



Laura Menezes Mai

**TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO
PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE TRATAMENTO DE
CARCINOMA ESPINOCELULAR DE PELE**

Santa Maria, RS
2021

Laura Menezes Mai

**PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE TRATAMENTO DE
CARCINOMA ESPINOCELULAR DE PELE**

ASSISTANT PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF
SPINOCELLULAR SKIN CARCINOMA

Trabalho final de graduação (TFG) apresentado junto ao curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana – UFN, como requisito parcial para aprovação na disciplina TFG.

Orientadora: Md. Prof^a. Luana Pizarro Meneghello

Santa Maria, RS

2021

Laura Menezes Mai

**PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE TRATAMENTO DE
CARCINOMA ESPINOCELULAR DE PELE**

Trabalho final de graduação (TFG) apresentado junto ao curso de Medicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana – UFN, como requisito parcial para aprovação na disciplina TFG.

Santa Maria, ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Luana Pizarro Meneghello
(Orientadora)

Prof. Celso Gonçalves Cardoso Jr.

Prof. Giancarlo Cervo Rechia

RESUMO

O carcinoma de células escamosas é o segundo tipo mais prevalente de câncer de pele não melanoma. Trata-se de uma neoplasia que tem como principal fisiopatologia a proliferação acentuada de células malignas na camada espinhosa da pele. Acomete três vezes mais homens em relação às mulheres e é mais frequente a partir dos 60 anos de idade e em indivíduos de pele mais clara. Além disso, trata-se de um tumor de pele que tem relação direta com exposição crônica à radiação ultravioleta. Apesar do carcinoma epidermoide ser altamente capaz de invadir tecidos locais, na maioria dos casos permanece limitado a epiderme. Pelo fato de que o carcinoma de células escamosas se trata de um câncer de pele que tem alto potencial de cura se diagnosticado e tratado precocemente, faz-se necessário a padronização de atendimentos médicos através de um protocolo assistencial com a finalidade de otimização do diagnóstico e adequação do manejo clínico de pacientes portadores de carcinoma de células escamosas de pele.

Palavras-chave: carcinoma; células escamosas; neoplasia cutânea; tratamento.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma is the second most prevalent type of non-melanoma skin cancer. It is a neoplasm that the main pathophysiology is the marked proliferation of malignant cells in the spinous layer of the skin. Affects three times more men than women and it is more frequent after 60 years and in lighter-skinned individuals. Furthermore, it is a skin tumor that is directly related to ultraviolet radiation exposure. Although squamous cell carcinoma is highly capable of invading local tissues, in most cases it remains limited to the epidermis. Due to the fact that squamous cell carcinoma is a skin cancer that has a high cure potential if diagnosed and treated early, it is necessary to standardize medical care through an assistance protocol in order to optimize diagnosis and adapt the clinical management of patients with skin squamous cell carcinoma.

Keywords: carcinoma; squamous cells; cutaneous neoplasm; treatment.

LISTA DE SIGLAS

ALA	Ácido-5-aminolevulínico
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BLS	Biópsia de linfonodo sentinela
CBC	Carcinoma basocelular
CCPDMA	Excisão com análise completa das margens circunferencial e profunda
CEC	Carcinoma espinocelular
CID-10	Classificação Estatística Internacional da Doença
CMM	Cirurgia micrográfica de Mohs
CPNM	Carcinoma de pele não melanoma
E&C	Eletrodissecção e curetagem
FDA	Food and Drug Administration
HIV	Human immunodeficiency virus (vírus da imunodeficiência humana)
HPV	<i>Human papilloma virus</i> (papilloma-vírus humano)
IEN	Invasão extranodal
MAL	Metilaminolevulinato
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PET-CT	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
QA	Queratose actínica
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
TFD	Terapia fotodinâmica
TFG	Trabalho final de graduação
TNM	Estadiamento (tumor-nódulo-metástase)
UFN	Universidade Franciscana
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
5-FU	5-fluorouracil

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.2 REFERENCIAL TEÓRICO	11
1.1.1 Definições	11
1.1.2 Fisiologia da pele e dos queratinócitos	11
1.1.3 Fisiopatologia do carcinoma de células escamosas	12
2 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10)	14
3 DIAGNÓSTICO	15
3.1 FATORES DE RISCO	17
3.2 ACHADOS CLÍNICOS	19
3.2.1 Sintomas clínicos	19
3.2.2 Anamnese	19
3.2.3 Exame físico	20
3.3 EXAMES COMPLEMENTARES	22
3.3.1 Histopatologia	22
3.3.2 Estadiamento tumoral	23
3.3.3 Estratificação de risco	25
3.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	28
4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	29
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	29
4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
5 PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE TRATAMENTO	30
5.1 TRATAMENTO NÃO-INVASIVO	31
5.1.1 Terapias tópicas	31
5.1.2 Crioterapia e criocirurgia	32
5.1.3 Terapia fotodinâmica	33
5.2 TRATAMENTO INVASIVO	34
5.2.1 Eletrodissecção e curetagem	34
5.2.2 Excisão cirúrgica clássica	35
5.2.3 Excisão com controle de margem intraoperatória	36
5.2.4 Biópsia de linfonodo sentinela e linfadenectomia	38
5.3 RADIOTERAPIA	40
5.3.1 Radioterapia como tratamento primário	41

5.3.2 Radioterapia adjuvante	41
5.4 QUIMIOTERAPIA	43
5.5 INVASÃO LINFONODAL	44
5.6 METÁSTASES A DISTÂNCIA.....	46
6 MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO	48
7 FLUXOGRAMA.....	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS/APÊNDICES	56

1 INTRODUÇÃO

O câncer de células escamosas, também conhecido como carcinoma espinocelular ou carcinoma epidermoide, é o segundo tipo mais comum de câncer de pele do tipo não melanoma (NCCN, 2020). O carcinoma de pele não melanoma (CPNM) corresponde a aproximadamente 30% de todos os cânceres malignos registrados no Brasil. Estima-se que, nos anos de 2020, 2021 e 2022, o CPNM será o câncer mais incidente no país (INCA, 2020). No Rio Grande do Sul, a última estimativa sobre novos casos de CPNM realizada em 2018 apontava 10.280 novos casos em homens para cada 100 mil habitantes, enquanto novos 5.470 casos em mulheres para cada 100 mil habitantes (DATASUS, 2018).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os tumores de pele do tipo não melanoma são mais prevalentes em indivíduos com idade superior a 60 anos, de pele clara e que apresentam histórico de exposição crônica ao sol. Os subtipos de CPNM com origem em queratinócitos são o carcinoma espinocelular (CEC) e o carcinoma basocelular (CBC) (BONERANDI *et al*, 2011).

O carcinoma espinocelular tem como principal característica fisiopatológica a proliferação exacerbada de células malignas capazes de mimetizar queratinócitos pertencentes à camada espinhosa da pele (POTENZA *et al*, 2018). A cada 10 tumores de pele, 2 são originados nas células escamosas da epiderme (ACS, 2016).

Estudos mostram que a principal etiologia do CEC (em aproximadamente 50 a 70% dos casos) é a exposição permanente à radiação ultravioleta (UV), principalmente em indivíduos de pele mais clara. Considera-se, contudo, que outros fatores também podem ampliar o risco de desenvolver esse carcinoma, tais como idade avançada, imunossupressão por alguma condição clínica ou por tratamento imunossupressor, tabagismo, genética, exposição crônica a radiação ionizante e a substâncias químicas nocivas, entre outras causas (GBM, 2019). Atualmente, sabe-se que o bronzamento artificial realizado através de dispositivos que emitem radiação UV está amplamente associado com o desenvolvimento de carcinoma espinocelular de pele, aumentando o risco de desenvolvimento desse câncer em aproximadamente 67% (NCCN, 2020). Em relação ao gênero, o CEC de pele é três vezes mais comum em homens do que em mulheres (QUE; ZWALD; SCHMULTS, 2018).

O CEC é capaz de acometer qualquer área do corpo, contudo, é mais comum em áreas continuamente expostas ao sol, como cabeça, orelhas, pescoço e mãos

(NASSER, 2015). Predomina em fenótipos caucasoides, principalmente em pessoas que residem em regiões tropicais (VASCONCELOS, 2013).

Apesar do carcinoma espinocelular ter capacidade de invadir tecidos locais (metástase), tal tumor geralmente permanece na epiderme e tem alto potencial de cura se diagnosticado e tratado precocemente. Fatores que indicam mau prognóstico da doença envolvem invasão tumoral além da hipoderme, invasão perineural, metástase linfonodal e origem de células tumorais em mucosas labiais ou no ouvido (VILLARROE *et al*, 2013).

O diagnóstico do CEC de pele divide-se em diagnóstico não-invasivo e invasivo. No método não-invasivo, a avaliação do tumor é basicamente clínica, fundamentada no exame visual e na palpação tumoral. Como método de imagem, pode ser utilizada a dermatoscopia através do dermatoscópio, capaz de ampliar a lesão e tornar o diagnóstico mais preciso. Quando há dúvidas diagnósticas, faz-se necessário realização de biópsia para análise histopatológica da lesão (GBM, 2019). O tratamento do carcinoma espinocelular de pele depende diretamente do tamanho e de onde está localizado o tumor. A opção definitiva de tratamento é a resolução cirúrgica, contudo, quando o CEC está avaliado com capacidade metastática alta, o tratamento pode ser acompanhado por outras terapêuticas como quimioterapia e radioterapia (ACS, 2020).

1.2 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Definições

O termo “carcinoma espinocelular” é utilizado como definição da neoplasia que tem como principal aspecto a proliferação maligna e desorganizada de células capazes de imitar os queratinócitos da camada espinhosa da pele (POTENZA *et al*, 2018).

O carcinoma espinocelular (CEC), junto ao carcinoma basocelular (CBC), fazem parte do grupo denominado “carcinoma de pele do tipo não-melanoma” (CPNM) (BONERANDI *et al*, 2011). Essa terminologia foi e ainda é utilizada para diferenciar os carcinomas de pele originados por outros diversos tipos celulares dos melanomas, que são obrigatoriamente originados a partir dos melanócitos (NOURY, 2007). Contudo, mesmo que tal definição ainda seja bastante reconhecida nas literaturas médicas, autores como Eide e Weinstock sugeriram que essa terminologia deveria ser modificada – pelo motivo de existirem outras malignidades cutâneas não-melanomas que teoricamente deveriam pertencer ao grupo CPNM, como o linfoma cutâneo e o carcinoma de Merkel, por exemplo (RIGEL, 2011). Mesmo com essa importante consideração acerca da definição dessas malignidades, esse trabalho continuará utilizando a nomenclatura CPNM, pois é a terminologia mais descrita na literatura.

1.1.2 Fisiologia da pele e dos queratinócitos

A pele (ou tegumento) é considerada o maior órgão do corpo humano, totalizando cerca de 16% do peso corporal total. A pele é considerada um manto de revestimento que tem a capacidade de isolar e separar componentes orgânicos vitais do meio externo (SAMPAIO; RIVITTI, 2014). O sistema tegumentar é basicamente constituído pela epiderme, porção epitelial de origem ectodérmica, e pela derme, parte conjuntiva de origem mesodérmica (JUNQUEIRA; CARNEIRO, *et al*, 2013). Suas principais funções são de: proteção imunológica; proteção contra agentes externos; termorregulação; percepção sensitiva de calor, frio, tato e dor; e secreção de substâncias, como o sebo (SAMPAIO; RIVITTI, 2014).

