53	85	16	
TEV (anos)	Concorda	2,51	2,74	1,5	0,25	10	15	0,770
	Discorda	2,44	2,42	2	0,33	10	16	
ÁREA (mm ²)	Concorda	49,18	41,62	32,86	1,89	141,11	15	0,495
	Discorda	67,05	58,51	44,50	9,12	174,33	16	
Maior diâmetro (mm)	Concorda	9,53	4,21	9	4	19	15	0,435*
	Discorda	11,13	6,63	10	3	27	16	

Resultado do teste Mann-Whitney

* Resultado do teste t-Student

TEV: tempo de evolução da doença; DP: desvio padrão; N: número de casos e p:Significância estatística

Anexo 8. Descrição das medidas quantitativas segundo a capacidade do trépano em identificar o subtipo histológico mais agressivo em lesões CBC e resultado dos testes comparativos

Variável	IBxSMA	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
Idade (anos)	Não identificou	69,00	7,87	71,50	55,00	77,00	8	0,335*
	Identificou	63,69	13,78	64,00	35,00	85,00	13	
TEV (anos)	Não identificou	3,00	3,15	2,00	0,00	10,00	8	0,860
	Identificou	3,02	2,87	2,00	0,00	10,00	13	
Área (mm ²)	Não identificou	85,67	61,00	73,19	12,47	165,38	8	0,185
	Identificou	48,10	50,73	32,83	9,12	174,33	13	
Maior diâmetro (mm)	Não identificou	13,50	8,09	10,00	5,00	27,00	8	0,107*
	Identificou	8,92	4,37	8,00	3,00	19,00	13	

TEV: tempo de evolução da doença; DP: desvio padrão; N: número de casos e p:Significância estatística

IBxSMA: Identificação pela biópsia do subtipo mais agressivo

9 REFERÊNCIAS

1. Kleinstein RN, Lehman HF. Incidence and prevalence of eye cancer. *Am J Optom Physiol Opt.* 1977;54(1):49-51.
2. Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ.* 2003;327(7418):794-8.
3. Crowson AN, Magro CM, Kadin ME, Stranc M. Differential expression of the bcl-2 oncogene in human basal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 1996;27(4):355-9.
4. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(3):256-62.
5. Margo CE. Eyelid tumors: accuracy of clinical diagnosis. *Am J Ophthalmol.* 1999;128(5):635-6.
6. Todd P, Garioch JJ, Humphreys S, Seywright M, Thomson J, du Vivier AW. Evaluation of the 2-mm punch biopsy in dermatological diagnosis. *Clin Exp Dermatol.* 1996;21(1):11-3.
7. Kersten RC, Ewing-Chow D, Kulwin DR, Gallon M. Accuracy of clinical diagnosis of cutaneous eyelid lesions. *Ophthalmology.* 1997;104(3):479-84.
8. Hillson TR, Harvey JT, Hurwitz JJ, Liu E, Oestreicher JH, Pashby RC. Sensitivity and specificity of the diagnosis of periocular lesions by oculoplastic surgeons. *Can J Ophthalmol.* 1998;33(7):377-83.

9. Bernardini FP. Management of malignant and benign eyelid lesions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(5):480-4.
10. Sellheyer K, Bergfeld WF. A retrospective biopsy study of the clinical diagnostic accuracy of common skin diseases by different specialties compared with dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(5):823-30.
11. Blakeman JM. The skin punch biopsy. *Can Fam Physician*. 1983;29:971-4.
12. Rice JC, Zaragoza P, Waheed K, Schofield J, Jones CA. Efficacy of incisional vs punch biopsy in the histological diagnosis of periocular skin tumours. *Eye (Lond)*. 2003;17(4):478-81.
13. Al-Ghamdi Y. Basal cell carcinoma: shave biopsy versus punch biopsy technique in subtype diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):643.
14. Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(1):106-11.
15. Kim JW, Lee DK. Unusual eyelid, periocular, and periorbital cutaneous malignancies. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(4):77-96.
16. Wolf E; Warwick R, editor. *Anatomy of the eye and orbit*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1976.
17. Ha RY, Nojima K, Adams WP, Jr., Brown SA. Analysis of facial skin thickness: defining the relative thickness index. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115(6):1769-73.
18. Sehu KL, WR, editors. *Ophthalmic pathology - an illustrated guide for clinicians*. Massachussets: BMJ Books, Blackwell; 2005.

