

**ÍNDICE**

Abreviaturas.....	2
Resumo.....	3
Abstract.....	5
Introdução.....	7
Materiais e métodos.....	7
Epidemiologia.....	8
Patogénese.....	11
Clínica.....	14
Dermatoscopia.....	18
Histopatologia.....	23
Tratamento.....	26
A) Tratamento cirúrgico.....	25
1. Cirurgia convencional.....	25
2. Cirurgia micrográfica de Mohs.....	27
3. Criocirurgia.....	31
4. Curetagem e electrocoagulação.....	33
5. Laser.....	34
B) Tratamento médico.....	35
1. Radioterapia.....	35
2. Terapia fotodinâmica.....	38
3. Imiquimod.....	40
4. 5-Fluorouracilo.....	41
5. Vismodegib.....	42
6. Quimioterapia intralesional.....	43
7. Quimioprevenção.....	45
C) Particularidades no tratamento do carcinoma basocelular no contexto de síndromes hereditários.....	51
Conclusão e discussão.....	56
Agradecimentos.....	57
Bibliografia.....	58

## **ABREVIATURAS**

CBC – carcinoma basocelular

CEC – carcinoma espinhocelular

RUV – radiação ultravioleta

SHH – Sonic Hedgehog

MAL – ácido metilaminolevulínico

ALA – ácido aminolevulínico

MMS – cirurgia micrográfica de Mohs

5-FU – 5-fluorouracilo

**RESUMO**

O carcinoma basocelular (CBC) é o tumor cutâneo mais comum. É um tumor maligno de células germinativas foliculares, localmente invasivo, destrutivo, mas com crescimento lento e baixo potencial metastático.

O principal factor de risco é a exposição à radiação ultravioleta. Outros factores de risco contribuem para o seu aparecimento, como fotótipo claro, exposição a arsénio, tratamentos radioterápicos, idade superior a 60 anos, história familiar de CBC, entre outros. O CBC pode ocorrer quer espontaneamente quer associado a algumas desordens hereditárias, como a síndrome dos nevos basocelulares, xeroderma pigmentosum, síndrome Bazex-Dupré-Christol, síndrome de Rombo e síndrome de Oley. Mutações na via de sinalização Sonic-hedgehog (SHH) desempenham um papel-chave no desenvolvimento do CBC.

Clinicamente apresenta-se na sua forma mais comum como uma pápula ou nódulo com aspecto perolado e telangiectasias. No entanto, o aspecto clínico é polimorfo e inclui as variantes nodular, superficial, esclerosante, pigmentada, fibroepitelioma de Pinkus e síndrome dos nevos basocelulares. As áreas fotoexpostas da cabeça e pescoço são os locais mais frequentemente envolvidos.

A dermatoscopia é uma técnica não invasiva que tem demonstrado ser uma ferramenta muito importante no diagnóstico de CBC, particularmente a variante pigmentada, além de que facilita a previsão dos achados histopatológicos e o diagnóstico diferencial com melanoma. Perante a suspeita clínica e dermatoscópica, o estudo histopatológico confirma o diagnóstico.

A escolha do tratamento é influenciada por vários factores incluindo o tamanho do tumor, a sua localização, a definição das margens clínicas, o subtipo histológico, a

existência de imunossupressão, os resultados estéticos pretendidos e tratar-se de um tumor primário, persistente ou recidivante. Existem várias opções terapêuticas, sendo os métodos cirúrgicos ablativos os de primeira linha, principalmente a excisão cirúrgica convencional ou a cirurgia micrográfica de Mohs. Outros métodos cirúrgicos, como a curetagem-electrocoagulação, a criocirurgia e a laserterapia são métodos alternativos para casos seleccionados, assim como modalidades de tratamento médico que incluem imiquimod, 5-fluorouracilo, terapia fotodinâmica, interferão, radioterapia e novas moléculas inibidoras da via SHH, como o vismodegib.

**Palavras-chave:** carcinoma basocelular, dermatoscopia, Sonic Hedgehog, cirurgia micrográfica de Mohs, terapia fotodinâmica, imiquimod, vismodegib.

**ABSTRACT**

Basal cell carcinoma (CBC) is the most common skin cancer. It is a malignant tumor of follicular germinative cells, locally invasive, destructive, but shows a slow growth and low metastatic potential.

The major risk factor is the exposure to UV radiation. Other risk factors contribute to its appearance, such as light skin phototypes, exposure to arsenic, radiotherapeutic treatments, age over 60 years old, family history of CBC, among others. CBC can occur either spontaneously or associated to some inherited diseases like basal cell naevus syndrome, xeroderma pigmentosum, Bazex-Dupré-Christol syndrome, Rombo syndrome and Oley syndrome. Mutations in the Sonic-hedgehog pathway play a key role in the development of CBC.

Its most common clinical form is a papule or nodule with a pearly aspect and telangiectasia. However, the clinical aspect is polymorphous and includes the variants nodular, superficial, sclerosant, pigmented, fibroepithelioma of Pinkus and Gorlin-Goltz syndrome. The photoexposed areas of the head and neck are the most commonly involved sites.

Dermatoscopy is a non-invasive technique that has demonstrated to be a very important tool in the diagnosis of CBC, particularly its pigmented variant, and also facilitates the prediction of histopathological features and the differential diagnosis with melanoma. In the presence of clinical and dermatoscopical suspicion, histopathological study confirms the diagnosis.

The therapeutic choice is affected by many factors including the size of the tumor, its location, the definition of clinical margins, the histological subtype, the existence of immunosuppression, the desired aesthetic results and whether it is a primary, persistent or recurrent tumor. There are many therapeutic options, but the surgical ablative

methods are the first line, especially conventional surgical excision or micrographic Mohs surgery. Other surgical methods, such as curettage and electrocoagulation, cryosurgery and laser therapy are alternative methods for selected cases, and also modalities of medical treatment including imiquimod, 5-fluorouracil, photodynamic therapy, interferon, radiotherapy and new molecules that inhibit the SHH pathway, such as vismodegib.

**Key words:** basal cell carcinoma, dermatoscopy, Sonic Hedgehog, Mohs micrographic surgery, photodynamic therapy, imiquimod, vismodegib.

## **INTRODUÇÃO**

O carcinoma basocelular (CBC) foi descrito pela primeira vez em 1874 por Jacob. É um tumor cutâneo maligno, localmente invasivo, agressivo e destrutivo com crescimento lento e baixo potencial metastático. É definido como um tumor maligno de células germinativas foliculares. Não há lesões precursoras descritas para a sua origem.<sup>(1)</sup> É caracterizado por uma variabilidade fenotípica e subtipos histopatológicos distintos.

Apesar de ser frequentemente assintomático e raramente metastizar, pode causar morbidade funcional e cosmética. Além disso, dada a sua elevada incidência, constitui uma sobrecarga económica para o sistema de cuidados de saúde pelo que é importante existir uma boa compreensão das opções terapêuticas disponíveis.

Este trabalho tem como objectivo fazer uma revisão de artigos que foquem os pontos-chave desta patologia, incluindo epidemiologia, patogénese, apresentações clínicas, diagnóstico e opções terapêuticas.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Para a realização deste trabalho, foi feita uma pesquisa de artigos na base de dados *PubMed*, utilizando os seguintes termos em combinação: “basal cell carcinoma”, “epidemiology”, “clinical features”, “dermatoscopy”, “histopatology”, “novel treatments”, “vismodegib”, “surgical excision”, “imiquimod”, “radiotherapy”, “cryosurgery”, “acitretin”, “Mohs micrographic surgery”, “5-fluorouracil” e “laser”, incluindo artigos publicados desde 2005 até 2011. Foi utilizada iconografia disponibilizada pelo Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

**EPIDEMIOLOGIA**

O carcinoma basocelular (CBC) é responsável por 75% das neoplasias cutâneas e é o tumor maligno mais frequente na população branca <sup>(7,8)</sup>. Na Austrália, a incidência de CBC é a maior do mundo, sendo contabilizados 726 novos casos para cada 100.000 habitantes/ano <sup>(1)</sup>. Na Finlândia a incidência é a mais baixa comparada com outros países europeus. <sup>(7)</sup>

O risco médio de um indivíduo de pele branca desenvolver BCC é aproximadamente 30% <sup>(7)</sup>.

Há uma maior incidência em africanos albinos do que em negros, sendo raro em negros, orientais e hispânicos. No entanto, apesar de os negros apresentarem uma menor ocorrência de CBC nas áreas fotoexpostas, nas áreas não expostas a incidência é semelhante à dos brancos, sendo a maioria desses CBC pigmentados <sup>(1)</sup>.

Verifica-se um maior acometimento do género masculino do que do feminino (2:1). No entanto, tem-se observado uma recente elevação da proporção de pacientes do género feminino, facto explicado pela maior procura das mulheres pelos cuidados dermatológicos e pelo papel desempenhado pelo uso de câmaras de bronzamento artificial como potenciais factores de risco <sup>(7)</sup>.

O CBC é mais frequente em idosos e a sua incidência aumenta com a idade. <sup>(1,9)</sup>.

Tem-se verificado um crescente aumento da incidência de CBC na população com idade inferior a 40 anos, mais frequentemente do subtipo superficial e com localização no tronco. Em relação às mulheres jovens, o bronzamento natural e artificial, assim como mudanças de vestuário que permitiram que partes mais extensas do corpo sejam expostas ao sol, contribuiram para este incremento.

Há ainda um aumento da incidência em classes económicas favorecidas, potencialmente por aumento da exposição solar recreativa.

As áreas fotoexpostas da cabeça e pescoço são os locais mais frequentemente envolvidos.

O cancro cutâneo é a neoplasia mais frequente pós-transplante, 95% dos casos correspondendo a um cancro cutâneo não-melanoma. Apesar de na população imunocompetente o CBC ser o cancro cutâneo mais comum, nos indivíduos transplantados predomina o carcinoma espinhocelular (CEC). O risco de CBC aumenta 10 vezes nos transplantados, enquanto a incidência de CEC aumenta 60 vezes comparado com a população normal. Receptores de transplantes hepáticos podem ter uma taxa mais elevada de CBC comparado com outros transplantes de órgãos <sup>(2)</sup>.

Existem vários factores de risco associados ao CBC (Tabela 1), sendo o principal a exposição à radiação ultravioleta. Este facto é comprovado pela maior ocorrência de CBC em áreas fotoexpostas, pelas frequências populacionais relacionadas à latitude (quanto mais próximos os indivíduos de pele branca estiverem do equador maior é o risco de desenvolverem CBC) <sup>(7)</sup> e pela associação com doenças genéticas com fotossensibilidade. A exposição solar na infância parece ser mais importante do que a exposição durante a vida adulta. Estudos sugerem que exposições agudas intensas e queimaduras solares antes dos 20 anos de idade triplicam o risco de CBC.<sup>(1)</sup> No entanto, também a exposição crónica à RUV participa no desenvolvimento de CBC, o que é sugerido pela coexistência de CBC e lesões cutâneas actínicas e do risco aumentado entre os profissionais cronicamente expostos à RUV, de que são exemplo os agricultores, os pescadores e os trabalhadores da construção civil.

