

Daniel Holthausen Nunes

**CARCINOMA BASOCELULAR: ESTIMATIVA DA
QUALIDADE DE VIDA, INFILTRADO INFLAMATÓRIO E
AVALIAÇÃO DAS MARGENS LATERAIS APÓS EXÉRESE
POR BISTURI DE LÂMINA DUPLA**

Tese submetida ao Programa de Pós
Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do Grau de
Doutor em Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Tânia
Silvia Fröde

FLORIANÓPOLIS
2013

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Nunes, Daniel Holthausen

CARCINOMA BASOCELULAR: ESTIMATIVA DA QUALIDADE DE VIDA,
INFILTRADO INFLAMATÓRIO E AVALIAÇÃO DAS MARGENS LATERAIS
APÓS EXÊRESE POR BISTURI DE LÂMINA DUPLA / Daniel Holthausen
Nunes ; orientadora, Tânia Sílvia Frôde - Florianópolis, SC,
2013.

81 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas.

Inclui referências

1. Ciências Médicas. 2. Câncer da pele . 3. Carcinoma
basocelular. 4. Margem cirúrgica. 5. Qualidade de vida. I.
Frôde, Tânia Sílvia. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.
III. Título.

DANIEL HOLTHAUSEN NUNES

CARCINOMA BASOCELULAR. ESTIMATIVA DE QUALIDADE DE VIDA, INFILTRADO INFLAMATÓRIO E AVALIAÇÃO DAS MARGENS LATERAIS APÓS EXÊRESE POR BISTURI DE LÂMINA DUPLA

Esta tese foi submetida ao processo de avaliação pela Banca Examinadora para obtenção do título de:

DOUTOR EM CIÊNCIAS MÉDICAS

E aprovada em 28 de fevereiro de 2013, atendendo as normas da legislação vigente da Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração: **Investigação Clínica.**



Prof. Dra. Tânia Silvia Fröde

Coordenadora do Programa

Banca Examinadora:



Prof. Drª Tânia Silvia Fröde

Presidente/Orientador



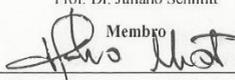
Prof. Dr. Filipe Modolo Siqueira

Membro



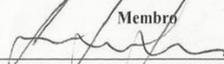
Prof. Dr. Juliano Schmitt

Membro



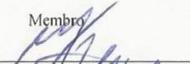
Prof. Dr. Helio Amante Miot

Membro



Prof. Dr. Leonardo Lucca Schiavon

Membro



Prof. Dr. Emil Kupsek

Membro

Florianópolis, 2013

Este trabalho eu dedico

*À minha amada esposa Ana Cristina,
meu ponto de apoio nas decisões que
realmente importam na vida.*

*Aos meus filhos Rodrigo e Letícia, a
quem abdiquei momentos preciosos.*

*À minha mãe Maria Teresinha, pela
força, fé e coragem que me fizeram
seguir o rumo certo.*

*Ao meu saudoso pai Dilnei pela
retidão de caráter e exemplo.*

*À minha irmã Magali, pelo carinho e
pela minha ausência, tão difícil de
expressar.*

*Aos meus sogros Ivete e José Mauro,
pelo amor, acolhimento e suporte em
todas as nossas conquistas.*

*Aos meus cunhados Marlos, Patrícia,
Daniela e Pedro, por sempre torcerem
por mim.*

AGRADECIMENTOS

A DEUS, pelo dom da vida e por todas as graças concedidas.

À minha orientadora Tânia Sílvia Fröde, pela confiança em mim depositada e oportunidade de desenvolver este trabalho; pelo exemplo de dedicação aos alunos e à ciência, que certamente foi decisivo no meu processo de formação e pelo apoio e participação ativa em todas as etapas deste trabalho.

À Dra. Gabriella Di Giunta, pela amizade, pelo altruísmo e dedicação com que se dispôs a me auxiliar, realizando as análises histológicas, sem as quais este trabalho não seria possível, e além de tudo ser uma entusiasta da técnica aqui apresentada.

Aos médicos residentes e ex-residentes do serviço de Dermatologia, Ana Kris, Evelyne, Marina, Naiana, Mariana, Vanessa, Márcio, Simone, Leonardo e Oscar por participarem diretamente do processo de coleta de dados.

Aos colegas Dermatologistas Álvaro, Claudio, Débora, Juliana, Heloísa Helena, Mariana Barbato, Marcelo, Tatiana, Vanessa Cunha e Tânia pelo empenho e doação para o funcionamento do serviço de Dermatologia.

Aos toda diretoria da SBD/SC, aqui representadas por Roberto Moreira Amorim Filho, Nilson Octávio Campos Lobo e Silva e Silvia Maria Schmidt – ex-presidentes; André Luiz Rossetto – presidente, e ainda Maurício Conti, Rafael Lenzi, Vicente Pacheco, Luis Fernando Kopke, pela força, incentivo e comprometimento com a Dermatologia de Santa Catarina.

Aos ex-professores e mestres do Serviço de Dermatologia, Dr. Jorge José de Souza Filho, Dr. Roberto Moreira Amorim e Dr. José Caldeira Ferreira Bastos, pelo exemplo e a disposição de compartilhar sua sabedoria e ciência.

Aos funcionários do Hospital Nereu Ramos, em especial ao técnico em enfermagem Vademar Garcia Filho, responsável pela preparação das cirurgias e da organização do material.

Aos funcionários do Hospital Universitário, da cirurgia ambulatorial e do Serviço de Anatomia Patológica, indispensáveis para a execução do projeto.

Em especial aos meus amigos da ENS da Paz, James e Quel, Fábio e Dani, Rafa e Mona, Fi e Mi, e ao Pe. André, amo muito vocês.

A todos os que fazem parte da minha vida.

Finalmente agradeço aos pacientes participantes da pesquisa, pois esta é destinada a eles.

“All we have to decide is what to do with the time that is given us.”(J.R.R. Tolkien, The Fellowship of the Ring)

RESUMO

Introdução: O carcinoma basocelular (CBC) é o tumor maligno de pele mais comum em humanos. Atualmente existem inúmeras terapias para tratar o CBC, entretanto não se sabe se a inflamação peritumoral influencia na decisão cirúrgica, nem que fatores adicionais influenciam na qualidade de vida (QV) de seus portadores.

Objetivos: 1) Avaliar a exeresse cirúrgica do CBC utilizando-se bisturi de lâmina dupla e determinar o papel do infiltrado inflamatório peritumoral no comprometimento das margens cirúrgicas laterais dos CBC 2) Identificar os fatores que alteram a QV destes indivíduos.

Métodos: Estudo transversal com componente analítico. Neste protocolo foi realizada a exérese de 99 CBCs primários sob técnica cirúrgica com bisturi de lâmina dupla e avaliação da QV com *Dermatology Life Quality Index* (DLQI).

Resultados: Neste estudo foram analisadas 99 peças cirúrgicas de CBC. A técnica com bisturi de lâmina dupla diminuiu as margens laterais falso negativas em 50%. O infiltrado inflamatório não foi determinante no comprometimento das margens do tumor. O tipo basoescomoso foi associado com o infiltrado inflamatório intenso OR 8,38 IC95 (1,01-392,2). O infiltrado intenso e a ulceração foram associados aos plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos. Pacientes com hábito regular de utilização do fotoprotetor apresentaram escores de DLQI elevados OR 5,33 IC95 (1,06-26,61) , bem como pacientes com tumores ulcerados OR 7,63 (IC95 1,55-37,5) ou maiores que 2 cm OR 3,81 (1,03-14,09) ou ainda que estavam localizados fora da cabeça OR 3,62 IC95 (0,98-13,36).

Conclusão: Diminuição das margens laterais falso negativas pela aplicação da técnica com bisturi de lâmina dupla. As características histológicas e clínicas não demonstraram associação com o comprometimento das margens cirúrgicas. A QV foi afetada em pacientes com tumores ulcerados, ≥ 2 cm, localizados fora da cabeça ou que tinham hábito de utilizar fotoprotetor.

Palavras-chaves: câncer da pele, carcinoma basocelular, margem cirúrgica, infiltrado inflamatório, qualidade de vida

ABSTRACT

Background: basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignant neoplasm in humans. There are numerous therapies to treat BCC, however it is not known whether the peritumoral inflammation influences the surgical decision, nor what factors influence the quality of life (QoL) of the patients.

Objectives: 1) To evaluate the efficacy of the surgical procedure using scalpel double and determine the role of peritumoral inflammatory infiltrate in the lateral surgical margin involvement of BCC 2) Identify the factors that worsen the QOL of these individuals.

Methods: Cross-sectional study with an analytical component. This protocol was performed resection of the primary BCCs in surgical technique with a scalpel blade and double QoL assessment with Dermatology Life Quality Index (DLQI).

Results: We analyzed 99 surgical specimens of BCC. The double-bladed scalpel technique decreased false negative margins in 50%. The basosquamous type was associated with an intense inflammatory infiltrate OR 8,38 IC95 (1,01-392,2). The intense infiltration and ulceration were associated with plasma cells, neutrophils and eosinophils. Patients with regular habit of using sunscreen showed higher DLQI scores OR 5,33 IC95 (1,06-26,61), as well as patients with ulcerated tumors OR 7,63 (IC95 1,55-37,5) or larger than 2 cm OR 3,81 (1,03-14,09) or that were located outside the head OR 3,62 IC95 (0,98-13,36).

Conclusion: Reduction of false negative lateral margins by applying the double-bladed scalpel technique. The clinical and histological features showed no association with the surgical margin involvement. QoL was affected in patients with ulcerated tumors, ≥ 2 cm, located outside the head or who had the habit of using sunscreen.

Keywords: skin cancer, basal cell carcinoma, surgical margin, inflammatory infiltrate, quality of life

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Métodos de cortes de peças histológicas	29
Figura 2 – Cálculo da amostra	33
Figura 3 – Protocolo do procedimento cirúrgico realizado nos pacientes com câncer basocelular	35
Figura 4 – Tipos de incisão cirúrgica	36
Figura 5 – Infiltrado inflamatório peritumoral – aumento 40x	39
Figura 6 – Obtenção das margens cirúrgicas com bisturi de lâmina dupla	40
Figura 7 – Esquema do protocolo de análise do tecido.	43
Figura 8 – Margens laterais comprometidas nos fragmentos obtidos pelo bisturi de lâmina dupla. (aumento 100x)	44
Figura 9 – Celularidade do infiltrado peritumoral (aumento 400x)	46
Figura 10 – Esquema do protocolo de análise do DLQI	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação histológica do carcinoma basocelular	26
Tabela 2 – Fatores que influenciam a escolha do tamanho das margens cirúrgicas utilizadas para CBC facial	28
Tabela 3 – Comparação entre os métodos tradicional e lâmina dupla	44
Tabela 4 – Sensibilidade e Especificidade do Controle das Margens Cirúrgicas Laterais	45
Tabela 5 – Estudo do infiltrado celular resposta inflamatória das lesões de pacientes com CBC	45
Tabela 6 – Associação da celularidade com as características do tumor	46
Tabela 7 – Associação do padrão histológico tumoral com as características do tumor	47
Tabela 8 – Associação entre infiltrado plasmocitário e tipos histológicos	47
Tabela 9 – Análise descritiva dos fatores sociodemográficos, utilização de fator de proteção solar e características clínicas	49
Tabela 10 – Dados descritivos das características clínicas das lesões de câncer basocelular	51
Tabela 11 – Associação entre dados sociodemográficos, comportamento de proteção solar e variáveis clínicas vs. DLQI	52
Tabela 12 – Associação entre características clínicas do CBC e DLQI	53