19. Myers M, Gurwood AS. Periocular malignancies and primary eye care. *Optometry*. 2001;72(11):705-12.
20. Salomon J, Bieniek A, Baran E, Szepietowski JC. Basal cell carcinoma on the eyelids: own experience. *Dermatol Surg*. 2004;30(2 pt 2):257-63.
21. Coroi MC, Rosca E, Mutiu G, Coroi T, Bonta M. Eyelid tumors: histopathological and clinical study performed in County Hospital of Oradea between 2000-2007. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51(1):111-5.
22. Ainbinder DJ, Esmali B, Groo SC, Finger PT, Brooks JP. Introduction of the 7th edition eyelid carcinoma classification system from the American Joint Committee on Cancer-International Union Against Cancer staging manual. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1256-61.
23. INCA Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2012-Incidência do câncer no Brasil*. Rio de Janeiro; 2011. p.117. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>
24. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol*. 2006;19(Suppl 2):S127-47.
25. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol*. 1999;141(3):415-23.
26. Murchison AP, Walrath JD, Washington CV. Non-surgical treatments of primary, non-melanoma eyelid malignancies: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011;39(1):65-83; quiz 92-3.
27. Smith V, Walton S. Treatment of facial Basal cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer*. 2011;371380. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135095/?tool=pubmed>

28. Katz MH. Nonmelanoma skin cancer. *Md Med J*. 1997;46(5):239-42.
29. Jung GW, Metelitsa AI, Dover DC, Salopek TG. Trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in Alberta, Canada, 1988-2007. *Br J Dermatol*. 163(1):146-5
30. Terzian LR. *Estudo retrospectivo da cirurgia micrográfica de Mohs nos portadores de carcinoma espinocelular cutâneo da cabeça para a determinação de fatores preditivos do número de fases cirúrgicas, acompanhados no Ambulatório de Cirurgia Dermatológica da Divisão de Dermatologia do HC da FMUSP/SP*[Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.
31. Narikawa SP, CR; Schellini, SA,. Frequência de ocorrência de carcinoma basocelular palpebral na região Centro-Oeste paulista e características dos portadores. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(4):245-7.
32. Damin DC, Rosito MA, Gus P, Tarta C, Weindorfer M, Burger MB, et al. Perianal basal cell carcinoma. *J Cutan Med Surg*. 2002;6(1):26-8.
33. Piest K LW, Wulk A editor. *Dermatopathology of the ocular adnexa*. Philadelphia: WB Saunders; 1995.
34. Pontén F, Lundeberg J, Asplund A. Principles of tumor biology and pathogenesis of BCCs and SCCs. In: Bologna JL, Jorizzo JL. *Dermatology*. New York: Elsevier; 2003. Chap. 107, p.1663-76.
35. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, editors. *Pathology and genetics of skin tumours*. Lyon: IARC; 2006. (WHO, 10). Available from: http://books.google.com.br/books?id=3QV1qKU_YrgC&printsec=frontcover&hl=pt-BR#v=onepage&q&f=false
36. Maloney ME. Histology of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol*. 1995;13(6):545-9.