A epiderme forma uma barreira de proteção ao organismo – principalmente contra agressores externos –, e sua completa integridade é essencial para manter o

ambiente interior estéril (SUNDARAM; QUAH; SAMPATH, 2018). É totalmente avascularizada e composta por cinco camadas estabelecidas por células sobrepostas que formam, de fora para dentro, as camadas córnea, lúcida, granulosa, espinhosa e basal (DOMANSKY; BORGES *et al*, 2012). A epiderme é constituída basicamente de epitélio estratificado pavimentoso queratinizado de origem ectodérmica. Na camada basal, que é a camada mais interna e profunda da epiderme, ocorre a germinação dos queratinócitos, que são células diferenciadas do tecido epitelial responsáveis principalmente pela síntese de queratina (JUNQUEIRA; CARNEIRO, *et al*, 2013). O processo de maturação e de multiplicação dos queratinócitos é bastante complexo, e é diretamente influenciado por fatores genéticos, sistêmicos e ambientais. Histologicamente, os queratinócitos apresentam em seu padrão núcleos celulares alongados, ovais e hipercromáticos, além de citoplasma basófilo (SAMPAIO; RIVITTI, 2014). Tais queratinócitos sofrem constantemente diversas mitoses celulares localizadas na camada basal da epiderme. Aqueles que são mais antigos são continuamente empurrados em direção às camadas mais superficiais da pele e, por sua vez, vão sendo substituídos por queratinócitos mais jovens (JUNQUEIRA; CARNEIRO, *et al*, 2013). Considera-se que o tempo de maturação de um queratinócito – ou seja, o tempo que essa célula leva para amadurecer e se deslocar da camada basal até a camada córnea – seja de aproximadamente 26 dias (SAMPAIO; RIVITTI, 2014).

1.1.3 Fisiopatologia do carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas ocorre quando há desenvolvimento de mitoses atípicas e excessivas de células malignas que se assemelham aos queratinócitos presentes na camada espinhosa da pele (POTENZA *et al*, 2018). Histologicamente, no carcinoma epidermoide, há presença de células escamosas atípicas e de células diferenciadas formando centros córneos (SAMPAIO; RIVITTI, 2014). Essas células malignas são capazes de atravessar a membrana basal (junção dermoepidérmica) que separa a epiderme da derme, e, com isso, podem invadir a derme e outras estruturas mais profundas (POTENZA *et al*, 2018). Existe a possibilidade de o CEC se desenvolver em pele íntegra, contudo, na maioria dos

casos, é originado a partir de lesões como a queratose actínica, úlceras crônicas e cicatrizes de queimadura (SAMPAIO; RIVITTI, 2014).

A fisiopatologia molecular do carcinoma epidermoide está bem relacionada com a mutação do gene de supressão tumoral TP53. Tal gene se trata de um codificador da proteína P53 que pode sofrer alterações irreversíveis após exposição a desencadeantes nocivos (NEHAL, 2018). Além disso, o gene TP53 também é responsável por ativar sistemas de reparação de DNA (BERMAN, COCKERELL, 2013). Acredita-se que o principal fator capaz de dar início a essa mutação genética seja a exposição crônica e excessiva aos raios ultravioletas ao longo do tempo, tanto o UVA quanto o UVB (GBM, 2019). Isso se explica pelo fato de que existem diversos achados desse tipo de mutação (TP53) encontradas não somente em tumores primários como também em metástases do carcinoma epidermoide em outros tecidos. Além da mutação mais prevalente (TP53), outros genes mutantes relacionados ao CEC de pele incluem genes da via NOTCH (NOTCH1 e NOTCH2, principalmente), CDKN2A, HRAS e KNSRTN (NEHAL, 2018).

Segundo dados estatísticos atuais, há também a possibilidade de associação histopatológica do CEC de pele com o papiloma-vírus humano (HPV), pois o DNA do vírus HPV foi detectado em aproximadamente 50% dos casos de carcinoma epidermoide mesmo em pacientes imunocompetentes (ZINK, 2019). As proteínas virais oncogênicas E6 e E7 presentes no vírus HPV possuem a capacidade de prevenir a apoptose celular, independentemente se o gene de supressão tumoral TP53 está ativado ou não. Tal fato transforma queratinócitos primários em queratinócitos “resistentes à apoptose”, o que as torna vulneráveis ao acúmulo de danos genéticos e conseqüentemente a hiperproliferação desregulada (BERMAN; COCKERELL, 2013). No entanto, é conhecido que a presença isolada do HPV no organismo humano não é capaz de induzir proliferação celular maligna na pele – a infecção viral deve estar associada a outros fatores de risco importantes, como exposição solar e/ou imunossupressão, por exemplo (BONERANDI *et al*, 2011).

Outro fator que é comumente associado à fisiopatologia do CEC é a presença de feridas que não cicatrizam (NCCN, 2020). Em um processo de cicatrização normal, ocorrem três principais fases: a fase inflamatória, a proliferativa e a de reparo (WALLACE; BASEHORE; ZITO, 2019). Na fase inflamatória, coágulos de fibrina sobrepõem a lesão com o objetivo de minimizar a perda sanguínea e de formar uma “matriz provisória”, a qual possibilitará a migração de vários tipos celulares para o local

lesionado – como macrófagos, neutrófilos e diversas outras células imunológicas (SUNDARAM; QUAH; SAMPATH, 2018). A fase proliferativa se caracteriza pela formação de tecido de granulação, neovascularização e reepitelização, a qual queratinócitos adjacentes aos bordos da ferida iniciam o processo de hiperproliferação. Por fim, a fase de reparo é responsável por aumentar a resistência e amadurecimento do tecido (WALLACE; BASEHORE; ZITO, 2019). Ao contrário do processo de cicatrização normal da pele, o comportamento hiperproliferativo dos queratinócitos no carcinoma de células escamosas não é autolimitado, o que predispõe a uma propagação celular desordenada e excessiva (SUNDARAM; QUAH; SAMPATH, 2018).

2 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS (CID-10)

C44 – Outras neoplasias malignas da pele

C44.3 – Neoplasia maligna da pele de outras partes e de partes não especificadas da face

C44.9 – Neoplasia maligna da pele, não especificada

3 DIAGNÓSTICO

Ao chegar um paciente no ambulatório de dermatologia apresentando alguma lesão de pele considerada suspeita, deve ser realizada a história clínica completa, o exame visual e o de palpação para que seja considerada a hipótese clínica de carcinoma espinocelular (GBM, 2019). Deve também ser realizado exame de toda a extensão da pele para identificação de outras possíveis lesões concomitantes, uma vez que o paciente raramente é portador de uma única lesão. Além disso, a palpação da área próxima à lesão pode ser importante para identificação de possíveis linfonodomegalias (NCCN, 2021). Exames de imagem ambulatoriais como a dermatoscopia – na qual torna-se possível realizar uma análise mais específica das lesões superficiais não visíveis a olho nu – podem auxiliar no diagnóstico diferencial do carcinoma de células escamosas (GBM, 2019). Todavia, a confirmação histopatológica do diagnóstico de CEC apenas pode ser realmente efetuada após a realização de exame através da biópsia da lesão (SAMPAIO; RIVITTI, 2014).

Na maioria dos casos, anteriormente ao estabelecimento do carcinoma epidermoide propriamente dito, o paciente apresenta uma ou múltiplas lesões identificadas como queratose actínica, que é considerada como lesão precursora do carcinoma espinocelular (GBM, 2019). Segundo o NCCN, a queratose actínica pode ser classificada como lesão pré-cancerosa fotoinduzida, ou seja, dependente diretamente da radiação ultravioleta e de seus efeitos deletérios. Estudos epidemiológicos anteriores determinaram que o desenvolvimento da queratose actínica pode assumir três desfechos diferentes: cura espontânea com o tempo, persistência da lesão ou progressão para CEC. Sabe-se, contudo, que a taxa de progressão da queratose actínica para CEC é bastante baixa (sendo estimada em cerca de 0,001% de prevalência ao ano) (BONERANDI *et al*, 2011). A queratose actínica geralmente se apresenta como lesão de coloração avermelhada, com diâmetro inferior a 1cm e com padrão descamativo e/ou com presença de crostas. Tal(is) lesão(ões) geralmente são identificadas em locais expostos cronicamente a radiação ultravioleta, como a face, o pescoço, o couro cabeludo e os braços (GBM, 2019).

Além da queratose actínica, outra lesão que pode ser clinicamente semelhante e precursora do CEC é a doença de Bowen, classificada como um tipo de CEC in situ (intraepidérmico). Constitui-se de lesão com padrão descamativo e/ou com presença

de crostas semelhante à queratose actínica, porém com desenvolvimento mais lento, podendo formar nódulos ou pápulas (GBM, 2019).

Quando o desenvolvimento é mais rápido e agressivo, a suspeita diagnóstica de CEC deve ser priorizada e, conseqüentemente, faz-se necessária a realização de biópsia da lesão de pele. Em casos nos quais há suspeita de que a lesão não esteja restrita somente à camada mais superficial da pele (suspeita de padrão infiltrativo e metastático), a biópsia deve incluir porção da derme reticular, que se trata da camada mais profunda da derme (NCCN, 2021).

3.1 FATORES DE RISCO

Em relação aos fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma de células escamosas de pele, é comprovado que o fator ambiental mais potencialmente carcinogênico é a exposição crônica e demasiada à luz solar (NCCN, 2021). Sabe-se que cerca de 50 a 70% dos carcinomas epidermóides têm como etiologia principal a exposição excessiva à radiação ultravioleta (GBM, 2019). Os raios ultravioletas, principalmente os raios UVA (320 – 340nm) e os raios UVB (290 – 320nm), são fundamentais no desenvolvimento da patogênese da maioria dos carcinomas espinocelulares de pele (POTENZA, 2018). Logo, também é possível afirmar que pacientes com histórico de trabalhos ou ocupações “*outdoor*”, ou seja, com exposição prolongada ao sol, têm maior chance de desenvolver CEC em comparação àqueles que permanecem restritos a atividades em interiores (NCCN, 2021). Além disso, a pele de fototipo claro (principalmente fototipos 1 e 2 segundo a escala de Fitzpatrick) é considerada mais sensível à radiação UV, tornando-se também um fator de risco adicional para o desenvolvimento de CEC – ou seja, o risco é bastante aumentado caso o paciente tenha pele de cor clara e tenha histórico de exposição crônica ao sol (NEHAL, 2019). Nesse caso, a predisposição aumenta também se, além da pele clara, o indivíduo possuir olhos e cabelos claros (NCCN, 2021). Estudos demonstraram que as áreas comumente expostas ao sol são mais associadas com anormalidades oncogênicas quando comparadas as áreas não expostas. Ademais, é importante pontuar que a ocorrência de CEC de pele está diretamente associada a dose total de radiação UV que o paciente foi submetido ao longo da vida, sendo considerada, portanto, cumulativa (BONERANDI *et al*, 2011).

Atualmente, outro fator de risco para o desenvolvimento de CEC de pele é a realização de bronzeamento artificial a partir de aparelhos capazes de emitir radiação ultravioleta (NCCN, 2020). A exposição à radiação do tipo ionizante, utilizada em certos exames de imagem (raio X, tomografia computadorizada) e alguns tipos de tratamentos (radioterapia) também são capazes de aumentar o risco para o aparecimento de tumores (GBM, 2019).

A maioria das lesões confirmadas como CEC de pele têm como precedente outras lesões, como a queratose actínica (ou solar), a queratose arsenical e o xeroderma pigmentoso (SAMPAIO; RIVITTI, 2014). Cicatrizes e queimaduras que cursam com quadro de inflamação crônica (ou seja, não se curam espontaneamente

com o tempo) também podem ser consideradas como fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma espinocelular (GBM, 2019). O CEC de pele pode se manifestar concomitantemente com úlceras de Marjolin, que são cicatrizes crônicas com aspecto vegetante e/ou verrucoso que se tornaram malignas, geralmente após queimaduras (NCCN, 2021). Os chamados carcinomas verrucosos (*carcinoma cuniculatum*, papilomatose oral e tumor de Buschke–Lowenstein), causados principalmente pelo papilomavírus (HPV), também podem predispor ao aparecimento do CEC de pele, mesmo que raros (BONERANDI *et al*, 2011).

A imunossupressão é outro importante fator de risco para o surgimento do carcinoma espinocelular de pele, uma vez que ocorre declínio das reações imunitárias do organismo e conseqüente queda na defesa do indivíduo (GBM, 2019). Assim, pacientes que foram submetidos a transplante de órgãos, portadores de HIV e indivíduos que realizam tratamentos longos com utilização de drogas imunossupressoras, por exemplo, têm predisposição aumentada para o surgimento de CEC (NCCN, 2021). O carcinoma epidermoide é considerado o tumor cutâneo mais prevalente em pacientes pós-transplante de órgãos (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Atualmente, sabe-se que a imunossupressão em pacientes com CEC está associada com desfechos desfavoráveis, como recorrência do tumor, desenvolvimento de metástases ou morte – sendo relacionada diretamente com mau prognóstico (NCCN, 2021).

