

Publicação oficial do GBM



GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA

# melanoma

Ano XXVIII, Nº 105, Abril, maio e junho de 2024

**Carcinomas  
da pele no  
Brasil:**  
Quais os  
avanços?

[WWW.GBM.ORG.BR](http://WWW.GBM.ORG.BR)

# Palavra do presidente

PRESIDENTE

por Miguel Ângelo Brandão



Um dos maiores desafios no combate ao câncer no Brasil é sabermos realmente qual a incidência de cada um dos tipos de câncer. O Instituto Nacional do Câncer – INCA realiza um excelente trabalho. Mas sabemos que existe uma grande perda no número de casos devido à subnotificação. A subnotificação é ainda mais importante na oncologia cutânea.

O GBM está realizando um projeto de pesquisa: Registro Brasileiro de Notificação do Melanoma. Idealizado desde a gestão do Dr. Flávio Carvasan. Na gestão do Dr. Renato Bakos, este projeto ganhou força e agora está em curso, com o empenho do Dr. Flávio Carvasan e Dr. Gilles Landman. Neste projeto o ano escolhido foi o de 2019, antes da pandemia do COVID. Este projeto é muito importante para todos nós e mais ainda para os nossos pacientes. Infelizmente não estamos recebendo o número de casos que gostaríamos. Solicito a cada um de vocês, que lida com o câncer de pele, que contactem o seu laboratório de referência em patologia cutânea e solicitem que participem desta pesquisa. Entrem em contato conosco, nos ajudem!! Vamos juntos com todo o empenho possível.

O GBM é uma família, sempre trabalhamos juntos, em prol do conhecimento científico, da abordagem multidisciplinar, da união e principalmente com foco em nossos pacientes. Hoje somos reconhecidos por todos como uma instituição de valor, ética, atualizada e de confiança. Estamos no caminho de paz e cooperação com todas as sociedades científicas brasileiras, com apoio institucional aos congressos nacionais. Este caminho muito nos orgulha.

Estamos trabalhando com todo afincio para a realização da Conferência em 2025, em Porto Alegre. Certeza da reconstrução do Rio Grande do Sul. Povo resiliente, trabalhador e com muita gana. O GBM e todos nós temos a certeza do sucesso da próxima Conferência.

Agradeço a todos que estão realizando os nossos simpósios locais e atividades científicas. Principalmente aos que estão empenhados nos Simpósios Regionais de Vitória ES no dia 26 de outubro e Recife PE no dia 9 de novembro. Estaremos presentes em todas a regiões do Brasil.

Paz e Bem ●



[www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br)



APOIO:



MSD

MEDISON

Bristol Myers Squibb

# Editorial



por Ana Maria Sortino

A pele normal, especialmente as áreas expostas ao sol, tem uma alta incidência de mutações somáticas, em razão da exposição crônica aos raios UV. O efeito dessa carga de radiação aumenta exponencialmente com a idade e é influenciada pelo tipo de pele e pelo histórico de danos causados pelo sol<sup>1</sup>.

Sabemos que os queratinócitos, principais células epidérmicas, desempenham um papel crucial na manutenção das funções de barreira da pele e da homeostase, por meio de interações com outros tipos de células, incluindo melanócitos e células do sistema imunológico. Essas interações são reguladas por moléculas de adesão e vias de sinalização que, quando desreguladas, podem levar ao câncer de pele<sup>2</sup>.

O foco desta edição são os carcinomas da pele, em especial os tumores cutâneos queratinocíticos de alta prevalência, do tipo basocelular (CBC) e epidermóide (CEC), que correspondem a aproximadamente 30% dos tumores malignos, de todas as topografias, registrados no Brasil<sup>3</sup>.

Convidamos um time de experts para falar sobre os carcinomas da pele. Os temas foram escolhidos com o propósito de atualizar os nossos associados das diversas especialidades médicas. Eles abordam oito tópicos, tão igualmente importantes, como também desafiadores para a atualização do conhecimento desses dois tumores queratinocíticos. A ideia é termos uma visão completa da clínica, da anatomia patológica, do tratamento cirúrgico e sistêmico desses cânceres.

Nas discussões sobre CBCs, a Dra. Cristina Abdalla (SP) discorre sobre novos conceitos clínicos importantes; o Dr.

Juan Piñeiro-Maceira (RJ) e a Dra. Flávia de Freire Cássia (RJ) mostram a vanguarda da confirmação anatomopatológica; a Dra. Rebeca Reis (PE) traz o tema da evolução cirúrgica; e o Dr. Iuri Santana (BA) esclarece o progresso do tratamento sistêmico nos casos avançados.

Nas considerações sobre CECs, a Dra. Gabriella Campos (RJ) elucida a complexidade para o diagnóstico precoce; o Dr. Nathanael de Freitas Pinheiro Jr. (BA) destrincha a histologia, para facilitar a nossa compreensão; o Dr. André Molina (SP) esclarece o papel da cirurgia e o Dr. Gustavo Schwartzman (SP) nos apresenta a multiplicidade da terapia sistêmica nos casos avançados.

Por fim, temos as considerações do nosso presidente, Dr. Miguel Brandão, e do ombudsman, Dr. Renato Bakos. E para encerrar, convido a todos que quiserem participar deste espaço de divulgação de informações científicas do GBM, que enviem uma mensagem para [boletim@gbm.org.br](mailto:boletim@gbm.org.br). ●

1. Riew TR, Kim YS. Mutational Landscapes of Normal Skin and Their Potential Implications in the Development of Skin Cancer: A Comprehensive Narrative Review. *J Clin Med*. 2024 Aug 15;13(16):4815. doi: 10.3390/jcm13164815.

2. Dainese-Marque O, Garcia V, Andrieu-Abadie N, Riond J. Contribution of Keratinocytes in Skin Cancer Initiation and Progression. *Int J Mol Sci*. 2024 Aug 13;25(16):8813. doi: 10.3390/ijms25168813.

3. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-nao-melanoma>

## DIRETORIA 2024/25

Presidente: Miguel Ângelo Brandão ● 1º Vice-Presidente: Felice Riccardi ● 2º Vice-Presidente: Flávia Bittencourt ● Secretário-geral: Francisco Belfort ● 2ª Secretária: Juliana Kida Ikino ● Tesoureiro: Rodrigo R. Munhoz ● 2ª Tesoureira: Laryssa Façal ● Diretora Editorial: Ana Maria Sortino ● Diretor Científico: João Duprat ● Diretor de Assuntos Internacionais: Alberto Julius Alves Wainstein ● Diretor de Informática: Eduardo Bertolli ● Diretor da Comissão de Ética: Flávio Cavarsan ● Ombudsman: Renato Bakos

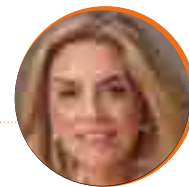
## EXPEDIENTE

Publicação trimestral do GBM • Tiragem: Publicação Digital • Jornalista responsável: Victor Gimenes (MTB: 30686) • Secretaria Executiva: Rua Augusta, 101 - sl 1211 - 01305-000 - Consolação - SP / Cel/WhatsApp: (11) 97179.4649 / [gbm@gbm.org.br](mailto:gbm@gbm.org.br) / [www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br) • Edição: Visana Comunicação

## Seja sócio do Grupo Brasileiro de Melanoma

Associando-se ao GBM, você passa a integrar um seleto grupo de profissionais dedicados ao estudo do melanoma. Além disso, tem várias vantagens e acesso a conteúdo exclusivo. Acesse nosso site e saiba mais: [www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br).

# Carcinoma Basocelular – Avanços na Dermatologia



por Cristina Martinez Zugaib Abdalla

O carcinoma basocelular (CBC) é o câncer da pele mais comum e responde por cerca de 80% dos casos dentre todos os cânceres da pele não melanoma. Localiza-se com maior frequência em áreas expostas ao sol, sendo a radiação ultravioleta (UVR) um importante fator de risco.

A grande maioria dos CBCs apresenta bom prognóstico, porém um pequeno subconjunto de casos apresenta comportamento biológico agressivo, podendo resultar em disseminação local e morbidade significativa.

Embora a maioria dos CBCs ocorra de forma esporádica, alguns casos podem se desenvolver no contexto de mutações germinativas associadas a síndromes hereditárias como síndrome de Gorlin-Goltz (SGG), síndrome de Bazex e o xeroderma pigmentoso.

A SGG, também conhecida como síndrome do nevo basocelular, é uma doença hereditária autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de CBCs em pacientes mais jovens associado a tumores odontogênicos. A patogênese molecular está relacionada a da via sinalização hedgehog (Hh). Drogas direcionadas à via Hh desempenham um papel significativo no tratamento do CBC.

A probabilidade de se desenvolver um CBC é o resultado de uma interação complexa entre fatores ambientais, fenotípicos e genéticos.

A base genética dos CBCs esporádicos é ainda pouco compreendida. Alterações genéticas comuns em CBCs esporádicos e germinativos envolvem em 95% dos casos a via Hh (PTCH1, SMO, SUFU, TP53). Essas alterações consistem principalmente em substituições de C para T em um sítio de dipirimidina, pertencentes às chamadas mutações de "assinatura UV". Mutações somáticas do gene PTCH1 são detectadas em 70–75% dos CBCs. Outros pacientes (10–20%) apresentam alterações ativadoras no Smoothened (SMO), outro gene envolvido na via Hh, que atua como um oncogene normalmente suprimido pelo PTCH1. Finalmente, uma pequena fração dos CBCs apresenta mutações no gene PTCH2, homólogo de PTCH1 e SUFU, novamente um gene pertencente à via Hh.

O CBC apresenta vários subtipos clínicos, mas os principais são nodular, superficial e esclerodermiforme. Quando apresenta deposição de melanina é classificado como pigmentado. O diagnóstico do CBC baseia-se no quadro clínico, dermatoscopia e exame anatomopatológico.

A dermatoscopia pode ser utilizada para aumentar a sensibilidade diagnóstica e auxiliar na diferenciação do CBC de melanoma, carcinoma espinocelular e outros tumores benignos. A sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de CBC é de 91,2% e 95%, respectivamente. Em estudos que compararam a associação da dermatoscopia

ao exame a olho nu demonstram melhora da sensibilidade de 66,9% para 85% e a especificidade de 97,2% para 98,2%. A sensibilidade e especificidade da dermatoscopia foram maiores para CBC pigmentado comparado ao não pigmentado. A sensibilidade aumenta quando a dermatoscopia foi realizada por especialistas.

Além do diagnóstico do CBC, a dermatoscopia permite a correspondência das estruturas dermatoscópicas com os diferentes subtipos histológicos orientando melhor o tratamento. Portanto, o conhecimento dermatoscópico pode evitar tratamentos tópicos para subtipos nodulares ou mais agressivos de CBC.

O método pode ser também utilizado como auxiliar na delimitação inicial das margens do CBC pela observação da presença dos vasos arboriformes e áreas periféricas sem estrutura branco-avermelhadas que correspondem a presença do tumor. Além disso, é uma ferramenta que auxilia no acompanhamento clínico pós-tratamento, avaliando se há estruturas sugestivas de CBC residual e/ou recorrente na área previamente tratada.

Recentemente um estudo realizado por Longo et al demonstrou que a dermatoscopia com associada a MCR a de lesões clinicamente suspeitas de CBC permite altos índices de acurácia com sensibilidade de 97,8 e especificidade de 86,8, valor preditivo positivo de 95,4 e valor preditivo negativo 93,5.

O padrão ouro é o exame anatomopatológico. A coleta da biópsia para o exame deve ser feita incluindo a derme reticular profunda para a avaliação do subtipo histológico. Biópsias superficiais podem não incluir um componente infiltrativo mais profundo levando a classificação de risco equivocada.

Os CBCs têm apresentações clínico-patológicas distintas: nodular, superficial, infundibulocístico, fibroepitelial, morfeiforme (esclerosante, desmoplásico) e infiltrativo. Os subtipos micronodular e basoscamoso são classificações histopatológicas com significado clínico e prognóstico diferentes por apresentarem comportamento biológico mais agressivo. A invasão perineural é um achado principalmente microscópico que indica um comportamento clínico agressivo. Os subtipos com maior risco de recorrência e destruição local são os carcinomas basoscamosos, esclerodermiforme, infiltrativos, com diferenciação sarcomatóide e micronodular.

Novos equipamentos não invasivos, como microscopia confocal de reflectância (MCR), tomografia de coerência ótica (TCO), ultrassonografia de alta frequência são ferramentas de com alta sensibilidade e especificidade que podem auxiliar no diagnóstico dos CBCs.

A sensibilidade do MCR para o diagnóstico de CBC varia de 73% e 100%, e sua especificidade varia entre 38% e 100% dependendo da expertise do examinador. Os subtipos

de CBC também podem ser diferenciados pela MCR. Além da sensibilidade diagnóstica, a MCR é um método eficiente para a marcação de margens laterais do CBC para a programação cirúrgica e para acompanhamento pós-tratamento e avaliação de recidivas.

Diferentes equipamentos TCO têm sido utilizados para fins clínicos e de pesquisa, com melhora na qualidade da imagem ao longo do tempo. A TCO apresenta uma sensibilidade e especificidade diagnóstica de 87% e 80%, respectivamente. O exame é útil no diagnóstico, planejamento e monitoramento do tratamento do CBC. A medida que a tecnologia evolui a sua utilidade para o diagnóstico e planejamento de tratamento aumenta pois permite além da avaliação horizontal, a avaliação de profundidade do tumor.

O ultrassom de alta frequência (UAF) é uma técnica capaz de fornecer dados sobre as dimensões e profundidade do CBCs. A técnica permite avaliar características importantes como morfologia, limites, presença de manchas hiperecóticas, fornecendo informações importantes para determinar o risco de recorrência de lesões. O UAF auxilia no planejamento pré-operatório pois permite avaliar a profundidade do tumor e sua relação com outras estruturas como vasos, nervos e cartilagem. É uma ferramenta importante na avaliação de recidivas profundas no acompanhamento pós-tratamento.

A NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (versão 2.2024) estratificou o risco do CBC em baixo e alto risco de recorrência que é de grande importância para definição do plano terapêutico. O tamanho, localização, visualização das bordas, história de recorrência local, radioterapia prévia, imunossupressão e subtipo histológico são características fundamentais para a classificação em alto e baixo risco de recorrência e, conseqüentemente orientar o tratamento mais adequado. O CBC é considerado de baixo risco quando, localizado no tronco e extremidades, quando menor de 2 cm, bordas bem definidas, sem histórico de recidiva, radioterapia ou imunossupressão. Quanto ao subtipo histológico para baixo risco são os tumores superficiais e nodulares sem sinais de invasão perineural. Todos os outros casos são considerados alto risco.

Recentemente (2023) a Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia (EADO) desenvolveu recomendações sobre o diagnóstico e tratamento do CBC. Os CBCs foram categorizados em "fáceis de tratar" e "difíceis de tratar" de acordo com as características clínico-dermatoscópicas, embora a confirmação histopatológica seja obrigatória em lesões duvidosas.

A curetagem e eletrocoagulação (C&E) é um tratamento que pode ser indicado para CBCs de baixo risco. A curetagem do tumor deve ser feita 2 a 3 vezes seguida de eletrocoagulação. É contraindicada em áreas pilosas e o resultado dependente do operador. Apresenta maior incidência de recidiva local e cicatrizes inestéticas.

Alguns estudos com a utilização de equipamentos de laser como o Nd:YAG mostraram resultados promissores, porém sem acompanhamento a longo prazo. Um estudo mais recente que associou o laser Nd:YAG com controle de tratamento através da TCO apresentou recidiva clínica

de 1,7% em 1 ano. Em revisão sistemática e metanálise de CBCs tratados com laser Nd:YAG a recidiva foi de 3,1% em acompanhamento médio de 7 a 9 anos. Há vários relatos do uso de lasers ablativos de CO<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> associado a 5-fluorouracil (5-FU), mas há necessidade de mais estudos para avaliar a eficácia dos tratamentos a laser. É importante ressaltar que os tratamentos a laser ainda não constam nos guidelines de tratamento do CBC.

Com relação ainda a terapia tópica, há estudos em andamento utilizando inibidores de Hh tópico. O retinostate 1% em gel (inibidor da histona desacetilase), utilizado no tratamento dos linfomas, apresentou resultados promissores no tratamento do CBC superficial.

Conforme os guidelines internacionais, o tratamento de primeira linha é a cirurgia com margens adequadas. CBCs com margens bem definidas, menores que 2 cm de diâmetro, a excisão com margens de 4 mm pode resultar em margens livres em mais de 95% dos casos. A avaliação de margem pós-operatória é mandatória nesses casos, pois o comprometimento das margens pelo tumor requer reabordagem e ou radioterapia.

A cirurgia com controle microscópico das margens (cirurgia de Mohs e PDEMA- avaliação de margens periféricas e profunda) está indicada em CBC de alto risco, CBC recorrente e em CBC localizado em locais de alto risco. Cirurgia com controle de margens é a técnica cirúrgica indicada para reabordagem de CBC de baixo risco após margens comprometidas.

A radioterapia (RT) é indicada como terapia primária para candidatos não cirúrgicos e para pacientes com CBC avançado (localmente CBC avançado, nodal e metastático). A RT complementar está indicada em CBC de baixo risco com margens comprometidas. É também recomendada para CBC de alto risco como tratamento adicional após excisão com controle de margens que apresente ainda margem comprometida e como tratamento adjuvante após margens negativas em caso de envolvimento perineural extenso ou de grandes nervos. A RT é uma alternativa em pacientes que não são candidatos ou recusam a cirurgia, especialmente pacientes idosos.

O tratamento tópico com imiquimode tópico, 5-fluorouracil tópico (5-FU) ou terapia fotodinâmica (TFD) e crioterapia pode ser indicado em casos de CBC superficial. A eficácia é aproximadamente 10% menor do o tratamento cirúrgico. Essas opções também são recomendadas para pacientes não elegíveis para cirurgia ou a RT.

Vários estudos randomizados e metanálises compararam terapias tópicas para CBC. A TFD tem eficácia semelhante à crioterapia, mas resultados cosméticos melhores. O tratamento com o imiquimode apresentou melhores resultados para tumores grandes localizados no tronco enquanto a TFD melhores resultados em pacientes idosos com lesões nas extremidades inferiores. A TFD causa dor moderada a intensa durante o tratamento, imiquimod e 5-FU têm maior probabilidade de causar reações locais moderadas a graves como erosão, crostas, prurido e infecção.

A EADO e a NCCN recomendam que o tratamento dos CBCs "difíceis de tratar" devem ser discutidos por um conselho multidisciplinar de tumores.



Os inibidores Hh, vismodegibe ou sonidegibe, devem ser oferecidos a pacientes com CBC localmente avançado e metastático. Vismodegibe pode ser indicado em pacientes com Gorlin mostrando diminuição significativa no aparecimento de novas lesões e redução no tamanho das lesões pré-existentes. No cenário neoadjuvante o vismodegibe pode reduzir a área do defeito cirúrgico e permitindo o downstaging do procedimento cirúrgico, mas seus resultados ainda são preliminares.

A imunoterapia com anticorpos anti-A (cemiplimabe) é um tratamento de segunda linha em pacientes com progressão da doença, contraindicação ou intolerância à terapia com inibidores de Hh.

Estima-se que 30%–50% dos pacientes com CBC desenvolverão outro CBC dentro de 5 anos além de

apresentarem risco aumentado para CEC e melanoma. O acompanhamento com exame do corpo todo deve ser feito a cada 6 a 12 meses durante os primeiros 5 anos e, a seguir, pelo menos anualmente durante toda a vida. Os exames de imagem podem ser considerados em CBCs de alto risco. O acompanhamento dermatológico pelo risco de CBC é recomendado pela NCCN em casos de pacientes em eminência ou submetidos a transplante de órgão sólido, medula ou células hematopoiéticas;  $\geq 1$  melanoma nos últimos 5 anos; ou  $\geq 4$  cânceres da pele não melanoma nos últimos 5 anos.

Estudos randomizados demonstraram que a nicotinamida usada de forma profilática reduziu em 20% o aparecimento de novos CBCs em acompanhamento de 12 meses. O celecoxibe, acitretina, capecitabina e tazaroteno podem ser indicados na profilaxia. ●

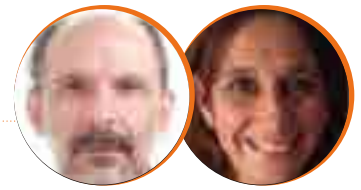


## Referências

1. Abdalla, CM, Sanches, JA, Munhoz, RR, Belfort, FA. *Oncodermatology: An evidence-based, multidisciplinary approach to best practices*. Switzerland: Springer, 2023.
2. Chen OM, Kim K, Steele C, Wilmas KM, Aboul-Fettouh N, Burns C, Doan HQ, Silapunt S, Migden MR. Advances in Management and Therapeutics of Cutaneous Basal Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 30;14(15):3720. doi: 10.3390/cancers14153720. PMID: 35954384; PMCID: PMC9367462.
3. Longo, C., Guida, S., Mirra, M., Pampena, R., Ciardo, S., Bassoli, S., Casari, A., Rongioletti, F., Spadafora, M., Chester, J., Kaleci, S., Lai, M., Magi, S., Mazzoni, L., Farnetani, F., Stanganelli, I., & Pellacani, G. (2024). Dermoscopy and reflectance confocal microscopy for basal cell carcinoma diagnosis and diagnosis prediction score: A prospective and multicenter study on 1005 lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 90(5), 994–1001. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.01.03>
4. McDaniel, B., Badri, T., & Steele, R. B. (2024). Basal Cell Carcinoma. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
5. Peris, K., Fargnoli, M. C., Kaufmann, R., Arenberger, P., Bastholt, L., Seguin, N. B., Bataille, V., Brochez, L., Del Marmol, V., Dummer, R., Forsea, A. M., Gaudy-Marqueste, C., Harwood, C. A., Hauschild, A., Höller, C., Kandolf, L., Kellerners-Smeets, N. W. J., Lallas, A., Leiter, U., Malvehy, J., ... EADO"A, EDF"B, ESTRO"C, UEMS"D and EADV"E (2023). European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 192, 113254. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113254>
6. Schmults, C. D., Blitzblau, R., Aasi, S. Z., Alam, M., Amini, A., Bibee, K., Bordeaux, J., Chen, P. L., Contreras, C. M., DiMaio, D., Donigan, J. M., Farma, J. M., Ghosh, K., Harms, K., Ho, A. L., Lukens, J. N., Mark, L., Medina, T., Nehal, K. S., Nghiem, P., ... Espinosa, S. (2023). Basal Cell Skin Cancer, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 21(11), 1181–1203. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0056> JNCCN, 21(11), 1181–1203. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0056>

# Carcinoma Basocelular – avanços na patologia

por Juan Piñeiro-Maceira e Flavia de Freire Cassia



O carcinoma basocelular (CBC) é o câncer de pele mais frequentemente diagnosticado em seres humanos em todas as partes do mundo, e essa vasta prevalência causa prejuízo substancial na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. O exame histopatológico continua sendo o método de referência para a confirmação diagnóstica e é pré-requisito para o planejamento terapêutico. Os critérios para o diagnóstico histopatológico são bem estabelecidos e de fácil aplicação, mesmo por patologistas menos experientes, raramente causando dúvida diagnóstica. Contudo, estudos de patologia molecular tem fornecido novos conhecimentos sobre a patogenia do carcinoma basocelular com implicação de proto-oncogenes e genes de supressão tumoral, incluindo os homólogos humanos dos genes *patched* (PTCH) e *smoothed* (SMOH) da *Drosophila*, o gene de supressão tumoral p53 e a família RAS de proto-oncogenes. Pacientes com polimorfismos PTCH tem risco aumentado de desenvolver a doença. Estudos recentes de sequenciamento de nova geração (NGS) identificaram uma complexidade ainda maior do que o anteriormente conhecido em relação ao perfil genômico do CBC, o que pode vir a ter relevância para estratégias de terapia alvo.<sup>1</sup> Mutações no gene *patched* foram identificadas tanto em CBCs esporádicos como na síndrome do carcinoma basocelular nevoide determinando sinalização aberrante na via Hedgehog com proliferação celular. A perda de função do homólogo *patched 1* (PTCH1) leva a uma ativação descontrolada da proteína *smoothed* (SMOH)<sup>2</sup> Mais de 50% dos CBCs apresentam mutações no gene p53 e estudos recentes demonstraram que a exposição a luz ultravioleta B (UVB) induz dano ao ácido desoxirribonucleico (ADN) em hotspots mutacionais no p53, o que na literatura científica é referido como “assinatura UVB”.<sup>3</sup>

No contexto de CBCs metastáticos, avançados localmente ou recorrentes não passíveis de cirurgia ou irradiação, submetidos a tratamentos medicamentosos como o uso de Vismodegib, um inibidor da via hedgehog (HH) que diminui a localização de fatores de transcrição associados a glioma (GLI) induzindo inibição da proliferação de células neoplásicas, é observada involução da neoplasia com formação de cicatriz. Na histopatologia a correspondência dessas alterações involutivas induzidas pela medicação se apresenta como necrose difusa com núcleos picnóticos, cariorexe, infiltrado neutrofílico e hialinização amorfa eosinofílica, além de número aumentado de plasmócitos na neoplasia<sup>2</sup>. Os autores dessa investigação observaram também uma resposta inflamatória fibrosante com os fibroblastos dispostos de forma aleatória diferente do arranjo dos fibroblastos em paralelo aos feixes colágenos observado nas cicatrizes habituais. Essas alterações no estroma poderiam levar a uma diminuição do crescimento da neoplasia. A presença de número aumentado de plasmócitos no infiltrado inflamatório peritumoral observado nesse estudo, mesmo em áreas diferentes das regiões cefálica e cervical onde essas células

tipicamente residem, tem significado desconhecido pois o impacto dos inibidores da via hedgehog sobre as células B ainda não foi bem estudado<sup>2</sup>.

O CBC geralmente ocorre como lesão isolada na pele fotoexposta de pessoas idosas de pele clara, preferencialmente do gênero masculino. Contudo, CBCs múltiplos são descritos em adultos jovens, tanto em contexto não-sindrômico como em síndromes familiares tais como a síndrome do carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin-Goltz), a síndrome de Rombo ou a síndrome de Basex-Dupré-Christol. Estudos genéticos em pacientes com a síndrome de Gorlin-Goltz demonstraram mutações de linhagem germinativa no gene PTCH1 localizado no cromossoma 9q22.3, originando um erro de sinalização na via HH, tornando o indivíduo susceptível a CBCs.<sup>3</sup> Embora raramente sejam letais, CBCs múltiplos comprometem a qualidade de vida de forma importante e seu tratamento sobrecarrega consideravelmente o sistema de saúde.

