



Estudo epidemiológico da associação entre fatores de risco e excisões incompletas no câncer de pele

An epidemiological study of the association between risk factors and skin cancer incomplete excisions

JOÃO VITOR PITHON NAPOLI^{1,2*} 
GABRIELA DUCIONI MATOS¹ 

■ RESUMO

Introdução: A crescente incidência de câncer de pele leva a um alto número de procedimentos cirúrgicos em todo o mundo. O principal objetivo do tratamento cirúrgico do câncer de pele é sua excisão completa, preservando a função e o melhor resultado estético. A ressecção inicial incompleta pode resultar em recorrências e danos graves. O objetivo é analisar os fatores de risco para margens positivas no seguimento de lesões cutâneas removidas cirurgicamente, por um ano, no departamento de cirurgia plástica do Hospital Royal Perth. **Métodos:** Foi analisado um levantamento de amostras histopatológicas de 947 pacientes operados. Todos os pacientes com excisão incompleta confirmada (EI) foram submetidos a uma segunda cirurgia ou até mesmo a uma terceira vez. **Resultados:** No total, 947 lesões foram encontradas, 6,6% das cirurgias tiveram margens comprometidas, com distribuição histopatológica de 75% de carcinoma basocelular (CBC), 21,4% de carcinoma de células escamosas (CCE) e 3,6% de outras lesões. A relação da presença de margens cirúrgicas comprometidas entre o CCE, quando comparada ao CBC, leva a um risco relativo de 2,8 e um valor p de 0,041, sugerindo que o primeiro é um fator de risco para a presença de margens cirúrgicas comprometidas. Para o estadiamento, a necessidade de uma segunda abordagem cirúrgica esteve presente em 61,29% dos pacientes, 20,9% estavam em observação, 3,2% estavam ausentes do serviço, 8% foram diretamente à quimioterapia ou radioterapia e 6,4% remarcaram a cirurgia. **Conclusão:** O conhecimento dos fatores de risco para margens positivas é necessário para que o cirurgião entenda o prognóstico e o acompanhamento de cada paciente.

Descritores: Câncer de pele; Cirurgia plástica; Dermatologia; Margens de excisão; Patologia.

Instituição: Royal Perth hospital, Plastic Surgery Department, Perth, Áustria.

Artigo submetido: 21/9/2019.
Artigo aceito: 10/1/2021.

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.5935/2177-1235.2021RBCP0008

¹ Universidade Nove de Julho, UNINOVE, São Paulo, SP, Brasil.

² Royal Perth hospital, Plastic Surgery Department, Perth, Áustria.

■ ABSTRACT

Introduction: The increasing incidence of skin cancer leads to a high number of surgical procedures worldwide. The surgical treatment of skin cancer's main objective is its complete excision, preserving the function and the best aesthetic result. Incomplete initial resection can result in recurrences and major damage. The objective is to analyze the risk factors for positive margins in the follow-up of cutaneous lesions surgically removed, for one year, in the plastic surgery department of the Royal Perth Hospital. **Methods:** A survey of histopathological samples from 947 operated patients was analyzed. All patients with confirmed incomplete excision (IE) underwent a second surgery or even a third time. **Results:** In total, 947 lesions were found, 6.6% of surgeries had compromised margins, with a histopathological distribution of 75% of basal cell carcinoma, 21.4% of squamous cell carcinoma, and 3.6% of other lesions. The relation of the presence of compromised surgical margins between the SCC, compared to BCC, leads to a relative risk of 2.8 and a p-value of 0.041, which suggests that the SCC is a risk factor for the presence of compromised surgical margins. For staging, the need for a second surgical approach was present in 61.29% of the patients, 20.9% were under observation, 3.2% were absent from the service, 8% went directly to chemotherapy or radiotherapy, and 6.4% rescheduled the surgery. **Conclusion:** Knowledge of risk factors for positive margins is necessary for the surgeon to understand the prognosis and monitoring of each patient.

Keywords: Skin Neoplasms. Dermatology. Plastics. /pathology. Margins of Excision.

