Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pós-Graduação em Oncologia

MARIA PAULA ROCHEDO LACERDA

Avaliação as características demográficas, clínicas e histopatológicas de uma população com diagnóstico de CBC em uma unidade de referência.

Orientadores: Prof. Dr. Luis Felipe Ribeiro Pinto
Prof. Dr. Jorge Ricardo Machado

RIO DE JANEIRO
2020

Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pós-Graduação em Oncologia

MARIA PAULA ROCHEDO LACERDA

Avaliação as características demográficas, clínicas e histopatológicas de uma população com diagnóstico de CBC em uma unidade de referência.

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Oncologia

Orientadores: Prof. Dr. Luis Felipe Ribeiro Pinto
Prof. Dr. Jorge Ricardo Machado

RIO DE JANEIRO

2020

FICHA CATALOGRÁFICA SERÁ ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INCA PARA A VERSÃO FINAL DA TESE
(A ser impressa no verso da primeira folha de rosto)

INDICAR APENAS AS PALAVRAS-CHAVE NA VERSÃO APRESENTADA PARA A DEFESA PÚBLICA DA TESE

Palavras-chave: 1. Carcinoma basocelular (CBC)

Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pós-Graduação em Oncologia

AUTOR: MARIA PAULA ROCHEDO LACERDA

AVALIAÇÃO AS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE UMA POPULAÇÃO COM DIAGNÓSTICO DE CBC EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA.

ORIENTADORES: Prof. Dr. Luis Felipe Ribeiro Pinto
Prof. Dr. Jorge Ricardo Machado

Aprovada em: _____/_____/_____

EXAMINADORES:

Prof. Dra. **Andreia Cristina de Melo**
Prof. Dra. Ubirani Barros Otero
Prof. Dr. Marcelo Rosandiski Lyra
Prof. Dra. Anna Maria Sales
Prof. Dr. Nome – Suplente II

RIO DE JANEIRO
2020

Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

AVALIAÇÃO AS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE UMA POPULAÇÃO COM DIAGNÓSTICO DE CBC EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA.

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Maria Paula Rochedo Lacerda

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia maligna mais frequente em humanos. O CBC tem origem na proliferação dos precursores dos ceratinócitos da pele, na região interfolicular da epiderme e na porção superior do infundíbulo do folículo piloso, que sofrem mutação induzida pela radiação ultravioleta (RUV). O CBC é então uma neoplasia extremamente incidente e prevalente, associada a alta morbidade e custos ao sistema público e privado de saúde, e o aumento progressivo de sua incidência no mundo apontam para uma necessidade de dados nacionais a respeito de pacientes com estes tumores. O objetivo deste estudo foi o de levantar as características demográficas, clínicas e histopatológicas de uma população com diagnóstico de CBC em uma unidade de referência. Os resultados obtidos mostraram que os dados demográficos são compatíveis com a literatura, sendo a prevalência de pacientes do sexo masculino e a faixa etária observada condizentes com os achados em outras populações. No entanto, esta população de pacientes apresentou um número de lesões por paciente, percentual de lesões com subtipos histológicos agressivos, frequência de metástases e número de pacientes com alto número de CBCs (> 6) superiores aos valores encontrados na literatura. Os pacientes deste estudo apresentaram outros tumores, e houve uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de um alto número de CBCs (> 6) com a ocorrência destes tumores. Os dados deste estudo devem ser confirmados por um estudo envolvendo coortes maiores e maior tempo de seguimento.

Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

AVALIAÇÃO AS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE UMA POPULAÇÃO COM DIAGNÓSTICO DE CBC EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA.

ABSTRACT

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Maria Paula Rochedo Lacerda

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignancy in humans. BCC originates from the proliferation of skin keratinocyte precursors, in the interfolicular epidermis or hair follicle infundibulum, undergoing ultraviolet radiation (UVR) induced mutagenesis. BCC is therefore an extremely incident and prevalent neoplasm, associated with high morbidity and costs to the public and private health system, and the progressive increase in its incidence in the world points to a need for national data on patients with these tumors. The aim of this study was to survey the demographic, clinical and histopathological characteristics of a population diagnosed with BCC in a referral unit. The results obtained showed that the demographic data are compatible with the literature, with the prevalence of male patients and the observed age group consistent with the findings in other populations. However, this patient population has presented a number of injuries per patient, a percentage of injuries with aggressive histological subtypes, the frequency of metastases and the number of patients with a high number of BCCs (> 6) higher than the values found in literature. The patients in this study had other tumors, and there was a statistically significant association between the occurrence of a high number of BCCs (> 6) and the occurrence of these tumors. The data in this study must be confirmed by a study involving larger cohorts and longer follow-up.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO 1
   1.1 DEFINIÇÃO 1
   1.2 EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA BASOCELULAR 1
   1.3 FATORES DE RISCO 5
   1.4 CÉLULA DE ORIGEM E CARCINOGÊNESE 7
   1.5 PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA 8
   1.6 ESTADIAMENTO 13
   1.7 TRATAMENTO 15
   1.8 RECIDIVA 16
   1.9 PROGNÓSTICO 18
2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVO 19
   2.1 JUSTIFICATIVA 19
   2.2 OBJETIVO 19
3. METODOLOGIA 21
4. RESULTADOS 24
   4.1 POPULAÇÃO INVESTIGADA 24
   4.2 ANÁLISE DESCRITIVA DOS PACIENTES COM RECIDIVA DA LESÃO DE 2012 33
   4.3 ANÁLISE RELATIVA AOTEMPO DE SEGUIMENTO..... 38
5. DISCUSSÃO 39
6. CONCLUSÕES 49
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 50
8. ANEXO 1 59

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Imagem representativa de um carcinoma basocelular nodular..... 8

Figura 1.2. Imagem representativa de um CBC superficial 9

Figura 1.3. Imagem representativa de um CBC esclerodermiforme 9

Figura 1.4. Áreas de alto risco de recidiva (azul)..... 14

Figura 4.1. Fluxograma da seleção de pacientes do estudo 24

Figura 4.2. Número de pacientes seguidos a partir do laudo da lesão inicial de acordo com os diferentes intervalos de tempo 25

Figura 4.3. Número de pacientes apresentando diferentes números de lesões de CBC no ano de 2012..... 31

Figura 4.4. Número de pacientes com CBCs subsequentes por intervalo de tempo decorrido entre o primeiro CBC de 2012 e os demais CBCs.... 32

Figura 4.5. Número de CBC subsequentes por intervalo de tempo decorrido entre o primeiro CBC de 2012 e os demais CBCs..... 32

INDICE DE TABELAS

Tabela 1.1. Resumo de Síndromes genéticas associadas com risco aumentado de NPNM 6

Tabela 1.2. Características clínicas e histopatológicas dos subtipos de carcinoma basocelular 10

Tabela 1.3. Fatores de risco para recorrência do carcinoma basocelular 14

Tabela 4.1. Análise descritiva das variáveis demográficas dos pacientes deste estudo 26

Tabela 4.2. Análise descritiva das variáveis clínicas da primeira lesão de 2012 e dos pacientes do estudo 27

Tabela 4.3. Análise descritiva das variáveis relacionadas ao tratamento da primeira lesão de 2012 28

Tabela 4.4. Análise descritiva das variáveis histopatológicas do primeiro CBC de 2012 29

Tabela 4.5. Análises descritivas de outras variáveis clínicas 30

Tabela 4.6. Análise descritiva das variáveis de outras lesões no período de 2012 a 2019 30

Tabela 4.7. Tempo decorrido entre primeiro CBC de 2012 e lesões subsequentes 31

Tabela 4.8. Outras neoplasias apresentadas pelos pacientes do estudo de 2012 a 2019 33

Tabela 4.9. Número de pacientes com seis ou mais CBCs e número de pacientes com outras neoplasias..... 33

Tabela 4.10. Análise descritiva das variáveis demográficas dos pacientes que evoluíram com recidiva de CBC. 34

Tabela 4.11 Análise descritiva das variáveis clínicas das lesões que evoluíram com recidiva e dos pacientes com recidiva de CBC 35

Tabela 4.12 Análise descritiva das variáveis relacionadas ao tratamento das lesões que evoluíram com recidiva de CBC 36

Tabela 4.13 Análise descritiva das variáveis histopatológicas das lesões que evoluíram com recidiva de CBC 37

Tabela 4.14. Análise descritiva das variáveis demográficas, clínicas e histopatológicas dos pacientes em relação ao tempo de seguimento após o laudo da primeira lesão de 2012..... 38

ABREVIATURAS

CBC: Carcinoma basocelular

- nCBC: Carcinoma basocelular nodular
- sCBC: Carcinoma basocelular superficial
- eCBC: Carcinoma basocelular esclerodermiforme

CECp: Carcinoma de células escamosas da pele

IARC: *International Agency for Reasearch in Cancer,* 2019

INCA: Instituto Nacional de Câncer

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NPNM: Neoplasias de pele não melanoma

RUV: Radiação ultravioleta

UKIACR- United Kingdom and Ireland Association of Cancer Registries

1. INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia maligna mais frequente em humanos (Dessinioti et al, 2017; Bichakjian et al, 2018; Youseff, 2010; Marzuka, 2015). O CBC tem origem na proliferação dos precursores dos ceratinócitos da pele, na região interfolicular da epiderme e na porção superior do infundíbulo do folículo piloso (Peterson et al, 2015; Eberl et al, 2017; Verkouteren et al, 2017; Tan, 2012), que sofrem mutação induzida pela radiação ultravioleta (RUV) (Youssef, 2010; Bonilla et al, 2016). Por terem origem nestas células, são chamados, junto do carcinoma de células escamosas da pele (CECp), de carcinomas ceratinocíticos. Tradicionalmente, 80% destes são atribuídos ao CBC e 20% CECp (Cameron et al, 2019a; Lima et al, 2018; Lomas et al, 2012).

O CBC é um tumor indolente que progride localmente. Uma pequena parcela dos pacientes evolui com lesão localmente avançada ou metastática (Cameron et al, 2019a), mas pode provocar significativa morbidade por destruição local e pela ocorrência de múltiplos tumores (Mazuka et al, 2015). Quando diagnosticado precocemente, a grande maioria dos CBCs podem ser tratados com terapias com altas taxas de cura (Bichakjian et al, 2018). Contudo, o CBC pode ter diversas apresentações clínicas, com uma grande variabilidade de agressividade, morfologia e resposta ao tratamento (Bonilla et al, 2016).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA BASOCELULAR

O CBC e o CECp constituem as duas ‘neoplasias de pele não melanoma’ (NPNM ou NMSC – *“non-melanoma skin cancer”*) mais frequentes, e ultrapassam a prevalência de todas as outras neoplasias combinadas (Cameron et al, 2019a; Lima et al,2018; Lomas et al, 2012, Whiteman et al, 2019; Madan et al, 2010).

Dados do Globocan/IARC (*International Agency for Reasearch in Cancer,* 2019) descrevem 1.042.056 casos novos de NPNM no ano de 2018 no mundo. A prevalência em cinco anos no mundo é de 5.207.882 pessoas, para ambos os sexos para o ano de 2018. Destes pacientes, 46,3% foram diagnosticados na America do Norte e 6,5% na América do Sul e Caribe. A incidência mundial ajustada por idade foi de $10,1/10^5$ pessoas, e as maiores taxas de incidência ocorrem na Australia e Nova Zelândia ($145,9/10^5$ pessoas). A taxa de mortalidade mundial é de $0,64/10^5$, com 65.155 óbitos no mundo, no ano de 2018. (Globocan/IARC, 2019)

É importante ressaltar que os principais registros de câncer no mundo não coletam dados a respeito de NPNM (Flohil et al, 2013; Verkouteren et al, 2017; Venables et al, 2019). Dentre os principais motivos para falta de registro está a dificuldade de estimar com precisão a contagem destas lesões, pelo grande número e dificuldade na codificação do registro de múltiplas lesões em um mesmo paciente, a subnotificação e por terem pouco impacto nas estatísticas de mortalidade (Flohil et al, 2013; Lima et al, 2018; Verkouteren et al, 2017; Cameron et al, 2019a). A subnotificação destes tumores ocorre pelo frequente tratamento, as vezes clínico, sem a confirmação diagnóstica, bem como pela negligência pelo paciente e de outros profissionais de saúde da importância do tratamento precoce destas lesões. Desta forma, a incidência exata do NPNM e seus subtipos não é conhecida (Venables et al, 2019; Rogers et al, 2012).

Na Austrália, por exemplo, assim como na Alemanha, não há obrigatoriedade de registrar NPNM nos registros nacionais de câncer. Perera et al (2015) descreveram taxas de incidência das NPNM de $1170/10^5$ pessoas na Austrália no ano de 2002. Olsen et al (2014) examinaram dados do sistema de saúde da Austrália e estimaram que $2448/10^5$ pessoas tiveram o primeiro procedimento cirúrgico para remoção de NPNM, no ano de 2011. Um em cada dois indivíduos terá um CBC até os 70 anos de vida na Austrália (Verkouteren et al, 2017).

Mudanças no banco de registro de câncer na Inglaterra, a partir de 2013, permitiram a coleta de dados mais fidedignos sobre CBC e CECp (Venables et al, 2019). A análise destes dados (Venables et al, 2019) demonstrou que os cânceres de pele ceratinocíticos são 4 vezes mais comuns que qualquer outra neoplasia no Reino Unido, afetando cerca de 210.000 pessoas em 2015, com 3 em cada 1000 pessoas tendo este diagnóstico por ano. A taxa de incidência ajustada para idade do primeiro CBC por paciente, por ano, foi de $285/10^5$ pessoas no período de 2013 a 2015 (Venables et al, 2019).

Na Alemanha, os dados mais recentemente publicados sobre a prevalência destas neoplasias foram obtidos através de informações de uma amostra randomizada da operadora estatal de seguro de saúde que opera em todo território (Krensel et al, 2019). Foi estimada uma prevalência em 2012 de 0,47% com 376.004 pessoas com NPNM, e 84.618 pessoas com novo diagnóstico de NPNM, sendo que 97,4 a 99,6% destes foram diagnosticados em estágios iniciais (Krensel et al, 2019).

No Brasil, os registros de câncer incluem estas neoplasias, entretanto a qualidade destes dados é controversa (Lima et al, 2018). A estimativa do Instituto

Nacional de Câncer (INCA) indica 85.170 casos novos de NPNM e retrata um risco de 82,53 casos novos /10^5 homens e 75,84/10^5 em mulheres, no biênio 2018-2019 (Ministério da Saúde, 2017). Já Lima et al (2018), descreveram uma incidência NPNM no Município de Aracaju ajustada por idade de 228,6/10^5 homens e 145,4/10^5 mulheres no período de 1996-2012.

Comparações de taxas de incidência entre os países é difícil, pela falta de padronização nos métodos utilizados (Verkouteren et al, 2017). Por exemplo, alguns sistemas internacionais de registro de câncer, como da Inglaterra e Irlanda (UKIACR- United Kingdom and Ireland Association of Cancer Registries), desde 1999, tem o registro apenas do primeiro tumor CBC ou CECp; regra presente em muitos registros de câncer no mundo por ser uma recomendação do IARC. Esta política resulta na subnotificação destas neoplasias, e redução drástica de sua real incidência (Vernables et al, 2019), uma vez que um paciente que tem 1 CBC tem 17 vezes mais chance de ter outro CBC quando comparado à população geral (Flohil et al, 2013; Verkouteren et al, 2017). O risco acumulado de outra lesão de CBC é de 10% nos primeiros 6 meses após o primeiro tumor, e de 44% em 3 anos (Marcil et al, 2000; Venables et al, 2019).