Factores de risco	Ambientais	RUV
		Imunossupressão
		Exposição a arsénio
		Tratamentos radioterápicos
	Intrínsecos	Idade > 60 anos
		Sexo masculino
		Fotótipos I e II de Fitzpatrick
		Genodermatoses
		História familiar de CBC

Tabela 1 – Factores de risco de CBC

O CBC pode ocorrer quer espontaneamente quer associado a algumas desordens hereditárias, de que são exemplo a síndrome dos nevos basocelulares (Gorlin-Goltz), xeroderma pigmentosum, síndrome de Rombo, síndrome de Oley e síndrome de Bazex-Dupré-Christol <sup>(8)</sup>.

## **PATOGÉNESE**

Diferentes genes e vias de sinalização têm demonstrado um papel importante no desenvolvimento e crescimento do CBC, com destaque para a via de sinalização Sonic Hedgehog (SHH) <sup>(8,11,12,13)</sup>. Esta via de sinalização é muito importante em processos de desenvolvimento embrionário, sendo central para processos de diferenciação, crescimento, morfogénese, e função de diferentes células e órgãos <sup>(13,9)</sup>. Na pele, a via SHH é responsável pela manutenção da população de células estaminais e desenvolvimento de folículos pilosos e glândulas sebáceas <sup>(10)</sup>.

Os componentes-chave da via Sonic Hedgehog incluem SHH, PTCH1 (gene patched 1, gene onco-supressor localizado no *locus* 9q22), SMO (gene smoothened) e as proteínas GLI. Na ausência de SHH, PTCH reprime SMO, suprimindo a via intracelular induzida pela SMO. Contudo, com a ligação de SHH à PTCH1, a função inibidora perde-se e SMO é activada, permitindo a transcrição das proteínas GLI e a sua importação para o núcleo da célula. Estas proteínas (GLI1, GLI2 e GLI3) são factores de transcrição oncogénicos. Em condições normais, a via SHH é activamente reprimida porque PTCH1 inibe constantemente SMO, o activador da via GLI. <sup>(10, 13,9,1)</sup>

Quando PTCH está mutado, SHH não é mais capaz de se ligar à PTCH e SMO não é mais reprimida. Isto resulta na activação da via de sinalização Hedgehog e, eventualmente, no desenvolvimento de CBC.

Nos indivíduos afectados, uma gama vasta de mutações foi detectada, incluindo inserções, deleções, mutações *missense* e *nonsense*. <sup>(8)</sup>

A activação aberrante da via SHH contribui para diversos tipos de neoplasias, tais como CBC, meduloblastoma e rabiomiossarcoma. Anomalias no SMO, assim como nos

factores de transcrição GLI1 e GLI2, levam a uma activação da via e aumento da formação de CBC.

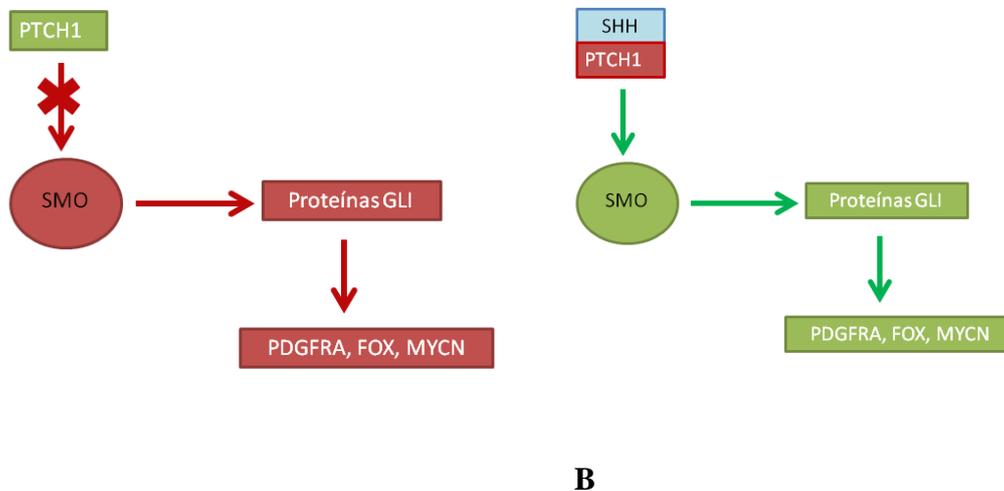


Figura 1: **Via de sinalização Sonic Hedgehog.** **A:** a ausência da SHH leva a que PTCH1 iniba constantemente SMO, não sendo activada a via a jusante. **B:** a ligação da SHH à PTCH1 inibe esta, o que liberta SMO da repressão de que era alvo por parte de PTCH1, permitindo a activação da via.

A proteína GLI1 é um activador da transcrição enquanto GLI2 e GLI3 agem tanto como inibidores como activadores. A activação da GLI leva à transcrição de vários genes envolvidos no crescimento celular e proliferação, incluindo PDGFRA (platelet derived growth factor- $\alpha$ ), FOX (forkhead box), HHIP (hedgehog interacting protein), MYCN, ciclinas,  $\beta$ -catenina e RUNX3 (run-related transcription factor 3) <sup>(9)</sup>

Tanto nos CBC esporádicos como nos associados à síndrome dos nevos basocelulares, pode encontrar-se uma estimulação incontrolada da via SHH. Mutações no gene PTCH1 têm sido associadas aos CBC esporádicos e hereditários. <sup>(8)</sup>

O estudo de Santos DCC et al <sup>(11)</sup> concluiu que não só as mutações no gene PTCH1 mas também deleções nas sequências vizinhas, como é exemplo o microsatélite D9S180, podem influenciar no desenvolvimento do CBC. A perda de heterozigotia do

microsatélite D9S180 é um marcador de uma deleção genómica que poderá ter afectado a função do gene PTCH1, tendo um papel no processo de transformação. <sup>(11)</sup>

Alterações nas vias de apoptose, como aumento da expressão de BCL-2, TGF- $\beta$ , MAPK (*mitogen-activate protein kinase*), canais de cálcio e Wnt/catenina também contribuem para a oncogénese do CBC. <sup>(1)</sup>

Um factor de risco importante para o desenvolvimento de CBC é a radiação UV (RUV). A relação da RUV com a patogénese do CBC assenta em dois principais mecanismos: dano do DNA e imunossupressão <sup>(7)</sup>. A imunossupressão atribuída à RUV deve-se à depleção de células dendríticas de Langerhans da epiderme, causada pela alteração da capacidade de apresentação antigénica e pela expressão de citocinas imunossupressoras como as interleucinas (IL)-4, IL-10, IL-3 e o factor de necrose tumoral- $\alpha$ .

Doentes com síndrome dos nevos basocelulares possuem uma mutação da linha germinativa no gene PTCH1 e são susceptíveis de CBC após a perda de heterozigotia nos tecidos neoplásicos, isto é, mutações somáticas do alelo normal do PTCH1.

Uma diminuição da quantidade de proteína PTCH1 funcional causa um aumento do gene de transcrição PTCH1. Dado que mRNA aberrante dará origem a proteína PTCH1 não funcional, há uma acumulação de mRNA anormal de PTCH1, assim como de outros alvos a jusante na via.

Um estudo <sup>(10)</sup> encontrou níveis aumentados de mRNA codificado por PTCH1, GLI1, HHIP, WNT2B e WNT5A em CBC esporádicos, em comparação com os níveis na pele normal.

Desenvolvimento de pequenas moléculas inibidoras de sinais específicos SHH podem abrir caminho a novos tratamentos para o CBC.

## CLÍNICA

O CBC apresenta-se tipicamente como uma pérola rosada com telangiectasias, de crescimento lento e contornos bem definidos. Algumas variações nas suas características permitem distinguir vários subtipos clínicos, que incluem: nodular, pigmentado, superficial, esclerosante, fibroepitelioma de Pinkus e CBC da síndrome dos nevos basocelulares.<sup>(1,2)</sup>

### 1) CBC nodular

É a forma clínica mais comum. Surge como uma pápula ou nódulo translúcido, indolor, firme, bem delimitado, com um aspecto perolado e com telangiectasias em superfície. Ocorre mais frequentemente na pele exposta da cabeça e pescoço. Lesões papulo-nodulares de grandes dimensões, com ulceração central destrutiva são denominadas *ulcus rodens*.



Figura 2: **CBC nodular** (fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)



Figura 3: *ulcus rodens* (fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

2) CBC pigmentado

É idêntico à variante nodular, mas exibe uma pigmentação acastanhada ou acinzentada.

Faz diagnóstico diferencial com melanoma nodular.



Figura 4: **CBC pigmentado** (fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

3) CBC superficial

Apresenta-se como uma placa eritematosa, plana, eczematiforme, bem delimitada, com margens ligeiramente elevadas. Ocorre mais frequentemente no tronco e corresponde ao subtipo clínico menos agressivo.



Figura 5: **CBC superficial** (fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

4) CBC morfeiforme ou esclerosante

É a variante menos comum e localmente mais agressiva de CBC. Apresenta-se como uma lesão branca ou amarelada que se assemelha a uma cicatriz. Localiza-se mais

frequentemente na face. Tem margens mal definidas e é o subtipo mais difícil de erradicar.

5) Fibroepitelioma de Pinkus

É um subtipo raro de CBC. Apresenta-se classicamente como uma pápula rosada, geralmente na região dorsal ou lombar.

6) Síndrome dos nevos basocelulares ou síndrome de Gorlin-Goltz

É caracterizado pela presença de múltiplos CBC em associação com anomalias do sistema nervoso central, sistema osteoarticular e olhos. Tem uma transmissão autossómica dominante, com alta penetrância e expressividade variável do gene localizado no cromossoma 9q22.3-q31.

Além de ocorrer esporadicamente, o CBC pode apresentar-se no contexto de vários síndromes genéticos, cujas características se encontram resumidas na seguinte tabela.