37. 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(6 pt 1):1118-26.
38. Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):401-7.
39. Messina MV, NYL; Castro, LGM. É a biópsia incisional útil na classificação dos carcinomas basocelulares? *An Bras Dermatol*. 2006;81(5):443-8.
40. Soysal HG, Soysal E, Markoc F, Ardic F. Basal cell carcinoma of the eyelids and periorbital region in a Turkish population. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2008;24(3):201-6.
41. Anthony ML. Surgical treatment of nonmelanoma skin cancer. *Aorn J*. 2000;71(3):552-4.
42. Dixon AY, Lee SH, McGregor DH. Histologic features predictive of basal cell carcinoma recurrence: results of a multivariate analysis. *JCutan Pathol*. 1993;20(2):137-42.
43. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1987;123(3):340-4.
44. Carneiro RC, de Macedo EM, Matayoshi S. Imiquimod 5% cream for the treatment of periocular basal cell carcinoma. *OphthalPlast Reconstr Surg*. 2010;26(2):100-2.
45. Garcia-Martin E, Idoipe M, Gil LM, Pueyo V, Alfaro J, Pablo LE, et al. Efficacy and tolerability of imiquimod 5% cream to treat periocular basal cell carcinomas. *J Ocul Pharmacol Ther*. 26(4):373-9.

46. Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, Takwale A, Bichel J, Andres K, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol*. 2002;147(6):1227-36
47. Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol*. 2002;138(9):1165-71.
48. Reifler DM, Hornblass A. Squamous cell carcinoma of the eyelid. *Surv Ophthalmol*. 1986;30(6):349-65.
49. Doxanas MT, Iliff WJ, Iliff NT, Green WR. Squamous cell carcinoma of the eyelids. *Ophthalmology*. 1987;94(5):538-41.
50. Dailey JR, Kennedy RH, Flaharty PM, Eagle RC, Jr., Flanagan JC. Squamous cell carcinoma of the eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1994;10(3):153-9.
51. Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Plast Surg*. 2003;56(2):85-91.
52. Anthony ML. Surgical treatment of nonmelanoma skin cancer. *Aorn J*. 2000;71(3):552-4.
53. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001;344(13):975-83.
54. Sullivan TJ. Squamous cell carcinoma of eyelid, periocular, and periorbital skin. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(4):17-24.

-
55. Thosani MK, Schneck G, Jones EC. Periocular squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2008;34(5):585-99.
56. Terzian LF, NC;Pimentel, ERA. Fatores preditivos do maior número de estádios na cirurgia micrográfica de Mohs para o tratamento do carcinoma espinocelular da cabeça. *An Bras Dermatol.* 2008;83(3):221-6.
57. Faustina M, Diba R, Ahmadi MA, Esmaeli B. Patterns of regional and distant metastasis in patients with eyelid and periocular squamous cell carcinoma. *Ophthalmology.* 2004;111(10):1930-2.
58. Dasgupta T, Wilson LD, Yu JB. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma. *Cancer.* 2009;115(1):158-65.
59. Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC, Jr., Shields CL. Sebaceous carcinoma of the eyelids: personal experience with 60 cases. *Ophthalmology.* 2004;111(12):2151-7.
60. Connor M, Droll L, Ivan D, Cutlan J, Weber RS, Frank SJ, et al. Management of perineural invasion in sebaceous carcinoma of the eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2011;27(5):356-9.
61. Chen WP. Cirurgia plástica oftalmológica - princípios e prática, 2005. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 235.
62. Love WE, Schmitt AR, Bordeaux JS. Management of unusual cutaneous malignancies: atypical fibroxanthoma, malignant fibrous histiocytoma, sebaceous carcinoma, extramammary Paget disease. *Dermatol Clin.* 2011;29(2):201-16.
63. Burnier SV. *Estudo clínico patológico e imunohistoquímico do carcinoma sebáceo da pálpebra*[Tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999.