A incidência destas neoplasias aumenta progressivamente com a idade, por um aumento a exposição à RUV durante a vida, particularmente em indivíduos suscetíveis à danos induzidos pela RUV (Lima et al, 2018; Verkouteren et al, 2017). A idade e o sexo masculino são fatores de risco independentes para o surgimento do CBC (Cameron et al, 2019a). Em pacientes com menos de 40 anos, não existe disparidade entre os sexos, provavelmente pela maior exposição RUV por mulheres jovens, por bronzeamento artificial, e mulheres prestarem mais atenção a aparência e saúde, com mais consultas a médicos (Verkouteren et al, 2017, Cameron et al, 2019a).

A incidência dos carcinomas ceratinocíticos é crescente nas últimas décadas, criando um impacto econômico significativo aos serviços de saúde, sem afetar a mortalidade (Lima et al, 2018; Verkouteren et al, 2017). Numerosos estudos (Perera et al, 2015; Cameron et al, 2019a; Venables et al, 1.2019; Krensel et al, 2019; Rogers et al, 2012; Cameron et al, 2019a) trazem evidências de um aumento de incidência no mundo. As taxas de incidência aumentam aproximadamente 5% anualmente nas últimas décadas na Europa (Cameron et al, 2019a; Venables et al, 1.2019; Krensel et al, 2019). Nos Estados Unidos houve um aumento de cerca de 4.2% anual nos casos de NPNM na população em tratamento no Medicare de 1992

a 2006 (Rogers et al, 2012). Aumento de incidência semelhantes tem sido descritos no Canadá, Ásia e Australia (Cameron et al, 2019a).

Este aumento de incidência descrito pode ser um reflexo do envelhecimento da população, associado a maior procura por exposição solar recreacional, com aumento da exposição a RUV (Lomas et al, 2012). Esse aumento pode refletir também diagnósticos no tempo atual, de idosos que não usavam proteção solar adequada na juventude, e recebiam pouca informação sobre os danos da RUV (Lomas et al, 2012). O aumento na informação sobre esta neoplasia entre os profissionais de saúde, maior número de procedimentos cirúrgicos e melhora no sistema de registro (Verkourteren et al, 2017; Venables et al, 2019) também podem ter contribuído para estes números.

Embora a taxa de mortalidade do câncer de pele não melanoma seja cerca de 1%, o número absoluto de mortes por estas neoplasias é igual, ou ultrapassa, o número de mortes por melanoma, que é uma neoplasia bem mais letal, mas bem menos frequente (Wysong et al, 2016). Wehner et al, encontraram uma maior taxa de mortalidade que a população geral nos pacientes com CECp, mas não para CBC, o que sugere que, embora estas duas neoplasias ocorram muitas vezes nos mesmos pacientes e possuam origem e fatores de risco semelhantes, podem ser diferentes em termos de sobrevida.

Em concordância com o conceito de campo de cancerização (Slaughter, 1953), pacientes com um CBC possuem um risco aumentado de outras neoplasias relacionadas a RUV. Um paciente com um CBC possui dezessete vezes mais chance de apresentar um novo CBC que a população geral. O mesmo é descrito para o aumento em três vezes do risco para CECp e duas vezes para o melanoma (Flohil et al, 2013; Verkouteren et al, 2017). Este aumento de risco deve servir de alerta aos clínicos e pacientes com CBC, pois uma detecção precoce de um melanoma subsequente, no seguimento destes pacientes, pode ter impacto na mortalidade associada ao melanoma, pela sua detecção precoce. (Flohil et al, 2013)

Além do risco de neoplasias relacionadas ao dano da RUV, diversos estudos (Wehner et al, 2018; Cho et al , 2018; Chen et al, 2008;. Friedman et al, 2000) tem sugerido um risco aumentado de um segundo câncer primário (especialmente mama, pulmão, leucemia e melanoma) nos indivíduos com carcinomas ceratinocíticos, quando comparados com pessoas sem estas neoplasias. Adicionalmente, há evidência crescente que alterações genéticas vistas nestes tumores, incluindo a diminuição do tamanho dos telômeros e defeitos no reparo do

DNA, estão associados a outras doenças como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (Wehner et al, 2018). Desta forma, compreender estes fatores é de extrema importância no contexto de que estas neoplasias podem ser marcadores individuais de fenótipos genéticos relacionados ao câncer e outras doenças (Wehner et al, 2018; Cho et al , 2018).

1.3 FATORES DE RISCO

A exposição à RUV é o principal fator de risco para o CBC (Verkouteren et al, 2017). A incidência de CBC é inversamente e fortemente relacionada com a latitude dos países, combinado com status da pigmentação da pele de seus habitantes (Verkouteren et al, 2017). O CBC, CECp, e melanoma são todos fortemente associados à exposição a RUV. Após estratificar por continente, o risco de um novo carcinoma ceratinocítico é maior na Australia, seguido pela América do Norte e Europa, como esperado com diminuição dos níveis de RUV e em populações predominantemente caucasianas (Flohil et al, 2013). A contribuição da RUV no CBC é maior que no melanoma (Verkouteren et al, 2017).

As principais fontes de exposição a RUV são a partir da exposição solar e de câmaras de bronzeamento (Zhang et al, 2012). Em relação a exposição solar, algumas características são importantes: uma exposição intermitente, recreacional, ocupacional e queimaduras solares na infância são os fatores predominantes de risco. Já a exposição solar crônica cumulativa pode não ter um papel crítico como tem para o CECp. (Cameron et al, 2019a)

Existe uma forte associação dose dependente descrita entre a exposição à câmaras de bronzeamento artificial, proibidas no Brasil, e o desenvolvimento de CBC (Zhang et al, 2012). Esta associação foi mais frequente para pacientes mais jovens, e mais significativa para o desenvolvimento de CBC que outras neoplasias de pele. (Cameron et al, 2019a)

O fenótipo da pele é um importante fator entre a exposição solar e o CBC (Khalesi et al, 2013). Pele clara, cabelos ruivos ou loiros, olhos claros, tendência a formação de efélides e inabilidade de bronzear são fatores de risco independentes para formação do CBC (Verkouteren et al, 2017). A pigmentação da pele é um fator de proteção evidente, exemplificada pela sua baixa incidência em indivíduos negros (Cameron et al, 2019a).

Há evidência substancial da associação da exposição ao arsênico presente na água ou alimentos, inclusive com efeito de dose – resposta, e o desenvolvimento de CBC (Verkouteren et al, 2017; Cameron et al, 2019a)

Além de fatores ambientais, características genéticas também estão associadas ao desenvolvimento de CBC. Assim, diversas síndromes genéticas descritas na Tabela 1.1 são associadas ao aumento das taxas de CBC (Cameron et al, 2019a; NCCN, 1.2020).

Tabela 1.1. Resumo de Síndromes genéticas associadas com risco aumentado de NPNM

Condição	Gene	Função	Padrão de transmissão	Testes comerciais
Sd do nevo basocelular	*PTCH1, PTCH2, SUFU*	Sinalização via Hedgehog	AD	Ambry Genetics, Prevention Genetics, Fulgent Diagnostics, Invitae, Emory Genetics
Sd de Bazex-Dupre-Chrisol	Desconhecido	Reparo de DNA e regulação do ciclo celular	XLD	
Sd Rombo	Desconhecido	Desconhecido	AD	
Xeroderma pigmentoso	*XPA_XPG, XPV*	Reparo por excisão de nucleotídeo	AR	Fulgent Diagnostics, Prevention Genetics
Sd Rothmund-Thompson	*RECQL4 e C16Orf57*	Estabilidade cromossomica, manutenção dos telômeros	AR	Fulgent Diagnostics, Prevention Genetics, Emory Genetics
Sd Werner	*WRN/RECQL2*	Estabilidade cromossômica	AR	Fulgent Diagnostics, Prevention Genetics
Sd Bloom	*BLM/RECQL3*	Estabilidade cromossômica	AR	Centogen AG
Sd Muir-Torre	*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*	Reparo de mal pareamento	AD	Ambry Genetics, Fulgent Disgnostics

AD, autosômico dominante; *AR*, autossômico recessivo; *XLD*, ligado ao X. Adaptado de Cameron et al, 2019a.

Outros fatores clínicos como imunossupressão podem aumentar o risco de CBC (NCCN, 1.2020). Assim, pacientes em vigência de imunossupressão por transplante apresentam risco de desenvolver CBC cinco a dez vezes superior quando comparados a pacientes sem este fator. Além disso, o CBC nestes pacientes ocorre 15 anos antes do que ocorre na população geral (Bichakjian et al, 2016; Cameron et al, 2019a).

1.4 CÉLULA DE ORIGEM E CARCINOGÊNESE

O CBC não possui lesão precursora (Peterson et al, 2015). A célula de origem do carcinoma basocelular foi motivo de debate durante anos, sendo que a evidência atual demonstra que o CBC tem origem em células progenitoras da região interfolicular e do infundíbulo do folículo piloso na epiderme. (Youssef et al, 2010; Peterson et al, 2015; Verkouteren et al, 2017)

Grachtchouk et al. (2011) notaram que tumores em camundongos originados de células do folículo piloso tinham uma apresentação nodular, enquanto tumores associados à origem interfollicular apresentavam um fenótipo superficial, sugerindo que os fenótipos histológicos podem refletir a célula de origem.

A ativação da via de sonic Hedgehog (sHh) é a principal alteração na carcinogênese do CBC (Cameron et al, 2019a; Eberl et al, 2018). A grande maioria dos CBCs esporádicos (cerca de 90%) apresenta ativação constitutiva da via de Hedgehog e a ativação exclusiva desta via é suficiente para a tumorigênese (Bonilla et al, 2016; Dessinioti et al, 2017). O segundo evento mais prevalente na carcinogênese do CBC são alterações no gene *TP53*, presente em cerca de metade dos casos. Em torno de 80% das mutações que ocorrem nas células progenitoras são induzidas por RUV (Verkouteren et al 2017; Cameron et al, 2019a).

A via de Hh é importante no período embrionário, mas geralmente silenciada no adulto. Esta via é ativada nos adultos em situações de reparação tecidual, de músculo, papilas gustativas e bulbo capilar (Verkouteren et al, 2017). Possui papel fundamental na embriogênese da pele, músculo, folículo piloso, papilas gustativas, sistema hematopoiético e tecido neural. Ela regula diferenciação, padrão e proliferação, controla desenvolvimento dos folículos pilosos, glândulas sebáceas e está envolvida na regulação ciclo celular G2/M (Cameron et al, 2019a).

1.5 PROPEDÊUTICA DIAGNÓSTICA

1.5.1. EXAME CLÍNICO

O CBC pode ter diversas apresentações clínicas, com grande variabilidade de agressividade, morfologia e resposta ao tratamento (Bichakjian et al, 2018). Avaliação clínica se inicia com o diagnóstico presuntivo, localização, história pessoal e familiar, avaliação clínica e dermatoscópica. O diagnóstico clínico deve ser rotineiramente confirmado por biópsia (Bichakjian et al, 2018).

Consistente com o principal fator etiológico (RUV), 70% das lesões de CBC ocorrem na face (Bastiaens et al, 1998; Scrivener, 2002). Os pacientes frequentemente se queixam de lesões que crescem e não cicatrizam, e que frequentemente sangram (Cameron et al, 2019a).

Os subtipos clínicos nodular (nCBC), superficial (sCBC), infundibulocístico, fibroepitelial, esclerodermiforme (eCBC) ou desmoplásico e infiltrativo são bem definidos, com características clínicas e histopatológicas estabelecidas, sendo os mais comuns o nCBC, sCBC e esclerodermiforme (Cameron et al, 2019a).

A apresentação clínica do nCBC (Figura 1.1) é a mais comum, compreende 50-80% dos casos, com predileção pela cabeça e pescoço. Esta se apresenta como pápula cor da pele ou eritematosa com brilho perolado e vasos finos bem focados na superfície. As bordas podem ser mais proeminentes e pode haver pigmentação marrom e/ou preta, e/ou ulceração (Cameron et al, 2019a).

Figura 1.1. Imagem representativa de um carcinoma basocelular nodular (Fonte: Cameron et al, 2019a)

As lesões de sCBC são cerca de 10-30% dos tumores, e classicamente se apresentam como mancha ou placa eritematosa bem delimitada e descamativa, mais frequentes no tronco, em pacientes mais jovens e nas mulheres (Cameron et

al, 2019a). Podem apresentar pigmentação e são assintomáticas. Podem ser confundidas com lesões inflamatórias e CECp in situ (Figura 1.2).

Figura 1.2. Imagem representativa de um CBC superficial
(Fonte: Cameron et al, 2019a)

As lesões com padrão eCBC compreendem cerca de 10% das lesões de CBC. São placas com tonalidade cor da pele, atróficas, possuem induração e bordas mal definidas clinicamente. Possuem um comportamento biológico mais agressivo, com destruição local e extensão subclínica, com maiores taxas de recorrência e são mais difíceis de tratar (Figura 1.3).

Figura 1.3. Imagem representativa de um CBC esclerodermiforme
(Fonte: Cameron et al, 2019a)

Outras variantes clínicas menos frequentes são descritas, como a infundibulocistica e a fibroepitelial. O CBC fibroepitelial é uma lesão indolente, que se apresenta como placa séssil cor da pele, por vezes pápula ou nódulo pedunculado com predileção pelo tronco (Cameron et al, 2019a). A variante infundibulocística se apresenta com pápulas peroladas, em idosos e na região da cabeça ou pescoço. A Tabela 1.2 contém um resumo das apresentações clínicas e descrição histopatológica de cada subtipo.

Tabela 1.2. Características clínicas e histopatológicas dos subtipos de carcinoma basocelular.

Subtipo	Características clínicas	Localização preferencial	Características histopatológicas
Nodular (50-80%)	Pápula ou nódulo, brilhante, perolado, com superfície lisa, bordas proeminentes, vasos arboriformes. Podem evoluir e se tornar grandes e ulcerados.	Cabeça e pescoço	Ilhas de tumor basalóide sólido
Superficial (10-30%)	Placa ou mácula bem delimitada, eritematosa com escamas, bordas proeminentes	Tronco	Pequenos brotamentos de células basalóides ao longo da epiderme
Infundibulocístico (incomum)	Pápula cor da pele, perolada, bem defiida	Cabeça e pescoço	São cordões de células basalóides anastomosados, bom definidos com pequenas estruturas císticas que se assemelham a infundíbulo

Tabela 1.2. Características clínicas e histopatológicas dos subtipos de carcinoma basocelular (cont.).

Subtipo	Características clínicas	Localização preferencial	Características histopatológicas
Fibroepitelial (incomum)	Placa séssil ou pápulonódulo pedunculado	Tronco	Células basalóides finas em arranjo reticular, em um estroma frouxo
Esclerodermiforme (<10%)	Placa infiltrada com borda mal definida, superfície brilhante	Cabeça e pescoço	Faixas finas de células basalóides invasivas em um estroma fibrótico
Infiltrativo (<10%)	Placa pouco definida, indurada, lisa ou deprimida com coloração branca, amarela ou rosa clara. Podendo haver crostas, erosão, ulceração, pápulas		Finas faixas com finais angulados com poucos ceratinócitos basalóides em estroma mixóide mucinoso
Micronodular (15%)	Mácula eritematosa ou placa ou pápula		Múltiplos pequenos agregados de células basalóides na derme, com palisada periférica e efeito de retação
Metatípico (<2%)		Cabeça e pescoço	Superfície bem definida de CBC nodular ou superficial sobre porção profunda com aspectos invasivos mistos de CBC e CECp.