Síndromes genéticas	Características
<b>Síndrome dos nevos basocelulares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herança autossômica dominante</li> <li>• Mutação das células germinativas no gene PTCH no cromossoma 9q22.3</li> <li>• Prevalência: 1 por 56000 a 1 por 164000</li> <li>• 0-4% dos indivíduos com múltiplos CBC têm esta síndrome</li> <li>• Clínica: macrocefalia, protuberância frontal, hipertelorismo, defeitos esqueléticos e depressões palmares</li> <li>• CBC desenvolvem-se desde a infância e localizam-se preferencialmente na cabeça, pescoço e tronco</li> </ul>
<b>Síndrome Bazex-Dupré-Christol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transmissão dominante ligada ao X</li> <li>• Afecta o folículo piloso</li> <li>• Até hoje foram descritos 20 doentes</li> <li>• Clínica: hipotricose, atrofodermia folicular, CBC e mília</li> </ul>
<b>Síndrome de Rombo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herança autossômica dominante</li> <li>• Muito raro</li> <li>• Clínica: atrofodermia folicular, mília, hipotricose, tricoepiteliomas, CBC, vasodilatação periférica com cianose</li> <li>• CBC desenvolvem-se a partir dos 40 anos de idade</li> </ul>
<b>Síndrome de Oley</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modo de transmissão e defeito genético desconhecidos</li> <li>• Variante da síndrome de Bazex-Dupré-Christol</li> <li>• Clínica regride espontaneamente durante a adolescência</li> </ul>
<b>Xeroderma pigmentosum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transmissão autossômica recessiva</li> <li>• Incidência: 1 por 250000 recém-nascidos</li> <li>• Mutação com consequente incapacidade de reparar lesões no DNA causadas por radiação UV</li> <li>• Clínica: fotossensibilidade, envelhecimento cutâneo prematuro, neoplasias cutâneas, fotofobia e alterações pigmentares. Pele tem aspecto normal ao nascimento, mas a partir da infância há o desenvolvimento de CBC, CEC e melanomas.</li> </ul>

## DERMATOSCOPIA

A dermatoscopia é uma técnica simples, não invasiva e económica que tem demonstrado ser uma ferramenta importante para diferenciar lesões cutâneas benignas e malignas e para detectar tumores num estadio precoce. A avaliação dermatoscópica tem ganho crescente importância no diagnóstico clínico do carcinoma basocelular, especialmente da sua variante pigmentada.<sup>(17,19)</sup>

Este procedimento permite uma visão ampliada dos componentes da superfície da epiderme e da derme papilar, que não são visíveis a olho nu. Apesar de ser particularmente útil para avaliação de lesões pigmentadas, também revela características morfológicas de lesões cutâneas não pigmentadas, como padrões de vascularização cutânea que podem ter um valor diagnóstico.<sup>(17)</sup>

Esta técnica aumenta a confiança no diagnóstico clínico do CBC pigmentado, sendo útil no diagnóstico diferencial com o melanoma.

Os CBC apresentam uma grande variabilidade morfológica de apresentação à dermatoscopia. O diagnóstico de CBC pigmentado através da dermatoscopia é baseado em:

- Ausência de rede pigmentada e presença de pelo menos uma característica das seguintes, que constituem os padrões clássicos de CBC<sup>(18,19)</sup>:
  - Ulceração
  - Múltiplos glóbulos azuis/cinzentos
  - Estruturas em folha
  - Ninhos ovóides azuis ou cinzentos
  - Áreas em roda de carro

- Telangiectasias arboriformes

Padrões não clássicos <sup>(19)</sup> podem também ser observados, incluindo pequenas e finas telangiectasias superficiais, múltiplas pequenas erosões, estruturas concêntricas, pontos azuis e cinzentos.

Altamura D et al<sup>(19)</sup> observaram dermatoscopicamente 609 CBC e constataram a presença dos padrões clássicos em 95,7% dos CBC (a alteração mais comum foram as telangiectasias arboriformes) e dos padrões não clássicos em 26,1% dos CBC. Padrões dermatoscópicos sugestivos de lesões melanocíticas foram encontrados em 40,6% dos CBC analisados neste estudo, como múltiplos glóbulos/pontos castanhos ou pretos, véu azul-cinzentos, rede pigmentada, múltiplos pontos azuis/cinzentos em grãos de pimenta e estrias radiais ou pseudópodes, demonstrando que os CBC podem também apresentar características dermatoscópicas geralmente encontradas em lesões melanocíticas, o que pode dificultar a sua distinção do melanoma.

Onan DT et al<sup>(18)</sup> concluíram que existe uma relação entre os padrões dermatoscópicos encontrados em CBC pigmentados e a histopatologia, estando os resultados resumidos na seguinte tabela.

Padrão dermatoscópico	Histopatologia
<b>Áreas em folha</b>	Ninhos tumorais multifocais, conectados entre si por extensões lobulares e à epiderme, a maior parte localizados na derme papilar
<b>Áreas em roda de carro</b>	Ninhos tumorais multifocais que têm múltiplas conexões à epiderme e pigmentação concentrada centralmente. Podem formar pontes entre a epiderme e o epitélio folicular
<b>Ninhos ovóides</b>	Ninhos tumorais bem identificados e delimitados com agregados pigmentares e com origem na epiderme
<b>Glóbulos azuis/cinzentos</b>	Ninhos tumorais circulares e pequenos com pigmento no interior do tumor ou no seu estroma, localizados na derme papilar ou reticular
<b>Vasos arboriformes</b>	Vasos dilatados na derme papilar ou reticular
<b>Ulceração</b>	Perda superficial de epiderme
<b>Pontos castanhos</b>	Deposição de pigmento castanho na junção dermoepitelial e ninhos tumorais localizados na derme papilar
<b>Véu azul-cinzentos</b>	Ortoqueratose acima de uma intensa acumulação de pigmento na derme

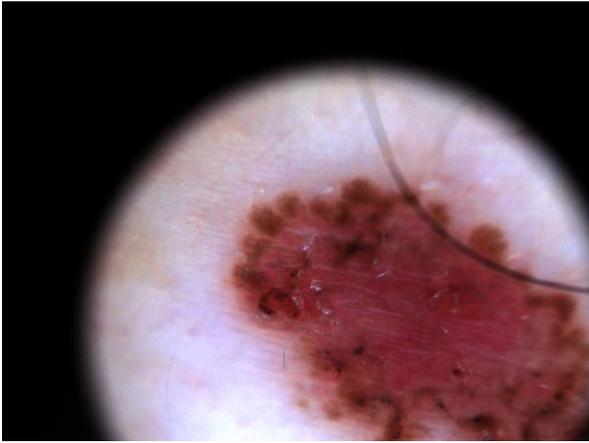


Figura 6: **Áreas em folha** (fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

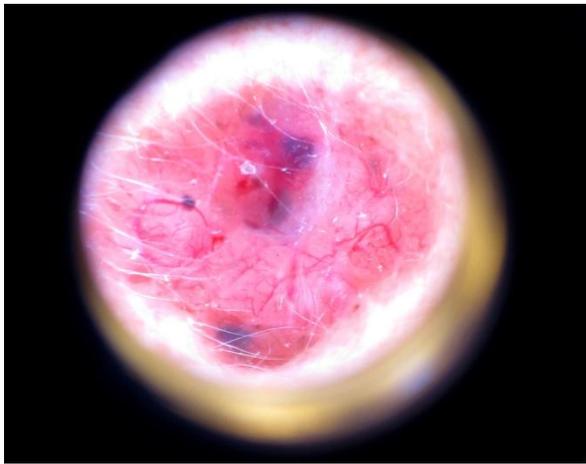


Figura 7: **Vasos arboriformes e ninhos ovóides** (fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)



Figura 8: **Vasos arboriformes** (fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Carducci M et al <sup>(16)</sup> compararam a avaliação pré-cirúrgica da margem livre de tumor em CBC realizada quer clinicamente quer com o uso de dermatoscopia. A margem livre de tumor foi considerada quando a observação clínica ou dermatoscópica da pele em redor do suspeito tumor não mostrou padrões específicos ou estruturas de CBC e a textura cutânea foi considerada normal. Após determinação das margens, o tumor foi submetido a excisão cirúrgica convencional. Este estudo concluiu que a detecção clínica das margens conduziu a uma percentagem superior de envolvimento desta nos CBC clinicamente avaliados do que os submetidos a avaliação dermatoscópica. <sup>(18)</sup> Deste modo, conclui-se que a dermatoscopia pode ser uma boa técnica como auxiliar pré-operatório na determinação das margens de CBC que vão ser submetidos a cirurgia convencional.

Com a definição de critérios de diagnóstico claros de CBC através de um método não invasivo, como é a dermatoscopia, a detecção precoce do carcinoma basocelular será facilitada, com a consequente diminuição da morbilidade deste tumor e a redução de custos que um método mais invasivo acarreta.

Assim, esta técnica pode fornecer informações acerca de características histopatológicas antes de ser feito o exame histológico, que constitui, contudo, o último passo diagnóstico.

**HISTOPATOLOGIA**

Ao exame histológico, o CBC é composto de ninhos de células basalóides na derme frequentemente separados do estroma adjacente por fendas de retração. As células que formam a periferia das ilhas de células tumorais tendem a ser organizadas em paliçada. O estroma contrai-se a partir dos ninhos epiteliais tumorais. Apesar dos núcleos das células tumorais serem volumosos, podem não parecer atípicos. Figuras mitóticas são incomuns. Ocasionalmente, pode ocorrer necrose central ou alterações quísticas. Distingem-se os seguintes subtipos histológicos: nodular, pigmentado, superficial, morfeiforme, fibroepitelioma de Pinkus e basoescamoso.<sup>(1)</sup>

Subtipo histológico	Características
<b>Nodular</b>	<p>Subtipo mais comum.</p> <p>Apresenta nódulos de células basófilas volumosas e retracção do estroma.</p> <p>Ninhos de células tumorais estendem-se desde a epiderme até à derme reticular.</p>
<b>Pigmentado</b>	<p>Características histológicas semelhantes ao CBC nodular, acrescentando a presença de grande quantidade de melanina.</p> <p>Melanócitos interpostos entre as células tumorais.</p>
<b>Superficial</b>	<p>Ninhos de células tumorais que se estendem desde a camada basal da epiderme até à derme. Invasão da derme geralmente é mínima. Pode haver atrofia da epiderme.</p>
<b>Morfeiforme</b>	<p>Pequenas fiadas de células tumorais envolvidas por um denso estroma fibroso.</p> <p>Os finos cordões tumorais estendem-se profundamente na derme.</p>
<b>Fibroepitelioma de Pinkus</b>	<p>Longas fiadas de células tumorais envolvidas por um estroma fibroso com abundante colagénio.</p>
<b>Basoescamoso</b>	<p>Subtipo agressivo e que, embora raramente, pode metastizar.</p> <p>Constituído por células basalóides volumosas e pálidas e áreas de formação de pontes intercelulares escamosas e queratinização citoplasmática.</p> <p>Características intermediárias entre CBC e CEC.</p>

**TRATAMENTO**

Existem várias opções terapêuticas, continuando as modalidades cirúrgicas a ser a terapêutica de primeira linha, como a excisão cirúrgica convencional e a cirurgia micrográfica de Mohs. No entanto, as opções de tratamento médico, como o imiquimod, acitretina, 5-fluorouracilo, entre outros, têm-se mostrado adequadas para muitos casos, principalmente para tumores de baixo risco.

**A) TRATAMENTO CIRÚRGICO****1. CIRURGIA CONVENCIONAL**

A excisão cirúrgica convencional consiste na remoção do tumor com uma margem de tecido clinicamente normal circundante. É historicamente o tratamento mais comum para CBC. Constitui uma opção terapêutica muito eficaz porque está associado a altas taxas de cura e permite avaliação histológica das margens. Pode ser necessário recorrer a enxertos e retalhos para encerrar a ferida, especialmente após excisões de CBC da face.<sup>(2)</sup>

A taxa de cura varia consoante a dimensão das margens removidas. Quanto maior for a margem, maior será a taxa de cura sem recorrência. No entanto, grandes margens podem comprometer os resultados estéticos.