Outros fatores de risco que podem ser citados para a predisposição do CEC são idade avançada (geralmente acima de 60 anos), sexo masculino, presença de síndromes genéticas relacionadas ao reparo de DNA e exposição crônica a substâncias químicas nocivas (GBM, 2019).

3.2 ACHADOS CLÍNICOS

3.2.1 Sintomas clínicos

O diagnóstico do carcinoma espinocelular de pele atravessa diversas etapas, sendo a primeira a constituição da hipótese diagnóstica, realizada geralmente a nível ambulatorial. Dessa forma, o paciente possivelmente descreverá como sintoma clínico a presença de lesão única ou múltipla, geralmente presente em face, couro cabeludo, pescoço, dorso das mãos e/ou braços, as quais são as áreas mais comumente expostas ao sol (SAMPAIO; RIVITTI, 2014). Contudo, é importante pontuar que o CEC de pele também poderá estar presente em áreas do corpo não expostas ao sol, como a mucosa interna da boca e a região genital (GBM, 2019). Além disso, o paciente pode queixar-se na consulta de que a lesão apresenta prurido constante, não cicatriza, fica por vezes avermelhada e sangra ocasionalmente (SBD, 2017). É importante que o médico realize o diagnóstico diferencial do CEC propriamente dito com a queratose actínica (lesão pré-maligna do CEC), que é capaz de regredir espontaneamente em cerca de 20% dos casos e somente progride para carcinoma espinocelular de pele em aproximadamente 10 a 25 anos – podendo ser diagnosticada e tratada precocemente antes de se malignizar (GBM, 2019).

A lesão visualizada do CEC terá provavelmente área queratósica, avermelhada e descamativa, com a característica de aumentar com o tempo, formar úlcera e sangrar (SAMPAIO; RIVITTI, 2014). Na região afetada, a pele poderá apresentar sinais de danos causados pela radiação solar, como mudanças na pigmentação da pele e perda de sua elasticidade natural (SBD, 2017). O CEC em mucosas como a boca ou a região genital pode apresentar-se em forma de leucoplasia (placas brancas não-raspáveis) ou até mesmo em forma de lesões vegetantes (SAMPAIO; RIVITTI, 2014).

3.2.2 Anamnese

A anamnese em pacientes com suspeita de carcinoma espinocelular de pele deve ser completa, uma vez que a suspeita clínica é o primeiro passo para o direcionamento ao diagnóstico correto. Em primeiro lugar, detalha-se a queixa do paciente e a duração de seus sintomas (SAMPAIO; RIVITTI, 2014). Dados

importantes colhidos na anamnese para a hipótese diagnóstica de CEC de pele são o sexo, a idade e o quanto o indivíduo se expõe ao sol, obedecendo a semiologia médica (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014). É de extrema relevância questionar o paciente sobre a localização inicial da lesão, como era a sua característica original e se houve crescimento. Sintomas importantes de serem questionados são presença de prurido, ardor ou sangramentos no local da lesão (SAMPAIO; RIVITTI, 2014).

Devem ser questionados na história médica pregressa os antecedentes pessoais e/ou familiares de carcinomas cutâneos, possíveis queimaduras solares na infância e/ou atuais e se o paciente já foi submetido a realização de bronzamento artificial (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Além disso, o paciente deve ser indagado se já foi submetido a tratamentos tópicos ou sistêmicos, se tem ou teve doenças, se realizou cirurgias prévias, se tem ou teve alergias e os medicamentos em uso na época da consulta (SAMPAIO; RIVITTI, 2014).

3.2.3 Exame físico

Na realização do exame físico para o diagnóstico do CEC de pele, devem ser feitas sequencialmente a inspeção, a palpação, a digitopressão ou vitropressão e a compressão da(s) área(s) lesionada(s) e, também, de todo o tegumento (SAMPAIO; RIVITTI, 2014).

A inspeção da pele deve ser realizada em uma sala com boa iluminação, preferencialmente iluminada por luz natural ou fluorescente, que deve incidir por trás do examinador (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Em situações nas quais o paciente possua múltiplas lesões distribuídas pelo corpo, o médico deve examinar com distância de 1 a 2 metros e depois aproximar-se para visualização com lente de aumento auxiliar e/ou dermatoscopia (SAMPAIO; RIVITTI, 2014). O dermatoscópio é considerado como o principal aparelho de diagnóstico através de imagem, o qual possui diversas fontes de luz e de aumento de imagem, auxiliando na visualização detalhada da lesão (GBM, 2019). É vital que a inspeção seja realizada de maneira completa e focada, visto que há maneiras de prever o prognóstico da lesão somente com o uso dessa ferramenta. Tumores cutâneos localizados previamente nos lábios e nas orelhas são potencialmente associados com risco aumentado de

recorrência tumoral e metástases a distância (cerca de 20 a 50% dos casos), e podem ser detectados previamente durante a inspeção da pele (POTENZA, 2018).

Na palpação o médico é capaz de sentir a elasticidade, mobilidade, consistência e espessura da pele, além de verificar possíveis solidificações tumorais e o volume das lesões apresentadas (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Durante o exame também devem ser palpados linfonodos, principalmente aqueles situados na área da cabeça e do pescoço, que são mais prevalentemente associados a metástases do CEC de pele (BONERANDI *et al*, 2011). São esses especialmente os linfonodos cervicais laterais, submandibulares, submentonianos e parotídeos (POTENZA, 2018). Além disso, podem ser dimensionadas as lesões, posto que o CEC de pele mais agressivo e com capacidade de metastatizar apresenta-se geralmente com tamanho superior a 2cm e mal delimitado (GBM, 2019).

A digitopressão (pressão com os dedos) ou a vitropressão (pressão com lâmina de vidro) são realizadas com a finalidade de provocar isquemia em certo ponto da pele. Essa técnica auxilia a distinguir eritemas (esmaecem ou cedem a digitopressão) de púrpuras (não esmaecem a digitopressão) (SAMPAIO; RIVITTI, 2014). No CEC de pele, a digitopressão pode auxiliar na comprovação de eritema na lesão, uma vez que esse tumor cutâneo tende a formar placa eritematosa (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

Por fim, a compressão da pele auxilia no reconhecimento de edema ou de infiltrações cutâneas próximas ou distantes da lesão elementar (SAMPAIO; RIVITTI, 2014).

3.3 EXAMES COMPLEMENTARES

3.3.1 Histopatologia

Em relação aos exames complementares utilizados para confirmação do carcinoma espinocelular de pele, fica claro que o exame histopatológico é imprescindível para a confirmação do diagnóstico, principalmente se há dúvidas no exame clínico (SAMPAIO; RIVITTI, 2014). A biópsia da(s) lesão(ões) deve ser realizada não somente com a finalidade de confirmação anatomopatológica como também para orientar o manejo adequado e se há necessidade de intervenção cirúrgica, por exemplo (GBM, 2019). Além disso, é importante que a escolha da lesão a ser biopsiada seja clinicamente característica de CEC, evitando lesões muito recentes ou muito antigas, alteradas por trauma/infecções ou em fase de regressão espontânea (SAMPAIO; RIVITTI, 2014). A biópsia com finalidade diagnóstica auxilia na confirmação dos subtipos histopatológicos do CEC de pele e na verificação de possível invasão tecidual (BONERANDI *et al*, 2011). Sabe-se que existem inúmeras variantes histológicas de CEC, que podem ser correlacionadas diretamente com a agressividade do carcinoma e a sua capacidade de desenvolver metástases (GBM, 2019). A biópsia deve obrigatoriamente envolver (além da epiderme) porção da derme reticular em casos nos quais haja suspeita de invasão tecidual, pois biópsias superficiais raramente serão capazes de detectar aprofundamento do tumor (NCCN, 2021).

Histopatologicamente, em geral o CEC constitui-se de células malignas que mimetizam as células epiteliais da camada espinhosa da epiderme, com presença de citoplasma eosinofílico e núcleo vesiculoso. Há também a possibilidade de ocorrer infiltrados inflamatórios ao redor dos blocos tumorais (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Além disso, o CEC pode apresentar pequenos vasos pontilhados ou em forma de serpentina (QUE, 2018). Algumas das variantes histopatológicas que podem ser citadas são o CEC acantolítico, adenoescamoso, desmoplásico e fusiforme (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Em casos nos quais o CEC permaneceu *in situ*, a epiderme pode apresentar hiperplasia, com arquitetura desorganizada e com presença de queratinócitos atípicos – ou seja, com núcleos hipercromáticos e pleomórficos (BONERANDI *et al*, 2011). Também,

pode haver presença de pequenos glóbulos marrons ou marrom-acinzentado na dermatoscopia (QUE, 2018). Uma característica histopatológica bastante associada a mau prognóstico tumoral é a presença de desmoplasia associada ao carcinoma cutâneo, que se trata de um crescimento anormal de tecido conjuntivo e/ou fibroso na localidade ou próximo ao tumor (NCCN, 2021).

Em 1920, Broders propôs uma classificação histológica dos carcinomas espinocelulares baseado na anaplasia tumoral, ou seja, na capacidade daquele tumor de se diferenciar e alterar as funções celulares (LOURENÇO *et al*, 2007). Desta forma, Broders dividiu o CEC em quatro graus relacionados a porcentagem de células indiferenciadas (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Os carcinomas grau 1 apresentavam menos que 25% de células indiferenciadas; os de grau 2, menos de 50%; de grau 3, menos de 75%; e os de grau 4 apresentavam mais que 75% de células indiferenciadas, podendo atingir grau de até 100% de indiferenciação (LOURENÇO *et al*, 2007). Quanto maior a capacidade de indiferenciação do tumor cutâneo, maior sua chance de recidivar e de metastatizar. Tal classificação é utilizada principalmente para a definição da conduta e para avaliar o prognóstico tumoral (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

3.3.2 Estadiamento tumoral

O sistema de estadiamento de carcinomas baseado na classificação TNM (tamanho do tumor, presença de linfonodos e metástases) é amplamente utilizado na prática clínica atual. Fundamentado pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), a finalidade da classificação do estadiamento tumoral é a caracterização e particularização do tumor, subsequente decisão do manejo e estimativa da sobrevida do paciente (LOURENÇO *et al*, 2007). Contudo, alguns estudos não consideram adequada essa classificação, pois não considera os múltiplos critérios prognósticos envolvidos no CEC de pele, e é utilizada por alguns clínicos somente em casos nos quais não haja sistema mais detalhado (BONERANDI *et al*, 2011).

Após a classificação no sistema TNM (descrito na tabela 1), realiza-se o estadiamento propriamente dito (descrito na tabela 2) e, por fim, é estimado o prognóstico do tumor cutâneo (NCCN, 2021).