Adaptado de Cameron et al, 2019a; Rapini, 2007.

1.5.2 DERMATOSCOPIA

A dermatoscopia é um método de imagem não invasivo utilizado para o diagnóstico de lesões de pele. Utiliza lentes de aumento e luz, polarizada e não polarizada, permitindo a visualização de estruturas não visíveis ao exame clínico. Este método aumenta a acurácia do exame dermatológico (Ramos-e-Silva et al, 2016). A sensibilidade do diagnóstico de CBC pelo exame clínico é cerca de 66,9%, e aumenta para 85% quando se acrescenta a dermatoscopia (Reiter et al, 2018).

Diversos algoritmos foram descritos para o diagnóstico dermatoscópico do CBC, baseados principalmente no achado de estruturas vasculares, os vasos arboriformes (vermelho focados), estruturas pigmentadas, os ninhos ovoides, e a presença de ulceração (Reiter et al, 2018). A ausência de critérios para lesões melanocíticas (rede pigmentada, estrias, glóbulos) é imprescindível para o diagnóstico de CBC (Barcaui et al, 2010).

Estruturas em “dedo de luva”, estruturas em “raio de roda”, rosetas, área branca brilhante e crisálidas também são estruturas presentes nos CBCs. Nenhuma estrutura descrita no CBC é específica de algum subtipo, no entanto algumas estruturas são mais frequentes em determinados subtipos. Por exemplo, em um estudo prospectivo por Reiter et al (2018), o nCBC apresentou áreas sem estruturas em 94% dos tumores avaliados, enquanto 78% dos tumores apresentaram vasos vermelhos atípicos e 69% apresentaram vasos arboriformes. Os sCBC apresentam vasos “em vírgula” em 93% dos casos, e 90% possuíam áreas brancas a avermelhadas sem estruturas. Pequenas ulcerações estão presentes em 79% das lesões de CBC, e apenas metade destas apresenta vasos arboriformes. O achado dermatoscópico de pequenas ulcerações, áreas hipopigmentadas e ninhos ovoides de coloração cinza foram mais encontrados no sCBC que no nCBC, e vasos atípicos, vasos arboriformes, e áreas sem estruturas foram mais encontrados no nCBC.

1.5.3 HISTOPATOLOGIA

Apesar do diagnóstico clínico ser muitas vezes evidente, é necessária a realização de uma biópsia antes de realizar o tratamento (Bichakjian et al, 2018). Esta biópsia pode ser realizada por diferentes técnicas, dentre elas a técnica incisional, que remove parte da lesão, técnica excisional, que remove toda a lesão clinicamente evidente, ou técnica tangencial (“shaving”). Para todas os métodos de biópsia, o tamanho e profundidade devem ser adequados para a avaliação dos

elementos clínicos e histopatológicos necessários para classificação de risco da lesão. (Bichakjian et al, 2018)

A biópsia é essencial para o diagnóstico do CBC pois o diagnóstico clínico não permite definição do subtipo histopatológico (Cameron et al, 2019b). Além disso, cerca de 40% das lesões apresentam mais de um subtipo na mesma biópsia, e o tratamento nestes casos se guia pelo subtipo mais agressivo (Cameron et al, 2019b) . Os subtipos miconodular, metatípico e infiltrativo são descrições eminentemente histopatológicas, sendo difíceis de diferenciar clinicamente, e conferem significados prognósticos e terapêuticos às lesões. A invasão perineural também é um achado microscópico que denota comportamento clínico mais agressivo e deve ser pesquisado no tecido biopsiado (Cameron et al, 2019b; Bichakjian et al, 2018).

Ao exame histopatológico, os achados mais comuns são nódulos ou grupamentos de células basalóides atípicas com paliçada nuclear periférica. Os subtipos histológicos nodular, superficial, esclerodermiforme, metatípico, micronodular estão descritos na Tabela 1.2.

1.6 ESTADIAMENTO

Tendo em vista a baixa incidência de metástases regionais e à distância, o estadiamento padrão TNM (tumor, linfonodos,metástase), e a classificação da AJCC (American Joint Committee on Cancer) são, raramente, aplicados à pacientes com CBC localizado. Exames de imagem, em geral, são utilizados apenas para avaliação da invasão de estruturas adjacentes em CBCs extensos (Bichakjian et al, 2018, Cameron et al, 20129b; NCCN, 1.2020).

A classificação clínica mais relevante para a doença localizada é o baixo ou alto risco de recorrência. A ferramenta mais útil, baseada na literatura atual é a estratificação do NCCN (National Comprehensive Cancer Network), que utiliza dados clínicos e histopatológicos para classificação. As recomendações do tratamento são baseadas nesta estratificação (Tabela 1.3).

Tabela 1.3. Fatores de risco para recorrência do carcinoma basocelular

Aspectos clínicos	alto risco	baixo risco
Localização/tamanho	H[a] qualquer tamanho M[b] ≥ 1cm L[c] ≥ 2cm	M <1 cm L < 2cm
Bordas	Pouco definidas	Definidas
Primária x recorrente	Recorrente	Primária
Imunossupressão	Presente	Ausente
Radioterapia prévia[f]	Presente	Ausente
Subtipo histopatológico	Alto risco [d]	Baixo risco[e]
Envolvimento perineural	Presente	Ausente

a: Área H (alto risco de recorrência): área da máscara no rosto (porção central da face), pálpebras, sobrancelhas, periorbital, nariz, lábios, queixo, mandíbula, preauricular, retroauricular, região temporal, orelhas, mãos, pés, genitália
b:Área M (risco intermediário): bochechas, fronte, couro cabeludo, pescoço e pré tibial
c:Área L (baixo risco): tronco e extremidades (excluindo mãos, pés, genitália, pré tibial, unhas e tornozelos) (Figura 1.4).
d:esclerodermiforme, metatípico, infiltrativo, micronodular, em qualquer porção do tumor
e:nodular, superficial, infundibulocístico, fibroepitelial
f: no local do tumor
Adaptado de Cameron, 2019b; NCCN, 1.2020

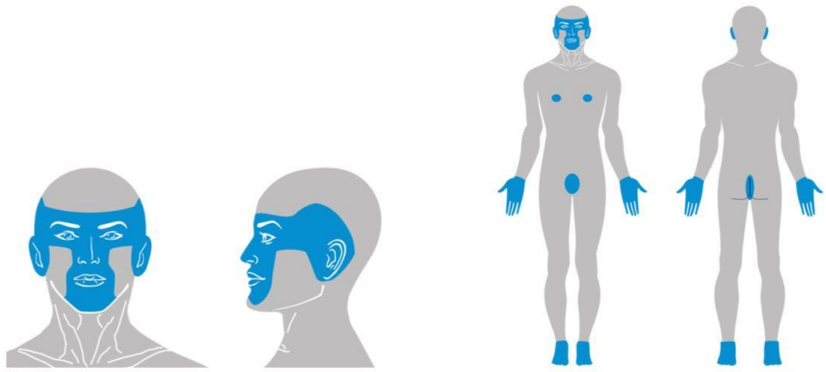

Figura 1.4. Áreas de alto risco de recidiva (azul).
(Fonte: Connolly et al., 2012)

1.7 TRATAMENTO

O principal objetivo do tratamento do CBC é a remoção, ou a destruição completa do tumor primário, com preservação do tecido saudável ao redor (Peris et al, 2019). O tratamento cirúrgico é o mais efetivo e permite a avaliação das margens (Bichakjianet al, 2018).

A excisão cirúrgica simples com avaliação da margem no pós-operatório é a modalidade de escolha para lesões classificadas como tendo um baixo risco de recorrência menores de dois centímetros (NCCN, 1.2020). Esta técnica possibilita, nestes casos, um seguimento livre de doença em 5 anos de 98% para o CBC. (NCCN, 1.2020) Nestas lesões, com baixo risco de recorrência e menores de 2 centímetros, bem delimitadas, é recomendada uma margem de quatro milímetros a partir da borda externa da lesão, visualizada clinicamente ou delimitada pela dermatoscopia. Esta margem permite a retirada de todo tumor em 95% das lesões (Wolf, 1987). O fechamento cirúrgico deve ser realizado de forma simples, linear, sem distorções das estruturas adjacentes, por enxerto ou por cicatrização por segunda intenção. Caso seja necessário rearranjo da anatomia para o fechamento, o controle das margens laterais e profundas deve ser realizado antes do fechamento. (Cameron et al, 2019b)

As lesões que apresentam qualquer característica de alto risco devem ser tratadas cirurgicamente e com avaliação completa das margens durante o procedimento (NCCN, 1.2020). A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) é uma técnica que permite a avaliação completa das margens, que possui taxas de recorrência em cinco anos para tumores primários e recorrentes de 1% e 5,6%, respectivamente, comparadas com 10,1% e 17,4% nas cirurgias com controle de margem no pós-operatório (Rowe, 1989).

A excisão cirúrgica simples com avaliação completa das margens por congelação durante o procedimento cirúrgico e cirurgia com controle de margens no pós-operatório com fechamento em segundo tempo (após avaliação das margens) são técnicas que podem ser utilizadas nas lesões de alto risco (NCCN, 1.2020). É necessária excisão destas lesões por estas técnicas com uma margem maior que a recomendada para tumores com baixo risco de recorrência, mas não há na literatura uma recomendação específica do tamanho desta margem. O fechamento deve ser linear ou em segundo tempo, após avaliação das margens (NCCN 1.2020).

Apenas em pacientes com tumores menores que dois centímetros com características de baixo risco de recorrência e com subtipo sCBC, quando a cirurgia

e radioterapia não forem possíveis, podem ser tratadas com terapias tópicas ou criocirurgia, com taxas de cura inferiores aos tratamentos cirúrgicos (Cameron et al, 2019b). A curetagem e eletrocoagulação também podem ser realizadas para o tratamento de lesões com critérios de baixo risco de recorrência (NCCN1.2020).

A radioterapia é recomendada como terapia de primeira linha para pacientes com sCBC que por questões clínicas, preferência do paciente, ou considerações sobre função e estética das áreas afetadas, não são candidatos a cirurgia (Cameron et al, 2019b). Geralmente a radioterapia é reservada para pacientes com mais de 60 anos de idade pelo risco de sequelas a longo prazo por esta modalidade terapêutica (Cameron et al, 2019b).

1.8 RECIDIVA

A definição de recidiva local é variável e não é padronizada na literatura (Wysong et al, 2019). O diagnóstico de uma recidiva é de extrema importância pelo potencial que estas lesões apresentam de invasão e destruição local, e pelo potencial de promover metástases locais e à distância (Wysong et al, 2019). Desta forma, a criação de uma definição universal e objetiva promoverá a mais adequada identificação, supervisionamento e tratamento apropriados destes pacientes (Wysong et al, 2019).

A discriminação entre falha no tratamento do tumor inicial e a recidiva local é crucial no acompanhamento dos pacientes após o tratamento do CBC. Esta diferenciação possui implicações prognósticas importantes, e muda a conduta terapêutica (Bichakjian et al, 2018). As taxas de recorrência são maiores com a criocirurgia e terapias tópicas que a cirurgia, e estas somente devem ser comparadas com a cirurgia quando permitirem a resolução completa da lesão (NCCN 1.2020).

Em tumores com a abordagem cirúrgica, a análise histopatológica permite a avaliação da resolução completa da lesão, e tumores com margem comprometidas devem ser reabordados (Telfer, 2008).

A American College of Mohs Surgery Registry and Outcomes Committee é a entidade com a definição de recorrência mais utilizada atualmente (Wysong et al, 2019). Esta classificação define recorrência local como tumor de histologia comparável, em contiguidade com a cicatriz cirúrgica após o tratamento anterior, e/ou que surge na área do tumor tratado previamente. Histologia comparável significa mesmo tipo de tumor, embora o subtipo possa variar, e considera tumores

com margem acometida previamente como tumor persistente e não recidiva local (Wyson et al, 2019).

O tumor tem que ter sido submetido a terapia curativa com margens livres para ser considerado como recidiva local. Os tumores removidos que deixam margens acometidas possuem maiores taxas de recidiva, e são considerados atualmente como inadequadamente tratados, e não recidivas verdadeiras (Telfer et al, 2008).

Embora a ocorrência de metástases no CBC seja mínima; as recidivas são, por outro lado, muito frequentes (Demirseren et al, 2014). A taxa de recorrência aumenta aproximadamente 7% para cada milimetro de diâmetro do tumor. (Helsing et al, 2004)

Em relação às lesões tratadas cirurgicamente, a taxa de recorrência é de 4 a 10% para tumores primários e entre 12 e 17% para tumores recidivados, dependendo da técnica cirúrgica empregada. (Demirseren et al, 2014; Codazzi et al, 2014).

Além de frequentes, as lesões recorrentes de CBC tendem a ser biologicamente mais agressivas do que lesões primárias (Boulinguez et al, 2004). Cerca de 20% dos tumores primários com subtipos histológicos não agressivos, e 31% dos tumores histologicamente agressivos, apresentam componentes de maior agressividade na recorrência (Boulinguez et al, 2004). Desta forma, pode produzir destruição substancial, e por vezes subclínica. Múltiplas recorrências são fatores de risco para metástases (Boeta-Angels et al, 1989)

A taxa de recorrência do CBC é maior nos primeiros cinco anos após o tratamento, havendo relatos de recidiva em até 10 anos. Há relatos de recorrências com períodos de seis meses até 10 anos na literatura (Rowe, 1989). Cerca de um terço das recidivas ocorrem no primeiro ano após o tratamento da lesão primária. Metade das recorrências ocorrem nos primeiros 2 anos após o tratamento, dois terços surgem nos primeiros 3 anos e 18% surgem entre cinco e dez anos após a retirada do tumor primário (Flohil et al, 2011). Estes resultados se mantiveram para todas as modalidades de tratamento pesquisadas (excisão cirúrgica, radioterapia, criocirurgia, curetagem e eletrocoagulação, CMM). Desta forma, 82% das recorrências ocorre nos primeiros 5 anos de seguimento e 18% ocorrem entre 6 e 10 anos (Rowe, 1989).

1.9. PROGNÓSTICO

O CBC é um tumor indolente que progride localmente, com alta prevalência, incidência e morbidade (Verkuteren et al, 2017). O CBC localizado possui um bom prognóstico. Eisemann et al (2016) reportaram na Alemanha uma sobrevida absoluta em 5 anos de 87, 1% para o CBC. A mortalidade do NPNM na Inglaterra no período de 2015-2017 foi menos de 1% das mortalidades por câncer (Cancer Research UK, 2019).

Porém, uma pequena parcela dos pacientes evolui com lesão localmente avançada ou metastática (Cameron et al, 2019a). Metástases são extremamente incomuns (0,0028-0,005% dos tumores), e 70% se dão por via linfática. Os locais mais comuns de metástase são os linfonodos, pulmões, ossos, pele e fígado. (Cameron et al, 2019a; NCCN 1.2020). As lesões que promovem metástase são, em geral, tumores com invasão profunda ou com área maior de 10 $cm^{2.}$ Estas lesões foram negligenciadas por anos e desenvolvem múltiplos padrões histológicos (Cameron et al, 2019b). O CBC metastático tem prognóstico ruim, com uma sobrevida média após o diagnóstico da metástase de 10 meses (Wysong, 2013). Pele clara, imunossupressão, invasão perineural e vascular, radioterapia prévia no local e múltiplas recorrências são fatores de risco para ocorrência de metástases (Metha et al, 2012).