É geralmente removida uma margem de 3-4 mm em CBC de baixo risco e margens maiores para tumores de alto risco. Num estudo com 2016 CBC com diâmetro menor que 10 mm submetidos a excisão com margens de 2 mm foi obtida uma taxa de cura de 70%, margens de 3 mm alcançaram 84% de cura e, por fim, margens de 5 mm conseguiram uma taxa de cura de 95%.<sup>(2)</sup> Segundo orientações de NCCN- National Comprehensive Cancer Network, CBC de baixo risco devem ser excisados com uma

margem de 4 mm e os de alto risco com uma margem de 10 mm. Consideram-se tumores de alto risco os que apresentem qualquer uma das seguintes características: localização na zona H (área central da face, pálpebras, região periorbitária, nariz, lábios, mento, região pré e pós-auricular); existência de bordos mal definidos; CBC recorrentes; localização em zonas submetidas previamente a radioterapia; subtipo histológico morfeiforme, esclerosante, basoescamoso; presença de invasão perineural.

A histologia convencional tem uma sensibilidade de 44% para detectar tumor residual na peça de excisão de CBC pequenos e bem delimitados abordados com margens de 2 mm.<sup>(1)</sup>

As taxas de recorrência de CBC submetidos a excisão cirúrgica convencional variam de 1,3% a 10% em CBC primários e são superiores a 17% em CBC recorrentes.<sup>(1)</sup>

Quando há envolvimento das margens periféricas ou profundas estão relatadas taxas de recorrência de 17% e 33%, respectivamente.<sup>(1)</sup> Caso se verifique pós-operatoriamente o envolvimento das margens, como a cicatrização da ferida geralmente já ocorreu, as opções são re-tratamento ou seguimento prolongado para monitorizar a recorrência do tumor. De facto, por vezes a recorrência de um tumor incompletamente excisado demonstra um subtipo histológico mais agressivo, havendo por esse motivo forte evidência que suporta a realização de re-tratamento, sendo a re-excisão ou cirurgia micrográfica de Mohs os tratamentos utilizados nestes casos.<sup>(6)</sup> Santiago F et al<sup>(5)</sup> relataram um estudo de 90 casos de CBC incompletamente excisados, recomendando a re-excisão no caso de se tratar de um CBC de alto risco, ressalvando ainda a hipótese de uma atitude de vigilância para CBC primários e de reduzido tamanho, que não estejam localizados na zona H e ainda em CBC nodulares ou superficiais ou em doentes idosos sem condições cirúrgicas.



Figura 9: **Cirurgia convencional e reconstrução com retalho de pele** (fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

## 2. CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

Este procedimento cirúrgico foi descrito por Frederic Mohs em 1941 e posteriormente aperfeiçoado na moderna técnica de cirurgia micrográfica de Mohs (MMS).

A técnica consiste na excisão do tumor juntamente com uma pequena margem de tecido clinicamente normal sob anestesia local numa série de etapas. O tecido excisado é congelado e seccionado horizontalmente. Toda a margem é histologicamente examinada intraoperatoriamente. Os achados histológicos são correlacionados com precisão com a lesão através do uso de um diagrama (mapa de Mohs). O tecido é avaliado e caso as margens microscópicas sejam positivas, é retirada outra amostra apenas nas áreas envolvidas pelo tumor. O processo é repetido até que todas as margens sejam negativas. (35,36)

Deste modo, 100% das margens são analisadas e é preservado o máximo de tecido normal, permitindo obter margens mínimas porque toda a periferia do tumor e as margens profundas da lesão são examinadas histologicamente, não havendo necessidade de remoção de tecido extra. (35,36)

A cirurgia micrográfica de Mohs é o tratamento genericamente mais aceite para CBC em zonas de maior necessidade de preservação tecidual e nas zonas de maior risco de recorrência. <sup>(6,35,36,37)</sup>

A indicação para tratamento de CBC por MMS relaciona-se com 3 aspectos: localização da lesão, histologia e existência ou não de tratamento prévio.

Quanto à localização, as áreas cosmeticamente mais sensíveis, assim como as zonas de maior risco de recorrência são aquelas em que a remoção do tumor com limitação da recorrência e preservação da função e da estética são cruciais. Assim, CBC localizados em redor das pálpebras, nos pavilhões auriculares, no nariz e no couro cabeludo são frequentemente tratados com MMS. Os planos de fusão embrionária, que incluem o canto interno do olho, o sulco nasolabial, a área preauricular, o sulco retroauricular, prega do mento e o filtro do lábio, constituem localizações de particular risco de recorrência, sendo localizações em que o tratamento com MMS terá especial indicação.

Em relação à histologia, os subtipos histológicos com indicação preferencial para tratamento com MMS são o CBC esclerosante, infiltrativo, morfeiforme e micronodular. <sup>(36,37)</sup>

Existem ainda outras características associadas a maior taxa de recorrência como CBC com margens mal definidas, lesões incompletamente excisadas, lesões recorrentes, múltiplos CBC associados a desordens genéticas, CBC que surge numa lesão previamente existente ou numa cicatriz, lesões com envolvimento perineural ou perivascular, sendo os CBC com estas características preferencialmente tratados com MMS.

A existência de tratamento prévio é também um factor a considerar, na medida em que falhas em tratamentos anteriores podem criar CBC mais agressivos e difíceis de erradicar.

Por último, tumores com um tamanho superior a 2 cm têm especial indicação para MMS. <sup>(35)</sup>

O sucesso do tratamento depende principalmente de 2 características: a contiguidade das células tumorais e a identificação das células tumorais pelas técnicas de processamento. Assim, se existirem intervalos no tumor ou ilhas de tecido normal que interrompam a contiguidade do tumor, a identificação microscópica das células tumorais, que constitui a base da MMS, torna-se mais difícil e a eficácia do procedimento é diminuída. Cirurgias anteriores, outras terapêuticas antitumorais ou o crescimento natural atípico do tumor podem levar à descontinuação das células tumorais e precipitar uma paragem da remoção do tumor por parte do cirurgião, tendo como consequência a recorrência ou persistência da neoplasia.

Os tumores que são facilmente identificados com as colorações hematoxilina-eosina ou azul de toluidina são mais susceptíveis a tratamento com MMS, caso contrário serão difíceis de visualizar sem a ajuda de imunomarcadores adicionais e marcadores celulares. <sup>(37)</sup>

Um estudo que analisou a taxa de recorrência aos 5 anos após MMS para CBC faciais e agressivos teve como resultado 2,1% para CBC primários, 5,2% para CBC recorrentes e 3,3% global. Neste estudo, 87,9% dos tumores necessitaram de pelo menos 2 estadios de MMS. <sup>(37)</sup>

Uma revisão dos estudos publicados desde 1940 sugeriu uma taxa de cura aos 5 anos após MMS de 99% para CBC primários e 94,4% para tumores recorrentes. <sup>(6)</sup>

Nos EUA, a taxa de recorrência aos 5 anos para CBC primários após MMS é cerca de 1%, em comparação com outras modalidades como excisão cirúrgica convencional – 10,1%, criocirurgia – 7,5%, curetagem e electrocoagulação – 7,7%, radioterapia – 8,7%. Os dados correspondentes para CBC recorrentes são: MMS - 5,6%, excisão cirúrgica convencional – 17,4%, criocirurgia – 13,0%, curetagem e electrocoagulação – 40%, radioterapia – 9,8%.<sup>(37)</sup>

No entanto, a formação especializada necessária para a realização da técnica, o maior tempo cirúrgico necessário e os custos mais elevados constituem limitações desta modalidade terapêutica.

Apesar de ter um custo superior à excisão cirúrgica convencional, pelas taxas de cura extremamente elevadas torna-se rentável, sendo especialmente reservada para o tratamento do CBC primários de alto risco ou CBC recorrentes.<sup>(4)</sup>

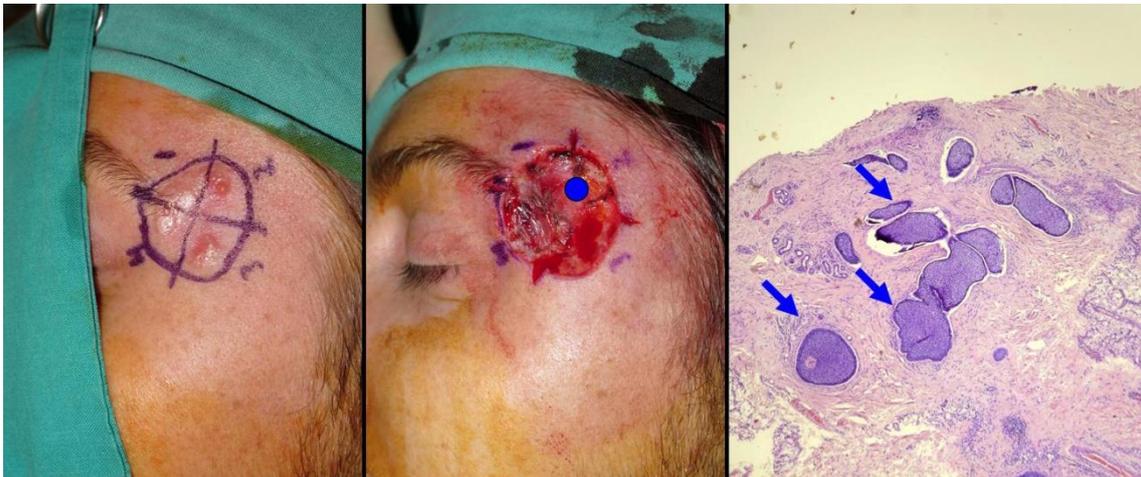


Figura 10: Cirurgia micrográfica de Mohs – estadio 1

### 3. CRIOCIRURGIA

A criocirurgia envolve a destruição do tumor usando um agente criogénico, habitualmente o azoto líquido. O efeito de frio extremo, com temperaturas teciduais de -50 a -60° C, leva à destruição das células do leito tumoral e de uma margem envolvente. As alterações biológicas que ocorrem pela redução da temperatura levam à necrose tecidual.<sup>(1,2)</sup>

Há diferentes técnicas de execução de criocirurgia, como a criocirurgia segmentar e criocirurgia fraccionada.

A criocirurgia segmentar foi desenvolvida por Zacarian. Esta técnica permite erradicar grandes CBC por criocirurgia, segmentando a lesão e tratando-a por etapas com 3 a 4 semanas de intervalo. O primeiro tratamento congela parte do contorno do tumor e a margem de segurança adjacente usando 2 ciclos de congelamento-descongelamento. O tratamento vai avançando desde a periferia para o centro. Quando é conseguido um pequeno tumor, é realizado um tratamento definitivo.<sup>(1)</sup>

A criocirurgia fraccionada, desenvolvida por José Almeida Gonçalves, começa pela marcação do contorno aparente do tumor com tinta. O tratamento começa no centro do tumor e continua em direcção centrífuga, sendo a margem de segurança o último segmento a ser tratado. O primeiro procedimento consiste em 1 ou 2 ciclos de congelamento-descongelamento e não se destina a congelar toda a neoplasia: se a neoplasia for grande, apenas o seu centro é congelado; se for pequena, o congelamento pode ir até ao limite aparente da lesão sem uma margem de segurança. Este primeiro procedimento pode ser repetido caso o tumor seja muito grande. Quando o tumor for reduzido até um tamanho que permita o congelamento completo, é realizado o segundo

procedimento – 2 ciclos de congelamento-descongelamento com margem de segurança adequada.<sup>(1)</sup>

José Almeida Gonçalves<sup>(1)</sup> tratou 87 CBC com criocirurgia fraccionada: 84 primários e 3 recorrentes. A taxa de cura relacionou-se com o seu tamanho: para tumores que mediam entre 9 e 14 mm foi de 100%; nas lesões com 15 a 19 mm foi de 88,8%; nos CBC com tamanho entre 20 e 35 mm a taxa de cura foi de 69,6%. Os resultados cosméticos foram bastante satisfatórios. Dada a taxa de recorrência tão elevada para tumores com tamanho superior a 20 mm, José Almeida Gonçalves<sup>(1)</sup> sugere a associação das técnicas de criocirurgia fraccionada e segmentar para tratar estes casos.

