

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA POLITÉCNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA EM SAÚDE

ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA

**INVESTIGAÇÃO DE DIVERGÊNCIAS DE BIÓPSIAS DE PELE INCISIONAL E
EXCISIONAL DE CARCINOMA BASOCELULAR SUPERFICIAL**

CURITIBA
2024

ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA

**INVESTIGAÇÃO DE DIVERGÊNCIAS DE BIÓPSIAS DE PELE INCISIONAL E
EXCISIONAL DE CARCINOMA BASOCELULAR SUPERFICIAL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Tecnologia em Saúde da Pontifícia
Universidade Católica do Paraná como
requisito parcial à obtenção do título de
Mestre em Tecnologia em Saúde

Linha de Pesquisa: Avaliação de
Tecnologia em Saúde

Orientadora: Prof. Dra. Audrey Tieko
Tsunoda

CURITIBA

2024

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Gisele Alves – CRB 9/1578

N778i
2024

Nogueira, Ana Carolina Peters
Investigação de divergências de biópsias de pele incisional e excisional de carcinoma basocelular superficial / Ana Carolina Peters Nogueira ; orientadora : Audrey Tieko Tsunoda. – 2024.
87 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2024
Bibliografia: f. 74-79

1. Carcinoma basocelular. 2. Biópsia. 3. Confiabilidade dos dados. I. Tsunoda, Audrey Tieko. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde. III. Título.

CDD. 20. ed. – 610.28



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola Politécnica
Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde

TERMO DE APROVAÇÃO DE DISSERTAÇÃO Nº 329

A Dissertação de Mestrado intitulada **“INVESTIGAÇÃO DE DIVERGÊNCIAS DE BIÓPSIAS DE PELE INCISIONAL E EXCISIONAL DE CARCINOMA BASOCELULAR SUPERFICIAL”**, defendida em sessão pública pelo(a) candidato(a) **Ana Carolina Peters Nogueira**, no dia **26 de setembro de 2024**, foi julgada para a obtenção do grau de Mestre em Tecnologia em Saúde, e aprovada em sua forma final, pelo Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Audrey Tieko Tsunoda – Presidente – PUCPR

Prof. Dr. Eduardo Bertolli – A.C.Camargo Cancer Center

Prof. Dr. Hamilton Ometto Stolf – UNICAMP

A via original deste documento encontra-se arquivada na Secretaria do Programa, contendo a assinatura da Coordenação após a entrega da versão corrigida do trabalho.

Curitiba, 24 de fevereiro de 2025.

Prof. Dr. Percy Nohama
**Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde
PUCPR**

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Ana Marisa e Valdir**,
por acreditarem em mim;
a eles dedico minhas conquistas.

Ao meu filho **Bernardo**,
por me ver envolvida nos estudos
desde que nasceu e me amar mesmo assim.

Ao meu esposo **Guilherme**,
meu apoio no amor e na ciência.

"A vida é como andar de bicicleta. Para
manter o equilíbrio, você deve continuar
em movimento."

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Enxergar o que ninguém viu anteriormente, guiando-se pela verdade e pela ciência, é desvendar a obra de Deus e aproximar-se mais Dele. Assim, minha maior gratidão é para com Deus, que me permitiu viver a missão de atuar com pacientes oncológicos e buscar a verdade por meio da ciência.

Agradeço aos meus pais Ana Marisa Batista Peters e Valdir José Peters, cujos esforços para eu seguir uma vida de bem e dar o melhor de mim foram ilimitados. Gratidão também ao meu esposo, Guilherme Nunes Nogueira Neto, cuja parceria, motivação e paciência neste longo tempo juntos mostra que isso é uma parte do sucesso desta conquista.

Durante a graduação em Medicina, vários professores médicos me ensinaram as bases para ser uma boa médica, e sou grata a cada um. Aprendi que percorrer o caminho é mais instigante que findá-lo. Nesse percurso, eu fiz questionamentos a mim mesma sobre outros desafios que poderia enfrentar. Em uma das experiências em iniciação científica, conheci o Dr. Percy Nohama (PPGTS-PUCPR), que me inseriu no projeto “Morphosaurus”, cujo pesquisador responsável era o médico Dr. Stefan Schultz, então da Universidade de Freiburg, aos quais agradeço pela excelente orientação. Gratidão também aos outros estudantes, professores e colaboradores da PUCPR que também contribuíram nessa trajetória. São tantos que seria injusto deixar de nominar algum de vocês nesse pequeno espaço de texto.

Agradeço aos preceptores da residência de dermatologia do Hospital Evangélico de Curitiba remetendo-os aos chefes Lincoln Helder Zambaldi Fabricio e ao mestre Anber Ancel Tanaka, que constituíram excelente equipe e que faziam-me pensar além da atuação como residente. Nesta época, eu gostava de questionar os mais experientes do que eu. Um dos questionamentos foi tema dessa dissertação. Sem a ajuda deles talvez eu não conseguisse ser a dermatologista que sou e ir além das observações.

A convivência com os integrantes do PPGTS me fez conhecer pessoas admiráveis e com quem eu pude contar. Entre elas, ressalte-se a minha orientadora, Dra. Audrey Tieko Tsunoda, a quem agradeço por sempre me estimular. Suas palavras positivas e assertivas diante das minhas dificuldades foram fundamentais para o seguimento dessa dissertação. Agradeço ao Dr. Sergio Ossamu Ioshii, que foi

quem fez a revisão das lâminas dos anatomopatológicos deste trabalho e aceitou esse desafio desde meu início no mestrado.

Aos colegas de trabalho, pelo convívio profissional e ajuda nesse tempo. Ao Hospital Erasto Gaertner e ao Laboratório de Anatomia Patológica, junto ao grupo da pele e aos pacientes que proporcionaram que muitas das biópsias fossem depois os dados desta pesquisa.

E a quem confiou em mim, esse voto não será em vão.

RESUMO

NOGUEIRA, Ana Carolina Peters. **Investigação de divergências de biópsias de pele incisional e excisional de carcinoma basocelular superficial**. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba-PR, 2024.

Introdução: O carcinoma basocelular (CBC) é o câncer de pele mais comum no Brasil. O subtipo superficial (sCBC) aumentou em quantidade e geralmente ele está associado a outro subtipo. Nesses casos, a biópsia pode não identificar um subtipo mais invasivo por avaliar uma parte do tumor e, se for optado por terapia tópica, ela pode falhar. Estudos mostram diferentes acurácias observadas entre biópsia pré-operatória e cirúrgica e, saber como as concordâncias e divergências variam para o sCBC, no geral e por segmento corporal, é importante para indicar a cirurgia como primeira escolha. **Objetivo:** Analisar as divergências entre o diagnóstico histológico estabelecido por biópsia pré-operatória e pela subsequente peça cirúrgica de carcinomas basocelulares superficiais, em pacientes atendidos em um centro de referência no tratamento de câncer. **Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional, em um hospital de Curitiba (Brasil). Foram analisados CBCs que tinham biópsia incisional e excisional, com subtipos descritos em cada laudo. Um subconjunto da amostra teve os laudos revisados por um patologista. Tabelas de contingência foram elaboradas e permitiram a análise estatística da concordância interavaliadores, incluindo descrição de dados expressos em números absolutos e porcentagens, acurácia observada e discordância entre biópsias e índice Kappa ajustado à prevalência e ao viés (PABAK), avaliados no geral e para as regiões de cabeça e pescoço, do tronco e dos membros. **Resultados:** A revisão dos laudos histopatológicos apresentou concordância de 98,3% entre os laudos originais e os das releituras. 1128 laudos histopatológicos foram analisados dos 564 CBCs. Ocorreram 79,4% dos CBCs na região de cabeça e pescoço, 11,9% no tronco e 8,7% nos membros superiores e inferiores. A acurácia observada entre biópsias para os 564 CBCs analisados foi 57,1% e, na avaliação por regiões, o maior valor ocorreu no tronco (60,3%), onde o sCBC esteve menos associado a outro subtipo. Na região de cabeça e pescoço, a acurácia observada foi 52,2% e foi onde mais ocorreu sCBC com associações a outros subtipos. Foram 83,5% de sCBC associado a outro subtipo, ao passo que foram 54,5% dos CBCs mistos em todo o trabalho. Quando a biópsia pré-operatória mostrou sCBC, a discordância com a peça cirúrgica foi 80% em cabeça e pescoço e 37,5% no tronco e 58,3% nos membros. **Conclusão:** Há alta discordância entre laudos de biópsias pré-operatória e cirúrgica, com predomínio de CBCs mistos. O sCBC apresentou-se associado a outro subtipo na maioria dos casos. Ao se detectar o subtipo superficial na biópsia pré-operatória, houve mais discordâncias com a peça cirúrgica na região de cabeça e pescoço, ao passo que no tronco houve proporcionalmente mais sCBC puros. Os PABAKs obtidos no trabalho indicam que, diante de um laudo de sCBC por biópsia, deve-se ter boa correlação anatomoclínica para se indicar o melhor tratamento, frente à alta probabilidade de se estar diante de sCBC misto, principalmente na região de cabeça e pescoço.

Palavras-chave: Carcinoma, basocelular, regiões corporais, biópsia, acurácia de dados.

ABSTRACT

NOGUEIRA, Ana Carolina Peters. **Investigation of divergences from incisional and excisional skin biopsies of superficial basal cell carcinoma**. Master's Dissertation – Graduate Program in Health Technology, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba-PR, 2024.

Introduction: Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin cancer in Brazil. The superficial subtype (sBCC) has increased in quantity and it is usually associated with another subtype. In these cases, biopsy may not identify a more invasive subtype because it evaluates a part of the tumor. If topical therapy is chosen, it may fail. Studies have shown different accuracies observed between preoperative and surgical biopsy, and knowing how the concordances and divergences vary for the sBCC, in general, and by body segment, is important for indicating surgery as the first choice. **Objective:** To analyze the divergence between the histological diagnosis established by preoperative biopsy and the subsequent surgical specimen of superficial basal cell carcinoma in patients treated at a referral center for cancer treatment. **Methods:** This retrospective observational study was conducted in a hospital in Curitiba (Brazil). BCCs that underwent incisional and excisional biopsy were analyzed, with subtypes described in each report. A subset of the sample had their reports reviewed by a pathologist. Contingency tables were developed and allowed the statistical analysis of inter-rater agreement, including description of data expressed in absolute numbers and percentages, observed accuracy, and disagreement between biopsies and prevalence-adjusted and bias-adjusted Kappa (PABAK), evaluated in general, head and neck, trunk, and limb regions. **Results:** The review of the histopathological reports showed an agreement of 98,3% between the original reports and those of the rereadings. 1148 histopathological reports from the 574 BCCs were analyzed. 79,4% of the BCCs occurred in the head and neck, 11,9% in the trunk, and 8,7% in the upper and lower limbs. The observed accuracy between biopsies for the 574 analyzed BCCs was 57,1%. In the evaluation by region, the highest value occurred in the trunk (60,3%), where sBCC was less associated with another subtype. In the head and neck region, the observed accuracy was 52,2% and mixed BCC occurred most often. There were 83,5% of sBCCs associated with another subtype, and 54,5% of mixed BCCs in the entire study. When the preoperative biopsy showed sBCC, the disagreement with the surgical specimen was 80% in the head and neck, 37,5% in the trunk, and 58,3% in the limbs. **Conclusion:** There was a high disagreement between preoperative and surgical biopsy reports, with a predominance of mixed BCCs. The sBCC was mixed in most cases. When the superficial subtype was detected on preoperative biopsy, there were more disagreements with the surgical specimen in the head and neck region, whereas in the trunk there were more pure sBCCs proportionally. The PABAKs presented in the study indicate that in the face of a biopsy sBCC report a good anatomical and clinical correlation should be obtained to indicate the best treatment, given the high probability of mixed sBCC, especially in the head and neck region.

Keywords: Carcinoma, basal cell, body regions, biopsy, data accuracy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estimativas de novos casos de neoplasias.....	24
Figura 2 - Subtipos histológicos de carcinoma basocelular.....	30
Figura 3 - Classificação dos grupos de CBCs analisados	42
Figura 4 - Destaque da página web para sorteio dos laudos	44
Figura 5 - Exemplos de subtipos histológicos de CBC.....	45
Figura 6 - Diagrama com os processos de inclusão e exclusão de registros	50
Figura 7 - Distribuição dos subtipos de CBC por região corporal, da maior para a menor frequência.....	52
Figura 8 - Distribuição de dados para subtipos vs. idade.	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação histopatológica dos CBCs pela OMS	27
Quadro 2 – Achados dermatoscópicos por subtipo de CBC	31
Quadro 3 – Lista de parâmetros codificados a partir dos laudos.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Acurácia observada de CBC avaliado por biópsia pré-operatória e cirúrgica.	34
Tabela 2 - Taxa de discordância entre resultados da biópsia pré-operatória como superficial, mas peça cirúrgica apresentando subtipo não superficial	35
Tabela 3 - Variáveis elaboradas para a base de registros de CBC e descrição.	40
Tabela 4 - Frequências absolutas e relativas de CBCs de acordo com características dos pacientes (N=564)	51
Tabela 5 - Distribuição dos CBCs por subtipos nas biópsias (N=564)	53
Tabela 6 - Distribuição de CBCs mistos; biópsia pré-cirúrgica vs. cirúrgica.....	54
Tabela 7 - Idades por sexo e por subtipo à biópsia cirúrgica (N=564)	55
Tabela 8 - Distribuição dos sCBC puros e mistos (N=85)	56
Tabela 9 - Distribuição de ocorrências de CBC por local e categoria de associação com sCBC (sem MMII) (N=68)	57
Tabela 10 - Distribuição do sCBC e associações por sexo e idade	58
Tabela 11 - Diagnóstico histológico do subtipo mais invasivo ou agressivo do CBC da biópsia pré-cirúrgica comparada com a biópsia cirúrgica (corpo inteiro).	59
Tabela 12 - Diagnóstico histológico do subtipo mais invasivo ou agressivo do CBC da biópsia pré-cirúrgica comparada com a biópsia cirúrgica (cabeça e pescoço).	60
Tabela 13 - Diagnóstico histológico do subtipo mais invasivo ou agressivo do CBC da biópsia pré-cirúrgica comparada com a biópsia cirúrgica (tronco).	60
Tabela 14 - Diagnóstico histológico do subtipo mais invasivo ou agressivo do CBC da biópsia pré-cirúrgica comparada com a biópsia cirúrgica (membros).	61
Tabela 15 - Diagnóstico histológico dos subtipos únicos em comparação entre biópsias pré-cirúrgica e cirúrgica (corpo inteiro).	61

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA: análise de variância
BCC: *basal cell carcinoma*
BVS: Biblioteca Virtual em Saúde
BxE: biópsia excisional
BxI: biópsia incisional
CBC: carcinoma basocelular
CEC: carcinoma espinocelular
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa
CID: cadastro internacional de doenças
DNA: ácido desoxirribonucleico
EUA: Estados Unidos da América
HEG: Hospital Erasto Gaertner
IIQ: intervalo interquartil
MMII: membros inferiores
MMSS: membros superiores
ND: não disponível
OCT: tomografia de coerência óptica
OMS: Organização Mundial da Saúde
PABAK: *prevalence-adjusted and bias-adjusted kappa*
RMC: microscopia confocal por reflectância
sBCC: superficial basal cell carcinoma
sCBC: carcinoma basocelular de subtipo superficial
SUS: Sistema Único de Saúde
UF: unidade da federação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	OBJETIVOS	20
1.1.1	Objetivo Geral	20
1.1.2	Objetivos Específicos.....	20
1.1.3	Hipótese a ser avaliada	21
1.1.4	Justificativas	21
1.2	CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA	21
2	REFERENCIAL TEÓRICO SOBRE CARCINOMA BASOCELULAR	22
2.1	DEFINIÇÃO	22
2.2	ETIOPATOGENIA	22
2.3	INCIDÊNCIA E LOCALIZAÇÃO POR SUBTIPOS	24
2.4	CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	26
2.5	CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA OMS	28
2.6	DIAGNÓSTICO	30
2.7	FATORES RELACIONADOS A ALTO RISCO DE RECIDIVA	32
2.8	ACURÁCIA OBSERVADA ENTRE BIÓPSIA INCISIONAL E EXCISIONAL	32
2.9	HIPÓTESES PARA AS DIVERGENCIAS ENTRE BIÓPSIAS.....	35
2.10	TRATAMENTO CIRÚRGICO VERSUS NÃO CIRÚRGICO	36
3	METODOLOGIA	38
3.1	CENÁRIO DE PESQUISA.....	38
3.2	TIPO DE PESQUISA.....	38
3.3	POPULAÇÃO DE PESQUISA.....	38
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	39
3.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	39
3.6	VARIÁVEIS ANALISADAS.....	40
3.7	ETAPAS DA PESQUISA.....	40
3.7.1	Etapa 1 – Preparação da base (planilha) de dados	41
3.7.2	Etapa 2 – Revisão dos diagnósticos	43
3.7.3	Etapa 3 – Análise estatística.....	46
3.8	ASPECTOS ÉTICOS	48
4	RESULTADOS.....	50
4.1	A POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	50

4.2	RESULTADO DA REVISÃO DOS DIAGNÓSTICOS.....	51
4.3	CARACTERÍSTICAS DOS CARCINOMAS BASOCELULARES	51
4.3.1	Pacientes	51
4.3.2	Distribuição por subtipo mais invasivo ou agressivo e pela peça cirúrgica	52
4.3.3	Biópsias pré-cirúrgicas e cirúrgicas	53
4.3.4	Subtipos mistos	53
4.4	IDADE PARA CADA SUBTIPO DE CBC EM RELAÇÃO AO SEXO	54
4.5	CARACTERÍSTICAS DOS CBCS SUPERFICIAIS.....	56
4.5.1	Idade por região corporal e sexo	56
4.5.2	sCBC com ou sem associações por sexo x idade	58
4.6	CONCORDÂNCIAS E DISCORDÂNCIAS ENTRE BIÓPSIAS.....	58
4.6.1	Por subtipo de CBC	58
4.6.1.1	Corpo inteiro	58
4.6.1.2	Cabeça e pescoço	59
4.6.1.3	Tronco.....	60
4.6.1.4	Membros	60
4.6.1.5	Desconsiderando as classes mistas (corpo inteiro).....	61
4.6.2	Para classes mistas	62
5	DISCUSSÃO	63
5.1	LOCALIZAÇÃO.....	63
5.2	ESCOLHA DO LOCAL DA LESÃO PARA BIÓPSIA	65
5.3	ACURÁCIAS OBSERVADAS.....	66
5.4	CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA.....	67
5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	68
5.6	PERFIL DO HEG	69
5.7	PESQUISA SIMILAR AO PRESENTE TRABALHO	69
5.8	CONFIRMAÇÃO DA HIPÓTESE	69
5.9	OUTRAS HIPÓTESES PARA DIVERGÊNCIAS ENTRE BIÓPSIAS.....	70
5.10	ANÁLISE DOS SCBCS E ASSOCIAÇÕES A OUTROS SUBTIPOS	70
6	TRABALHOS FUTUROS.....	72
7	CONCLUSÃO	73
	REFERÊNCIAS.....	74
	ANEXO.....	81

APÊNDICE..... 85

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pele representa a maior parte dos casos de cânceres no mundo (WHO, 2018). No Brasil, estima-se cerca de 220490 novos casos de câncer de pele não melanoma para cada ano do triênio 2023-2025, o que representa cerca de 31,3% do total de novos casos de câncer em geral (INCA, 2023). Dentre os cânceres de pele não melanoma, o carcinoma basocelular ou de células basais (CBC) é o tipo mais comum, com tendência de aumento de casos mundialmente (Cameron *et al.*, 2019a; WHO, 2018).

Clinicamente, o CBC é uma placa fina ou infiltrada eritematosa ou esbranquiçada, ou pápula ou nódulo eritematoso, perláceo, associados ou não a crostas, erosões ou ulcerações, mais comumente nas áreas fotoexpostas (Cameron *et al.*, 2019a). Histologicamente, há várias classificações, que se baseiam no subtipo para estimar o risco de recorrência (Crowson, 2006; Rippey, 1998; Sexton, Jones, Maloney, 1990; Slater, Barrett, 2019).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o CBC como i) superficial, ii) nodular e suas variantes (queratótica, nódulo-cística, adenoide), iii) infundibulocístico, iv) fibroepitelial (Pinkus) e v) pigmentado, que são subtipos de baixo risco de recidiva. Já os de alto risco de recidiva são classificados em i) micronodular, ii) esclerodermiforme (ou morfeiforme), iii) infiltrativo, iv) basoescamoso e v) CBC com diferenciação sarcomatoide (WHO, 2018). Além do subtipo histológico, o padrão de crescimento também influencia na agressividade do tumor (Rippey, 1998; Wilson *et al.*, 2022)

O subtiponodular é o mais comum, com cerca de 50-80% dos casos e os locais mais comuns de apresentação são na cabeça e no pescoço (Arits *et al.*, 2011; Cameron *et al.*, 2019a; Sexton, Jones, Maloney, 1990; Wilson *et al.*, 2022). O segundo subtipo mais comum é o CBC superficial (sCBC), com cerca de 10-30% dos tumores (Cameron *et al.*, 2019a; Savoia *et al.*, 2022; Wilson *et al.*, 2022). O local mais comum onde ele ocorre é no tronco, mas pode ser visto nas pernas e, menos comum, na região da cabeça e do pescoço. Deve-se dar mais atenção a ele, pois o sCBC apresenta tendência de aumento de casos (Arits *et al.*, 2011; WHO, 2018); pacientes com dois ou mais CBCs (WHO, 2018) ou com transplante de órgão sólido tendem a desenvolver esse subtipo (Schmults *et al.*, 2023). Os subtipos agressivos em geral

são compostos pelo micronodular, infiltrativo, morfeiforme, basoescamoso e são mais vistos nas regiões da cabeça e do pescoço. (Cameron *et al.*, 2019a).