LISTA DE ABREVIACÕES

CBC	Carcinoma basocelular
CEC	Carcinoma espinocelular
CPNM	Câncer da pele não melanoma
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i> (ndice de qualidade de vida em Dermatologia)
DP	Desvio Padrão
HE	Hematoxilina-eosina
hh	<i>hedgehog</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
N	Número
OR	<i>Odds ratio</i>
PTCH	<i>Patched</i>
r	Correlao de <i>Pearson</i>
QV	Qualidade de Vida
SC	Santa Catarina
SMO	<i>Smoothened</i>
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UVB	Ultravioleta B
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	23
2. REVISÃO DE LITERATURA	24
2.1 Carcinoma Basocelular.....	24
2.1.1 Definição	24
2.1.2 Epidemiologia.....	24
2.1.3 Etiopatogenia.....	25
2.1.4 Classificação histológica	26
2.1.5 Infiltrado Inflamatório	27
2.1.6 Tratamento.....	27
2.1.7 Qualidade de vida	29
3. OBJETIVOS.....	31
3.1 Objetivo Geral	31
3.2 Objetivos Específicos	31
4.MÉTODOS.....	33
4.1 Desenho do Estudo	33
4.2Local do Estudo.....	33
4.3 Casuística.....	33
4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão	34
4.4.1 Critérios de inclusão	34
4.4.2 Critérios de exclusão	34
4.5 Protocolo Cirúrgico	34
4.6 Avaliação da Neoplasia	37
4.7 Análise do Infiltrado Inflamatório	38
4.8 Análise das Margens Cirúrgicas	38
4.9 Análise da Qualidade de Vida	39
4.10 Análise Estatística	40
5. RESULTADOS	43
5.1 Infiltrado Inflamatório	43
5.2 Análise da Qualidade de Vida	47
6. DISCUSSÃO.....	55
7. CONCLUSÃO.....	61
REFERÊNCIAS	63
ANEXOS.....	71

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pele é a neoplasia de maior incidência em várias regiões do mundo, inclusive no Brasil.(1, 2)

Os tumores malignos da pele são divididos didaticamente em dois grandes grupos: melanoma e não melanoma. Neste último, incluem-se os carcinomas basocelular (CBC) e espinocelular (CEC) que juntos representam 95% dos tumores malignos de pele, sendo a proporção de 4:1 (CBC: CEC), ou seja, entre 65 a 75% dos tumores de pele.(2, 3)

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou para o ano de 2012, 134.170 casos de câncer de pele não melanoma (CPNM) e 6230 casos de melanoma. Somados estes números correspondem a 27,07% do total dos casos novos de neoplasias malignas esperadas no país.(4) Estes dados refletem uma tendência mundial de aumento na incidência de carcinoma basocelular nas últimas décadas.(2, 5)

A patogenia do CBC tem a radiação solar, por ação dos raios ultravioleta B (UVB), como fator de risco bem estabelecido, em especial pessoas de pele clara (fototipos I e II).(6, 7) Estes tumores, raramente causam metástases e por este motivo muitas vezes são negligenciados, porém algumas formas têm alto poder de destruição local e, se não tratados de forma adequada, podem recidivar.(8) Além disso, os CBCs causam pouca sintomatologia o que pode explicar o atraso na procura pelo serviço de saúde.(9, 10)

Os tratamentos propostos levam em conta principalmente a localização, o tipo histológico e o tamanho, sendo a cirurgia a principal modalidade terapêutica, tanto nos tumores primários quanto nas recidivas.(11)

O infiltrado inflamatório peritumoral presente nos CBCs nunca foi estudado como fator de risco para comprometimento das margens, além disso, o controle das margens com bisturi de lâmina dupla pode ser uma ferramenta importante, em especial no serviço público de saúde, pelo qual outras opções de controle de margem (p.e. cirurgia micrográfica de Mohs) ainda não estão regulamentadas ou denotam mais tempo de procedimento.(12)

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Carcinoma Basocelular

2.1.1 Definição

O carcinoma basocelular é o câncer mais frequentemente encontrado em humanos. É um tumor maligno epidérmico, com crescimento lento e de invasão local.(11)

As primeiras observações a respeito do CBC foram descritas por Arthur Jacob em 1827, entretanto o nome dado por este autor, foi o de úlcera facial.(13, 14) O crédito da definição do CBC como condição clínica, definida pelo exame microscópico, foi descrito pelo patologista alemão Krompecher. Ele publicou, em 1903, o artigo ‘Der Bazalzellenkrebs’, que continha as ilustrações histológicas do tumor.(8, 14, 15)

2.1.2 Epidemiologia

O CBC é o câncer mais comum em muitos países em todo o mundo e, embora a taxa de mortalidade seja excepcionalmente baixa, os CPNM representam um fator econômico significativo aos serviços de saúde e podem causar morbidade significativa especialmente porque a maioria dos CPNM ocorre em áreas de grande visibilidade, como a cabeça e o pescoço, especialmente na face. Estudos de incidência e registros de base populacional demonstram um aumento na incidência dos CPNM no mundo.(5) No Brasil e em Santa Catarina (SC) encontramos estudos que corroboram com esta tendência mundial.(16-19)

No Brasil, o INCA estimou para o ano de 2012, 134.170 casos de CPNM e 6230 casos de melanoma. Somados estes números correspondem a 27,07% do total dos casos novos de neoplasias malignas esperadas no país.(4) Estes dados refletem uma tendência mundial de aumento da incidência de carcinoma basocelular nas últimas décadas.(2, 5)

Na região Sul, a incidência de câncer de pele é superior à nacional, mas não ultrapassa as taxas encontradas em Santa Catarina. A maior concentração de câncer da pele no Brasil encontra-se neste Estado. Segundo o registro de câncer de base populacional no ano de 2008, em Florianópolis a taxa bruta de

CPNM foi de 243,8 (homens) e 209,14 (mulheres) casos para cada 100.000 habitantes e, para melanoma a taxa bruta foi de 12,83 (homens) e 13,97 (mulheres) casos para cada 100.000 habitantes.(20) Estes valores são muito maiores do que as estimativas pelo INCA para aquele ano, que foram em homens de 133,22 (CPNM) e 6,84 (melanoma) e em mulheres de 171,42 (CPNM) e 7,94 (melanoma) casos para cada 100.000 habitantes.(21)

2.1.3 Etiopatogenia

A patogenia do CBC tem a radiação solar, por ação dos raios ultravioleta B (UVB), como fator de risco bem estabelecido, principalmente em caucasianos (fototipos I e II).(6, 7)

Mutações do gene supressor de tumor p53 estão presentes em aproximadamente 56% dos CBCs humanos, com 65% destes demonstrando evidência de mutação induzida por UV. O aumento da proteína p53 tem sido correlacionado com características histopatológicas agressivas e uma reduzida diferenciação celular do CBC.(22) Esse gene tem sido muito estudado, pois frequentemente ocorre a mutação em tumores.(23)

O gene p53 está localizado no braço curto do cromossomo 17, banda p13 e codifica uma fosfoproteína nuclear de 53 Kd chamada p53, composta por 393 aminoácidos.(24, 25)

O CBC também está associado com mutações em componentes da via de sinalização *hedgehog* (hh). O *hedgehog* é um regulador importante do crescimento e da diferenciação celular, uma vez que controla as interações epiteliais e mesenquimais em muitos tecidos, durante a embriogênese.(26, 27) Dois genes denominados de *patched* (PTCH), localizados nos cromossomos 9q22.3 (PTCH 1) e 1p32 (PTCH 2) humanos, foram identificados no CBC. O PTCH é um receptor para ligantes da família de proteínas *hedgehog* e está localizado na membrana plasmática das células.(28) Tais proteínas são importantes na modelagem de tecidos humanos durante o período embrionário. A ligação de *hedgehog* a PTCH induz a liberação e a ativação de outra proteína localizada na membrana, denominada *smoothed* (SMO), expressa pelo gene SMO. A ativação de SMO, por sua vez, ativa o fator de transcrição Gli1, o qual induz a transcrição de diversos genes que determinam a carcinogênese.(29, 30)

2.1.4 Classificação histológica

O CBC apresenta-se com vários tipos clínico-histológicos e cada qual com suas características singulares e diferentes prognósticos. (Tabela 1)

Tabela 1. Classificação histológica do carcinoma basocelular

Classificação	Descrição
1. Não Agressivos	
1.1. Superficial	Proliferação limitada à epiderme e/ou folículos pilosos
1.1.1. Multifocal	Proliferação de células basalóides composta de ninhos largamente dispersos na pele normal
1.2. Nodular	Proliferação de ninhos de células basalóides limitados e bem definidos
2. Agressivos	
2.1. Infiltrativo	Extensa proliferação de células basalóides. Sem limites nítidos. (inclui micronodular).
2.1.1. Esclerodermiforme	Proliferação de células basalóides pouco diferenciadas. Sem limites nítidos. Esclerose de estroma. Tendência a infiltrar em direção à derme e hipoderme.
2.2. Basoescamoso/metatípico	Presença de diferenciação escamosa

Fonte: Adaptado de Fahri, 2007(31)

Os tumores nodulares e superficiais são considerados menos agressivos, ao passo que os padrões infiltrativo, esclerodermiforme, basoescamoso e mistos são considerados agressivos.(30)

O CBC invade os tecidos contíguos por expansões digitiformes irregulares e a infiltração subclínica é subestimada.(11, 32)

As metástases de CBC são extremamente raras e os casos em que estas foram descritas são exceções; sua morbidade está relacionada com a invasão tecidual podendo invadir e destruir tecidos adjacentes à pele, inclusive cartilagem e osso. Pelo fato da maioria dos tumores localizarem-se em áreas de fotoexposição crônica, principalmente cabeça e pescoço, esta agressividade mencionada pode levar ao desfiguramento ou perda de função de estruturas importantes, quando não tratado.(33)

2.1.5 Infiltrado Inflamatório

A composição do infiltrado inflamatório peritumoral dos CBCs já é bem conhecida.(34-36) A maioria das células encontradas no infiltrado peritumoral dos CBC são linfócitos e 30 a 50% destas células expressam antígenos de ativação na superfície. Os plasmócitos têm sido observados por alguns autores e tendem a serem mais proeminentes em áreas de ulceração.(37) A presença de mastócitos foi relatada próxima ao ninhos tumorais. Estas células parecem ser idênticas aos mastócitos observados na epiderme normal. Os macrófagos podem representar 1% a 25% do infiltrado celular total.(38)

2.1.6 Tratamento

O tratamento do câncer da pele requer que a pele aparentemente normal seja removida no intuito de erradicar a invasão do tumor nos tecidos adjacentes.(39)

A escolha do tratamento do carcinoma basocelular depende da classificação clínico-histológica.(11)

O tratamento é realizado frequentemente por uma exereses simples, entretanto, várias modalidades terapêuticas tem sido descritas e empregadas, como por exemplo, curetagem e eletrocoagulação, criocirurgia com nitrogênio líquido, quimiocirurgia com imiquimode, terapia fotodinâmica.(40) Estas técnicas têm a desvantagem de não fornecer material para exame histopatológico e conseqüentemente a impossibilidade de averiguação do tumor ou a certeza de sua completa remissão.

É estabelecido que as margens cirúrgicas de segurança para os tumores basocelulares é de 3-4 mm (41, 42), porém muitos fatores influenciam esta decisão, principalmente quando da localização facial

do CBC onde estas margens, rotineiramente, não são respeitadas pelos cirurgiões (< 3-4 mm) (Tabela 2).(41)

Embora as expressões de margem de segurança e de margem cirúrgica sejam comumente utilizadas pelos médicos como sinônimos e como se tratasse de unanimidade, isso não pode ser confirmado com dados encontrados na literatura médica.(43)

Técnicas cirúrgicas complexas como a cirurgia micrográfica, sendo o método de Mohs o mais conhecido, contemplam a análise das margens, porém são de alto custo e necessitam de treinamento especializado.(44)

Tabela 2. Fatores que influenciam a escolha do tamanho das margens cirúrgicas utilizadas para CBC facial

Margens estreitas (1-2 mm)	Margens amplas (3-4 mm)
Localização em nariz, lábio e periocular	Localização em bochechas, fronto-mento e terço inferior da face
Tumores pequenos	Tumores maiores
Bordas bem definidas	Bordas mal definidas
Padrão histológico (nodular)	Padrão histológico agressivo (esclerodermiforme)
Defeitos maiores afetando as opções de reconstrução	Defeitos maiores afetando pouco as opções de reconstrução

Fonte: Kymyai-Asadi, 2005 (41)

A análise histopatológica padrão das margens é realizada por amostragem, podendo gerar uma falsa margem livre.