A criocirurgia é mais indicada para CBC de baixo risco, onde pode obter taxas de cura elevadas (entre 95 e 97%).<sup>(3)</sup>

A sua maior desvantagem é a falta de avaliação histopatológica das margens do tumor. A criocirurgia está relativamente contra-indicada em localizações como a parte central da face, couro cabeludo, sobrancelhas, pois têm um risco aumentado de alopecia cicatricial, e nas pernas e pés devido ao risco de ulceração.<sup>(2)</sup>

Kujipers DIM et al<sup>(2)</sup> compararam a curetagem associada a criocirurgia com excisão cirúrgica simples. Após um seguimento de 5 anos concluíram que a excisão cirúrgica tem menor taxa de recorrência do que a criocirurgia.

Dependendo da localização do tumor, a criocirurgia produz uma cicatriz retrátil que pode alterar as características fisionómicas. Grandes tumores à volta da pálpebra inferior ou nas regiões adjacentes infraorbitares e zigomáticas tratadas com criocirurgia podem originar ectrópio devido à retracção da pele.

#### **4. CURETAGEM-ELECTROCOAGULAÇÃO**

Este procedimento consiste na curetagem do tumor seguida de electrocoagulação para controlo da hemorragia e destruição do tumor residual, com repetição do procedimento quantas vezes forem necessárias. A cicatrização é feita por segunda intenção.

É indicado para tumores de baixo risco e limitados à derme superficial (habitualmente, CBC superficiais).

É uma técnica cómoda, barata e permite obter bons resultados cosméticos. Contudo, os resultados são muito dependentes do operador e não permite o estudo histopatológico das margens.

A taxa de cura com esta terapêutica para CBC primários é 92,3% e para CBC recorrentes é 60%, em ambos os casos com um seguimento de 5 anos.<sup>(1)</sup>

A curetagem pode ainda ser combinada com outras modalidades terapêuticas como imiquimod, terapia fotodinâmica ou criocirurgia, no intuito de aumentar a sua eficácia.

#### **4. LASER**

A terapia laser consiste na aplicação de uma fonte de luz para a destruição de tumores. Está indicada para tumores de baixo risco.

Quando combinado com curetagem, o laser CO<sub>2</sub> pode ser útil no tratamento de grandes e múltiplos CBC de baixo risco. A radiação laser de neodímio tem um efeito térmico, hidrodinâmico e fotoquímico com conseqüente coagulação, evaporação e destruição do tumor e pele adjacente normal.

Mosalik et al<sup>(1)</sup> publicaram o tratamento de 3346 CBC primários localizados na face, menores que 2 cm de diâmetro e 188 CBC bem delimitados recorrentes que apareceram depois do tratamento com outros métodos. Utilizaram o laser de neodímio (Nd) pulsado de alta energia e laser Nd:YAG, a maioria dos casos com uma única sessão de tratamento. Apenas 75% dos doentes tiveram 5 anos de seguimento. As taxas de recorrência foram de 1,8% com os CBCs tratados com laser Nd, 2,5% com CBCs tratados com laser Nd:YAG e 3,7% de recidivas em CBCs recorrentes tratados com laser Nd, a maioria durante o primeiro ano posterior ao tratamento.

O tratamento de tumores de pele com laser é seguro, tecnicamente simples, pode ser realizado em ambulatório numa única sessão e apresenta bons resultados cosméticos. O uso de irradiação laser permite ainda tratar vários tumores numa única sessão. Tem como desvantagem a ausência de controlo histológico.

Segundo o estudo de Moskalik et al<sup>(1)</sup>, a terapia laser de carcinomas faciais é 8,4 vezes mais barata que a cirurgia e 5,6 vezes mais barata que a radioterapia.

## **B) TRATAMENTO MÉDICO**

### **1. RADIOTERAPIA**

Consiste numa técnica clássica de destruição tumoral com base na irradiação da lesão. Com o surgimento de técnicas cirúrgicas mais eficazes, como a cirurgia micrográfica de Mohs, a radioterapia é menos frequentemente utilizada na conduta de CBC. No entanto, esta modalidade terapêutica permanece uma ferramenta muito útil tanto no tratamento primário como adjuvante, especialmente em tumores da cabeça e pescoço. Pode ser usada para tratar CBC primários, recorrentes ou incompletamente excisados.

Existem 3 métodos para a libertação de radiação nos tecidos:

#### **A. Radiação ortovoltagem**

Consiste numa radioterapia superficial com emissão entre 75 a 125 kV. É geralmente a escolha para irradiar lesões mais finas do que 5 mm, porque os raios-X interagem maximamente com a pele antes de perderem força à medida que penetram mais profundamente. Como a maioria dos tumores cutâneos situa-se a poucos milímetros da superfície da pele, este tipo de radioterapia tem vantagem. No entanto, alguns tumores são demasiado espessos para serem irradiados desta forma.

#### **B. Tecnologia de feixe de electrões de megavoltagem**

É produzida por dispositivos denominados aceleradores lineares que têm a vantagem de permitir aos clínicos gerar radiação com energia variável (entre 6 a 20 MeV). O feixe de electrões permite uma cobertura homogénea dos tecidos até uma profundidade conhecida e depois a energia dissipa-se rapidamente. Como desvantagem apresenta o facto de a dose libertada à superfície ser muito baixa.

Este problema é corrigido interpondo material equivalente a pele na superfície cutânea para que seja atingida a maior dose possível à superfície. Há que ter em conta a existência de estruturas com contorno irregular, como nariz e pavilhão auricular. São aplicadas técnicas específicas para compensar esses contornos de modo a preservar a homogeneidade da radiação.

### C. Braquiterapia

É uma forma de radioterapia que coloca a fonte de radiação junto à área a ser tratada, permitindo a libertação de grandes doses de radiação directamente na lesão. É inserido material radioactivo dentro do tumor, geralmente na forma de sementes de irídio 192. Podem ser usados implantes temporários ou permanentes. A braquiterapia pode ainda ser administrada através de moldes criados a partir da superfície tumoral que são preenchidos com isótopos radioactivos e depois aplicados no tumor, permitindo uma distribuição uniforme da dose radioactiva em todo o volume do tumor. <sup>(20)</sup>

Elevadas doses de radiação são libertadas junto à fonte e a dose diminui rapidamente com a distância, poupando muito do tecido normal envolvente, que seria irradiado nas outras formas de radioterapia. O tumor é irradiado continuamente por 4 a 6 dias. <sup>(20,21)</sup>

É geralmente bem tolerada pelos doentes, podendo, no entanto, surgir complicações agudas após o tratamento como descamação exsudativa inflamatória (80%), eritema (20%) e edema (20%). <sup>(20,21)</sup>

Como o CBC é um tumor relativamente radiosensível, a radioterapia pode ser usada como modalidade primária com intuito curativo, como modalidade pré ou pós-cirúrgica ou ainda como tratamento paliativo.

A radioterapia pode ser usada como tratamento primário nas seguintes situações: casos em que a excisão do tumor resulta num compromisso funcional e inestético; tumores extensos que são cirurgicamente irressecáveis, como tumores localizados na base do crânio; lesões profundas no cérebro, sendo mais eficazmente irradiadas com feixes de electrões que conseguem atingir uma profundidade de 6 cm; doentes sem condições operatórias em virtude de idade muito avançada ou presença de co-morbilidades.

A radioterapia neoadjuvante pode ser usada para diminuir a extensão do tumor num esforço para o tornar ressecável.

A radioterapia adjuvante é usada quando permanece tumor residual após inadequada excisão, em tumores recorrentes múltiplos e em tumores com invasão óssea ou perineural.

A radioterapia paliativa é útil nos doentes terminais com CBC para alívio sintomático.

A radioterapia pode também ser usada no tratamento dos raros casos de gânglios linfáticos regionais envolvidos pelo tumor. Pode ainda ser administrada radioterapia electiva do leito tumoral em doentes cujo tumor exhibe invasão perineural, pois tem-se mostrado importante para prevenir recorrências regionais. <sup>(20)</sup>

A radioterapia pode ser administrada em regimes fraccionados, dividindo em várias sessões a dose total a ser administrada, o que tem a vantagem de diminuir as complicações agudas e obter resultados cosméticos superiores mas, em contrapartida, implica várias deslocações ao hospital. <sup>(6,20,21)</sup>

Existem algumas situações que contraindicam o uso de radioterapia, como por exemplo, a síndrome dos nevos basocelulares e xeroderma pigmentosum, porque nestes casos existe um compromisso dos mecanismos de reparação de DNA, predispondo estes doentes a cancro cutâneos induzidos pela radiação. A radioterapia é evitada antes dos 60 anos pelo resultado cosmético que se vai deteriorando com o tempo e pelo risco de desenvolverem tumores malignos induzidos pela radiação vários anos depois. Doenças do tecido conjuntivo como esclerodermia também contraindicam o uso de radioterapia e, por último, esta modalidade não é administrada nos genitais, mãos e pés. <sup>(20,21)</sup>

Artigos de revisão relataram uma taxa de cura após 5 anos com esta terapêutica de 91,3% para CBC primários e 90,2% para CBC recorrentes. <sup>(6)</sup> Apesar de serem bons resultados, são, no entanto, bastante inferiores às taxas de cura com cirurgia de Mohs. Além disso, a radiação ionizante pode penetrar mais profundamente na pele, lesando potencialmente órgãos e tecidos.

A radioterapia para os tumores de pele tem mostrado aumentar a probabilidade de subsequente CBC e CEC em aproximadamente 3 vezes. Também tem sido associada a risco aumentado de melanoma subsequente. <sup>(20)</sup>

Tem como principal inconveniente a ausência de estudo histológico das margens.