INTRODUÇÃO

O câncer de pele é uma patologia de etiologia multifatorial, resultante principalmente de alterações genéticas, ambientais e de estilo de vida¹. Pode se apresentar em duas formas: melanoma e câncer de pele não melanoma (CPNM)², que é a neoplasia maligna mais frequente na população branca e é responsável por pelo menos 80% de todos os cânceres de pele. O CPNM consiste principalmente de carcinomas basocelulares CBC (70%), o mais comumente diagnosticado em todo o mundo e de carcinoma de células escamosas CCE (20%)^{3,4}. Os CBCs são divididos em subtipos com comportamento mais ou menos agressivo e são classificados como nodular, micronodular, superficial, pigmentado, cístico, infiltrativo e morfeforma. O CCE assemelha-se a ninhos de células epidérmicas anormais que invadem a derme e seu grau histológico depende do grau de diferenciação celular⁵, sua classificação é baseada nos sítios anatômicos do corpo⁶.

A principal causa do câncer de pele é a exposição crônica ao sol, o que explica a ocorrência frequente de lesões nas áreas do corpo expostas, como rosto, orelhas, pescoço, couro cabeludo, ombros e costas. Outros

fatores etiológicos incluem exposição ultravioleta, certos produtos químicos carcinogênicos (arsênico e hidrocarbonetos), radiação ionizante, doenças de pele anteriores, como xeroderma pigmentoso, síndromes de Bazex e Gorlin, irradiação ou ulceração crônica, infecção por papilomavírus humano (HPV) e exposição crônica ao estresse⁷. Pacientes imunologicamente comprometidos apresentam maior risco^{8,9}. Além disso, pessoas de pele clara com frequência desenvolvem câncer de pele. Por outra parte afetam todos os grupos étnicos, principalmente aqueles que vivem em áreas tropicais que são altamente expostas ao sol⁶⁻⁹, onde a taxa mais alta é de cerca de 1 a 2% ao ano¹⁰, como na Austrália, onde este estudo foi desenvolvido.

Embora a taxa de mortalidade de CPNM seja baixa, conforme relatado por Leiter et al., em 2014⁵, tal câncer de pele impacta a qualidade de vida do paciente causando morbidade significativa, com prognóstico dependendo do tipo de tumor e do tratamento escolhido. A excisão cirúrgica com margens identificadas no pré-operatório é uma das estratégias de tratamento mais comuns e eficazes para carcinomas basocelulares (CBC) e para a maioria dos carcinomas de células escamosas (CCE). A falta de conformidade

suficiente com as margens excisionais recomendadas entre os cirurgões representa um risco muito alto de recorrência do CPNM e de re-excisão para o paciente. Isso pode ser causado pela infiltração irregular desses tumores¹⁰. A recorrência do tumor associada à excisão incompleta em CBCs varia de 26 a 41% após 2 a 5 anos de acompanhamento. O número máximo de recidivas tumorais têm sido detectado nos tumores morfofóicos e faciais¹¹.

Com respeito aos CCEs, quando a remoção inicial é incompleta, ocorre sua recorrência principalmente local ou menos frequentemente em linfonodos regionais. Aproximadamente 75% das recorrências ocorrem em dois anos e 95% em cinco anos após o diagnóstico inicial¹². Portanto, é importante notar que a presença (ou ausência) de células tumorais nas margens está entre as características prognósticas para recorrências de CCEs e CBCs. Além disso, quando as margens estão envolvidas, a recomendação geralmente é para a re-excisão ou um acompanhamento clínico rigoroso. Isso não só produz efeitos adversos nos pacientes, mas também aumenta os custos adicionais de saúde. Portanto, a otimização do gerenciamento cirúrgico do CPNM é de grande importância para garantir a mais alta qualidade dos tratamentos cirúrgicos e um subsequente resultado ideal para todos os pacientes.

OBJETIVO

Nesse contexto, sem receber financiamento de nenhuma empresa e sem conflito de interesses, este estudo analisa os fatores de risco no acompanhamento de lesões cutâneas removidas cirurgicamente com margens positivas durante um ano no departamento de cirurgia plástica do Hospital Royal Perth.

MÉTODOS

Este estudo inclui pacientes que foram submetidos a tratamento cirúrgico para câncer de pele durante dezembro de 2016 a dezembro de 2017, no Departamento de Cirurgia Plástica do Hospital Royal Perth, Austrália. Foram selecionados pacientes com diagnóstico patológico de qualquer tipo de câncer de pele, cuja intenção inicial era a retirada completa da lesão, totalizando 947 biópsias incisionais. A definição das margens excisionais preconizada pelas diretrizes internacionais (European Academy of Dermatology and Venereology - EADV e European Dermatology Forum - EDF) foi utilizada como ponto de referência para a análise. A avaliação patológica pós-operatória convencional seguiu todas as excisões cirúrgicas consideradas no estudo com avaliação definitiva histológica incluída em parafina. Todos os pacientes

com excisão incompleta (EI) confirmada foram submetidos a uma segunda cirurgia ou mesmo a uma terceira, conforme procedimento clínico do serviço.