O perfil imunohistoquímico dos CBCs está agora relativamente bem definido com positividade para CK5/CK6, Ber-EP4, p63, p53, Bcl-2, CD10 e actina em praticamente todos os casos. O diagnóstico diferencial muitas vezes difícil entre CBC e tricoepitelioma, em especial na sua variante desmoplásica, é em muito ajudado pela imunohistoquímica (IHQ) que revela células de Merkel CK20 positivas no tricoepitelioma, e sua ausência no CBC, enquanto esta neoplasia exhibe positividade para receptor de androgênio, o que não é observado no tricoepitelioma.<sup>3</sup> Além disso, o componente epitelial do CBC é difusamente positivo com CD10, enquanto o estroma é completamente negativo. Já no tricoepitelioma e no tricoblastoma (este um diagnóstico diferencial principalmente com o CBC nodular), o CD10 mostra positividade acentuada no estroma e geralmente é negativo ou fracamente positivo no componente epitelial.<sup>3</sup>

Um aspecto intrigante é que a histopatologia do CBC pode diferir quando o tipo histopatológico é avaliado na biópsia pré-cirurgia e no exame realizado durante a cirurgia micrográfica de Mohs (CMM). Estudo recente revelou que em 22.6% dos CBCs analisados o tipo histopatológico foi alterado para um tipo mais agressivo durante a CMM.<sup>4</sup> Especula-se que a biópsia inicial pode ter sido muito superficial e não forneceu uma amostra suficiente para o diagnóstico de CBCs com tipos histopatológicos mistos ou não evidenciou características mais agressivas presentes apenas em localização mais profunda. Aparentemente essa ocorrência é mais frequente em tumores que necessitam de mais estágios durante a CMM, e apresentam tamanhos pré-operatório e pós-operatório maiores (média de 1,0 cm versus 0,8 cm e de 2,0 cm versus 1,7 cm respectivamente). Esses tumores em geral necessitavam de cirurgia mais complexa e eram referidos para radioterapia pós-operatória. Também havia entre eles um percentual maior de neoplasias recorrentes (que haviam sofrido algum procedimento previamente, cirúrgico ou não).<sup>4</sup> Esses achados

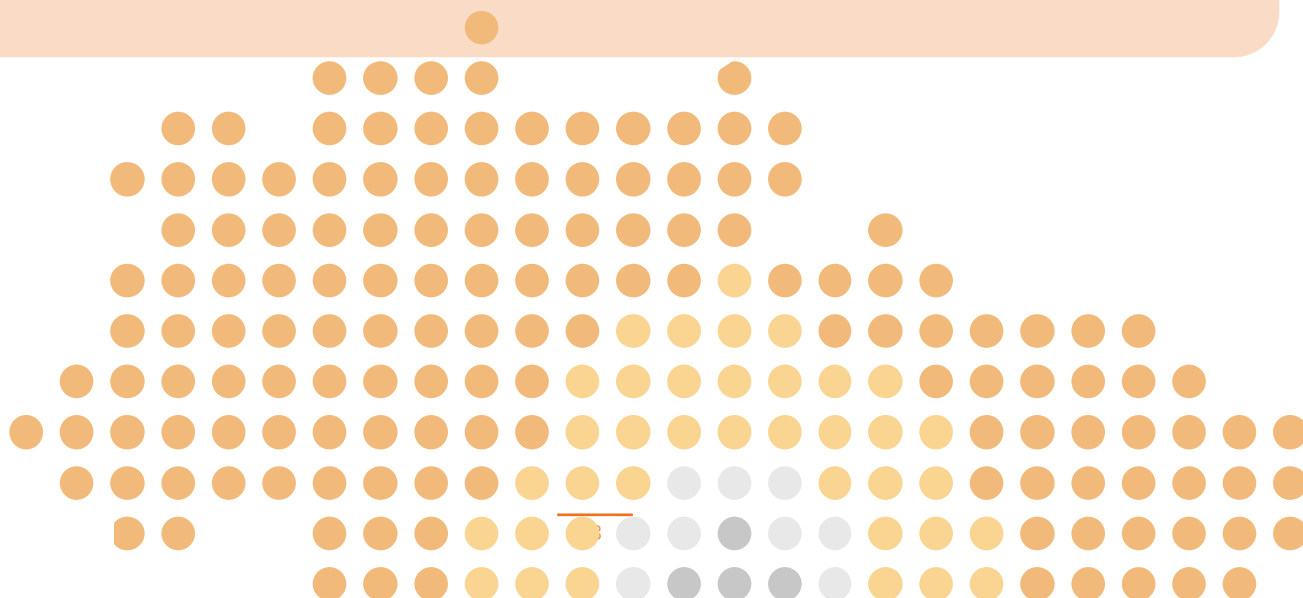
poderiam eventualmente contrariar a recomendação de terapias alternativas para pacientes com CBCs de tipo histopatológico de baixo risco na biópsia inicial uma vez que um percentual significativo deles não estaria avaliado adequadamente e se beneficiaria de uma intervenção mais definitiva.

Para finalizar abordaremos a questão considerada polêmica por alguns autores, do emprego da citopatologia no diagnóstico do CBC. Embora o citodiagnóstico apresente várias vantagens como a simplicidade, baixo custo, facilitação do diagnóstico pré-cirúrgico e viabilidade em situações em que a biópsia com punch não está indicada, seja por preocupação com a cosmética ou em pacientes muito idosos com comorbidades, esse exame não é muito utilizado na prática dermatológica devido a dificuldade em diferenciar entre CBCs de baixo e de alto risco.<sup>5, 6</sup> A amostra para o citodiagnóstico é obtida, após a lavagem da superfície do tumor com soro fisiológico, de três formas distintas: raspando a superfície do tumor com uma lâmina de bisturi, escarificando parte do tumor com a lâmina de bisturi ou através de um imprint do tumor em uma lâmina de vidro, esta última amostragem preferencialmente em lesões ulceradas. O material obtido deve ser estendido em lâmina histológica com a lâmina do bisturi, procurando separar os grupos celulares sem danificá-los e evitando o acúmulo de eritrócitos. Em seguida as lâminas devem ser fixadas com um "citospray" e coradas com a preparação comercial Diff-Quick, ou pelos métodos de Papanicolaou ou de Giemsa.<sup>5, 6</sup> Com o advento de modalidades não cirúrgicas para o tratamento do CBC, a

capacidade de monitorar a resposta ao tratamento com métodos não invasivos tornou-se imperativa. E a citopatologia passou a ser listada ao lado da dermatoscopia, da microscopia confocal reflectante e da tomografia de coerência óptica, com esse propósito. A associação de dados clínicos, dermatoscópicos e de citopatologia poderia melhorar a acurácia diagnóstica no monitoramento da resposta ao tratamento não-cirúrgico.<sup>6</sup> Há também evidências restritas de uma potencial utilização do imprint citológico intraoperatório no controle de margens, devido a seu curto tempo de processamento, proporcionando ao cirurgião informações úteis para decisões durante a cirurgia em locais de recursos limitados, sem acesso a CMM.<sup>6</sup> Já a citologia de base líquida (CBL) representa um importante avanço no campo do citodiagnóstico. A principal vantagem dessa técnica é a distribuição uniforme das células na superfície da lâmina com menos sobreposição e menor contaminação por sangue, consequentemente proporcionando melhor observação das células e superando uma das principais limitações da citologia clássica, sua incapacidade de classificar os diferentes tipos de CBC através do grau de atipia citológica. Além disso, a CBL possibilita a preparação de várias lâminas que podem ser utilizadas para imunohistoquímica e avaliação genética, com utilidade para a indicação de terapia-alvo.<sup>6</sup> A sua natureza minimamente invasiva, utilidade diagnóstica, amostras livres de formalina, e alto percentual de ADN para testagem molecular parece promissora nesse novo cenário de conduta médica no tratamento do CBC. Ressalta-se porém que bons resultados são citopatologista-dependentes, ou seja, dependem da disponibilidade de profissional experiente no método. ●

## Referências

1. Elder, D. E. Atlas of Dermatopathology. Synopsis and Atlas of Lever's Histopathology of the Skin. Philadelphia, 2021
2. TANG, J. C.; BUCKEL, L.; HANKE, W. Histopathology of Basal Cell Carcinoma After Treatment With Vismogedib. Journal of Drugs in Dermatology, v. 18, n. 2, p. 136-8, fev. 2019.
3. COSTACHE, M. et al. Emerging concepts and latest advances regarding the etiopathogenesis, morphology and immunophenotype of basal cell carcinoma. Rom J Morphol Embryol, v. 59, n. 2, p. 427-433, jul. 2018.
4. WALOCKO, F. et al. Basal cell carcinoma histopathologic upgrading and Mohs micrographic surgery: a single institution, retrospective review. Archives of Dermatological Research, v. 314, p. 705-7, mar. 2021.
5. KHALIL, A. A. et al. Advances in Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma. The Journal of Craniofacial Surgery, v. 35, n. 2, e204-8, mar/abr 2024.
6. DURIKOVA, P. Basal cell carcinoma cytology revisited – a modern perspective on an old technique. Bratisl Med J, v. 124, n. 10, p. 774 – 8, abr 2023;





# Carcinoma Basocelular - avanços na oncologia cirúrgica

por Rebeca Reis e Paulo Miranda



A excisão cirúrgica é a base do tratamento do carcinoma basocelular (CBC), câncer mais prevalente em todo mundo<sup>1</sup>. Atualmente com incremento anual de novos casos, tem a exposição solar como principal fator desencadeante, correlacionado também, ao fototipo de pele mais clara e imunossupressão<sup>2</sup>. No Brasil, estima-se pelo GLOBOCAN 214 novos casos a cada 100.000 habitantes, mas com mortalidade que permeia 0,87/100.000. Essa razão justifica-se pelo comportamento biológico mais brande e, na maioria dos casos, evolução indolente com baixo potencial de metástase.

Apesar desse comportamento, em números absolutos lidamos com uma neoplasia que ultrapassou 430.000 casos no Brasil em 2022, o que demanda diagnóstico precoce e manejo eficaz, não só essenciais para a saúde do paciente, mas com medida de saúde pública. A intervenção cirúrgica, muitas vezes a primeira linha de tratamento, permite a remoção completa do tumor, minimiza o risco de recorrência, fornece dados para estratificação de risco (essenciais inclusive quando ofertados tratamentos não cirúrgicos, promovendo melhor prognóstico<sup>3</sup>. Nesse cenário, o equilíbrio entre tratamento, segurança oncológica e custo-benefício (incluindo cosmese) são fundamentais à condução neste tipo de doença.

A excisão cirúrgica oferece em geral, taxas de recorrência por volta de 1% quando comparada aos 3,2% da radioterapia exclusiva, 14% do imiquimode, 17% da terapia fotodinâmica<sup>4</sup>. Alcança a ressecção não-completa em 1,7%, vs. imiquimode 28,6% e fotodinâmica 14%<sup>4</sup>. Em contrapartida, pode resultar em pior cosmese, decréscimo da avaliação de autoimagem e cicatrizes disfuncionais. Há de se considerar também para indicação de cirurgia, o status performance e comorbidades dos pacientes. Lembrando que a idade média ao aparecimento dessas lesões é por volta dos 50-60 anos. Somado a esses fatores, há também sua prevalência em áreas expostas ao sol (como na face), trazendo a localização anatômica per si, como um desafio às tradicionais margens de 5mm<sup>1</sup>. Outro ponto nessa avaliação é a própria carcinogênese induzindo comportamentos biológicos diferentes, estratificando as lesões em baixo e alto risco de recorrência.

Os mecanismos de desenvolvimento tumoral neste tipo de tumor podem induzir a formação de projeções celulares

contíguas ou não ao tumor primário e não-visíveis à dermatoscopia, o que justifica alguma parte das taxas de ressecção incompletas. Somadas a isso, áreas anatômicas de fusão de planos embriológicos que facilitam a disseminação celular neoplásica; e a própria proliferação celular junto a estruturas neurais, também funcionando como mecanismo de permeação cancerígena. Esses dados juntos, definem as lesões de alto risco (AR) de recidiva: Zona H do rosto, subtipo histológico não-nodular, não-superficial, lesões maiores de 2cm, invasão perineural presente, localização em pés, mãos, genitálias e lesões recidivadas<sup>5</sup>. Estas alcançam 27% de risco de recorrência<sup>1</sup> e impõem maior dificuldade técnica na ressecção R0, e na reconstrução funcional.

No tratamento cirúrgico das lesões de AR, o mapeamento com a cirurgia micrográfica aos moldes do Peripheral deep margins assesment (PDEMA), cujo principal representante é a Cirurgia de Mohs se estabelece como ferramenta útil, garante margens livres e melhor controle oncológico. Essa oferecendo uma série de benefícios que melhoram o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes<sup>6</sup>.

Com a cirurgia micrográfica, alterna-se a técnica de análise das lâminas com cortes tradicionais à 90° do tumor ("secção em fatias de pão"), para avaliação tridimensional das margens periféricas e profunda após a remoção da peça. Esta otimiza a análise patológica enquanto também preserva o máximo possível de tecido saudável ao redor da lesão. Isso permite que o cirurgião verifique as margens do tumor em tempo real, garantindo que toda a lesão seja eliminada antes de prosseguir para as fases de reconstrução. Em RCT que avaliou CBCs na zona "H" da face, maiores que 1cm, Van Loo encontrou taxas de recorrência 12,2% na cirurgia tradicional (ES) vs. 4,4% na micrográfica para a avaliação de carcinomas primários da pele, ainda com significância estatística limítrofe. Mas quando considerados apenas casos de carcinomas recidivados houve recidiva tumoral em 3,9% da CM vs. 13,5% das cirurgias tradicionais com p 0,023, no seguimento de 10 anos. Esses dados reforçam a importância dessa ferramenta para garantia do clareamento completo das margens e segurança para reconstrução oncológica em lesões de alto risco ou com maior desafio anatômico para controle tumoral.

Embora a CM, ofereça diversas vantagens no tratamento do carcinoma cutâneo, existem aspectos desfavoráveis que devem ser considerados e estes podem impactar a decisão

do paciente e a abordagem cirúrgica. Um dos principais desafios é o tempo e a complexidade do procedimento. Quando somada a exérese com análise patológica em tempo real, esse processo pode levar várias horas, especialmente em casos onde o tumor é extenso ou localizado em áreas complicadas ou de histologia mais crítica. E isso pode gerar ansiedade e desconforto aos pacientes, além de exigir um planejamento logístico cuidadoso para garantir que os pacientes estejam cientes do que esperar durante o tratamento (Lee et al., 2016).

Mais um aspecto desfavorável é o custo associado à cirurgia micrográfica. Este tipo de procedimento pode ser mais caro do que métodos tradicionais de excisão devido à necessidade de múltiplas análises patológicas e ao tempo prolongado de cirurgia<sup>7</sup>. A remoção de margens adicionais pode resultar em defeitos maiores que exigem reconstruções mais complexas, para as quais cirurgiões e pacientes devem estar cientes e preparados antes do procedimento cirúrgico.

Outra ferramenta que vem em avaliação e ascensão é o uso da microscopia confocal de reflectância a laser (MCR), apresentando grande vantagem por possibilitar a avaliação in vivo e in loco, não exigindo a exérese prévia para mapeamento de lesão contíguas ou não à primária. A MCR também pode ser usada após cirurgias e/ou uso de tratamento tópico para controle de possíveis recorrências. Mas esta, atualmente ainda é mais utilizada para lesões de perfil melanocítico e em casos de CBCs de áreas de alto risco, precisando de mais estudos para melhor entendimento dos perfis de outros cânceres queratinocíticos se encaixariam ao seu uso<sup>8</sup>.