Tabela 1 – Estadiamento TNM de CEC de pele

T	N	M
T Tumor primário	cN Linfonodos regionais	M0 Sem metástases a distância
TX Tumor primário não pode ser avaliado	NX Linfonodos regionais não podem ser avaliados	M1 Metástases a distância
Tis Carcinoma <i>in situ</i>	N0 Sem metástase linfonodal	
T1 Tumor ≤ 2cm na maior dimensão	N1 Metástase em um único linfonodo ipsilateral < 3cm e (IEN-)	
T2 Tumor > 2cm, mas ≤ 4cm, na maior dimensão	N2 Metástase em um único linfonodo ipsilateral entre 3 – 6cm ou múltiplos linfonodos < 6cm; ou bilaterais e/ou contralaterais < 6cm e (IEN-)	
T3 Tumor > 4cm com invasão de pequenos ossos ou com invasão profunda	N2a Metástase em um único linfonodo ipsilateral entre 3 – 6cm e (IEN-)	
T4 Tumor com invasão de ossos longos/medula, base do crânio e/ou forames do crânio T4a Tumor com invasão de ossos longos/medula T4b Tumor com invasão de base do crânio e/ou forames do crânio	N2b Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais < 6cm e (IEN-)	
	N2c Metástase em linfonodos bilaterais e/ou contralaterais < 6cm e (IEN-)	
	N3 Metástase em linfonodos > 6cm e (IEN-)	
	N3a Metástase em linfonodos > 6cm e (IEN-)	
	N3b Metástase em qualquer linfonodo e (IEN+)	

Fonte: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Nota: sem invasão extranodal (IEN-); com invasão extranodal (IEN+)

Tabela 2 – Prognóstico (AJCC) do CEC de pele

Estadiamento	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Estadio IV	T3	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
	T4	Qualquer N	M0
Qualquer T	Qualquer N	M1	

Fonte: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e American Joint Committee on Cancer (AJCC)

3.3.3 Estratificação de risco

Após a classificação tumoral e o estadiamento, faz-se necessária a realização da estratificação de risco a partir do tumor cutâneo primário. Essa estratificação tem como finalidade a avaliação de possível risco de recidivas após o tratamento ou ocorrência de metástases, próximas ou distantes (NCCN, 2021). Alguns dos critérios de risco que podem ser citados são a localização do tumor, o tamanho da lesão, a profundidade da invasão tumoral, se há algum grau de diferenciação celular, se há envolvimento perineural, se o paciente é portador de imunossupressão e se o CEC de pele é recidivado (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Se o paciente tiver algum fator de risco, a conduta deve ser decidida de acordo com o risco apresentado (NCCN, 2021).

Em relação a localização do carcinoma espinocelular, é comprovado que tumores que se desenvolvem na área da cabeça, da face e do pescoço são mais recidivantes que aqueles desenvolvidos no tronco ou nas extremidades, como mãos e pés (NCCN, 2021). CECs desenvolvidos nas superfícies mucosas (lábios e área genital, principalmente) e nas orelhas são mais associados com surgimento de

metástase (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Sabe-se também que áreas de cicatrizes e previamente irradiadas pela radiação UV também apresentam maior risco de recidivar ou metastatizar (GBM, 2019).

O tamanho da lesão também pode ser considerado como um fator de risco, visto que tumores com diâmetro maior que 2cm estão associados com maior prevalência de morte causada diretamente por CEC (QUE; ZWALD; SCHMULTS, 2018). Carcinomas cutâneos que possuam mais de 2cm, comparados àqueles de menor tamanho, estão associados com risco duplamente aumentado de recidiva, além de triplamente aumentado de formação de metástases a distância em pelo menos 5 anos (BONERANDI *et al*, 2011). Dessa forma, é comprovado que os CEC de pele que exibem diâmetro maior que 2cm são altamente associados com menor taxa de sobrevida a longo prazo (NCCN, 2021).

A profundidade do tumor cutâneo é considerada como outro interessante fator prognóstico do CEC, podendo ser quantificada a partir da espessura da lesão em milímetros ou pelo nível de invasão de estruturas anatômicas mais profundas (NCCN, 2021). Os carcinomas mais espessos têm aproximadamente 6 vezes mais propensão a recidivar ou desenvolver metástase comparado àqueles que nos quais a espessura é menor (BONERANDI *et al*, 2011). Tumores com espessura maior que 2mm – e que invadem derme, tecido subcutâneo, fáscia, músculo, pericôndrio e/ou periósteo – apresentam cerca de 10 vezes mais chance de ressurgimento e de mau prognóstico (QUE; ZWALD; SCHMULTS, 2018). Para estimar essa invasão, é amplamente utilizado o nível de Clark, que se trata de uma classificação baseada na anatomia da pele (epiderme, derme papilar, conexão papilar-reticular, derme reticular e tecido subcutâneo). Dessa forma, os piores prognósticos estão associados ao nível de Clark IV e V, ou seja, nos quais há invasão de derme reticular e de tecido subcutâneo (NCCN, 2021).

Em relação a diferenciação tumoral, observa-se que CECs grau 3 e 4 na classificação de Broders – ou seja, que apresentam mais de 50% de indiferenciação celular – estão diretamente relacionados com risco aumentado para mau prognóstico (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

O envolvimento perineural (ou neurotropismo), definido pela relação do tumor com nervos próximos, também está presente na estratificação de risco do CEC de pele (NCCN, 2021). Tal condição é considerada bastante rara, atingindo somente 2 a 14% dos pacientes portadores de carcinoma espinocelular de pele (QUE; ZWALD;

SCHMULTS, 2018). Geralmente, o envolvimento neural está mais amplamente associado a outros fatores de risco já apresentados pelo indivíduo, como lesão de espessura > 2mm, indiferenciação celular e recidiva de CEC prévia (NCCN, 2021). Essa condição, mesmo que incomum, pode resultar em uma complicação conhecida como neuropatia carcinomatosa intracraniana, principalmente quando associada a CECs faciais – observada quando há envolvimento do nervo trigêmeo (V) ou do nervo facial (VII) (BONERANDI *et al*, 2011). Mesmo quando o paciente não apresenta outros fatores de risco, o neurotropismo isoladamente está relacionado a maior risco de desenvolvimento de metástases em linfonodos (NCCN, 2021). Tumores com invasão perineural significativa apresentam recidiva local e risco metastático de aproximadamente 40%, mesmo após processo cirúrgico com ampla excisão tumoral (QUE; ZWALD; SCHMULTS, 2018).

A imunossupressão, classificada como um dos fatores de risco para o desenvolvimento de CEC de pele, também pode ser considerada como fator de risco para mau prognóstico (NCCN, 2021). Em pacientes imunossupressos, tumores cutâneos do tipo CEC podem apresentar crescimento mais rápido e agressivo em comparação a indivíduos imunocompetentes (QUE; ZWALD; SCHMULTS, 2018). Em estudos realizados, a imunossupressão foi considerada como definidora de mau prognóstico isoladamente, mesmo após estadiamento tumoral e tratamento (NCCN, 2021).

No que se refere ao CEC recidivante, também é claro que o risco de recidiva ou de metástase aumenta em pacientes que já possuam recorrência da doença em comparação aqueles que apresentam tumor primário (NCCN, 2021). Ademais, CECs que decorrem de cicatrizes de queimadura e/ou outras feridas crônicas têm risco aumentado em cerca de 25% de desenvolver metástase (QUE; ZWALD; SCHMULTS, 2018).

3.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No momento da suspeita clínica de carcinoma de células escamosas de pele, é imprescindível que sejam considerados determinados diagnósticos diferenciais, com a finalidade de buscar o melhor manejo clínico ou cirúrgico. O principal diagnóstico diferencial do carcinoma epidermoide é a queratose actínica (solar), que também é considerada como lesão pré-maligna de CEC (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014). A dificuldade em distinguir CEC de queratose actínica é comum, principalmente se o crescimento da lesão for lento – fazendo-se necessária realização de exame físico detalhado, observação aprofundada com dermatoscópio e biópsia da lesão em casos mais complexos (GBM, 2019). Ao contrário do CEC, a queratose actínica costuma apresentar tamanho menor de 1cm e pouca/nenhuma profundidade estimada no exame clínico. O eritema e o prurido pode ser um sinal comum em ambas as lesões (BONERANDI *et al*, 2011). A queratose actínica pode apresentar padrão descamativo e crostas, e apresenta-se geralmente em áreas comumente expostas ao sol, como face, couro cabeludo e braços (GBM, 2019).

O queratoacantoma também é considerado um diagnóstico diferencial de CEC de pele. Pode ser clinicamente distinguido do carcinoma epidermoide por apresentar na maioria dos casos regressão espontânea em cerca de 2 a 4 meses e, no exame histopatológico, baixo índice mitótico (BONERANDI *et al*, 2011).

Outro diagnóstico diferencial que deve ser citado é a doença de Bowen, conhecida clinicamente como “CEC *in situ*” (GBM, 2019). A doença de Bowen geralmente apresenta lesão(ões) com bordos bem delimitados, o que pode auxiliar na distinção desse tipo de lesão com o carcinoma espinocelular (BONERANDI *et al*, 2011). O CEC *in situ*, se não previamente e corretamente tratado, pode evoluir para CEC propriamente dito (NCCN, 2021). Tais lesões geralmente crescem em áreas pouco expostas a radiação solar, diferentemente da queratose actínica e do CEC de pele (BONERANDI *et al*, 2011).

Outros diagnósticos diferenciais menos comuns, mas que devem ser considerados são carcinoma basocelular (CBC), queratose seborreica, melanoma amelanótico e granuloma piogênico (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos na utilização do protocolo assistencial pacientes com idade igual ou superior a 19 anos com sinais e sintomas de câncer epidermoide de pele.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos da utilização do protocolo assistencial pacientes com idade igual ou inferior a 18 anos e outros tipos de tumores de pele não CEC.

5 PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE TRATAMENTO

Esse trabalho de finalização de graduação visa a revisão de protocolos assistenciais de tratamento do carcinoma espinocelular de pele, uma vez que, se diagnosticado e tratado em sua fase inicial, a cura total é bastante possível (GBM, 2019). Após a realização da biópsia da lesão, do estadiamento e da estratificação de risco, o médico deverá, junto ao paciente e a equipe multidisciplinar, decidir a melhor conduta terapêutica para o caso específico (NCCN, 2012). As opções de manejo são escolhidas a partir das condições clínicas da(s) lesão(ões), ou seja, a partir da localização anatômica e da agressividade tumoral estimada (GBM, 2019). Além disso, alguns fatores como idade avançada, imunossupressão e alto risco para mau prognóstico podem auxiliar na decisão terapêutica e gerar conduta mais agressiva (POTENZA *et al*, 2018). Deve-se também avaliar se o tumor tem alta capacidade de recidivar e/ou formar metástase, o que pode indicar em certos casos que o carcinoma cutâneo é irressecável (GBM, 2019). Contudo, sabe-se que maioria dos CEC de pele podem ser totalmente tratados e erradicados com sucesso, mesmo que, em sua grande maioria, necessitem de excisão cirúrgica total (QUE; ZWALD; SCHMULTS, 2018).

5.1 TRATAMENTO NÃO-INVASIVO

5.1.1 Terapias tópicas

Visto que as terapias tópicas apresentam pouca penetração nas camadas mais profundas da pele, esse tipo de manejo é reservado para pacientes que apresentem preferencialmente CECs *in situ* (doença de Bowen) ou formas pré-malignas, como a queratose actínica (NCCN, 2021).

Um tratamento considerado efetivo é a aplicação tópica de imiquimode, que se trata de um imunomodulador capaz de induzir a síntese e a liberação de citocinas com atividade antiviral e antitumoral (BONERANDI *et al*, 2011). A apresentação do imiquimode no Brasil é em creme 5% (50mg/g), que deve ser aplicado de 2 a 3 vezes por semana na região das lesões (DE OLIVEIRA, 2013). O produto deve ser mantido no local da lesão por pelo menos 8 horas, lavando-se com água abundante e sabonete neutro após esse período. O máximo de tempo de tratamento é de 8 semanas (BONERANDI *et al*, 2011). Alguns dos efeitos adversos que o indivíduo pode apresentar durante a utilização do imiquimode são reações inflamatórias de pele, como prurido, eritema e até dor – o que pode levar a má aderência ao tratamento caso essas reações não sejam bem esclarecidas durante as consultas ambulatoriais (NCCN, 2021). Outros efeitos colaterais observados foram hiperpigmentação da pele e hipocromia vitiligoide (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014). Ademais, é importante pontuar que o imunomodulador deve ser utilizado preferencialmente por adultos imunocompetentes e por pacientes que apresentam uma/poucas lesões (BONERANDI *et al*, 2011).