O prontuário médico incluído neste estudo foi revisado para os seguintes parâmetros de pacientes com excisões incompletas: sexo, idade, localização anatômica das lesões, invasão perineal, tamanho da lesão, perfil histopatológico da lesão, lesões cutâneas múltiplas ou únicas, tamanho das margens de segurança e metástases. A análise estatística do teste qui-quadrado de Pearson foi utilizada para estudar a associação das principais variáveis com o comprometimento das margens cirúrgicas. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e o risco relativo de excisão incompleta (RR) > 1. Assim, foram definidos os principais fatores de risco para uma reavaliação. Para este tipo de estudo, o consentimento formal do comitê de ética em pesquisa não é necessário. Este artigo não contém estudos com animais realizados por nenhum dos autores.

Todos os procedimentos realizados em estudos envolvendo participantes humanos seguiram os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e/ou nacional e da declaração de Helsinque de 1964 e suas emendas posteriores ou padrões éticos comparáveis. Para este tipo de estudo, o consentimento formal não é necessário. Este artigo não contém estudos com animais realizados por nenhum dos autores.

RESULTADOS

Biópsia incisional (primeira cirurgia)

De acordo com a revisão de registros departamentais, 947 pacientes foram submetidos à primeira ressecção de câncer de pele no centro cirúrgico. Nesse universo, oitocentos e oitenta (93,3%) apresentaram excisão completa (EC) e sessenta e dois (6,6%) EI. Dos que tinham EC, quinhentos e sessenta e cinco (65%) tinham diagnóstico de CBC e duzentos e trinta (26%) tinham diagnóstico de CCE, os outros sessenta e sete (7,6%) tinham melanoma. Dos pacientes que tiveram EI, quarenta e sete (75%) tiveram diagnóstico de CBC enquanto os outros doze (21,4%) tiveram CCE, nenhum caso (0%) de melanoma teve EI. A associação entre a exposição ao CCE quando comparada ao CBC leva a um risco relativo de 2,8 e um p -valor de 0,041, sugerindo ser um fator de risco para a presença de margens cirúrgicas comprometidas (Tabela 1).

Segunda intenção (segunda cirurgia)

Após a primeira cirurgia e com base nos resultados anatomopatológicos, a equipe avaliou

Tabela 1. Correlação entre a lesão histopatológica e a ocorrência de excisão incompleta na primeira abordagem cirúrgica (biópsia incisional).

| Lesão histopatológica | Biópsia incisional completa | | Biópsia incisional incompleta | | Fator de risco de biópsia incisional incompleta | |
|-----------------------|-----------------------------|-----|-------------------------------|------|---|---|
| | N | % | N | % | Risco relativo (RR) de excisão incompleta na biópsia incisional | Valor p (correlação qui-quadrado entre fatores de risco versus a ocorrência de biópsia incisional incompleta) |
| CCE | 230 | 26 | 12 | 21,4 | | |
| CBC | 575 | 65 | 47 | 75 | 2,8 | 0,041 |
| Melanoma | 67 | 7,6 | 0 | 0 | | |

CCE: Carcinomas de Células Escamosas; CBC: Carcinomas Basocelulares

os casos com margens comprometidas, decidindo o seguimento de cada paciente. Exames de imagem foram necessários para estadiar os casos recorrentes (6,6% EI) e decidir a conduta. Foi realizada 28% das tomografias, 14% das ressonâncias magnéticas nucleares e 28,5% das tomografias PET. A partir do estadiamento, a necessidade de segundo abortamento cirúrgico foi avaliada em 61,29% das pacientes, 20,9% estavam em observação, 3,2% faltaram ao serviço, 8% foram encaminhados para quimioterapia ou radioterapia e 6,4% tiveram a cirurgia remarçada.

A prevalência masculina foi observada para EI. Em um universo de 62 pacientes, 48 (77,4%) eram homens e 14 (22,5%) mulheres. A média de idade dos

pacientes foi de 70,2 anos, variando de 41 a 86 anos, com desvio padrão de 12,9.