Em oposto às lesões desafiadoras com perfil de alto risco, encontram-se aquelas de baixo risco (BR) de recidiva, mas

que também obtiveram avanços no tratamento cirúrgico. Para estas, seja por se localizarem em áreas de maior facilidade cirúrgica, seja por ser melhor delimitadas o objetivo principal também é atingir ressecções tumorais completas, mas há a possibilidade de oferecer margens menores. Em 2010, Gulleth et.al. já mostrava taxas de ressecção tumoral R0 equivalentes sejam dadas 3, 4 ou 5mm de margens macroscópicas, quando realizada na ressecção de CBCs de BR. O que permite conciliar ressecção com funcionalidade anatômica e boa recuperação pós-operatória sem prejuízo oncológico no desfecho do paciente<sup>5</sup>. E a própria cirurgia micrográfica tem seu emprego menos decisivo neste perfil de lesão, com taxas de ressecção completa equivalentes às da excisão simples, sendo esta realizada em menor tempo cirúrgico e com menos consumo de insumos associados ao método.

A excisão cirúrgica é a principal ferramenta no tratamento do carcinoma basocelular cutâneo, devendo ser utilizada não só para o tratamento, mas para avaliação prognóstica e quantificação de extensão da doença, informações úteis na decisão sobre tratamento adjuvante. Hoje em dia, a cirurgia caminha avançando com a tecnologia e refinamento de métodos associados, o que nos disponibiliza mais de uma modalidade cirúrgica. É fundamental ressaltar que a escolha de qual técnica a ser utilizada, deve ser resultado de análise combinada de fatores intrínsecos às lesões (perfis de alto e baixo risco), performance status e comorbidades dos pacientes, e o próprio treinamento da equipe cirúrgica e de análise patológica. Ainda que não são artifícios excludentes, podendo ser utilizados em paralelo para melhor adequação da terapêutica, visando não só o controle tumoral, mas também o controle de um problema de saúde pública com o melhor desfecho funcional e cosmético para nossos pacientes.

## Referências

1. Gulleth, Y., Goldberg, N., Silverman, R. P. & Gastman, B. R. What is the best surgical margin for a basal cell carcinoma: A meta-analysis of the literature. *Plast. Reconstr. Surg.* 126, 1222–1231 (2010).
2. adar BakhshBaloch, Q. No Title. 11, 92–105 (2017).
3. Peris, K. et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur. J. Cancer* 118, 10–34 (2019).
4. Drucker, A. M. et al. Treatments of primary basal cell carcinoma of the skin: A systematic review and network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 169, 456–466 (2018).
5. Asgari, M. M., Moffet, H. H., Ray, G. T. & Quesenberry, C. P. Trends in basal cell carcinoma incidence and identification of high-risk subgroups, 1998-2012. *JAMA Dermatology* 151, 976–981 (2015).
6. Van Loo, E. et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur. J. Cancer* 50, 3011–3020 (2014).
7. Ravitskiy, L., Brodland, D. G. & Zitelli, J. A. Cost analysis: Mohs micrographic surgery. *Dermatologic Surg.* 38, 585–594 (2012).
8. Editor, P. Aplicação prática da microscopia confocal reflectante a laser no seguimento de lentigos malignos submetidos a tratamento com Suporte financeiro. 520–522.

# Avanços no Tratamento Sistêmico do Carcinoma Basocelular



por Iuri Santana

O carcinoma basocelular (CBC) é o tipo mais comum de câncer de pele, geralmente caracterizado por crescimento lento e baixo risco de metástase. A cirurgia continua sendo a base para o tratamento curativo do CBC<sup>1</sup>. Entretanto existem duas situações em que é necessário lançar mão do tratamento medicamentoso: (1) CBC localmente avançado ou metastático não passível de tratamento cirúrgico ou radioterapia ou cujo tratamento leve a dano estético e/ou funcional proibitivos; e (2) síndromes genéticas com predisposição para desenvolvimento do CBC. Neste cenário, a mais conhecida é a síndrome do nevo basocelular, ou síndrome de Golin-Goltz que na sua grande maioria é causada por uma mutação germinativa no gene PTCH1 na via de sinalização intracelular conhecida com via do hedgehog. Entre outras síndromes, podemos citar o xeroderma pigmentoso e a síndrome de Bazex-Dupré-Christol.<sup>2</sup> Há ainda parcela de pacientes com alta frequência de CBCs em que nenhuma alteração germinativa é identificada.<sup>2</sup>

Para o primeiro cenário temos como principal estratégia, o uso de terapia-alvo com os inibidores da via do hedgehog (IH), vismodegibe e sonidegibe. Apenas o vismodegibe encontra-se disponível no Brasil, aprovado pela ANVISA desde 2016. Esta classe de drogas é conhecida por sua alta eficácia, o vismodegibe no estudo STEVIE apresentou 93% de taxa de controle de doença, taxa de resposta de 67%, doença estável em 23% e apenas 2% dos pacientes primariamente refratários.<sup>3</sup> Tais respostas profundas e duradoras permitem paliar de forma eficaz lesões, por definição, incuráveis evitando em muitos casos necessidade de abordagens cirúrgicas mórbidas e mutilantes como no caso de lesões periorbitárias permitindo, por exemplo, preservação da função visual conforme demonstrado no estudo VISORB que usou vismodegibe em 34 pacientes com CBCs envolvendo globo ocular ou sistema de drenagem lacrimal e demonstrou regressão clínica completa em 53% dos pacientes com preservação da visão em 100% dos casos.<sup>4</sup>

O tratamento do IH é caracterizado não só pela alta eficácia, como pela alta carga de eventos adversos. Quase todos os pacientes apresentaram algum evento adverso com vismodegibe (98%) na sua maioria graus 1 e 2 caracterizados como câimbras (64%), alopecia (62%) disgeusia (54%) perda ponderal (33%) fadiga (28%). Entretanto tais eventos são cumulativos, aumentando incidência e intensidade com o tempo de uso. O que levou a descontinuação do tra-

tamento em 36% dos pacientes.<sup>5</sup> O sonidegibe é um outro IH que possui eficácia semelhante com um perfil de toxicidade um pouco mais favorável quando comparado ao vismodegibe: câimbras (54% vs 80%); alopecia (49 vs 83%); disgeusia (44 vs 70%).<sup>6</sup>

Um dos principais avanços no manejo do CBC localmente avançado metastático foi o desenvolvimento de estratégias para o uso otimizado dos IH visando redução de toxicidades em longo prazo, seja com uso de esquemas com doses intermitentes ou lançando mão de terapia local visando consolidar a resposta do IH num cenário neoadjuvante.<sup>7,8</sup> O racional de se realizar pausas programadas no uso do vismodegibe foi avaliado no estudo prospectivo fase 2 MIKIE, onde 229 pacientes eram randomizados a receber um dos dois esquemas de dose intermitente: (1) 12 semanas de uso intercalado com 8 semanas de pausa ou (2) 24 semanas de indução seguido de 8 semanas de pausa intercalado com 8 semanas de uso.<sup>8</sup> O estudo demonstrou que ambos esquemas demonstraram atividade satisfatória e com uma taxa de descontinuação do tratamento secundária a eventos adversos de 23%, algo menor quando comparado aos 31% no STEVIE, da mesma forma a incidência de eventos G3/4 no MIKIE foi de 31% versus 44% no STEVIE.<sup>8</sup> O estudo fase 2 VISMONEO avaliou segurança e eficácia do vismodegibe no cenário neoadjuvante em 55 pacientes e demonstrou uma taxa de resposta global de 71% sendo 51% destes, resposta completa. Os autores concluem que o vismodegibe no cenário neoadjuvante alcançou o downstaging permitindo cirurgia menos mórbidas em 80% dos pacientes.<sup>7</sup> E com uso do vismodegibe por um período limitado, numa média de 6 meses de tratamento, podemos inferir que a toxicidade à droga a longo prazo também é reduzida.<sup>7</sup>

A incorporação da imunoterapia como ferramenta no manejo do CBC localmente avançado/metastático foi mais um grande avanço nos últimos anos. Considerando que boa parte dos pacientes vão progredir ou interromper o uso do IH por intolerância, nesse contexto, a imunoterapia vem para suprir uma necessidade não atendida para estes pacientes. O cemiplimabe, anti-PD-1 foi aprovado para pacientes que progrediram ao vismodegibe ou interromperam seu uso devido a toxicidade limitante.<sup>9</sup> Em estudo fase 2 de braço único o cemiplimabe demonstrou uma taxa de resposta completa de 6% e resposta parcial de 25% e uma sobrevida livre de progressão de 19 meses. Com um perfil de toxicidade de acordo

com o que se espera da classe dos anti-PD-1, com uma taxa de descontinuação do tratamento por eventos imuno-mediados de 11%.<sup>9</sup>

No cenário das síndromes de predisposição ao CBC, o padrão, em geral, são de múltiplas lesões localizadas ressecáveis, entretanto, alguns pacientes possuem um número tão grande de lesões que a cirurgia se torna um desafio. No caso da síndrome de Gorlin-Goltz o vismodegib apresenta uma taxa de resposta ainda maior, com 81,7% versus 65,6% no CBC esporádico.<sup>3</sup> Além de reduzir de forma eficaz a carga tumoral de lesões existentes, o vismodegibe consegue reduzir o surgimento de novas lesões, reduzindo portanto a necessidade de novas cirurgias.<sup>10</sup> Neste cenário, por se tratarem de pacientes, em geral, mais jovens que vão necessitar do uso

do medicamento por tempo mais prolongado, o uso de estratégias redução de eventos aversos a longo prazo é mandatório, porém desafiador. Uma estratégia promissora nesse cenário é o uso de IH tópico. O patidegibe em gel está sendo estudado com resultados interessantes.<sup>11</sup> Em um estudo fase 2, o patidegibe tópico induziu resposta completa em 25% dos pacientes sem relato dos eventos adversos clássicos dos IH.<sup>12</sup>

A definição de CBC localmente avançado/irressecável é subjetiva e seu manejo é desafiador, devendo, portanto, ser discutida e abordada dentro de um time multidisciplinar a fim de otimizar o uso de cada uma das ferramentas terapêuticas (cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica), sequenciando-as de forma racional objetivando maior benefício e menor toxicidade de cada uma delas.

## Referências

1. Nehal, K. S. & Bichakjian, C. K. Update on Keratinocyte Carcinomas. *N. Engl. J. Med.* 379, 363–374 (2018).
2. Verkouteren, B. J. A., Sinx, K. A. E., Reinders, M. G. H. C., Aarts, M. J. B. & Mosterd, K. Update on Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy for Patients with Basal Cell Nevus Syndrome or High-frequency Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm. Venereol.* 102, 980 (2022).
3. Basset-Séguin, N. et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 86, 334–348 (2017).
4. Kahana, A. et al. Vismodegib for Preservation of Visual Function in Patients with Advanced Periocular Basal Cell Carcinoma: The VISORB Trial. *The Oncologist* 26, e1240–e1249 (2021).
5. Basset-Séguin, N. et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol.* 16, 729–736 (2015).
6. Lear, J. T. et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* 32, 372–381 (2018).
7. Bertrand, N. et al. Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study): Neoadjuvant Vismodegib in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma. *EClinicalMedicine* 35, 100844 (2021).
8. Dréno, B. et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 18, 404–412 (2017).
9. Stratigos, A. J. et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 22, 848–857 (2021).
10. Tang, J. Y. et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 17, 1720–1731 (2016).
11. Pedersen, K. K., Høyer-Hansen, M. H., Litman, T., Hædersdal, M. & Olesen, U. H. Topical Delivery of Hedgehog Inhibitors: Current Status and Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 14191 (2022).
12. Ervin H Epstein, John Lear, Gillian Saldanha, Jean Y. Tang, & Catherine Harwood. Hedgehog pathway inhibition by topical patidegib to reduce BCC burden in patients with basal cell nevus (Gorlin) syndrome. *J Clin Oncol* 36: 15\_suppl (2018).



# Carcinoma Epidermóide – avanços na dermatologia



por Dra. Gabriella Campos

## Introdução

O carcinoma epidermóide da pele, também conhecido como carcinoma de células escamosas ou espinocelular (CEC), é o segundo tipo mais comum de câncer de pele nos indivíduos caucasianos, responsável por uma proporção significativa dos casos de câncer cutâneo não melanoma. No Brasil, um país com alta exposição solar devido ao clima tropical e subtropical, a incidência desse tipo de câncer é particularmente relevante. Este artigo aborda a epidemiologia, os fatores de risco, apresentação clínica, os métodos de diagnóstico, as opções de tratamento, comportamento biológico e os avanços recentes no manejo do carcinoma epidermóide da pele no Brasil.



Figura 1 - CEC in situ - doença de Bowen

## Epidemiologia

Há uma incidência aumentada de CEC no mundo. No Brasil, a alta incidência de radiação ultravioleta (UV) durante todo o ano contribui significativamente para o desenvolvimento do CEC, especialmente em indivíduos idosos com foto exposição crônica. É mais frequente nos indivíduos de pele clara, com incapacidade de bronzeamento, acima dos 60 anos.<sup>1</sup> É o segundo câncer de pele não melanoma mais comum, representando cerca de 20% os casos, sendo que apenas 5% dos pacientes progridem para um estágio mais avançado da doença.<sup>2</sup> É menos frequente que o Carcinoma Basocelular (80% dos casos de câncer cutâneo), mas é mais potencialmente agressivo que este, podendo levar a metástases e mais raramente a óbito. Nos indivíduos de pele negra, o câncer de pele tem incidência muito menor, mas o CEC nessa população é o principal câncer cutâneo.<sup>3</sup>



Figura 2 - CEC ulcerado em área de fotoexposição

## Fatores de risco

A maioria dos casos surge em área de exposição solar, sendo 80% na cabeça e pescoço, 15% no tronco e 5% nos braços, pernas e outros locais. O gênero masculino é mais acometido (proporção 3:1) e é mais comum entre 60 e 70 anos de idade.<sup>4</sup> Além da exposição solar, a imunossupressão é um importante fator de risco, especialmente pacientes transplantados. A exposição a agentes carcinogênicos como arsênico, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, nitrosaminas e agentes alquilantes; a agentes virais como o HPV; a radiações ionizantes como raio-X, tomografia, radioterapia etc. também está associada ao risco de desenvolver esses tumores. Exposição ao tabaco está relacionada a CEC na boca e lábio.<sup>5</sup> Cicatrizes crônicas e áreas de trauma na pele também podem ser sedes de surgimento de CEC. Indivíduos com múltiplas ceratoses actínicas e CEC prévio tem um risco elevado de surgimento de novas lesões. Indivíduos com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica e algumas síndromes genéticas familiares associadas à fotossensibilidade ou ao defeito de reparo do DNA também aumentam o risco de CEC.<sup>6</sup>

## Apresentação clínica

Este tipo de câncer pode se manifestar como lesões escamosas, ulceradas ou nódulos elevados na pele, muitas vezes de crescimento rápido, podendo ter dor a palpação e frequentemente em áreas expostas ao sol como face, orelhas, região cervical, couro cabeludo de indivíduos calvos e partes mais expostas dos membros superiores e inferiores, como pernas e mãos. Lesões precursoras incluem as ceratoses actínicas, ceratoses virais por HPV (vírus do papiloma humano) e cicatrizes crônicas (Úlcera de Marjolin). Áreas comuns de ceratoses actínicas são o dorso das mãos e couro cabeludo calvo, sendo lesões rosadas a esbranquiçadas e ásperas a palpação, com sinal da vizinhança (múltiplas lesões). Figuras 1 a 9.