As margens cirúrgicas podem ser avaliadas por várias combinações de três tipos de secção principais: vertical (perpendicular), horizontal (paralela) e oblíqua (método de Mohs). As secções verticais podem ser realizadas transversalmente pelo tumor (método *breadloaf*), longitudinalmente pelo tumor (método *cross* ou *breadloaf-cross*) ou perifericamente ao tumor. (Figura 1)

Os métodos de secção periférica (perímetro) são os únicos que podem avaliar quase 100% das margens, mas tem a desvantagem de não mostrar a relação do tumor com suas margens, que pode ser visto claramente com secções transversais.(45)

A utilização do bisturi de lâmina dupla tem sido descrita em relatos de casos ou como opção para controle de margem cirúrgica.(12, 46, 47)

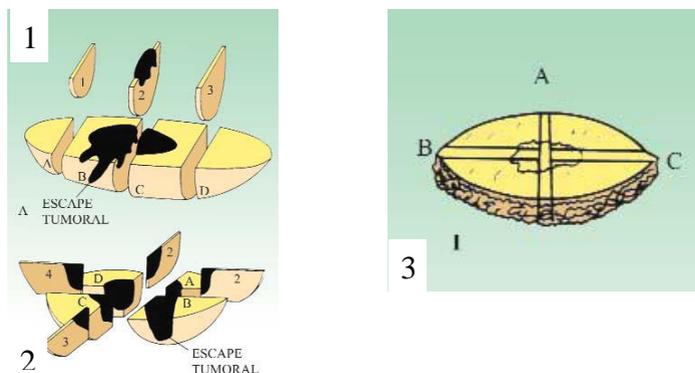


Figura 1: Métodos de cortes de peças histológicas. 1. *Breadloaf*. 2. *Cross*. 3. *Breadloaf-cross*. Fonte: Modificado de Kopke 2005.(43)

A fixação do tecido em formalina fornece cortes de melhor qualidade, no entanto por ser um procedimento demorado tem a desvantagem de uma maior espera para o resultado histológico, o que é minimizada na congelação.(48)

2.1.7 Qualidade de vida

A complexidade do CBC em termos de diagnóstico, tratamento e adesão do paciente é conhecida. Devemos ainda destacar que dentre os fatores importante no sucesso da terapia e adesão do paciente ao tratamento é o fator emocional. Desta forma a avaliação da qualidade de vida (QV) destes pacientes é importante. Dentre os instrumentos pelo qual podemos avaliar este parâmetro destaca-se a aplicação de questionários específicos como o *dermatology life quality index* (DLQI), pelo qual se avalia sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho e escola, relações pessoais e de tratamento. Este questionário já foi validado para a língua portuguesa e é um instrumento considerado

padrão ouro para avaliar a qualidade de vida em pacientes com doenças da pele e do tecido conjuntivo.(49-51)

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos Primários

- Avaliar o procedimento cirúrgico utilizando-se bisturi de lâmina dupla por meio da extirpação completa do CBC e comparar estes resultados com aqueles obtidos das margens cirúrgicas observadas no exame anatomopatológico padrão.

- Analisar a qualidade de vida dos pacientes com CBC primário, antes da exérese tumoral com o bisturi de lâmina dupla, por meio de questionário já validado (DLQI).

3.2 Objetivos Específicos

- Comparar os dois procedimentos cirúrgicos (utilização do bisturi de lâmina dupla e o método tradicional) por meio da análise anatomopatológica das margens cirúrgicas laterais.

- Determinar influência nos resultados falso negativos das margens laterais ocorridos na análise anatomopatológica tradicional por meio do controle periférico com bisturi de lâmina dupla.

- Investigar o tipo de celularidade inflamatória envolvida em lesões de pacientes com carcinoma basocelular

- Determinar se o comprometimento das margens cirúrgicas está associado ao infiltrado inflamatório peritumoral e às características histológicas.

- Determinar a associação entre a celularidade do infiltrado inflamatório com as características clínicas e histológicas do CBC.

- Determinar as variáveis associadas com aumento do escore do DLQI.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Estudo epidemiológico do tipo observacional transversal com componente analítico.

4.2 Local o Estudo

Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC) – Ambulatório de Dermatologia de Câncer da Pele, do Hospital Nereu Ramos (HNR), Florianópolis – SC.

4.3 Casuística

A taxa de margens comprometidas na cirurgia convencional para o CBC primário em é em torno de 15%.(41, 52, 53) Portanto o limite inferior esperado foi de 85% e para obter-se maior sensibilidade do controle das margens cirúrgicas, utilizou-se o valor de 95%, quando comparamos a técnica de avaliação padrão e o bisturi de lâmina dupla. Neste protocolo, para análise estatística significativa requereu-se no mínimo 93 pacientes.(54) (Figura 2) Considerando uma perda de aproximadamente 20%, foram calculadas pelo menos 111 peças cirúrgicas. Para análise da QV, foi utilizada uma amostra de conveniência extraída da amostra principal.

Número de casos (ou controles) para as sensibilidades (ou especificidades) esperadas entre 0.60 – 0.95									
Sensibilidade (ou especificidade) esperada	Limite de confiança inferior minimamente aceitável								
	0.50	0.55	0.60	0.65	0.70	0.75	0.80	0.85	0.90
0.60	268	1,058							
0.65	119	262	1,018						
0.70	67	114	248	960					
0.75	42	62	107	230	869				
0.80	28	40	60	98	204	756			
0.85	18	26	33	52	85	176	624		
0.90	13	18	24	31	41	70	235	474	
0.95	11	12	14	16	24	34	50	93	298

Figura 2: Cálculo da amostra (54)

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da UFSC (protocolo nº. 034/09). (ANEXO A). Além disso, este estudo está inserido no Registro Brasileiros de Ensaios Clínicos (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>).

4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

4.4.1 Critérios de Inclusão

- Peças cirúrgicas de pacientes portadores da neoplasia maligna (CBC primário), com ressecção cirúrgica por bisturi de lâmina dupla.
- Pacientes que permitiram a utilização de seus dados para as atividades de pesquisa a partir da assinatura de seus Termos de Consentimento pré informado pelos mesmos ou por um familiar responsável.

4.4.2 Critérios de exclusão

- Peças cirúrgicas de CBCs recidivados.
- Pacientes em uso de anti-inflamatórios, corticosteroides sistêmicos, terapia anti-TNF.
- Pacientes com doenças inflamatórias em atividade.

4.5 Protocolo Cirúrgico

O protocolo cirúrgico foi baseado no protocolo proposto por Schultz, 1982.(12)

- Fotografia
- Demarcação do tumor
- Demarcação da margem de 4 mm. (Figura 3-1)
- Fotografia
- Incisão com bisturi de lâmina dupla a 90°. (Figura 4)^{*1}
- Exérese das bordas com bisturi de lâmina dupla e separação da peça em 4 quadrantes.(Figura 3-2 e 3-3)

* 1 O disponível em <http://www.neumarinstrumentos.com.br/vitrine/856-cabo-bisturi-duplo-10-mm.html>.

- Marcação da borda com tinta nanquim no sentido horário. (Figuras 3-4 e 3-5)
- A – Amarelo (12-3 h)
- B – Azul (3-6 h)
- C – Preto (6-9 h)
- D – Verde (9-12 h)
- Fixação do corante com ácido acético 1% por 10 segundos
- Retirada da peça cirúrgica
- Marcação com ponto (fio de nylon) às 12 h, em relação ao seguimento cefálico. (Figura 3-6)



Figura 3: Protocolo do procedimento cirúrgico realizado nos pacientes com câncer basocelular.

- Síntese (sutura simples, retalho ou enxerto)
- Fotografia
- Transporte em formol 10%
- Fixação em parafina
- Análise histopatológica padrão da peça cirúrgica – determinação do tipo histológico e margens cirúrgicas
- Análise das peças cirúrgicas das margens obtidas com o bisturi duplo

O principal viés do estudo foi a falta da análise completa da profundidade da lesão, porém o risco de comprometimento de margens profundas foi minimizado, visto que toda derme e a maior parte da hipoderme/tecido celular subcutâneo foi retirada em bloco com a peça cirúrgica e a invasão profunda da gordura nos CBCs primários geralmente não ocorre.(12)

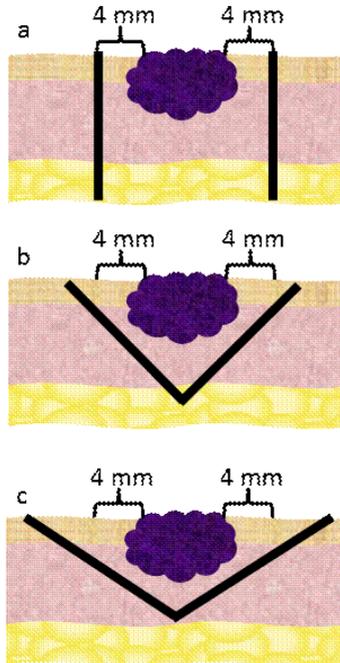


Figura 4: Tipos de incisão cirúrgica. 3a) incisão a 90°, 3b) incisão a 45°, 3c) incisão a 30°. Fonte: modificado de Kimyai-Asadi A, 2004.(55)

4.6 Avaliação da Neoplasia

As amostras das lesões de CBC foram fixadas em 2 mL de solução formalina (10 %), em frascos escuros, até o início do processamento histológico (48 h). Após 48 h, as amostras teciduais foram submetidas a processamento histológico, incluídas em blocos de parafina e posteriormente cortadas à espessura de 4 μ m, com auxílio do micrótomo (LEICA-Instruments, Nussloch, Alemanha) sendo os cortes colocados sobre lâminas de vidro. A seguir, estas lâminas foram coradas pela hematoxilina-eosina.

A leitura das lâminas foi realizada por patologista especialista em Dermatopatologia seguindo o modelo abaixo, descrito por Saldanha, 2003(56):

Tipo de padrão de crescimento:

- nodular
- superficial
- infiltrativo/esclerodermiforme
- basoescamoso/metatípico
- misto (mais do que um padrão)
- outros

Tipo de diferenciação:

• componente escamoso atípico ou maligno presente (basoescamoso)

- invasão perineural

Margens de excisão:

• margem livre de tumor lateral mais próxima de mm ou margem lateral comprometida

• margem livre de tumor profunda mais próxima de mm ou margem profunda comprometida

4.7 Análise do Infiltrado Inflamatório

A análise das peças foi realizada de forma cega e duplamente checada por um dermatopatologista e um dermatologista (57, 58). Neste estudo analisou-se o infiltrado inflamatório peritumoral, sendo a classificação baseada na observação da celularidade. A quantificação dos parâmetros histopatológicos foi analisada atribuindo-se graus que variaram de zero (0) a quatro (4) utilizando-se microscópio ótico comum com aumento de 200x. A análise da celularidade ocorreu pela presença ou ausência de células inflamatórias do tipo linfócitos, plasmócitos, macrófagos, mastócitos e polimorfonucleares (neutrófilos e eosinófilos), sendo assim definida:

- (0) ausência de infiltrado inflamatório
- (1) presença de infiltrado inflamatório esparso e não organizado (Figura 5-1)
- (2) infiltrado inflamatório organizado em ninhos circundando até 25% do tumor (Figura 5-2)
- (3) infiltrado inflamatório organizado em ninhos circundando de 25 a 50% do tumor (Figura 5-3)
- (4) infiltrado inflamatório denso circundando mais de 50% do tumor (Figura 5-4)

Os cortes histológicos de 4 μ m, corados pela hematoxilina-eosina (HE) para avaliação histopatológica, foram obtidos dos preparados histológicos de pele embebidos em parafina.