Na avaliação topográfica das lesões com biópsia incisional incompleta, as áreas da face e pescoço foram as mais acometidas (91,7%), justamente à área do nariz (23%) seguidas da área das orelhas (19,2%). A incidência dos tumores nas regiões occipitais, frontal e pescoço foram iguais (11,5%). Nos pacientes analisados, 20,8% apresentavam lesão única, enquanto 79,1% apresentavam lesões múltiplas. Subtipos histológicos não foram identificados neste estudo.

Porém, ainda existe uma taxa de falha de 26,3% ao final desta segunda abordagem. Onde 9,6% dos pacientes apresentaram metástases e 22,5% tiveram que ser submetidos à dissecação linfonodal (Tabela 2).

Tabela 2. Associação entre fatores de risco e a ocorrência de excisão incompleta na segunda intenção.

| Fator de risco de excisão incompleta (EI) na segunda intenção | Excisão completa na segunda intenção | | Excisão incompleta na segunda análise | | Risco relativo (RR) de excisão incompleta na segunda intenção | Valor P (correlação qui-quadrado entre fatores de risco versus a ocorrência de excisão incompleta) |
|---|--------------------------------------|------|---------------------------------------|------|---|--|
| | N | % | N | % | | |
| Masculino | 20 | 62,5 | 12 | 37,5 | 1,46 | 0,84 |
| Feminino | 4 | 66,6 | 2 | 33,3 | | |
| >70 anos | 24 | 60,0 | 16 | 40,0 | 0,75 | 0,49 |
| <70 anos | 8 | 50,0 | 8 | 50,0 | | |
| Tamanho do tumor >15mm | 6 | 50,0 | 4 | 50,0 | 1,8 | 0,07 |
| Tamanho do tumor <15mm | 8 | 28,5 | 20 | 71,4 | | |
| Margem de segurança <15mm | 22 | 73,3 | 8 | 26,6 | 2,88 | 0,012 |
| Margem de segurança >15 mm | 2 | 25,0 | 6 | 75,0 | | |
| Lesões múltiplas | 20 | 71,4 | 8 | 28,5 | 0,47 | 0,077 |
| Lesão única | 4 | 40,0 | 6 | 60,0 | | |
| EI - profunda e periférica | 4 | 66,6 | 8 | 33,3 | | |
| EI - profunda | 6 | 60,0 | 4 | 40,0 | 4,44 | 0,013 |
| EI - periférica | 14 | 87,5 | 2 | 12,5 | | |
| CCE | 8 | 80,0 | 2 | 20,0 | 3,80 | 0,001 |
| CBC | 22 | 78,5 | 6 | 21,4 | | |
| Invasão perineural | 2 | 33,3 | 4 | 66,6 | 2,86 | 0,038 |
| Tumor não invasivo | 6 | 23,0 | 20 | 76,9 | | |

EI: Excisão Incompleta; CCE: Carcinomas de Células Escamosas; CBC: Carcinomas Basocelulares

DISCUSSÃO

Nossa série de casos foi consistente com os achados da literatura atual sobre carcinomas cutâneos, que serão descritos a seguir. Dados revelam que a maioria das excisões incompletas ocorre na cabeça e pescoço^{12,13,14} e que o principal fator de risco associado ao câncer de pele é a exposição crônica à luz ultravioleta. É mais frequentemente diagnosticado nos locais mais expostos do corpo^{15,16}, contribuindo para considerar a associação da exposição direta à luz ultravioleta como um fator de risco^{17,18,19}. Não avaliamos esse critério neste estudo. Porém, 91,5% das lesões presentes e analisadas eram da face.

Tan et al., em 2007²⁰, associaram as maiores taxas de ressecções incompletas à característica de invasão da lesão e o aumento do número de re-excisões. No entanto, idade, sexo, tamanho do tumor e experiência em cirurgia não foram fatores de risco estatisticamente significativos. Em nosso estudo usando o teste do qui-quadrado, os fatores de risco estatisticamente significativos para excisão incompleta incluem o diagnóstico de CCE ($p < 0,01$), invasão perineural ($p = 0,038$), margem cirúrgica de segurança $< 15\text{mm}$ ($p = 0,012$) e característica de uma excisão profunda e periférica ($p = 0,013$). Outros fatores como idade ($p = 0,49$), tamanho do tumor $> 15\text{mm}$ ($p = 0,07$) e sexo ($p = 0,84$) não se mostraram significativos, concordando com os achados da literatura.