Todos os subtipos de CBC podem conter melanina e, se possuírem, são denominados pigmentados (Elder *et al.*, 2018; Maloney, Jones, Sexton, 1992; Sexton, Jones, Maloney, 1990). O pigmento, encontrado mais na superfície em relação à profundidade, é útil na limitação das margens do tumor (Maloney, Jones, Sexton, 1992) e não representa necessariamente um subtipo, como sugerido pela OMS (WHO, 2018).

A confirmação do subtipo ocorre pela biópsia pré-cirúrgica, que auxilia no tratamento a ser proposto. Contudo, nem sempre há necessidade desse método (Kadouch *et al.*, 2016), pois a localização, o tamanho e alguns fatores individuais, como imunossupressão, são importantes para a decisão do tratamento (Collier *et al.*, 2018; Schmults *et al.*, 2023; Thomson *et al.*, 2020).

Quando há necessidade da biópsia incisional (BxI), a amostra pode não representar o CBC com exatidão ou não detectar o subtipo mais invasivo quando for um tumor misto. Trabalhos que analisaram acurácias observadas entre biópsia pré-operatória e biópsia excisional (BxE) para diferentes subtipos de CBC mostram variadas taxas de discordância (de 20% a 46%) (Haws *et al.*, 2012; Kamyab-Hesari *et al.*, 2014; Messina, Valente, Castro, 2006; Mosterd *et al.*, 2011; Roozeboom *et al.*, 2013; Russell, Carrington, Smoller, 1999; Sun *et al.*, 2015; Welsch *et al.*, 2012; Wolberink *et al.*, 2013), e também variadas taxas de discordâncias entre biópsia pré-operatória com resultado de sCBC e a excisão cirúrgica (de 9,7% a 73%) (Haws *et al.*, 2012; Mosterd *et al.*, 2011; Roozeboom *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2015; Wolberink *et al.*, 2013). Essa discordância mostra que uma parte dos CBCs tem mais de um subtipo, ou seja, eles são mistos (Cameron *et al.*, 2019a).

Quando a incisão resulta em sCBC na análise histopatológica, há possibilidade de tratamento não cirúrgico. Algumas modalidades como terapia fotodinâmica, criocirurgia, fluorouracil, imiquimode e eletrocoagulação já foram testadas e são utilizadas. Mas, se estiver diante de um CBC misto (superficial associado a outro subtipo que não o superficial), ao se propor tratamento não cirúrgico, pode não ocorrer a erradicação do tumor (Collier *et al.*, 2018; Schmults *et al.*, 2023; Thomson *et al.*, 2020). A excisão cirúrgica ainda se mostra superior para sCBC em termos de *clearance* e recorrência (Collier *et al.*, 2018; Thomson *et al.*, 2020). E, na modalidade

cirúrgica, há sugestão de cirurgia de Mohs para CBC, inclusive para sCBC, da região de cabeça e pescoço (Petersen *et al.*, 2020; Schmults *et al.*, 2023).

Com esse contexto, saber que podem existir divergências entre biópsias e que a biópsia pré-operatória pode não detectar o componente mais invasivo do CBC é essencial para o planejamento do tratamento, principalmente, quando a biópsia incisional revelar um sCBC (Christensen *et al.*, 2016; Petersen *et al.*, 2020). Frente às altas taxas de divergências entre biópsias, à possibilidade de tratamento não cirúrgico quando a incisão mostrar sCBC e à tendência de aumento de casos desse subtipo, o que fazer quando a biópsia incisional trouxer um sCBC?

Responder a essa questão não é tarefa simples. Portanto, justifica-se um estudo para se analisar o fator de risco histopatológico, com medidas de acurácias observadas e divergências dos subtipos de CBC por biópsias pré-operatórias e cirúrgicas, enfatizando o sCBC. Uma das maneiras é analisar dados armazenados em prontuários médicos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Analisar as divergências entre o diagnóstico histológico estabelecido por biópsia pré-operatória e pela subsequente peça cirúrgica de carcinomas basocelulares superficiais, em pacientes atendidos em um centro de referência no tratamento de câncer.

1.1.2 Objetivos Específicos

- a) Estratificar dados de laudos de CBCs do Hospital Erasto Gaertner (HEG) por campos de interesse (sexo, idade, subtipo histológico identificado nas biópsias pré-cirúrgica e cirúrgica e região corporal);
- b) Comparar as taxas de concordância e divergência dos subtipos (superficial, nodular, agressivo) entre as biópsias pré-operatórias e cirúrgicas, de acordo com a região corporal (cabeça e pescoço, tronco, membros inferiores e superiores, e corpo inteiro), com enfoque particularmente no subtipo superficial;
- c) Confrontar dados do sCBC e das associações com outros subtipos, de acordo com sexo, idade e localização.

1.1.3 Hipótese a ser avaliada

Na avaliação das divergências entre biópsias, haverá alta taxa de divergência entre as biópsias pré-operatórias com resultado sCBC e o resultado da excisão, com valor acima de 40% (Roozeboom *et al.*, 2013) em áreas não típicas desse subtipo (cabeça e pescoço) e menor que esse valor nas áreas mais comuns de sCBC (tronco).

1.1.4 Justificativas

A questão do sCBC estar associado a outros subtipos, principalmente em áreas de alto risco de recorrência, é crítica, pois pode haver subtratamento quando não abordado cirurgicamente, com necessidade de abordagem cirúrgica futura em um contexto pior – um tumor mais extenso e/ou profundo, com risco de invasão neural/perineural e necessidade de radioterapia (Schmults *et al.*, 2023).

1.2 CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA

Trabalhos semelhantes de análise entre biópsias pré-operatória e cirúrgica de CBC já foram realizados em outros países, inclusive no Brasil. Na região Sul, há um trabalho semelhante com dados de cirurgia de Mohs (Cerci, Kubo, Werner, 2020). O presente trabalho, diferentemente, usa dados de cirurgia convencional. Ambas as pesquisas contribuem nessa análise para uma população do Sul do Brasil. Considerando a literatura consultada, a análise de acurácias e divergências observadas entre biópsias por região corporal consiste em um elemento inovador deste trabalho para a população do Sul do Brasil.

Os resultados apresentados podem ser considerados por outros pesquisadores, para comparação com qualquer outra população e apontar características regionais para os diferentes subtipos de CBC, em relação à acurácia observada e probabilidades de discordância entre biópsias.

2 REFERENCIAL TEÓRICO SOBRE CARCINOMA BASOCELULAR

Nesta seção, serão apresentadas as referências bibliográficas que apoiarão a discussão e interpretação dos dados. A pesquisa bibliográfica foi realizada entre maio de 2022 e setembro de 2024, nas bases *PubMed*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Springer Link*, com a utilização dos descritores: “*basal cell carcinoma*” AND “*treatment*”. Além disso, foi realizada pesquisa de encadeamento reverso nas referências dos principais trabalhos para tratamento dessa doença e do tema do trabalho. Optou-se por não estabelecer data de publicação como critério de inclusão. Apenas publicações em português e inglês foram selecionadas.

2.1 DEFINIÇÃO

O carcinoma basocelular ou de células basais (CBC) é o tipo mais comum dos cânceres de pele. Ele ocorre em áreas da camada basal da epiderme interfolicular (Elder *et al.*, 2018; Lang *et al.*, 2019; Wilson *et al.*, 2022) com evidências de que a origem do CBC vem das células pluripotentes desse local e também da bainha externa do folículo piloso (Youssef *et al.*, 2010). Ele tem baixo grau de malignidade, mas alto grau de agressividade no local onde se encontra (Wilson *et al.*, 2022), o que está muito relacionado à histopatologia (Crowson, 2006; Rippey, 1998; Sexton, Jones, Maloney, 1990; Wolberink *et al.*, 2013).

2.2 ETIOPATOGENIA

O principal fator etiológico do CBC é a exposição solar, principalmente na infância e adolescência, e ela pode ser contínua, intermitente, recreacional ou ocupacional (Cameron *et al.*, 2019a; Tchanque-Fossuo, Eisen, 2018). A radiação ultravioleta B (290-320 nm) afeta diretamente o DNA, com formação de dímeros de pirimidina. Já a radiação ultravioleta A (320-400 nm) tem relação indireta, com formação de espécies reativas de oxigênio que podem mutar o DNA (Roewert-Huber *et al.*, 2007). As câmaras de bronzeamento artificial utilizam essas radiações e também são causadoras de CBC, além de outros tipos de câncer de pele (Cameron *et al.*, 2019a; Tchanque-Fossuo, Eisen, 2018). Após o dano causado pela exposição solar, o CBC tem latência de cerca de 20 a 50 anos para se expressar (Roewert-Huber *et al.*, 2007).

Quanto ao modo de exposição solar, a intensa intermitente ocorre mais nas áreas não tão fotoexpostas, como o tronco. Isso pode explicar a incidência do sCBC mais nesse local (Arits *et al.*, 2011; Bastiaens *et al.*, 1998; Souza *et al.*, 2011), ao passo que as regiões de cabeça e pescoço têm mais exposição crônica ao sol, o que justifica outros subtipos de CBC, como nodular e infiltrativo (Arits *et al.*, 2011; Bastiaens *et al.*, 1998).

As pessoas de pele clara, cabelos vermelhos ou loiros, olhos claros, com dificuldade de bronzear são as mais propensas ao CBC (Cameron *et al.*, 2019a; INCA, 2023; Tchanque-Fossuo, Eisen, 2018), ao passo que africanos e seus descendentes apresentam cerca de 19 vezes menor chance de desenvolvê-lo (Roewert-Huber *et al.*, 2007), e são mais propensos a Carcinoma Espinocelular (CEC) em relação ao CBC (concluído com dados norte-americanos) (Lukowiak *et al.*, 2020). Outros fatores de risco extrínsecos associados a CBC são exposição química, como arsênico e hidrazina, e à radiação ionizante (Savoia *et al.*, 2022). A hidroclorotiazida também se mostra como uma medicação com risco aumentado de CBC e CEC entre caucasianos (Eworuke *et al.*, 2021).

Além da exposição solar, há os fatores de riscos constitucionais, como as genodermatoses (Cameron *et al.*, 2019a; Roewert-Huber *et al.*, 2007). Condições genéticas que possuem o CBC como achado mais proeminente e específico são a síndrome do nevo basocelular (ou síndrome de Gorlin), síndrome de Bazex-Dupre-Chrisol, síndrome de Rombo, xeroderma pigmentoso, síndrome de Rothmund-Thomson. Já as síndromes que aumentam a chance de CBC, mas não o possuem como achado específico, são as síndromes de Werner, Bloom, Muir-Torre, Brooke-Spiegler, Cowden, Schopf-Schulz-Passarge, albinismo e a síndrome do nevo epidérmico (Roewert-Huber *et al.*, 2007). Nesses pacientes, a idade é um fator de risco independente (Cameron *et al.*, 2019a).

Quanto à imunossupressão em pacientes com transplantes de órgãos, o risco de desenvolver CBC é cerca de cinco a 10 vezes maior. Contudo, esse risco é menor em relação ao CEC, que tem ocorrência em cerca de 100 vezes. Essa proporção é inversa à da população em geral, que abrange cerca de 2,5 CBC para um CEC (Cameron *et al.*, 2019a).

2.3 INCIDÊNCIA E LOCALIZAÇÃO POR SUBTIPOS

De acordo com dados epidemiológicos do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o tumor maligno mais incidente no Brasil é o de pele não melanoma, com cerca de 220490 novos casos para cada ano do triênio 2023-2025, o que representa cerca de 31,3% do total de novos casos de câncer. Para o ano de 2024, a estimativa de novos casos de câncer de pele não melanoma é de 118570 casos em mulheres e 101920 em homens. Devido ao CBC estar contabilizado junto com outros cânceres de pele não melanoma, não se sabe a real frequência do CBC no Brasil.

No Paraná, a estimativa de novos casos de câncer de pele não melanoma é de 9080, sendo 1400 em Curitiba (INCA, 2023), conforme indica a Figura 1, com enfoque a essa região devido à abrangência geográfica dos dados pretendidos nesta dissertação. A estimativa de casos novos para as regiões geográficas e para o Brasil foi obtida pela soma dos valores absolutos por UF. As taxas brutas correspondentes foram obtidas dividindo-se os valores de casos novos das regiões geográficas ou do Brasil pelas suas respectivas populações. Para o Brasil, a taxa ajustada foi obtida pela mediana das taxas das UFs e do Distrito Federal, enquanto para as regiões geográficas foi obtida pela mediana das taxas das UFs correspondentes. Todos os valores absolutos estimados foram arredondados para dez ou múltiplos de dez.

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA NEOPLASIA MALIGNA	ESTIMATIVA DOS CASOS NOVOS									
	Homens			Mulheres			Total			Local
	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada	
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	239.430	226,56	185,61	244.160	220,75	154,08	483.590	223,59	169,63	BRASIL
Pele não melanoma	101.920	96,44	-	118.570	107,21	-	220.490	101,95	-	
Todas as neoplasias	341.350	323,00	-	362.730	327,96	-	704.080	325,53	-	
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	14.410	250,63	183,13	13.410	223,44	152,23	27.820	236,74	166,67	PARANÁ
Pele não melanoma	4.780	83,14	-	4.300	71,57	-	9.080	77,24	-	
Todas as neoplasias	19.190	333,76	-	17.710	295,09	-	36.900	314,01	-	
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	2.030	216,05	177,42	2.650	256,91	140,29	4.680	237,43	155,90	CURITIBA
Pele não melanoma	660	70,69	-	740	71,73	-	1.400	71,23	-	
Todas as neoplasias	2.690	286,30	-	3.390	328,65	-	6.080	308,46	-	

Figura 1 - Estimativas de novos casos de neoplasias.

Estimativa de novos casos de câncer de pele não melanoma, para o ano de 2023, em comparação com todas as outras neoplasias malignas exceto pele não melanoma para o Brasil, Paraná e Curitiba.

Fonte: Extraído de INCA (2023).

De acordo com a OMS (Elder *et al.*, 2018), a tendência mundial é de aumento dos casos de CBC e de todos os subtipos, exceto a Austrália, que atingiu um platô.

Nos EUA, a incidência de CBC é de cerca de 1020 casos em 100 mil mulheres/ano e 1488 em 100 mil homens/ano; atinge cerca de 2 milhões de norte-americanos anualmente. A incidência na Ásia, Austrália, Europa e Canadá também é alta com tendência de aumento progressivo devido ao envelhecimento populacional e maior exposição solar (Cameron *et al.*, 2019a).

O subtipo nodular de CBC é o mais comum, com representatividade de 50-80% e locais mais comuns de apresentação são cabeça e pescoço (Arits *et al.*, 2011; Cameron *et al.*, 2019a; Wilson *et al.*, 2022). O segundo subtipo mais comum é o CBC superficial, que representa cerca de 10 a 30% dos tumores (Cameron *et al.*, 2019a; Savoia *et al.*, 2022; Wilson *et al.*, 2022), localizados mais no tronco. Alguns trabalhos com dados brasileiros corroboram com esses dados e apontam o nodular como o mais comum, seguido do superficial (Benedet *et al.*, 2007; Messina, Valente, Castro, 2006; Souza *et al.*, 2011). Menos comuns são os subtipos micronodular, com cerca de 15%, seguidos dos subtipos infiltrativo e morfeiforme, que são menos de 10% e mais vistos nas regiões de cabeça e pescoço. O basoescamoso tem menos de 2% e também é mais localizados em cabeça e pescoço (Cameron *et al.*, 2019a).

O sCBC pode ser confundido com CEC e lesões inflamatórias. O local mais comum onde ele ocorre é no tronco, mas pode ser visto na região das pernas (Arits *et al.*, 2011; Cameron *et al.*, 2019a; Pyne *et al.*, 2017; Souza *et al.*, 2011) e, menos comum, na região de cabeça e pescoço (Cameron *et al.*, 2019a). Nesta região, é mais comum a associação de sCBC com subtipos agressivos (Petersen *et al.*, 2020; Pyne *et al.*, 2017). Além disso, quando um paciente tem dois ou mais CBCs, a tendência é de apresentar o subtipo superficial, caso haja mais CBCs durante a vida (Elder *et al.*, 2018).

Análise de tendência mostra aumento de sCBC (11,1% em 1991 e 28,7% em 2007). Esse estudo identificou sCBC nos mais jovens e mais localizado no tronco; outros subtipos mais comuns foram nas regiões da cabeça e do pescoço. Porém, esses dados representam parte da população holandesa, de modo que são necessários estudos em outras regiões geográficas para comparação (Arits *et al.*, 2011). Dados australianos mostram o sCBC mais presente nas mulheres em idades mais jovens, no tronco e nos membros (Pyne *et al.*, 2017). Um estudo com dados brasileiros mostra que o sCBC foi menos frequente na cabeça, e associado à idade menor nas mulheres (Souza *et al.*, 2011). Outro estudo brasileiro apontou mais sCBCs localizados em cabeça e pescoço e nas mulheres (Alarcon *et al.*, 2020).

2.4 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Tradicionalmente, o CBC era classificado pela histologia como sólido ou indiferenciado e, também, de acordo com células características específicas presentes, como CBC com diferenciação sebácea, écrina, entre outras (Crowson, 2006). Wade e Ackerman (1978) propuseram uma classificação de CBC com 26 variações histopatológicas, com figuras e explicações de cada subtipo.

Mas, o que determina a recidiva do CBC não são apenas os subtipos, mas ele associado ao padrão de crescimento (Crowson, 2006; Rippey, 1998; Sexton, Jones, Maloney, 1990). Essa associação é determinante na agressividade do CBC e é isso que determina o tratamento (Thomson *et al.*, 2020; Wilson *et al.*, 2022). As classificações mais usadas nos trabalhos que avaliam acurácia observada e divergências de CBCs entre biópsias incisional e excisional são (i) *Maloney* (Sexton, Jones, Maloney, 1990), (ii) Rippey (1998), (iii) Crowson (2006), (iv) o *guideline* holandês (Wolberink *et al.*, 2013), e (v) *Royal College of Pathologists* (Slater, Barrett, 2019).

A classificação de *Maloney* (Sexton, Jones, Maloney, 1990) já corroborava para uma classificação histopatológica mais uniforme, simples e com avaliação conjunta do padrão de crescimento e foi dividida em nodular, superficial, infiltrativo, micronodular, morfeiforme e misto. Rippey (1998) propôs uma simplificação na classificação de subtipos de CBC com base no crescimento, recorrência local e risco de metástase e classificou os subtipos em nodular, superficial, infiltrativo, misto. Ele também mencionou o fibroepitelioma, um subtipo mais raro. Crowson (2006) classificou os subtipos em superficial, nodular e agressivo, no qual o grupo agressivo engloba os subtipos infiltrativo ou morfeiforme, micronodular e o basoescamoso.

O *guideline* holandês considera os subtipos superficial, nodular, micronodular e infiltrativo. O grupo esclerodermiforme entra na classificação como um subtipo do infiltrativo e a classificação final do subtipo, no caso de mistos, vai do mais para o menos desfavorável: infiltrativo, micronodular, nodular, superficial. O subtipo basoescamoso não entrou na classificação (Wolberink *et al.*, 2013).

O *Royal College of Pathologists* utiliza como base a classificação da OMS e classifica o CBC em baixo e alto risco de recorrência. O superficial, o nodular e o fibroepitelial são considerados de baixo risco. Alto risco é composto pelo infiltrativo (o morfeiforme é considerado uma variante do infiltrativo) e o micronodular. Ainda, eles

alegam que não há valor clínico em classificar por subtipos o grupo de alto risco e há uma tendência de considerar os subtipos agressivos agrupados na categoria “CBC infiltrativo” (Slater, Barrett, 2019).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) possui uma classificação que agrupa subtipos de acordo com o risco de recorrência do CBC e reforça a importância desse agrupamento em alto e baixo risco. O Quadro 1 mostra essa divisão histopatológica de acordo com o risco.

Quadro 1 – Classificação histopatológica dos CBCs pela OMS

Baixo Risco	Alto Risco
Nodular	Basoescamoso
Superficial	Esclerodermiforme/morfeiforme
Pigmentado	Infiltrativo
Infundibulocístico	CBC com Diferenciação Sarcomatoide
Fibroepitelial (Pinkus)	Micronodular

Fonte: adaptado de Elder *et al.* (2018).

O Basoescamoso é um subtipo com controvérsias na literatura (Rippey, 1998). A OMS o classifica como uma variante mista de CBC e CEC, além de considerar sinônimo a denominação metatípico (Elder *et al.*, 2018). Outra controvérsia são as classificações de infiltrativo e morfeiforme, pois há quem considere o morfeiforme uma variação do infiltrativo (Crowson, 2006; Slater, Barrett, 2019), ou como subtipos distintos (Roewert-Huber *et al.*, 2007), ou com sobreposição dos subtipos (Elder *et al.*, 2018).