Figura 3 - CEC bem diferenciado

#### Métodos de diagnóstico

Após a suspeita clínica, a confirmação diagnóstica se dará pelo exame histopatológico. A dermatoscopia é técnica não invasiva que pode auxiliar na impressão diagnóstica e guiar o local e o tipo de biópsia, bem como a urgência da mesma. Nas lesões mais iniciais e planas por exemplo, como na doença de Bowen, o padrão de vasos glomerulares e escamas auxilia no diagnóstico diferencial com outros diagnósticos diferenciais como CBC e lesões inflamatórias. A presença de círculos brancos, vasos lineares irregulares e ulceração são sugestivas de CEC invasivo.<sup>7,8</sup> A Microscopia Confocal também auxilia a avaliação in vivo das alterações celulares sugestivas de neoplasia de linhagem ceratinocítica, como hiper e paraceratose, células nucleadas poligonais na camada córnea, desarranjo arquitetural epidérmico, pleomorfismo de ceratinócitos e células em alvo ou célula disceratótica, vasos glomerulares convolutos e lineares, podendo haver ninhos tumorais na derme. O exame com Microscopia Confocal também permite o controle de margens cirúrgicas.<sup>9,10</sup>



Figura 4 - CEC de crescimento rápido

A biópsia incisional poderá ser então indicada, com um punch ou shaving de determinadas lesões selecionadas, especialmente extensas, mas sempre que possível a biópsia excisional será sugerida, com a excisão em fuso e margens adequadas.

Em casos avançados, outros exames de imagem como a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética

(RM) podem ser utilizados para avaliar a extensão do tumor e a presença de metástases.<sup>11</sup>

#### Tratamento

O prognóstico é excelente em cerca de 90% dos casos. A abordagem inicial para o CEC de baixo risco inclui excisão e sutura com margens adequadas (4 a 6mm) sendo o tratamento de escolha para a maioria dos casos. Mas o tratamento do carcinoma epidermóide depende do estágio da doença, localização do tumor e condições clínicas do paciente.<sup>12</sup>

A terapia fotodinâmica é uma opção para casos superficiais selecionados (Doença de Bowen – CEC in situ), utiliza um agente fotossensibilizante e luz para destruir as células cancerígenas.

Tratamentos adicionais com Criocirurgia (congelamento do tumor com nitrogênio líquido) e curetagem e eletrocauterização (raspagem do tumor seguida de cauterização) pode ser realizada em casos de baixo risco, menores e específicos, exceto nas seguintes localizações: couro cabeludo, região pubiana, axilares e área de barba em homens.<sup>13</sup>

A radioterapia pode ser utilizada especialmente em pacientes acima dos 60 anos e quando a cirurgia não é viável ou como tratamento adjuvante em tumores de alto risco ou com margens comprometidas.<sup>14</sup>

Dependendo da lesão, uma equipe multidisciplinar que cuidará do tratamento do CEC será composta de: dermatologista, cirurgiões de Mohs, cirurgiões oncológicos, cirurgiões de cabeça e pescoço, cirurgiões plásticos, oncologistas, patologistas, radioterapeutas, geneticistas, enfermeiras oncológicas.<sup>15</sup>

Importante manter um seguimento dos pacientes de risco, reforçar medidas de fotoproteção e necessidade de tratamento das lesões pré-câncer (ceratoses actínicas) especialmente tratamentos envolvendo campo de cancerização.



Figura 5 - CEC pobremente diferenciado



Figura 6 - CEC moderadamente diferenciado

### Comportamento biológico

Embora a maioria dos CECs sejam erradicados com sucesso por excisão cirúrgica, um subconjunto de CECs possui características associadas a uma maior probabilidade de recorrência, metástase e morte.

O comportamento biológico do CEC é determinado por uma série de variáveis, incluindo profundidade da invasão, o grau de diferenciação celular (neoplasias pouco diferenciadas apresentam maiores taxas de recidiva), fatores de risco conhecidos e o estado imunológico do paciente. Lesões que ocorrem na pele exposta ao sol têm melhor prognóstico do que aquelas resultantes da não-pele exposta ao sol (como mucosas, que têm uma maior tendência a recorrer e metastizar).<sup>16, 17</sup> Vide tabela abaixo:

	CEC DE BAIXO RISCO	CEC DE ALTO RISCO	CEC DE MUITO ALTO RISCO
<b>Localização</b>	Tronco, extremidades <ou= 2cm	Tronco, extremidades >2cm - <ou=4cm - Cabeça e pescoço, mãos, pés, região pré-tibial e anogenital (qualquer tamanho)	>4cm (qualquer localização)
<b>Bordas</b>	Bem-definida	obrememente definida	
<b>Primário x recorrente</b>	Primário	Recorrente	
<b>Imunossupressão</b>	(-)	(+)	
<b>Sítio de prévia radioterapia ou processu crônico inflamatório</b>	(-)	(+)	
<b>Rápido crescimento</b>	(-)	(+)	
<b>Grau de diferenciação patológico</b>	Bem ou moderadamente diferenciado		Pobrememente diferenciado
<b>Subtipos histopatológicos: Acantolítico (adenóide); adeoescamoso; ou metaplastico</b>	(-)	(+)	CEC desmoplásico
<b>Profundidade ou nível de invasão</b>	< ou = 6mm sem invasão subcutânea		>6mm ou invasão subcutânea
<b>Envolvimento perineural</b>	(-)	(+)	Células tumorais dentro da bainha do nervo
<b>Envolvimento linfático ou vascular</b>	(-)	(-)	(+)

Tabela 1: adaptada do Guideline CEC (SCC) NCCN, 2024.<sup>17</sup>

### Avanços recentes

Nos últimos anos, houve avanços significativos no diagnóstico e tratamento do carcinoma epidermóide da pele.

Além de uma maior capacitação dos envolvidos no diagnóstico do CEC, como os dermatologistas e cirurgiões, com melhorias em técnicas diagnósticas, cirúrgicas e avanços nos tratamentos complementares como a radioterapia, o oncologista clínico teve um papel crescente no manejo dos CECs avançados.

O desenvolvimento de terapias que miram alvos moleculares específicos, como inibidores de EGFR (como o Cetuximabe), tem oferecido novas opções para pacientes com CEC avançado ou metastático.<sup>18, 19</sup> Recentemente, a imunoterapia tem mostrado promissoras respostas em tumores avançados. Os inibidores de checkpoint (como pembrolizumabe e cemiplimabe) têm revolucionado o tratamento de muitos tipos de câncer, incluindo o CEC da pele.<sup>20</sup> Esses tratamentos ajudam o sistema imunológico a reconhecer e atacar as células cancerígenas. Figuras 10 e 11.

Pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço localmente avançado requerem tratamento multimodal. Os inibidores do ponto de verificação imunológico são agora o tratamento padrão no tratamento do CEC de cabeça e pescoço recorrente/metastático. No entanto, o seu papel no cenário definitivo e neoadjuvante permanece obscuro.<sup>21</sup>



Figura 7 - CEC genital associado a HPV

Campanhas de conscientização pública sobre os riscos da exposição solar e a importância do uso de protetor solar têm sido intensificadas, especialmente nas regiões mais afetadas pelo câncer de pele no Brasil.



A tele dermatologia, especialmente após a pandemia de COVID-19, tem se mostrado uma ferramenta valiosa para o diagnóstico precoce e o manejo do carcinoma epidermóide da pele. A possibilidade de consultas remotas permite que pacientes em áreas remotas ou com dificuldade de acesso a especialistas possam receber avaliações iniciais e encaminhamentos apropriados. Essa prática tem potencial para aumentar a detecção precoce e melhorar os desfechos dos pacientes.

#### Desafios

Há uma disparidade significativa no acesso a cuidados médicos avançados entre regiões urbanas e rurais, bem como entre diferentes classes socioeconômicas.

Embora o prognóstico do CEC cutâneo seja excelente, há certas características clínico - patológicas que estão associadas à doença mais agressiva como invasão além do tecido subcutâneo, invasão perineural, tamanho do tumor, maior profundidade de invasão, metástase linfonodal, e origem no lábio ou ouvido.

A caracterização genética do CEC provavelmente se tornará em breve uma ferramenta importante para ajudar a distinguir o CEC de baixo e alto risco, com maior potencial de metástase.

Profissionais de saúde precisam de formação contínua sobre os avanços no diagnóstico e tratamento do CEC para garantir que os pacientes recebam cuidados atualizados. Uma equipe multidisciplinar envolve o paciente com CEC avançado incluindo o Dermatologista, o Cirurgião Oncológico, o Oncologista, o Radioterapeuta, além da enfermagem, fisioterapia, psicologia e nutrição.

Investimento em pesquisa é crucial para continuar desenvolvendo novas terapias e melhorar as existentes. Estudos clínicos e laboratoriais são necessários para entender melhor os mecanismos moleculares do CEC e identificar novos alvos terapêuticos. ●





## Referências

1. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb;78(2):237-247. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.059. PMID: 29332704.
2. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf> Acesso em 01/7/2024.
3. Nogueira, L.; Correia, J. M.; Pereira, P. E.; et al. Epidemiology and Prognosis of Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v. 93, n. 3, p. 415-423, maio/jun. 2018.
4. Stratigos, Alexander J et al. "European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention." *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* vol. 128 (2020): 60-82. doi:10.1016/j.ejca.2020.01.007
5. Stratigos, Alexander J et al. "European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment." *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* vol. 128 (2020): 83-102. doi:10.1016/j.ejca.2020.01.008
6. Kus, Kylee J B et al. "Higher metastasis and death rates in cutaneous squamous cell carcinomas with lymphovascular invasion." *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 86,4 (2022): 766-773. doi:10.1016/j.jaad.2021.11.002
7. Zalaudek, Iris et al. "How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors." *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 63,3 (2010): 377-86; quiz 387-8. doi:10.1016/j.jaad.2009.11.697
8. Liebman, T N et al. "White shiny structures: dermoscopic features revealed under polarized light." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* vol. 26,12 (2012): 1493-7. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04317.x
9. Rstom, Silva et al. "Dermoscopy and Reflectance Confocal Microscopy in Actinic Keratosis, Intraepithelial Carcinoma, and Invasive Squamous Cell Carcinoma." *Journal of drugs in dermatology : JDD* vol. 21,3 (2022): 259-268. doi:10.36849/JDD.5086
10. Braga, Juliana Casagrande, Tavoloni et al. "Reflectance confocal microscopy - Consensus terminology glossary in Brazilian Portuguese for normal skin, melanocytic and non-melanocytic lesions." *Anais brasileiros de dermatologia* vol. 99,1 (2024): 100-110. doi:10.1016/j.abd.2023.05.001
11. Cemiplimab Approved for Treatment of CSCC. *Cancer Discov*. 2018 Dec;8(12):OF2. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2018-140. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30377167.
12. Rocuzzo, Gabriele et al. "Predictors of Recurrence and Progression in Poorly Differentiated Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: Insights from a Real-Life Experience." *Dermatology (Basel, Switzerland)* vol. 240,2 (2024): 329-336. doi:10.1159/000535040
13. Stratigos, Alexander et al. "Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline." *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* vol. 51,14 (2015): 1989-2007. doi:10.1016/j.ejca.2015.06.110
14. Gellrich, F F et al. "Medical treatment of advanced cutaneous squamous-cell carcinoma." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* vol. 33 Suppl 8 (2019): 38-43. doi:10.1111/jdv.16024
15. Combalia A, Carrera C. Squamous Cell Carcinoma: An Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept*. 2020 Jun 29;10(3):e2020066. doi: 10.5826/dpc.1003a66. PMID: 32642314; PMCID: PMC7319751.
16. Hedberg, Matthew L et al. "Molecular Mechanisms of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma." *International journal of molecular sciences* vol. 23,7 3478. 23 Mar. 2022, doi:10.3390/ijms23073478
17. [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/squamous.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf) Acesso em 01/7/2024.
18. de Jong, E et al. "Update of advanced cutaneous squamous cell carcinoma." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* vol. 36 Suppl 1, Suppl 1 (2022): 6-10. doi:10.1111/jdv.17728
19. Munhoz, Rodrigo R et al. "A phase 2 study of first-line nivolumab in patients with locally advanced or metastatic cutaneous squamous-cell carcinoma." *Cancer* vol. 128,24 (2022): 4223-4231. doi:10.1002/cncr.34463
20. Nindra, Udit et al. "A systematic review of neoadjuvant and definitive immunotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma." *Cancer medicine* vol. 12,10 (2023): 11234-11247. doi:10.1002/cam4.5815
21. Grob, Jean-Jacques et al. "Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629)." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 38,25 (2020): 2916-2925. doi:10.1200/JCO.19.03054

# Carcinoma epidermoide – avanços na Patologia



por Nathanael de Freitas

## Os limites da experiência pessoal e o papel da estatística

O carcinoma de células escamosas da pele (carcinoma escamocelular ou carcinoma epidermoide da pele / CEC) é um dos diagnósticos mais frequentes em laboratórios não-hospitalares de anatomia patológica dos países ocidentais. Em geral, está atrás apenas do carcinoma basocelular da pele (Lomas, 2012).