4.8 Análise das Margens Cirúrgicas

A análise das peças cirúrgicas foi também realizada de forma cega e duplamente checada por um dermatopatologista e um dermatologista. Neste protocolo analisaram-se os cortes das margens A e B, coradas em amarelo e azul respectivamente, incluídas no mesmo bloco de parafina e as margens C e D, coradas em preto e verde, incluídas em outro bloco de parafina. Sempre foi observada a porção interna em direção à periferia (pele peritumoral em direção ao tecido sadio) para a presença de tumor tocando ou não a margem (margem comprometida). (Figura 6)

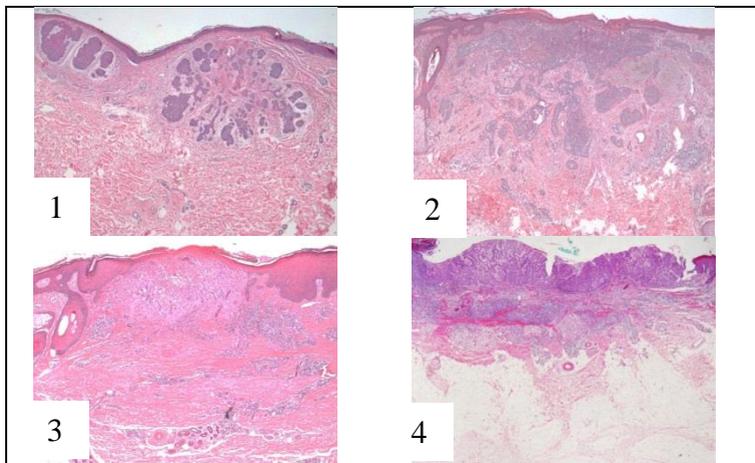


Figura 5: Infiltrado inflamatório peritumoral – aumento 40x. 1) esparsos; 2) organizado em ninhos circundando até 25% do tumor; 3) organizado em ninhos circundando de 25 a 50% do tumor; 4) denso circundando mais de 50% do tumor.

4.9 Análise da Qualidade de Vida

O Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) tem sido usado para avaliar a qualidade de vida (QV) e os efeitos dos CBCs.(9) O DLQI é um instrumento genérico desenvolvido para doenças da pele e do tecido conjuntivo e é considerado um questionário padrão ouro para avaliar a qualidade de vida tanto na população saudável quanto naqueles com doenças de pele. O DLQI consiste em 10 perguntas, agrupadas em seis domínios (sintomas e sentimentos, atividades diárias, lazer, trabalho e escola, relações pessoais e de tratamento) que medem diferentes aspectos relacionados com a QV. Cada questão é pontuada de 0 (nada / não relevante) a 3 (muitíssimo). A escala DLQI varia de 0 a 30, em que o número zero (0) indica ausência de efeitos sobre a vida de um paciente e 30 indica um efeito muito grande. A pontuação do DLQI representa o impacto sobre a vida de um paciente, de acordo com as definições: 0-1 = nenhum efeito; 2-5 = efeito pequeno, 6-10 = efeito moderado; 11-20 = efeito muito grande, e 21-30 = efeito extremamente grande.(50, 59)

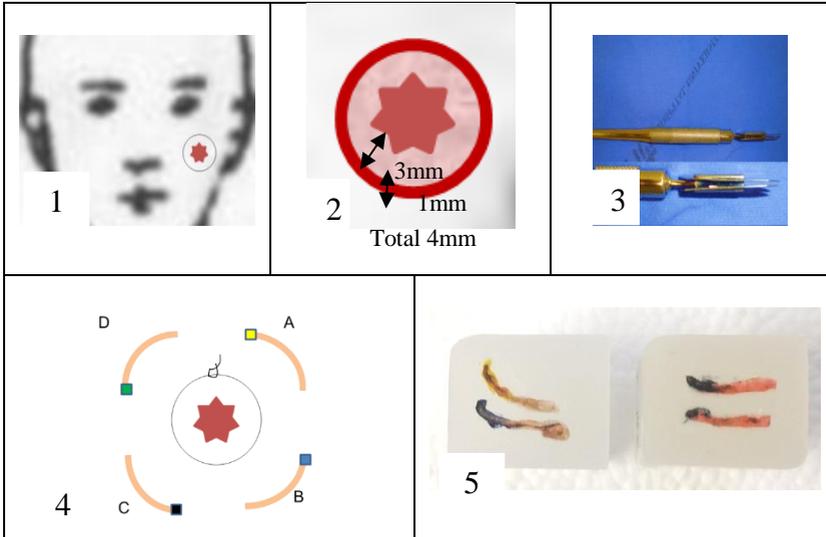


Figura 6: Obtenção das margens cirúrgicas com bisturi de lâmina dupla. 1) delimitação da margem de 4 mm; 2) esquema da ressecção; 3) bisturi de lâmina dupla; 4) esquema da separação dos 4 quadrantes; 5) margens incluídas em parafina.

As informações clínicas, assim como a realização do DLQI, foram obtidas a partir de entrevista com os pacientes no momento da admissão para a realização da cirurgia dos pacientes portadores de CBC primário que foram submetidos ao procedimento com bisturi de lâmina dupla. As informações pertinentes aos fatores de risco, aspectos epidemiológicos, demográficos (sexo, fototipo, idade), aspectos clínicos (classificação clínica, localização das lesões primárias, tamanho) e respostas ao questionário de QV foram devidamente coletadas.

4.10 Análise Estatística

Os resultados dos parâmetros categóricos foram expressos em valores absolutos e percentuais, os parâmetros contínuos por meio da média \pm erro padrão da média (e.p.m.). Os parâmetros inflamatórios estudados (infiltrado leucocitário) foram apresentados de forma descritiva.

Os resultados da análise histológica foram expressos por meio de escores que variaram de 1 a 4. Os resultados da análise

histológica foram expressos atribuindo-se scores de 1 a 4, sendo 1 para presença de infiltrado inflamatório esparso e não organizado, 2 para infiltrado inflamatório organizado em ninhos circundando até 25% do tumor, 3 para infiltrado inflamatório organizado em ninhos circundando de 25 a 50% do tumor, 4 para infiltrado inflamatório denso circundando mais de 50% do tumor.(57, 58)

Para comparação das técnicas cirúrgicas utilizando-se a avaliação histológica, foram calculadas a sensibilidade e especificidade, bem como os valores preditivos positivo e negativo de cada método. As medidas de associação foram calculadas pelos testes do Qui² (χ^2) ou teste exato de Fischer (quando valores menores que 5). As chances de risco relativo foram calculadas utilizando-se o Odds ratio (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. Para análise de possíveis correlações utilizou-se o teste de Pearson (para variáveis com distribuição normal)

Para análise da QV, os dados contínuos (idade) foram expressos por média e o desvio padrão. As variáveis categóricas clínicas (fototipo de Fitzpatrick, exposição ao sol, o uso de protetor solar, tabagismo, consumo de álcool, tipo de carcinoma basocelular, localização, tamanho, e presença de úlcera) e as demográficas (sexo e ocupação) foram expressas em valores absolutos e percentagens.

A consistência interna do questionário foi estimada pelo coeficiente alfa de Cronbach. As diferenças estatísticas entre as variáveis foram analisadas pelo teste exato de Fisher. Para analisar a associação entre os fatores de risco que foram relatados no questionário foi utilizado o OR e IC 95%. O efeito de cada uma das variáveis demográficas e clínicas sobre a pontuação total DLQI foi investigado. Para identificar quais fatores estão associados com a QV em pacientes com CBC, foi realizada análise de regressão logística múltipla. O pacote de programa estatístico utilizado foi o SPSS 17.0. Para todas as variáveis teste, valores de P menores que 0,05, foram considerados significativos.

5. RESULTADOS

5.1 Técnica do Bisturi de Lâmina Dupla e Infiltrado Inflamatório

Neste protocolo foram incluídas no estudo 116 peças cirúrgicas cujo diagnóstico clínico foi de CBC primário. Excluíram-se, após a análise histológica, 8 casos de CEC, 3 casos por outros diagnósticos (cicatriz, cisto infundibular e carcinoma indiferenciado) e outros 6 por problemas técnicos do material, perfazendo um total de 99 peças (80 pacientes). (Figura 7)

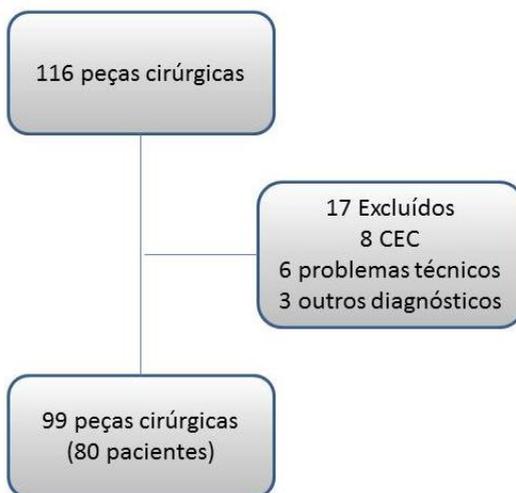


Figura 7: Esquema do protocolo de análise do tecido.

Os tumores variaram entre 0,3 a 5 cm (média 1,54 cm, desvio padrão (DP) = 1,06) e os tipos histológicos foram distribuídos em nodular: 62,62%, misto/presença de 2 ou mais padrões 16,16% basoescamoso 8,09%, infiltrativo 7,07%, superficial 6,06%. A maioria dos tumores estavam localizados em face ou pescoço 70,7%, seguido por tronco 19,2%, membros superiores (MMSS) 7,07% e membros inferiores (MMII) 3,03%.

A divisão entre os gêneros foi semelhante – 41 (51,25%) homens e 39 (48,75%) mulheres – com a idade variando entre 32 e 85 anos (média 60,4 anos, DP 12,36).

Apenas 5 peças (5,05%) apresentaram comprometimento de margens, 4 laterais e 1 profunda. Considerando-se apenas as margens laterais, encontrou-se 95,95% de margens livres.

A análise das margens laterais obtidas, pelo bisturi de lâmina dupla, demonstrou 97,97% de margens livres. Apenas um dos tumores que apresentou margem comprometida na análise padrão realmente tinha comprometimento lateral e os três restantes apresentaram as margens livres de tumor. Um tumor apresentou margem lateral comprometida cuja análise da peça havia demonstrado margem livre. (Tabela 3) (Figura 8)

Tabela 3: Comparação entre os métodos tradicional e lâmina dupla

	Casos (N)	Margens laterais comprometidas	Margens verdadeiramente comprometidas	Falso positivos	Falso Negativos
Método Padrão	99	4	1	3	1
Lâmina dupla	99	2	2	-	-

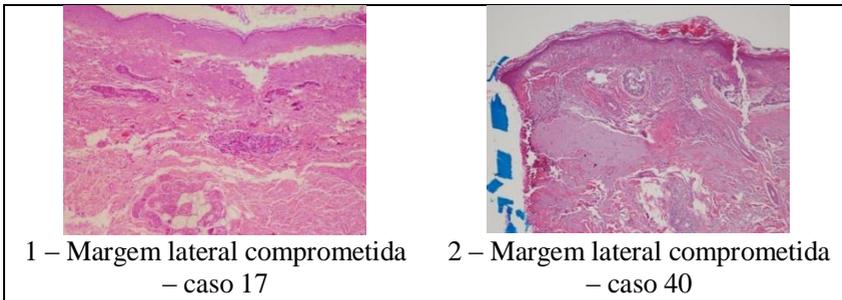


Figura 8: Margens laterais comprometidas nos fragmentos obtidos pelo bisturi de lâmina dupla de dois casos clínicos de pacientes com CBC. (aumento 100x, coloração HE).

Ao analisarmos a sensibilidade e a especificidade, considerando o controle de margens com bisturi de lâmina dupla o exame ideal, pois abrange toda a extensão do perímetro da lesão, temos uma sensibilidade de 50% e uma especificidade de 97%. (Tabela 4)

Tabela 4. Sensibilidade e especificidade do controle das margens cirúrgicas laterais

		Controle das margens laterais (lâmina dupla)		
		+	-	
Margens comprometidas (peça)	+	1	3	VPP 25%
	-	1	94	VPN 99%
		Sensibilidade 50%	Especificidade 97%	

VPN = valor preditivo negativo, VPP = valor preditivo positivo.

Nenhuma das características clínicas – idade, gênero,, localização, história mórbida pregressa de câncer da pele, história mórbida familiar de câncer da pele ou fototipo – mostrou associação com o comprometimento das margens. As demais variáveis relacionadas às características tumorais – infiltrado inflamatório, celularidade, tipo histológico, tamanho ou ulceração – também não mostraram associação com o comprometimento de margens ($p > 0,05$ – resultados não mostrados).