Ainda no aspecto da histopatologia, alguns autores sugerem o uso do *Breslow* para o sCBC, que vai da camada granular até a porção mais profunda do tumor (El Sharouni, van Diest, Blokx, 2022; McKay *et al.*, 2013; Slater, Barrett, 2019) e também há sugestão de seu uso nas pálpebras, devido ao maior risco da invasão da órbita (Merçuț *et al.*, 2020).

Trabalhos que comparam biópsias descreveram nos métodos a classificação histopatológica utilizada (Kamyab-Hesari *et al.*, 2014; Russell, Carrington, Smoller, 1999; Takata Pontes *et al.*, 2015), já outros seguiram uma classificação, como Rippey (Christensen *et al.*, 2016), Maloney (Cerci, Kubo, Werner, 2020; Orengo *et al.*, 1997),

o *guideline* holandês citado por Wolberink *et al.* (2013), ou fizeram a união de classificações de Crowson e Rippey (Haws *et al.*, 2012; Roozeboom *et al.*, 2013), Rippey, Crowson e Mosterd (Mosterd *et al.*, 2011), Maloney e *Royal College of Pathologists* citado por Messina, Valente e Castro (2006).

Como percebe-se, a classificação histopatológica dos CBCs não segue um padrão nas publicações, o que mostra a necessidade de um consenso internacional para padronização dos subtipos (Kadouch *et al.*, 2016). A classificação precisa ser simples e reprodutível, com pouca variação interobservador; sob o âmbito científico, isso facilita a reprodutibilidade de estudos (Rippey, 1998).

2.5 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA OMS

Sob o aspecto histológico, a definição usada neste trabalho é a da OMS (Elder *et al.*, 2018), descrita predominantemente a seguir.

O sCBC é definido como lóbulos de células basaloídes projetadas da epiderme ou das laterais de folículos ou ductos écrinos na derme com estroma mixoide frouxo ao redor, confinados à derme papilar, com menos de 1 mm de espessura (Figura 2-A). Alguns lóbulos podem não parecer conectados à epiderme, mas isso é devido ao corte histológico. É comum a associação com outros subtipos, o que caracteriza padrão misto (Elder *et al.*, 2018). Há estudos que consideram a classificação de sCBC como tumor de no máximo 0,4 mm de profundidade ou localização acima do plexo vascular (McKay *et al.*, 2013). Porém, há um trabalho que não associa a espessura >0,4 mm a risco de recorrência ou à falha no tratamento (Elder *et al.*, 2018). Outro detalhe na patologia é que esse subtipo quase não tem associação cística devido à pouca tendência de fazer necrose avascular no centro do tumor (Sexton, Jones, Maloney, 1990).

O CBC nodular é descrito como ilhas de células basaloídes com células em paliçada na periferia, que adentram a derme e, no centro do tumor, vê-se arranjo aleatório nuclear com frequente apoptose (Figura 2-B). Pode haver retração entre o tumor e o estroma, depósito de amiloide, e depósito de colágeno semelhante a queiloide. Há subclassificações desse subtipo, como o queratinocítico (com queratinização central madura), cístico ou nódulo-cístico (degeneração cística dentro das ilhas tumorais) e o adenoide (ninhos cribriformes).

O CBC micronodular apresenta pequenos e discretos nódulos (<0,15mm) e essa característica deve estar presente em mais de 50% do tumor, dispostos de forma tentacular e irregular (Figura 2-C). Esse subtipo pode ter envolvimento perineural e geralmente há falsos negativos dele nas biópsias incisionais.

O CBC infiltrativo apresenta-se como ninhos de células (5-8 células) que adentram profundamente o tumor e infiltram o colágeno da derme; há mais invasão perineural e sobreposição com o subtipo morfeiforme (Figura 2-D).

O CBC esclerosante ou morfeiforme apresenta-se como cordões tumorais estreitos (1-5 células) envolvidos por estroma de colágeno, com pouca retração, o que desfaz a arquitetura da derme (Figura 2-E).

O CBC basoescamoso tem ilhas de células basaloides associadas a células escamosas atípicas com citoplasma eosinofílico abundante, que podem ser focais ou esparsas no tumor e o estroma geralmente é celular fibrótico (Figura 2-F).

O CBC com diferenciação sarcomatoide apresenta epitélio com células tumorais basaloides e estroma sarcomatoide pleomórfico, como osteossarcoma, condrossarcoma, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, e sarcoma indiferenciado.

O CBC com diferenciação anexial envolve células basaloides tumorais em direção a anexos, como o folículo, glândulas sebáceas, apócrinas e écrinas.

O carcinoma de células basais fibroepitelial ou fibroepitelioma de Pinkus mostra cadeias de células basaloides anastomosadas se revelando abaixo da epiderme e o estroma ao redor é fibrótico.

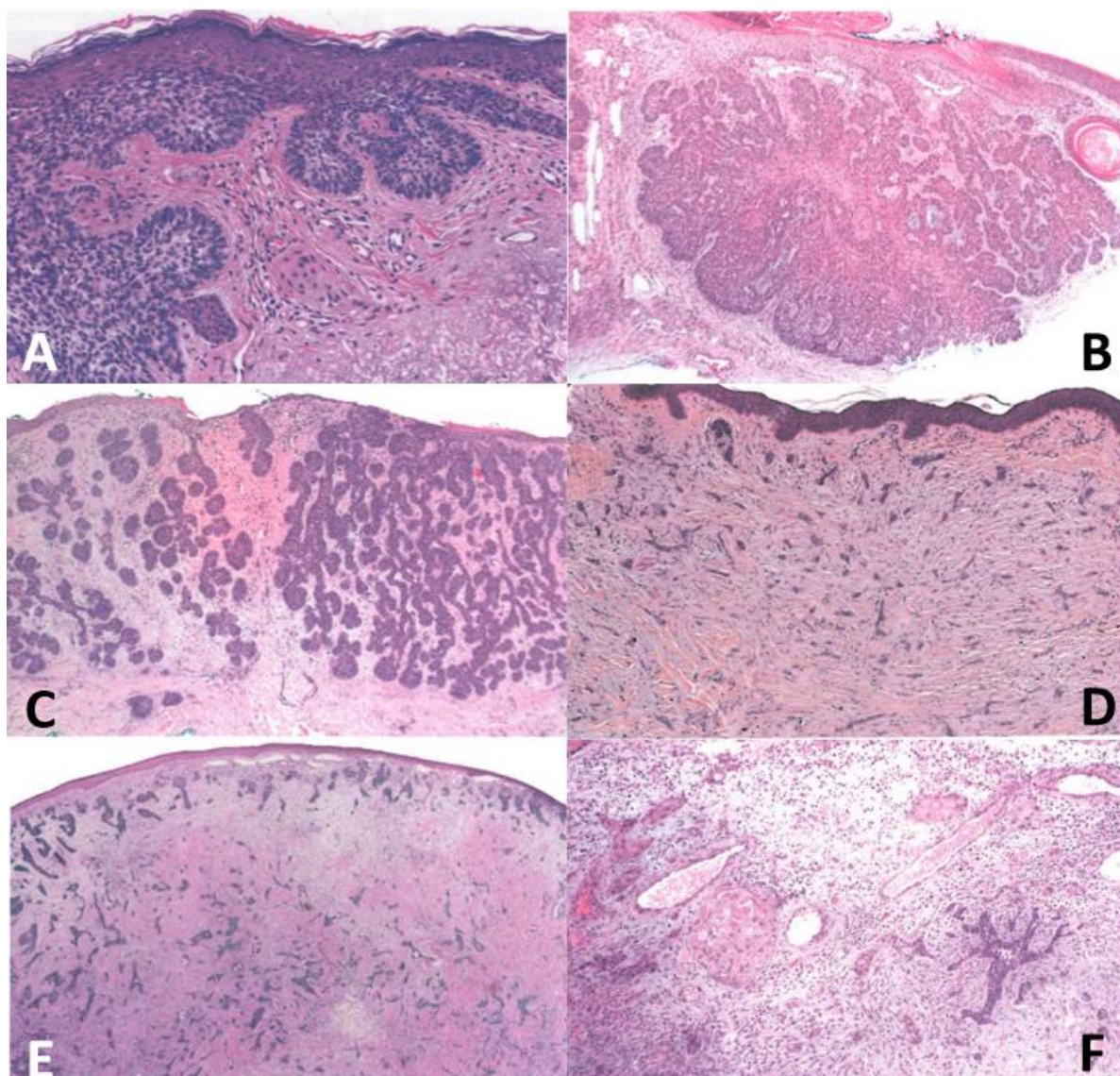


Figura 2 - Subtipos histológicos de carcinoma basocelular.

A: superficial, B: nodular, C: micronodular, D: infiltrativo, E: esclerosante, F: basoesquamoso. Fonte: adaptado de Elder *et al.* (2018).

2.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico correto de CBC não implica no correto diagnóstico do subtipo histológico (Christensen *et al.*, 2016). A dermatoscopia, instrumento muito usado pelos dermatologistas, quando associada ao exame clínico, aumenta a acurácia e a sensibilidade do diagnóstico do CBC (Giacomel *et al.*, 2013; Lallas *et al.*, 2014; Reiter *et al.*, 2019). O Quadro 2 mostra as principais estruturas por subtipos.

Quadro 2 – Achados dermatoscópicos por subtipo de CBC

Superficial	Nodular (Lallas <i>et al.</i> , 2014; Reiter <i>et al.</i> , 2019)	Infiltrativo (Reiter <i>et al.</i> , 2019)	Morfeiforme (Reiter <i>et al.</i> , 2019)	Basoescamoso (Giacomet <i>et al.</i> , 2013)
Telangiectasias finas e curtas; múltiplas erosões (Lallas <i>et al.</i> , 2014; Reiter <i>et al.</i> , 2019)	Telangiectasias arboriformes	Telangiectasias arboriformes	Área em porcelana	Vasos arboriformes não focais
Glóbulos e pontos acinzentados (Reiter <i>et al.</i> , 2019)	Ninhos ovóides	Ulceração	Telangiectasias arboriformes	Ulceração, descamação, crostas de sangue
Folha de bordo (Reiter <i>et al.</i> , 2019)	Pontos, glóbulos acinzentados		Ninhos ovóides (mais raros)	Massas de queratina com ou sem pontos de sangue
Raios de roda, estruturas concêntricas (Reiter <i>et al.</i> , 2019)	Ulceração			

Fonte: a autora, 2024.

O sCBC apresenta algumas estruturas que auxiliam na definição, como telangiectasias curtas e finas (60%), múltiplas erosões (43%) (Lallas *et al.*, 2014; Reiter *et al.*, 2019), estruturas brancas brilhantes (43%) em um fundo branco eritematoso, que são as mais comuns em frequência nos sCBC (Reiter *et al.*, 2019). As estruturas pigmentadas aparecem com menos frequência são glóbulos e pontos acinzentados (27%), folha-de-bordo (25%). As estruturas menos comuns, mas muito específicas para sCBC, são as estruturas em raio de roda e concêntricas. Telangiectasias arboriformes são as estruturas mais comuns nos CBCs nodulares, que também podem ter estruturas brancas brilhantes, ninhos ovóides, pontos ou glóbulos acinzentados, ulceração (Lallas *et al.*, 2014; Reiter *et al.*, 2019).

Quando necessária, a biópsia pode ser feita por *shave*, *punch*, incisional ou excisional (Bichakjian *et al.*, 2018). Quanto ao *shave*, ele pode ser superficial ou tangencial, mas também feito sob a técnica de *saucerização* ou “escavação” mais profunda. A técnica pode ser realizada com lâmina de bisturi n° 15 ou cureta afiada de 4-7 mm, por exemplo, na tentativa de se obter uma amostra de 3 mm (Smith, Cox, Dawn, 2009). O *punch* oferece uma amostra mais representativa da profundidade e por esse motivo é defendido por alguns autores em relação ao *shave* (Cameron *et al.*, 2019a; Kadouch *et al.*, 2016; Kamyab-Hesari *et al.*, 2014; McKay *et al.*, 2013; Roozeboom *et al.*, 2013; Wolberink *et al.*, 2013).

Porém, nem sempre haverá necessidade da biópsia incisional, visto que alguns subtipos, tamanho, localização no paciente de alto risco para CBC também orientam o tratamento, que pode ser cirúrgico ou não (Kadouch *et al.*, 2016; Schmults *et al.*, 2023). Deve-se lembrar que o paciente pode optar por não ter intervenção cirúrgica

sobre a doença, optar por acompanhamento clínico e/ou por imagens ou até optar por nenhum tratamento.

As tecnologias em imagem para o diagnóstico e avaliação de imagens de CBC são emergentes. Existem ultrassom de alta frequência, diagnóstico por fotodinâmica, tomografia de coerência óptica (OCT), microscopia confocal por reflectância (RMC), associação de OCT e RMC. Porém, o uso das mesmas estará mais difundido quando houver diminuição dos custos e também houver treinamento dos cirurgiões (Parashar *et al.*, 2023).

2.7 FATORES RELACIONADOS A ALTO RISCO DE RECIDIVA

O risco de recorrência está associado a margens exíguas ($< 0,38$ mm) (Rippey, 1998) e ao padrão de crescimento na histopatologia (Crowson, 2006; Rippey, 1998). As lesões infiltrativas, micronodulares, com variação escamosa e invasão perineural são mais agressivas, e essa última característica aumenta o risco de recorrência local e metástase (Cameron *et al.*, 2019a; Cameron *et al.*, 2019b). Outros fatores de alto risco de recidiva, que fazem considerar o CBC como de alto risco, são os sítios prévios de radiação, margens mal delimitadas, imunossupressão, além do local (Cameron *et al.*, 2019b; Schmults *et al.*, 2023).

Quanto ao local, a área “H”, que compreende partes da face (central, periorbital, pálpebras, sobrancelhas, nariz, lábios, mento, mandíbula, pré-auricular, retroauricular, incluindo o sulco, orelhas, região temporal), mãos, pés e genitália, são alto risco independentemente do tamanho. A área “L”, que compreende tronco e extremidades (exceto pré-tibial, mãos, pés, regiões ungueais, tornozelos), é de alto risco se o CBC tiver tamanho a partir de 2 cm. A área “M” (bochechas, fronte, couro cabeludo, pescoço, pré-tibial) é de alto risco se a lesão for ≥ 1 cm. O CBC que não corresponder a essas características é considerado de baixo risco e a chance de recidiva varia entre 0,7% a 5% (Cameron *et al.*, 2019b).

2.8 ACURÁCIA OBSERVADA ENTRE BIÓPSIA INCISIONAL E EXCISIONAL

Alguns estudos que comparam diagnóstico histológico por biópsia pré-cirúrgica e excisão cirúrgica dos CBCs mostram a concordância em 80,7% (Russell, Carrington, Smoller, 1999) e 89% (Haws *et al.*, 2012), as maiores entre trabalhos que envolvem comparação entre biópsias. Um resumo desses trabalhos pode ser visto na Tabela 1.

São estudos envolvendo biópsia incisional feitas com *punch*, *shave* ou incisão e a biópsia excisional feita por cirurgia convencional.

As acurácias observadas variaram de 54% a 82% e os CBCs mistos (26,0% a 74,1%) influenciam nessa variação. Além disso, critérios diagnósticos na classificação histopatológica, tipo de biópsia (mais profunda ou superficial), tipo de população dos estudos, erro na amostragem da biópsia incisional e nas secções da biópsia incisional podem influenciar na acurácia observada entre biópsias (Crowson, 2006; Haws *et al.*, 2012; Kamyab-Hesari *et al.*, 2014; Messina, Valente, Castro, 2006; Mosterd *et al.*, 2011; Roozeboom *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2015; Welsch *et al.*, 2012; Wolberink *et al.*, 2013). Esses mesmos estudos não focaram o sCBC.

Na Tabela 2, analisou-se apenas a biópsia pré-operatória com resultado superficial e a peça cirúrgica, para todas os CBCs de cada trabalho. Percebe-se a falha no diagnóstico da biópsia pré-operatória, o que pode levar a problemas no tratamento se a opção for não cirúrgica, pois há risco de recorrência do tumor.

Tabela 1 – Acurácia observada de CBC avaliado por biópsia pré-operatória e cirúrgica.

Estudos	# CBC	Acurácia	Discordância	Observações
Russell, Carrington e Smoller (1999)	86	Punch- 80,7% (46/57) Shave – 75,9% (22/29)	19,3% para <i>punch</i> e 24,1% para <i>shave</i>	1) Avaliação de CBC primário; teve revisão de lâminas. Sem diferença estatística entre shave e punch . 2) Conclusão - cerca de 20% de classificação incorreta (discordâncias). O que fez dar taxa baixa de discordância? Poucos mistos
Messina, Valente e Castro (2006)	69	78,3%	21,7%	1) CBC primário. Teve revisão de lâminas 2) Tumor maior não significa menor representatividade da biópsia
Mosterd et al. (2011)	73	67,1% (49/73) (<i>punch</i>)	32,9%	1) Avaliação para CBC recorrente . Fez revisão de lâminas. • Mistos – combinação superficial e agressivo foi a mais comum • Amostra pequena do tumor pode não revelar todos os subtipos * se <i>punch</i> detectar o componente superficial apenas, pode levar ao atraso no tratamento cirúrgico
Haws et al. (2012)	232	82% (190/232) <i>Shave</i> : 81% <i>Punch</i> : 89%	18,0%	1) CBCs primários; 205 shave + 27 punch ; teve revisão de lâminas 2) Mistos: 54% (125/232) . Ciladas apontadas pelo estudo: a) agressivo não visto na Bxl, b) superficial + nodular, cujo nodular foi identificado na Bxl 3) Estar atento a falhas quando a Bxl vier superficial
Roozeboom et al. (2013)	243	60,9% (148/243) (<i>punch</i>)	39,1%	1) CBCs primários e recorrentes. Sem releitura de lâminas. 2) Falha na identificação do componente mais invasivo ou agressivo pode levar a erro de tratamento em 1 a cada 6 CBCs
Wolberink et al. (2013)	500	69,0% (<i>punch</i>)	31,0%	1) CBCs primários. Teve revisão de lâminas. 2) Prevalência superficial – 41,8% (o mais prevalente) 3) Alta discordância – possibilidade de não identificação do componente mais invasivo ou agressivo na Bxl, baixa acurácia observada da Bxl para CBCs mistos
Kamyab-Hesari et al. (2014)	333	72,3% (<i>punch</i>)	27,7%	1) CBCs primários; 70% dos CBCs são mistos. Teve revisão de lâminas. 2) Em 40% de CBC agressivos (48/120), <i>punch</i> não identificou tal componente
Sun et al. (2015)	174	54% (41% <i>punch</i> ; outros: shave, incisão)	46,0%	1) Sem revisão de lâminas. Dados para região periocular; alta discordância entre biópsias. Melhor acurácia observada para CBC nodular. 2) sCBC com 27% de concordância entre biópsia incisional e excisional
Welsch et al. (2012)	100	62% (biópsia)	38,0%	1) Teve revisão de biópsias. Investigou acurácia geral e a profundidade dos subtipos. 2) Subtipos micronodulares apresentaram a maior profundidade média, seguidos pelos subtipos infiltrativos, nodulares e superficiais.

Nota: Bxl – biópsia pré-cirúrgica; CBC – carcinoma basocelular; sCBC – CBC superficial. Fonte: A autora, 2024.

Tabela 2 - Taxa de discordância entre resultados da biópsia pré-operatória como superficial, mas peça cirúrgica apresentando subtipo não superficial

Subtipo	Discordância da biópsia pré-operatória com a peça cirúrgica (%)	Referência
	Não aponta problemas para o sCBC	Russell, Carrington e Smoller (1999)
	36,3% (4/11)	Mosterd <i>et al.</i> (2011)
Superficial (biópsia pré-operatória)	9,7% (3/31)	Haws <i>et al.</i> (2012)
	44,4% (4/9)	Roozeboom <i>et al.</i> (2013)
	15,5% (29/187)	Wolberink <i>et al.</i> (2013) (P: 41,3% de sCBC) *
	73%	(Sun <i>et al.</i> , 2015)

Nota: *Autores consideram a prevalência (P) do CBC somente a peça cirúrgica e indicam valor de 41,8%. Valor foi recalculado para possível comparação com os demais trabalhos (é sCBC se tanto a biópsia pré-operatória quanto a cirúrgica não apresentar outro subtipo de CBC). Fonte: a autora, 2024.

2.9 HIPÓTESES PARA AS DIVERGENCIAS ENTRE BIÓPSIAS

Há algumas hipóteses para as divergências diagnósticas entre biópsias incisional e excisional. Um possível erro de amostragem ao fazer a biópsia incisional pode levar à não detecção do componente mais invasivo e alguns CBCs podem ser subtratados (Kadouch *et al.*, 2016; van Delft *et al.*, 2019). A escolha da amostra deve ser feita na parte mais espessa do tumor e a amostra depende também da experiência do médico que a executa (Cameron *et al.*, 2019b; Kadouch *et al.*, 2016). O estudo de El Sharouni, van Diest e Blokx (2022) mostrou que dos 86 casos que se mantiveram com laudo de sCBC após oito seções na biópsia pré-operatória, 15 foram para excisão cirúrgica e sete deles tinham outro subtipo associado.