-
64. Sanchez R, Ivan D, Esmaeli B. Eyelid and periorbital cutaneous malignant melanoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(4):25-43.
 65. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin*. 1985;35(3):130-51.
 66. Callender GG, McMasters KM. What does ulceration of a melanoma mean for prognosis? *Adv Surg*. 2011;45:225-36.
 67. Ek EW, Giorlando F, Su SY, Dieu T. Clinical diagnosis of skin tumours: how good are we? *ANZ J Surg*. 2005;75(6):415-20.
 68. Falleiros E. *Correlação entre diagnóstico clínico e anatomopatológico de lesões palpebrais e conjuntivais em serviços de saúde de Campo Grande – MS*[Tese]. Campo Grande: Universidade Federal de Campo Grande - MS; 2010.
 69. Deokule S, Child V, Tarin S, Sandramouli S. Diagnostic accuracy of benign eyelid skin lesions in the minor operation theatre. *Orbit*. 2003;22(4):235-8.
 70. Ozdal PC, Codere F, Callejo S, Caissie AL, Burnier MN. Accuracy of the clinical diagnosis of chalazion. *Eye (Lond)*. 2004;18(2):135-8.
 71. Matteucci P, Pinder R, Magdum A, Stanley P. Accuracy in skin lesion diagnosis and the exclusion of malignancy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(11):1460-5.
 72. Wolf IH, Smolle J, Soyer HP, Kerl H. Sensitivity in the clinical diagnosis of malignant melanoma. *Melanoma Res*. 1998;8(5):425-9.
 73. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(1):1-13.

-
74. Odashiro AN, Odashiro PR, Fernandes PI, Leite LV, Odashiro M, Maloney S, et al. Eyelid and conjunctival paracoccidioidomycosis simulating carcinoma. *Int Ophthalmol*. 2011;31(1):63-7.
75. Burnier SV, Sant'Anna AE. Palpebral paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 1997;140(1):29-33.
76. Llamas-Velasco M, Paredes BE. Basic concepts in skin biopsy. Part I. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(1):12-20.
77. Zuber TJ. Fusiform excision. *Am Fam Physician*. 2003;67(7):1539-44.
78. Sina B, Kao GF, Deng AC, Gaspari AA. Skin biopsy for inflammatory and common neoplastic skin diseases: optimum time, best location and preferred techniques. A critical review. *J Cutan Pathol*. 2009;36(5):505-10.
79. Christensen E, Mjones P, Foss OA, Rordam OM, Skogvoll E. Pre-treatment evaluation of basal cell carcinoma for photodynamic therapy: comparative measurement of tumour thickness in punch biopsy and excision specimens. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(6):651-4.
80. 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(1):69-71.
81. Mosterd K, Thissen MR, van Marion AM, Nelemans PJ, Lohman BG, Steijlen PM, et al. Correlation between histologic findings on punch biopsy specimens and subsequent excision specimens in recurrent basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):323-7.
82. Chatterjee S, Moore S, Kumar B. Punch biopsy in the management of periocular basal cell carcinomas. *Orbit*. 2004;23(2):87-92.
83. ImageJ Image Processing and Analysis in Java. Version 1.44. 2011; Available from: <http://rsbweb.nih.gov/ij/>.

-
84. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2006. p.502
85. Alguire PC, Mathes BM. Skin biopsy techniques for the internist. *J Gen Intern Med*. 1998;13(1):46-54.
86. Werner B. Skin biopsy with histopathologic analysis: why? what for? how? part II. *Anais BrasDermatol*. 2009;84(5):507-13.
87. Anderson GW, Stevenson IL, Garrard EH. The role of the cockerel in the dissemination of pullorum disease. *Cann JComparat Med Veter Sci*. 1951;15(4):86-8.
88. 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(3 pt 1):395-7.
89. Sloane JP. The value of typing basal cell carcinomas in predicting recurrence after surgical excision. *Br J Dermatol*. 1977;96(2):127-32.
90. Christensen E, Skogvoll E, Viset T, Warloe T, Sundstrom S. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid, dimethylsulfoxide and curettage in basal cell carcinoma: a 6-year clinical and histological follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(1):58-66.
91. Khanna M, Fortier-Riberdy G, Smoller B, Dinehart S. Reporting tumor thickness for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2002;29(6):321-3.
92. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol*. 2001;145(3):467-71.