Tabela 5. Estudo do infiltrado inflamatório e resposta celular das lesões de CBC (N = 99)

	N (%)		N (%)
Infiltrado Inflamatório		Celularidade	
1	19 (19,2)	Linfócitos	99 (100)
2	31 (31,3)	Plasmócitos	81 (81,8)
3	29 (27,3)	Eosinófilos	15 (15,2)
4	22 (22,2)	Neutrófilos	13 (13,1)
		Mastócitos	11 (11,1)

Infiltrado Inflamatório: 1 esparso; 2 organizado em ninhos circundando até 25% do tumor; 3 organizado em ninhos circundando de 25 a 50% do tumor; 4 denso e circundando mais de 50% do tumor, N = número, % = percentual.

Os tumores apresentaram distribuição semelhante em relação ao infiltrado inflamatório e no tocante à celularidade, encontramos linfócitos em todos os tumores e plasmócitos em sua grande maioria. Ainda polimorfonucleares e mastócitos foram encontrados entremeados no infiltrado linfoplasmocitário. (Tabela 5 e Figura 9)

Neste estudo foram encontradas associações positivas entre o infiltrado inflamatório intenso e a presença de polimorfonucleares, plasmócitos e ulceração ($p < 0,05$). (Tabela 6)

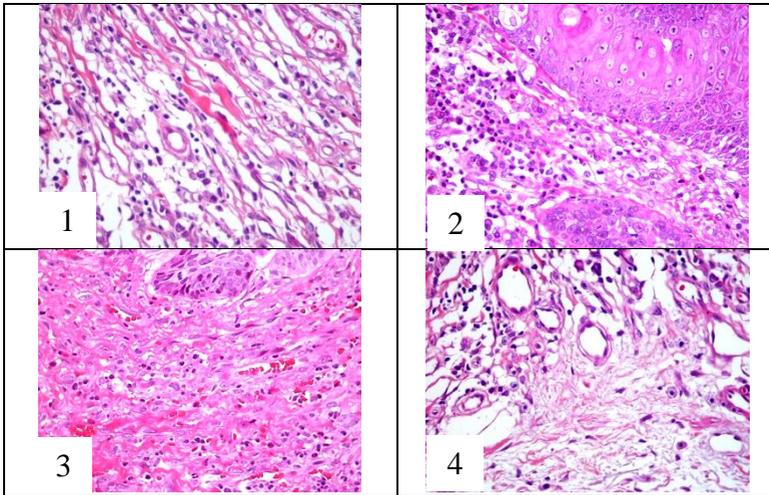


Figura 9: Celularidade do infiltrado peritumoral observado em 4 casos de pacientes com CBC. 1) Infiltrado linfoplasmocitário 2) Presença de neutrófilos 3) Presença de eosinófilos 4) Presença de mastócitos. (aumento 400x, coloração HE).

Tabela 6. Associação do infiltrado inflamatório com as características do tumor

	Infiltrado inflamatório intenso	
	OR (95% IC)	valor <i>P</i>
Ulceração	5,92 (2,46-14,24)	< 0,01
Plasmócitos	6,25 (1,67-23,27)	< 0,01
Neutrófilos	7,28 (1,52-34,87)	< 0,05
Eosinófilos	5,33 (1,4-20,3)	< 0,01
Basoescamoso/metatípico	F 8,38 (1,01-392,2)	< 0,05

F = Teste exato de Fisher, OR = odds ratio, (r) = Correlação de Pearson. Valor P significativo (< 0,05).

A ulceração foi associada positivamente aos plasmócitos, eosinófilos e aos neutrófilos ($P < 0,01$). (Tabela 7). O CBC basoescamoso foi associado com infiltrado inflamatório intenso e à ulceração. (Tabelas 6 e 7). O padrão histológico nodular foi associado ao tamanho pequeno, (Tabela 8) ao passo que os tumores com padrões mistos foram associados com tamanhos maiores. (Tabela 8)

Tabela 7. Associação ulceração tumoral com as características do tumor

	Ulceração			
	OR (95% IC)	valor P	(r)	valor P
Plasmócitos	8,2 (1,77-37,99)	< 0,01	0,307	< 0,01
Neutrófilos	5,35 (1,37-20,89)	< 0,01	0,263	< 0,01
Eosinófilos	6,83 (1,79-26,13)	< 0,01	0,312	< 0,01
Basoescamoso/ metatípico	F 10,47 (1,26-490,5)	< 0,05	0,264	< 0,01

F = Teste exato de Fisher, OR = odds ratio, (r) = Correlação de Pearson. Valor P significativo (< 0,05).

Tabela 8. Associação do tamanho tumoral com as características do tumor

	Tamanho > = 2cm			
	OR (95% IC)	valor P	(r)	valor P
Infiltrado Inflama- tório Intenso	2,47 (1,06-5,77)	< 0,05	0,213	< 0,05
Ulceração	2,86 (1,22-6,7)	< 0,05	0,247	< 0,05
Nodular	0,27 (0,11-0,64)	< 0,01	-0,302	< 0,05
Misto	3,86 (1,26-11,8)	< 0,01	0,249	< 0,05

F = Teste exato de Fisher, OR = odds ratio, (r) = Correlação de Pearson. Valor P significativo (< 0,05).

A ausência de plasmócitos foi associada com o carcinoma basocelular do tipo superficial (menos agressivo) OR 29,07 95% IC (2,93-1472) P < 0,01, porém a presença de plasmócitos apresentou associação positiva com os tipos histológicos mais agressivos (infiltrativo, basoescamoso e com 2 ou mais padrões) quando comparado com os menos agressivos (nodular e superficial) OR 11,16 95% IC (1,41-87,81) P < 0,01. Os polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos) não apresentaram associação com os tipos histológicos. (resultados não mostrados).

5.2 Análise da Qualidade de Vida

Um total de 78 pacientes, com 100 tumores foram selecionados para participar no estudo. A amostra foi composta pelos pacientes

iniciais do grupo anterior (técnica do bisturi de lâmina dupla), diferindo-se por incluir pacientes que responderam o DLQI, mas por outros motivos foram excluídos da análise de inflamação. (Figura 10)

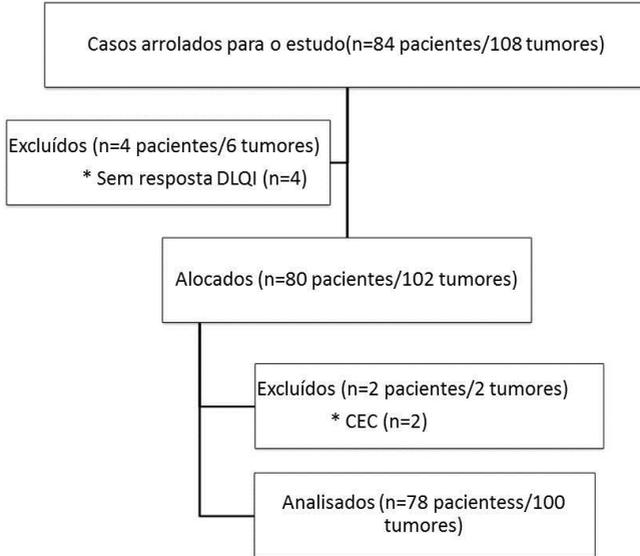


Figura 10: Esquema do protocolo de análise do DLQI.

A idade média dos pacientes com CBC foi de $61,45 \pm 11,62$ anos. Neste estudo participaram mais homens (52,6%) do que mulheres (47,4%). A maioria dos pacientes eram fototipo de pele do tipo II de Fitzpatrick (46,8%), em comparação ao tipo III ou IV (10,2%). A maioria dos pacientes (75,7%) foi exposta ao sol por mais de 30 anos sem protetor solar (77,9%), e a maioria da população estudada eram fumantes ou ex-fumantes (53,3%) e nunca bebeu álcool (68,8%) (Tabela 9).

Tabela 9. Análise descritiva dos fatores sociodemográficos, utilização de fator de proteção solar e características clínicas

<i>Indivíduos</i>	<i>N (pacientes)</i>	<i>N (%)</i>
Idade, média (desvio padrão)	78	61.45 (\pm 11.62)
Sexo	78	
Masculino		41 (52.6)
Feminino		37 (47.4)
Número de CBC	78	
1 CBC		60 (76.9)
2 CBCs		14 (17.9)
3 ou mais CBCs		4 (5.2)
Ocupação	77	
Atividade ao ar livre		55 (71.4)
agricultores		40 (52)
Atividade em ambiente fechado		22 (28.6)
Fototipo Fitzpatrick	78	
I		33 (43)
II		36 (46.8)
\geq III		8 (10.2)
Exposição ao sol	77	
> 30 anos		56 (75.7)
< 30 anos		20 (24.3)
Uso de protetor solar	77	
Nunca/< 5 anos		60 (77.9)
5-10 anos		14 (18.2)
>10 anos		3 (3.9)
fumante	77	
ex-fumante		37 (46.7)
fumante/ex-fumante		40 (53.3)
Ingestão de álcool	77	
Nunca/raramente		53 (68.8)
Alcoolista		24 (31.2)
DLQI (escore)	78	
0-1		44 (56.4)
2-5		26 (33.3)
6-10		6 (7.7)
11-20		1 (1.3)
21-30		1 (1.3)

CBC = Carcinoma basocelular; DLQI = Índice de qualidade de vida na dermatologia.

O coeficiente alfa de Cronbach resultou 0,81, assegurando consistência interna ao questionário. A análise dos resultados mostrou que 89,7% dos pacientes estudados apresentaram valores de DLQI inferiores a 5, indicando pequeno ou nenhum efeito sobre a vida do paciente (Tabela 9).

O tipo clínico predominante de CBC foi nodular (66,0%), seguido de infiltrativo, superficial e pigmentado (16,0%, 15,0% e 3,0%, respectivamente). A maioria das lesões foi localizada na cabeça/pescoço, tronco, membros superiores e membros inferiores (72,0%, 19,0%, 6,0%, e 3,0 de tumores, respectivamente). Além disso, a maioria dos tumores não apresentam ulcerações (58,0%) (Tabela 10).

Analisando a associação do DLQI com o comportamento, dados sociodemográficos, hábitos de proteção e as características clínicas dos pacientes, apenas o parâmetro detalhando hábitos de proteção solar mostrou uma diferença estatisticamente significativa em comparação com as outras variáveis (resultados não apresentados). Estes resultados demonstram que apenas a variável ‘hábito de usar protetor solar’ (uso de filtro solar por mais de 5 anos) foram significativamente relacionados com pontuações DLQI. ($P < 0,05$). (Tabela 11)

Observou-se que o diagnóstico anterior de CBC ou uma história familiar de CBC não foram associados com uma diminuição da qualidade de vida, ou até mesmo o uso de filtros solares (resultados não mostrados).

As características clínicas dos CBCs como ulceração, tamanho superior a 2 cm e localização no corpo foram significativamente diferentes, o que demonstra que todos estes parâmetros afetam a pontuações DLQI ($P < 0,05$) (Tabela 12).

A análise de regressão logística múltipla, com interações da localização e do tamanho, revelou que a ulceração foi o único parâmetro associado com os escores mais elevados de DLQI em pacientes com CBC ($P < 0,05$). Não houve diferenças estatísticas associadas a uma redução na qualidade de vida para as outras variáveis (sociodemográficas e domínios do DLQI) examinadas ($P > 0,05$).

Tabela 10. Dados descritivos das características clínicas das lesões de câncer basocelular

<i>Características do CBC</i>	<i>N (tumores)</i>	<i>N = %</i>
CBC tipo clínico	100	
Nodular		66.0
Infiltrativo		16.0
Superficial		15.0
Pigmentado		3.0
CBC tamanho	100	
< 2 cm		65.0
≥ 2 cm		35.0
CBC sítio	100	
Cabeça		64.0
Pescoço		8.0
Tronco		19.0
Membros superiores		6.0
Membros inferiores		3.0
Presença de úlcera	100	
Não		58.0
Sim		42.0

CBC = Carcinoma basocelular

Tabela 11. Associação entre dados sociodemográficos, comportamento de proteção solar e variáveis clínicas vs. DLQI

	DLQI		N	OR	(95% CI)	Valores de P
	0-5	6-30				
Idade			78	0.89	(0.15-5.2)	0.9
< 62	33	4				
≥ 62	38	4		0.89		
Sexo			78		(0.15-5.2)	0.9
Feminino	33	4				
Masculino	38	4		2.2		
Número de lesões			78		(0.47- 10.15)	0.26
(1)	55	5				
(2+)	15	3				
Ocupação			77	0.26	(0.03-1.7)	0.19
Atividades ao ar livre	52	3				
Atividades em ambiente fechado	18	4				
Fototipo (I/II)	62	8	78	2.06	(0.10- 39.46)	0.65
(III+)	8	0				
Hábito de uso de protetor solar			77	5.33	(1.06- 26.61)	< 0.05
(nunca/< 5 anos)	56	3				
(> 5 anos)	14	4				
Exposição ao sol			77	5.6	(0.30- 103.4)	0.20
> 30 anos	50	7				
< 30 anos	20	0				
Fumante (não fumante)	32	5	77	2.96	0.53 – 16.35	0.48
Fumante/ex-fumante	38	2				
Alcoolista (não)	48	5	77	1.14	(0.20 – 6.37)	0.62
(sim)	22	2				

DLQI = Dermatology Life Quality Index, Valor P significativo (< 0,05).