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICATIVA

O CBC é uma neoplasia extremamente incidente e prevalente associada a alta morbidade e custos ao sistema público e privado de saúde. A elevada frequência do CBC e o aumento progressivo de sua incidência no mundo apontam para uma necessidade de dados nacionais a respeito destes pacientes.

A avaliação das características demográficas, clínicas e histopatológicas de uma população com diagnóstico de CBC em uma unidade de referência permite a identificação de elementos que podem auxiliar o planejamento de medidas no cuidado destes pacientes, como auxiliar na definição de condutas e na definição do período de seguimento, baseados não em *guidelines* internacionais mas em características dos nossos pacientes.

Levantar informações sobre o impacto desta neoplasia, principalmente nos casos de comportamento invasivo e recidivas, permite o planejamento de ações e adoção de medidas preventivas nas populações susceptíveis.

Além disso, dados na literatura indicam que os pacientes com este tipo de câncer apresentam múltiplos tumores, e há indícios de serem indicadores de outras doenças e neoplasias. Até o momento não havia dados descritivos desta população no INCA, relacionando o número de lesões de CBC, subtipos, descrição dos procedimentos para tratamento, avaliação do percentual de recidivas, avaliação de outros tumores primários.

A obtenção destas informações pode permitir a diminuição da morbidade e gastos do sistema de saúde pelo reconhecimento e tratamento precoces destes tumores.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1. OBJETIVO GERAL:

Avaliar uma população com diagnóstico de CBC em uma unidade de referência em câncer na cidade do Rio de Janeiro.

2.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever as características demográficas desta população.
- Descrever os aspectos clínicos das lesões.

- Descrever o número de lesões de CBC por pacientes no ano de 2012 e durante o seguimento.
- Descrever os aspectos histológicos das lesões.
- Descrever as modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento das lesões.
- Avaliar o percentual de lesões índice que evoluíram com recidiva.
- Avaliar e descrever a presença de segundo tumor primário.

3. METODOLOGIA

Trata-se de estudo observacional do tipo coorte com coleta de dados retrospectiva. Os dados foram provenientes do banco de dados fornecido pelo Departamento de Anatomia Patológica do Instituto Nacional do Câncer (DIPAT-INCA). Foram incluídos casos diagnosticados com câncer de pele (C44.0, C44.1, C44.2, C44.3, C44.4, C44.5, C44.6, C44.7, C44.8, C44.9, C00-C06, C09-C10, C12-C13, C14 e C32), com morfologia de carcinoma basocelular (8090/3, 8091/3, 8092/3, 8093/3, 8094/3, 8095/3, 8097/3, 8098/3), registrados de janeiro a dezembro de 2012 por ordem cronológica da data do laudo, com lesão primária de CBC, e que a remoção do tumor foi realizada no INCA. O número de pacientes foi determinado a partir do cálculo amostral para a detecção de recidivas, que é um dos objetivos específicos da dissertação. Assim, o cálculo amostral teve como base a frequência de recidiva de 7%, com precisão absoluta de 3%, e nível de significância de 5%, e seria necessária inclusão de 278 indivíduos, para aferir com segurança o desfecho recidiva nesta população. Considerando uma perda de 10% na coleta dos dados, foram elegíveis 305 pacientes.

Os casos com idade menor que 18 anos ou maior que 100 anos, e casos com diagnóstico de síndromes genéticas associadas ao CBC foram excluídos. Também foram excluídos pacientes cujo prontuário físico não estava disponível nos sistemas de arquivo do INCA para a coleta dos dados.

A coleta dos dados foi feita por meio de uma ficha (ANEXO 1). Foram obtidas variáveis demográficas, clínicas, histopatológicas, terapêuticas e do seguimento destes pacientes. As datas da matrícula, do último seguimento na unidade, da consulta, do procedimento para retirada do tumor e a data dos laudos histopatológicos foram obtidas. Foi realizado o registro das informações presentes em todos os laudos histopatológicos emitidos pelo DIPAT disponíveis nos prontuários físicos e eletrônico destes pacientes. Desta forma, foram coletadas as informações a respeito do diagnóstico de outros CBCs e de outras neoplasias durante o acompanhamento no INCA. Os dados clínicos, clínica de origem e informações do seguimento foram coletados para todas as lesões de CBC apresentadas por estes pacientes em 2012. Entretanto, a descrição detalhada destes dados foi referente a primeira lesão diagnosticada em 2012.

A avaliação dos prontuários foi realizada de janeiro a abril de 2019, após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa-INCA (CAAE: 98751318.4.0000.5274) em novembro de 2018, visando um seguimento de 5 anos ou mais a partir da lesão de 2012. Nos casos em que a primeira lesão diagnosticada em 2012 era recidiva de uma lesão anterior, este primeiro laudo foi excluído; entretanto, se houvesse outro laudo de CBC diagnosticado no ano de 2012, esta segunda lesão, de acordo com a ordem cronológica dos laudos, foi considerada como a lesão índice.

O número total de lesões de CBC por paciente foi contabilizado excluindo-se as biópsias incisionais. Só foram coletados dados de pacientes com biópsia incisional nos casos em que estes foram submetidos a exérese total da lesão em questão. Dados a respeito do seguimento, recidiva, metástases e óbito por CBC também foram coletados.

O critério para diagnóstico de recidiva utilizado foi a presença de tumores de histologia semelhante, e mesma localização anatômica, descritos no laudo do DIPAT-INCA. Também foram consideradas recidivas casos em que havia suspeita de recidiva registrada no prontuário, em que esta suspeita foi confirmada. E a consideração de recidiva se deu independente do relato de comprometimento das margens no tumor primário.

As variáveis clínicas coletadas foram a respeito do histórico do paciente, a história pessoal de comorbidades, imunossupressão, radioterapia na região do tumor, suspeita clínica de outras lesões de câncer de pele no momento do diagnóstico ou exérese da lesão índice. A história familiar de câncer de pele, dados da evolução da lesão, tempo de aparecimento, tamanho clínico, localização, se houve suspeita clínica de CBC e diagnósticos diferenciais quando citados também foram registrados.

Dados referentes ao procedimento para destruição ou exérese foram coletados, a ocorrência e número de complicações. Foi investigado o papel do setor de Dermatologia no diagnóstico, tratamento e seguimento destes pacientes.

A respeito dos dados obtidos através do laudo histopatológico, dentre eles, a localização foi comparada com a descrição clínica para obtenção dos dados clínicos. Esta variável foi posteriormente classificada como áreas de alto risco, risco intermediário e baixo risco de recidiva, de acordo com os critérios do NCCN (NCCN, 1.2020), conforme discutido na introdução, vide Tabela 1.3. Os subtipos histológicos do CBC, quando descritos, foram classificados em nodular, superficial, esclerodermiforme e micronodular; quando a informação descrita era diferente

destes quatro subtipos, foram classificadas como outros. A descrição do subtipo “sólido”, após conferência com dermatopatologista, foi considerada como nodular, e resultados por citologia não foram considerados como diagnósticos. A presença de mais de um subtipo em uma mesma biópsia também foi investigada.

O tamanho da peça cirúrgica e da lesão foram obtidos. Dados sobre avaliação histopatológica, se a verificação das margens ocorreu por congelação durante o ato operatório, ou, se a avaliação histopatológica foi realizada em um segundo momento após o fechamento da ferida operatória, foram investigados. Além disso foi investigado o número de congelações para obtenção de margens livres de uma mesma lesão. A descrição da margem final, quando relatada, se estava livre de neoplasia, comprometida ou exígua, e o tamanho desta, também foram obtidos. As características ulceração, envolvimento perineural e aspecto infiltrativo também foram investigadas. A ocorrência de recidiva foi sinalizada, assim como data do laudo da recidiva, e subtipo histopatológico desta, quando descrito.

Os dados referentes a outros tumores diagnosticados no INCA durante o período de seguimento foram coletados em ficha anexa, que incluiu dados como data do laudo, diagnóstico, subtipo, localização, se foi realizada congelação e o status do comprometimento das margens na análise histopatológica final da peça cirúrgica. Foram sinalizados dados a respeito de recidivas destas lesões com data do laudo.

Para a análise dados foi utilizado o programa estatístico SPSS versão 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences). A análise descritiva da população utilizando medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas, e determinação de distribuição de frequência para as variáveis categóricas, qui quadrado e Mann- Whitney considerando significante o valor de $p<0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 POPULAÇÃO INVESTIGADA

Inicialmente foram incluídos 305 pacientes atendidos por ordem cronológica em 2012 (de um total de 964 pacientes atendidos neste ano com o diagnóstico de CBC). Destes, 98 foram excluídos devidos aos critérios mostrados na Figura 4.1. Importante ressaltar que a principal razão de exclusão (65 pacientes ou 66% dos excluídos) foi devido a lesão de 2012 ser uma recidiva, ao invés de uma lesão primaria. Assim, restaram 207 pacientes no estudo que atendiam todos os critérios de inclusão. Destes, 71 (34%) tiveram seguimento por pelo menos 5 anos, sendo que 10% apresentaram recidivas destas lesões. A maior perda de seguimento ocorre após o primeiro ano, com 72 pacientes deixando de ser acompanhados (Figura 4.2).

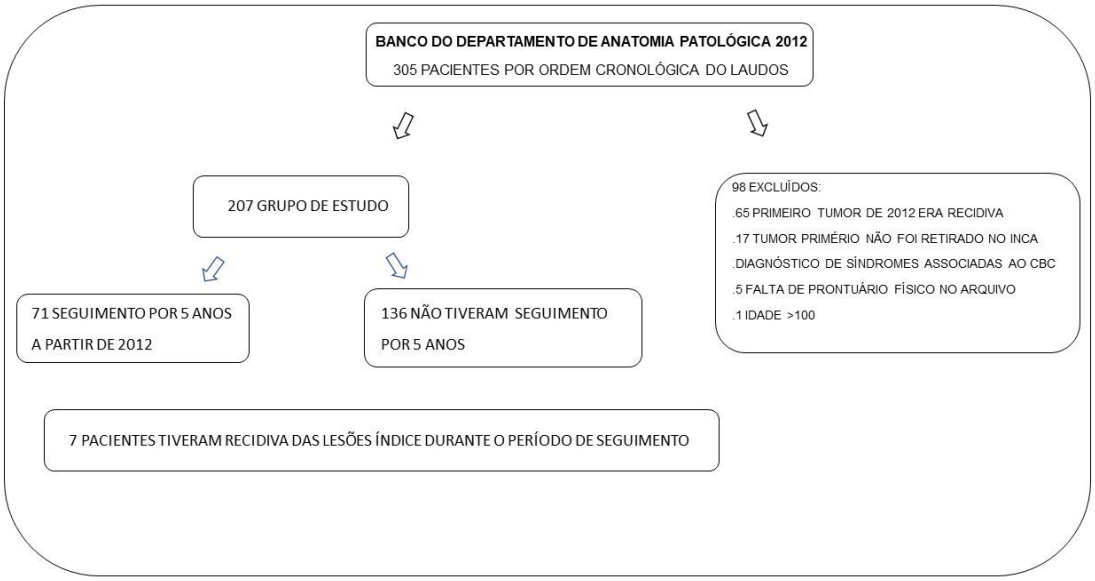

Figura 4.1. Fluxograma da seleção de pacientes do estudo.

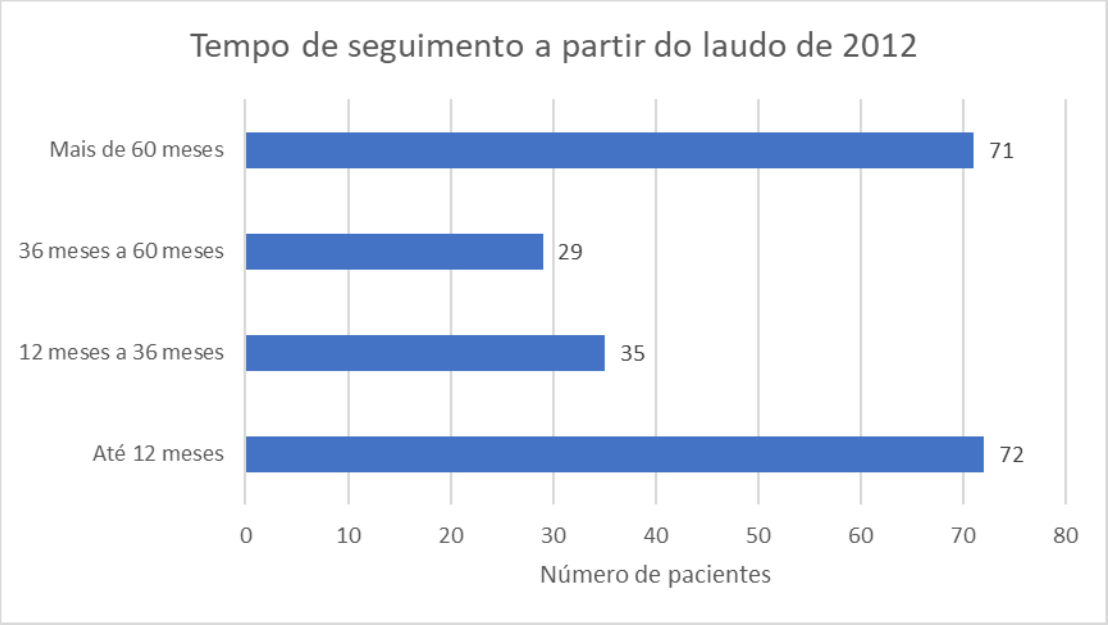

Figura 4.2. Número de pacientes seguidos a partir do laudo da lesão inicial de acordo com os diferentes intervalos de tempo.

A Tabela 4.1 contém as variáveis demográficas dos pacientes incluídos neste estudo, que inclui 116 homens (56 %) e 91 mulheres (44 %), com idade média de 69,31 anos (+/- 13,4), sendo 51,7% dos pacientes com 70 anos ou mais. A maioria dos pacientes do grupo de estudo apresenta cor de pele branca (191 pacientes ou 92,3%), enquanto 195 (94,7%) são brasileiros. Dentre os estrangeiros, nove são nascidos em Portugal, um na Espanha e um na Venezuela.

A região sudeste é o principal local de origem destes pacientes (162 pacientes ou 83,6%), sendo que 142 (87,6%) destes eram naturais do Estado do Rio de Janeiro. Cento e vinte e sete pacientes (61,4%) possuíam companheiro(a) estável. Em relação a escolaridade, 119 (57,4%) pacientes possuíam menos de oito anos de escolaridade, sendo que 27 (13%) não possuíam nenhuma escolaridade.

Tabela 4.1. Análise descritiva das variáveis demográficas dos pacientes do estudo.

Variáveis	N	(%)
Sexo		
Feminino	91	(44,0)
Masculino	116	(56,0)
Idade média (±DP)	69,31	±13,4
Idade		
<70 anos	100	(48,3)
70+ anos	107	(51,7)
Nacionalidade		
Brasil	195	(94,7)
Outro	11	(5,3)
Naturalidade		
Sudeste	163	(83,6)
Sul	3	(1,5)
Nordeste	25	(12,8)
Norte	4	(2,0)
Cor da pele		
Branca	191	(92,3)
Preta	3	(1,4)
Parda	13	(6,3)
Estado civil		
Solteiro	32	(15,5)
Casado	114	(55,1)
viúvo (a)	35	(16,9)
separado judicialmente	13	(6,3)
União consensual	13	(6,3)
Escolaridade		
Nenhuma	27	(13,0)
fundamental incompleto	92	(44,4)
fundamental completo	28	(13,5)
nível médio	43	(20,8)
superior incompleto	3	(1,4)
superior completo	14	(6,8)

*A não totalidade dos dados corresponde a perda de informação.
*O percentual de todas as variáveis foi calculado a partir dos dados válidos.