-
93. Campbell SM, Morton CA, Alyahya R, Horton S, Pye A, Curnow A. Clinical investigation of the novel iron-chelating agent, CP94, to enhance topical photodynamic therapy of nodular basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):387-93.
94. Mosterd K, Thissen MR, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Janssen RL, Broekhof KG, et al. Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):864-70.
95. Ozdal PC, Callejo SA, Codere F, Burnier MN, Jr. Benign ocular adnexal tumours of apocrine, eccrine or hair follicle origin. *Can J Ophthalmol*. 2003;38(5):357-63.
96. Arits AH, Van Marion AM, Lohman BG, Thissen MR, Steijlen PM, Nelemans PJ, et al. Differentiation between basal cell carcinoma and trichoepithelioma by immunohistochemical staining of the androgen receptor: an overview. *Eur J Dermatol*. 2011;21(6):870-3.
97. Feldman SR, Fleischer AB, Jr. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. *Cutis*. 2011;87(4):201-7.
98. Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2003;139(9):1216-7.

10 Apêndices

ORIGINAL INVESTIGATION

Is 2-mm Punch Biopsy Useful in the Diagnosis of Malignant Eyelid Tumors?

Rachel Camargo Carneiro, M.D.*, Erick Marcet Santiago de Macedo, M.D.*,
 Patricia Picciarelli de Lima, M.D.†, Rodolfo Bonatti, M.S.§, and Suzana Matayoshi, M.D., Ph.D.*

*Ocular Plastic Surgery Center, Department of Ophthalmology, †Department of Pathology, ‡Hospital das Clínicas,
 University of São Paulo School of Medicine, and §São Paulo University Medical School, São Paulo, Brazil

Purpose: Two-millimeter punch biopsy is a swift and practical diagnostic tool in the outpatient setting. However, few studies have evaluated the efficacy of the method for diagnosis of malignant eyelid tumors.

Methods: This was an observational study of patients with suspicion of malignant eyelid tumor attending the Ocular Plastic Surgery Center at Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine. Following standard procedures, preoperative biopsies were taken with a 2-mm trephine and surgical excision was performed with safety margins, followed by reconstruction. Anatomopathologic analysis of the surgical specimen was used as gold standard to evaluate the accuracy of diagnosis by punch biopsy.

Results: The study included 50 periocular tumors with suspicion of malignancy. The indicators of efficacy in the identification of malignancy by 2-mm punch biopsy were: sensitivity 88%, specificity 100%, positive predictive value 100%, and negative predictive value 64%. Accuracy was 90% for malignancy and 80% for histologic type. The κ index of agreement between the diagnostic methods was 0.722 ($P < 0.001$).

Conclusion: A positive result with 2-mm punch biopsy is a safe indication for surgical excision of the tumor, whereas a negative result does not necessarily imply benignity. In cases of high clinical suspicion, a second biopsy should be taken from a different part of the tumor to rule out malignancy.

(*Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2012;28:282–285)

Approximately 5% to 10% of all skin neoplasms affect the eyelid. In fact, periocular malignancy is the most common type of neoplasm observed at our service.¹ Due to their small size, periocular tumors can be hard to diagnose and surgery is often postponed when clinical findings are ambiguous. Despite considerable accuracy in the diagnosis of malignancy, clinical evaluation of patients with periocular tumors frequently yield false-positive and false-negative results, and on the average clinical and histologic findings are poorly correlated.^{2–5}

Several factors have been associated with recurrence of periocular tumors after treatment, such as size, location, and medical conditions related to histologic type.⁶ Aggressive tumors require larger surgical margins and pose a greater risk of metastasis.

Punch biopsy is a swift and simple diagnostic technique requiring very little equipment or surgical skill. A 2-mm trephine will collect a tissue sample large enough for analysis and no suture is necessary. The level of agreement between punch biopsy, conventional incisional biopsy, and histopathologic analysis of the surgical specimen is high.^{7–9}

Punch biopsy can be useful in preoperative assessments of skin disorders.⁷ However, the few published studies on punch biopsy in the periocular region—rarely cited by ophthalmologists—lack a complete evaluation of efficacy, especially with regard to histologic type.^{8,9}

OBJECTIVE

The aim of this study was to evaluate the ability of 2-mm punch biopsy to diagnose malignancy and define the histologic type of eyelid tumors.