Outra hipótese para as divergências está relacionada ao viés de secção das peças das biópsias pré-cirúrgicas (El Sharouni, van Diest, Blokx, 2022; Hoogedoom *et al.*, 2017; Nguyen *et al.*, 2017; van Delft *et al.*, 2020). O estudo de Hoogedoom *et al.* (2017) apontou a necessidade de análise de biópsia pré-cirúrgica de sCBC em mais seções para identificar o componente mais agressivo. Já o de Nguyen *et al.* (2017) mostrou que cerca de 22,4% (26/116) dos subtipos mais invasivos ou agressivos na biópsia pré-cirúrgica não foram detectados nas primeiras lâminas de estudos, feitas com quatro seções nas biópsias feitas com *punch* 3 mm em quatro níveis. Van Delft *et al.* (2020) concluíram que em dois níveis de secções da biópsia

pré-operatória leva-se a menos subdiagnóstico do componente agressivo, com a técnica de avaliação de dois níveis, com 300 µm de intervalo e, se possível, fazer em mais níveis, com técnica menos complexa em relação ao estudo de Nguyen *et al.* (2017). Na avaliação de 58 CBCs não superficiais (nodular e infiltrativo), avaliando apenas as secções de biópsia pré-operatória, nove tumores foram classificados como superficiais com apenas uma secção, ao passo que com mais níveis de secção foram vistos que sete eram nodulares e dois infiltrativos. El Sharouni, van Diest e Blokk (2022) descobriram que 14% (14/100) das biópsias pré-cirúrgicas classificadas como sCBC em quatro secções, na verdade, eram não superficiais após avaliação em oito secções.

A hipótese do modelo histológico de evolução do subtipo do CBC (*Histological Stepwise Model*) refere-se à progressão dos CBCs com o tempo de superficial para nodular e, então, para infiltrativo (Kaur, Mulvaney, Carlson, 2006; Xiong *et al.*, 2014), o que não é totalmente aceito. Acredita-se que as discordâncias ocorram devido a erro de amostra ou de secção das peças de biópsia pré-cirúrgica (menos secções, mais ocorrência de não detecção do componente mais agressivo do tumor).

2.10 TRATAMENTO CIRÚRGICO VERSUS NÃO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico mostra taxas menores de recorrência em relação ao não cirúrgico, e a cirurgia de Mohs mostra menos taxa de recorrência do CBC em relação à cirurgia convencional. Já os tratamentos não cirúrgicos com imiquimode mostram resultados superiores em relação à terapia fotodinâmica com ácido metilaminolevulínico e radioterapia, porém ainda inferiores à cirurgia (Thomson *et al.*, 2020). Os sCBC em áreas sensivelmente cosméticas e de alto risco de recidiva devem ser preferencialmente tratados com cirurgia micrográfica de Mohs (Petersen *et al.*, 2020; Schmults *et al.*, 2023), assim como os recorrentes.

As técnicas de tratamento não invasivas além do imiquimode, fototerapia e radioterapia incluem também curetagem com eletrocoagulação, criocirurgia com ou sem curetagem, laser ablativo, 5-fluorouracil tópico e interferon intralesional. Pode-se também ser feita a combinação das terapias, como crioterapia seguida de imiquimode ou o uso de inibidores da via *hedgehog* (Schmults *et al.*, 2023; Tchanque-Fossuo, Eisen, 2018; Thomson *et al.*, 2020). O tratamento não cirúrgico pode ser feito em caso de imunocompetentes, lesão não completamente excisada, ou paciente que manterá

acompanhamento em longo prazo (Rieger *et al.*, 2010). Em relação ao 5-fluorouracil, foram encontrados poucos estudos randomizados em relação ao uso no sCBC, que varia de três a seis semanas (Love, Bernhard, Bordeaux, 2009; Roozeboom *et al.*, 2013). Há mais estudos do 5-fluorouracil em queratoses actínicas e doença de Bowen (Thomson *et al.*, 2020).

O tratamento com imiquimode 5% em creme é aprovado para uso em sCBC. Ele é agonista dos receptores Toll-Like 7 e ativa os sistemas imune inato e adaptativo, com produção de citocinas (Interferon alfa e Fator de Necrose Tumoral alfa) (Bostanci *et al.*, 2018; Papakostas, Stockfleth, 2015), que estimula a epiderme e as células dendríticas a produzirem citocinas que atraem células *Natural Killer* e atacam o tumor. Duração deve ser individualizada e sugere-se no mínimo 6 semanas de uso da medicação (Bostanci *et al.*, 2018). Porém, a cirurgia tem menos recorrência em relação ao imiquimode (Thomson *et al.*, 2020).

A criocirurgia como tratamento de CBC é uma opção de rápida execução, que pode ser usada em idosos com contraindicação à cirurgia. Em comparação com radioterapia, esta pode resultar em menos recorrência em um ano, com resultados cosméticos e efeitos adversos semelhantes. Já a terapia fotodinâmica com os ácidos aminolevulínico (delta- e metil-) tem eficácia semelhante em comparação com crioterapia em recorrência dentro de 5 anos. Contudo, a criocirurgia é operador dependente e pode não permitir a erradicação histológica do tumor (Tchanque-Fossuo, Eisen, 2018).

A escolha do tratamento deve ser de acordo com riscos e benefícios de cada abordagem, associada às preferências do paciente e aos recursos disponíveis. Pesquisas adicionais são necessárias para esclarecer completamente a eficácia relativa e o perfil de segurança a longo prazo de diversas intervenções para CBCs, particularmente para subtipos de alto risco (Thomson *et al.*, 2020).

O referencial teórico apresentado neste capítulo serve como uma base para extrair resultados e informações principais analisadas em outros trabalhos divulgados na literatura.

3 METODOLOGIA

Nesta seção serão demonstrados os procedimentos metodológicos deste trabalho.

3.1 CENÁRIO DE PESQUISA

O contexto analisado foi o atendimento de pessoas com CBC no HEG. Trata-se de um hospital de nível terciário, com foco em oncologia, que atende principalmente a população do estado do Paraná, além de outros estados da Federação. Tem atendimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS), convênios e particulares, com aproximadamente 270 leitos, com várias especialidades, dentre elas a oncologia clínica, a cirúrgica e a dermatologia.

Este trabalho será desenvolvido a partir de uma observação da prática clínica. Nem todo paciente com laudo de sCBC visto na biópsia incisional é submetido à cirurgia (recusa do paciente em tratar cirurgicamente, paciente em cuidados paliativos, perda de acompanhamento no HEG e óbito). Mas, entre os pacientes que têm esse resultado e são tratados cirurgicamente, uma parte dos anatomopatológicos pode mostrar outro subtipo na correspondente excisão.

3.2 TIPO DE PESQUISA

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo com análise de laudos histopatológicos de biópsias pré-operatórias e cirúrgicas de CBCs de pacientes selecionados para estudo e de um subconjunto de lâminas de histopatologia dos CBCs, escolhidas aleatoriamente, com amostra estratificada por grupo de CBC (superficial, nodular e agressivo).

3.3 POPULAÇÃO DE PESQUISA

O público-alvo da pesquisa consiste em indivíduos atendidos no HEG, diagnosticados com CBC por biópsia incisional e/ou excisional, atendidos via SUS, plano de saúde e particular. Esses pacientes tiveram registro do CID10: C44 (outras neoplasias malignas da pele) e/ou as subcategorias desse CID no sistema de prontuário eletrônico do paciente (Tasy®, Philips, EUA). Os critérios de busca nos prontuários eletrônicos foram CID 10 = C44, Morfologia = CBC - 8090/3 a 8094/3,

Tratamento = Cirurgia, período = 2015 a 2019, que resultou no levantamento de 1690 registros.

As biópsias foram feitas pelos médicos do serviço de pele. As biópsias pré-cirúrgicas foram feitas com uso de *punch* ou pinça de biópsia e as excisionais foram feitas por cirurgia convencional. Todos os tecidos removidos foram submetidos a procedimento macroscópico utilizando-se como referência os protocolos da Sociedade Brasileira de Patologia e do Colégio Americano de Patologistas. A coloração usada foi hematoxilina e eosina e os laudos foram feitos por patologistas do laboratório de anatomia patológica do HEG. A população desta pesquisa consiste em laudos histopatológicos de CBC.

Um subconjunto da amostra incluída no estudo teve os laudos reanalisados por um patologista.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para inclusão no estudo será necessário que os seguintes critérios sejam atendidos:

- i) Pacientes que deram entrada no HEG entre janeiro de 2015 a junho de 2017 e que tiveram laudos histopatológicos de CBC de janeiro de 2015 a fevereiro de 2024;
- ii) Biópsias que mencionem nos laudos os termos: carcinoma basocelular, carcinoma basoescamoso, CBC metatípico.

Para maior clareza, as amostras serão compostas pelas biópsias. A data de 2015 foi escolhida devido a trabalho prévio semelhante, feito pela autora, que usou esse ano como o início da coleta de laudos de CBC. O limite de dados seria número de CBCs que tinham biópsias pré-cirúrgicas e cirúrgicas próximo a 500.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram os CBCs que impossibilitaram a comparação dos laudos histopatológicos entre biópsias pré-cirúrgica e cirúrgica, ou seja:

- i) ausência de biópsia incisional ou excisional (existe a exérese sem biópsia incisional ou existe a biópsia incisional, mas não existe a exérese);

- ii) uma das biópsias com laudo de CBC com subtipo e outra com laudo de CBC sem descrição do subtipo;
- iii) uma das biópsias com laudo de CBC, mas outra com laudo de fibrose dérmica cicatricial (geralmente a excisional);
- iv) uma das biópsias com laudo de CBC, mas outra biópsia com laudo de CEC;
- v) uma das biópsias com laudo de CBC, mas outra com laudo de lesões dermatológicas benignas;
- vi) apenas descrição de carcinoma, sem especificar qual carcinoma de pele.

3.6 VARIÁVEIS ANALISADAS

As informações obtidas a partir da inclusão dos laudos histopatológicos foram cadastradas em uma planilha Excel, sendo cada CBC disposto em uma linha, para triagem posterior. As principais informações envolvem a identificação do prontuário do paciente (ID), sexo, idade, data da biópsia, região corporal da biópsia, laudo histopatológico da BxI, laudo histopatológico da BxE, nota adicional ao laudo (quando existente), dimensões da peça biopsiada, conforme a Tabela 3.

Tabela 3 - Variáveis elaboradas para a base de registros de CBC e descrição.

ID	SEXO	Idade	Data BxI e BxE	Região	Laudo HP BxI e BxE	Nota Adicional	Dimensão BxI e BxE (cm)
**	M/F	anos	***	Cabeça e pescoço/ tronco /MMSS / MMII	Conforme subtipos, associado ou não a pigmento	Biópsia anterior; laudo revisto; características e tamanho das lesões (para cada biópsia)	Feito por fuso ou saca-bocado (3 dimensões)

Fonte: autora (2024)

3.7 ETAPAS DA PESQUISA

A coleta de dados foi organizada em etapas, as quais serão descritas nas próximas sessões.

3.7.1 Etapa 1 – Preparação da base (planilha) de dados

Após coletar os dados mencionados na Tabela 3 e aplicar os critérios de exclusão, os CBCs que possibilitarem a comparação entre biópsias incisional e excisional serão considerados para compor o conjunto do estudo.

O laboratório de anatomia patológica do HEG lauda os CBCs de acordo com a classificação da OMS. A classificação que se espera encontrar nos laudos histopatológicos será então composta pelos subtipos de alto e baixo risco pela OMS, exceto para o subtipo pigmentado, do grupo de baixo risco. O pigmento será considerado como presente ou ausente em cada subtipo.

Na análise do subtipo associado ao padrão de crescimento (expansivo e/ou infiltrativo), o subtipo superficial será associado ao crescimento expansivo e ele será classificado como superficial. Quando o laudo histopatológico tiver CBC nodular associado ao padrão de crescimento expansivo, a classificação será nodular/baixo risco. Já quando o nodular estiver associado ao padrão de crescimento infiltrativo, ele será classificado como infiltrativo/alto risco. Além do nodular com padrão de crescimento infiltrativo, o grupo de alto risco também será composto pelos subtipos de alto risco e será chamado de agressivo, para qualquer padrão de crescimento.

Nos CBCs de baixo risco, o subtipo superficial será um grupo distinto dos outros subtipos para análise e será chamado “superficial”. O restante dos subtipos de baixo risco (infundibulocístico, fibroepitelial, nodular) será agrupado e denominado pelo subtipo predominante. A literatura aponta o nodular como o subtipo mais comum (Cameron *et al.*, 2019a); logo, o grupo receberá o nome “nodular”. O grupo de alto risco agrupará os subtipos de alto risco encontrados no estudo e será chamado “agressivo”.

Logo, serão três grupos de subtipos (**superficial**, **nodular** e **agressivo**) para classificação do que se deseja estudar. Biópsia com subtipo único receberá uma das classificações; caso haja 2 subtipos numa mesma biópsia, cada subtipo receberá ambas as classificações. A classificação final de cada biópsia será superficial, nodular, agressivo, superficial associado ao nodular, superficial associado ao agressivo ou nodular associado ao agressivo. A Figura 3 ilustra essa divisão em grupos.

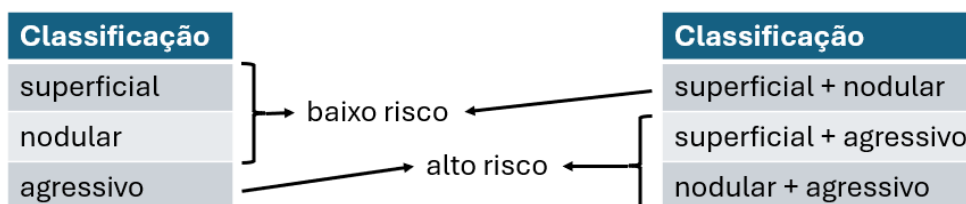


Figura 3 - Classificação dos grupos de CBCs analisados

Fonte: a autora (2024).

Na classificação final do CBC, quando houver divergência de subtipos entre biópsia incisional e excisional, ou caso a mesma biópsia apresente dois subtipos, a classificação final será de acordo com o subtipo mais invasivo ou agressivo. Logo, o misto superficial e nodular será considerado nodular; superficial e agressivo, agressivo; nodular e agressivo, agressivo, independente da ordem das biópsias. Para ser considerado superficial, apenas esse subtipo deve ser visto em ambas as biópsias.

Na classificação final do risco de recorrência do CBC, os grupos superficial e nodular serão de baixo risco e o grupo agressivo será o de alto risco.

O sexo será masculino ou feminino; a idade (em anos) será ao diagnóstico de cada CBC, sendo essa uma variável contínua. O local da biópsia será referenciado por região corporal (cabeça e pescoço, tronco, membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII)).

Ao final dessa etapa, obter-se-á uma tabela estruturada contendo os seguintes dados já codificados, favorecendo a análise estatística a ser realizada e a preservação da identidade dos indivíduos cujos CBCs forem selecionados para estudo. Os campos de dados codificados são apresentados no Quadro 3. Os parâmetros COD e IDADE são quantitativos, enquanto as demais são qualitativos sendo SEX e REGIAO nominais ao passo que TIP_BXI, TIP_BXE e TU_FIN ordinais.

Quadro 3 – Lista de parâmetros codificados a partir dos laudos

Parâmetro	Descrição
COD	Identificação
SEX	Sexo do paciente: 0 (masculino) / 1 (feminino)
IDADE	Idade do paciente, em anos
REGIAO	Localização: 0 (cabeça e pescoço) / 1 (tronco) / 2 (MMSS) / 3 (MMII)
TIP_Bxl	Subtipo da Bxl: 1 (superficial) / 2 (nodular) / 3 (agressivo) / 12 (misto de superficial associado a nodular) / 13 (misto de superficial associado a agressivo) / 23 (misto de nodular associado a agressivo)
TIP_BxE	Subtipo da BxE: 1 (superficial) / 2 (nodular) / 3 (agressivo) / 12 (misto de superficial associado a nodular) / 13 (misto de superficial associado a agressivo) / 23 (misto de nodular associado a agressivo)
TU_FIN	Classificação final do CBC: 1 (superficial) / 2 (nodular) / 3 (agressivo)

Nota: Bxl – biópsia incisional; BxE – biópsia excisional; CBC – carcinoma basocelular; MMSS – membros superiores; MMII – membros inferiores; ND – não disponível. Fonte: a autora (2024).

Com a conclusão dessa planilha estruturada com as informações pretendidas, considera-se atingir o objetivo específico a).

3.7.2 Etapa 2 – Revisão dos diagnósticos

Nessa etapa, haverá revisão dos diagnósticos de um subconjunto de CBCs. Será feita uma seleção aleatória de 20% de CBCs da etapa 1, estratificados de acordo com subtipos (superficial, nodular, agressivo). Para compor os dados da análise estatística dessa dissertação, o corte para escolha dos laudos da etapa 1 será < 5% de divergências entre esses laudos originais e os da revisão.

Para a seleção dos CBCs, serão copiados os códigos de identificação dos CBCs (variável COD) em ordem crescente para uma planilha Microsoft Excel®. Criar-se-á uma coluna adicional com uma sequência numérica inteira com início em 1 (um) e término no último CBC de cada extrato. Em seguida, utilizar-se-á uma ferramenta de sorteio online (sorteador.com.br) para sortear 20% de cada extrato. Por exemplo, se para o extrato “Bxl = sCBC e BxE = sCBC” houver 20 ocorrências, N = 4 corresponderá a 20% desses casos. Portanto, a quantidade de números sorteados será 4 em um universo de 1 a 20. A Figura 4 apresenta uma simulação de sorteio empregando o sorteador online.



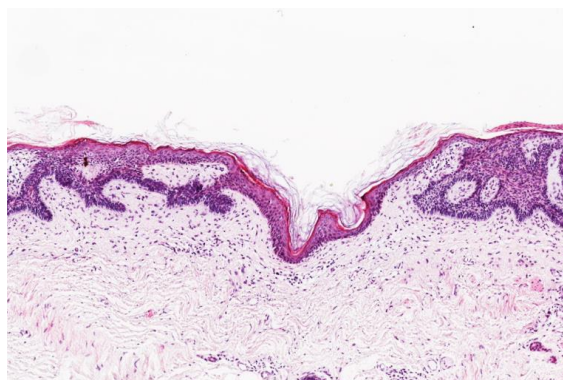
Figura 4 - Destaque da página web para sorteio dos laudos

Fonte: sorteador.com.br

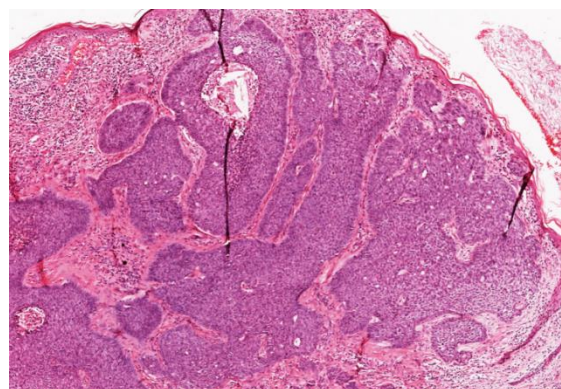
Caso o resultado do cálculo de 20% seja um número fracionário, será adotado o valor inteiro superior. Os resultados numéricos sorteados indicarão o COD dos CBCs cujos laudos serão revisados. A estratificação é necessária para se ter avaliação representativa de cada grupo de subtipo de CBC na revisão dos laudos, que no caso envolviam amostras aleatórias de superficial, nodular e agressivo.

Com os CBCs sorteados, os números de identificação do anatomopatológico de cada biópsia serão repassados para reanálise. Os laudos histopatológicos serão revisados de modo cego, por um patologista experiente na área.

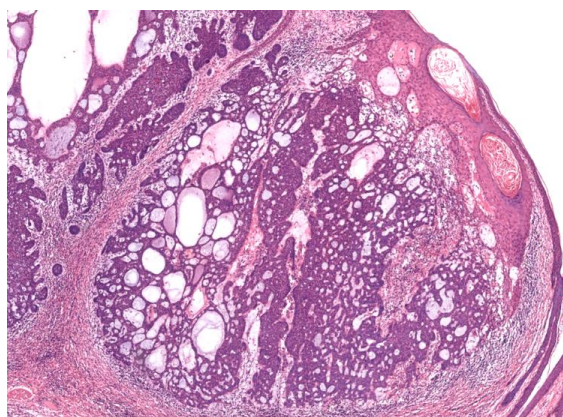
A classificação histopatológica dos CBCs da releitura será feita com auxílio da classificação da OMS. A Figura 5 apresenta fotomicrografias de alguns dos subtipos do estudo, de acordo com essa classificação.