Em relação à primeira lesão excisada em 2012, a Tabela 4.2 apresenta os dados clínicos referentes a estas lesões e a estes pacientes. A maioria, 154

pacientes (75,5%), apresentava a lesão na cabeça ou pescoço, e, em 125 (61,7%) eram em áreas de alto risco de recorrência, de acordo com a classificação do NCCN, conforme discutido na introdução (Tabela1.3).

Em 90 pacientes havia descrição de história clínica no prontuário em que foi possível obter dados a respeito de comorbidades. Destes, quatro pacientes apresentavam relato de imunossupressão, 52 pacientes (57,8%) tinham relato de doença cardiovascular. Em 87 (42%) pacientes havia relato de história familiar, e em sete pacientes foi descrita a história familiar positiva para câncer de pele.

Tabela 4.2. Análise descritiva das variáveis clínicas da primeira lesão de 2012 e dos pacientes do estudo

Variáveis	**N**	**(%)**
Topografia		
Tronco e membros	47	(23,0)
Cabeça e pescoço	154	(75,5)
Outros	2	(1,0)
Pele não especificado	1	(0,5)
Local por risco de recidiva		
Área H	125	(61,6)
Área M	31	(15,3)
Área L	47	(23,2)
História familiar de câncer de pele		
Sim	7	(8,0)
Não	80	(92,0)
Comorbidades		
Sim	90	(69,8)
Não	39	(30,2)
Imunossupressão		
Sim	4	(2,7)
Não	142	(97,3)

*A não totalidade dos dados corresponde a perda de informação.

*O percentual de todas as variáveis foi calculado a partir dos dados válidos.

A Tabela 4.3 mostra os dados referentes ao tratamento da primeira lesão apresentada por estes pacientes em 2012. Duzentos e cinco pacientes (99%) foram submetidos a excisão cirúrgica destas lesões, enquanto dois pacientes foram submetidos a curetagem e eletrocoagulação. Em relação ao local de atendimento, 54 pacientes (26,5% do total) tiveram o primeiro atendimento na Dermatologia,

sendo que 33 (61,1%) destes tiveram o procedimento para remoção realizados pelo setor.

Em 31,4 % dos pacientes foi realizada congelação na sala durante o procedimento cirúrgico para controle das margens, sendo que nestes 70,8 % obtiveram margens livres após uma congelação. Margens sem comprometimento foram obtidas em 88,3% dos pacientes.

Seis pacientes apresentaram complicações após o procedimento cirúrgico e um paciente evoluiu com óbito decorrente de complicações após o tratamento cirúrgico do CBC.

Tabela 4.3. Análise descritiva das variáveis relacionadas ao tratamento da primeira lesão de 2012

Variáveis	**N**	**(%)**
Exérese por cirurgia		
Sim	205	(99,0)
Não	2	(1,0)
Congelação na sala		
Sim	65	(31,4)
Não	142	(68,6)
Número de congelações		
1 congelação	46	(70,8)
>1 congelação	19	(29,2)
Margem final comprometida**		
Sim	23	(11,7)
Não	173	(88,3)
Houve complicação		
Sim	6	(3,3)
Não	178	(96,7)
Setor do 1º atendimento		
Dermatologia	54	(26,5)
Outro	150	(73,5)
Setor que realizou o procedimento		
Dermatologia	33	(17,9)
Outro	151	(82,1)

*a não totalidade dos dados corresponde a perda de informação
**considerando apenas os pacientes submetidos a cirurgia

O subtipo nodular foi o mais frequentemente descrito, em 45,6% dos 103 pacientes em que havia descrição de subtipo no laudo histopatológico, conforme

descrito na Tabela 4.4 que contém as informações contidas nos laudos histopatológicos destas primeiras lesões excisadas em 2012.

Em 15 pacientes (14,5%) foi descrito mais de um subtipo na mesma biópsia. Ulceração foi vista em 25,6% das biópsias, e destas, dez (4,8%) apresentavam infiltração da derme e outros tecidos, e em duas (1%) foi descrita invasão perineural.

Tabela 4.4. Análise descritiva das variáveis histopatológicas do primeiro CBC de 2012

Variáveis	**N**	**(%)**
Subtipo histopatológico		
Nodular	47	(45,6)
Superficial	19	(18,5)
Esclerodermiforme	20	(19,4)
Outro	16	(15,5)
Mais de um subtipo histológico na mesma biópsia		
Sim	15	(14,5)
Não	88	(85,4)
Ulceração		
Sim	53	(25,6)
Não	154	(74,4)
Envolvimento perineural		
Sim	2	(1,0)
Não	205	(99,0)
Invasivo		
Sim	10	(4,8)
Não	197	(95,2)

*A não totalidade dos dados corresponde a perda de informação.
*O percentual de todas as variáveis foi calculado a partir dos dados válidos.

Cinco pacientes (2,4%) apresentaram metástases locais (linfonodos e parótida), e 57,7% dos pacientes apresentava outra lesão suspeita de câncer de pele no momento do tratamento da primeira lesão (Tabela 4.5). Durante o período de seguimento, 7 pacientes apresentaram recidiva da lesão índice e serão analisados em capítulo específico dos resultados (4.2).

Tabela 4.5. Análises descritivas de outras variáveis clínicas

Variáveis	N	(%)
Outras lesões suspeitas de câncer de pele		
Sim	97	(57,7)
Não	71	(42,3)
Metástase por CBC		
Sim	5	(2,5)
Não	198	(97,5)
Óbito por CBC		
Sim	1	(0,9)
Não	108	(99,1)
Recidiva		
Sim	7	(3,4)
Não	200	(96,6)

*A não totalidade dos dados corresponde a perda de informação.
*O percentual de todas as variáveis foi calculado a partir dos dados válidos.

Dos 207 pacientes, 110 pacientes apresentaram 404 lesões de CBC subsequentes, além das 207 iniciais, durante o período de seguimento (janeiro 2012 a abril de 2019), conforme descrito na tabela 4.6, totalizando 611 lesões de CBC no período.

Tabela 4.6 – Análise descritiva das variáveis de outras lesões no período de 2012 a 2019

Variáveis	N	(%)
Mais de um CBC em 2012		
Sim	71	(34,2)
Não	136	(65,7)
Mais de um CBC durante o seguimento até 2019		
Sim	110	(53,1)
Não	97	(46,9)
≥6 CBCs durante o seguimento até 2019		
Sim	35	(16,9)
Não	172	(83,1)
Outras neoplasias durante o seguimento até 2019		
Sim	46	(22,2)
Não	161	(77,8)

.

Setenta e um pacientes (34,3%) apresentaram uma segunda lesão de CBC diagnosticada ainda em 2012. Um paciente apresentou 10 lesões de CBC

diagnosticadas no ano de 2012 (Figura 4.3). A Tabela 4.7 mostra o tempo decorrido entre o laudo do primeiro CBC de 2012 e os subsequentes.

Figura 4.3. Número de pacientes apresentando diferentes números de lesões de CBC no ano de 2012.

Tabela 4.7 - Tempo decorrido entre primeiro CBC de 2012 e lesões subsequentes.

Ano	N de Pacientes com CBC subsequente (n=111)[a]	N CBC subsequentes (n=404)
0-0,5[b]	66 (59,5%)	118 (29,2%)
0,5-1,0	20 (18,0%)	32 (7,9%)
1 – 2	33 (29,75)	55 (13,6%)
2 - 3	25 (22,5%)	38 (9,4%)
3 - 4	23 (20,7%)	51 (12,6%)
4 - 5	23 (20,7%)	50 (12,4%)
5 - 6	19 (17,1%)	33 (8,2%)
≥ 6[c]	14 (12,6%)	27 (6,7%)

a: Pacientes podem ser contados mais de uma vez, quando tiverem CBCs adicionais espalhados em anos seguintes
b.: CBCs com diagnóstico até 6 meses após o CBC inicial foram considerados como tumores adicionais na data inicial
c: Acompanhamento até a data de coleta dos dados, não totalizando todos os pacientes

Das 404 lesões subsequentes, 344 lesões (85%) tiveram esta ocorrência dentro dos primeiros 5 anos. As Figuras 4.4 e 4.5 ilustram o intervalo de tempo entre a primeira lesão de 2012 e as subsequentes, por número de pacientes e por número de lesões em cada intervalo, respectivamente.

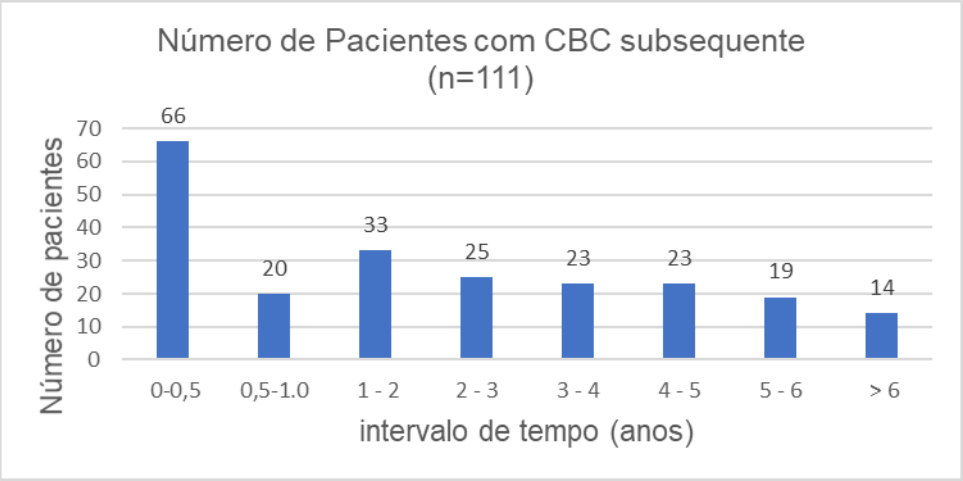

Figura 4.4. Número de pacientes com CBCs subsequentes por intervalo de tempo decorrido entre o primeiro CBC de 2012 e os demais CBCs.

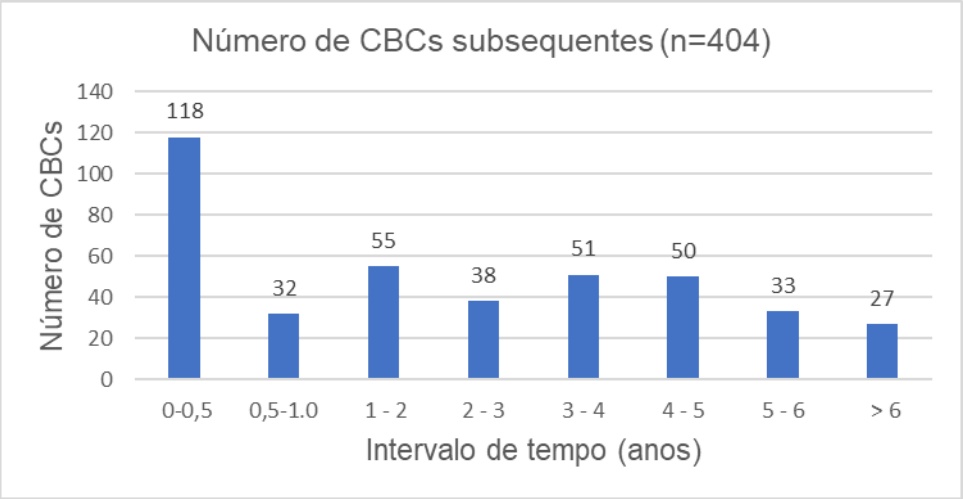

Figura 4.5. Número de CBC subsequentes por intervalo de tempo decorrido entre o primeiro CBC de 2012 e os demais CBCs.

Em 35 pacientes (16,9%) foram diagnosticados mais de seis CBCs no período de seguimento, e 46 pacientes (22,2%) apresentaram outras neoplasias no período, conforme a Tabela 4.6. Dentre as neoplasias malignas apresentadas por estes pacientes as mais frequentes foram de pele, CECp (79,2%) e melanoma (6,9%). A tabela 4.9 enumera a quantidade e o percentual de outras neoplasias apresentadas por estes pacientes. Houve associação entre o número de seis ou mais neoplasias de pele e outro tumor primário nestes pacientes, conforme demonstra a Tabela 4.8.

Tabela 4.8. Outras neoplasias apresentadas pelos pacientes do estudo de 2012 a 2019.

Tipo	Localização	Qtd	(%)
Adenocarcinoma	Próstata	1	1,4
	Cólon	1	1,4
Melanoma		5	6,9
CEC	Pele	57	79,1
	Epiglote	1	1,4
Carcinoma	Mama	3	4,2
	Células sebáceas	2	2,8
Tumor carcinóide	Pulmão	1	1,4
Fibrohistiocitoma maligno	Membro superior esquerdo	1	1,4
TOTAL		**72**	100

Tabela 4.9. Número de pacientes com seis ou mais CBCs e número de pacientes com outras neoplasias

	Outras neoplasias		p valor
	sim	**não**	
6 ou mais CBCs			
sim	15 (32,6)	21 (13,1)	< 0,05
não	31 (67,4)	139 (86.9)	

Em 113 pacientes (54,6%), o primeiro CBC de 2012 foi o primeiro CBC diagnosticado na unidade, os demais 94 pacientes (45,4%) já possuíam laudos de CBCs anteriores.

4.2 ANÁLISE DESCRITIVA DOS PACIENTES COM RECIDIVA DA LESÃO DE 2012

Dentre os pacientes que tiveram laudo de carcinoma basocelular em 2012, cuja remoção do tumor foi realizada no INCA, sete (3,4%) evoluíram com recidiva durante o período de seguimento de 2012 a 2019.

Quatro pacientes tiveram menos de cinco anos de acompanhamento, e três foram seguidos por mais de cinco anos, sendo dois com mais de seis anos.

Um dos pacientes apresentou duas recidivas da mesma lesão, apesar de margens livres nas duas ocasiões, uma em 2013 e outra em 2017.

Os pacientes que evoluíram com a primeira lesão de 2012 recidivada no período de seguimento, eram todos eram brancos, brasileiros, sendo 71% naturais da região Sul e Sudeste, um do Norte e um do Nordeste. A grande maioria (71,4%) tinha mais de 8 anos de escolaridade, e 4 pacientes (57,1%) não possuíam companheiro estável, segundo mostra a Tabela 4.10.

A Tabela 4.11 mostra que dentre os sete pacientes com recidiva das lesões, seis apresentavam lesão na cabeça e pescoço (85,7%), sendo 5 (71%) na área de alto risco de recidiva.

Havia relato de história familiar de câncer de pele em 4 pacientes (80%) e apenas 1 paciente (25%) apresentava comorbidade. Nenhum paciente apresentava história de imunossupressão. Em 42,9% havia outras lesões suspeitas de neoplasia de pele no momento da retirada do tumor.

Tabela 4.10. Análise descritiva das variáveis demográficas dos pacientes que evoluíram com recidiva de CBC.