Além do imiquimode, uma alternativa para o tratamento tópico do carcinoma espinocelular *in situ* ou das lesões pré-malignas de CEC é a utilização de fluorouracil (5-FU) (NCCN, 2021). O 5-FU é um antimetabólito citotóxico (citostático) do grupo das antipirimidinas que atua na inibição de síntese de RNA mensageiro (BONERANDI *et al*, 2011). No Brasil, sua apresentação farmacológica é em creme a 5% (50mg/g), e deve ser aplicado nas lesões 2 vezes ao dia por um período de 2 a 4 semanas. A média de tempo de tratamento a ser respeitada é de 3 a 4 semanas no máximo (SEGATTO *et al*, 2013). Os efeitos adversos relatados após o uso do 5-FU foram inflamação da pele, eritema, sensação de queimadura e formação de erosões/crostas

na área da lesão – em sua maioria, seguidos por renovação epitelial local. Assim como o tratamento com imiquimode, o manejo utilizando 5-FU é indicado para indivíduos que possuam lesões únicas ou poucas lesões (BONERANDI *et al*, 2011). Em estudos recentes, o 5-fluorouracil demonstrou maior eficácia que o imiquimode em CECs de pele e maior taxa de prevenção de possíveis recidivas tumorais, mesmo que apenas a curto prazo (ZINK, 2019). Tanto o tratamento com imiquimode como também com 5-FU demonstraram eficácia superior comparados ao placebo no tratamento de CEC (NCCN, 2021).

5.1.2 Crioterapia e criocirurgia

A crioterapia é uma técnica baseada na destruição de células tumorais a partir de ciclos de congelamento e descongelamento de lesões cutâneas (NCCN, 2021). É aplicado nitrogênio líquido a uma temperatura de - 196.5°C, causando estase vascular no local, o que destrói o tecido superficial (POTENZA *et al*, 2018). A crioterapia é considerada um método bastante simples e barato, contudo, a quantidade de sessões é variável, dependendo da gravidade e da extensão da lesão. A criocirurgia utiliza o mesmo método de congelamento da crioterapia, contudo, é uma técnica utilizada geralmente para lesões mais profundas, muitas vezes utilizando-se anestesia local durante o procedimento (BONERANDI *et al*, 2011). Após estudos retrospectivos, confirmou-se que, em CECs *in situ* tratados com crioterapia/criocirurgia, a taxa de recidiva tumoral foi bastante baixa (1 a 13%), o que torna esse tratamento bastante eficaz (NCCN, 2021).

Após a realização do tratamento, o paciente pode apresentar efeitos adversos como inflamação da pele, eritema, edema e exsudação (POTENZA *et al*, 2018). Formação de cicatrizes e infecções de pele pós-crioterapia são consideradas raras (NCCN, 2021). Essa técnica requer controle de rotina ambulatorial, pois existem riscos de hipopigmentação da pele após algumas aplicações de nitrogênio líquido em lesões de CEC (entre outros riscos), o que deve ser corretamente vistoriado e manejado (BONERANDI *et al*, 2011). Posteriormente a um período entre 4 a 6 semanas de tratamento, a(s) lesão(ões) tende a apresentar processo de reepitelização local e formação de tecido sadio (POTENZA *et al*, 2018).

5.1.3 Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (TFD) é baseada na aplicação de um agente fotossensibilizador tópico na pele afetada – como o metilaminolevulinato (MAL) ou o ácido 5-aminolevulínico (ALA) –, seguida por irradiação a partir de uma fonte de luz (NCCN, 2021). Ocorre uma reação fotoquímica entre o agente fotossensibilizador e a luz, a qual gera espécies reativas de oxigênio que tem a capacidade de estimular a destruição do tecido local. Os agentes sensibilizantes são preferencialmente lipofílicos, pois podem atravessar diretamente a membrana plasmática das células, especialmente das células tumorais. Em relação às fontes de luz, as mais utilizadas são as lâmpadas de amplo espectro e os lasers (ISSA; MANELA-AZULAY, 2010). Avanços atuais no estudo da TFD demonstram que é possível utilizar a radiação solar como fonte de luz – a luz solar apresenta eficácia similar às luzes artificiais e é mais bem tolerada pelos pacientes (ZINK, 2019).

A TFD é considerada um tratamento não-invasivo, contudo, pode ser considerada dolorosa por alguns pacientes, tanto no momento da aplicação do fotossensibilizador quanto posteriormente ao tratamento (ZINK, 2019). Reações adversas encontradas após a TFD envolvem prurido, formigamento, sensação de ferroadada ou de queimadura durante a aplicação do fotossensibilizador, além de ulcerações nas lesões, eritema, edema e alterações da pigmentação da pele. A maioria desses eventos adversos desaparecem após alguns dias ou semanas após o tratamento (NCCN, 2021). A partir de estudos prospectivos da eficácia da TFD, pôde-se concluir que a taxa de sucesso após a primeira aplicação de fotossensibilizadores em CECs *in situ* variou de 52 a 98%, o que demonstra a eficiência dessa modalidade de tratamento. A TFD, utilizando-se MAL ou ALA, apresentou eficácia superior ao placebo para o tratamento de CEC de pele, principalmente em queratose actínica e CECs de baixo risco (NCCN, 2021).

5.2 TRATAMENTO INVASIVO

É comprovado cientificamente que a remoção completa do carcinoma espinocelular de pele ainda é a melhor forma de certificar-se que se removeu todo (ou quase todo) o tecido afetado. Dessa forma, pacientes que apresentem alto risco de recidiva, metástase e morte diretamente envolvidos com o CEC de pele são fortes candidatos a tratamentos invasivos, os quais tem como finalidade a ressecção completa do(s) tumor(es) cutâneos (NCCN, 2021).

5.2.1 Eletrodissecção e curetagem

A eletrodissecção seguida por curetagem (E&C) consiste em uma técnica que destrói o tecido tumoral e promove raspagem da lesão de pele (POTENZA *et al*, 2018). Trata-se de uma sequência de desnaturação e desidratação da área tumoral a partir da aplicação de eletrodo, simultaneamente a um processo de raspagem alternada utilizando-se uma cureta – raspa-se o tecido debilitado até atingir uma camada de derme considerada sadia (NCCN, 2021). Após a eletrodissecção, ocorre necrose de células tumorais residuais na área submetida ao procedimento, e é conseqüentemente estimulado o crescimento de células e tecido normais. Esse manejo é frequentemente utilizado em CECs de baixo risco, preferindo-se CECs *in situ* que crescem no tronco e nas extremidades, como mãos e pés (POTENZA *et al*, 2018). Uma das desvantagens dessa técnica é o controle limitado de margens de ressecção (GBM, 2019). Podem ser realizados até 3 ciclos de eletrodissecção por sessão, contudo, em lesões superficiais, apenas um ciclo já pode ser suficiente para a obtenção de bons resultados (NCCN, 2021). Geralmente, após o(s) procedimento(s), ocorre cicatrização por segunda intenção e formação de cicatriz avermelhada ou branca. Esse tipo de tratamento não é recomendado para o manejo de tumores de alto risco, lesões maiores de 2cm e/ou tumores recidivantes – tumores primários apresentam melhores desfechos após a E&C (POTENZA *et al*, 2018). Esse tipo de abordagem também deve ser evitado em áreas terminais de crescimento de cabelos e/ou pelos, pois há risco de ocorrer extensão tumoral em estruturas foliculares próximas e, conseqüentemente, dificuldade de remoção completa do tumor (NCCN, 2021). Dessa forma, regiões que devem ser evitadas são o couro cabeludo, barba,

região púbica e axilar (GBM, 2019). Além disso, caso a E&C seja realizada em carcinomas de baixo risco (confirmados por biópsia), deve-se realizar nova biópsia da lesão durante o procedimento para certificar-se de que não há presença de novas áreas de alto risco que necessitem de técnica terapêutica adicional (NCCN, 2021).

Em estudos prospectivos, a eletrodissecção seguida por curetagem em CECs *in situ* apresentou taxa de cura pós-tratamento de 95 a 96%, o que demonstra a eficácia dessa técnica (NCCN, 2021).

5.2.2 Excisão cirúrgica clássica

A excisão cirúrgica clássica seguida por avaliação histopatológica pós-operatória é considerada padrão-ouro de tratamento do carcinoma espinocelular de pele, principalmente para CECs considerados de alto risco (NCCN, 2021). O manejo cirúrgico, além de ter como principal finalidade a remoção total do tumor, também visa a máxima manutenção da função do tecido e resultados estéticos pós-cirúrgicos satisfatórios (BONERANDI *et al*, 2011). A técnica cirúrgica clássica é responsável por cerca de 90% de cura dos CECs em um período de 5 anos (NCCN, 2021).

Na excisão padrão, além da remoção completa do tumor, são retiradas margens de segurança – ou seja, uma quantidade pré-estabelecida de tecido sadio circundante para assegurar a total (ou quase total) erradicação do carcinoma cutâneo (POTENZA *et al*, 2018). Além disso, quando a cirurgia é realizada em tumores primários, metástases regionais ou a distância são raramente constatadas no período pós-operatório – aproximadamente a uma taxa de 0 a 13%. A erradicação tumoral considerada incompleta geralmente está associada a carcinomas recidivantes ou intervenções cirúrgicas de re-excisão de resíduos tumorais (NCCN, 2021).

Em carcinomas de baixo risco para mau prognóstico e com menos de 2cm, margens de segurança de cerca de 4mm garantem uma taxa de remoção total de mais de 95% de tecido tumoral. Contudo, em tumores maiores de 2cm, a margem de segurança deve ser maior que 6mm (POTENZA *et al*, 2018). Em lesões de alto risco para mau prognóstico – ou seja, localizadas no couro cabeludo, orelhas, pálpebras, nariz ou lábios; recidiva tumoral; tumores pouco diferenciados; presença de invasão perineural ou do tecido subcutâneo, a margem de segurança deve sempre ser superior a 4mm, podendo superar 9mm em alguns casos mais desfavoráveis (NCCN, 2021). A partir disso, pode-se concluir que a margem de segurança deve ser adaptada

ao grau de agressividade de cada tumor de forma individualizada (BONERANDI *et al*, 2011). Caso exista eritema peritumoral ou qualquer outro sinal inflamatório importante, deve-se excisionar esse achado juntamente com a margem de segurança (NCCN, 2021). Quando há envolvimento perineural ou o tumor for considerado irressecável pelo cirurgião, sempre deve ser discutida a necessidade de radioterapia complementar (GBM, 2019). Em relação a espessura da lesão na excisão cirúrgica, existem poucas considerações na literatura médica. Caso seja diagnosticado envolvimento tumoral mais profundo, a excisão deve envolver o tecido subcutâneo, preferencialmente poupando aponeurose, periósteo e pericôndrio subjacentes em casos nos quais essas estruturas não estejam afetadas por células tumorais (BONERANDI *et al*, 2011).

Sobre a abordagem de reconstrução pós-operatória, pode-se considerar suturas lineares, enxerto de pele ou cicatrização por segunda intenção, a depender do caso observado e das condições ambulatoriais e hospitalares (NCCN, 2021).

5.2.3 Excisão com controle de margem intraoperatória

Em tumores de alto risco, a excisão com controle de margem intraoperatória é uma técnica de tratamento sugerida nos protocolos (NCCN, 2021). Os dois principais tipos de excisão são a cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) ou a excisão com análise completa das margens circunferencial e profunda (CCPDMA) (GBM, 2019).

Descrita por F. Mohs em 1941, a cirurgia micrográfica de Mohs compreende uma técnica de visualização completa da excisão e de suas margens durante o período intraoperatório, garantindo remoção de cerca de 100% do carcinoma e bordas peritumorais (BONERANDI *et al*, 2011). As vantagens da CMM em comparação à excisão cirúrgica clássica são a análise histológica completa, além de controle de margens tumorais e máxima preservação de tecido sadio. Além disso, a taxa de cura pós realização da CMM é considerada superior à média em comparação a outras técnicas cirúrgicas para CEC de pele (BENEDETTO; POBLETE-LOPEZ, 2011). Esse manejo é sugerido principalmente para tumores de alto risco para mau prognóstico (GBM, 2019). Logo, as indicações da CMM envolvem CECs maiores que 0,4cm em áreas de alto risco, como a zona H da face; tumores maiores que 1cm na face e/ou maiores que 2cm no tronco e nas extremidades; recidivas tumorais; excisões incompletas; tumores com tipos histológicos agressivos; invasão perineural;

imunossupressão e áreas com inflamação crônica, queimaduras ou lesões que não cicatrizam (BENEDETTO; POBLETE-LOPEZ, 2011).