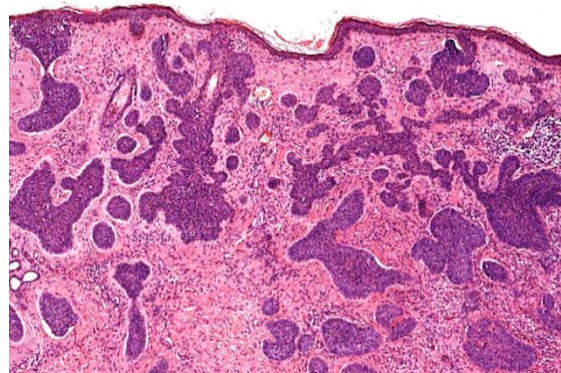
A) CBC Superficial



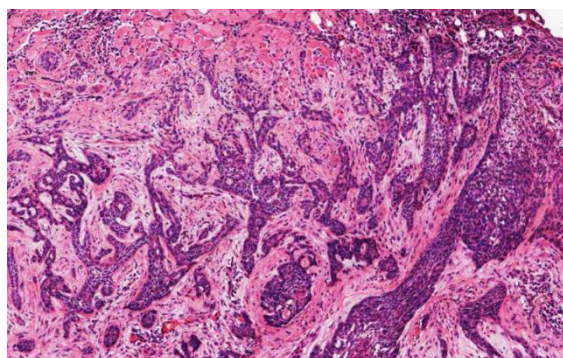
B) CBC Nodular



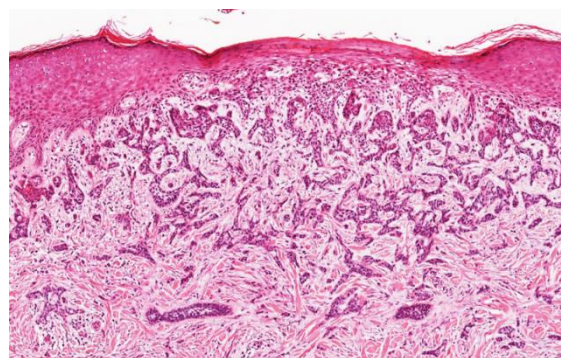
C) CBC Nódulo-Cístico



D) CBC Micronodular



E) CBC Infiltrativo



F) CBC Esclerodermiforme

Figura 5 - Exemplos de subtipos histológicos de CBC

(A) superficial; (B) nodular; (C) Nódulo-Cístico; (D) Micronodular; (E) Infiltrativo; (F) esclerodermiforme. Coloração hematoxilina e eosina, aumento de 100x. Fonte: Laboratório de Patologia do HEG. Fonte: laboratório de patologia do HEG.

3.7.3 Etapa 3 – Análise estatística

Inicialmente, realizar-se-á uma análise descritiva informando as distribuições de variáveis, dadas em valores absolutos e/ou porcentagens, sendo cada CBC uma unidade de análise.

1) Caracterização dos CBCS da amostra

- a. A primeira será a distribuição da frequência de CBCs para cada sexo e região corporal: cabeça e pescoço, tronco, membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII). A análise de idade entre os grupos empregará médias ou medianas, conforme a distribuição dos dados apontada pelo teste de Shapiro-Wilk, bem como o intervalo interquartil (IIQ) e valores máximos e mínimos.
- b. A segunda consiste na apresentação de porcentagens tanto pelo subtipo mais invasivo ou agressivo (de qualquer biópsia) quanto pela peça cirúrgica.
- c. A terceira envolverá a frequência de subtipos por biópsia (pré-cirúrgica e cirúrgica).
- d. A quarta análise consiste em distribuição dos subtipos mistos entre os dois tipos de biópsias. Os dados serão apresentados em números absolutos e probabilidades. A percentagem de detecção do subtipo de mais alto risco será dada em termos percentuais.

2) Idade do paciente quando da biópsia pré-cirúrgica

- a. Realizar-se-á o teste estatístico Shapiro-Wilk para se analisar a distribuição dos valores de idade separado por subtipo e sexo. Para distribuições normais, serão apresentados valores de média e desvio padrão, enquanto para não normais, apresentar-se-ão valores expressos em medianas e IIQ.
- b. Será realizada a comparação da idade entre subtipos e sexo empregando o teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis, a depender da distribuição dos valores. Eventuais diferenças serão apontadas ou pelo teste *post-hoc* de Bonferroni ou de Dunn. A análise de efeito de tamanho da amostra será verificada pelo indicador η^2 .

3) Análise das características apresentadas pelo sCBC

- a. Realizar-se-á a distribuição dos sCBCs e suas associações por sexo e região corporal. Os valores serão apresentados em números absolutos. Investigar-se-á, também, eventuais associações entre os subtipos nodular e agressivo e a localização da região corporal. Como trata-se de variáveis nominais, aplicar-se-á o teste Qui-quadrado. Será possível analisar como o sCBC está associado ou não a outros subtipos em relação a essas variáveis.
 - b. Realizar-se-á a distribuição dos sCBCs com ou sem suas associações com relação tanto ao sexo do paciente quanto à sua idade. Os valores serão expressos em médias ou medianas, a depender da distribuição dos valores de idade e IIQ. Realizar-se-á, também, uma análise comparativa entre as médias ou medianas dos grupos compostos por sCBC e associações empregando ou a análise de variância ou o teste Kruskal-Wallis.
- 4) Concordâncias e discordâncias entre biópsias.
- a. Métricas utilizadas consistem em:
 - i. Proporção dos concordantes: é o resultado calculado como a proporção de CBCs com o mesmo diagnóstico na biópsia pré-operatória e na cirúrgica com relação ao número total de CBCs em análise (Roozeboom *et al.*, 2013). As acurácias observadas serão a proporção dos concordantes e as probabilidades serão calculadas de acordo com a concordância e/ou discordância de biópsias antes da cirurgia.
 - ii. Proporção dos discordantes: é o resultado calculado como a proporção de CBCs com diagnósticos diferentes entre a biópsia pré-operatória e a biópsia cirúrgica com relação ao número total de CBCs em análise (Roozeboom *et al.*, 2013). Com respeito aos discordantes, a distinção é feita nos casos em que a biópsia pré-cirúrgica detectou o componente mais invasivo ou agressivo do que a peça cirúrgica. Esses casos de discordância, estarão abaixo da diagonal principal das tabelas de contingência.
 - iii. *kappa* ajustado a prevalência e ao viés: trata-se do indicador PABAK (Byrt, Bishop, Carlin, 1993). O PABAK avalia a

concordância entre dois avaliadores (biópsias pré-cirúrgica e cirúrgica) para três variáveis nominais (superficial, nodular, agressivo) e a ajusta para considerar a prevalência e o viés entre os avaliadores quando há desigualdade na distribuição das categorias em análise. Esse índice servirá para apontar em que medida a distribuição afasta-se da concordância.

- iv. Probabilidades: estarão relacionadas à concordância e a discordâncias entre subtipos nas análises de biópsias pré-operatórias e as cirúrgicas, de acordo com o que se deseja analisar.
- b. Serão elaboradas matrizes de contingência entre biópsias pré-cirúrgicas e cirúrgicas para os subtipos de CBC. Calcular-se-ão indicadores como acurácia observada, taxas de concordância, PABAK e probabilidades para os seguintes casos:
 - i. Cabeça e pescoço
 - ii. Tronco
 - iii. Membros superiores
 - iv. Membros inferiores
 - v. Corpo inteiro (todas as regiões corporais acima)

Para todos os testes, valores de $p < 0,05$ serão considerados suficientes para rejeitar a hipótese nula e considerar o resultado significativo estatisticamente (Harrison, Drake, Ots, 2020).

Ao se concluir esta etapa, pretende-se ter atingido os objetivos específicos c) e d).

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HEG (ANEXO), com assinatura de termo de confidencialidade e dispensa de termo de consentimento livre e esclarecido, pois os dados foram acessados diretamente nos prontuários médicos eletrônicos (Tasy®), sem contato com os pacientes. Ressalte-se que nenhuma informação dos laudos foi repassada a terceiros envolvidos nessa pesquisa de modo que se pudesse identificar o paciente. O número do parecer

consubstanciado é 6.247.895, aprovado no dia 18 de julho de 2023, mas publicado na Plataforma Brasil no dia 18 de agosto de 2023. O acesso ao sistema Tasy® foi disponibilizado em outubro de 2023.

4 RESULTADOS

Nesta seção serão demonstrados os resultados de todas as etapas da pesquisa.

4.1 A POPULAÇÃO DO ESTUDO

A partir da aplicação dos métodos de coleta de laudos histopatológicos, foi possível identificar 1104 CBCs. Todos esses casos tinham disponibilidade do material histopatológico pelo serviço de patologia do HEG, seja na biópsia pré-cirúrgica e/ou na cirúrgica. Foram excluídos 540 CBCs da investigação devido à impossibilidade de comparação dos subtipos de CBC. No caso, uma das biópsias foi laudada com CBC, mas a outra sem CBC, como ausência de biópsia pré-cirúrgica (250), ausência de biópsia cirúrgica (78), fibrose dérmica (69), CEC (30), lesão benigna (41). Em 70 CBCs, uma das biópsias falhou na descrição do subtipo do CBC, apesar de a outra informar a descrição. Duas biópsias mostraram tumor de colisão na pré-cirúrgica (CEC + CBC), mas o laudo referiu apenas carcinoma em uma das biópsias (1) ou CBC sem descrição do subtipo (1). A Figura 6 apresenta a síntese dos processos de inclusão e exclusão.

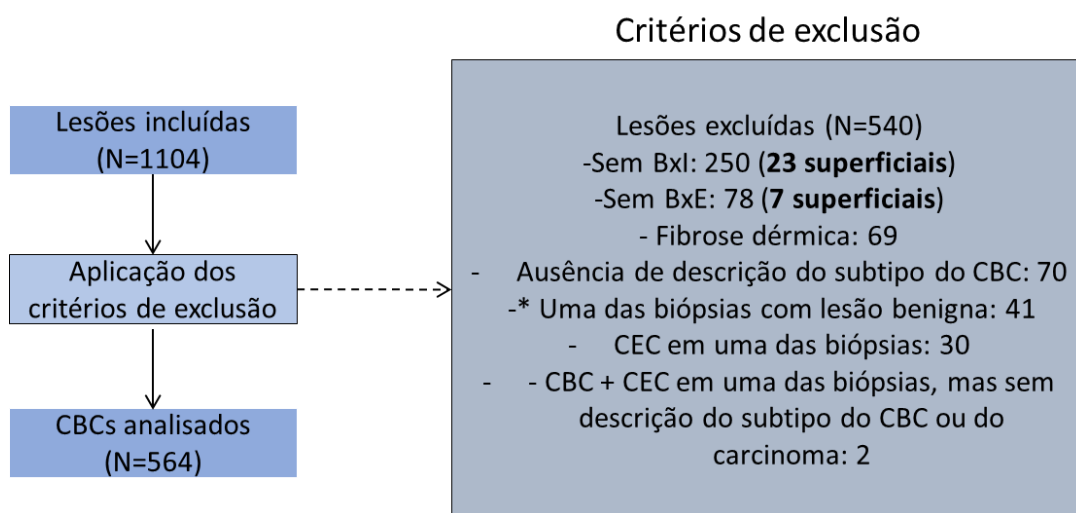


Figura 6 - Diagrama com os processos de inclusão e exclusão de registros

*Lesões benignas: queratose actínica, hiperplasia sebácea, queratose seborreica, lentigo solar).

Após as exclusões, cada caso de CBC com biópsia incisional e excisional foi considerado como uma unidade na análise e totalizaram 564 CBCs. A amostra do estudo é composta por 1128 laudos de CBC.

4.2 RESULTADO DA REVISÃO DOS DIAGNÓSTICOS

Foram revisados os laudos de 115 CBCs. Houve concordância entre laudos histopatológicos (originais e da revisão) em 98,3% (valor acima de 95%). Portanto, as análises foram aplicadas a todo o conjunto de laudos (N=564).

4.3 CARACTERÍSTICAS DOS CARCINOMAS BASOCELULARES

4.3.1 Pacientes

Analysaram-se 564 CBCs de 429 pacientes, que ocorreram em 200 mulheres (256 CBCs) e 229 homens (308 CBCs). Foram 339 pacientes que tiveram um CBC, 58 pacientes com dois CBCs, 22 pacientes que com três CBCs, sete pacientes com quatro CBCs, dois pacientes com cinco CBCs e um paciente com sete CBCs. A Tabela 4 ilustra os CBCs conforme a região corporal e sexo. Houve mais CBCs nos homens em relação às mulheres. Além disso, o predomínio de CBC é na região de cabeça e pescoço (79,4%), seguido pelo tronco (11,9%). Membros superiores e inferiores totalizaram 8,7% dos casos.

Tabela 4 - Frequências absolutas e relativas de CBCs de acordo com características dos pacientes (N=564)

Variável	Classe	Nº CBCs	Freq. (%)
Sexo	Masculino	308	54,6%
	Feminino	256	45,4%
Região corporal	cabeça e pescoço	448	79,4%
	tronco	67	11,9%
	MMSS	38	6,7%
	MMII	11	2,0%

Fonte: a autora (2024)

Os resultados obtidos para idade, dos 564 CBCs em homens e mulheres, não apresentaram distribuição normal. Logo, a mediana foi 68 [IIQ 58-77] anos, com mínimo de 30 anos e máximo 94 anos (teste de normalidade Shapiro-Wilk < 0,001).

4.3.2 Distribuição por subtipo mais invasivo ou agressivo e pela peça cirúrgica

Ao se considerar o componente mais invasivo ou agressivo presente em alguma biópsia como determinante do subtipo final dos 564 CBCs, a classe agressiva teve 47,7% (269), seguida por 49,8% (281) na classe nodular e 2,5% (14) na superficial.

Ao se considerar a peça cirúrgica como a classificação final do subtipo do CBC, a classe nodular teve 57,8% (326/564), seguida por 34,6% (195/564) na classe agressiva e 7,6% (43/564) na superficial. No caso de a peça cirúrgica ter dois subtipos, considerou-se o mais invasivo ou agressivo na sua classificação final. A Figura 7 ilustra a distribuição dos CBCs de acordo com a classificação final pela peça cirúrgica, separada por subtipo e por região corporal.

Quanto ao risco de recorrência, foram 52,1% (294/564) CBCs de baixo risco e 47,9% (270/564) CBCs de alto risco. Houve 19 CBCs recidivantes, sendo 17 em cabeça e pescoço e dois em MMSS. Desses, 13 eram de alto risco e 6 de baixo risco.

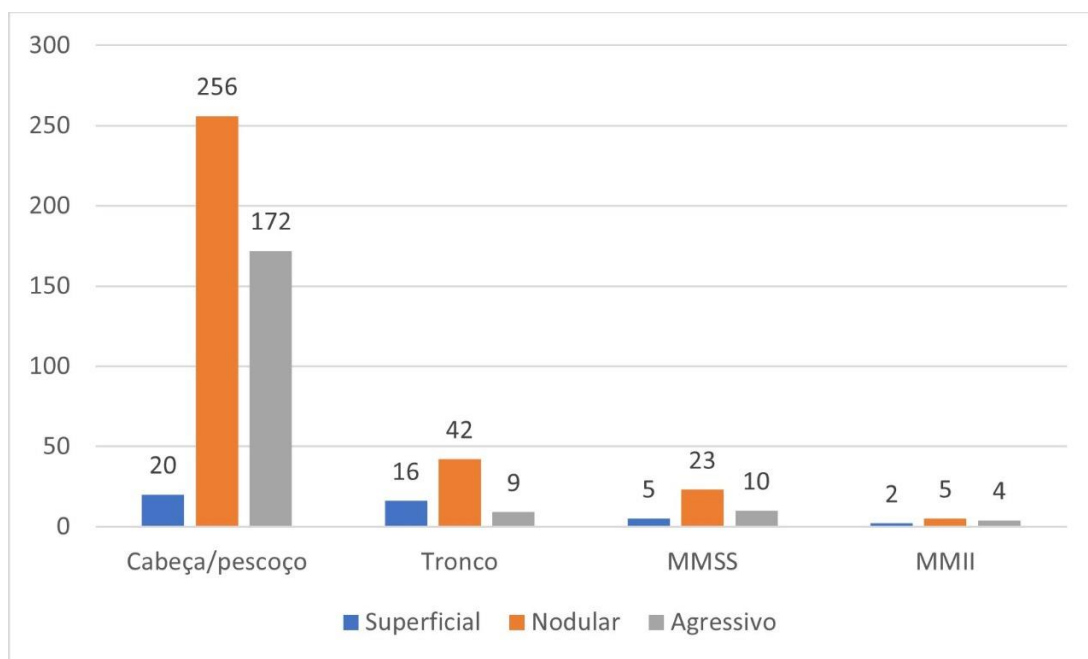


Figura 7 - Distribuição dos subtipos de CBC por região corporal, da maior para a menor frequência.

Fonte: a autora (2024).

4.3.3 Biópsias pré-cirúrgicas e cirúrgicas

As biópsias pré-cirúrgicas e cirúrgicas mostraram ordem semelhante quanto à frequência, com a maior para o grupo formado por subtipo “nodular”, seguida pelo “agressivo”, “misto de nodular associado a agressivo” e “superficial”, conforma mostra a Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição dos CBCs por subtipos nas biópsias (N=564)

Variável	Classe	Nº	Freq. (%)
Biópsia pré-cirúrgica	superficial	40	7,1
	nodular	369	65,4%
	agressivo	94	16,7%
	misto de superficial associado a nodular	8	1,4
	misto de superficial associado a agressivo	3	0,5
	misto de nodular associado a agressivo	50	8,9
Biópsia cirúrgica	superficial	43	7,6
	nodular	318	56,4
	agressivo	145	25,7
	misto de superficial associado a nodular	8	1,4
	misto de superficial associado a agressivo	3	0,5
	misto de nodular associado a agressivo	47	8,4

Fonte: autora (2024).

4.3.4 Subtipos mistos

Foram 48,6% (274/564) CBCs mistos (nesse caso, são excluídos os 290 CBCs com subtipo único e coincidentes em ambas as biópsias – 14 sCBC, 236 CBC nodulares e 40 agressivos). Desses mistos, houve 12 CBCs com dois subtipos identificados tanto na biópsia incisional quanto na excisional (classes “superficial e nodular”, “superficial e agressivo” e “nodular e agressivo”), conforme mostra a Tabela 6. Desses, houve 11 casos de coincidência de laudos. Em 52,2% (143/274) dos casos mistos, a biópsia incisional não identificou o subtipo mais invasivo ou agressivo do CBC. A Tabela 6 mostra que a classe nodular foi responsável pela maior parte das não detecções no componente mais agressivo do CBC. Houve 227 (de 274) casos de CBC mistos com subtipo agressivo, seja na biópsia incisional ou na cirúrgica, correspondendo a 82,8%. Isso implica que, dos casos analisados, os CBCs mistos

apresentam mais componente agressivo. Quanto aos sCBCs, a proporção de mistos foi 83,5% (71/85).

Tabela 6 - Distribuição de CBCs mistos; biópsia pré-cirúrgica vs. cirúrgica

Pré-cirúrgica	Cirúrgica	Subtipo mais agressivo não detectado à pré-cirúrgica
Superficial (26)	Nodular (19) Agressivo (4) Superficial + nodular (2) Nodular + agressivo (1)	26/26 (100%)
Superficial + nodular (8)	Superficial (1) Nodular (3) Superficial + nodular (1) Superficial + agressivo (1) Nodular + agressivo (2)	3/8 (37,5%)
Superficial + agressivo (3)	Superficial (1) Nodular (2)	0/3 (0%)
Nodular (135)	Superficial (17) Agressivo (86) Superficial + nodular (4) Superficial + agressivo (1) Nodular + agressivo (27)	114/135 (84,4%)
Nodular + agressivo (49)	Superficial (2) Nodular (22) Agressivo (15) Nodular + Agressivo (10)	0/49 (0%)
Agressivo (53)	Superficial (8) Nodular (36) Superficial + nodular (1) Superficial + agressivo (1) Nodular + agressivo (7)	0/53 (0%)
Total (274)		143/274 = 52,2%

Fonte: autora (2024).

4.4 IDADE PARA CADA SUBTIPO DE CBC EM RELAÇÃO AO SEXO

A Tabela 7 mostra as medianas de idade distribuídas por subtipo de CBC para homens e mulheres, com o subtipo final de acordo com o componente mais invasivo ou agressivo da biópsia operatória. O teste de Shapiro-Wilk foi realizado e o subtipo

nodular ($p < 0,001$) e agressivo ($p = 0,031$) não tiveram distribuição normal, motivo pelo qual utilizou-se a mediana e teste não paramétrico, conforme a Figura 8. O p-valor para a classe superficial foi 0,146. Pode-se observar que as curvas diferem em formato.

Tabela 7 - Idades por sexo e por subtipo à biópsia cirúrgica (N=564)

Sexo	Subtipo de CBC		
	superficial mediana (IIQ)	nodular mediana (IIQ)	agressivo mediana (IIQ)
feminino	54,5 (21,25) *	65,5 (20)	70 (18,25) *
	20	148	88
masculino	64 (24)	70 (16)	66 (19)
	23	179	106
Total	43	327	194

Nota: * Dunn com p-valor = 0,01. Fonte: a autora (2024)

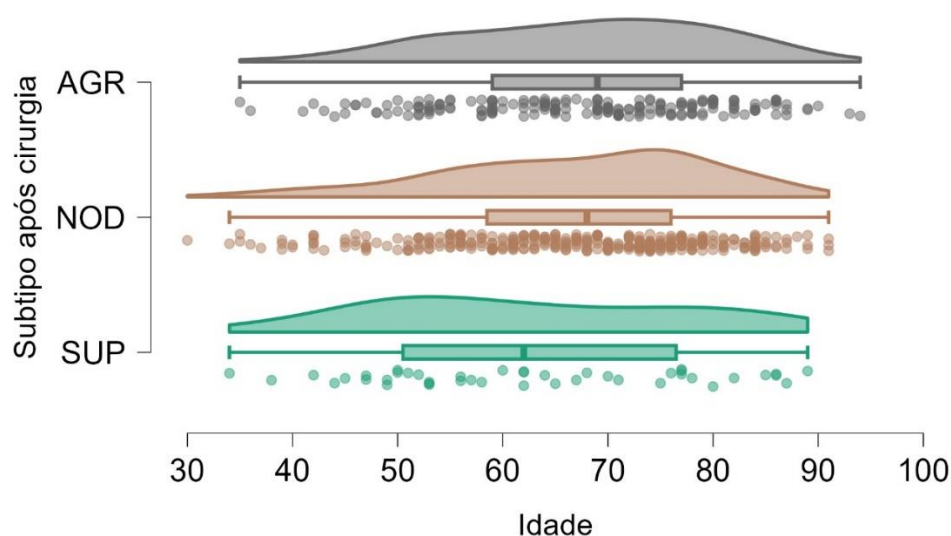


Figura 8 - Distribuição de dados para subtipos vs. idade.