Características	**N**	**(%)**
Idade		
<70 anos	4	(57,1)
70+ anos	3	(42,9)
Sexo		
Feminino	2	(28,6)
Masculino	5	(71,4)
Região de procedência		
S e SE	5	(71,4)
N e NE	2	(28,6)
Cor da pele		
Branco	7	(100)
Estado civil		
com companheiro	3	(42,9)
sem companheiro	4	(57,1)
Escolaridade		
<=8 anos	2	(28,6)
>8 anos	5	(71,4)

Tabela 4.11. Análise descritiva das variáveis clínicas das lesões que evoluíram com recidiva e dos pacientes com recidiva de CBC

Características	N	%
Topografia		
tronco e membros	1	(14,3)
cabeça e pescoço	6	(85,7)
Local por risco de recidiva		
Área H	5	(71,4)
Área M	1	(14,3)
Área L	1	(14,3)
História familiar de câncer de pele		
Sim	1	(20)
Não	4	(80)
Comorbidades		
Sim	1	(25)
Não	3	(75)
Relato de imunossupressão		
Sim	_	_
Não	7	(100)
Outras lesões suspeitas de câncer de pele		
Sim	3	(42,9)
Não	4	(57,1)

*A não totalidade dos dados corresponde a perda de informação.
*O percentual de todas as variáveis foi calculado a partir dos dados válidos.

Todos os pacientes tiveram o tratamento cirúrgico das lesões e nenhum teve complicações relativas ao tratamento, conforme relatado na tabela 4.12. Dois pacientes apresentavam margens comprometidas ao final do tratamento da lesão de 2012 e outros dois pacientes foram submetidos a congelação, resultando em margens livres. Três dos sete pacientes foram encaminhados para o setor de Dermatologia para seguimento após o tratamento da lesão recidivada.

Tabela 4.12 Análise descritiva das variáveis relacionadas ao tratamento das lesões que evoluíram com recidiva de CBC

Características	N	%
Exérese por cirurgia		
Sim	7	(100)
Não	_	_
Foi realizada congelação		
Sim	2	(28,6)
Não	5	(71,4)
Número congelações		
1 congelação	1	(50)
>1 congelação	1	(50)
Margem final comprometida		
Sim	2	(28,6)
Não	5	(71,4)
Houve complicação		
Sim	_	_
Não	7	(100)
Setor do procedimento		
Dermatologia	_	_
Outro	7	(100)
Encaminhamento à dermatologia		
Sim	3	(42,9)
Não	4	(57,1)
Setor de seguimento		
Dermatologia	_	_
Outros	7	(100)

*A não totalidade dos dados corresponde a perda de informação.
*O percentual de todas as variáveis foi calculado a partir dos dados válidos.

A Tabela 4.13 descreve as características histopatológicas das lesões que evoluíram com recidiva. O subtipo mais frequente foi o nodular, entretanto três pacientes não tiveram o subtipo descrito no laudo. Ulceração foi vista em 71,4% destas lesões primárias e apenas em um paciente a lesão tinha padrão infiltrativo.

Tabela 4.13 Análise descritiva das variáveis histopatológicas das lesões que evoluíram com recidiva de CBC

Características	N	%
Subtipo histopatológico		
Nodular	2	(28,6)
Superficial	1	(14,3)
Outro	1	(14,3)
Ulceração		
Sim	5	(71,4)
Não	2	(28,6)
Envolvimento perineural		
Sim	_	_
Não	7	(100)
Invasivo		
Sim	1	(14,3)
Não	6	(85,7)

*A não totalidade dos dados corresponde a perda de informação.
*O percentual de todas as variáveis foi calculado a partir dos dados válidos.

4.3 ANÁLISE RELATIVA AO TEMPO DE SEGUIMENTO

Não houve diferença estatisticamente significante entre as variáveis demográficas, clínicas e histopatológicas dos pacientes com menos de 5 anos de acompanhamento e mais de 5 anos de acompanhamento. As principais variáveis analisadas estão descritas na tabela 4.14.

Tabela 4.14. Análise descritiva das variáveis demográficas, clínicas e histopatológicas dos pacientes em relação ao tempo de seguimento após o laudo da primeira lesão de 2012.

Variáveis	**Tempo de seguimento a partir do laudo de 2012**		**p valor**
	seguimento <5 anos	**seguimento 5+ anos**	
Idade			
<70 anos	60 (44,1)	40 (56,3)	0,095
70+ anos	76 (55,9)	31 (43,7)	
Sexo			
Feminino	62 (45,6)	29 (40,8)	0,514
Masculino	74 (54,4)	42 (59,2)	
Naturalidade (região geográfica)			
S e SE	109 (85,2)	57 (85,1)	0,988
N e NE	19 (14,8)	10 (14,9)	
Cor da pele			
Branco	124 (91,2)	67 (94,4)	0,415
não branco	12 (8,8)	4 (5,6)	
Estado civil			
com companheiro	80 (58,8)	47 (66,2)	0,301
sem companheiro	56 (41,2)	24 (33,8)	
Escolaridade			
<=8 anos	84 (61,8)	35 (49,3)	0,085
>8 anos	52 (38,2)	36 (50,7)	
Localização por região de risco de recidiva			
Alto risco	86 (65,2)	39 (54,9)	0,153
Baixo e médio	46 (34,8)	32 (45,1)	
Histologia por risco			
baixo risco	55 (73,3)	22 (78,6)	0,586
alto risco	20 (26,7)	6 (21,4)	

5. DISCUSSÃO

O CBC é uma neoplasia extremamente incidente e prevalente no mundo (Verkouteren et al., 2017). No Brasil, dados do INCA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017) estimam 85.170 casos novos de NPNM no biênio 2018-2019. A sobrevida dos pacientes com NPNM é muito boa (Eisemann et al., 2016; Karjalainen et al.,1989), entretanto, estes tumores podem provocar significativa morbidade, por destruição local e pela ocorrência de múltiplos tumores (Mazuka et al., 2015).

Neste estudo descreve-se uma população de pacientes, em uma unidade de referência em câncer, com o diagnóstico de CBC primário no ano de 2012. A escolha do ano foi definida para que houvesse um seguimento de pelo menos 5 anos, visando responder um dos objetivos específicos, que seria avaliar o percentual de recidiva destas lesões. Ressalta-se o fato da primeira lesão de 2012 ser uma recidiva foi considerado um dos critérios de exclusão do estudo, e ocorreu em 22,3% dos casos avaliados. A inclusão deste critério foi baseada nos dados da literatura (Boulinguez et al, 2004; Lang e Maize, 1986) que apontam para o fato que lesões recorrentes de CBC tendem a ser biologicamente mais agressivas do que lesões primárias e são mais difíceis de tratar. Desta forma, optou-se pelo acompanhamento apenas de lesões primárias.

Como não havia estudos publicados sobre a incidência de recidiva na unidade de referência em estudo, optou-se por realizar um estudo de coorte com coleta de dados retrospectiva, captando variáveis desta população de pacientes com diagnóstico de CBC a respeito de características demográficas, clínicas e histopatológicas e correlacionar com informações levantadas na literatura.

O sexo masculino e a idade são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de CBC (Asgari et al., 2015; Roewer-Huber et al., 2007). Na coorte estudada, houve um discreto predomínio de pacientes o sexo masculino, o que se assemelha ao encontrado por outros autores como Andersen et al. (2016) e Asgari et al (2015). Este último descreveu um predomínio semelhante de 54,8% de homens.

A idade média desta população foi compatível com estudos anteriores, como Eisemann et al. (2016) de 68,9 anos; Asgari et al. (2015) de 65.25 anos; (+/-14 anos); Chuang et al (1990) de 67 anos , e de Scrivener et al (2002) de 65 anos.

A cor da pele é um dado autodeclarado nos prontuários da unidade, logo, difíceis de serem confirmados. O estudo de Santos et al (2009) discorre sobre a

dificuldade da autenticidade da autodeclaração e aponta para disparidade da percepção de raça e evidência genômica de ancestralidade na população brasileira (Parra et al, 2000).

A população brasileira é uma das populações mais heterogêneas no mundo (Parra et al., 2000). O percentual encontrado de pacientes brancos (92,3%) de no grupo de estudo, é compatível com o observado por Asgari et al (2015), de 92,1%. Este alto percentual de pacientes brancos no grupo de estudo pode ser resultado da maior susceptibilidade dos pacientes com cor da pele banca a danos pela RUV (Lomas et al, 2012), mas este dado não pôde ser conferido pelo carácter retrospectivo da pesquisa.

Não há descrição nos prontuários a respeito de sensibilidade a luz solar ou queimaduras solares prévias. Estes dados não foram aferidos na história clínica.

A maioria dos pacientes do estudo são originários da região sudeste (83,6%), principalmente do Estado do Rio de Janeiro. Isso pode ser explicado pelo fato da unidade de referência ser situada no estado do Rio de Janeiro e pela forma de referência dos pacientes à unidade. Apesar do INCA ser um instituto nacional, os pacientes são referenciados principalmente a partir de unidades básicas, de média e alta complexidade do estado do Rio de Janeiro.

A maioria dos pacientes (61,4%) possuía companheiro(a) estável. Estar casado fornece uma vantagem de sobrevivência para os pacientes com câncer, incluindo melanoma, segundo McLaughlin et al (2011). Estes autores discutem que as vantagens de estar casado são decorrentes do efeito imunológico do apoio psicossocial durante o tratamento. Além disso, no caso específico do melanoma, o diagnóstico pode ocorrer mais precocemente por suspeição do companheiro de um nevo em evolução em áreas do corpo em que é difícil o autoexame. McLaughlin et al (2011) evidenciaram que pacientes que não eram casados eram mais propensos ao diagnóstico tardio do melanoma, e o benefício do diagnóstico precoce na sobrevida nos pacientes com melanoma é evidente na literatura (Pollack et al., 2011).

Em relação a escolaridade, 57,4% dos pacientes possuíam menos de oito anos de escolaridade, sendo que 13 não possuíam nenhuma escolaridade. Amber et al. (2016) evidenciaram que baixo nível de educação (não completar o segundo grau *versus* completar faculdade *versus* pós graduação) estava associado ao tamanho maior dos tumores em pacientes com NPNM localizados na cabeça e pescoço. Lee et al. (1992) relataram um aumento no risco relativo de melanoma relacionado ao alto nível educacional (completar segundo grau *versus* 8 anos ou menos de

escolaridade). Os autores associaram este risco aumentado a uma maior exposição recreacional a RUV e queimaduras solares, além do maior acesso a serviços de saúde e detecção das lesões.

Menos da metade dos pacientes (43,8%) tinham descrição de história clínica pregressa no prontuário em que foi possível obter dados a respeito de comorbidades. Em 87 pacientes (42%) havia relato de história familiar, e em 8% destes havia história familiar positiva para câncer de pele. A história familiar é não somente um marcador de susceptibilidade genética, mas reflete também estilo de vida e exposição a fatores de risco (Berlin et al., 2015).

Em um contexto de um hospital oncológico, apenas 1,9% dos pacientes tinha relato de imunossupressão, um fator de risco para ocorrência de recidiva (Verkouteren et al, 2017) e nenhum dos pacientes que apresentou recidiva tinha este relato.

Doença cardiovascular foi relatada em 57,8% dos pacientes. Alterações genéticas descritas nestes cânceres (CBC e CECp), como encurtamento de telômeros, e defeitos no reparo do DNA, estão associados a doença aguda do miocárdio e acidente vascular cerebral (Wehner et al, 2018).

Os dados referentes a localização das lesões, subtipo histológico, outras características histopatológicas e tratamento foram obtidos a partir da primeira lesão do ano de 2012.

A localização mais frequente das lesões foi na cabeça ou pescoço (75,5%), e 61,7% em áreas de alto risco de recorrência (Figura 1.4), compatível com Scrivener et al (2002), que avaliaram 10.245 pacientes com CBC e 83,1% destes estavam localizados na cabeça e pescoço. Karjalainem et al. (1989) encontraram 77,5% das lesões em homens e 81,4% das lesões em mulheres na cabeça ou pescoço.

A localização da lesão primária de 61,7% dos pacientes foi em áreas de alto risco, e, em apenas 31,4 % dos pacientes foi realizada congelação na sala durante o procedimento cirúrgico para controle das margens. Entretanto, margens sem comprometimento foram obtidas em 88,3% dos pacientes.

Chuang et al. (1989) cita a realização de cirurgia em 73% dos pacientes por eles avaliados, enquanto que a excisão cirúrgica foi o tratamento de escolha em 99% dos pacientes desta coorte no INCA. Esta diferença pode ter se dado pelo fato da remoção cirúrgica, na atualidade ser considerado o tratamento de primeira linha para estas lesões (NCCN 1.2020, Cameron et al, 2019b, Bichakjian et al, 2018).

Arguello-Guerra et al. (2018) encontraram uma taxa de complicações no pós-operatório de neoplasias de pele melanoma e NPNM de 4.2%; neste estudo seis pacientes (2,9%) apresentaram complicações após o procedimento cirúrgico. Um paciente, inclusive, evoluiu para óbito relacionado à extensão do procedimento.

Os pacientes com CBC não apresentam um risco aumentado de morrer em relação à população geral. Isto foi demonstrado em dois estudos (Kjaejlainem et al, 1989; Eisemann et al, 2016). É esperado que a maioria destes pacientes esteja vivo em 5 anos após um primeiro diagnóstico de NPNM, em especial após o CBC (Eisemann et al, 2016). A fatalidade das NPNM é de aproximadamente 1%, conforme discutido na introdução, confirmado pelos dados deste estudo.

Cinco pacientes (2,5%) apresentaram metástases locais (linfonodos e parótida), este último diagnosticado por punção por agulha fina, confirmado posteriormente por histopatologia, anos após a ocorrência de CBC na face. Chuang et al (1990) não encontraram casos com metástase na coorte de 657 casos, no seguimento de 1976 a 1984.

Conforme mencionado anteriormente, metástases são extremamente incomuns no CBC. Ocorrem em 0,0028-0,005% dos tumores (Cameron et al, 2019a; NCCN 1.2020). O fato do INCA ser unidade de referência em oncologia, e que, 82, 1% dos tratamentos destas lesões terem sido referenciados a clínicas cirúrgicas especializadas, e não ao setor de Dermatologia, denota que as lesões em questão poderiam ter uma maior gravidade, e este fato pode ter um papel na ocorrência das metástases. Os tumores com maior dimensão são mais predispostos a promover metástases (Roewet-Huber et al., 2007).

Apesar de ser um fator de extrema importância no planejamento cirúrgico destes pacientes, a descrição do subtipo de CBC ocorreu em somente cerca de metade dos casos do estudo (49,8%). E este fato, entretanto, não pareceu impactar no percentual de recidivas.

Optou-se por uma classificação histológica convencional, conforme Betti et al. (1995), dividindo os subtipos em nodular, superficial, esclerodermiforme e outros, pelo pequeno número de descrições. O subtipo nodular foi o mais frequentemente descrito, em 46,1%; este percentual foi discretamente inferior ao descrito na literatura (que corresponde a 50-80%), conforme apresentado na Introdução (Cameron et al, 2019a). O subtipo superficial foi detectado em 19 lesões (18,6%), portanto, dentro do esperado (10-30%). O subtipo esclerodermiforme ocorreu em 20

pacientes (19,6%), o que contrasta com a literatura, que descreve menos de 10% tendo este padrão (Sexton et al, 1990; Cameron et al 2019a).

Outros subtipos foram descritos em 16 pacientes (15,5%), dentre eles adenóide, cístico, multicêntrico (3,9%) e metatípico, em 7,8% dos pacientes. O subtipo metatípico, também chamado de basoescamoso (Maloney, 2000), está descrito na tabela 1.2. Compreende um tumor com características histológicas de CBC e CECp (Cameron et al, 2019a). É considerado um subtipo mais agressivo, com um maior potencial de recorrência e metástases. Possui uma incidência estimada de 2% dos carcinomas ceratinocíticos (Leibovitch et al, 2005; Tan et al, 2017).