MATERIALS AND METHODS

This was an observational study of patients with eyelid tumors suspected for malignancy attending the Ocular Plastic Surgery Center of the Department of Ophthalmology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine (HC-FMUSP), between November 2007 and December 2010.

Tumors displaying clinical signs of malignancy on biomicroscopy (changes in texture, color, and size associated with ulceration, raised and/or ulcerated surface, irregular outline, telangiectasias and/or loss of eyelashes) were included in the study. The study was previously approved by the research ethics committee of the institution (HC-FMUSP #1143/07) and was registered with ClinicalTrials.gov under #NCT00865813. All patients gave their written informed consent.

Following standard procedures, preoperative biopsies were taken from the most typical part of the tumor—usually a pearly patch or the border. The procedure which was done at the HC-FMUSP outpatient surgery service, included the following steps:

1. Instillation of anesthetic eyedrops.
2. Asepsis and antisepsis.
3. Placement of sterile drapes.
4. Infiltration of region with anesthetic solution containing adrenaline at 1:200,000.
5. Insertion of a 2-mm stainless steel trephine (Richter) into the tumor tissue by applying light pressure and rotation (Fig. 1A).
6. Exposure of the biopsied material using an insulin needle or

Accepted for publication April 10, 2012.

The study was conducted at the Ocular Plastic Surgery Center, Department of Ophthalmology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

The authors have no financial or conflict of interest to disclose.

Address correspondence and reprint requests to Rachel Camargo Carneiro, M.D., Rua Dr. Veiga Filho 207, Apto 48, Santa Cecilia, Cep: 01229-001, São Paulo, Brazil. E-mail: rcarneiro@unsp.com

DOI: 10.1097/IOP.0b013e31825a65b4

conjunctiva forceps, followed by severing of the biopsy specimen with a scalpel size 11 (Fig. 1B, C).

7. Placement of dressing with ophthalmologic ointment containing 0.5% gentamicin (Allergan).
8. Biopsy material was secured in a labeled vial of 10% formalin (Fig. 1D).

Within 15 to 30 days, patients underwent surgical tumor excision with adequate safety margins, followed by reconstruction of the tumor site.

The histopathologic examination was performed at the Department of Pathology by pathologists masked to the biopsy results. Discordant slides were reviewed by a nonmasked pathologist.

Histopathologic analysis of the surgical specimen was used as gold standard to evaluate the accuracy of diagnosis by punch biopsy. The tumor type was determined histologically based on growth patterns in hematoxylin and eosin stains.

The performance standards of 2-mm punch biopsy were studied using histopathologic diagnosis of the totally excised tumor as the gold standard.

RESULTS

Fifty patients aged 29 to 90 years (average: 63) were evaluated, of whom 19 (38%) were men and 31 (62%) were women. Based on Fitzpatrick's classification¹⁰ of skin type, 4 were Type I (8%), 14 Type II (28%), 20 Type III (40%), 10 Type IV (20%), and 2 were Type V (4%). The tumor was located either on the lower eyelid ($n = 38$; 76%), the inner corner ($n = 8$; 16%), or the upper eyelid ($n = 4$; 8%) (Table 1).

Tumors were malignant in 41 cases (82%) and benign in 9 (18%). Basal cell carcinoma was predominant ($n = 29$; 71%) among malignant tumors, followed by squamous cell carcinoma ($n = 10$; 24%), and melanoma ($n = 2$; 5%). Melanocytic nevus was predominant ($n = 5$; 56%) among the benign tumors, followed by granuloma ($n = 2$; 22%), molluscum contagiosum ($n = 1$; 11%), and squamous cell papilloma ($n = 1$; 11%).