Fonte: a autora (2024)

A comparação entre os três subtipos foi realizada pelo teste Kruskal-Wallis. O p-valor encontrado foi 0,021 com $\eta^2 = 0,023$. Ou seja, identificou-se diferença estatística com efeito de tamanho muito baixo para mulheres. O teste *a posteriori* empregado foi o Dunn, que apontou que mulheres tiveram diferença estatística significativa entre os subtipos “agressivo” e “superficial” (p-valor = 0,01). O resultado indica que nos laudos investigados neste trabalho, mulheres com subtipo agressivo

na cirurgia excisional tenderam a ter idade um pouco mais avançada (dentro da faixa indicada pela estatística) do que aquelas com o subtipo superficial. Apesar do η^2 não indicar efeito do tamanho nessa estatística, considera-se tal constatação com cuidado, pois o grupo superficial consiste em 7,8% de CBCs em comparação aos outros subtipos no grupo das mulheres.

Homens não tiveram diferença estatística significativa na comparação de subtipo por idade.

Se considerarmos o subtipo final do CBC pelo subtipo mais invasivo ou agressivo (e não a peça cirúrgica) na comparação entre biópsias, não houve diferença estatística significativa entre subtipos para homens (teste de Kruskal-Wallis p-valor = 0,602) e mulheres (teste de Kruskal-Wallis p-valor = 0,059).

4.5 CARACTERÍSTICAS DOS CBCS SUPERFICIAIS

4.5.1 Idade por região corporal e sexo

A Tabela 8 mostra a distribuição dos CBCs puros e mistos de acordo com local corporal e sexo. A ordem de ocorrência do subtipo superficial foi desconsiderada. Observa-se 14 sCBC cujas biópsias são coincidentes com subtipo Superficial.

Quanto ao sCBC, a maioria esteve associada a outro subtipo e foram 83,5% (71/85) de sCBC mistos, com 52,9% (45/85) na região de cabeça e pescoço. Tronco teve 12,6% (15/85) e membros foram 12,9% (11/85).

Tabela 8 - Distribuição dos sCBC puros e mistos (N=85)

		Subtipo de CBC			
		superficial		superficial + não-superficial	
Região corporal	sexo	N	sCBC	N	sCBC + associações
cabeça e pescoço	M	1	4	20	45
	F	3		25	
tronco	M	4	5	10	15
	F	1		5	
MMSS	M	3	5	6	8
	F	2		2	
MMII	M	0	0	0	3
	F	0		3	
TOTAL		14		71	

Nota: F – feminino; M – masculino. Fonte: a autora (2024).

Realizou-se um teste para identificar associações entre homens e mulheres por região corporal para analisar se havia alguma diferença não explicada pelo acaso entre as categorias nominais. Para tanto, porém, foi necessário remover MMII da tabela comparativa devido à existência de uma linha inteira com valores nulos para o sexo masculino, o que inviabilizava a aplicação do teste Qui-quadrado. A Tabela 9 mostra a nova distribuição.

Tabela 9 - Distribuição de ocorrências de CBC por local e categoria de associação com sCBC (sem MMII) (N=68)

Sexo	Região corporal	Associação com superficial		Total
		nodular	agressivo	
masculino	cabeça e pescoço	11	9	20
	tronco	9	1	10
	MMSS	5	1	6
	Subtotal	25	11	36
feminino	cabeça e pescoço	16	9	25
	tronco	3	2	5
	MMSS	1	1	2
	Subtotal	20	12	32
total	cabeça e pescoço	27	18	45
	tronco	12	3	15
	MMSS	6	2	8
	Total	45	23	68

Fonte: a autora (2024)

Os resultados do Qui-quadrado foram $p=0,105$, $p=0,918$ e $p=0,313$ para homens, mulheres e ambos os sexos. Os resultados sugerem que, no grupo masculino, há uma associação um pouco mais forte entre as variáveis nominais analisadas do que no grupo feminino, mas não estatisticamente significativa. No geral, as associações para ambos os grupos e no total são relativamente fracas, como indicado pelos valores de V de Cramer 0,354; 0,073 e 0,185, respectivamente, para homens, mulheres e ambos os sexos.

4.5.2 sCBC com ou sem associações por sexo x idade

A Tabela 10 mostra a distribuição de sCBC com ou sem associações a outros subtipos de CBC por idade e sexo.

A comparação de médias de idade dos indivíduos entre esses grupos não mostrou diferença estatística significativa entre as classes ($p=0,155$; ANOVA). A comparação com homens e mulheres sugere uma diferença, mas não foi estatisticamente significativa (homens: $p=0,07$; mulheres: $p=0,0803$).

Tabela 10 - Distribuição do sCBC e associações por sexo e idade

		Idade		
		superficial	superficial + nodular	superficial + agressivo
Total		14	46	25
	Homens	8	25	11
	Mulheres	6	21	14
Idades				
Homens	Média	67,75	61,0	71,7
	Mediana	69,5	62	74
	Faixa	47-86	35-83	47-89
	IIQ	21	23	18
	valor-p	0,437	0,69	0,715
Mulheres	Média	61,7	60,7	64,2
	Mediana	59	59	68
	Faixa	51-78	34-89	38-87
	IIQ	15,75	26	21
	valor-p	0,430	0,429	0,793

Valor-p para teste Shapiro-Wilk. Fonte: a autora (2024).

4.6 CONCORDÂNCIAS E DISCORDÂNCIAS ENTRE BIÓPSIAS

4.6.1 Por subtipo de CBC

4.6.1.1 Corpo inteiro

A Tabela 11 mostra que a acurácia observada entre a biópsia incisional e a excisional foi de 58,7% (331/564). A proporção de casos em que a biópsia pré-cirúrgica não detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo em relação à excisão foi de 25,4% (143/564). A biópsia detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo em relação à excisão em 16,0% (90/564) dos casos. Em 74,6% dos casos, a biópsia

incisional acertou o subtipo OU identificou o subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. O PABAK encontrado foi de 0,38.

A probabilidade de a biópsia cirúrgica encontrar um subtipo não superficial, dado que a pré-operatória foi superficial é 65%. Essa foi a maior probabilidade em relação às outras classes.

Tabela 11 - Diagnóstico histológico do subtipo mais invasivo ou agressivo do CBC da biópsia pré-cirúrgica comparada com a biópsia cirúrgica (corpo inteiro).

Pré-cirúrgica	Cirúrgica			Total	Concordância	Discordância
	superficial	nodular	agressivo			
Superficial	14	21	5	40	35,0% (14/40)	65,0%
Nodular	18	244	117	379	64,4% (244/379)	35,6%
Agressivo	11	61	73	145	50,3% (73/145)	49,7%
Total	43	326	195	564	Acurácia: 58,7% PABAK: 0,38	

Nota: cinza: concordâncias; vermelho: não detecções de subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. Fonte: a autora (2024).

O CBC basoescamoso (ou metatípico) ocorreu em 7 casos de CBCs. A exclusão desse subtipo afeta pouco a acurácia observada e o PABAK e ele foi considerado na análise.

4.6.1.2 Cabeça e pescoço

A Tabela 12 mostra que a acurácia observada entre a biópsia pré-cirúrgica e a cirúrgica foi de 59,2% na região de cabeça e pescoço. A proporção de casos em que a pré-cirúrgica não detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo em relação à cirúrgica foi de 27,0% (121/448). A biópsia pré-cirúrgica detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo em 13,8% (62/448) dos casos. Em 73,0% dos casos, a pré-cirúrgica acertou o subtipo OU identificou o subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. O PABAK encontrado foi de 0,39.

A probabilidade de a biópsia cirúrgica encontrar um subtipo não superficial, dado que a pré-cirúrgica foi superficial é 80,0%. Essa foi a maior probabilidade em relação às outras classes (agressivo 45,8% e nodular 36,5%).

Tabela 12 - Diagnóstico histológico do subtipo mais invasivo ou agressivo do CBC da biópsia pré-cirúrgica comparada com a biópsia cirúrgica (cabeça e pescoço).

Pré-cirúrgica	Cirúrgica			Total	Concordância	Discordância
	superficial	nodular	agressivo			
superficial	4	13	3	20	20,0% (4/20)	80,0%
nodular	8	197	105	310	63,5% (197/310)	36,5%
agressivo	8	46	64	118	54,2% (64/118)	45,8%
Total	20	256	172	448	Acurácia: 59,2% PABAK: 0,39	

Nota: cinza: concordâncias; vermelho: não detecções de subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. Fonte: a autora (2024).

4.6.1.3 Tronco

A Tabela 13 mostra que a acurácia observada entre a biópsia pré-cirúrgica e a cirúrgica foi de 61,2% no tronco. A proporção de casos em que a biópsia pré-operatória não detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo foi de 11,9% (8/67). Ela detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo em relação à cirúrgica em 26,5% (18/68) dos casos. Em 88,1% dos casos, a pré-cirúrgica acertou o subtipo OU identificou o subtipo mais agressivo antes da cirurgia. O PABAK encontrado foi de 0,42.

A probabilidade de a biópsia cirúrgica encontrar um subtipo não superficial, dado que a pré-cirúrgica foi superficial é 37,5%.

Tabela 13 - Diagnóstico histológico do subtipo mais invasivo ou agressivo do CBC da biópsia pré-cirúrgica comparada com a biópsia cirúrgica (tronco).

Pré-cirúrgica	Cirúrgica			Total	Concordância	Discordância
	superficial	nodular	agressivo			
superficial	5	3	0	8	62,5% (5/8)	37,5%
nodular	9	32	5	46	69,6% (32/46)	30,4%
agressivo	2	7	4	13	30,8% (4/13)	69,2%
Total	16	42	9	67	Acurácia: 61,2% PABAK: 0,42	

Nota: cinza: concordâncias; vermelho: não detecções de subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. Fonte: a autora (2024).

4.6.1.4 Membros

A Tabela 14 mostra que a acurácia observada entre as biópsias pré-cirúrgica e cirúrgica foi de 51,0% nos membros. A proporção de casos em que a pré-cirúrgica não detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo foi de 28,6% (14/49). Ela detectou o

subtipo mais invasivo ou agressivo em relação à cirúrgica em 20,4% (10/49) dos casos. Em 71,4% dos casos, a biópsia pré-cirúrgica acertou o subtipo OU identificou o mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. O PABAK encontrado foi de 0,27.

A probabilidade de a biópsia cirúrgica encontrar um subtipo não superficial, dado que a pré-cirúrgica foi superficial é 58,3%.

Tabela 14 - Diagnóstico histológico do subtipo mais invasivo ou agressivo do CBC da biópsia pré-cirúrgica comparada com a biópsia cirúrgica (membros).

Pré-cirúrgica	Cirúrgica			Total	Concordância	Discordância
	superficial	nodular	agressivo			
superficial	5	5	2	12	41,7% (5/12)	58,3%
nodular	1	15	7	23	65,2% (15/23)	34,8%
agressivo	1	8	5	14	35,7% (5/14)	64,3%
Total	7	28	14	49	Acurácia: 51,0% PABAK: 0,27	

Nota: cinza: concordâncias; vermelho: não detecções de subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. Fonte: a autora (2024).

4.6.1.5 Desconsiderando as classes mistas (corpo inteiro)

A Tabela 15 mostra que a acurácia observada entre a biópsias pré-cirúrgica e cirúrgica foi de 63,0%. A proporção de casos em que a pré-cirúrgica não detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo foi de 23,7% (109/460). A biópsia pré-cirúrgica detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo em relação à cirúrgica 13,3% (61/460) dos casos. Em 76,3% dos casos, a biópsia pré-cirúrgica acertou o subtipo OU identificou o subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. O PABAK encontrado foi de 0,45.

Tabela 15 - Diagnóstico histológico dos subtipos únicos em comparação entre biópsias pré-cirúrgica e cirúrgica (corpo inteiro).

Pré-cirúrgica	Cirúrgica			Total	Percentual de concordância
	superficial	nodular	agressivo		
superficial	14	19	4	37	37,8% (14/37)
nodular	17	236	86	339	69,6% (236/339)
agressivo	8	36	40	84	47,6% (40/84)
Total	39	291	130	460	Acurácia: 63,0% (290/460) PABAK: 0,45

Nota: cinza: concordâncias; vermelho: não detecções de subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. Fonte: a autora (2024).

4.6.2 Para classes mistas

Apesar de ser possível realizar uma análise semelhante às apresentadas no item anterior, as classes mistas podem apresentar melhor distribuição dos dados. Tais dados, porém, não são encontrados na literatura. Assim, devido ao viés de seleção, muitos autores podem preferir não apresentar resultados de concordância para as classes. De todo modo, calculou-se as taxas de concordância (acurácia observada e PABAK) para essas classes e os resultados, embora não interessantes para as comparações pretendidas nesta dissertação, e estão divulgadas no Apêndice.

5 DISCUSSÃO

Na análise de todas as biópsias pré-operatórias com laudo de sCBC, houve divergência com o laudo cirúrgico em 65,0%. Ou seja, a probabilidade de não se detectar o componente mais invasivo ou agressivo quando se obteve laudo de sCBC antes da cirurgia ocorreu em cerca de três a cada cinco casos. Esse dado corresponde a 4,6% (26/564) de todos os tumores do trabalho, percentual próximo a 4,3% (3/69) de Messina, Valente e Castro (2006), 5,5% (4/73) de Mosterd *et al.* (2011) e 5,8% (29/500) de Wolberink *et al.* (2013). A investigação de Roozeboom *et al.* (2013) teve apenas 1,6% (4/243) de discordância entre sCBC diagnosticado por biópsia pré-operatória e a cirúrgica, valor menor devido ao fato de os sCBCs que foram operados serem somente aqueles que se tinha dúvida quanto ao componente superficial mostrado na incisão.

O sCBC pode ter outros subtipos associados não detectados antes da cirurgia (El Sharouni, van Diest, Blokx, 2022; Nguyen *et al.*, 2017; Pyne *et al.*, 2017; van Delft *et al.*, 2020; van Delft *et al.*, 2019) e, eventualmente, não responder a tratamentos tópicos se houver associações (Hoogedoorn *et al.*, 2017; van Delft *et al.*, 2019). Um trabalho com cirurgia micrográfica de Mohs avaliou que o sCBC tende a ter mais estágios cirúrgicos e complicações, inclusive recorrência (Takata Pontes *et al.*, 2015).

5.1 LOCALIZAÇÃO

Existe evidência de que a localização anatômica é um preditor independente do subtipo histológico e, nesse aspecto, é importante saber onde essas diferenças ocorrem (Betti *et al.*, 2010).

Entre todas as regiões avaliadas, o segmento cabeça e pescoço apresentou 80,0% de discordância entre a peça pré-operatória com laudo de sCBC e a peça cirúrgica. Ou seja, dado laudo de sCBC na biópsia pré-cirúrgica, a probabilidade da não detecção do subtipo mais invasivo ou agressivo na cirurgia foi cerca de quatro a cada cinco casos, o que mostra que o CBC tende a ter outros subtipos associados ao superficial nessa região, o que está de acordo com a literatura (Betti *et al.*, 2010; El Sharouni, van Diest, Blokx, 2022; Mina, Picariello, Fewkes, 2013; Petersen *et al.*, 2020; Pyne *et al.*, 2017; Sun *et al.*, 2015; van Delft *et al.*, 2019). Sun *et al.* (2015) divulgaram probabilidades semelhantes aos resultados deste trabalho, com 73% de

discordância entre biópsia pré-operatória com laudo de sCBC e a peça cirúrgica com outro subtipo (27% de ser apenas superficial), porém para área periocular.

Um estudo mostrou que, quando houve laudo de sCBC por biópsia pré-operatória e indicou-se tratamento não cirúrgico, as recorrências aconteceram mais em cabeça e pescoço do que no restante do corpo (van Delft *et al.*, 2019). Nessa região, a prevalência do sCBC é menor (Betti *et al.*, 2010; Souza *et al.*, 2011) e ele ocorre mais associado aos subtipos nodular e infiltrativo (Betti *et al.*, 2010). Portanto, observa-se que o tratamento não-cirúrgico nessa região pode ser problemático e, por isso requer mais correlação anatomoclínica.

O tronco foi a região corporal que menos mostrou essa discordância (cerca de 37,5%), com mais probabilidade de a peça pré-operatória com laudo de sCBC ser coincidente com a peça cirúrgica. Quando houve sCBC misto, detectou-se o componente mais invasivo ou agressivo mais vezes antes da cirurgia. Proporcionalmente, o tronco teve mais sCBC puro em relação a cabeça e pescoço (5/67 vs 4/448). Isso mostra a tendência de o tronco ter mais sCBC puro em comparação a cabeça e pescoço (Betti *et al.*, 2010; Mina, Picariello, Fewkes, 2013; Pyne *et al.*, 2017; Souza *et al.*, 2011; van Delft *et al.*, 2019). Nessa região corporal, o trabalho de van Delft *et al.* (2019) mostrou recorrência de CBC em três meses em cerca de 42% (26/62) e tardiamente em 22,1% (17/77), quando o *punch* mostrou sCBC e, na verdade, não havia apenas esse subtipo. Essa taxa de recorrência foi menor em relação a cabeça e pescoço.

Quanto aos membros (MMSS e MMII), houve a menor quantidade de CBCs (49) e a menor acurácia observada (51,0%) em comparação às regiões de cabeça e pescoço e tronco, assim como o PABAK (0,27). A probabilidade do sCBC discordar da excisão ocorreu em 58,3%. Quando se compara essa região com cabeça e pescoço, o sCBC puro pode ocorrer mais vezes proporcionalmente (Pyne *et al.*, 2017) e as falhas de tratamento não cirúrgico ocorrem menos também (van Delft *et al.*, 2019). A probabilidade de o CBC nodular à biópsia discordar da excisão foi a menor (34,8%). Essa região, entretanto, foi a que apresentou a menor quantidade de CBCs na amostra, de modo que o ideal seria investigar um número maior de CBCs para melhor análise.

5.2 ESCOLHA DO LOCAL DA LESÃO PARA BIÓPSIA

Parte das discordâncias entre biópsias neste trabalho, possivelmente, são falhas de diagnóstico na biópsia pré-cirúrgica que não apresentou subtipo mais invasivo ou agressivo. O local do CBC biopsiado, que não foi estudado neste trabalho e nos outros, pode ser uma das explicações para as divergências (Cerci, Kubo, Werner, 2020; Haws *et al.*, 2012; Mosterd *et al.*, 2011; Russell, Carrington, Smoller, 1999; Wolberink *et al.*, 2013). Alguns autores indicaram que a biópsia pré-cirúrgica foi feita na parte mais espessa ou nodular do tumor (Roozeboom *et al.*, 2013), na área perolada ou na borda tumoral (Messina, Valente, Castro, 2006) ou apenas da mais espessa (Kamyab-Hesari *et al.*, 2014). A escolha do local da retirada da amostra também depende da experiência do médico que a executa (Christensen *et al.*, 2016; Kadouch *et al.*, 2016).

Uma amostra superficial de tumor pode não detectar o componente agressivo ou mais invasivo quando o CBC é misto (Crowson, 2006; Haws *et al.*, 2012; McKay *et al.*, 2013). A maioria dos trabalhos estudados usou *punch* (Kamyab-Hesari *et al.*, 2014; Messina, Valente, Castro, 2006; Mosterd *et al.*, 2011; Roozeboom *et al.*, 2013; Wolberink *et al.*, 2013), que pode ir mais profundo no tecido. Russell, Carrington e Smoller (1999) e Haws *et al.* (2012) usaram *punch* e *shave*; Sun *et al.* (2015) usaram *punch*, *shave* e incisão. O uso do *punch* ou *shave* para biópsia também se mostra divergente na literatura, quando há trabalhos que não indicam diferença significativa entre essas duas técnicas (Russell, Carrington, Smoller, 1999).

Neste trabalho, observou-se que mais da metade dos CBCs têm mais de um subtipo, ou seja, eles são mistos. A proporção deles foi 48,6% (274/564), dentro da faixa encontrada em trabalhos semelhantes (26,0% a 74,1%) (Crowson, 2006; Haws *et al.*, 2012; Kamyab-Hesari *et al.*, 2014; Mosterd *et al.*, 2011; Roozeboom *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2015; Wolberink *et al.*, 2013). Roozeboom *et al.* (2013), que obtiveram 60,9% de acurácia observada, foram os que mais tiveram CBCs mistos (74,1%). Haws *et al.* (2012) tiveram a acurácia observada mais alta (82%) e 54% de CBCs mistos (125/232). Wolberink *et al.* (2013) obtiveram 69% de acurácia observada, com 37% de casos mistos pela histopatologia, e Mosterd *et al.* (2011) tiveram acurácia observada de 67,1% e 32,9% de mistos. Neste trabalho, para o sCBC, a proporção de mistos (83,5%; 71/85) foi maior que o geral. Ou seja, os mistos são responsáveis

em parte pelas variações de discordâncias e acurácia observada entre biópsias, mas eles sozinhos não as explicam.