Tabela 12. Associação entre características clínicas do CBC e DLQI

	N (lesões)	OR	(95% CI)	Valores de P
Ulceração (sim)	100	7.63	(1.55 – 37.5)	< 0.01
Tamanho (≥ 2 cm)	100	3.81	(1.03 – 14.09)	< 0.05
Sítio (corpo/cabeça)	100	3.62	(0.98 – 13.36)	< 0.05
Tipo (nodular/superficial ou infiltrativo)	100	2.52	(0.51 – 12.41)	0.20

CBCs = Carcinoma basocelular, DLQI = Índice de qualidade de vida na dermatologia, Valor P significativo (< 0,05).

6. DISCUSSÃO

O estudo demonstrou a importância da análise das margens cirúrgicas, para melhor controle da completa extirpação do câncer da pele. Não houve diferença estatística, demonstrando que as margens cirúrgicas de 4 mm são suficientes para o tratamento do CBC primário pois apenas 2 peças (2,3%) apresentam margens laterais comprometidas. Estes números ocorreram numa frequência menor que a esperada, pois para uma margem de 3-4mm, o comprometimento lateral da margens encontra-se entre 5-15%. (41, 42) Entretanto, em um universo de 99 tumores a análise anatomopatológica padrão detectou verdadeiramente apenas 50% das margens laterais comprometidas, desta forma a técnica com bisturi de lâmina dupla diminui a possibilidade de testes com resultados falso negativos.

Estes resultados foram importantes porque demonstraram que a análise das margens cirúrgicas do CBC obtidas com lâmina dupla, fornece informação segura de todo o perímetro do tumor e não somente uma análise amostral das margens como é realizada rotineiramente na leitura do exame anatomopatológico.

O objetivo no tratamento do CBC é a remoção completa do tumor. Dado que a presença provável de tumor para além da margem clínica tem sido bem documentada, a pele no entorno do tumor, que parece normal, deve ser removida ou destruída para atingir as taxas de cura aceitáveis. A quantidade de pele que parece normal e que tem de ser sacrificada para erradicar completamente o tumor em mais de 95% do tempo é de 4 mm, para os CBCs bem definidos e que apresentam menos de 2 cm de diâmetro. A hipótese de que todo o tumor deve ser erradicado para atingir uma taxa de cura aceitável tem sido questionada. Alguns estudos têm mostrado que os tumores recidivam em apenas um terço dos casos quando o tumor está presente em ou perto da borda cirúrgica. Uma interpretação é que em dois terços dos casos o tumor foi deixado no paciente, mas, por várias razões não recidivou. Uma outra explicação mais razoável é que os métodos histológicos utilizados, não podem prever com precisão se, na verdade, o tumor permaneceu no paciente. Por conseguinte, em muitos casos em que as bordas da excisão foram interpretadas como positivas, na realidade, o tumor foi totalmente extirpado. Entretanto estes estudos não podem ser utilizados para dar suporte a um conceito de excisão incompleta do tumor tendo em vista que o objetivo continua a ser a excisão completa do CBC.(42, 60-62)

Nosso estudo é limitado por não avaliar as margens profundas completamente, mas na ausência de evidência clínica de invasão profunda, a excisão do subcutâneo parece ser razoável em áreas com tecido adiposo abundante. Onde a camada subcutânea é escassa (por exemplo, orelhas, nariz, testa), a excisão profunda até fáscia, pericôndrio ou periósteo parece ser mais apropriada.(42)

O método utilizado neste estudo não pretende sobrepor a cirurgia microscopicamente controlada (micrográfica) de Mohs. A cirurgia de Mohs é ideal para tumores recorrentes em que as margens de excisão são incertas e onde a remoção do tumor é essencial, sendo controlada por congelamento. Para os CBCs primários, CECs e melanomas, a maioria dos cirurgiões e muitos dermatologistas preferem a excisão cirúrgica como o tratamento de escolha, na maioria das circunstâncias, o fechamento primário é utilizado com excelentes resultados cosméticos. Esta técnica proporciona um método de obtenção de tecido adequado de margens laterais (ou secções congeladas ou de parafina) de tais espécimes cirúrgicos.(12)

Em relação à celularidade do infiltrado inflamatório peritumoral não se conseguiu determinar se esta interferirá diretamente na conduta do médico, e por sua vez, no prognóstico de cada paciente.

A fim de avaliar o papel das células inflamatórias peritumorais, como os linfócitos, mastócitos, plasmócitos, eosinófilos e neutrófilos, não foi possível estabelecer se as células que estavam na região peritumoral modificavam o seu comportamento, ou seja, se o tumor era mais agressivo pela presença do infiltrado ou se pelo fato de ser mais agressivo gerava mais inflamação.

Os tipos histológicos superficiais e infiltrativos, neste estudo, estão associados à presença de infiltrado inflamatório leve, e o do tipo basoescamoso, associado com infiltrado inflamatório intenso. E, dentro desta perspectiva, há a necessidade de um melhor entendimento da resposta inflamatória nos tumores da pele, pois foi observado neste estudo que a ausência de plasmócitos está associada com o carcinoma basocelular do tipo superficial (menos agressivo), e, entretanto, a presença de plasmócitos apresenta associação com os tipos histológicos mais agressivos (infiltrativo, basoescamoso e com presença de 2 ou mais padrões). As demais células (linfócitos,

neutrófilos, eosinófilos e mastócitos) não apresentaram associação com os tipos histológicos. Em contrapartida ao estudo de Santos *et al*,(63) que demonstrou um maior número de células presentes na região adjacente ao tumor, nos tumores de baixa agressividade local.

Geralmente, o CBC apresenta crescimento lento, baixa agressividade e raramente apresenta metástase. Se diagnosticado e retirado precocemente e, além disso, tiver baixa agressividade com margens livres ou até se for um tumor recidivado, porém mais superficial na margem da cicatriz anterior, certamente terá um excelente prognóstico. Entretanto, dependendo do comportamento biológico agressivo, incluindo o tamanho do tumor, o tempo de aparecimento, o tipo histológico, a distribuição peritumoral, ainda assim pode ter recorrências, recidivas e até metastatizar, e por vezes, levar a deformidades funcionais e estéticas.(64)

Tendo-se em vista a forma de pior prognóstico do CBC, que é do tipo esclerodermiforme ou fibrosante, pois costuma ter crescimento subclínico mais conspícuo, aumentando a possibilidade de recidivas não apenas a isso, mas devido à aparente benignidade dessa forma e, seu lento crescimento, pode dificultar o diagnóstico e o tratamento mais precoce, o que também piora o prognóstico. Como já foi citado anteriormente, neste estudo, o CBC do tipo basoescamoso demonstrou associação positiva com o infiltrado inflamatório intenso. Neste sentido, quanto mais tardiamente um tumor recidivado for tratado, pior o prognóstico.

A respeito das células inflamatórias relacionadas às características do tumor como a intensidade da inflamação, a ulceração e o tamanho, os plasmócitos e os polimorfonucleares estiveram significativamente associados a estas variáveis, corroborando com Halter *et al*, 1983 (37) que demonstraram associação do infiltrado linfoplasmocitário com ulceração e Walling *et al*, 2004 que afirmaram que a recorrência do CBC não é comum e está correlacionada ao tamanho do tumor e a localização na face.(64) Evidentemente, se as margens subclínicas forem subestimadas e a procura ao médico for tardia, sem dúvida dificultará na abordagem cirúrgica do CBC. Mesmo nestes tumores de baixa agressividade, as diretrizes do tratamento oncológico devem ser respeitadas sendo necessário, primeiro assegurar a remoção completa do tumor, seguido da preservação da função e ultimamente o resultado cosmético. Muitas vezes esta ordem se inverte, justamente por subestimar-se a agressividade intrínseca e subclínica do tumor.

Referente à associação da idade e a localização do tumor com comprometimento da margem, observou-se não existir relação destas características clínicas. Uma vez que a margem do CBC estiver comprometida, maior será a chance de haver recorrência do tumor. Diferentemente deste estudo, alguns autores demonstraram que o local mais comum de recorrência é o nariz e as orelhas, ou seja, a característica clínica de localização, mostrou ter relação com o comprometimento da margem, e consequentemente, recorrência do tumor.(65, 66)

Em relação a qualidade de vida, vários estudos demonstraram que ela é pouco afetada em pacientes com CBC.(9, 67) Os CBCs crescem em tamanho e tendem a ulcerar, causam sangramentos e formação de crostas. Uma vez que os tumores são perceptíveis, os pacientes procuram atendimento médico. Muitos pacientes apresentam lesões múltiplas após o diagnóstico do primeiro tumor e, receber o acompanhamento médico regular após a excisão do primeiro tumor pode antecipar diagnósticos no futuro. Este estudo demonstra que, em geral, os pacientes que tem CBCs primários não relataram redução da qualidade de vida avaliada pelo DLQI. No entanto, alguns fatores de risco que estavam relacionados a uma redução da qualidade de vida foram identificados, como o tamanho, a ulceração, a localização e o fato do paciente usar protetor solar.

As características epidemiológicas dos pacientes com CBCs em nosso estudo foram semelhantes a relatos anteriores.(67, 68) A idade média foi de $61,45 \pm 11,62$ anos, 89,8% dos pacientes eram brancos (fototipos I / II), 71,4% dos pacientes trabalhavam em empregos ao ar livre e 75,7% dos pacientes tinham um histórico de 30 anos ou mais de exposição solar.

Os resultados demonstram que os pacientes que usam filtro solar constantemente após o desenvolvimento de uma lesão de câncer da pele, tem sua qualidade de vida comprometida na presença de uma nova lesão. Estes resultados demonstram que os pacientes que foram diagnosticados com CBC tendem a aumentar seus hábitos de proteção. Sem dúvida, esses pacientes foram orientados por seus dermatologistas para começar a usar protetor solar regularmente. Essas mudanças de comportamento ocorrem com base na percepção de risco dos pacientes. Após o diagnóstico, os pacientes passam a perceber que apresentam um risco à saúde, percebem as consequências e a gravidade desses riscos, e entendem os benefícios da prevenção.

Portanto, os pacientes que usam constantemente protetor solar nas atividades diárias, o fazem porque percebem o risco do não-uso, o que cria desconforto na presença de lesões suspeitas de câncer da pele e afeta sua qualidade de vida. Embora tenhamos observado uma associação significativa entre os hábitos da utilização de filtros solares e o DLQI, outros fatores, como idade, sexo, história familiar de câncer da pele e diagnóstico prévio de câncer de pele também interferiram com o DLQI. Nosso estudo está de acordo com outros estudos que sugerem que os pacientes iniciam o comportamento de proteção solar após o diagnóstico de CBC.(69)

Ao analisar as características clínicas do tumor, que mostraram que a presença de ulceração, tamanho (maior do que 2 cm) e lesão fora do segmento cefálico, o fator de risco para a qualidade de vida comprometida aumentou significativamente em relação ao escore de DLQI. Neste estudo, foi demonstrada a associação entre a localização do tumor (cabeça vs. restante do corpo) e DLQI, mas esta associação apresentou um viés em relação ao tamanho e a ulceração do tumor.