Evaluation of Agreement for Diagnosis of Malignancy. Five cases diagnosed as benign in the biopsy were found to be malignant upon excision (false-negative) (Table 2).

Table 1. Sample characteristics

Gender	
Men	19 (38%)
Women	31 (62%)
Average age	63 (29–90)
Fitzpatrick Classification	
Type I	4 (8%)
Type II	14 (28%)
Type III	20 (40%)
Type IV	10 (20%)
Type V	2 (4%)
Tumor site	
Lower eyelid	38 (76%)
Inner corner	8 (16%)
Upper eyelid	4 (8%)
Tumors	50
Benign	9 (18%)
Nevus	5
Granuloma	2
Molluscum	1
Papilloma	1
Malignant	41 (82%)
BCC	29
SCC	10
Melanoma	2

BCC, basal cell carcinoma; SCC, squamous cell carcinoma.

Table 2. Correlation between 2-mm punch biopsy and anatomopathologic findings (malignancy diagnosis)

Excised specimen	Malignant	Benign	Total
Biopsy			
Malignant	36	0	36
Benign	5	9	14
Total	41	9	50

Table 3. Accuracy with regard to histologic type

Biopsy	Excised specimen
Actinic elastosis	BCC
Granuloma	BCC
Actinic keratosis	Actinic keratosis + SCC
Actinic keratosis	SCC
Actinic keratosis	SCC
False-negative	5
Actinic keratosis	Granuloma
True-negative	1
Actinic keratosis + SCC	BCC
Tumor of skin appendages	BCC
BCC	SCC
SCC	BCC
True-positive	4
Cases of disagreement	10
Accuracy	80%

BCC, basal cell carcinoma; SCC, squamous cell carcinoma.

Performance standards:

- Prevalence (pretest probability): 82%
- Sensitivity: 88%
- Specificity: 100%
- Positive predictive value: 100%
- Negative predictive value: 64%
- Accuracy: 90% for presence of malignancy.
- κ index: 0.722 ($p < 0.001$) (good level of agreement).

Evaluation of Agreement for Histologic Type. The 2 diagnostic methods disagreed with regard to histologic type in 10 of 50 cases (accuracy: 80%). Five cases diagnosed as benign histologic type in the biopsy were found to be malignant upon excision (false-negative results). Four of the true-positive cases disagreed with regard to histologic type, despite agreement regarding malignancy. Among the true-negative cases, the identification of histologic type diverged for a single tumor diagnosed by both methods as benign (Table 3).

DISCUSSION

Todd et al.⁷ found a high level of agreement (94%) between 2-mm punch biopsy and elliptical incisional biopsy in different skin tumors. This finding and the simplicity of the procedure (no suture is required) has contributed to disseminate 2-mm punch biopsy in dermatological practice.

In a retrospective study on periorcular tumors, Rice et al.⁸ evaluated the agreement between 2-mm punch biopsy, elliptical incisional biopsy, and histopathologic analysis of the surgical specimen. Agreement was 85% for punch biopsy and 95% for incisional biopsy. However, no other performance standards were reported.

The importance of 3-mm punch biopsy in the management of periorcular basal cell carcinoma was evaluated retrospectively by Chatterjeet al.⁹ Agreement was reasonable between clinical findings and punch biopsy (sensitivity 87.5%, specificity 75%, positive predictive value 87.5%, and negative

FIG. 1. **A**, Patient with ulcerated lesion; **B**, punch biopsy: small lobules of atypical basaloid cells showing invasion of the superficial and middle dermis (white arrow). Hematoxylin-eosin (x200), overall view; **C**, surgical specimen. At the periphery (white arrow) areas with keratinization and a basaloid aspect; however, in the center (black arrow), the squamous nature of the tumor is apparent. Hematoxylin-eosin (x200).

predictive value 75%). However, due to lack of specimens for analysis (only 13 of 24 patients underwent surgical excision), the 2 methods could not be compared with the gold standard.