A CMM geralmente é realizada a partir de anestesia local e consequente retirada do tumor por curetagem (BONERANDI *et al*, 2011). É importante que a excisão seja realizada contendo uma pequena margem da epiderme circundante a área tumoral (BENEDETTO; POBLETE-LOPEZ, 2011). Essa margem, excisionada em forma de cortes horizontais finos (de 1 a 2mm), é removida e rapidamente submetida a análise histopatológica junto ao tumor cutâneo retirado (POTENZA *et al*, 2018). Faz-se necessária a remoção de porção do tecido subcutâneo subjacente para complementação da análise em alguns casos considerados mais agressivos (BENEDETTO; POBLETE-LOPEZ, 2011). Após, a peça removida é submetida a congelamento e é analisada utilizando-se microscópio no período intraoperatório, processo chamado de mapeamento de Mohs. Se as margens forem consideradas positivas durante a cirurgia – ou seja, a peça ainda tiver tecido tumoral –, são feitas re-excisões localizadas até que a área esteja completamente livre do tumor (POTENZA *et al*, 2018).

Análises retrospectivas revelaram taxa de cura de CEC primário de aproximadamente 95%, enquanto em CECs recidivantes a taxa foi de 77% após realização da CMM. Além disso, em um *follow-up* de 5 anos após a CMM, a taxa de recidiva tumoral em CEC primário foi de 3,1% e, em CECs recidivantes, de 10%. A taxa de cura dependeu diretamente do tamanho do tumor e do grau de diferenciação celular. Em comparação à técnica cirúrgica clássica, a CMM apresentou menos taxa de recidiva local e de metástases locais ou a distância (NCCN, 2021). As desvantagens da CMM são maior tempo de cirurgia e altos custos (BONERANDI *et al*, 2011).

A excisão com análise completa das margens circunferencial e profunda (CCPDMA) é considerada uma alternativa a cirurgia micrográfica de Mohs, e é geralmente realizada em tumores cutâneos mais agressivos, nos quais há suposição de margens tumorais mais aprofundadas (NCCN, 2021). Assim, se a lesão é considerada muito suspeita, é efetuada uma avaliação mais verticalizada da margem periférica, com a finalidade de atingir tecidos subjacentes para análise histopatológica (WEINHAMMER; BENNETT; XU, 2021). Mesmo que seja considerada uma técnica mais invasiva que a CMM, a CCPDMA é uma alternativa utilizada por alguns cirurgiões

para garantir que o CEC de alto risco seja completamente removido e otimizar o tratamento (NCCN, 2021).

5.2.4 Biópsia de linfonodo sentinela e linfadenectomia

O linfonodo sentinela trata-se do nódulo linfático que recebe drenagem direta do tumor primário. A biópsia de linfonodo sentinela (BLS) pode ser realizada em casos nos quais há suspeita de invasão carcinomatosa linfonodal pelo CEC de pele, com a finalidade de orientar possíveis manejos adjuvantes – como a linfadenectomia e/ou a radioterapia – complementares ao tratamento cirúrgico (NCCN, 2021). Essa técnica é mais adequada para pacientes com CECs de alto risco e que possuam linfonodomegalia suspeita (NAVARRETE-DECHENT *et al*, 2015). Dessa forma, o linfonodo duvidoso deve ser biopsiado com agulha fina, curetagem seletiva ou por excisão clássica para subsequente análise histopatológica e discussão da necessidade de linfadenectomia (GBM, 2019).

A BLS ainda possui poucos estudos e comprovações na literatura médica, o que torna essa prática difícil de ser utilizada como rotina para CECs de pele de alto risco. Isso se dá principalmente pela subclínica ocorrida em muitos dos casos, ou seja, a falta de manifestação de sinais clínicos que possam auxiliar na suspeita de metástase linfonodal (BONERANDI *et al*, 2011). Em uma pesquisa realizada em 35 pacientes com CEC de pele e BLS positiva, apenas 26 apresentavam sinais clínicos que indicavam invasão de nódulos linfáticos (como linfonodomegalia palpável, por exemplo), o que comprova a dificuldade dessa prática de ser utilizada rotineiramente (NAVARRETE-DECHENT *et al*, 2015). Ainda não existem outros métodos-padrão comprovados para detectar metástases linfonodais subclínicas (RESCHLY *et al*, 2003).

A utilidade da BLS no CEC de pele necessita urgentemente de mais estudos, pois a biópsia trata-se de uma técnica comprovadamente mais precisa que os exames de imagem e menos invasiva que a linfadenectomia – que, muitas vezes, pode ser realizada sem real necessidade (NAVARRETE-DECHENT *et al*, 2015). Sabe-se que, se a BLS for realizada, há evidências de descoberta de metástases nodais positivas em aproximadamente 12 a 17% em CECs de alto risco (NCCN, 2021). Algumas evidências apoiam como protocolo a realização de biópsia nodal sempre que o estadiamento for superior ao de classificação T2 (tumor maior que 2cm, mas menor

ou igual a 4cm) (NAVARRETE-DECHENT *et al*, 2015). Não existe nenhuma evidência de aumento de sobrevida após BLS realizada a partir de curetagem seletiva (BONERANDI *et al*, 2011).

Como forma de orientação clínica, algumas características podem prever a necessidade da biópsia de linfonodo sentinela – por exemplo, a maioria das metástases nodais do CEC de pele de cabeça e pescoço ocorrem na glândula parótida (cerca de 70%), por ser considerada a “bacia metastática” desse tipo de carcinoma epidermoide (NAVARRETE-DECHENT *et al*, 2015). Além disso, o tamanho e a espessura aumentados do tumor cutâneo podem prever BLS positiva, assim como a presença de múltiplos fatores de risco em conjunto para mau prognóstico. Percebe-se também que pacientes que tenham BLS positiva apresentam maior risco de eventos desfavoráveis em comparação àqueles com BLS negativa, mesmo após qualquer tipo de tratamento (NCCN, 2021). Caso seja realizada a BLS, deve-se prosseguir também com tomografia de tórax e de abdome e, casualmente, realização de PET-CT para avaliação mais detalhada de possíveis metástases a distância (GBM, 2019). Uma vez detectada a presença de linfonodo metastático, o prognóstico torna-se automaticamente desfavorável, revelando taxas de sobrevivência de apenas 26% em 5 anos. Pacientes com BLS positiva devem ser imediatamente encaminhados para linfadenectomia seletiva – majoritariamente do linfonodo sentinela –, intervenção cirúrgica que pode aumentar a sobrevida a longo prazo (RESCHLY *et al*, 2003).

5.3 RADIOTERAPIA

Mesmo com a certeza de que a excisão cirúrgica continua sendo o padrão-ouro de tratamento para o carcinoma espinocelular de pele, algumas condições podem impedir a cirurgia de ser realizada, como o desejo do paciente ou outros diversos fatores (NCCN, 2021). Tais fatores podem abranger pacientes não candidatos a intervenção cirúrgica por alguma razão, recidiva tumoral pós-tratamento com radioterapia e imunossupressão, por exemplo. Com a impossibilidade cirúrgica, a radioterapia (RT) poderá ser uma conduta sugerida (GBM, 2019). Entretanto, em algumas situações, a radioterapia é recomendada como terapia complementar a excisão cirúrgica, principalmente em situações nas quais há excisão incompleta do tumor cutâneo (BONERANDI *et al*, 2011). Além disso, pode também ser utilizada como tratamento neoadjuvante (pré-cirúrgico, com a finalidade de diminuir o carcinoma antes da excisão) ou adjuvante (pós-cirúrgico) (BELDA JUNIOR; DI CHIACCHIO; CRIADO, 2014).

A RT é um tratamento baseado na aplicação de radiação ionizante a partir de duas diferentes modalidades: radioterapia externa ou braquiterapia (na qual é inserido material radioativo próximo ou dentro da lesão a ser atingida) (POTENZA *et al*, 2018). A RT externa baseia-se na utilização de raio X superficial ou profundo, raios gama ou feixes de elétrons (POTENZA *et al*, 2018). A braquiterapia não é considerada como abordagem padrão para o tratamento de carcinomas cutâneos (NCCN, 2021). A aplicação de radiação tem a capacidade de causar hipóxia nas células tumorais, o que facilita o controle das mitoses celulares exacerbadas. Contudo, sabe-se que alguns tumores, como os associados ao HPV/p16, já possuem resistência à modificação hipóxica promovida pelo tratamento com RT, fato que diminui a eficácia dessa conduta para esse grupo (OVERGAARD, 2011).

A RT pode ser indicada como tratamento primário ou como tratamento adjuvante à intervenção cirúrgica (NCCN, 2021). Além disso, é recomendada para controle de metástases locais ou a distância (POTENZA *et al*, 2018). Comprovadamente, a RT é capaz de aumentar a sobrevida de pacientes que possuem CECs de alto risco (OVERGAARD, 2011).

Esse tratamento é contraindicado em peles fotodanificadas, em CECs em localizações anatômica com pouca vascularização ou quando estão invadindo ossos, articulações ou tendões (POTENZA *et al*, 2018). Ademais, a RT também não é

recomendada em CECs verrucosos, pois há risco aumentado de desenvolver metástases a longo prazo. Também existem contraindicações para RT em CECs de mãos, pés, pernas, órgãos genitais e pálpebras superiores, devido ao risco de necrose secundária de órgãos importantes próximos as lesões, como os tendões, as articulações e os olhos, por exemplo (BONERANDI *et al*, 2011). A RT pode gerar eventos cosméticos desfavoráveis pós-procedimento, como telangiectasias, mudanças na pigmentação da pele e fibrose cutânea. Também podem ser observadas complicações a longo prazo, como ulcerações que não cicatrizam, necrose tecidual (de tecidos moles, cartilagens, ossos e/ou cérebro) e catarata quando forem realizadas aplicações próximas aos olhos (NCCN, 2021)

As margens de segurança indicadas para RT são de 5 a 10mm para CECs menores que 0mm e de 15 a 20mm para CECs maiores que 20mm (BONERANDI *et al*, 2011).

5.3.1 Radioterapia como tratamento primário

A radioterapia como tratamento primário é indicada em algumas situações, tais quais: recusa do paciente ao tratamento cirúrgico; existência de contraindicações absolutas a cirurgia (como presença de tumores considerados irresssecáveis ou paciente em estado debilitado que não será capaz de tolerar intervenções cirúrgicas); quando as margens do tumor ainda contêm tecido carcinomatoso mesmo após excisão cirúrgica; e/ou em pacientes imunossupressos (POTENZA *et al*, 2018). Outras recomendações para utilização de RT como tratamento primário são para pacientes com idade avançada (maior que 60 anos) ou em situações adjuvantes à cirurgia micrográfica de Mohs em CECs com envolvimento perineural (BONERANDI *et al*, 2011).

Sabe-se que a radioterapia utilizada em lesões primárias de baixo risco possui altas taxas de cura total após 5 anos – cerca de 90 a 93% – o que torna esse manejo bastante efetivo como tratamento primário, principalmente em CECs *in situ*. Contudo, em pacientes que apresentam lesões de CEC de maior extensão (> 2cm) e consideradas mais agressivas, a taxa de recidiva tumoral é bastante significativa (NCCN, 2021).

5.3.2 Radioterapia adjuvante

A radioterapia adjuvante à cirurgia (pós-cirúrgica) possui poucos estudos prospectivos relativos ao seu valor clínico. O protocolo NCCN recomenda que a RT adjuvante seja realizada em qualquer CEC que possua evidências de envolvimento perineural. Além disso, também é recomendada como opção para excisões com margem de segurança positiva após a excisão clássica (NCCN, 2021). Pode ser considerada para promover controle tumoral de carcinomas agressivos, além de CECs com invasão linfonodal (principalmente na área do couro cabeludo e do pescoço) (POTENZA *et al*, 2018).

Alguns estudos sugerem que a RT pós-operatória possa ser capaz de controlar o crescimento tumoral, contudo não há evidências de aumento na taxa de sobrevida a longo prazo após a utilização desse manejo (NCCN, 2021).