## **2. TERAPIA FOTODINÂMICA**

A terapia fotodinâmica é um procedimento não invasivo que associa uma fonte de luz e agentes fotossensibilizantes com vista à destruição selectiva de células tumorais. É aplicado um fotossensibilizante tópico, sendo os mais utilizados o ácido

aminolevulínico (ALA) ou o seu éster metil, o metilaminolevulinato (MAL). Estes agentes são convertidos intracelularmente em protoporfirina IX pelas células tumorais, sendo posteriormente irradiados com luz de comprimento de onda adequado, gerando espécies citotóxicas de oxigénio e destruição tumoral. <sup>(22,23,24)</sup>

Fantini F et al<sup>(22)</sup> trataram 194 CBC com terapia fotodinâmica com o agente MAL e obtiveram resposta completa em 62% de doentes, com melhor resposta para CBC superficial (82%) do que o nodular (33%). Neste estudo, o tipo nodular e a localização nos membros mostraram-se preditores clínicos de insucesso, tendo os CBC superficiais e localizados no tronco obtido as melhores respostas terapêuticas. <sup>(22)</sup>

Foley P et al<sup>(23)</sup> realizaram um estudo envolvendo 131 doentes com CBC nodulares primários e compararam a eficácia de tratamento com terapia fotodinâmica versus placebo. Verificaram uma taxa de resposta completa confirmada histologicamente em 73% com a terapia fotodinâmica e 27% com placebo, tendo concluído que o tratamento com terapia fotodinâmica é uma alternativa terapêutica a considerar nos CBC nodulares, especialmente nos doentes que não são candidatos a modalidades cirúrgicas. <sup>(23)</sup>

Souza CS et al<sup>(24)</sup> realizaram um seguimento a longo-prazo de doentes submetidos a terapia fotodinâmica com ALA e constataram que a taxa livre de tumor foi 91,7% e 57,7% aos 3 e 60 meses, respectivamente, devido a uma recorrência de 42,3% dos tumores tratados.

A terapia fotodinâmica apresenta uma taxa de cura para CBC superficiais de 87%. <sup>(4)</sup>

Apresenta ainda como vantagens o facto de estar associada a bons resultados cosméticos e permitir o tratamento de múltiplas lesões numa única sessão. A penetração em profundidade na pele do fotossensibilizante e da radiação luminosa apresentam-se como

factores limitantes no tratamento de tumores com maior espessura. Tem ainda como desvantagem não permitir confirmação histológica do tumor.

Deste modo, a terapia fotodinâmica constitui uma alternativa terapêutica especialmente para CBC superficiais em locais anatómicos de baixo risco.

### 3. IMIQUIMOD

Imiquimod é um imunomodulador que actua como um agonista dos receptores *toll-like* (TRL)-7, estimulando as células dendríticas na epiderme e na derme a libertar interferão-alfa e outras citocinas. Pensa-se que o seu efeito antitumoral se deva à modificação da resposta inata e mediada por células contra as células tumorais, resultando em apoptose.<sup>(25,26)</sup>

É administrado topicamente sob a forma de creme, que permanece na pele por pelo menos 8 horas sem oclusão, sendo depois removido com sabonete e água.

Está aprovado pela FDA como tratamento tópico para tratamento de CBC superficiais com menos de 2 cm de diâmetro no pescoço, tronco e extremidades, num regime de uma vez por dia, 5 dias por semana, por 6 a 12 semanas.<sup>(26)</sup>

Dauden E.<sup>(25)</sup> estudou a eficácia de imiquimod 5% creme uma vez por dia 5 dias por semana por 6 semanas em 370 doentes com 471 CBC superficiais, tendo sido obtida uma taxa de cura de 83,2%.

Um estudo realizado por Love WE. et al<sup>(26)</sup> recomenda imiquimod como hipótese de tratamento em monoterapia apenas para CBC superficiais, não recomendando imiquimod tópico como monoterapia primária para CBC nodular ou infiltrativo.

Tem como vantagens o facto de ser uma terapêutica não invasiva e constituir uma alternativa para doentes que não são candidatos cirúrgicos.

Os efeitos adversos mais comuns são reacções no local de aplicação como eritema, edema, descamação, exsudação, prurido e sensação de queimadura.<sup>(25,26)</sup> O eritema pode persistir por pelo menos 2 anos. Hipopigmentação permanente é também comum.<sup>(26)</sup> Em alguns doentes, a severidade dos efeitos adversos motivou a descontinuação temporária do tratamento. No entanto, esses períodos de repouso não afectaram a eficácia do tratamento.

#### **4. 5-FLUOROURACILO**

5-Fluorouracilo (5-FU) é um agente tópico que actua bloqueando a síntese de DNA através da inibição da enzima timidilato sintetase. As células em rápida proliferação são mais sensíveis ao seu efeito citotóxico.

É aprovado para o tratamento de CBC superficial, numa concentração de 5%, com aplicação 2 vezes por dia no mínimo 6 semanas.

Apresenta bons resultados cosméticos e tem como efeitos adversos mais frequentes eritema, dor e prurido, sendo estes classificados como moderados a severos.

Um estudo envolvendo 31 doentes tratados com 5-FU 2id por 11 meses obteve uma taxa de cura de 90%. No entanto não foi realizado seguimento dos doentes.<sup>(26)</sup>

## 5. VISMODEGIB

Vismodegib é um antagonista oral da via Sonic Hedgehog, inibindo selectivamente e de forma potente esta via pela ligação à proteína Smothened, levando à interrupção da activação dos genes alvo. <sup>(10,27,28,29,30)</sup>

Está demonstrado que no CBC ocorrem mutações nos genes SHH, principalmente nos genes que codificam PTCH1 e SMO. O vismodegib, ao interromper esta via que é a base da patogénese deste tumor, constitui uma nova estratégia de tratamento.

Esta nova estratégia terapêutica torna-se especialmente interessante para CBC localmente avançados ou metastáticos, em que não existe terapia definida. A sobrevivência média nos CBC metastáticos é, em média, 8 meses. <sup>(29)</sup>.

Um estudo mostrou que o vismodegib tem um perfil de segurança aceitável e uma actividade antitumoral animadora no CBC localmente avançado ou metastático. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados neste estudo, que ocorreram em mais de 30% dos doentes, foram: espasmos musculares, disgeusia, fadiga, alopecia e náuseas. <sup>(28)</sup>

Van Hoff et al. <sup>(29)</sup> trataram 33 doentes com CBC localmente avançado ou metastático com vismodegib oral. Os CBC estavam tão avançados que os tratamentos convencionais eram inúteis. No entanto, após um tratamento com uma duração média de 10 meses, 18 doentes melhoraram substancialmente com o vismodegib, 11 doentes tiveram doença estável, tendo o fármaco evitado o alastramento da doença e os restantes 4 tiveram progressão da doença. Este estudo concluiu que a inibição de via hedgehog pode ser útil no tratamento de tumores inoperáveis.

Um ensaio de fase II que envolveu 99 doentes com CBC avançado obteve taxas de resposta de 42,9% para CBC localmente avançado e 30,3% para CBC metastático, associado a uma sobrevivência sem progressão da doença de 9,5 meses em média. <sup>(30)</sup>

Vismodegib está aprovado pela FDA desde Janeiro de 2012 para tratamento de CBC metastáticos ou CBC localmente avançados que recorreram após cirurgia ou em doentes que não são candidatos a cirurgia ou radiação. É administrado via oral na dose de 150 mg lid.

## **6. QUIMIOTERAPIA INTRALESIONAL**

A inexistência de protocolos terapêuticos uniformes para o uso de agentes intralesionais, assim como a falta de estudos alargados de seguimento de doentes a longo prazo, constituem barreiras ao uso desta modalidade terapêutica.

A quimioterapia intralesional permanece uma opção para certos pacientes que não podem ser submetidos a cirurgia. Existem os seguintes agentes disponíveis: 5-fluorouracilo, bleomicina e interferão.

### **1) 5-FU**

Um artigo de revisão <sup>(1)</sup> relatou o uso de 5-FU administrado não diluído numa concentração de 50 mg/ml em 23 CBC. Todos os CBC estavam localizados na cabeça e pescoço e eram dos subtipos infiltrativo, superficial e nodular. Três deles eram recorrentes e tinham sido tratados previamente com cirurgia, creme de 5-FU ou radioterapia. Neste estudo 100% dos 23 CBC foram curados com 5-FU intralesional, não tendo sido registadas recorrências, embora não seja explícito o tempo de seguimento.

### **2) Bleomicina**

Foi relatado o uso de bleomicina intralesional no tratamento de 11 CBC em 4 pacientes<sup>(1)</sup>. Dez tumores (91%) estavam localizados na face ou orelha e 1 (9%) no dorso. Todos os 11 (100%) foram considerados clinicamente curados e durante um seguimento de 3 a 48 meses não houve registo de recorrências.

### 3) Interferão

Interferão alfa-2, -2a e -2b, beta e gama têm sido administrados intralesionalmente para tratar CBC.

#### Interferão alfa

Foi relatado o uso de **interferão alfa-2a** em 66 tumores, 63 (95%) dos quais estavam localizados na cabeça e pescoço e os restantes 3 no tronco. 14% dos CBC tinham um padrão infiltrativo ou morfeiforme, tendo os restantes um padrão nodular, ulcerativo ou superficial. A taxa de cura foi 68%, tendo-se registado uma recorrência (1,5%).

O **interferão alfa 2b** foi usado no tratamento de 477 BCC, tendo sido obtida uma cura de 76%..

#### Interferão beta

Um artigo de revisão relatou o seu uso em 202 CBC, tendo sido excluídos os CBC de tipo morfeiforme. Foi obtida uma taxa de cura de 65%, tendo sido registadas 5 recorrências.

#### Interferão gama

O seu uso em 36 CBC resultou numa taxa de cura de 22%.

As injeções são colocadas estrategicamente de modo a infiltrarem a periferia e a base do tumor. O branqueamento do tumor e o aparecimento do efeito de pele em epicarpo de laranja servem como marcadores clínicos de uma infiltração eficaz.

A frequência e o número de injeções também não estão padronizados, sendo esta gestão geralmente determinada pela destruição do tumor, redução do seu tamanho ou ambos.

Injeções de 5-FU ou bleomicina são relatadas como sendo mais dolorosas, sendo por isso geralmente precedidas de tratamento com anestésico intralesional, o mesmo não acontecendo com o interferão. A administração intralesional tem como efeitos adversos frequentes dor, eritema, ulceração ou necrose, sendo no entanto bem tolerados. Alterações pigmentares como hiper ou hipopigmentação são relativamente comuns. <sup>(1)</sup>

## **7. QUIMIOPREVENÇÃO**

A quimioprevenção é a inibição ou reversão do desenvolvimento do cancro, quer através de intervenção farmacológica quer pela manipulação da dieta. Os agentes de quimioprevenção em estudo são: retinóides, enzimas de reparação de DNA, inibidores da via de sinalização Sonic Hedgehog, difluorometilornitina, inibidores da enzima COX-2, polifenóis de chá verde, licopeno, dieta de baixa gordura e terapia fotodinâmica. Estes agentes actuam na fase de fotocarcinogénese e quando usados em combinação com os protectores solares auxiliam na prevenção dos cancros cutâneos não-melanoma, que incluem o CBC e o CEC.

### Retinóides

A acitretina é um retinóide sistémico que se usa na profilaxia do cancro cutâneo não-melanoma em doentes de alto risco como os transplantados. Os retinóides regulam o ciclo celular actuando sobre a diferenciação, inibindo o crescimento e induzindo a apoptose das células. Além disso, melhoram a resposta imune celular e antagonizam alguns promotores tumorais.

A acitretina pode eventualmente ser usado como tratamento neoadjuvante, com o objectivo de reduzir a massa tumoral. Neste âmbito, Sanmartin et al.<sup>(31)</sup> combinaram acitretina oral e imiquimod a 5% tópico em 2 casos de CBCs volumosos (diâmetro  $\geq 5$  cm), tendo obtido redução da massa tumoral e aplicado posteriormente um tratamento definitivo, num dos casos excisão cirúrgica e no outro radioterapia, que permitiu alcançar a remissão completa dos tumores.