Em 15 pacientes (14,5%) foi descrito mais de um subtipo na mesma biópsia, enquanto que dados de literatura referem a cerca de 40%. (Sexton et al, 1990). Ulceração, vista em 25,6% das biópsias, é normalmente frequente nas lesões de CBC e considerada um marcador diagnóstico dermatoscópico do CBC (Puig et al, 2012).

Em dez pacientes (4,8%) havia descrição de invasão da derme e de estruturas adjacentes (hipoderme, cartilagem). Lang e Maize (1986) avaliaram a histologia de 51 tumores primários que evoluíram com recidiva e encontraram um componente infiltrativo em 51% destes, e uma lesão apresentava neurotropismo. No presente estudo a invasão perineural foi descrita em dois pacientes (1%).

Os pacientes com CBC possuem um risco 17 vezes maior que a população geral de desenvolverem um segundo CBC (Verkouteren et al., 2017). O banco de dados fornecido pelo Departamento de Anatomia Patológica continha os 1671 laudos de CBC emitidos no INCA no ano de 2012. Estes pertenciam a 964 pacientes. Descrevemos nesta coorte que setenta e um pacientes (34,3%) apresentaram uma segunda lesão de CBC diagnosticada ainda em 2012. Quarenta e um pacientes apresentaram duas lesões neste ano e um paciente apresentou 10 lesões diferentes de CBC diagnosticadas no ano de 2012.

A maior perda de seguimento ocorreu após o primeiro ano, em que 72 destes pacientes deixaram de ser acompanhados (Figura 4.2). Analisamos as variáveis demográficas, clínicas e histológicas destes pacientes (Tabela 4.14) e não houve diferença significativa entre as variáveis nos pacientes que foram seguidos por menos ou mais de 5 anos. O sexo, a idade, a naturalidade, a cor da pele, presença ou não de companheiro, escolaridade, a localização da lesão e histologia por área

de risco não foram fatores que apresentaram diferença em relação ao seguimento destes pacientes.

Após o diagnóstico de CBC, o risco de desenvolver uma nova lesão em 6 meses é de 10% e em 3 anos o risco é de 44%. (Venables et al, 2019; Flohil et al, 2013; Verkouteren et al, 2017). Desta forma, obteve-se o número de lesões subsequentes de CBC nestes pacientes.

Cento e dez paciente (53%) apresentaram outras (404) lesões de CBC durante o período de seguimento, até abril de 2019, totalizando 611 lesões de CBC no período. Chuang et al (1990) documentaram que 26% dos pacientes com CBC com seguimento de 4,5 anos desenvolveram um CBC subsequente.

Avaliou-se então o intervalo de tempo entre o diagnóstico do primeiro CBC e os subsequentes. Uma incidência especialmente altas dos CBCs subsequentes foi observada dentro dos primeiros 6 meses do CBC índice, sendo que 29,2% destes ocorreram neste período, em concordância com Flohil et al (2011), que identificaram 28,8% dos CBCs subsequentes também neste período. Das 404 lesões subsequentes, 344 lesões (85,1%) tiveram esta ocorrência dentro dos primeiros 5 anos de seguimento.

A média do número de lesões subsequentes nesta coorte foi de 3,6 por pacientes, enquanto no estudo de Flohil et al foi de 1,9 por paciente.

Neste grupo de estudo, 98 pacientes (47,3%) tiveram apenas um CBC no período de seguimento, e 35,7% tiveram 2 a 5 CBCs. Cho et al descrevem 65,6% dos pacientes com 1 CBC e 29,6% com 2 a 5 CBCs, em um período de seguimento de 10 anos (2005-2015).

Em 35 pacientes (16,9%) foram diagnosticados mais de 6 CBCs no período de seguimento, o que também contrasta com o valor encontrado por Cho et al (2018), que relata uma coorte com alta frequência de CBC (6 ou mais CBCs) em Stanford de 4,8%.

Este dado pode ser explicado por maior exposição a fatores de risco, sendo o Brasil um país tropical, com latitude 27º Sul. O risco de CBC é fortemente inversamente proporcional à latitude (Verkouteren et al., 2017) ou pode ser resultado de uma susceptibilidade genética não identificada.

A presença de síndromes associadas ao CBC, que foi identificada em 10 pacientes (0,3%), fazia parte dos critérios de exclusão. Dentre as síndromes diagnosticadas nestes pacientes estavam o albinismo óculo cutâneo, síndrome do nevo basocelular e xeroderma pigmentoso.

A incidência de síndrome do nevo basocelular é aproximadamente 1:40.000 pessoas. Trata-se de uma desordem autossômica dominante em que há ativação constitutiva da via de Hh, e é caracterizada por uma variedade de defeitos do desenvolvimento e tendência a neoplasias, entre elas, o CBC (Cameron et al, 2019a).

O albinismo óculo cutâneo possui uma incidência de 1:17.000, e nestes pacientes o CBC tende a recorrer com maior frequência, ser mais agressivo e se desenvolver mais precocemente que na população geral (Castori et al., 2012).

O xeroderma pigmentoso é um grupo raro de desordens herdadas. Possui uma incidência de 1:250,000 na Europa e nos Estados Unidos (Castori et al., 2012). Esta desordem é causada por mutações nos genes envolvidos no reparo do DNA por excisão de nucleotídeos, e se caracteriza clinicamente com fotosensibilidade e mutagênese induzida pela RUV (Castori et al, 2012). Estes pacientes possuem um risco 1000 vezes maior que a população geral de desenvolverem neoplasias de pele, incluindo o CBC. Estes tumores ocorrem em uma idade média de 8 anos (Cameron et al, 2019a).

Além das síndromes genéticas (Tabela 1.1), Bonilla et al (2016) descreveram uma mutação germinativa em *PTCH* e três mutações encontradas em *TP53*, em indivíduos com múltiplos CBCs esporádicos, sugerindo que podem conferir uma predisposição. Cho et al descreveram, que 19.7% dos pacientes de uma coorte com alta frequência de CBC ($\geq$6 CBCs em 10 anos), apresentavam mutação patogênica em 13 genes de susceptibilidadade a câncer. Dos 13 genes em que foram encontradas mutações (*APC, BARD1, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN e PALB2),* 12 são genes de vias de reparo a dano no DNA; 34% da coorte de Cho et al (2018) apresentava história de outra neoplasia primária. Neste estudo os autores argumentam que os achados encontrados por eles indicam que o desenvolvimento frequente de CBCs pode ser um marcador externo de defeitos no reparo de DNA e susceptibilidade ao câncer.

Quarenta e seis pacientes (22,2%) apresentaram outras neoplasias no período de observação. A Tabela 4.8 enumera a quantidade e o percentual de outras neoplasias apresentadas por estes pacientes. Dentre as neoplasias malignas apresentadas por estes pacientes as mais frequentes foram de pele: CECp (79,2%) e melanoma (6,9%) e carcinomas de células sebáceas (2,8%). CECp ocorreu em 11%, e melanoma em 1% dos pacientes observados por Chuang et al (1990).

O maior risco de desenvolvimento de tumores subsequentes induzidos por RUV como CBC, CECp e melanoma após um primeiro carcinoma ceratinocítico está relacionado ao campo de cancerização das alterações em um contexto de pacientes susceptíveis (Verkoutere et al, 2017; Flohil 2013).

Além das neoplasias de pele, os pacientes estudados apresentaram tumores de mama (4,2%), próstata (1,4%), pulmão (1,4%), cólon (1,4%), epiglote (1,4%) e de partes moles (1,4%). Conforme mencionado anteriormente, Cho et al observaram outras neoplasias em 34,4% dos pacientes. CECp e melanoma foram também as mais frequentes, e houve um risco aumentado observado para neoplasia de mama, cólon e próstata, tumores também apresentados por nossos pacientes. Outras malignidades internas foram observadas em 16% dos pacientes com CBC por Chuang et al (1990).

Dos pacientes com seis ou mais CBCs no período de 2012 a abril de 2019, 32,6% apresentaram outro tumor primário no período, conforme demonstrado na Tabela 4.9. Houve uma associação entre estes dos desfechos.

Em 54,6% dos pacientes, o primeiro CBC de 2012 foi o primeiro CBC diagnosticado na unidade, porém não é possível determinar se este foi o primeiro CBC na vida destes pacientes, uma vez que há falha no registro das informações dos prontuários, com história clínica presente em 43,8% dos prontuários analisados. Os demais 94 pacientes (45,4%) já possuíam laudos de CBCs anteriores no DIPAT-INCA em outros anos.

Dentre os pacientes que tiveram laudo de carcinoma basocelular em 2012, cuja remoção do tumor foi realizada no INCA, sete (3,4%) evoluíram com recidiva durante o período de seguimento de 2012 a 2019. Entretanto, cabe dizer que 65,7% dos pacientes desta coorte não tiveram o seguimento de 5 anos ou mais. Desta forma, esta grande perda de seguimento impossibilitou uma análise fidedigna deste desfecho nesta população. Chuang et al (1990) descrevem que 4,8 % dos pacientes submetidos a cirurgia para remoção de CBC evoluíram com recidiva com uma média de 4,5 anos de seguimento.

Quatro pacientes que apresentaram recidiva na lesão índice, tiveram menos de cinco anos de acompanhamento, sendo que em dois destes pacientes a recidiva ocorreu com mais de seis anos do primeiro tumor.

Análises mais rebuscadas não puderam ser realizadas devido ao pequeno número de pacientes. A alta taxa de escolaridade (71,4%) deste grupo e a localização em áreas de alto risco de recorrência foram preponderantes. Apenas um

paciente possuía comorbidade e nenhum tinha relato de imunossupressão e o tratamento foi por remoção cirúrgica em todos os casos. Desta forma não havia outros fatores que poderiam ter aumentado o risco para recidiva.

Dois pacientes apresentavam margens comprometidas ao final do tratamento da lesão de 2012, e foram aqui descritos como recidiva por terem a suspeita clínica relatada e confirmada no prontuário, o que traz à tona a discussão da dificuldade de se estabelecer critérios claros sobre recidiva e lesão incompletamente tratada. Esta lesão de acordo com os protocolos atuais (Cameron et al, 2019a; NCCN 1.2020) seriam consideradas como lesões incompletamente tratadas (Wysong et al, 2019).

Um dos pacientes apresentou duas recidivas da mesma lesão, apesar de margens livres nas duas ocasiões, uma em 2013 e outra em 2017. Este fato está relacionado à descrição da literatura ((Boulinguez et al, 2004; Lang e Maize, 1986), que estas lesões são mais agressivas e de difícil tratamento.

As grandes limitações do estudo foram o carácter retrospectivo e o período de seguimento irregular destes pacientes na unidade. Este último dificultou a análise dos desfechos em que o tempo é um fator a ser considerado. A falta de informação registrada nos prontuários foi uma limitação pelo desenho retrospectivo, muitas informações foram perdidas ou não puderam ser confirmadas.

Nesta coorte houve a associação entre o tempo de seguimento com o diagnóstico de mais CBCs e outras neoplasias, e o diagnóstico de outras neoplasias teve associação com o número de CBCs encontrados nestes doentes, mas estes dados devem ser confirmados em coortes maiores e com maior tempo de seguimento.

6. CONCLUSÕES

- Os pacientes eram em sua maioria (56%) do sexo masculino e da cor branca. A idade média observada foi de 69 anos (-/-13 anos). A maioria possuía companheiro estável e tinha menos de oito anos de escolaridade.
- As lesões se apresentaram na cabeça ou pescoço em 75,5% dos pacientes. A maioria em áreas de alto risco de recidiva.
- Na população estudada, 34,3% dos pacientes tiveram diagnóstico de mais de um CBC no ano de 2012, e 16,9% apresentaram um número elevado de CBCs ($\geq$6) no período de seguimento, até abril de 2019.
- Foi realizada remoção cirúrgica das lesões em todos os casos. Em dois casos foi realizada curetagem e eletrocoagulação e os demais foram removidos por excisão e sutura.
- O subtipo nodular foi o mais frequente; entretanto, o subtipo esclerodermiforme foi mais frequente que o subtipo superficial, o percentual de metatípicos foi de 7,8%.
- O percentual de recidiva foi 3,4%.
- Os pacientes deste estudo apresentaram 72 outros tumores primários, não CBC. Houve uma associação entre a ocorrência do um alto número de CBCs ($\geq$ 6) com a ocorrência destes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARCAI, C.B.; FERREIR, C.M.M.; MACEIRA, J.P. **Atlas em Dermatoscopia** – Aplicação clínica e correlação histopatológica. 1ª Ed, Ed. Dilivros, 224p. ISBN 00640037X, Rio de Janeiro, 2010.

BASTIAENS, M.T.; HOEFNAGEL, J.J.; BRUIJN, J.A.; et al. **Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors***,* J Invest Dermatol, 1998, Volume 110, 880–4.

BICHAKJIAN, C.K.; OLENCK, T.; AASI S.Z.; et al. **Basal Cell Skin Cancer***,* version 1.2016, NCCN Clinical Practice, Guidelines in Oncology, J Nat Compr Cancer Netw, 2016, Volume 14; 574-597.

BICHAKJIAN, C.K.; ARMSTRONG, A.; BAUM, C.; et al. **Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma**, J Am Acad Dermatol, 2018, Volume 78, Issue 3; 540–559.

BOETA-ANGELES, L.; BENNET, R.; **Features associated with recurrence (basal cell carcinoma)**, In: Miller, SJ; Maloney, ME, editors, Cutaneous Oncology Pathophysiology, Diagnosis and Management. Blackwell Science. 1989, 646-656.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2018**: Incidência de Câncer no Brasil, Rio de Janeiro, p:54-55.

CAMERON, M.C.; BRIAN, E.L.; HIBLER, P.; BARKER, C.A.; et al. **Basal cell**

carcinoma: Epidemiology*;* pathophysiology; clinical and histological, subtypes; and disease associations, J Am Acad Dermatol, 2019a, Volume 80, Number 2, 303-317. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.060>

CAMERON, M.C.; LEE, E.; HIBLER, B.P.; et al. **Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention**, J Am Acad Dermatol, 2019b, Volume 80, 2; 321-339.

CANCER RESEARCH UK, <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-melanoma-skin-cancer/survival>, Acesso em 14 de Janeiro de 2019.

CHEN, J.; RUCZINSKI, I.; JORGENSEN, T.J.; et al. **Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy***.* J Natl Cancer Inst., 2008, Volume 100,1215-1222.

CHO, H.G.; KUO, K.Y.; LI, V.; et al. **Frequent basal cell cancer development is a clinical marker for inherited cancer susceptibility**, JCI Insight. 2018, Volume 3(15), e122744. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122744.>

CODAZZI, D.; VAN DER VELDEN, J.; CARMINATI, M.; et al. **Positive compared with negative margins in a single-centre retrospective study on 3957 consecutive excisions of basal cell carcinomas***.* Associated risk factors and preferred surgical management, J Plast Surg Hand Surg 2014; 48, 38-43

CONNOLLY, S.M.; BAKER, D.R.; COLDIRON, B.M.; et al. **AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery**, J Am Acad Dermatol, 2012, Volume 67(4), 531-550.

DEMIRSEREN, D.D.; CERAN, C.; AKSAM, B.; et al. **Basal cell carcinoma of the head and neck region:** a retrospective analysis of completely excised 331 cases; Hindawi Publishing Corporation, Journal of Skin Cancer, 2014, 6 pages.

DRESSINIOTI, C.; ANTONIOU, C.; STRATIGOS, A.J.; et al. **From basal cell carcinoma morphogenesis to the alopecia induced by hedgehog inhibitors:** connecting the dots, British Journal of Dermathology, 2017, 177, 1485-1494.