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo são consistentes com os da literatura. Os locais de maior exposição ao sol aparecem sempre aumentando a incidência do desenvolvimento de câncer de pele. É, portanto, necessário aprimorar nossos conhecimentos para tornar o procedimento curável em uma única abordagem. Conhecer os fatores de risco de uma abordagem ineficaz, como o diagnóstico de CCEs, é possível para preparar o tratamento continuado. Estatisticamente, os fatores de risco significativos foram o diagnóstico de CCE e lesões previamente excisadas incompletamente encaminhadas para re-excisão.

Os autores recomendam mais cuidado com as marcações tumorais, tirando margens $> 15\text{mm}$, usando margens mais profundas e encaminhando os pacientes para centros mais experientes. Além disso, o número significativo de pacientes com lesões múltiplas enfatiza a importância do exame periódico.

COLABORAÇÕES

JVPN

Análise e/ou interpretação dos dados, Análise estatística, Aprovação final do manuscrito, Aquisição de financiamento, Coleta de Dados, Conceitualização, Concepção e desenho do estudo, Gerenciamento de Recursos, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Realização das operações e/ou experimentos, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

GDM

Análise estatística, Aprovação final do manuscrito, Redação - Revisão e Edição, Supervisão, Visualização

REFERÊNCIAS

- Ribeiro LR, Marques EK. A importância da mutagenese ambiental na carcinogênese humana. In: Ribeiro LR, Salvadori DMF, Marques EK, orgs. Mutagenese ambiental. Canoas: ULBRA; 2003. p. 21-7.
- Dazard JE, Piette J, Basset-Seguain N, Blanchard JM, Gandarillas A. Switch from p53 to MDM2 as differentiating human keratinocytes lose their proliferative potential and increase in cellular size. *Oncogene*. 2000 Ago;19(33):3693-705.
- Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2007 Dez;157(Supl 2):47-51.
- Wong CSM, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ*. 2003 Out;327(7418):794-8.
- Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;810:120-40.
- Na. Chronic stress and cancer risk. *Cancer Biol Ther*. 2005;4(1):6-12. DOI: <https://doi.org/10.4161/cbt.4.1.1455>
- Brunssen A, Waldmann A, Eisemann N, Katalinic A. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):129-39.e10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.045>
- Culliford A, Hazen A. Dermatologia para cirurgiões plásticos. In: Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL, eds. Grabb & Smith cirurgia plástica. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 103-12.
- Popim RC, Corrente JE, Marino JAG, Souza CA. Câncer de pele: uso de medidas preventivas e perfil demográfico de um grupo de risco na cidade de Botucatu. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13(4):1331-6.
- Park SW, Heo EP, Choi JH, Cho HC, Kim SH, Xu L, et al. Reconstruction of defects after excision of facial skin cancer using a venous free flap. *Ann Plast Surg*. 2011 Dez;67(6):608-11.
- Cautela JM, Mannocci A, Reggiani C, Persechino F, Ferrari F, Rossi E, et al. Identifying the factors that influence surgeon's compliance with excisional margins of non-melanoma skin cancer. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204330. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204330>
- Ferrand PAS. Efectividad de um programa cognitivo social para prevenir el câncer de piel em mujeres adolescentes. *Univ Psychol*. 2006 Jun;5(3):585-97.
- Tarallo M, Cigna E, Frati R, Delfino S, Innocenzi D, Fama U, et al. Metatypical basal cell carcinoma: a clinical review. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008 Nov;27(1):65. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-9966-27-65>

14. Dallari S, Zaraca G, Giorgini S, Borgonzoni M. Close and positive margins in non-melanoma skin malignancies of the head and neck. What to do in patients over 75 years of age? A preliminary study. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Jun;155(4):464-9. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.18.05853-4>
15. Silva SP, Dellon AL. Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma: results of a five-year prospective study. *J Surg Oncol*. 1985 Jan;28(1):72-4.
16. Howell JY, Ramsey ML. *Cancer, squamous cell of the skin*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020.
17. Nagore E, Grau C, Molinero J, Fortea JM. Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 Mar;17(2):167-70.
18. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008;9(8):713-20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70178-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70178-5)
19. Brandt MG, Moore CC. Nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019 Feb;27(1):1-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2018.08.001>
20. Tan PY, Ek E, Su SY, Giorlando F, Dieu T. Incomplete excision of squamous cell carcinoma of the skin: a prospective observational study. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Set;120(4):910-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000277655.89728.9f>

***Autor correspondente:**

João Vitor Pithon Napoli

Rua Pamplona, 1119, Jardim Paulista, São Paulo, SP, Brasil.

CEP: 01405-200

E-mail: joaovitorpithon@gmail.com