Os retinóides tópicos têm mostrado resultados variáveis.<sup>(2)</sup>

### Enzimas reparadoras de DNA: T4N5 e Fotoliase

**T4 endonuclease V – Dimericina** é uma enzima bacteriana isolada da *Escherichia coli* infectada com bacteriófago T4. T4N5 aumenta a reparação do DNA pela remoção dos dímeros de ciclobutano pirimidina através do sistema de excisão de bases num processo de 2 passos envolvendo uma reacção catalisadora de  $\beta$ -eliminação. T4N5 previne mutações durante a fase de iniciação. Há evidências através de estudos em modelos animais que reverte a imunossupressão induzida pela UV. Quando aplicada topicamente na pele em lipossomas, T4N5 é rapidamente absorvida pelos queratinócitos da epiderme. Num estudo que envolveu 30 doentes com xeroderma pigmentosum, houve uma redução de 30% no desenvolvimento de CBCs.<sup>(2)</sup>

**Fotoliase** é uma enzima reparadora de DNA derivada da alga *Anacystis nidulans*. Ela liga-se aos dímeros de pirimidina-ciclobutano induzidos por UV e aos fotoprodutos pirimidina-pirimidona. Depois da exposição à luz fotoreactivadora, ela converte-os novamente à sua forma monomérica através da transferência de electrões fotoinduzida. A fotoliase é encapsulada numa loção liposómica que penetra o estrato córneo e é absorvida pelas células epidérmicas e através da diminuição dos dímeros de pirimidina-ciclobutano diminui a imunossupressão induzida pela radiação UV. <sup>(2)</sup>

### Vismodegib

Apesar dos estudos deste antagonista da via sonic hedgehog visarem o seu uso como agente terapêutico, há especulação sobre o seu possível uso como agente quimiopreventivo de CBC.

### Difluorometilornitina (DFMO)

As poliaminas são produzidas pela acção da ornitina descarboxilase (ODC) que é a enzima limitante na via da sua síntese. Níveis aumentados de poliaminas têm sido associados à fase de promoção da carcinogénese da pele. A radiação UV aguda induz a actividade da ODC e níveis elevados de ODC têm sido observados em tumores de pele e em peles com exposição UV crónica. DFMO é um inibidor selectivo da ODC.

Num estudo que envolveu 291 doentes verificou-se que o grupo que recebeu DFMO oral desenvolveu 33% menos CBCs do que o grupo controlo, sugerindo que DFMO pode ser um agente quimiopreventivo eficaz para doentes em risco de desenvolvimento de CBCs.

Inibidores da ciclooxigenase

A radiação UV estimula a síntese da enzima ciclo-oxigenase (COX) -2.<sup>(2)</sup>

Apenas pequenas quantidades de COX-2 são produzidas na pele normal. COX-2 é expressa em tumores de doentes com a síndrome dos nevos basocelulares e em CBC esporádicos. COX-2 estimula a produção de prostaglandina E2, que causa inflamação, proliferação celular e imunossupressão. Celecoxib é uma medicação oral que inibe a actividade da COX-2 .

Estudos sugerem que a enzima COX-2 pode estar envolvida na patogénese dos cancros cutâneos não-melanoma. A enzima COX-2 foi encontrada em ilhas tumorais e no estroma que circundava as ilhas tumorais de CBC.

Elmets CA et al.<sup>(33)</sup> procuraram perceber se a administração oral de celecoxib, um AINE inibidor da COX-2, poderia ser eficaz com agente quimiopreventivo em indivíduos com evidência de dano substancial por UV e por isso com risco acrescido para queratoses actínicas e cancro cutâneo não-melanoma.

Após 11 meses de tratamento, o número médio de tumores cutâneos por doente foi estatisticamente inferior nos doentes que receberam celecoxib comparativamente com os que receberam placebo, representando uma redução de 60%.

Não foi observado aumento na taxa de desenvolvimento de cancro cutâneo não-melanoma nos doentes que tomaram celecoxib durante os 2 meses após descontinuação do tratamento.

Um estudo com celecoxib foi realizado em 60 doentes com síndrome de Gorlin-Goltz e constatou que os doentes que receberam celecoxib por 24 meses desenvolveram um número significativamente inferior de novos CBC do que os que receberam placebo.

### Chá verde

O chá verde é produzido das folhas da planta *Camelia sinensis* e contém polifenóis que têm propriedades antioxidantes e fotoprotectoras. Os constituintes mais activos são catequinas polifenólicas, sendo a epigallocatequina-3-galato a mais potente.

Estudos animais sugerem um efeito protector do chá verde em relação aos cancros de pele nos quais doses progressivamente maiores de chá verde administrado oralmente com água prolongaram o tempo médio de desenvolvimento de cancro em ratos. Efeitos similares foram atingidos com chá verde aplicado topicamente.

Estudos preliminares sugerem que o chá verde pode ter um efeito protector dos efeitos adversos da radiação UV em humanos, prevenindo o dano ao DNA induzido pela radiação UV e a geração de intermediários reactivos de oxigénio, assim como inibindo os efeitos adversos nas células de Langerhans epidérmicas e protegendo contra o eritema induzido por UVA. <sup>(2)</sup>

### Genisteína

É uma isoflavona isolada de soja que tem efeitos antioxidantes, anti-proliferativos e anti-inflamatórios. Estudos animais mostraram que genisteína suprime a activação da fosforilação da tirosina assim como a produção de prostaglandina, auxiliando desta forma o bloqueio da inflamação aguda por UV, inibição dos cancros cutâneos induzidos pela UV e redução do fotoenvelhecimento. Nos humanos, a genisteína tópica evidenciou inibir o eritema causado pela RUV.

### Licopeno

É um carotenóide vermelho com propriedades antioxidantes e anticancerígenas. Existe em frutas e vegetais como o tomate, melancia, uva, goiaba, papaia. O processamento de

tomate em pasta de tomate aumenta a concentração de licopeno biodisponível em 4 vezes. O consumo de pasta de tomate rica em licopeno mostrou proteger contra o dano cutâneo causado pela radiação em humanos. <sup>(2)</sup>

#### Dieta pobre em gorduras

Apesar de a dieta rica em gorduras ser descrita como um factor de risco para CBC em alguns artigos, estudo recentes concluíram que dietas ricas em gordura estão associadas a um risco aumentado de CEC mas não de CBC. <sup>(2)</sup>

#### Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica está aprovada para uso como modalidade terapêutica mas existem estudos que demonstram a sua eficácia na quimioprevenção de cancro cutâneo não-melanoma em doentes transplantados de órgãos sólidos. <sup>(2)</sup>

### **C) PARTICULARIDADES NO TRATAMENTO DO CARCINOMA BASOCELULAR NO CONTEXTO DE SÍNDROMES HEREDITÁRIOS**

A manifestação de CBC na infância ou adolescência é sempre suspeita de uma síndrome de predisposição hereditária, incluindo a síndrome dos nevos basocelulares, a síndrome Bazex-Dupré-Christol, a síndrome de Rombo, a síndrome de Oley e o xeroderma pigmentosum.

Diferentes genes e vias de sinalização têm mostrado desempenhar um papel importante no desenvolvimento e crescimento destes tumores, incluindo as vias hedgehog e Wnt/ $\beta$ -catenina.<sup>(1)</sup>

Além dos tratamentos normais que estão disponíveis para os CBC esporádicos, o aconselhamento genético e dermatológico de doentes com síndromes tumorais hereditários é vital. Isto inclui informação sobre medidas preventivas como o uso repetido de protectores solares e rastreio dermatológico regular para tumores malignos cutâneos logo na infância. Pode ser oferecido rastreio genético a famílias com síndrome dos nevos basocelulares e xeroderma pigmentosum.

Sendo a síndrome dos nevos basocelulares a síndrome hereditário associado a CBC mais frequente, é importante explorar um pouco mais as abordagens terapêuticas mais adequadas.

O maior problema destes doentes é a enorme quantidade de CBC que pode invadir profundamente estruturas subjacentes, especialmente na face. Existem diferentes modalidades terapêuticas disponíveis para estes doentes como a excisão cirúrgica, MMS, crioterapia, terapia fotodinâmica, ablação laser e imiquimod a 5% tópico.<sup>(41)</sup>

As técnicas não cirúrgicas, por seu lado, têm a vantagem de preservar a pele e permitirem bons resultados cosméticos. No entanto, CBC agressivos e de grande tamanho têm de ser excisados radicalmente para prevenir a invasão de estruturas profundas, metastização e possível morte por invasão local.

Como medidas preventivas, além dos protectores solares, também os retinóides orais e terapia fotodinâmica estão sugeridos para evitar o rápido desenvolvimento de CBC.

A cirurgia convencional é o tratamento padrão para CBC, mas como menos de 1% das margens cirúrgicas são examinadas, sobrevêm excisões incompletas que obrigam a re-excisões tendo como consequência maiores cicatrizes. Este problema agudiza-se nos doentes com síndrome dos nevos basocelulares, pois dada a enorme extensão de tumores cutâneos, re-excisões seriam especialmente lesivas em termos funcionais e estéticos, particularmente na face.<sup>(2)</sup>

A cirurgia micrográfica de Mohs (MMS), por permitir as mais altas taxas de cura e menores taxas de recorrência, é o método preferido para atingir remoção completa, sendo, em contrapartida, uma terapia consumidora de tempo e que requer formação especializada do médico.

A terapia com laser é também uma opção. Um artigo de revisão relatou alguns casos de tratamento com laser em doentes com síndrome dos nevos basocelulares. Num deles, foi usada terapia laser num grande CBC no abdómen. Foi usada MMS na parte central espessa do tumor seguida de laser CO<sub>2</sub> para a parte superficial da lesão. Após 15 meses de seguimento, não foi encontrada recidiva. Noutro caso, um doente com 45 CBC faciais foi tratado com laser CO<sub>2</sub> em toda a face. Este doente desenvolveu 6 CBC faciais durante os 10 meses de seguimento. Dado o grande número de CBC, a possibilidade de

tratar todos os CBCs numa única sessão foi uma grande vantagem, minimizando o incómodo de procedimentos cirúrgicos repetidos.<sup>(2)</sup>

A terapia fotodinâmica em doentes com síndrome dos nevos basocelulares está associada a bons resultados cosméticos e funcionais e boa tolerabilidade pelos doentes. Além de permitir tratar grandes áreas de CBC numa única sessão, pode ter um efeito positivo em áreas subclínicas de lesões malignas. Num estudo com 3 doentes com múltiplos CBC no tronco, foi obtida uma taxa de remoção de 85 a 98%. Num seguimento de 5 anos, 2 doentes não desenvolveram novos CBC.