5.3 ACURÁCIAS OBSERVADAS

A acurácia observada entre biópsia pré-cirúrgica e a excisão dos CBCs foi de 58,7%, valor um pouco mais baixo, mas dentro dos valores encontrados na literatura (54,0% a 82,0%) (Haws *et al.*, 2012; Kamyab-Hesari *et al.*, 2014; Messina, Valente, Castro, 2006; Mosterd *et al.*, 2011; Roozeboom *et al.*, 2013; Russell, Carrington, Smoller, 1999; Sun *et al.*, 2015; Welsch *et al.*, 2012; Wolberink *et al.*, 2013), com a biópsia pré-cirúrgica feita com *punch*, *shave*, incisão e a biópsia operatória feita por cirurgia convencional.

Na avaliação por regiões corporais, a acurácia observada entre biópsias de cabeça e pescoço foi 59,2%, valor próximo à acurácia observada de todos os CBCs analisados em conjunto. Isso ocorreu porque essa região concentrou cerca de 79,4% de CBCs, o que já era esperado, pois mais CBCs ocorrem nessa região (Betti *et al.*, 2010; Messina, Valente, Castro, 2006; Pyne *et al.*, 2017; Souza *et al.*, 2011; Thomson *et al.*, 2020; Welsch *et al.*, 2012). O subtipo mais comum da região foi o nodular, o que se apresenta de acordo com a literatura (Arits *et al.*, 2011; Cameron *et al.*, 2019a; Souza *et al.*, 2011; Wilson *et al.*, 2022) seguido pelo agressivo. O superficial foi o menos comum da região e, geralmente apareceu associado a outros subtipos.

No tronco, ocorreram 11,8% (68/574) dos CBCs, o segundo local mais comum (Raasch, Buettner, Garbe, 2006; Souza *et al.*, 2011; Welsch *et al.*, 2012). A exatidão entre biópsias foi 61,2% (41/67), a maior em comparação a todas as regiões analisadas, e o PABAK foi 0,42, também o maior. A maior concordância ocorreu no grupo de biópsias com laudo nodular (32/67), o que também se apresentou em maior quantidade em relação ao superficial sem associações (5/67). Essa diferença ocorreu diferentemente da literatura, que apresenta o superficial como mais comum nessa região (Arits *et al.*, 2011; Cameron *et al.*, 2019a; Pyne *et al.*, 2017; Souza *et al.*, 2011). Neste trabalho, pode-se afirmar que o sCBC está mais associado a outros subtipos do que ele como subtipo puro, e que se detecta o mais invasivo ou agressivo nas biópsias pré-operatórias antes da cirurgia quando há sCBC no tumor. Ainda, quando se detecta o componente superficial, a discordância com a biópsia operatória é menor (37,5%).

Mas, mais importante que a acurácia observada é detectar o componente mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia (Cerci, Kubo, Werner, 2020; Haws *et al.*, 2012; Mosterd *et al.*, 2011; Wolberink *et al.*, 2013). Este trabalho detectou o mais invasivo, ou agressivo ou acertou o subtipo em 74,6% dos CBCs, dentro da faixa levantada na literatura consultada (entre 45% e 88,6%) (Kamyab-Hesari *et al.*, 2014; Roozeboom *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2015; Wolberink *et al.*, 2013). Ou seja, em cerca de três a cada quatro casos o componente mais invasivo ou agressivo pode ser detectado pela biópsia pré-operatória. Para os sCBCs com associações, a biópsia detectou o mais invasivo ou agressivo em 42,0% (29,69) antes da cirurgia e, quando detectou o sCBC, houve alta discordância com a peça cirúrgica após.

5.4 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

A literatura apresenta trabalhos em que, quando a biópsia acusou a presença de dois ou mais subtipos, houve laudos pelo subtipo predominante em tamanho (Russell, Carrington, Smoller, 1999), pelo mais invasivo ou agressivo (Haws *et al.*, 2012; Kamyab-Hesari *et al.*, 2014; Mosterd *et al.*, 2011; Roozeboom *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2015; Wolberink *et al.*, 2013), ou houve classificação de todos os subtipos, mas o subtipo predominante em tamanho (>50%) foi quem determinou o laudo final na avaliação de risco de recorrência (Messina, Valente, Castro, 2006; Welsch *et al.*, 2012). Como as taxas de divergência nesses trabalhos não foram consensuais, considera-se que a classificação histopatológica também tenha impactado nas discordâncias entre biópsias encontradas nesta dissertação, onde a presença de um subtipo foi considerada, mesmo que pequeno e associado a outro.

Este trabalho teve quatro subtipos que compuseram a classe “agressivo”. Alguns trabalhos não incluíram o basoescamoso (Kamyab-Hesari *et al.*, 2014; Wolberink *et al.*, 2013), ou o incluíram associado a algum subtipo (Messina, Valente, Castro, 2006). Russell, Carrington e Smoller (1999) consideraram apenas o infiltrativo para compor o grupo agressivo. O basoescamoso é motivo de divergências na literatura. Há quem o considere como sinônimo de metatípico e quem o considere como um CEC (Nedved *et al.*, 2014).

Quando se usa a mesma classificação histopatológica, ainda assim pode haver diferenças de laudos entre patologistas (diferenças interobservador) (Nedved *et al.*, 2014; Roozeboom *et al.*, 2013). No caso deste trabalho, houve pouca diferença

interobservador, visto que as concordâncias entre os laudos histopatológicos originais e as revisões foram acima de 95%.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Nem todos os trabalhos apresentaram indicadores que permitem fazer análise sobre a confiabilidade interavaliadores. Somente três estudos analisados nesta dissertação mencionam o indicador *kappa* em suas investigações, que mede a confiabilidade interavaliadores e foi proposto para a análise de escalas com duas categorias (Cohen, 1960). Para mais de duas categorias, pode-se utilizar o *kappa* ponderado (Brenner, Kliebsch, 1996).

De todo modo, o indicador *kappa* possui paradoxos que possibilitam que o seu valor mascare efeitos de viés e prevalência na distribuição dos dados, por exemplo, dos diferentes subtipos de CBC entre biópsias em comparação (Byrt, Bishop, Carlin, 1993). Messina, Valente e Castro (2006) obtiveram um valor de *kappa* de 0,42 no pareamento entre biópsia e peça cirúrgica. Cerci, Kubo e Werner (2020) obtiveram um *kappa* de 0,61 na concordância relativa à agressividade, na releitura de lâminas. Nedved *et al.* (2014) obtiveram um *kappa* de Fleiss calculado para vários subtipos e o melhor valor foi na classificação do subtipo superficial e fibroepitelial (0,60-0,80) e para duas classes (agressivo e não agressivo; *kappa* 0,699). Portanto, este trabalho fez a avaliação estatística apresentando um índice *kappa*, mas um tipo que busca ajustar o indicador devido a possíveis vieses e prevalência, o PABAK (Byrt, Bishop, Carlin, 1993).

Outro fator a impactar o resultado das discordâncias entre biópsias ocorre na distribuição dos dados, que além de alterar a acurácia observada, afeta os índices estatísticos como *kappa*, PABAK e probabilidades. A quantidade de classes que compõe a análise estatística também afeta esses índices (Brenner, Kliebsch, 1996). Por exemplo, quanto menos subtipos considerados na análise, maior a concordância, melhor o ajuste das distribuições e melhor o *kappa* (Kamyab-Hesari *et al.*, 2014; Messina, Valente, Castro, 2006). Um exemplo são as acurácias observadas neste trabalho após a exclusão de classes com subtipos mistos na mesma biópsia (superficial + nodular, superficial + agressivo, nodular + agressivo), que foi 62,0% (261/421). Porém, a exclusão dessas classes gera um viés de seleção e afasta-se da

realidade dos dados, apesar da concordância aumentar e a distribuição dos dados mostrar-se mais equilibrada (aumento do PABAK).

5.6 PERFIL DO HEG

O presente estudo reflete a prática clínica diária e avaliou laudos que ocorreram antes de a pesquisa ser concebida, tanto de CBCs primários, quanto de recidivantes (19 casos, sendo 13 agressivos). O HEG também recebe casos oncológicos mais complexos. Dos CBCs incluídos neste trabalho, houve 31 casos de CBCs graves. Esses casos foram exenteração de órbita, de partes ósseas da face, além de exérese de parte muscular, sem a óssea, que manteve margens profundas comprometidas. Mas, também há pacientes que são atendidos no HEG por outro câncer (que não de pele) e são avaliados pela equipe da pele, que diagnosticam câncer de pele não-melanoma e melanoma, ou seja, não são casos graves de câncer de pele.

5.7 PESQUISA SIMILAR AO PRESENTE TRABALHO

O trabalho de Roozeboom *et al.* (2013) aproxima-se deste por ter acurácia observada um pouco acima do nosso trabalho (60,9% vs. 58,7%), critério de classificação do subtipo de CBC pelo mais invasivo ou agressivo, laudos feitos por diferentes patologistas antes do contexto de cada pesquisa. Eles não calcularam um índice Kappa. Por isso, calculou-se o PABAK do trabalho deles com todos os dados e foi 0,41, pouco acima do nosso (0,38).

5.8 CONFIRMAÇÃO DA HIPÓTESE

Com o cálculo dessas probabilidades, a hipótese de que há alta divergência entre a biópsia pré-operatória com laudo de sCBC e a peça cirúrgica, principalmente em cabeça e pescoço, pode ser confirmada com os resultados obtidos. Mas, todos os resultados de PABAK neste trabalho indicam que deve ter correlação anatomoclínica para a melhor conduta terapêutica. E concorda-se com a alegação de que, na prática, a decisão terapêutica não deve ser baseada apenas no resultado de biópsia (Pyne *et al.*, 2017).

5.9 OUTRAS HIPÓTESES PARA DIVERGÊNCIAS ENTRE BIÓPSIAS

Outra explicação para divergências entre laudos histopatológicos, e que não foi estudada neste trabalho, é a não detecção dos subtipos mais invasivos ou agressivos do CBC durante as secções da biópsia (feita por cirurgia convencional) para preparo das lâminas. O aumento do número de secções pode detectar mais subtipos associados na mesma biópsia (El Sharouni, van Diest, Blokx, 2022; Mosterd *et al.*, 2011; Nguyen *et al.*, 2017; van Delft *et al.*, 2020). El Sharouni, van Diest e Blokx (2022) concluíram que mais secções nas biópsias incisionais devem ser feitas quando ela mostrar sCBC em cabeça e pescoço, pois sugere que nesse local o CBC tem mais chance de não ser superficial.

5.10 ANÁLISE DOS SCBCS E ASSOCIAÇÕES A OUTROS SUBTIPOS

Quanto aos dados levantados entre todos os 564 CBCs analisados, mulheres apresentaram idade superior ao diagnóstico de subtipo agressivo em relação ao superficial. Quando há sCBC puro, ele tende a ocorrer nas mulheres mais jovens, geralmente na face (Mina, Picariello, Fewkes, 2013) ou nas têmporas (Scrivener, Grosshans, Cribier, 2002). Dados australianos mostram que também pode ocorrer no tronco e membros (Pyne *et al.*, 2017).

Houve uso da dermatoscopia, mas fora do contexto da pesquisa, e isso foi uma limitação, pois se teve acesso apenas aos laudos histopatológicos. Ela pode auxiliar na localização do componente mais invasivo quando se faz a biópsia pré-cirúrgica. Outras limitações relacionam-se ao trabalho monocêntrico e não avaliar os pacientes com sCBC detectados por biópsia e que não foram tratados cirurgicamente, para analisar a recorrência de CBC.

Como pode-se observar nessa discussão, o uso de metodologias diferentes impacta nos resultados de concordância e discordância, o que dificulta as comparações entre os trabalhos (Kamyab-Hesari *et al.*, 2014). Concordamos que há necessidade de um consenso internacional para classificação histopatológica de CBC (Kadouch *et al.*, 2016), pois ela não é homogênea.

Com relação à pergunta motivadora deste trabalho, quando a biópsia indicar sCBC, deve-se fazer boa correlação anatomoclínica, pois pode-se estar diante de um sCBC misto. Caso haja dúvida quanto ao diagnóstico de sCBC, uma das opções é

aumentar a quantidade das secções de cortes histopatológicos da biópsia na tentativa de se encontrar outro subtipo associado. Outra opção é fazer uma nova biópsia, por exemplo, quando paciente optar pelo tratamento tópico. Caso não se opte por alguma dessas alternativas, recomenda-se priorizar o tratamento cirúrgico aos tópicos, principalmente na região de cabeça e pescoço. O tratamento tópico não trata as porções profundas da neoplasia e, na associação de subtipos de CBC, pode-se deixar tumor residual (Schmults *et al.*, 2023; Thomson *et al.*, 2020; van Delft *et al.*, 2019).

6 TRABALHOS FUTUROS

Nesse estudo foi observado que, no geral, existiu alta taxa de discordância entre biópsia pré-operatória que detectou sCBC e a peça cirúrgica que detectou subtipos não superficiais. A associação de subtipos em um mesmo CBC pode justificar essa alta discordância, principalmente nas áreas onde o sCBC não é típico, como cabeça e pescoço. Assim, um trabalho futuro poderá avaliar recorrências de CBC cuja biópsia detectou sCBC e não se optou pela exérese, o que não foi visto neste trabalho.

Apesar de a biópsia ser amplamente utilizada para estudo e tratamento de CBC e de ela geralmente detectar o componente mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia, a avaliação da dermatoscopia antes da biópsia, na tentativa de detectar o componente mais invasivo ou agressivo por esse método, pode mostrar ou não se há diferença na detecção da agressividade na biópsia pré-operatória quando se foca no sCBC e associações com outros subtipos.

Quanto ao método de secção de peças de biópsia, pode-se fazer uma avaliação comparativa por quantidade de secções – quantos subtipos a mais a biópsia incisional detecta quando há maior quantidade de secções para avaliação histopatológica. Isso pode ser feito para os subtipos de baixo risco detectados pelo método convencional, como o sCBC, principalmente nas regiões de cabeça e pescoço.

7 CONCLUSÃO

Este trabalho analisou as divergências entre diagnósticos histológicos de biópsias pré-operatórias e cirúrgicas de carcinomas basocelulares (CBCs) para todos os CBCs e por região corporal.

A revisão de diagnósticos histopatológicos do subconjunto da amostra analisada neste trabalho apresentou concordância de 98,3%.

A acurácia observada entre biópsias neste trabalho foi de 58,7% na análise de todos os CBCs, e houve predomínio de mistos (274/564; 54,5%), seguido dos nodulares (236/564), agressivos (40/564) e superficiais (14/564). O sCBC esteve mais associado a outros subtipos do que isoladamente, principalmente na região de cabeça e pescoço. A biópsia pré-operatória detectou a maior parte dos subtipos invasivos ou agressivos, o que demanda cautela quando não vier esse resultado, principalmente, do laudo de um CBC superficial.

Na análise por região corporal, os CBCs ocorreram mais na região de cabeça e pescoço, seguido do tronco e dos membros. A maior parte dos sCBCs foram mistos e esses também ocorreram em maior proporção na região de cabeça e pescoço. Além disso, dado que a biópsia pré-cirúrgica teve laudo de CBC superficial em comparação com a peça cirúrgica, houve maior taxa de divergência entre as regiões de cabeça e pescoço e membros, e no tronco houve a menor taxa de divergência.

A idade mostrou-se um fator com pouco efeito estatístico nas comparações, salvo que os CBCs superficiais ocorreram em mulheres mais jovens e os agressivos nas mais idosas na avaliação histopatológica da peça cirúrgica.

Os resultados deste trabalho indicam que ao laudo de sCBC em biópsia pré-operatória deve ter boa correlação anatomoclínica para se indicar o melhor tratamento, principalmente em cabeça e pescoço.

REFERÊNCIAS

- ALARCON, B. S.; RIBEIRO, A. M. Q.; BORGES, J. R.; ECKERT, J. D. S. C. *et al.* Carcinoma basocelular superficial: correlação clínico-epidemiológica, dermatoscópica e anatomopatológica. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, 12, n. 2, p. 149-155, 2020.
- ARITS, A.; SCHLANGEN, M.; NELEMANS, P.; KELLENNERS-SMEETS, N. Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 25, n. 5, p. 565-569, 2011.
- BASTIAENS, M. T.; HOEFNAGEL, J. J.; VERMEER, B. J.; BAVINCK, J. N. B. *et al.* Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinomas indicate different types of tumors. **Journal of Investigative Dermatology**, 110, n. 6, p. 880-884, 1998.
- BENEDET, L.; BASTOS, M. F.; TEIXEIRA, J. F.; MIRANDA, L. F. *et al.* Avaliação clínica e histopatológica dos pacientes portadores de carcinoma basocelular diagnosticados no instituto de diagnóstico anatomopatológico em Florianópolis-SC de janeiro a fevereiro de 2004. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, 36, n. 1, p. 37-44, 2007.
- BETTI, R.; RADAELLI, G.; BOMBONATO, C.; CROSTI, C. *et al.* Anatomic location of basal cell carcinomas may favor certain histologic subtypes. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, 14, n. 6, p. 298-302, 2010.
- BICHAKJIAN, C.; ARMSTRONG, A.; BAUM, C.; BORDEAUX, J. S. *et al.* Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 78, n. 3, p. 540-559, 2018.
- BOSTANCI, S.; KOCYIGIT, P.; VURAL, S.; HEPER, A. O. *et al.* Long-term follow-up results of topical imiquimod treatment in basal cell carcinoma. **Dermatologic Surgery**, 44, n. 1, p. 36-41, 2018.
- BRENNER, H.; KLIEBSCH, U. Dependence of weighted kappa coefficients on the number of categories. **Epidemiology**, p. 199-202, 1996.
- BYRT, T.; BISHOP, J.; CARLIN, J. B. Bias, prevalence and kappa. **Journal of Clinical Epidemiology**, 46, n. 5, p. 423-429, 1993.
- CAMERON, M. C.; LEE, E.; HIBLER, B. P.; BARKER, C. A. *et al.* Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 80, n. 2, p. 303-317, 2019a.
- CAMERON, M. C.; LEE, E.; HIBLER, B. P.; GIORDANO, C. N. *et al.* Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 80, n. 2, p. 321-339, 2019b.

CERCI, F. B.; KUBO, E. M.; WERNER, B. Comparison of basal cell carcinoma subtypes observed in preoperative biopsy and Mohs micrographic surgery. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 95, n. 5, p. 594-601, 2020.

CHRISTENSEN, E.; MJØNES, P.; GRIMSTAD, Ø.; RØRDAM, O. M. *et al.* Diagnostic accuracy in subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis compared with punch biopsy. **Acta Dermato-Venereologica**, 96, n. 6, p. 862-863, 2016.

COHEN, J. A coefficient of agreement for nominal scales. **Educational and Psychological Measurement**, 20, n. 1, p. 37-46, 1960.

COLLIER, N.; HAYLETT, A.; WONG, T.; MORTON, C. *et al.* Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. **British Journal of Dermatology**, 179, n. 6, p. 1277-1296, 2018.

CROWSON, A. N. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. **Modern Pathology**, 19, p. S127-S147, 2006.

EL SHAROUNI, M.-A.; VAN DIEST, P. J.; BLOKX, W. A. Superficial basal cell carcinoma, think deeper: Step sectioning of skin biopsy specimens yields 14% more aggressive subtypes. **Plos one**, 17, n. 1, p. e0256149, 2022.

ELDER, D. E.; MASSI, D.; SCOLYER, R. A.; WILLEMZE, R. **WHO classification of skin tumours**. 2018.

EWORUKE, E.; HAUG, N.; BRADLEY, M.; COSGROVE, A. *et al.* Risk of nonmelanoma skin cancer in association with use of hydrochlorothiazide-containing products in the United States. **JNCI Cancer Spectrum**, 5, n. 2, p. 009, 2021.

GIACOMEL, J.; LALLAS, A.; ARGENZIANO, G.; REGGIANI, C. *et al.* Dermoscopy of basosquamous carcinoma. **British Journal of Dermatology**, 169, n. 2, p. 358-364, 2013.

HARRISON, E.; DRAKE, T.; OTS, R. **finalfit: Quickly create elegant regression results tables and plots when modelling [R package]**. 2020. Disponível em: <https://cran.r-project.org/package=finalfit>. Acesso em: 08/2024.

HAWS, A. L.; ROJANO, R.; TAHAN, S. R.; PHUNG, T. L. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 66, n. 1, p. 106-111, 2012.

HOOGEDOORN, L.; HENDRIKS, J.; KNUIMAN, G.; BLOKX, W. *et al.* Treatment failure in superficial basal cell carcinoma following treatment with photodynamic therapy: is this a result of underdiagnosis? **Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology**, 31, n. 1, 2017.

INCA. **Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil**. INCA. Rio de Janeiro, p. 160. 2023.

KADOUCH, D.; VAN HAERSMA DE WITH, A.; LIMPENS, J.; VAN DER WAL, A. *et al.* Is a punch biopsy reliable in subtyping basal cell carcinoma? A systematic review. **British Journal of Dermatology**, 175, n. 2, p. 401-403, 2016.

KAMYAB-HESARI, K.; SEIRAFI, H.; NARAGHI, Z.; SHAHSHAHANI, M. *et al.* Diagnostic accuracy of punch biopsy in subtyping basal cell carcinoma. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 28, n. 2, p. 250-253, 2014.