O número bruto de mortes por esse tumor pode superar as mortes relacionadas ao melanoma, por exemplo (Karia, 2013). Ainda assim, há certa percepção de tratar-se de um tumor de menor relevância. Talvez por isso, ele foi negligenciado por muito tempo. Um dos fatores que contribuem para essa percepção é a baixa frequência com que o CEC de pele é letal ou agressivo. Grande parte dos médicos e demais profissionais envolvidos com esses pacientes pode jamais lidar com pacientes assim ou encontrar esse cenário muito raramente, especialmente se estão no atendimento primário ou básico. Assim, a experiência pessoal pode levar a um julgamento enviesado da realidade, mesmo conhecendo as estatísticas, ou até mesmo fazer duvidar delas (Paulos, 2010).

O aumento recente na incidência, com tendência a crescimento ainda maior na próxima década, aliado ao surgimento de novas modalidades terapêuticas (cirúrgicas, radioterápicas e medicamentosas) ajudou a aumentar o interesse da comunidade geral e científica sobre o assunto.

## O Patologista versus os fatores de risco

Há muito tem-se buscado formas de prever comportamento agressivo em CECs de pele. As melhores chances de cura de um paciente com um CEC agressivo estão relacionadas ao um tratamento multidisciplinar inicial otimizado, o que torna essencial essa estimativa de risco. Soma-se a isso o fato de que, por serem tão frequentes, os custos relacionados ao seu tratamento e prevenção são muito altos e qualquer intervenção que gere aumento ou redução de custo individual irá ter grande impacto global (Cozma, 2023).

As ferramentas para estimativa de risco atualmente disponíveis são simples, baratas e de aplicação universal. Todavia, sofrem com baixa acurácia para prever desfechos negativos (NCCN, 2024). Ainda assim, tanto o conhecimento desses fatores pelo Patologista, quanto sua adequada descrição no laudo final de Anatomia Patológica são essenciais. Ademais, a capacidade de reconhecer esses fatores depende de treinamento e alto índice de suspeição pelos patologistas. Uma vez que este tipo de tumor representa um volume considerável de trabalho, para a vasta maioria dos laboratórios, é impraticável ou inviável que todos os casos sejam centralizados para revisão por patologistas com treinamento subspecializado em dermatopatologia.

Dentre os fatores histopatológicos que estão relacionados a comportamento agressivo, os mais relevantes são: (1) invasão perineural de ramos subcutâneos ou  $\geq 0,1$  mm, (2) tumores pouco diferenciados e (3) infiltração profunda, além do tecido adiposo ou  $> 6$ mm (NCCN, 2024; Seethala, 2022; Slater, 2019). Alguns detalhes acerca desses fatores são considerados abaixo.

## Invasão perineural

A infiltração de células tumorais de CEC de pele na bainha de nervos localizados abaixo da derme (ou seja, no tecido adiposo subcutâneo ou mais profundamente) ou  $\geq 0,1$  mm é um fator relacionado a chance de recidiva local, disseminação à distância e de morte relacionada ao tumor (Totonchy, 2021). É essencial que este item seja claramente relatado no laudo final de anatomia patológica. Sua procura precisa ser cuidadosa e diligente. O uso de imuno-histoquímica rotineiramente não está indicado, mas esse método pode auxiliar em casos duvidosos ou onde haja alta suspeição de sua presença.

A medida do nervo envolvido deve considerar a menor das duas medidas do ramo neural comprometido (medida transversal, figura 1). Em tumores ulcerados ou de longa duração, a bainha perineural pode exibir alterações hipertróficas/reativas e ganhar aspecto epitelióide. Em outras condições, o nervo envolvido pode não ser claramente reconhecido à histologia convencional. Nestas situações, o diagnóstico de infiltração perineural pode requerer exame imuno-histoquímico complementar.

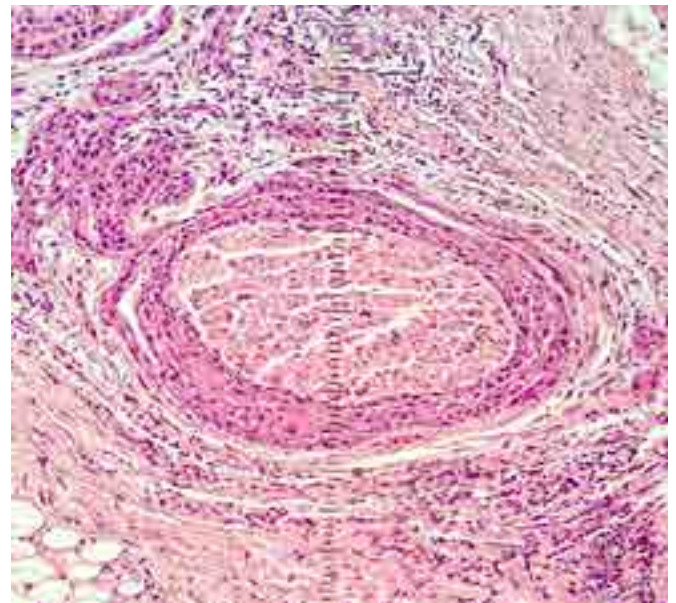


Figura 1: Exemplo de infiltração perineural por um CEC de pele. Note a medida transversal de 0,21 mm do nervo comprometido, realizada utilizando uma régua micrométrica. HE, 100x.

### Grau de diferenciação – diagnósticos diferenciais

Embora a gradação histológica dos CECs de pele não seja padronizada, são historicamente classificados em bem diferenciados (G1), moderadamente diferenciados (G2), pouco diferenciados (G3) e indiferenciados/anaplásicos (G4), com base na similaridade histopatológica ao epitélio escamoso normal da pele. Do ponto de vista prático, os tumores G3 e G4 são colocados na categoria de alto risco. A despeito de dificuldades na sua reprodutibilidade, este é um fator prognóstico consistente (Broders, 1920; Prezzano, 2021). Esta classificação é aplicável aos CECs sem outras especificações. A aplicação deste esquema a variantes histológicas não é bem estudada e seu impacto é desconhecido.

O uso mais corriqueiro e difundido da imuno-histoquímica possibilitou o reconhecimento de CECs pouco diferenciados (G3/G4) que, de outra maneira, não poderiam ser reconhecidos. Além disso, variantes agressivas (sarcomatoides e/ou fusiformes, por exemplo) frequentemente dependem da imuno-histoquímica para serem reconhecidos (figura 2). Todavia, o exame histopatológico convencional ainda é a base para o diagnóstico e altos índices de suspeição devem ser mantidos para direcionar e iniciar/indicar testes adicionais.

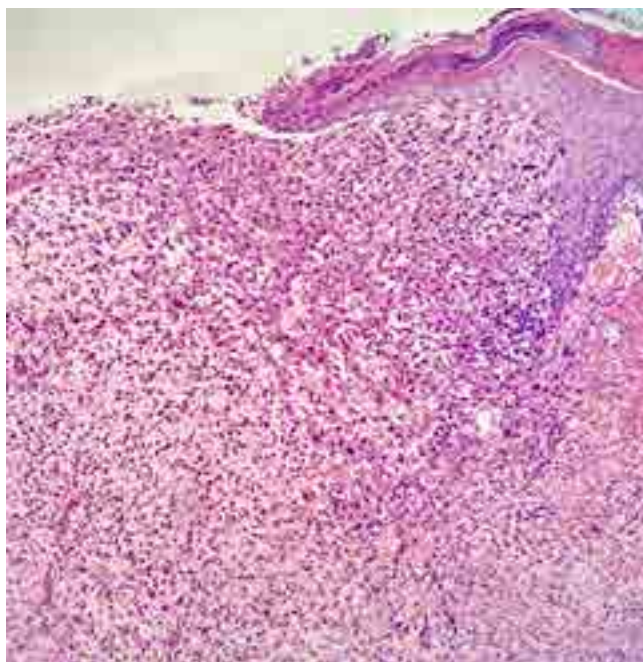


Figura 2: Carcinoma escamocelular da pele com diferenciação sarcomatoide (OMS, 2023). Note a presença de neoplasia com aspecto escamoso logo abaixo da ulceração, ao lado de células isoladas, separadas por abundante matriz extracelular mixoide. HE, 100x.

### Profundidade de infiltração

A extensão profunda do CEC de pele representa um fator relevante e consistentemente relacionado a agressividade clínica do tumor (Thompson, 2016). Diferentemente da medida de espessura como definida para o melanoma (Breslow), a profundidade de infiltração do CEC de pele deve ser medido utilizando como base (zero) uma linha imaginária traçada na camada granulosa da epiderme não neoplásica adjacente ao tumor. Essa definição é especialmente relevante em tumores cujo crescimento seja predominantemente exofítico, uma característica muito frequentes nos

CECs. A falta de aplicação adequada do método (que deve usar uma régua microscópica milimetrada) pode resultar em superdimensionamento da profundidade do tumor.

### Dados em espécimes submetidos a PDEMA / Mohs

A ascensão dos métodos cirúrgicos de excisão que contemplam o exame peroperatório de toda a margem periférica e profunda (Peripheral and Deep En face Margin Assessment / Mohs) como forma padrão de abordagem em um número crescente de casos é um significativo avanço no tratamento de câncer de pele (NCCN, 2024). Dadas as suas peculiaridades técnicas, a obtenção de alguns dos dados essenciais para a estimativa de risco podem ser dificultados ou mesmo impossibilitados.

O processamento histopatológico convencional posterior de parte desses espécimes, como a remoção do tumor (debulk), ou de todo o espécime residual, em cortes tradicionais transversais seriados (bread loafing), deve ser encorajado e pode ser muito importante na tomada de decisões terapêuticas posteriores à cirurgia. A comunicação entre os profissionais envolvidos neste tipo de procedimento é essencial, para que toda a informação seja sumarizada e reportada adequadamente no laudo histopatológico definitivo.

### Habilidades de comunicação

Laudos de Anatomia Patológica eram, classicamente, feitos em texto livre, frequentemente com descrições longas, detalhadas e, frequentemente, utilizando linguagem extremamente hermética, soando até mesmo hilária ou incompreensível (Ventura, 2009). Este tipo de laudo em valor histórico e pode conter todas as informações necessárias para a adequada condução do paciente. Todavia, a crescente pressão por eficiência e produtividade no campo médico torna a sua interpretação inconveniente e aumenta as chances de falhas (Nakhleh, 2006).

Há pouco mais de 10 anos, as principais sociedades de Patologia do mundo, incluindo o Colégio Americano de Patologia (CAP/EUA), o Colégio Real de Patologia (RCP/UK), e a Academia Internacional de Patologia (IAP/ICCR) vem desenvolvendo um significativo esforço de padronização de laudos em diversos tumores malignos, de quase todos os órgãos do corpo humano. Esses protocolos, de maneira geral, incentivam o uso de laudos estruturados, sinópticos, no formato “pergunta:resposta”. Esse formato tem se mostrado extremamente eficiente não apenas para aumentar a frequência da presença de elementos essenciais no laudo, mas também para facilitar a compreensão do laudo pelos demais profissionais na equipe de cuidado ao paciente (Ellis, 2016).

Entretanto, os tumores de pele estiveram largamente excluídos deste esforço. Somente em 2019 o primeiro protocolo de carcinoma de células escamosas da pele foi editado (RCP/NICE), sendo seguindo, entre 2022 e 2023 pelo CAP. O protocolo do CAP, assim como outros, incluindo o Colégio Real de Patologia da Austrália (RCPA), é exigido apenas para tumores de alto risco de cabeça e pescoço.

Isso reflete-se em muitos laudos contendo informações de maneira desorganizada ou sem as informações mínimas necessárias para a melhor definição de estratégia terapêutica possível. Um dos fatores que devem contribuir nesse sentido, é a não-obrigatoriedade do uso de protocolos padronizados/sinópticos para funcionamento ou acreditação laboratorial no Brasil. Todavia, embora não haja dados acerca disso, nos parece cada vez mais comum a adoção de laudos sinópticos e/ou estruturados pelos laboratórios de anatomia patológica no Brasil.



### Panorama molecular - GEP-40

A dificuldade em obter uma informação clara e suficientemente acurada acerca do risco de alguns pacientes com CEC delinea a necessidade de avanços nesse campo. Um dos avanços propostos é o teste de perfil de expressão gênica Decision-Dx SCC (Castle Biosciences). O teste está baseado no estudo da expressão de 34 genes relacionados a metástases e 6 genes controles. O teste, aplicável em material fixado e processado tradicionalmente, classifica os pacientes em baixo risco metastático (Classe 1), risco metastático moderado (Classe 2A) ou alto risco metastático (Classe 2B).

Embora os estudos até aqui tenham demonstrado boa capacidade de separação dos três grupos e boa reprodutibilidade, o resultado mais significativo (classe 2B) é raro. O valor preditivo positivo de um resultado de Classe 2 (Classe 2A + 2B) é de 23,6%, em comparação com 33,9% de BWH T2b/T3 e 30,0% de AJCC8 (T3/T4). Ademais, não há trabalhos prospectivos adotando o teste como padrão para definição terapêutica e seu impacto clínico. Este teste não está incluído nas diretrizes atuais de condução de CEC de pele (NCCN, 2024; Ibrahim, 2022).