O tratamento de CBC com imiquimod 5% creme está descrito como sendo bem sucedido em doentes com síndrome dos nevos basocelulares. Num estudo relatado num artigo de revisão<sup>(3)</sup>, há a descrição do tratamento de 3 pacientes com múltiplos CBC na face, nas extremidades e no tronco. As lesões foram tratadas 3 vezes por semana durante um mês. Foi obtida cura clínica e histológica 2 semanas depois do tratamento, sem recorrência nos 12 meses de seguimento.<sup>(2)</sup>

Existe pouca informação relativa ao uso da criocirurgia em doentes com síndrome dos nevos basocelulares. Um artigo de revisão<sup>(3)</sup> relatou o tratamento de um doente com síndrome dos nevos basocelulares com 5-FU combinado com criocirurgia. Aos 6 meses de seguimento, não houve recorrência.

Em relação ao tratamento destes doentes com 5-FU, existe pouca informação elucidativa da sua eficácia, havendo, no entanto, relatos de doentes com síndrome de nevos basocelulares tratados com 5-FU com resultados pouco satisfatórios.

Os retinóides orais são usados na síndrome dos nevos basocelulares pois permitem uma regressão e inibição do desenvolvimento de novos tumores e redução da taxa de

recorrência. Devem ser usados apenas como terapêutica adjuvante e não em monoterapia.<sup>(2,3)</sup>

A radioterapia está contraindicada em doentes com síndrome dos nevos basocelulares, pelo alto risco de indução de novos CBC.

Uma forma especial de tratar doentes com múltiplas lesões é uma mega-sessão. Esta possibilita o tratamento de múltiplas lesões num único tempo, podendo ser associadas várias modalidades de tratamento. Isto diminui o incómodo de múltiplas sessões, número de visitas ao hospital e diminui o tempo de inactividade.<sup>(3)</sup>

O crescente conhecimento dos mecanismos patogénicos que estão na base do desenvolvimento de tumores cutâneos nas síndromes hereditárias tem levado ao desenvolvimento e aplicação clínica de novas terapias. Espera-se que novas estratégias terapêuticas específicas possam gradualmente substituir as tradicionais técnicas invasivas cirúrgicas para tumores comuns como o CBC.

Estão disponíveis muitos tratamentos, cirúrgicos e não cirúrgicos e muitos deles podem ser associados. As lesões agressivas devem ser erradicadas para prevenir invasão, as lesões superficiais podem ser tratadas com técnicas não invasivas que preservam a pele, como terapia fotodinâmica ou imiquimod 5%, podendo estas últimas também ser usadas como tratamento adjuvante de MMS ou excisão.

De realçar que nestes doentes há especial preocupação na preservação a longo prazo de pele saudável, na medida em que desenvolvem CBC em idades jovens e desenvolverão mais CBC durante a sua vida. A combinação de terapêuticas pode ser o tratamento ideal. Como nestes casos estão geralmente afectadas vastas áreas, a melhor abordagem é tratar grandes áreas de uma vez, com inconveniente mínimo para o doente, e, neste

contexto, a mega-sessão constitui uma opção com vantagem por diminuir o inconveniente médico e social para o doente.

**CONCLUSÃO E DISCUSSÃO**

O carcinoma basocelular é o tumor cutâneo mais comum na população de pele branca e a sua incidência continua a aumentar. A sua apresentação clínica mais comum é sob a forma de uma pérola rosada com telangiectasias, podendo no entanto exibir características clínicas diversas. A dermatoscopia auxilia o diagnóstico destas lesões, dando pistas para os achados histopatológicos que a biópsia subsequente confirmará.

Dada a elevada taxa de cura por parte da cirurgia micrográfica de Mohs, o ideal seria tratar todos os CBC com esta técnica. No entanto, o seu elevado consumo de tempo durante a cirurgia e os custos mais elevados tornam impraticável a sua realização à maioria dos doentes, reservando-se o seu uso para CBC de alto risco. Devido a estes factores, a excisão cirúrgica convencional é o tratamento mais utilizado.

Ainda assim, casos de CBC superficiais em áreas cosmeticamente sensíveis e tumores de baixo risco poderão beneficiar de tratamentos menos invasivos, com eficácia satisfatória e com bons resultados estéticos. Também os doentes muito idosos e com comorbilidades que os tornem fracos candidatos a cirurgia poderão encontrar uma alternativa adequada em tratamentos ablativos não convencionais ou em terapêuticas médicas.

A elucidação da complexa patogenia que está na base do desenvolvimento do CBC tem levado ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas específicas, não invasivas e direcionadas aos mecanismos moleculares, que poderão no futuro substituir gradualmente técnicas cirúrgicas invasivas tradicionais.

**AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador, o Dr. Ricardo Vieira, assistente de Dermatologia do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, por toda a ajuda, dedicação e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Miot HA, Chinem VP. Epidemiologia do carcinoma basocelular. *An Bras Dermatol*. 2011,86(2):292-305.
2. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 253-61
3. Santiago F, Serra D, Vieira R, Figueiredo A. Incidence and factors associated with recurrence after incomplete excision of basal cell carcinomas: a study of 90 cases. *JEADV* 2010, 24, 1421-1424
4. Smith V, Walton S. Treatment of facial basal cell carcinoma: a review. *Journal of skin cancer* 2011 ID 380371
5. Qureshi AA, Zhang M, Han J. Heterogeneity in host risk factors for incident melanoma and non-melanoma skin cancer in a cohort of US women. *J Epidemiol* 2011; 21(3):197-203
6. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *British Journal of Dermatology* 2008 159, 35-48
7. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, Stratigos AJ. Basal cell carcinoma: what's new under the sun. *Photochemistry and photobiology*, 2010, 86:481-491
8. Parren LJMT, Frank J. Hereditary tumor syndromes featuring basal cell carcinomas. *British Journal of Dermatology* 2011, 165, pp30-34
9. Goppner D, Leverkus M. Basal cell carcinoma: from the molecular understanding of the pathogenesis to targeted therapy of progressive disease. *Journal of skin cancer* 2010 ID 650258
10. Iwasaki JK, Srivastava D, Moy RL, Lin HJ, Kouba DJ. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 10.1016/j.jaad.2010.06.054.

11. Santos DCC, Zaphiropoulos PG, NNeto CF, Pimentel ERA, Sanches JA, Ruiz IRG. PTCH1 gene mutations in exon 17 and loss of heterozygosity on D9S180 microsatellite in sporadic and inherited human basal cell carcinomas. *International journal of dermatology* 2011, 50, 838-843
12. Cretnik M, Poje G, Musani V, Kruslin B, Ozretic P, Tomas D, et al. Involvement of p16 and PTCH in pathogenesis of melanoma and basal cell carcinoma. *International journal of oncology* 2009; 34: 1045-1050
13. Fernandes H, Fernandes N, Bhattacharya S, Chen W, Seth A, Hameed M, et al. Molecular signatures linked with aggressive behavior in basal cell carcinoma: a report of 6 cases. *Am J Dermatopathol* 2010; 32:550-556
14. Buljan M, Bulat V, Situm M, Lugovic M, Stanic-Duktaj S. Variations in clinical presentation of basal cell carcinoma. *Acta Clin Croat* 2008; 47: 25-30
15. Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K. Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*, 8<sup>th</sup>ed pp1296-1303
16. Carducci M, Bozzetti M, Foscolo AM, Betti R. Margin detection using traditional surgical excision of basal cell carcinoma of the head and neck. *Dermatol surg* 2011;37:280-285
17. Pan Y, Chamberlain AJ, Bailey M, Chong AH, Haskett M, Kelly JW. Dermatoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque-features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:268-74
18. Onan DT, Sahin S, Gokoz O, Erkin G, Çakir G, Elçin G, et al. Correlation between the dermatoscopic and histopathological features of pigmented basal cell carcinoma. *JEADV* 2010, 24, 1317-1325

19. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:67-75
20. Hulyalkar R, Rakkhit T, Garcia-Zuazaga J. The role of radiation therapy in the management of skin cancers. *Dermatol Clin* 29 (2011) 287-296
21. Alam M, Nanda S, Mittal BB, Kim NA, Yoo S. The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: a review. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:377-88
22. Fantini F, Greco A, Giovane CD, Cesinaro AM, Venturini M, Zane C, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: clinical and pathological determinants of response. *JEADV* 2011, 25, 896-901
23. Foley P, Freeman M, Menter A, Siller G, El-Azhary A, Gebauer K, Lowe NJ, et al. Photodynamic therapy with methilaminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies. *International Journal of dermatology* 2009, 48, 1236-1245
24. Souza CS, Felicio LBA, Ferreira J, Kurachi C, Bentley MVB, Tedesco AC, et al. Long-term follow-up of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy diode laser single session for non-melanoma skin cancer. *Photodiagnosis an photodynamic therapy* (2009) 6, 207-213
25. Dauden E. Effectiveness and satisfaction with imiquimod for the treatment of superficial basal cell carcinoma in daily dermatological practice. *JEADV* 2011, 25, 1304-1310
26. Love WE, Bernard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2009;145(12): 1431-1438

27. Dlugosz AA, Talpaz M. Following the hedgehog to new cancer therapies. *N Engl J Med* 2009;261:12
28. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17:2502-2511
29. Van Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:1164-72
30. Rudin CM. Vismodegib. *Clin Cancer Res*. 2012 Jun 15;18(12):3218-22
31. Sanmartin V, Aguayo R, Baradad M, Casanova JM. Tratamiento neoadyuvante con acitretino oral e imiquimod tópico en el carcinoma basocelular gigante. *Actas dermosifiliogr* 2011. Doi:10.1016/j.ad.2011.02.013
32. Kirby JS, Miller CJ. Intralesional chemotherapy for nonmelanoma skin cancer: a practical review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 689-702
33. Elmets CA, Viner JL, Pentland AP, Cantrell W, Lin H, Bailey H, et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancers with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1835-1844
34. Camp WL, Turnham JW, Athar M, Elmets CA. New agents for prevention of ultraviolet-induced nonmelanoma skin cancer. *Semin Cutan Med Surg* 30:6-13 2011 Elsevier
35. Aguayo-Leiva IR, Rios-Buceta L, Jaen-Olasolo. Tratamiento quirúrgico vs. no quirúrgico en el carcinoma basocelular. *Actas dermosifiliogr*.2010;101(8):683-692
36. Wood LD, Ammirati CT. An overview of Mohs micrographic surgery for the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Clin* 29 (2011) 153-160

37. Paoli J, Daryoni S, Wennberg AM, Molne L, Gillstedt M, Miocic M, et al. 5-year recurrence rates of Mohs micrographic surgery for aggressive and recurrent facial basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2011;91: 689-693
38. Gonçalves JCA. Fractional cryosurgery for skin cancer. *Dermatol surg* 2009; 35: 1788-1796
39. Kujipers DIM, Thissen MRTM, Berretty PJM, Ideler FHLB, Neleman PJ, Neumann MHAM. Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol surg* 2007; 33:579-587
40. Moskalik K, Kozlow A, Demin E, Boiko E. Powerful neodymium laser radiation for the treatment of facial carcinoma: 5 year follow-up data. *Eur J Dermatol* 2010;20(6): 738-42
41. Van der Geer S, Ostertag JU, Krekels GAM. Treatment of basal cell carcinomas in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *JEADV* 2009, 23, 308-313
42. Mitropoulos O, Norman R. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome): update review of minimally invasive treatments. *Cutis* 2008; 81; 53-60.