5.4 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia (QT) utilizada no tratamento do carcinoma espinocelular de pele apresenta baixo valor científico, sendo utilizada somente em casos nos quais há impossibilidade cirúrgica ou contraindicação à radioterapia (BONERANDI *et al*, 2011). Contudo, existem comprovações científicas de casos de tumores primários de alto risco, bem localizados, com invasão de tecidos profundos subjacentes, mas sem metástases a distância, que obtiveram sucesso terapêutico após o tratamento com quimioterapia (NCCN, 2021).

Em relatos de caso, algumas drogas quimioterápicas apresentaram bom desfecho clínico, como cisplatina, vindesina, mitomicina, bleomicina, 5-fluorouracil (5-FU), metotrexato, interferon e doxorrubicina – contudo, as taxas de respostas farmacológicas variam muito (cerca de 17% a 78%) no que diz respeito ao desfecho terapêutico positivo no manejo do CEC de pele. Esses medicamentos, quando administrados anteriormente a procedimentos cirúrgicos (QT neoadjuvante) tendem a apresentar maior eficácia em comparação a administração posterior. Além disso, a QT combinada, ou seja, envolvendo mais de duas drogas, apresenta melhor desfecho e pode diminuir a massa tumoral antes da realização da cirurgia de retirada do tumor. Um exemplo de QT combinada que sugere boas repercussões é a combinação de interferon-alfa, ácido retinóico e cisplatina (DECONTI, 2012).

Raramente, em casos de CEC avançado e metastático, a quimioterapia sensibilizante pode ser associada a radioterapia – em alguns estudos, provou-se que a RT associada a QT promoveu bons resultados de controle da doença local – mas tal combinação é pouco utilizada (GBM, 2019). Anticorpos monoclonais, como o cetuximabe, apresentaram poucos resultados em pacientes com CEC de pele, mesmo em CECs não-metastáticos (NCCN, 2021).

5.5 INVASÃO LINFONODAL

Em pacientes que apresentam carcinoma epidermoide de pele com invasão linfonodal regional associada, o risco de recidiva tumoral, metástase ou morte é consideravelmente aumentado (NCCN, 2021). Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais o tumor cutâneo invade os linfonodos sentinela são bastante complexos, contudo, é importante que seja detectada essa invasão precocemente para que o prognóstico pós-tratamento seja mais favorável (KAPOOR *et al*, 2015). Sabe-se que cerca de 60 a 82% dos tumores que apresentam invasão linfonodal envolvem a glândula parótida, especialmente em CECs de cabeça e pescoço. Na presença de demonstração clínica da existência de nódulos linfáticos palpáveis e/ou suspeitos, deve-se realizar biópsia para confirmação histopatológica de metástase linfonodal (NCCN, 2021). Um dos fatores que podem piorar o prognóstico do CEC de pele é a metástase linfonodal oculta (subclínica), a qual não apresenta nenhum sinal ou sintoma da invasão de linfonodos regionais. Tal fato leva a redução da probabilidade do controle da doença (mesmo após realização de outros tratamentos) e diminui consideravelmente a sobrevida, apresentando incidência de aproximadamente 20 a 40% (KAPOOR *et al*, 2015).

Em casos de linfonodos considerados suspeitos, mas com biópsia negativa, a NCCN recomenda seguimento com reavaliações clínicas contínuas, realização de tomografia computadorizada dos linfonodos com contraste ou, em casos mais possivelmente mais agressivos, repetição da biópsia (por vezes utilizando-se a técnica de excisão aberta exploratória). A TC contrastada auxilia na determinação do tamanho, número e localização do envolvimento linfonodal. A PET-CT dos linfonodos regionais pode auxiliar no planejamento do tratamento com radioterapia (NCCN, 2021).

Em casos nos quais a biópsia linfonodal seja positiva, o risco é automaticamente aumentado para desenvolvimento de metástase em outros nódulos linfáticos distantes. O linfonodo sentinela sempre será o primeiro nódulo invadido por tecido neoplásico, pois é o primeiro que recebe a drenagem linfática contendo células tumorais (KAPOOR *et al*, 2015).

O protocolo NCCN estabelece que o padrão-ouro para o tratamento de CEC de pele com invasão linfonodal é a excisão cirúrgica seguida por tratamento sistêmico (radioterapia ou quimioterapia), além de linfadenectomia regional. A combinação de

cirurgia + radioterapia apresentou aproximadamente 59 a 83% de sobrevida em 5 anos em pacientes com invasão tumoral da glândula parótida e/ou linfonodos do pescoço, o que demonstra o benefício dessa combinação terapêutica (NCCN, 2021).

5.6 METÁSTASES A DISTÂNCIA

A metástase mais comum derivada do carcinoma espinocelular de pele é a metástase na glândula parótida. Contudo, já foram reportadas metástases a distância envolvendo outros linfonodos, como linfonodos cervicais, axilares, inguinais, tecido subcutâneo, tronco, membros superiores e membros inferiores (BROUGHAM *et al*, 2012).

Mesmo que raras, as metástases a distância provindas do carcinoma espinocelular são mais comuns em relação às metástases do carcinoma basocelular. Em um estudo de coorte de 10 anos envolvendo 985 pacientes com CEC de pele, foi comprovado que 3,7% desenvolveram metástases regionais (geralmente linfonodais), enquanto apenas 0,4% tiveram metástases a distância (NCCN, 2021). Sabe-se que, em relação a metástase linfonodal a distância, pesquisas envolvendo 128 metástases provindas de tumores CEC primários de sítio desconhecido demonstraram que 9 metástases foram identificadas nos linfonodos axilares, 8 nos linfonodos inguinais e 38 na glândula parótida. Outras 82 metástases a distância envolveram linfonodos cervicais, tecido subcutâneo em vários sítios, tronco, membros superiores e membros inferiores (BROUGHAM *et al*, 2012). A taxa de morte doença-específica por CEC de pele metastático é de aproximadamente 2,1% (NCCN, 2021).

Em relação ao tratamento do CEC com metástase a distância, a cisplatina isolada ou combinada com 5-FU ou com vindesina apresentaram alguns resultados, porém os dados de eficácia são bastante limitados. O tratamento com cetuximab (anticorpo monoclonal), mesmo que com poucas evidências de sucesso terapêutico, é considerado menos citotóxico em relação ao tratamento com cisplatina. Em alguns casos documentados de CEC locoregional invasivo, a quimioterapia e/ou radioterapia foram utilizadas de forma neoadjuvante, ou seja, anteriormente ao procedimento cirúrgico (NCCN, 2021). Em situações nas quais os sítios de metástases são considerados acessíveis, pode ser planejada remoção cirúrgica com o objetivo de remoção total ou aumento da sobrevida. Contudo, em metástases muito disseminadas e com tumores consideradas não-resseccáveis, cuidados paliativos devem ser discutidos pela equipe multidisciplinar e pelos familiares, visando sempre o bem-estar e o máximo conforto possível do paciente (BONERANDI *et al*, 2011).

Atualmente, o FDA (Food and Drug Administration) aprovou monoterapia com nivolumab e pembrolizumab para o tratamento do CEC de pele de cabeça e pescoço

com recidiva metastática, mas ainda existem muitas limitações a esses tratamentos na literatura médica (NCCN, 2021).

6 MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

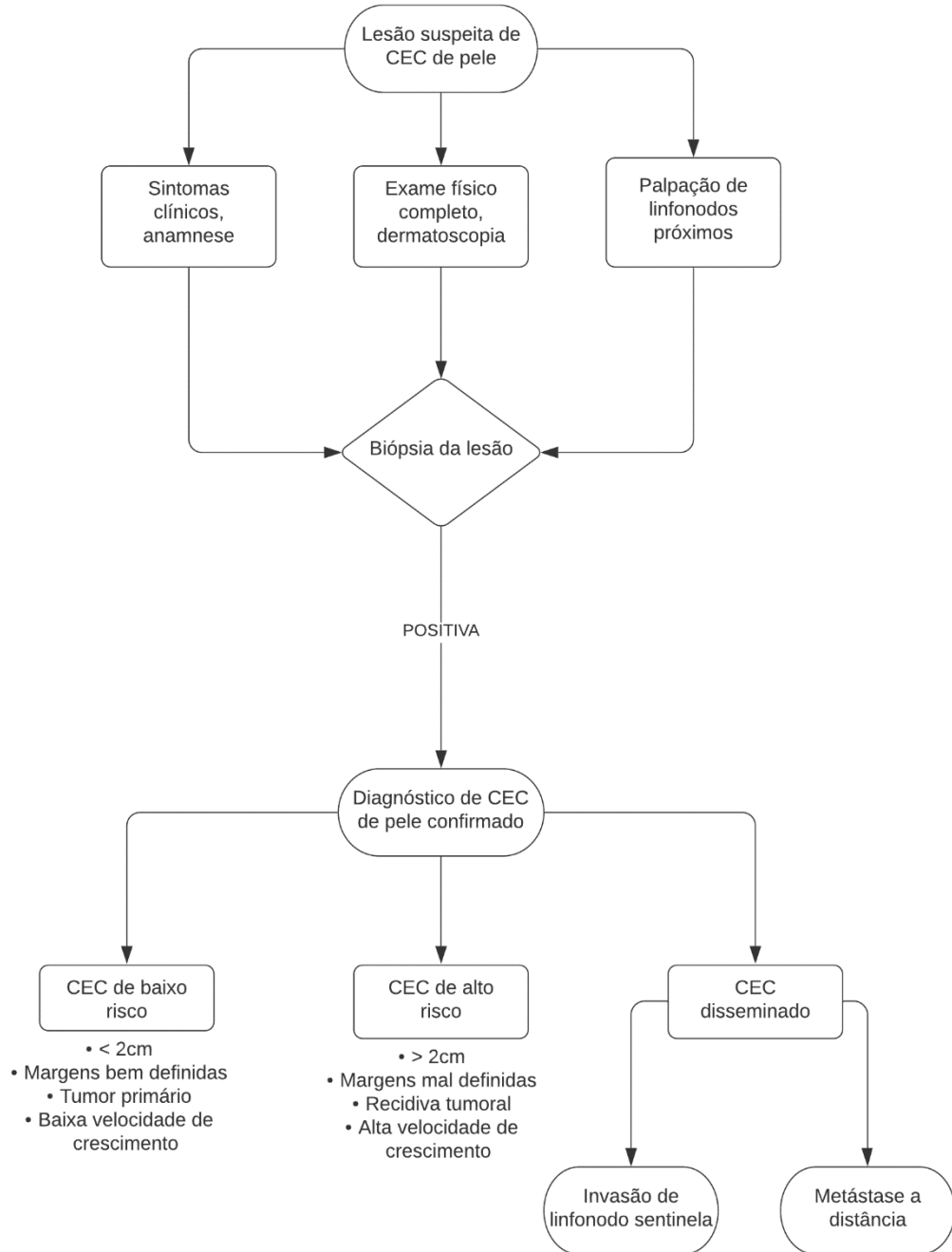
O acompanhamento (*follow-up*) após qualquer tipo de tratamento do carcinoma espinocelular de pele deve ser realizado rigorosamente com dermatologista e/ou oncologista clínico, uma vez que 30 a 50% dos pacientes irão desenvolver novo CEC de pele após os primeiros 5 anos após o tumor primário. Outro fator que deve ser considerado é que 70 a 80% das recidivas do CEC de pele primário ocorrem em aproximadamente 2 anos após o aparecimento do primeiro tumor. Além disso, indivíduos que apresentaram CEC de pele primário também tem maior suscetibilidade de desenvolver outros tumores de pele a longo prazo, como melanoma e/ou carcinoma basocelular. Logo, o *follow-up* deve ser realizado com cautela (NCCN, 2021).

O paciente deve acompanhar ambulatorialmente com o médico dermatologista e/ou oncologista para avaliação, com exame físico e imagens radiológicas caso seja necessário (GRÉGOIRE *et al*, 2010). O exame físico deve ser completo e incluir a palpação de linfonodos, principalmente os próximos ao CEC primário. Além disso, o paciente também deve ser orientado a realizar seu próprio exame físico e palpação de linfonodos em casa, e, se encontrar alguma alteração, referir ao médico assistente (NCCN, 2021). A radiografia de tórax pode ser incluída como acompanhamento anual para alguns pacientes para avaliação de sucesso terapêutico (GRÉGOIRE *et al*, 2010).