### Perspectivas e propostas

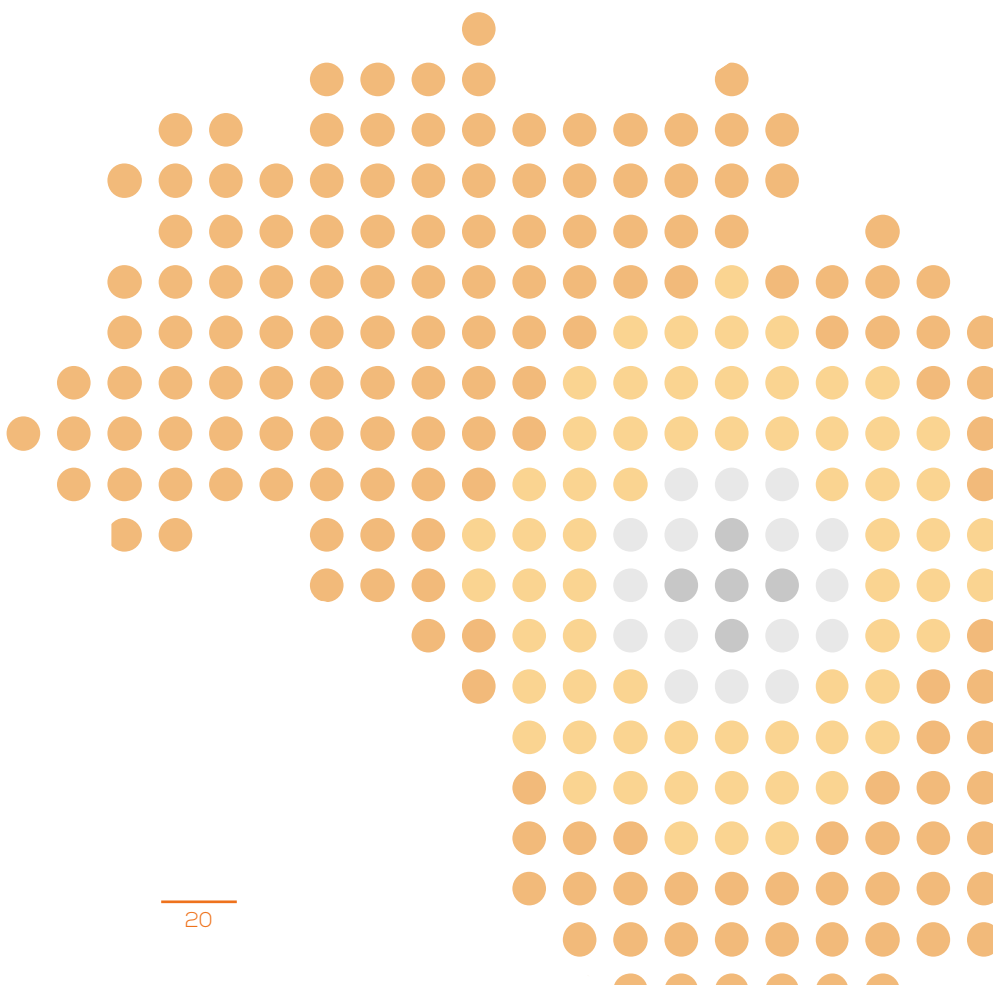
Oferecer e estimular treinamento dos conceitos e aspectos mais importantes da dermatopatologia neoplásica aos patologistas generalistas e/ou de diversos outros interesses.

Enfatizar a relevância deste tipo de tumor/espécime e o seu potencial de impacto na qualidade de vida e risco de desfecho letal aos pacientes.

Pôr em prática uma política de seleção de casos a serem revisados por patologista com treinamento e experiência em dermatopatologia neoplásica.

Dar preferência ao uso de laudos sinópticos, baseados nos consensos, protocolos e diretrizes das principais organizações de patologia do mundo (CAP, RCP, RCPA, IAP/ICCR etc).

Aperfeiçoamento, redução de custo e melhora da logística (descentralização) de testes moleculares que possam refinar a estratificação de risco isoladamente ou em conjunto com aspectos clínico-patológicos conhecidos. ●





## Referências

1. BROEDERS, AC. Squamous cell epithelioma of the lip. *J Am Med Assoc*; 74: 656-64. 1920.
2. COZMA, Elena-Codruta et al. Update on the Molecular Pathology of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *International journal of molecular sciences* vol. 24,7 6646. 2 Apr. 2023.
3. ELLIS, DW et al. Does standardised structured reporting contribute to quality in diagnostic pathology? The importance of evidence-based datasets. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* vol. 468,1: 51-9. 2016.
4. IBRAHIM SF et al. Enhanced metastatic risk assessment in cutaneous squamous cell carcinoma with the 40-gene expression profile test. *Future Oncol*; 18(7):833-847. 2022.
5. KARIA, Pritesh S et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 68,6: 957-66. 2013.
6. LOMAS, A et al. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *The British journal of dermatology* vol. 166,5: 1069-80. 2012.
7. NAKHLEH, Raouf E. Error reduction in surgical pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine* vol. 130,5: 630-2. 2006.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2024. Disponível em [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/squamous.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf). Acesso em 18 jun. 2024.
9. PAULOS, John Allen. Stories vs. Statistics. *Nova Iorque: The New York Times*, 24 out. 2010. Disponível em: <https://archive.nytimes.com/opinionator.blogs.nytimes.com/2010/10/24/stories-vs-statistics/>. Acesso em: 14 jun. 2024.
10. PREZZANO, JC et al. Concordance of Squamous Cell Carcinoma Histologic Grading Among Dermatopathologists and Mohs Surgeons. *Dermatol Surg*. Nov 1;47(11):1433-1437. 2021.
11. SCOLYER RA, et al. Squamous cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Skin tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023 (WHO classification of tumours series, 5th ed. vol. 12). <https://publications.iarc.fr>.
12. SEETHALA, Raja R et al. CAP Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Version: 1.0.0.1. Setembro 2022. Disponível em: [https://documents.cap.org/protocols/HN.SCC\\_1.0.0.1.REL\\_CAPCP.pdf?\\_gl=1\\*5wh3hm\\*\\_ga\\*M-Tk5MTU5Nzk4LjE2NjMxMDQzMzY.\\*\\_ga\\_97ZFJSQQ0X\\*M-TcxOT11MTE0Ny4xOTEuMC4xNzE5MjUxMTUzLjAuMC4w](https://documents.cap.org/protocols/HN.SCC_1.0.0.1.REL_CAPCP.pdf?_gl=1*5wh3hm*_ga*M-Tk5MTU5Nzk4LjE2NjMxMDQzMzY.*_ga_97ZFJSQQ0X*M-TcxOT11MTE0Ny4xOTEuMC4xNzE5MjUxMTUzLjAuMC4w). Acesso em 10 jun. 2024.
13. SLATER, David et al. The Royal College of Pathologists Standards and datasets for reporting cancers Dataset for histopathological reporting of primary invasive cutaneous squamous cell carcinoma and regional lymph nodes. Fevereiro 2019. Disponível em: <https://www.rcpath.org/static/9c1d8f-71-5d3b-4508-8e6200f11e1f4a39/Dataset-for-histopathological-reporting-of-primary-invasive-cutaneous-squamous-cell-carcinoma-and-regional-lymph-nodes.pdf>. Acesso em 10 jun. 2024.
14. THOMPSON, AK et al. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. Apr;152(4):419-28. 2016.
15. TOTONCHY, MB et al. A Histopathologic Scoring System for Perineural Invasion Correlates with Adverse Outcomes in Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Surg*. Apr 1;47(4):445-451. 2021.
16. VENTURA, Zuenir. *Mal secreto - inveja*. 1a. ed. Rio de Janeiro: Ponto de leitura, 2009. ISBN 8573029846.

# Carcinoma Epidermóide – avanços na oncologia cirúrgica



por André Sapata Molina

O câncer de pele não melanoma é a neoplasia maligna mais frequente no ser humano, e sua incidência tem aumentado nos últimos anos, especialmente o carcinoma epidermóide (CEC), que, segundo publicações, teve sua incidência aumentada entre 50 e 200% nas últimas 3 décadas nos EUA, com cerca de 1 milhão de casos por ano e 9 mil mortes, contra 8214 mortes anuais por melanoma. No Brasil, segundo estimativa do INCA para o biênio 2023-2025, dos 704080 casos de câncer estimados, 220490 corresponderão a câncer de pele não melanoma, com cerca de 40000 casos de carcinoma epidermóide, considerando que, aproximadamente, 20% dos carcinomas de pele são desse tipo. Em 2017, houve 2250 mortes por CEC no Brasil, superando o número de mortes por melanoma, que somaram 1835 mortes. Apesar de menor letalidade que o melanoma, devido a alta incidência, temos um número considerável de mortes para esta neoplasia, justificando esforços para melhorar prevenção primária e secundária para a população, pois é um tumor que, quando detectado precocemente, apresenta altas taxas de cura com procedimentos simples e de baixo custo.

## Fatores de risco

O carcinoma epidermóide acomete principalmente áreas foto expostas, sendo os principais fatores de risco a exposição ultravioleta, vírus HPV, fatores genéticos e imunossupressão.

## Avaliação inicial

Pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide devem ser submetidos a exame completo da pele, pois

há risco de neoplasias sincrônicas. As bases linfonodais de drenagem devem ser examinadas devido ao risco de metástase, que é baixo, porém não desprezível, principalmente em lesões de alto risco. Exames de imagem só são realizados em casos mais graves. Para avaliação da base linfonodal, quando indicado, o exame mais adequado é o ultrassom. Outras modalidades de imagem podem ser úteis no planejamento terapêutico em lesões avançadas, como tomografia, ressonância magnética e até o PET-CT em casos metastáticos.

Não obstante a baixa gravidade do carcinoma epidermóide quando diagnosticado precocemente, aproximadamente 1,5% dos pacientes falecem devido ao tumor, sendo que 85% das mortes ocorrem com doença local-regional descontrolada, sem metástases à distância. Portanto, é de extrema importância estratificar o risco dos pacientes para que os casos com maior potencial de gravidade sejam identificados. A tabela 1 mostra os critérios para determinação do risco do paciente com carcinoma epidermóide de pele.

Na tabela 2, é possível verificar o impacto de vários fatores clínicos e anatomopatológicos na recorrência local e metástase em pacientes com carcinoma epidermóide. A avaliação do quadro clínico, considerando esses fatores e as características do paciente, contribuem para a indicação ou não de tratamentos adjuvantes, servindo também como sinal de alerta para um seguimento mais intensivo do paciente.

Tabela 1

Grupo de Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Muito Alto Risco
<b>Localização</b>	Tronco, extremidades ≤2cm	Tronco, extremidades >2cm - ≤4cm. Qualquer dimensão cabeça, pescoço, mão, pés, pré-tibial e anogenital	>4cm (qualquer localização)
<b>Extensão clínica</b>	Bem definida	Mal definida	
<b>Tumor primário x recorrente</b>	Primário	Recorrente	
<b>Imunossupressão</b>	-	+	
<b>Sítio de radioterapia prévia ou inflamação crônica</b>	-	+	
<b>Crescimento rápido</b>	-	+	
<b>Sintomas neurológicos</b>	-	+	
<b>Histopatologia</b>			
<b>Grau de diferenciação</b>	Bem diferenciado		Pouco diferenciado
<b>Características histológicas: acantolítico, adenoescamoso (mostrando produção de mucina) ou metaplasia</b>		+	Carcinoma epidermóide desmoplásico
<b>Profundidade</b>	<2mm, sem invasão de tecido adiposo	2-6mm de invasão	>6mm de invasão
<b>Invasão perineural</b>		+	Células tumorais em bainha de nervo profundo à derme ou medindo mais que 0,1mm
<b>Invasão linfática e vascular</b>	-	-	

Tabela 2

<b>Impacto das características do tumor sobre recidiva e metástase</b>		
<b>Fatores de risco</b>	<b>Recorrência</b>	<b>Metástase</b>
<b>Diâmetro &gt;</b>	2x	3x
<b>Invasão &gt;2mm ou tecido adiposo</b>	10x	11x
<b>Invasão perineural (nervo &gt; 0,1mm)</b>	23x	12x
<b>Pouco diferenciado</b>	3x	2x
<b>Tumor recidivado</b>	2-3x	Até 23x em alguns locais (lábio e orelha)
<b>Local</b>	2x (orelha)	3x (orelha), 5x (vermelhão e mucosa labial)
<b>Tumor nascido em cicatriz</b>	Não avaliado	12x
<b>Imunossupressão</b>	6x	2x



### Tratamento

O tratamento cirúrgico é o padrão para a maioria dos casos diagnosticados e, quando bem realizado, apresenta alta taxa de sucesso. Por isso, é importante que o médico tenha conhecimento para identificar os casos de maior risco, pois o tratamento varia para cada caso.

Tumores de alto risco demandam técnicas mais apuradas que lesões de baixo risco. Para tumores de baixo risco, excisão com margens de 4 – 6 mm resultam em taxas de cura de 90 a 98%. Curetagem e eletrocoagulação de lesões pequenas, de baixo risco, apresentam taxa de cura próxima de 95%.

Os casos de alto risco demandam tratamento diferenciado, com margens de 6 – 10 mm. Entretanto, mais importante que margens amplas, é o método de avaliação das margens cirúrgicas nesses casos, pois necessitam de técnicas mais minuciosas, que avaliam as margens por completo e não por amostragem. Dentre as técnicas mais conhecidas estão a de cirurgia micrográfica de Mohs e a “en face”. Cirurgia de Mohs tem taxas de controle local entre 98,8 e 95,9%. Já a técnica “en face”, segundo publicação brasileira, tem taxas de cerca de 97,3% de sucesso. Essas técnicas dispensam margens amplas na ressecção, promovendo economia de tecido saudável além de uma melhor chance de controle da doença.