EBERL, M.; MANGELBERGER, D.; SWANSON, J.B.; et al. **Tumor Architecture and Notch Signaling Modulate Drug Response in Basal Cell Carcinoma**, Cancer Cell, 2018, Volume 33, 229–243.

EISEMANN, N.; JANSEN, L.; CASTRO, F.A.; et al. **Survival with nonmelanoma skin cancer in Germany***,* British Journal of Dermatology, 2016, 174, 778–785.

FLOHIL, S.C.; KOLJENOVIC, S.; HAAS E.R.M.; et al. **Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands**, British J Dermatol, 2011, Volume 165, 874-881.

FLOHIL, S.C.; VAN DER LEEST, R.J.T.; ARENDS, L.R.; et al. **Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma:** A systematic review and meta-analysis, European Journal of Cancer, 2013, Volume 49, 2365– 2375.

FRIEDMAN, G.D.; TEKAWA, I.S. **Association of basal cell skin cancers with other cancers (United States)***.* Cancer Causes Control., 2000; Volume 11, 891-897.

GLOBOCAN/IARC, 2019.<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/17-Non-melanoma-skin-cancer-fact-sheet.pdf>. Acesso em: 12 de janeiro de 2020.

GOLDENBERG, G.; KARAGIANNIS, T.; PALMER, J.B.; et al. **Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States:** A retrospective cohort study, J Am Acad Dermatol, 2016, Volume 75, 957.

GRACHTCHOUK, M.; PERO, J.; YANG, S.H.; et al. **Basal cell carcinomas in mice arise from hair follicle stem cells and multiple epithelial progenitor populations**, J Clin Invest. 2011, Volume 121(5),1768-1781.

HELSING, P.; KRAMER, P.; HAUGSTVEDT, A.; et al. **Kirurgisk behandling av basalcellekarsinomer.** [Surgical treatment of basal cell carcinoma]. Tidsskr Nor Laegeforen 2004; 124: 2740–2742.

KEDILIOGLU, M.A.; BOS, P.G.; DE JONG, K.; et al. **Whole specimen intraoperative frozen section analysis:** Experience with 1082 basal cell carcinomas, EJSO, 2018, Volume 44, 157e162.

KHALESI, M.; WHITEMAN, D.C.; TRAN, B.; et al. **A meta-analysis of pigmentary characteristics, sun sensitivity, freckling and melanocytic nevi and risk of basal cell carcinoma of the skin.** Cancer Epidemiol., 2013, Volume 37, 534-543.

KHALESI, M.; WATERHOUSE, M.; WHITEMAN, D.C.; et al. **Comparison of PTCH1, COX-2, p53, and Ki-67 protein expression in basal cell carcinomas**

of nodular and superficial subtypes arising on the head and trunk expression in basal cell carcinomas of nodular and superficial subtypes arising on the head and trunk, 2016 The International Society of Dermatology, Report 1-10.

KRENSEL, M.; PETERSEN J.; MOHR P.; et al. **Estimating prevalence and incidence of skin cancer in Germany**, JDDG | 1610-0379/2019/1712 <https://doi.org/10.1111/ddg.14002>

LOMAS, A.; LEONARDI-BEE, J.; BATH-HEXTALL F. **A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer***,* Br J Dermatol, 2012, Volume 166, 1069–80.

MADAN, V.; LEAR, J.T.; SZEIMIES, R. **Non-melanoma skin cancer**, Lancet, 2010, Volume 375, 673-685.

MARCI, L.; STERN, R.S. **Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer:** a critical review of the literature and meta-analysis. Arch Dermatol, 2000, Volume 136(12), 1524–30.

MARZUKA, A.G.; BOOK, S.E. **Basal Cell Carcinoma:** Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Histopathology, and Management, Yale Journal of Biology and Medicine, 2015, Volume 88, 167-179. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4445438/>

METHA, K.S.; MAHAJAN, V.K.; CHAUHAN, O.S.; et al. **Metastatic Basal Cell Carcinoma:** A Biological Continuum of Basal Cell Carcinoma? Hindawi

Publishing Corporation, Volume 2012, 57187, 4 pages.

MOSTERD, K.; KREKELS, G.A.; NIEMAN, F.H.; et al. **Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face:** a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up, Lancet Oncol 2008, Volume9, 1149e56.

NCCN - National Comprehensive Cancer Network, **Clinical Practice Guidelines in Oncology**, Basal Cell Skin Tumors, Versão 1.2020. <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc_blocks.pdf> Acesso em 14 de janeiro de 2020.

OLSEN, C.; WILLIAMS, P.; WHITEMAN, D. **Turning the tide? Changes in treatment rates of keratinocyte cancers in Australia 2000 through 2011.** J. Am. Acad. Dermatol, 2014, Volume 71, 21–6

PERERA, E.; GNANESWARAN., N; STAINES, C.; et al. **Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia:** A systematic review, Australasian College of Dermatologists, 2015, 258-267

PERIS, K.; FARGNOLI, M.C.; GARBE, C.; et al. **Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines**, European J of Cancer, 2019, Volume 118, 10-34.

PETERSON, S.C.; EBERL, M.; VAGNOZZI, N.A.; et al. **Basal Cell Carcinoma Preferentially Arises from Stem Cells within Hair Follicle and Mechanosensory Niches**, Cell Stem Cell, 2015, Volume 16, 400–412.

RAMOS-E-SILVA, M.; CAMPOS-DO-CARMO, G.; MARQUES DA COSTA, J. **Fundamentos em Dermatoscopia:** Atlas Dermatológico. 2ª Ed., Ed. Atheneu, 432p. ISBN-10,8538805977, Rio de Janeiro, 2016.

REITER, O.; MIMOUNI, I.; DUSZA, S.; et al. **Dermoscopic features of basal cell carcinoma and its subtypes:** a systematic review, Hippokratia, 2012, Volume16(1), 29-34.

REITER, O.; MIMOUNI, I.; GDALVICH, M.; et al. **The diagnostic accuracy for basal cell carcinoma:** A systematic review and meta-analysis, J Am Acad Dermatol 2018.

ROGERS, H.W.; WEINSTOCK, M.A.; FELDMAN, S.R.; et al. **Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population***, 2012*. JAMA Dermatol, 2015; Volume151, 1081–6.

ROWE, D.E.; CARROLL, R.J.; DAY, C.L. Jr. **Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma:** implications for patient follow-up, J Dermatol Surg Oncol, 1989, Volume 15, 315-328.

ROWE, D.E.; CARROLL, R.J.; DAY, C.L. Jr. **Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma**, J Dermatol Surg Oncol, 1989; Volume 15, 424-431.

SCRIVENER, Y.; GROSSHANS, E.; CRIBIER, B.; **Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype**. Br J Dermatol, 2002; Volume 147, 41–7.

SEKULIC, A.; MIGDEN, M.R.; LEWIS, K.; et al. **Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study:** 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. J Am Acad Dermatol, 2015, Volume 72:1021-1026.e1028.

SLAUGHTER, D.P., SOUTHWICK H.W., SMEJKAL W. **Field cancerization in oral stratified squamous epithelium:** clinical implications of multicentric origin. Cancer 1953; Volume 6, 963–8.

STANG, A.; KHIL, L.; KAJUTER, H.; et al. **Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma:comparison across three continents**, JEADV, 2019, Volume 33 (8), 6-10.

TAN, D.W.M. and BARKER, N. **Stem cell reprogramming as a driver of basal cell carcinoma**, Nature Cell Biology, 14 (12), 2012, 1246-1247. <doi:10.1038/ncb2631>

TELFER, N.R.; COVER, G.B.; MORTON, C.A. **Guidelines for the management of basal cell carcinoma**. Br J Dermatol 2008; 159:35-48

VENABLES, Z.C.; NIJSTEN, T.; WONG, K.F.; et al. **Epidemiology of basal and cutaneous squamous cell carcinoma in the U.K. 2013–15:** a cohort study, Br J Dermatol, 2019, Volume 181, 474-482.

VERKOUTEREN, J.A.C.; RAMDAS, K.H.R.; WAKKEE, M.; et al. **Epidemiology of basal cell carcinoma:** scholarly review, British Journal of Dermatology, 2017, Volume 177, 359–372.

WEHNER, M.M.R.; SERRANO, W.C.; NOSRATI, A.; et al. **All-cause mortality in patients with basal and squamous cell carcinoma:** A systematic review and meta-analysis, J Am Acad Dermatol, 2018, Volume 78 (4), 663-673.

WHITEMAN, D.C., **Keratinocite cancer incurs a sizeable and almost entirely preventable health burden in the U.K.**, Editorial, Br J Dermatol, 2019, Volume 181, 434-435.

WOLF, D.J.; ZITELLI J.A. **Surgical Margins for Basal Cell Carcinoma**, Arch Dermatol, 1987; Volume 123(3), 340-344.
<doi:10.1001/archderm.1987.01660270078019>

WYSONG, A.; AASI, S.Z.; TANG, J.Y. **Update on metastatic basal cell carcinoma:** a summary of published cases from 1981 through 2011*,* JAMA Dermatol., 2013; Volume 149(5), 615-616.
WYSONG, A.; HIGGINS, S.; BLALOCK, T.W.; et al. **Defining skin cancer local recurrence**, J Am Acad Dermatol, Volume 81(2), 581-599.

YOUSSEF, K.K.; VAN KEYMEULEN, A.; LAPOUGE, G.; et al. **Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma**, Nature Cell Biology, 2010, Volume 12(3), 299-307 < DOI: 10.1038/ncb2031>

YU, M.; ZLOTY, D.; COWAN, B.; et al. **Superficial, Nodular, and Morpheiform Basal-Cell Carcinomas Exhibit Distinct Gene Expression Profiles***,* Journal of Investigative Dermatology, 2008, Volume 128, 1797-1805.

ZHANG, M.; QURESHI, A.A.; GELLER, A.C.; et al. **Use of tanning beds and incidence of skin cancer**. J Clin Oncol, 2012, Volume 30,1588-1593.

8. ANEXO 1- Modelo da ficha de coleta de dados

NÚMERO DA FICHA:		
DATA DA COLETA DOS DADOS: _____/_____/_____		
Critérios de inclusão:		
Diagnóstico de carcinoma basocelular/tricoblástico, diagnosticados por	(1) sim	(2) não
Procedimento para a retirada do tumor primário foi realizado no INCA:	(1) sim	(2) não
Critérios de exclusão:		
Idade < 18 anos ou > 100 anos	(1) sim	(2) não
Lesão do período em questão é recidiva de lesão anterior:	(1) sim	(2) não
Síndrome genética relacionada ao CBC confirada:	(1) sim	(2) não

Dados demográficos				
1	Número:			
2	Nome:			
3	**Data de matricula no INCA:**	_____/_____/_____		
4	**Data de nascimento:**	_____/_____/_____		
5	Sexo:	(1) Feminino	(2) Masculino	
6	Nacionalidade:	(1) Brasil	(2) outro	(9) SI
7	Naturalidade (UF):			
8	Cor:	(1) branca	(2) preta	
		(3) amarela	(4) parda	
		(5) indígena	(6) outro:_____	
		(9) sem informação		
9	Estado civil:	(1) solteiro	(2) casado	
		(3) viúvo (a)	(4) separado judicialmente	
		(5) união consensual	(6) outro:_____	
		(9) sem informação		
10	Escolaridade:	(1) nenhuma	(2) fundamental incompleto	
		(3) fundamental completo	(4) nível médio	
		(5) superior incompleto	(6) superior completo	
		(9) sem informação		

Informações do laudo histopatológico: carcinoma basocelular - Lesão:_____/2012						
11	Registro no DIPAT:					
12	**Data do laudo:**	_____/_____/_____				
13	Localização					
14	Subtipo histológico	(1) Nodular		(2) Superficial		
		(3) Esclerodemiforme		(4) Micronodular		
		(5) outro:_____		(9) sem informação		
Obs:						
15	Mais de um subtipo histologico na mesma biopsia				(1) sim	(2) não
16	qual:					
17	Tamanho da peça		x		x		cm
18	Tamanho da lesão		x		cm	
	obs					
19	**Código topografia CID:**					
20	**Topografia:**					
21	**Código morfologiaCID:**					
22	**Morfologia:**					
23	Congelação na sala:			(1) sim	(2) não	
24	Número de congelações:					
25	Margem final comprometida			(1) sim	(2) não	(9) SI
26	Margem final coincidentes ou exíguas			(1) sim	(2) não	(9) SI
27						
27	Tamanho da menor margem após preparo:		(1) < 1 mm		(2) 1 - 3 mm	
	(9) SI		(3) 3 - 5 mm		(4) > 5 mm	
28		Ulceração			(1) sim	(2) não
29		Envolvimento perineural			(1) sim	(2) não
30	Infiltrativo				(1) sim	(2) não
Obs:						

Dados clínicos - prontuário físico					**Lesão_____/2012**
31	**Data da consulta:**		_____/_____/_____		
32	Setor:	(1) Dermatologia	(2) Cirurgia plástica		
		(3) Cir cabeça e pescoço	(4) TOC		
		(5) outro:_____			
		(99) sem informação			
33	Tempo de evolução da lesão		meses	(99) sem informação	
34	Localização				
35	Tamanho	cm			
36	Suspeita clínica de CBC		(1) sim	(2) não	
37	Diagnóstico diferencial ao exame clinico:				
38	Historia familiar de cancer de pele:	(1) sim	(2) não	(9) sem informação	
39	Comorbidades:	(1) sim	(2) não	(9) SI	
40	quais:				
41	Relato de imunossupressão	(1) sim	(2) não		
42	Radioterapia no local ou região adjacente ao tumor primario			(1) sim	(2) não
Tratamento - prontuário físico					**Lesão_____/2012**
43	O tratamento foi cirurgico		(1) sim	(2) não	
44	**Data da consulta:**	_____/_____/_____			
45	Qual setor realizou o procedimento:				
46	Houve complicação			(1) sim	(2) não
47	qual				
48	Encaminhamento para dermatologia			(1) sim	(2) não
49	motivo				
50	Outras lesões suspeitas de câncer de pele nesta consulta:			(1) sim	(2) não
	(9) SI				
Seguimento no INCA					
51	Retorno por:	(1) Agendamento	(2) Recidiva		
		(3) Nova lesão	(9) SI		
		(4) outro:_____			
52	Data do ultimo seguimento na Dermatologia:		/ /		
53	Data do ultimo seguimento na unidade		/ /		
54	Metástase por CBC dignosticada no período:			(1) sim	(2) não
55	Óbito:			(1) sim	(2) não
56	Óbito relacionado ao CBC:			(1) sim	(2) não
57	Seguimento	(1) regular	(2) irregular	(9) SI	

58	**Ocorreu recidiva?**		(1) sim	(2) não
59	**Data do laudo da recidiva**	/ /		
60	Número do laudo da recidiva:			
61	Subtipo histopatológico da recidiva:			

Observações:			
62	Mais de um CBC primário em 2012:	(1) sim	(2) não
63	Quantos:		
64	Mais de um CBC primário no período:	(1) sim	(2) não
65	Quantos:		

Outros laudos: tumores não CBC em 2012 ou qualquer tumor em qualquer ano			
	Registro DIPAT		
	Data do laudo HTP	_____ /_____ /_____	
	Diagnóstico:		
	Subtipo histológico:		
	Localização:		
	Congelação na sala	(1) sim	(2) não
	Número de congelações		
	Margem final comprometida	(1) sim	(2) não
	Obs		