Both 3-mm and 4-mm punch biopsy and elliptical incisional biopsy require 1 or 2 stitches to repair the site of sample collection. In contrast, 2-mm punch biopsy makes a suture unnecessary, saving time, surgical supplies, and resources.⁸

The main factor determining the usefulness of a diagnostic method is accuracy. In addition to a high level of accuracy (90%), 2-mm punch biopsy displayed high levels of sensitivity (88%), specificity (100%), positive predictive value (100%), and negative predictive value (64%) for the diagnosis of malignant eyelid tumor.

Since clinical examinations can yield ambiguous results, confirmation of malignancy by 2-mm punch biopsy is a useful aid in the choice of surgical approach. Patients with early malignant eyelid tumors are not uncommonly misdiagnosed with trichiasis, blepharitis, meibomitis, and other inflammatory conditions. A

100% specificity means no false-positive results, thus no unnecessary surgery. A simple biopsy can change the course of the disease by serving as a guide in the treatment of a malignant tumor.

The high level of reliability ($\kappa = 0.722$) in the evaluation of agreement between 2-mm punch biopsy and histopathologic analysis rules out chance as the explanation of the results. Accuracy was greater for the presence of malignancy (90%) than for histologic type (80%).

Areas with precursor lesions such as actinic elastosis, actinic keratosis, and inflammatory infiltrate can lead to false-negative results for malignancy (Table 3). This is reflected by the fact that negative predictive value was lower (64%) than the other indices. Thus—confirming observations made by other authors⁸ in cases of high clinical suspicion and negative findings for malignancy, a second biopsy should be taken from a different part of the tumor.

The main limitation of the technique is sample size, which can compromise the identification of the tumor histologic type as showed in Figure 2.

FIG. 2. **A**, Insertion of a 2-mm stainless steel trephine into the tumor tissue by applying light pressure and rotation. **B**, Exposure of the biopsied material using a conjunctiva forceps. **C**, Followed by severing of the biopsy specimen with a scalpel size 11. **D**, Biopsy material was secured in a labeled vial of 10 formalin.

The present study shows that a positive result with 2-mm punch biopsy is a safe indication for surgical excision of the tumor (Table 3), whereas a negative result does not necessarily imply benignity. In this study of 50 patients, the false-negative rate was 12% (1 – sensitivity), suggesting about 1 in 10 clinically suspicious malignancies of the eyelid may be missed with a 2-mm punch biopsy. Therefore, in cases of high clinical suspicion, if the clinical impression does not fit the histopathologic diagnosis, perform biopsy again from a different part of the tumor to rule out malignancy.

REFERENCES

1. Kleinstein RN, Lehman HF. Incidence and prevalence of eye cancer. *Am J Optom Physiol Opt* 1977;54:49–51.
2. Kersten RC, Ewing-Chow D, Kulwin DR, Gallon M. Accuracy of clinical diagnosis of cutaneous eyelid lesions. *Ophthalmology* 1998;105:203–4.
3. Margo CE. Eyelid tumors: accuracy of clinical diagnosis. *Am J Ophthalmol* 1999;128:635–6.
4. Hillson TR, Harvey JT, Hurwitz JJ et al. Sensitivity and specificity of the diagnosis of periorcular lesions by oculoplastic surgeons. *Can J Ophthalmol* 1998;33:377–83.
5. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. *Am J Dermatopathol* 2009;31:256–62.
6. Bernardini FP. Management of malignant and benign eyelid lesions. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:480–4.
7. Todd P, Garloch JJ, Humphreys SE et al. Evaluation of the 2-mm punch biopsy in dermatological diagnosis. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:11–3.
8. Rice JC, Zaragoza P, Waheed K et al. Efficacy of incisional vs punch biopsy in the histological diagnosis of periorcular skin tumors. *Eye (Lond)* 2003;17:478–81.
9. Chatterjee S, Moore S, Kumar B. Punch biopsy in the management of periorcular basal cell carcinomas. *Orbit* 2004;23:87–92.
10. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124:869–71.