KAUR, P.; MULVANEY, M.; CARLSON, J. A. Basal cell carcinoma progression correlates with host immune response and stromal alterations: a histologic analysis. **The American Journal of Dermatopathology**, 28, n. 4, p. 293-307, 2006.

LALLAS, A.; TZELLOS, T.; KYRGIDIS, A.; APALLA, Z. *et al.* Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 70, n. 2, p. 303-311, 2014.

LANG, B. M.; BALERMPAS, P.; BAUER, A.; BLUM, A. *et al.* S2k guidelines for cutaneous basal cell carcinoma—part 1: epidemiology, genetics and diagnosis. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, 17, n. 1, p. 94-103, 2019.

LOVE, W. E.; BERNHARD, J. D.; BORDEAUX, J. S. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. **Archives of Dermatology**, 145, n. 12, p. 1431-1438, 2009.

LUKOWIAK, T. M.; AIZMAN, L.; PERZ, A.; MILLER, C. J. *et al.* Association of age, sex, race, and geographic region with variation of the ratio of basal cell to cutaneous squamous cell carcinomas in the United States. **JAMA Dermatology**, 156, n. 11, p. 1192-1198, 2020.

MALONEY, M. E.; JONES, D. B.; SEXTON, F. M. Pigmented basal cell carcinoma: investigation of 70 cases. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 27, n. 1, p. 74-78, 1992.

MCKAY, K. M.; SAMBRANO, B. L.; FOX, P. S.; BASSETT, R. L. *et al.* Thickness of superficial basal cell carcinoma (sBCC) predicts imiquimod efficacy: a proposal for a thickness-based definition of sBCC. **British Journal of Dermatology**, 169, n. 3, p. 549-554, 2013.

MERCUTȚ, I.-M.; TĂNASIE, C.-A.; ILIA, L.-C.; SIMIONESCU, C. *et al.* Histopathological Features of the Eyelid Basal Cell Carcinomas. **Current Health Sciences Journal**, 46, n. 2, p. 167-172, 2020.

MESSINA, M. C. D. L.; VALENTE, N. Y. S.; CASTRO, L. G. M. É a biópsia incisional útil na classificação dos carcinomas basocelulares? **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 81, p. 443-448, 2006.

MINA, M. A.; PICARIELLO, A.; FEWKES, J. L. Superficial basal cell carcinomas of the head and neck. **Dermatologic Surgery**, 39, n. 7, p. 1003-1008, 2013.

MOSTERD, K.; THISSEN, M. R.; VAN MARION, A. M.; NELEMANS, P. J. *et al.* Correlation between histologic findings on punch biopsy specimens and subsequent excision specimens in recurrent basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 64, n. 2, p. 323-327, 2011.

NEDVED, D.; TONKOVIC-CAPIN, V.; HUNT, E.; ZAIDI, N. *et al.* Diagnostic concordance rates in the subtyping of basal cell carcinoma by different dermatopathologists. **Journal of Cutaneous Pathology**, 41, n. 1, p. 9-13, 2014.

NGUYEN, K. P.; KNUIMAN, G. J.; VAN ERP, P. E.; BLOKX, W. A. *et al.* Standard step sectioning of skin biopsy specimens diagnosed as superficial basal cell carcinoma frequently yields deeper and more aggressive subtypes. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 76, n. 2, p. 351-353. e353, 2017.

ORENGO, I. F.; SALASCHE, S. J.; FEWKES, J.; KHAN, J. *et al.* Correlation of histologic subtypes of primary basal cell carcinoma and number of Mohs stages required to achieve a tumor-free plane. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 37, n. 3, p. 395-397, 1997.

PAPAKOSTAS, D.; STOCKFLETH, E. Topical treatment of basal cell carcinoma with the immune response modifier imiquimod. **Future Oncology**, 11, n. 22, p. 2985-2990, 2015.

PARASHAR, K.; TORRES, A. E.; BOOTHBY-SHOEMAKER, W.; KOHLI, I. *et al.* Imaging technologies for presurgical margin assessment of basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 88, n. 1, p. 144-151, 2023.

PETERSEN, E. T.; AHMED, S. R.; PRADHAN, D.; MACFARLANE, D. F. Superficial basal cell cancers demonstrate higher rates of mixed histology on high-risk anatomical sites. **Dermatologic Surgery**, 46, n. 6, p. 747-751, 2020.

PYNE, J. H.; MYINT, E.; BARR, E. M.; CLARK, S. P. *et al.* Superficial basal cell carcinoma: A comparison of superficial only subtype with superficial combined with other subtypes by age, sex and anatomic site in 3150 cases. **Journal of Cutaneous Pathology**, 44, n. 8, p. 677-683, 2017.

RAASCH, B. A.; BUETTNER, P. G.; GARBE, C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. **British Journal of Dermatology**, 155, n. 2, p. 401-407, 2006.

REITER, O.; MIMOUNI, I.; GDALEVICH, M.; MARGHOOB, A. A. *et al.* The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 80, n. 5, p. 1380-1388, 2019.

RIEGER, K. E.; LINOS, E.; EGBERT, B. M.; SWETTER, S. M. Recurrence rates associated with incompletely excised low-risk nonmelanoma skin cancer. **Journal of Cutaneous Pathology**, 37, n. 1, p. 59-67, 2010.

RIPPEY, J. J. Why classify basal cell carcinomas? **Histopathology**, 32, n. 5, p. 393-398, 1998.

ROEWERT-HUBER, J.; LANGE-ASSCHENFELDT, B.; STOCKFLETH, E.; KERL, H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. **British Journal of Dermatology**, 157, n. s2, p. 47-51, 2007.

ROOZEBOOM, M.; MOSTERD, K.; WINNEPENNINCKX, V.; NELEMANS, P. *et al.* Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 27, n. 7, p. 894-898, 2013.

RUSSELL, E. B.; CARRINGTON, P. R.; SMOLLER, B. R. Basal cell carcinoma: a comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 41, n. 1, p. 69-71, 1999.

SAVOIA, P.; VERONESE, F.; CAMILLO, L.; TARANTINO, V. *et al.* Multiple basal cell carcinomas in immunocompetent patients. **Cancers**, 14, n. 13, p. 3211, 2022.

SCHMULTS, C. D.; BLITZBLAU, R.; AASI, S. Z.; ALAM, M. *et al.* Basal cell skin cancer, version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, 21, n. 11, p. 1181-1203, 2023.

SCRIVENER, Y.; GROSSHANS, E.; CRIBIER, B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. **British Journal of Dermatology**, 147, n. 1, p. 41-47, 2002.

SEXTON, M.; JONES, D. B.; MALONEY, M. E. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma: study of a series of 1039 consecutive neoplasms. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 23, n. 6, p. 1118-1126, 1990.

SLATER, D.; BARRETT, P. **Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of primary cutaneous basal cell carcinoma**. 2019.

SMITH, L.; COX, N.; DAWN, G. Shave biopsy without local anaesthetic to diagnose basal cell carcinoma and other skin tumours prior to definitive treatment: analysis of 109 lesions. **British Journal of Dermatology**, 160, n. 1, p. 180-182, 2009.

SOUZA, C. F. D.; THOMÉ, E. P.; MENEGOTTO, P. F.; SCHMITT, J. V. *et al.* Topografia do carcinoma basocelular e suas correlações com o gênero, a idade e o padrão histológico: um estudo retrospectivo de 1.042 lesões. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 86, p. 272-277, 2011.

SUN, M. T.; WU, A.; HUILGOL, S. C.; SELVA, D. Accuracy of biopsy in subtyping periocular basal cell carcinoma. **Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery**, 31, n. 6, p. 449-451, 2015.

TAKATA PONTES, L.; FANTELLI STELINI, R.; CINTRA, M. L.; MAGALHÃES, R. F. *et al.* The importance of superficial basal cell carcinoma in a retrospective study of 139

patients who underwent Mohs micrographic surgery in a Brazilian university hospital. **Clinics**, 70, n. 11, p. 721-725, 2015.

TCHANQUE-FOSSUO, C. N.; EISEN, D. B. A systematic review on the use of cryotherapy versus other treatments for basal cell carcinoma. **Dermatology Online Journal**, 24, n. 11, 2018.

THOMSON, J.; HOGAN, S.; LEONARDI-BEE, J.; WILLIAMS, H. C. *et al.* Interventions for basal cell carcinoma of the skin. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 11, 2020.

VAN DELFT, L. C.; NELEMANS, P. J.; ABDUL HAMID, M.; KELLENNERS-SMEETS, N. W. Single versus multiple level sectioning for the subtyping of basal-cell carcinoma: A retrospective study. **Dermatology**, 236, n. 3, p. 237-240, 2020.

VAN DELFT, L. C.; NELEMANS, P. J.; JANSEN, M. H.; ARITS, A. H. *et al.* Histologic subtype of treatment failures after noninvasive therapy for superficial basal cell carcinoma: an observational study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 80, n. 4, p. 1022-1028, 2019.

WADE, T. R.; ACKERMAN, B. A. The many faces of basal-cell carcinoma. **Dermatologic Surgery**, 4, n. 1, p. 23-28, 1978.

WELSCH, M. J.; TROIANI, B. M.; HALE, L.; DELTONDO, J. *et al.* Basal cell carcinoma characteristics as predictors of depth of invasion. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 67, n. 1, p. 47-53, 2012.

WHO. Keratinocytic/epidermal tumours. *In*: ELDER, D. E.; MASSI, D., *et al* (Ed.). **WHO classification of skin tumours**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2018. p. 469.

WILSON, M.; JOHNSON, R. P.; SENFT, S. C.; PAN, E. Y. *et al.* Advanced basal cell carcinoma: what dermatologists need to know about treatment. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 86, n. 6, p. S14-S24, 2022.

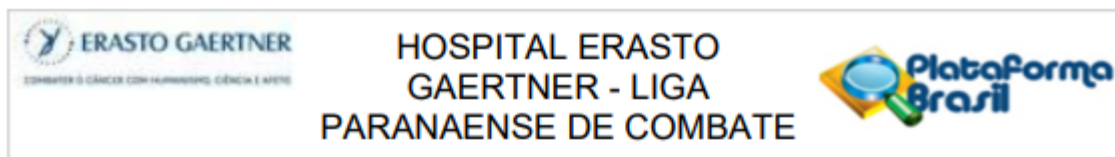
WOLBERINK, E.; PASCH, M.; ZEILER, M.; VAN ERP, P. *et al.* High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 27, n. 8, p. 985-989, 2013.

XIONG, M. Y.; KORGAVKAR, K.; DIGIOVANNA, J. J.; WEINSTOCK, M. A. *et al.* Fluorouracil and other predictors of morpheaform basal cell carcinoma among high-risk patients: the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. **JAMA Dermatology**, 150, n. 3, p. 332-334, 2014.

YOUSSEF, K. K.; VAN KEYMEULEN, A.; LAPOUGE, G.; BECK, B. *et al.* Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. **Nature Cell Biology**, 12, n. 3, p. 299-305, 2010.

ANEXO

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DE DIVERGÊNCIAS DE BIÓPSIAS DE PELE INCISIONAL E EXCISIONAL DE CARCINOMA BASOCELULAR SUPERFICIAL

Pesquisador: Audrey Tieko Tsunoda

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70021223.6.0000.0098

Instituição Proponente: LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CANCER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.247.895

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

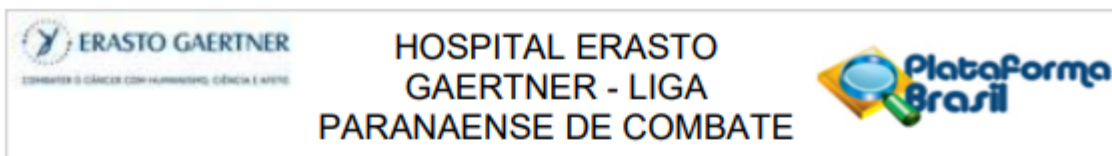
Resumo:

O carcinoma basocelular ou de células basais (CBC) é o tipo mais comum dos cânceres de pele. Os subtipos de CBC podem ser classificados clinicamente como i) nodular, ii) superficial, iii) esclerodermiforme, iv) pigmentado, v) ulcerado, vi) destrutivo (úlceras terebrante); histologicamente classifica-se como superficial, nodular, agressivo. O agressivo ainda pode ser subdividido em micronodular, esclerodermiforme (ou morfeiforme),

infiltrativo, basoescamoso, misto. O padrão de crescimento influencia também na agressividade, e é dividido em expansivo (baixo risco) e infiltrativo (alto risco). O subtipo nodular de CBC é o mais comum, com representatividade de 50-80% e locais mais comuns de apresentação são cabeça e pescoço. O segundo subtipo mais comum é o CBC superficial, com cerca de 10-30% dos tumores. O local mais comum é o tronco, mas pode ser

visto em pernas e, menos comum, cabeça e pescoço. Ambos os subtipos podem conter melanina e, se possuírem, são denominados pigmentados. Antes do tratamento a ser proposto, é recomendado a biópsia incisional para confirmar o subtipo e programar o tratamento do CBC. O tratamento de primeira escolha é cirurgia excisional, que apresenta alta eficácia e baixa

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral, 201 - Bairro: Jardim das Américas- Complexo Hospitalar- Hospital Erasto
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 6.247.895

que se a biópsia incisional apontar sCBC, principalmente em cabeça e pescoço, devido a alta taxa de discordância entre subtipos, o melhor tratamento é o cirúrgico. Sob o aspecto da tecnologia acessível à população, a biópsia ainda é o método mais acessível para auxílio diagnóstico e para indicar o tratamento da população com CBC. Outros métodos de auxílio diagnóstico e de acompanhamento de tratamento (Microscopia Confocal de Reflectância, Tomografia de Coerência Óptica) ainda são pouco acessíveis pela população, além de demandarem médicos capacitados para atuar com essas tecnologias. Para a maioria dos médicos que atuam na área de oncologia cutânea, a cirurgia pode ser indicada com mais segurança frente a um resultado de sCBC, quando a técnica disponível para diagnóstico for biópsia associada a histopatologia

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A investigadora submeteu os documentos solicitados no parecer Número: 6.127.846 do dia 19 de Junho de 2023.

A pesquisadora informou quem será a pessoa responsável pelo transporte e como ele será feito do arquivo do SAME para o Laboratório do Hospital e como se dará o retorno desta amostra. A pesquisadora respondeu de forma coerente quem fornecerá o material para a manipulação da amostra e novas análises, caso necessário.

Conforme avaliação do projeto de pesquisa e demais documentos inseridos na plataforma Brasil, foram verificados que todas as pendências e recomendações levantadas e foram respondidas adequadamente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória, como os termos de consentimento, foram apresentados e estão redigidos de forma clara.

Recomendações:

Sem recomendações, projeto aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está de acordo conforme itens acima analisados, sem lista de inadequações.

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral, 201 - Bairro: Jardim das Américas- Complexo Hospitalar- Hospital Erasto
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



ERASTO GAERTNER
COMBATER O Câncer com Humanismo, Ciência e Afeto

**HOSPITAL ERASTO
GAERTNER - LIGA
PARANAENSE DE COMBATE**



Continuação do Parecer: 6.247.895

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2103899.pdf	18/07/2023 00:08:21		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa.pdf	18/07/2023 00:07:31	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa.docx	18/07/2023 00:07:22	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dec8_DispTCLE.pdf	18/07/2023 00:07:09	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dec8_DispTCLE.docx	18/07/2023 00:07:02	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Outros	Carta_resposta_pendencias.pdf	03/07/2023 21:00:26	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Outros	Doc6_DecOrient.pdf	26/05/2023 23:04:59	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Outros	Doc6_DecOrient.doc	26/05/2023 23:04:42	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Outros	Doc5_DecConflnt.pdf	26/05/2023 23:02:17	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Outros	Doc5_DecConflnt.docx	26/05/2023 23:02:02	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Orçamento	Doc4_DecAusCust.pdf	26/05/2023 23:01:37	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Orçamento	Doc4_DecAusCust.docx	26/05/2023 23:01:27	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Outros	Doc3_DecUsoEsp.docx	26/05/2023 23:01:15	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Outros	Doc3_DecUsoEsp.pdf	26/05/2023 23:00:58	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Outros	Doc2_DecAnu.docx	26/05/2023 22:59:42	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Outros	Doc2_DecAnu.pdf	26/05/2023 22:59:23	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Outros	Doc1_CartEnc.pdf	26/05/2023 22:59:01	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral, 201 - Bairro: Jardim das Américas- Complexo Hospitalar- Hospital Erasto
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br

 ERASTO GAERTNER COMBATER O CÂNCER COM HUMANISMO, CIENTIA E ARTE	HOSPITAL ERASTO GAERTNER - LIGA PARANAENSE DE COMBATE	
--	--	---

Continuação do Parecer: 6.247.895

Outros	Doc1_CartEnc.docx	26/05/2023 22:58:46	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_pdf.pdf	04/04/2023 11:09:02	ANA CAROLINA PETERS NOGUEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 18 de Agosto de 2023

Assinado por:
Camila Brandão Polakowski
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral, 201 - Bairro: Jardim das Américas- Complexo Hospitalar- Hospital Erasto
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br

APÊNDICE

Análises estatísticas não consideradas na dissertação.

AP.1 Concordância entre biópsias após a exclusão das classes mistas (cabeça e pescoço)

A Tabela AP1 mostra que a acurácia observada entre a biópsia incisional e a excisional foi de 61,7%. A proporção de casos em que a Bxl não detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo em relação à excisão foi de 26,0% (87/334). A biópsia detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo em relação à excisão em 12,3% (41/334) dos casos. Em 74,0% dos casos, a biópsia incisional acertou o subtipo OU identificou o subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. O PABAK encontrado foi de 0,42.

Tabela AP1 - Diagnóstico histológico dos subtipos únicos em comparação entre biópsias incisional e excisional (cabeça e pescoço).

Bxl	BxE			Total	Percentual de Concordância
	superficial	superficial	nodular		
superficial	4	11	2	17	23,5% (4/17)
superficial	7	166	74	247	67,2% (166/247)
nodular	7	27	36	70	51,4% (36/70)
Total	18	204	112	334	Acurácia: 61,7% (206/334)

Nota: cinza: concordâncias; vermelho: não detecções de subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. Fonte: a autora (2024)

AP.2 Concordância entre biópsias após a exclusão das classes mistas (tronco)

A Tabela AP2 mostra 69,4% de acurácia observada entre a biópsia incisional e a excisional no tronco. A proporção de casos em que a Bxl não detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo em relação à excisão foi de 8,2% (4/49). A biópsia detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo em relação à excisão em 22,4% (11/49) dos casos. Em 91,8% dos casos, a biópsia incisional acertou o subtipo OU identificou o subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. O PABAK encontrado foi de 0,55.

Tabela AP2 - Diagnóstico histológico dos subtipos únicos em comparação entre biópsias incisional e excisional (tronco).

Bxl	BxE			Total	Percentual de Concordância
	superficial	superficial	nodular		
superficial	5	2	0	7	23,5% (4/17)
superficial	7	25	2	34	67,2% (166/247)
nodular	0	4	4	8	51,4% (36/70)
Total	12	31	6	49	Acurácia: 69,4% (34/49)

Nota: cinza: concordâncias; vermelho: não detecções de subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. Fonte: a autora (2024)

AP.3 Concordância entre biópsias após a exclusão das classes mistas (membros)

A Tabela AP3 mostra que a acurácia observada entre a biópsia incisional e a excisional foi de 55,3%. A proporção de casos em que a Bxl não detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo em relação à excisão foi de 31,6% (12/38). A biópsia detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo em relação à excisão em 13,2% (5/38) dos casos. Em 68,4% dos casos, a biópsia incisional acertou o subtipo OU identificou o subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. O PABAK encontrado foi de 0,55.

Tabela AP3 - Diagnóstico histológico dos subtipos únicos em comparação entre biópsias incisional e excisional (membros).

Bxl	BxE			Total	Percentual de Concordância
	superficial	superficial	nodular		
superficial	5	4	2	11	45,5% (5/11)
superficial	1	12	6	19	63,2% (12/19)
nodular	1	3	4	8	50,0% (4/8)
Total	7	19	12	38	Acurácia: 55,3% (21/38)

Nota: cinza: concordâncias; vermelho: não detecções de subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. Fonte: a autora (2024)

AP.4 Discordância entre biópsias por classe mista (corpo total)

A Tabela AP4 mostra que a acurácia observada entre a biópsia incisional e a excisional foi de 78,6%. A proporção de casos em que a Bxl não detectou o subtipo mais invasivo ou agressivo em relação à excisão foi de 21,4% (3/14). Em 78,6% (11/14) dos casos, a biópsia incisional acertou o subtipo OU identificou o subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. O PABAK encontrado foi de 0,68.

Tabela AP4 - Diagnóstico histológico dos subtipos mistos na mesma biópsia entre biópsias incisional e excisional (corpo total).

Pré-cirúrgica	Cirúrgica			Total	Percentual de concordância
	superficial + nodular	superficial + agressivo	nodular + agressivo		
superficial + nodular	1	1	2	4	25,0% (1/4)
superficial + agressivo	0	0	0	0	0%
nodular + agressivo	0	0	10	10	100% (10/10)
Total	1	1	12	14	acurácia: 78,6% (11/14)

Nota: cinza: concordâncias; vermelho: não detecções de subtipo mais invasivo ou agressivo antes da cirurgia. Fonte: a autora (2024).