A partir da estratificação de risco do carcinoma espinocelular de pele, é realizada a decisão do *follow-up*. Em CECs locais e de baixo risco, os 2 primeiros anos são os mais fundamentais no que se refere a recidivas tumorais – logo, devem ser realizados exames de acompanhamento a cada 3 ou 12 meses, dependendo da agressividade do tumor em questão. Se dentro desses 2 primeiros anos não ocorrer recidiva tumoral, é recomendado acompanhamento anual continuamente. Em CECs de alto risco com invasão linfonodal e/ou metástases a distância, o acompanhamento deve ser mais intensificado – cerca de consultas a cada 1/3 meses no primeiro ano após o tratamento; cada 2/4 meses no segundo ano; cada 4/6 meses no terceiro ano; e de 6 meses ou 1 ano para o resto da vida (NCCN, 2021).

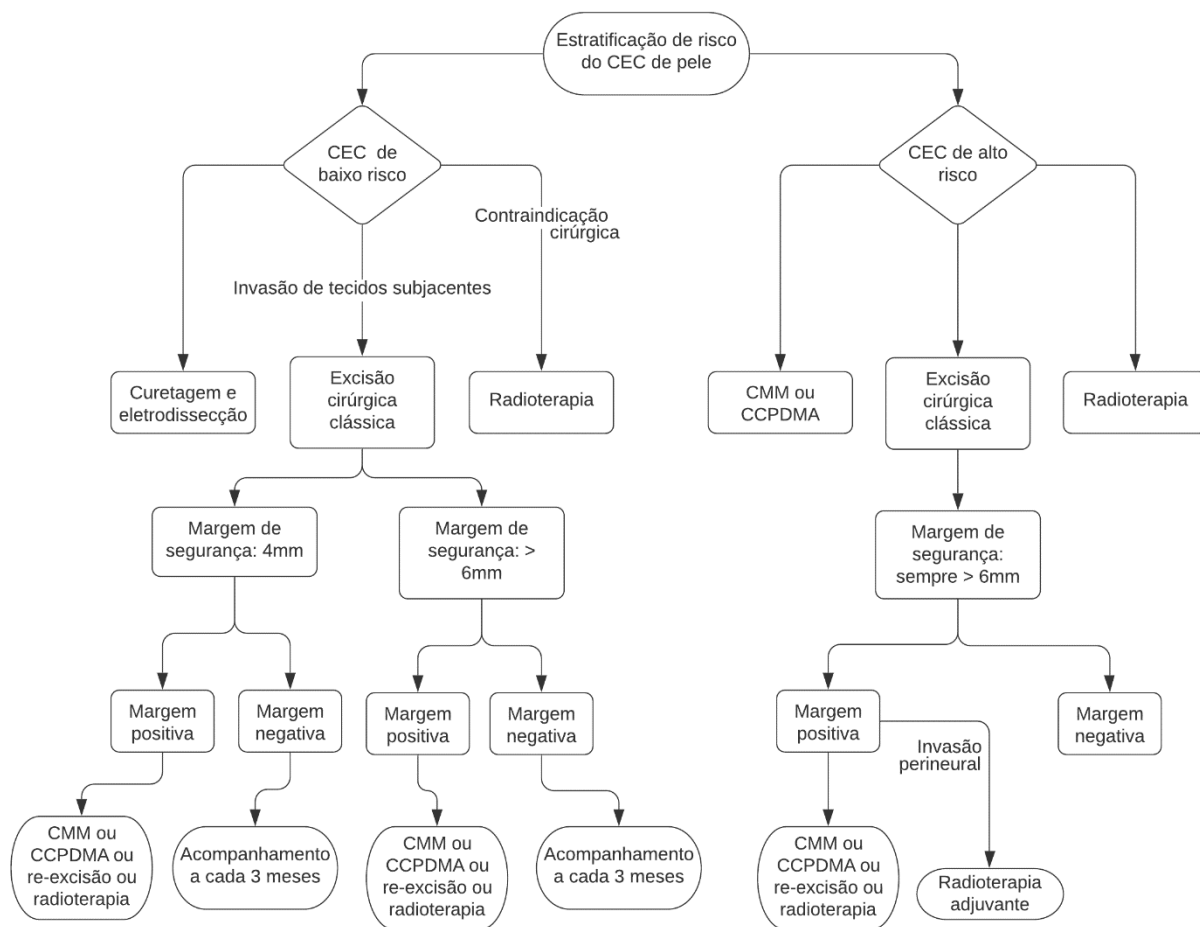
7 FLUXOGRAMA

Fluxograma 1 – Diagnóstico de CEC de pele



Fonte: National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Fluxograma 2 – Protocolo assistencial de tratamento para CEC de pele de baixo e alto risco



Fonte: National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). **Squamous Cell Skin Cancer Version 2.2020**. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2020.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). **Squamous Cell Skin Cancer Version 1.2021**. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2021.

NCCN Guidelines For Patients. **Squamous Cell Skin Cancer**. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2019.

INCA Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Câncer de pele não melanoma**. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro; 2020.

INCA Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro; 2019.

Brasil, Ministério da Saúde 2018. Banco de dados do Sistema Único de Saúde – **DATASUS**. <http://www.datasus.gov.br>

GLOBOCAN 2018. **International Agency for Research on Cancer (IARC)**. World Health Organization. <http://gco.iarc.fr>

BONERANDI JJ, et al. **Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions**. JEADV 2011, 25 (5), 1–51.

POTENZA, Concetta *et al.* **A review of the literature of surgical and nonsurgical treatments of invasive squamous cells carcinoma**. BioMed research international, v. 2018, 2018.

ACS American Cancer Society. **About Basal and Squamous Cell Skin Cancer**. Atlanta, Georgia, United States of America; 2016.

ACS American Cancer Society. **Treating Basal and Squamous Cell Skin Cancer.** Atlanta, Georgia, United States of America; 2020.

GBM Grupo Brasileiro de Melanoma. **CEC de Pele.** São Paulo, Brasil; 2019.

NOURY, Keyvan. **Skin Cancer.** 1a edição. Mc Graw-Hill Companies (Australia); 2007.

RIGEL, Darrell S. **Cancer of the skin.** 2a edição. Elsevier (China); 2011.

QUE, SKT, *et al.* **Cutaneous squamous cell carcinoma Incidence, risk factors, diagnosis, and staging.** J Am Acad Dermatol 2018; 78:237-47.

NASSER N, Nasser Filho N, Lehmkuhl RL. **Carcinoma espinocelular da pele e das semimucosas: estudo epidemiológico de 31 anos em cidade do sul do Brasil.** An Bras Dermatol. 2015;90(1):20-5.

VASCONCELOS L, Melo JC, Miot HA, Marques MEA, Abbade LPF. **Carcinoma espinocelular cutâneo invasivo de cabeça e pescoço: características clínicas e histopatológicas, recidivas e metástases.** An Bras Dermatol. 2014;89(4):562-8.

VILLARROE, Rodrigo Ughini *et al.* **Tratamento quimioterápico para carcinoma de células escamosas de pele localmente avançado.** Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil: Revista Brasileira de Oncologia Clínica; 2013

JUNQUEIRA, L.C. & CARNEIRO, J. **Histologia Básica.** 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

SUNDARAM, Gopinath M.; QUAH, Shan; SAMPATH, Prabha. **Cancer: the dark side of wound healing.** The FEBS journal, v. 285, n. 24, pág. 4516-4534, 2018.

DOMANSKY, C.R; BORGES, L.E. **Manual para prevenção de lesões de pele. Recomendações baseadas em evidências.** Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2012.

BERMAN, Brian; COCKERELL, Clay J. **Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation.** Journal of the American Academy of Dermatology, v. 68, n. 1, p. S10-S19, 2013.

NEHAL KS, Bichakjian CK: **Update on keratinocyte carcinomas.** N Engl J Med 2018, 379:363-374.

SAMPAIO, S.A.P.; Rivitti, E.A. **Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti.** 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2014.

ZINK, Alexander. **Trends in the treatment and prevention of keratinocyte carcinoma (non-melanoma skin cancer).** Current Opinion in Pharmacology, v. 46, p. 19-23, 2019.

WALLACE, Heather A.; BASEHORE, Brandon M.; ZITO, Patrick M. **Wound healing phases.** Treasure Island: Europe PMC, 2019.

SBD Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Câncer da pele.** Rio de Janeiro, Brasil; 2017.

BELDA JUNIOR, W; DI CHIACCHIO, N.; CRIADO, P. R. 2ª ed. **Tratado de Dermatologia.** São Paulo: Atheneu, 2014.

LOURENÇO, Simone de Queiroz Chaves *et al.* **Classificações histopatológicas para o carcinoma de células escamosas da cavidade oral: revisão de sistemas propostos.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 53, n. 3, p. 325-333, 2007.

DE OLIVEIRA, Bruna Barbosa. **Tratamento de ceratose actínica com 5-fluoracil e imiquimod: comparação clínica e histológica.** Manaus, Brasil; 2013.

SEGATTO, Majoriê Mergen *et al.* **Comparative study of actinic keratosis treatment with 3% diclofenac sodium and 5% 5-fluorouracil.** Anais brasileiros de dermatologia, v. 88, n. 5, p. 732-738, 2013.

ISSA, Maria Cláudia Almeida; MANELA-AZULAY, Mônica. **Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica.** Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 85, n. 4, p. 501-511, 2010.

BENEDETTO, Paul X.; POBLETE-LOPEZ, Christine. **Mohs micrographic surgery technique.** Dermatologic clinics, v. 29, n. 2, p. 141-51, VII, 2011.

WEINHAMMER, Annika; BENNETT, Daniel D.; XU, Yaohui Gloria. **Optimizing management of actinic keratosis concerning for underlying carcinoma in anatomically sensitive locations: Application of complete circumferential peripheral and deep margin assessment.** JAAD International, v. 4, p. 32-34, 2021.

NAVARRETE-DECHENT, Cristián *et al.* **High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: a literature review.** Journal of the American Academy of Dermatology, v. 73, n. 1, p. 127-137, 2015.

RESCHLY, Matthew J. *et al.* **Utility of sentinel lymphadenectomy in the management of patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma.** Dermatologic surgery, v. 29, n. 2, p. 135-140, 2003.

OVERGAARD, Jens. **Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck—a systematic review and meta-analysis.** Radiotherapy and Oncology, v. 100, n. 1, p. 22-32, 2011.

DECONTI, Ronald C. **Chemotherapy of squamous cell carcinoma of the skin.** In: Seminars in oncology. WB Saunders, p. 145-149, 2012.

KAPOOR, C. *et al.* **Lymph node metastasis: A bearing on prognosis in squamous cell carcinoma.** Indian journal of cancer, v. 52, n. 3, p. 417, 2015.

BROUGHAM, N. D. L. S *et al.* **The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors.** Journal of Surgical Oncology, 106(7), 811–815, 2012.

GRÉGOIRE, Vincent *et al.* **Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Annals of oncology*, v. 21, p. v184-v186, 2010.

ANEXOS/APÊNDICES

Quadro 1 – Estratificação de risco de recidiva tumoral, metástase ou morte em CECs de pele

Estratificação de risco	Baixo risco	Alto risco	Altíssimo risco
Localização/tamanho	Tronco, extremidades < 2cm	Tronco, extremidades (2cm – < 4cm) ou cabeça, pescoço, mãos, pés e região anal/genital (qualquer tamanho)	Qualquer localização ≥ 4cm
Margens	Bem definidas	Mal definidas	Mal definidas
Tumor primário x recidiva	Primário	Recidiva	Recidiva
Imunossupressão	Incomum	Comum	Muito comum
Velocidade de crescimento tumoral	Baixa	Alta	Altíssima
Sintomas neurológicos	Incomum	Comum	Comum
Diferenciação	Bem ou moderadamente diferenciados		Indiferenciados
Espessura	≤ 6mm sem invasão além do tecido subcutâneo		> 6mm ou invasão do tecido subcutâneo
Envolvimento perineural	Incomum	Comum	Muito comum
Envolvimento linfático e/ou vascular	Incomum	Incomum	Comum

Fonte: National Comprehensive Cancer Network (NCCN)