Sinais tangíveis de crescimento do tumor, tais como tamanho, localização e ulceração foram fatores importantes, pois alteraram a percepção do paciente dos riscos e/ou sintomas associados. Os nossos resultados demonstraram que a presença de úlceras e tumores maiores que 2 cm são variáveis importantes e que estão associadas uma com a outra, isto é, uma maior extensão do tumor é associada com uma maior probabilidade de ulceração. A presença destas variáveis também diminui a qualidade de vida. Pacientes facilmente detectam lesões grandes, mesmo aqueles com uma taxa de crescimento lento, o que causa preocupação. A presença de ulceração também facilita a identificação do tumor do paciente, pois geralmente é acompanhada de sintomas, como sangramento e coceira, que diminuem a qualidade de vida. Nenhum outro estudo usou esta variável para analisar a qualidade de vida em pacientes com CBC. A presença de ulceração deve ser identificada como um potencial caso de câncer da pele, mesmo em pequenas lesões.

Para todas as outras variáveis como idade, gênero, profissão, historia familiar, hábito de fumar ou beber, não identificamos diferenças estatísticas associadas com uma redução na qualidade dos pacientes de vida. A análise destas variáveis revelou pouca influência sobre a qualidade de vida, indicando que o tumor não prejudica as atividades diárias dos pacientes.(11)

É importante destacar que o CBC quase não causa desconforto ao paciente, por isso, potencialmente, o questionário não tem a sensibilidade suficiente para detectar a diminuição na qualidade de vida

de pacientes com a câncer da pele. Entretanto este instrumento é uma ferramenta importante, pois permite a comparação com outras doenças de pele.(68)

7. CONCLUSÃO

O uso da técnica com bisturi de lâmina dupla permitiu uma real avaliação das margens laterais diminuindo o número de exames falso negativos e expondo os casos falso positivos, porém as características histológicas e clínicas não mostraram associação com o comprometimento das margens. A percepção de qualidade de vida em pacientes com CBC primário não é influenciada por fatores como sexo, idade, atividades ao ar livre, exposição ao sol habitual ou o número de tumores. Os pacientes que apresentavam tumores maiores do que 2cm ou ulcerados ou ainda aqueles que consistentemente utilizam filtro solar por um período de tempo prolongado apresentaram um maior comprometimento da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS.

1. Data analysis of the Brazilian Society of Dermatology skin cancer prevention campaign, 1999 to 2005. *An Bras Dermatol.* 2006;81:533-9.
2. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002;146 Suppl 61:1-6.
3. Mantese SAO, Berbert ALCV, Gomides MDA, Rocha A. Carcinoma basocelular - Análise de 300 casos observados em Uberlândia - MG. *An Bras Dermatol.* 2006;81:136-42.
4. Silva JAGd. Estimativa 2012 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2011;Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>. Acesso em 11/12/2012
5. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069-80.
6. Naldi L, DiLandro A, D'Avanzo B, Parazzini F. Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: evidence from an Italian case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(3):446-52.
7. Maia M, Proenca NG, de Moraes JC. Risk factors for basal cell carcinoma: a case-control study. *Rev Saude Publica.* 1995;29(1):27-37.
8. Kopke LFF, Schmidt SM. Basal Cell Carcinoma. *An Bras Dermatol.* 2002;77(3):249-82.
9. Blackford S, Roberts D, Salek MS, Finlay A. Basal cell carcinomas cause little handicap. *Qual Life Res.* 1996;5(2):191-4.
10. Nunes DH, Frode TS. Quality of Life in Basal Cell Carcinoma Patients in Brazil: A Pilot Cross Sectional Study. *Dermatol Surg.* 2013; in press.
11. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008;159(1):35-48.

12.Schultz BC, Roenigk HH, Jr. The double scalpel and double punch excision of skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7(4):495-9.

13.Jacob A. Observations respecting an ulcer of peculiar character, wich attacks the eyelids and other parts of the face. *Dublin Hospital Reports and Communications in Medicine and Surgery.* 1827;4:232-9.

14.Crouch HE. History of basal cell carcinoma and its treatment. *J R Soc Med.* 1983;76(4):302-6.

15.Krompecher E. *Der Basalzellenkrebs.* Jena: Gustav Fischer Verlag. 1903: 241-56.

16.Nunes DH, Back L, Vieira e Silva R, Medeiros Vde S. Incidence of squamous cell carcinoma of the skin in the city of Tubarao (SC)--Brazil in the years 2000, 2003, and 2006. *An Bras Dermatol.* 2009;84(5):482-8.

17.Schmitt JV, Chinem VP, Marques ME, Miot HA. Increase in the incidence of basal cell carcinoma in a university hospital between 1999 and 2009. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):375-7.

18.Correa LH, Popoaski CP, Custodio G, Goncalves CO, Trevisol FS. Epidemiology of squamous cell carcinomas among the population attended in the city of Tubarao, Brazil, between 1999 and 2009. *An Bras Dermatol.* 2012;87(4):572-7.

19.Custodio G, Locks LH, Coan MF, Goncalves CO, Trevisol DJ, Trevisol FS. Epidemiology of basal cell carcinomas in Tubarao, Santa Catarina (SC), Brazil between 1999 and 2008. *An Bras Dermatol.* 2010;85(6):819-26.

20.RCBP Florianópolis - 2008 [Base de dados online]. INCA. 2012; Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/estatisticas/site/home/rcbp/>. Acesso em 11/12/2012

21.Estimate 2008: Brazilian cancer incidence. Rio de Janeiro: NCI; 2007. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/finalversion.pdf>. Acesso em 11/12/2012

22. Auepemkiate S, Boonyaphiphat P, Thongsuksai P. p53 expression related to the aggressive infiltrative histopathological feature of basal cell carcinoma. *Histopathology*. 2002;40(6):568-73.
23. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res*. 1994;54(18):4855-78.
24. Shea CR, McNutt NS, Volkenandt M, Lugo J, Prioleau PG, Albino AP. Overexpression of p53 protein in basal cell carcinomas of human skin. *Am J Pathol*. 1992;141(1):25-9.
25. McNutt NS, Saenz-Santamaria C, Volkenandt M, Shea CR, Albino AP. Abnormalities of p53 protein expression in cutaneous disorders. *Arch Dermatol*. 1994;130(2):225-32.
26. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1164-72.
27. Ingham PW, McMahon AP. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev*. 2001;15(23):3059-87.
28. Kalderon D. The mechanism of hedgehog signal transduction. *Biochem Soc Trans*. 2005 Dec;33(Pt 6):1509-12.
29. Martinez MAR, Francisco G, Cabral LS, Ruiz IRG, Festa Neto C. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. *An Bras Dermatol*. 2006;81:405-19.
30. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2262-9.
31. Farhi D, Dupin N, Palangie A, Carlotti A, Avril MF. Incomplete excision of basal cell carcinoma: rate and associated factors among 362 consecutive cases. *Dermatol Surg*. 2007;33(10):1207-14.
32. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991;17(7):574-8.

33. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. British Association of Dermatologists. Br J Dermatol. 1999;141(3):415-23.
34. Claudy AL, Viac J, Schmitt D, Alario A, Thivolet J. Identification of mononuclear cells infiltrating basal cell carcinomas. Acta Derm Venereol. 1976;56(5):361-5.
35. Weimar VM, Ceilley RI, Goeken JA. Cell-mediated immunity in patients with basal and squamous cell skin cancer. J Am Acad Dermatol. 1980;2(2):143-7.
36. Eaglstein NF, Hernandez AD, Allen JE, 2nd. Lymphocytic response to basal-cell carcinoma: in situ identification of functional subsets using monoclonal antibodies. J Dermatol Surg Oncol. 1982;8(11):943-7.
37. Halter SA, Dellon AL. Relationship of lymphoplasmacytic infiltration of skin tumors to tumor ulceration. J Surg Oncol. 1983 Sep;24(1):15-22.
38. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part II). J Am Acad Dermatol. 1991;24(2 Pt 1):161-75.
39. Mohs FE. Chemosurgery for skin cancer: fixed tissue and fresh tissue techniques. Arch Dermatol. 1976;112(2):211-5.
40. Tovo LFR, Castro CVB, Festa Neto C, Sampaio SAP. Carcinoma basocelular. In: Projeto Diretrizes. Editores: AMBeCFM. 2002.
41. Kimyai-Asadi A, Alam M, Goldberg LH, Peterson SR, Silapunt S, Jih MH. Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas. J Am Acad Dermatol. 2005;53(3):464-8.
42. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma Arch Dermatol. 1987;123(3):340-4.
43. Kopke LFF, Bastos JCF, Andrade Filho JdS, Gouvêa PS. Margem de segurança: um conceito antigo e relativo. An Bras Dermatol. 2005;80:279-86.

44. Kopke LFF, Konz B. Cirurgia micrográfica é sinônimo de cirurgia de Mohs. *An Bras Dermatol.* 1994;69(6):499-502.
45. Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. *Arch Dermatol.* 1990;23(2 Pt 1):288-94.
46. Cernea CR, Velasco O, Gomes MQ, Vellutini E, Hojaij FC, de Carlucci D, Jr., et al. Double-bladed scalpel: a new option for harvesting margins in head and neck cancers. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2006;68(2):83-7.
47. Moossavi M, Alam M, Ratner D. Use of the double-bladed scalpel in peripheral margin control of dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg.* 2000;26(6):599-601.
48. Lawrence CM, Haniffa M, Dahl MG. Formalin-fixed tissue Mohs surgery (slow Mohs) for basal cell carcinoma: 5-year follow-up data. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):573-80.
49. Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validation of life quality questionnaires for psoriasis patients. *An Bras Dermatol.* 2004;79:521-35.
50. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology.* 1994 May;19(3):210-6.
51. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):997-1035.
52. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Jih MH. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(3):469-74.
53. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9447):1766-72.

54. Flahault A, Cadilhac M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(8):859-62.
55. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Nemeth A, Friedman PM, Jih MH. Mohs micrographic surgery for elliptical excision of skin tumors: a surgical and histologic study. *Dermatol Surg.* 2004;30(10):1310-7; discussion 7-8.
56. Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update *Br J Dermatol.* 2003;148(2):195-202.
57. Correa MP, Ferreira AP, Gollner AM, Rodrigues MF, Guerra MC. Markers expression of cell proliferation and apoptosis in basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol.* 2009;84(6):606-14.
58. Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, Gollner AM, Ferreira AP. Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in skin spinocellular carcinoma and actinic keratosis. *An Bras Dermatol.* 2009;84(5):469-75.
59. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):659-64.
60. Grabski WJ, Salasche SJ. Positive surgical excision margins of a basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 1998;24(8):921-4.
61. Rapini RP. Pitfalls of Mohs micrographic surgery. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1990;22(4):681-6.
62. Clark FL, Sahay A, Bertenthal D, Maddock L, Lindquist K, Grekin R, et al. Variation in care for recurrent nonmelanoma skin cancer in a university-based practice and a veterans affairs clinic. *Arch Dermatol.* 2008;144(9):1148-52.
63. Santos I, Mello RJ, Santos IB, Santos RA. Quantitative study of Langerhans cells in basal cell carcinoma with higher or lower potential of local aggressiveness. *An Bras Dermatol.* 2010;85(2):165-71.

64. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer metastasis reviews*. 2004;23(3-4):389-402.
65. Kopf AW. Computer analysis of 3531 basal-cell carcinomas of the skin. *J Dermatol*. 1979;6(5):267-81.
66. Roenigk RK, Ratz JL, Bailin PL, Wheeland RG. Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol*. 1986 Aug;12(8):860-5.
67. Chen T, Bertenthal D, Sahay A, Sen S, Chren MM. Predictors of skin-related quality of life after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2007;143(11):1386-92.
68. Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Smith TL, Burzynski M, Nattinger AB. Skin cancer and quality of life: assessment with the Dermatology Life Quality Index. *Dermatol Surg*. 2004;30(4 Pt 1):525-9.
69. Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Smith TL, Burzynski M, Nattinger AB. Quality of life and sun-protective behavior in patients with skin cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(2):141-6.

ANEXO A

APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS



**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA**

Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - CEPESH

Campus Prof. João David Ferreira Lima – CEP 88040-900
Trindade - Florianópolis - Santa Catarina - Brasil | www.cep.ufsc.br/ +55 (48) 3721-9206

PARECER CONSUBSTANCIADO - PROJETO Nº 034/09

I – Identificação:

Título do Projeto: Avaliação total das margens cirúrgicas laterais dos carcinomas basocelulares com a utilização de bisturi de lâmina dupla - correlação clínico-histopatológica

Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Tânia Sílvia Fróde

Pesquisador Principal: Daniel Holthausen Nunes

Data Coleta dados: Início: 03/2009 Término previsto: 03/2011

Local onde a pesquisa será conduzida: Outras

II - Objetivos:

Objetivo Geral:

- Estudar a resposta imune celular de pacientes com carcinoma basocelular comparando estes resultados com aqueles obtidos após cirurgia com bisturi de lâmina dupla, bem como avaliar a qualidade de vida destes pacientes.