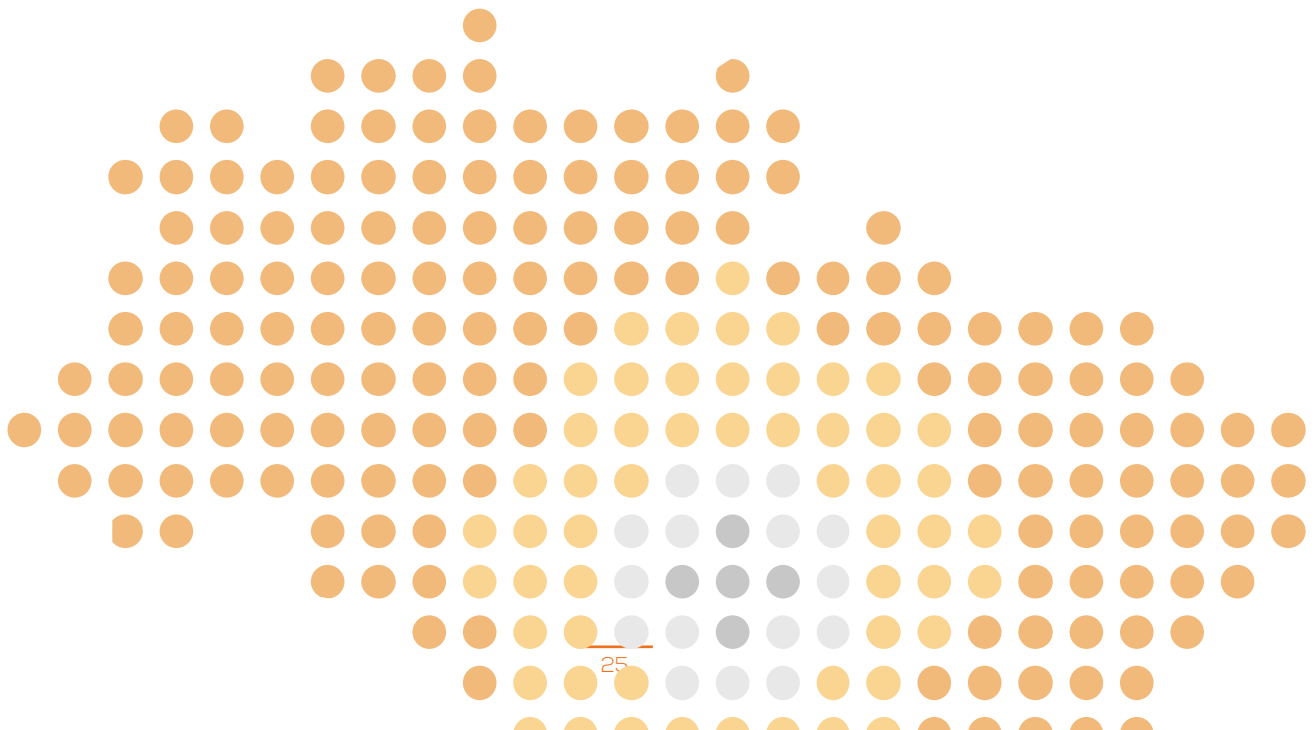
A radioterapia tem alta efetividade quando usada como tratamento exclusivo e indicada de forma adequada. Pacientes que recusam cirurgia ou que não possuem condições clínicas adequadas para cirurgia são candidatos a tratamento radioterápico. A radioterapia também possui importante papel no cenário adjuvante. Pacientes com tumores recidivados, indiferenciados ou com invasão perineural podem ser beneficiados com uso adjuvante de radioterapia, podendo haver até impacto em sobrevida.

Conforme citado anteriormente, 85% dos pacientes com desfecho fatal por CEC de pele não apresentam metástases à distância, morrendo de perda do controle locorregional da doença. Com base nessa informação, a identificação de pacientes com metástase linfonodal é de extrema importân-

cia para o sucesso terapêutico, porém, a biópsia de linfonodo sentinela, que poderia ser útil para este fim, não é utilizada de rotina para esta neoplasia. Não há estudos que justifiquem o uso da técnica, mesmo para casos de alto risco. Em caso de suspeita de metástase linfonodal, a confirmação por punção guiada por ultrassom é o padrão para confirmação diagnóstica e a linfadenectomia é o tratamento preconizado, entretanto, estamos entrando em uma era que o tratamento multimodal ganhou espaço no tratamento do carcinoma epidermóide. Notoriamente, o CEC de pele não apresenta boas respostas à quimioterapia convencional, porém sua alta carga mutacional contribui para o emprego de imunoterapia no tratamento em casos avançados e metastáticos. Recentemente, houve inúmeras publicações utilizando a imunoterapia, uma delas, no New England Journal of Medicine, mostrou 47% de resposta em pacientes metastáticos, incluindo 4 pacientes com resposta completa. Já o estudo publicado na Lancet, pacientes com tumores localmente avançados apresentaram 44% de resposta objetiva, sendo 13% de resposta completa. Com esses resultados, a ideia de uso neoadjuvante para pacientes com doença localmente avançada passou a ser uma realidade. O estudo publicado no NEJM, com pacientes EC II, III e IV, mostrou e confirmou a ótima perspectiva do uso adjuvante da imunoterapia no carcinoma epidermóide da pele localmente avançado, com 51% de resposta completa e 10% de pacientes com resposta patológica maior (menos que 10% de células tumorais viáveis).

### Conclusão

O carcinoma epidermóide da pele é um tumor de alta incidência, com potencial de letalidade e que é passível de tratamento cirúrgico simples na maioria dos casos. O emprego de técnicas adequadas pode reduzir a morbidade e mortalidade dessa neoplasia. Para os casos que escapam ao tratamento inicial, as novas perspectivas com uso de imunoterapia são animadoras, porém extremamente caras para um país pobre como o Brasil. Infelizmente, a maior parte da população tem pouco acesso ao diagnóstico e tratamento precoce que evitariam progressão para lesões extensas que necessitam tratamento multimodal, principalmente com imunoterapia, que não se encontra disponível no nosso sistema público de saúde. Investir no tratamento inicial é mais barato e efetivo. ●



# Carcinoma Epidermóide – Avanços na Oncologia Clínica



por Gustavo Schvartsman

## Introdução

O carcinoma epidermóide, também conhecido como carcinoma espinocelular (CEC), é o segundo tipo mais comum de câncer de pele, depois do carcinoma basocelular. Embora menos frequente que o melanoma, o CEC é uma preocupação significativa devido ao seu potencial de invasão local e disseminação metastática, com número absoluto de mortes semelhantes ao melanoma. No Brasil, a alta incidência de exposição solar contribui para a prevalência de carcinomas cutâneos. Apesar de a ampla maioria dos casos ser curada com ressecção cirúrgica, 5% dos casos evoluirão com metástases e 12% poderão ser localmente avançados ou recidivados, com disseminação regional. Nesse contexto, outras modalidades de tratamento devem ser consideradas em associação à cirurgia. Este artigo explora os avanços recentes na oncologia clínica relacionados ao tratamento do carcinoma epidermóide.

## Avanços no Tratamento Clínico

### Terapia Sistêmica

Para carcinomas epidermóides avançados ou metastáticos, a imunoterapia tem se destacado como um tratamento promissor. Inibidores de checkpoint imunológico, como o cemiplimabe e pembrolizumabe, mostraram resultados encorajadores em pacientes com CEC avançado, aumentando a taxa de resposta e a sobrevida global. Esses agentes funcionam ao reativar o sistema imunológico do paciente para reconhecer e atacar as células tumorais através do bloqueio da interação entre PD-1 (programmed-death 1) e seu ligante, o PD-L1, cujo efeito nas células T é inibitório.

Hoje, os dois anticorpos antagonistas do PD-1 são aprovados para uso no Brasil em pacientes com doença metastática ou localmente avançada sem proposta de tratamento curativo ou cujo tratamento cirúrgico/radioterápico não é considerado a melhor opção em reunião multidisciplinar. A taxa de resposta varia entre 35% a 50%, a depender da linha em que forem utilizados. Nos respondedores, a duração do benefício tende a ser prolongada, com muitos pacientes atingindo remissões completas. O tratamento é administrado geralmente a cada 3 semanas por via endovenosa, com um perfil favorável de efeitos adversos em comparação com quimioterapia ou cetuximabe. Quando ocorrem, são efeitos imuno-mediados contra células normais do corpo. Em casos pouco frequentes (10-15%), podem ser graves, exigindo pronta atuação com imunossuppressores, inicialmente a base de corticoide. A mortalidade relacionada ao tratamento é rara, geralmente de até 0,1% nos estudos.

O tratamento com cemiplimabe também foi estudado como opção neoadjuvante, com resultados muito satisfatórios em reduzir defeito cirúrgico, melhora de margens positivas e alta probabilidade de resposta pato-

lógica completa ou maior (<10% de células residuais). É importante destacar que esses pacientes muitas vezes se confundem com os pacientes de doença localmente avançada, onde a cirurgia não é considerada uma boa opção. O tratamento neoadjuvante pressupõe que uma cirurgia é factível, mas que poucas doses (2 a 4) de tratamento medicamentoso pré-operatório pode proporcionar melhores desfechos para o paciente. A decisão terapêutica inicial em casos em que a cirurgia pode resultar em prejuízo estético ou funcional importante (particularmente em região facial) e risco de recidiva elevado deve ser minuciosamente discutida em reunião multidisciplinar.

Para pacientes com CEC de pele de alto risco (tumores muito extensos/profundos, com invasão perineural ou com disseminação linfática), estudos clínicos de fase 3 para tratamento adjuvante com imunoterapia estão em andamento, com resultados esperados em breve.

### Terapia Alvo-Dirigida

Agentes como os inibidores de EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), como o cetuximabe, são opções para o tratamento do CEC avançado que falhou à imunoterapia. Seu uso imediatamente após a imunoterapia parece trazer os melhores resultados, com metade dos casos atingindo respostas objetivas. Essa classe terapêutica, porém, tem toxicidade elevada. Os principais eventos adversos são cutâneos, gastrointestinais e hepáticos, muitas vezes de difícil manejo e requerendo interrupções frequentes do tratamento.

### Quimioterapia

Embora a quimioterapia não seja mais a primeira linha de tratamento para CEC, regimes combinados de agentes como platinantes, taxanos e 5-fluorouracil têm sido utilizados para casos avançados ou metastáticos, frequentemente em combinação com radioterapia, imunoterapia ou cetuximabe. Proporciona boas taxas de resposta, porém geralmente de curta duração e com toxicidade elevada.

### Populações Especiais

Pacientes com doenças autoimunes ou imunossupressão por transplante de órgão sólido representam uma população de difícil manejo, seja pela maior agressividade da doença, seja pelo sistema imune deficiente. Em pacientes com doenças autoimunes, não há uma contraindicação absoluta ao tratamento com imunoterapia, que depende do risco de vida causado pelo tumor. Porém, quando tem que ser utilizada, a imunoterapia pode causar exacerbações na doença autoimune de base em até metade dos casos, que geralmente consegue ser resgatada com novo curso de imunossuppressores. A eficácia da imunoterapia tende a ser mantida nesse cenário. Para pacientes transplantados, há um risco razoável de rejeição do enxerto, podendo se associar com mortalidade elevada em transplantes hepáticos ou cardíacos. Nesse contexto, recomenda-se antes da imunoterapia uma redução máxima da imunossupressão e tratamentos não-imunoterápicos. Po-

rém, uma estratégia com prednisona em regime preventivo de 40 mg por 5 dias, iniciando-se na véspera da dose da imunoterapia, seguido de 20 mg por 5 dias e após mantendo-se 10 mg até o próximo ciclo pode reduzir significativamente a chance de rejeição.

#### Avanços nos Cuidados Paliativos

Os cuidados paliativos são essenciais para pacientes com carcinoma epidermóide avançado, focando na melhoria da qualidade de vida e alívio de sintomas. Avanços incluem:

#### Manejo da Dor

Novas formulações de opioides e técnicas de administração, como a analgesia controlada pelo paciente (PCA), oferecem melhor controle da dor. Bloqueios nervosos e terapias adjuvantes, como anticonvulsivantes e antidepressivos, também são empregados para manejar a dor neuropática associada a metástases.

#### Suporte Nutricional

O suporte nutricional tem se tornado mais sofisticado, com dietas personalizadas e suplementos nutricionais que atendem às necessidades específicas de pacientes oncológicos. A nutrição enteral e parenteral pode ser necessária

para pacientes com complicações alimentares devido ao tratamento ou ao próprio tumor.

#### Abordagens Psicossociais

A integração de cuidados psicossociais, incluindo aconselhamento psicológico e grupos de suporte, ajuda a lidar com o impacto emocional do diagnóstico e tratamento do carcinoma epidermóide. Terapias complementares, como a musicoterapia e a arteterapia, também têm demonstrado benefícios na redução do estresse e da ansiedade.

#### Conclusão

Os avanços no diagnóstico e tratamento do carcinoma epidermóide no Brasil refletem um esforço contínuo para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. A integração de novas tecnologias e abordagens terapêuticas tem permitido diagnósticos mais precisos, tratamentos mais eficazes e cuidados paliativos mais abrangentes. A imunoterapia desponta como principal modalidade terapêutica para a doença localmente avançada ou metastática, com possibilidade de remissões completas e baixa toxicidade. A pesquisa contínua e a educação dos profissionais de saúde são essenciais para continuar a progredir na luta contra este tipo de câncer de pele. ●

### Referências

1. Brazilian National Cancer Institute (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. WHO – World Health Organization. Skin cancers. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/skin-cancers>.
3. Midgen et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 26;379(4):341-351.
4. Hughes et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell

carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, non-randomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol*. 2021 Oct;32(10):1276-1285.

5. Gross et al. Neoadjuvant Cemiplimab for Stage II to IV Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022 Oct 27;387(17):1557-1568.

6. Marin-Azevedo et al. Cetuximab for Immunotherapy-Refractory/Ineligible Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Jun 14;15(12):3180.

7. DeConti. Chemotherapy of squamous cell carcinoma of the skin. *Semin Oncol*. 2012 Apr;39(2):145-9.



# Ombudsman



por Renato Bakos

Caros colegas,

Todas as neoplasias de pele têm se tornado um desafio em saúde pública cada vez maior em nosso país. Os índices de incidência aumentam e, conseqüentemente, seus impactos em morbi-mortalidade e em recursos em saúde também. O diagnóstico precoce e o reconhecimento das melhores alternativas terapêuticas (cirúrgicas e clínicas) são fundamentais para reduzir estes impactos.

Os carcinomas cutâneos formam o grupo de neoplasias mais comum do ser humano. O presente boletim apresenta artigos de atualização em carcinoma basocelular e car-

cinoma epidermóide nos quais os membros de nosso grupo multidisciplinar descrevem situações, características e peculiaridades de muita relevância no manejo destes tumores. Promovem discussões atualizadas a seu respeito.

Paralelamente, caminhamos a passos largos rumo a próxima Conferência Nacional de Melanomas em 2025! Todas as análises estão sendo feitas para fazer um grande evento no próximo ano! Até lá, temos inúmeras discussões científicas que ocorrerão por todo Brasil e online. Convido a todos que participem dos eventos, "aquecendo os motores" para a conferência!

Ótima leitura a todos. ●







GRUPO BRASILEIRO DE  
**MELANOMA**

[www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br)