Objetivos Específicos:

- Analisar a celularidade das lesões de pacientes com carcinoma basocelular e comparar estes resultados com aqueles obtidos das margens cirúrgicas após cirurgia com bisturi de lâmina dupla de pele normal por meio de exames histopatológicos;

-Analisar o padrão de apoptose celular das lesões de pacientes com carcinoma basocelular e comparar estes resultados com aqueles obtidos das margens cirúrgicas após a cirurgia com bisturi de lâmina dupla e de pele normal por meio de exames histopatológicos.

- Estudar o padrão de expressão dos marcadores p53, PCNA, Ki-67, bcl-2 das lesões de pacientes com carcinoma basocelular e comparar estes resultados obtidos com aqueles obtidos das margens cirúrgicas após cirurgia com bisturi de lâmina dupla e de pele normal por meio de exames imunohistoquímicos;

-Analisar a qualidade de vida dos pacientes submetidos a cirurgia com bisturi de lâmina dupla por meio de um questionário já válido (DLQI).

-Investigar qual o lugar que a lei jurídica e a Lei psíquica ocupam na constituição subjetiva destes adolescentes;

-Analisar como a representação de masculinidade se articula à prática transgressiva exercida por estes adolescentes.

III- Comentários:

Trata-se de projeto devidamente documentado. O tema é relevante, em virtude do Estado de Santa Catarina, especialmente Florianópolis, apresentar uma alta incidência de câncer de pele. Há um plano para obtenção do consentimento livre e esclarecido bem elaborado. Os princípios bioéticos foram atendidos.

IV – Parecer final:

Tendo em vista o exposto, somos de parecer favorável à aprovação do referido projeto.

V – Parecer CEPESH:

APROVADO

*Informamos que o parecer dos relatores foi aprovado, em reunião deste Comitê na data de 30 de março de 2009.


 Prof. Washington Portela de Souza
 Coordenador do CEPESH

ANEXO B

CONSENTIMENTO INFORMADO

O Câncer de pele é a neoplasia de maior incidência em várias regiões do mundo, inclusive no Brasil. Na região Sul, a incidência de câncer de pele é superior à nacional, sendo que em Santa Catarina (SC) encontra-se a maior concentração de casos do Brasil e Florianópolis é a capital com a maior taxa esperada em 2008.

A principal causa do câncer de pele, tipo carcinoma basocelular (CBC) é a radiação solar, por ação dos raios ultravioleta B (UVB), em especial pessoas de pele clara (fototipos I e II).

Raramente causa metástases (espalha-se pelo organismo) e por este motivo muitas vezes é negligenciado. Porém algumas formas têm alto poder de destruição local e, se não tratados de forma adequada, podem recidivar (voltar).

O tratamento frequentemente é realizado através cirurgia simples, entretanto, várias modalidades terapêuticas tem sido descritas e empregadas e casos selecionados, como curetagem e eletrocoagulação, criocirurgia com nitrogênio líquido, quimiocirurgia com imiquimod e terapia fotodinâmica. Estas modalidades têm a desvantagem de não fornecer material para exame histopatológico e consequentemente a impossibilidade de averiguação do tumor.

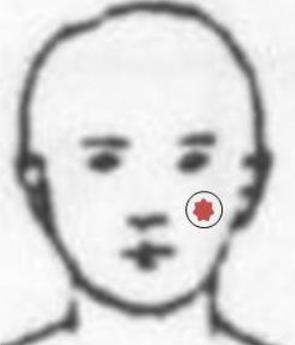
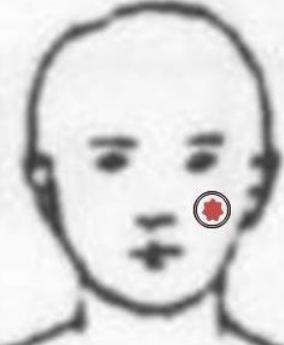
Este trabalho tem como objetivo averiguar as margens laterais do tumor na sua totalidade, utilizando um bisturi com duas laminas no momento da cirurgia, evitando assim que alguma parte tumor possa escapar da análise tradicional. Ainda será analisado o grau de agressividade do tumor de pele através do exame de imunohistoquímica da peça cirúrgica.

O presente estudo é parte do projeto de pesquisa apresentado ao Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos necessários à tese de Doutorado de Daniel Holthausen, orientado pela profa. Tânia Sílvia Fröde, do curso de pós-graduação em Ciências Médicas da UFSC.

Os participantes do estudo são pacientes com diagnóstico de câncer de pele que tem indicação de cirurgia para sua remoção. A diferença entre a técnica usual e o uso do bisturi de

duas lâminas é que este permite a retirada de um filete de pele de 1 mm em torno do tumor que permitirá a avaliação completa das margens.

Cabe ao paciente permitir a utilização do bisturi de duas lâminas no momento da retirada do tumor de pele e aceitar que a peça cirúrgica seja examinada pelo patologista com a técnica de imunohistoquímica além da coloração HE padrão.

	
Técnica tradicional	Técnica com bisturi de duas lâminas

Considerações:

- Apenas pacientes com indicação de tratamento cirúrgico de câncer de pele serão convidados a participar do estudo.
- É garantido esclarecimento antes e durante o curso da pesquisa sobre a metodologia.
- O paciente possui total liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma.
- É garantido sigilo quanto aos dados coletados na pesquisa, assegurando a privacidade dos pacientes.
- O pesquisador se compromete a divulgar os resultados deste estudo somente com finalidade científica, incluindo-se aulas de graduação, pós-graduação, simpósios, palestras, e conferências, bem como à população geral, omitindo qualquer forma de identificação do paciente.
- Se houver alguma dúvida a respeito, favor entrar em contato com o dermatologista, Dr. Daniel Holthausen Nunes. Tel.: (48) 32242740 ou pelo e-mail: danieldermato@hotmail.com.

Eu, _____
 _____, ciente dos termos relatados, concordo em
 participar da pesquisa AVALIAÇÃO TOTAL DAS MARGENS
CIRÚRGICAS LATERAIS DOS CARCINOMAS
BASOCELULARES COM A UTILIZAÇÃO BISTURI DE
LÂMINA DUPLA – CORRELAÇÃO CLÍNICO-
HISTOPATOLÓGICA, a ser realizada pelo médico
 dermatologista Dr. Daniel Holthausen Nunes, orientado pela
 professora Dra. Tânia Sílvia Fröde.

Florianópolis, ____ de _____ de 20__.

 Dr. Daniel Holthausen Nunes
 Pesquisador Principal

 Dra. Tânia Sílvia Fröde
 Pesquisador Responsável

Tronco:

- Tórax anterior ()
- Dorso ()
- Lombar ()
- Abdome: ()

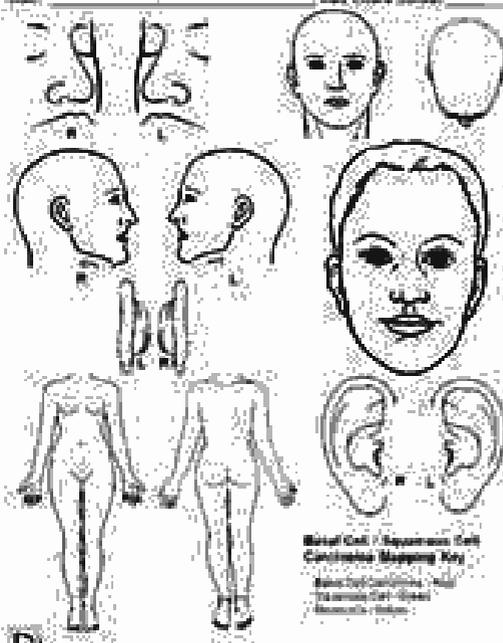
MMSS:

- Braço ()
- Antebraço ()
- Mão ()

MMII:

- Coxa ()
- Perna ()
- Pé ()

Genital: ()



ANEXO D

Reprodução do questionário DLQI validado para a língua portuguesa (Brasil)

ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA (DLQI)

Nome do Hospital: _____ Data: _____

Nome do Paciente: _____

Endereço: _____

Diagnóstico: _____ Escore DLQI: _____

O objetivo deste questionário é medir o quanto seu problema de pele afetou sua vida **NO DECORRER DA ÚLTIMA SEMANA**.

Marque com um **X** a melhor resposta para cada pergunta.

1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?

MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA

2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?

MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA

3. Na última semana, quanto sua pele interferiu em suas compras ou em suas atividades dentro e fora de casa?

MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA NÃO RELEVANTE

4. Na última semana, quanto sua pele influenciou a escolha das roupas que você vestiu?

MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA NÃO RELEVANTE

5. Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?

MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA NÃO RELEVANTE

6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?

MUITÍSSIMO MUITO UM POUCO NADA NÃO RELEVANTE

7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?

SIM NÃO NÃO RELEVANTE

Caso sua resposta seja NÃO, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?

Muito Um pouco Nada

8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?

MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada Não relevante

9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?

MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada Não relevante

10. Na última semana, quanto seu tratamento de pele foi um problema, deixando sua casa desorganizada ou tomando muito de seu tempo?

MUITÍSSIMO Muito Um pouco Nada Não relevante

Pedimos a gentileza de verificarse todas as perguntas foram respondidas. Muito obrigado!

Publicação autorizada pelo Prof. Andrew Y Finlay. Disponível no site www.ukdermatology.co.uk

An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(5):521-535, set/out. 2004.

ANEXO E

ARTIGO PUBLICADO

REVISTA: DERMATOLOGIC SURGERY

QUALIS CAPES = B1 (Medicina I, II, III)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293931>

[Dermatol Surg.](#) 2013 Jan 7. doi: 10.1111/dsu.12098. [Epub ahead of print]

QUALITY OF LIFE IN BASAL CELL CARCINOMA PATIENTS IN BRAZIL: A PILOT CROSS SECTIONAL STUDY.

[Nunes DH](#), [Fröde TS](#).

Source

Dermatology Service, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.

Abstract

BACKGROUND: Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignant neoplasm in humans. BCC is asymptomatic, and its growth is slow, which may explain why patients often delay seeking treatment.

OBJECTIVE: To determine the clinical, historical, and demographic variables associated with the high Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores of patients with BCC.

METHODS: We performed a cross-sectional study of 78 consecutive patients with primary BCCs who underwent tumor excision with margin control. Age, sex, habits, number of BCCs, BCC location, pathologic types, and DLQI were analyzed.

RESULTS: Most patients had skin phototypes I and II (89.8%) and nodular BCC (66.0%). DLQI analysis showed that 89.7% of patients had scores less than 5 (no or small effects on patient's life). Wearing sunscreen for more than 5 years, tumor ulceration, having a tumor larger than 2 cm in diameter, and having a tumor located not on the head were associated with higher DLQI scores in patients ($p < .05$).

CONCLUSION: Age, sex, outdoor activities, habitual sun exposure, or quantity of tumors did not influence quality of life. Patients who had used sunscreen for more than 5 years, had ulcerated tumors, had tumors larger than 2 cm and had tumors located outside of the head had higher DLQI scores.

© 2012 by the American Society for Dermatologic Surgery, Inc. Published by Wiley Periodicals, Inc.

PMID: 23293931

ANEXO F

ARTIGO SUBMETIDO

REVISTA: DERMATOLOGIC SURGERY
QUALIS CAPES = B1 (Medicina I, II, III)

**EVALUATION OF THE DOUBLE-BLADED
SCALPEL SURGICAL TECHNIQUE EFFICACY TO
CONTROL SURGICAL MARGINS AND ANALYSIS OF
INFLAMMATORY RESPONSE IN THE BASAL CELL
CARCINOMA**

*Luke: All right, I'll give it a try.
Yoda: No. Try not. Do... or do not. **There is no try.**
(*The Empire Strikes Back* – 1980)*