

**O USO DA TÉCNICA DE AVALIAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA
DE MARGENS CIRÚRGICAS POR CONGELAÇÃO 'EN
FACE' NO MANEJO DE CARCINOMAS CUTÂNEOS:
RESULTADOS ONCOLÓGICOS E RELAÇÃO COM OS
RESULTADOS DA AVALIAÇÃO EM PARAFINA**

ANA CAROLINA VASCONCELLOS GUEDES OTSUKA

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção de Título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. João Duprat Pedreira Neto

Co-orientador: Dr. Eduardo Bertolli

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

O88 Otsuka, Ana Carolina Vasconcellos Guedes
O uso da técnica de avaliação intra-operatória de margens cirúrgicas por congelação “en face” no manejo de carcinomas cutâneos: resultados oncológicos e relação com os resultados da avaliação em parafina / Ana Carolina Vasconcellos Guedes Otsuka – São Paulo, 2020.
39p.
Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
Orientador: João Duprat Pedreira Neto

Descritores: 1. Queratinócitos/Keratinocytes. 3. Neoplasias Cutâneas/Skin Neoplasms. 3. Parafina/Paraffin.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Osni Guedes Barros** e **Jane Selma V.G. Barros**, que nunca mediram esforços para oferecer-me o melhor ensino e os melhores valores da vida. Sempre me encorajando e me apoiando em cada fase da minha vida. Toda gratidão e amor a vocês.

Ao meu amado esposo, **Lauro Fumiyuki Otsuka Jr**, quem sempre me motivou e apoiou nos meus projetos, fonte de inspiração, parceiro e fiel companheiro. Obrigado por trazer leveza a minha vida. Não importa o destino se o caminho for sempre a seu lado.

Aos meus filhos, **Ana Luisa Kei Vasconcellos Otsuka** e **Lauro Fumiyuki Otsuka Neto**, que nasceram no mesmo período desta dissertação, me motivando a dar meu melhor, a superar meus limites, e acima de tudo me ensinando a ser mãe. Obrigado por despertarem a melhor parte de mim.

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, por permitir que este sonho fosse concluído e por conduzir-me pelo melhor caminho;

Ao **Dr. João Pedreira Duprat Neto** por conduzir com maestria o caminho para que pudesse concluir essa dissertação. Obrigada pela regência cuidadosa, pelo tempo dedicado e por toda a atenção;

Ao **Dr. Eduardo Bertolli**, a quem palavras são insuficientes para explicar o tamanho de minha gratidão. Obrigada por todas as contribuições a esta dissertação e pelo brilhantismo na condução dos números e manejo estatístico. Muito obrigada pelas orientações assertivas, sinceridade e toda paciência;

À **Dra. Mariana Petaccia de Macedo** por ter fomentado e inspirado o mote desta dissertação, sem a qual não seria possível iniciar este trabalho;

Ao, **Dr. Clovis Antonio de Lopes Pinto** e ao **Dr. Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho**, membros da Banca de Qualificação, cujos comentários, críticas e sugestões foram fundamentais para a conclusão desta dissertação;

Ao **Departamento da Oncologia Cutânea**, ao **Departamento da Anatomia Patológica** e à **Pós Graduação** desta instituição, pela seriedade e eficiência na condução do ensino. Obrigado pelo acolhimento e pela competência na formação acadêmica e profissional de seus integrantes;

À **Suely Francisco**, pela simpatia, contribuição e ajuda com a diagramação final dessa dissertação;

Ao **A.C.Camargo Cancer Center**, por ser um centro de excelência e referência em oncologia, a casa deste trabalho, proporcionando o ambiente adequado para a realização das cirurgias e de todo o desenvolvimento deste trabalho;

Aos cirurgiões, dermatologistas, enfermeiros(as), instrumentadoras, secretárias e demais integrantes do **Núcleo de Câncer de Pele** do A.C.Camargo Cancer Center que de alguma maneira contribuíram direta ou indiretamente para que esse trabalho fosse concluído;

RESUMO

Otsuka ACVG. **O uso da técnica de avaliação intra-operatória de margens cirúrgicas por congelação “en face” no manejo de carcinomas cutâneos: resultados oncológicos e relação com os resultados da avaliação em parafina.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2020.

Introdução: Os carcinomas cutâneos basocelular e espinocelular são os tipos mais comuns de câncer no mundo. A avaliação intra-operatória de margens cirúrgicas por exame de congelação vem sendo largamente utilizada para assegurar margem livre de doença e reconstrução primária satisfatória. A técnica de congelação intra-operatória “en face” avalia todas as margens periféricas e profunda durante a ressecção de carcinomas cutâneos, sendo uma técnica de baixo tempo de execução, com rápida curva de aprendizado, de fácil execução e baixo custo.

Objetivo: demonstrar a rotina de avaliação intra-operatória de margens de ressecção de lesões cutâneas através da congelação “en face”, com ênfase em sua execução, segurança e relação com o resultado final do exame anatomopatológico. Avaliar a taxa de recorrência de carcinomas cutâneos após a excisão da lesão pela técnica “en face”. **Métodos:** Análise retrospectiva dos pacientes submetidos a exérese cirúrgica de carcinomas cutâneos pelo Núcleo de Câncer de Pele do A.C.Camargo Câncer Center, entre janeiro a dezembro de 2013. Foram avaliados dados clínicos, epidemiológicos, de anatomia patológica e de tratamento. Os resultados do exame intra-operatório de congelação “en face” foram comparados com o resultado final anatomopatológico após processamento histopatológico convencional com confecção de blocos de parafina. **Resultados:** o número de pacientes foi de 397, com exérese de 542 tumores cutâneos. Em relação ao gênero; 201 masculino e 196 feminino. A idade média foi de 64 anos. Os tumores foram localizados em 87,8 % na cabeça e pescoço, 9,4 % em membros e 2,8 % no tronco. O carcinoma basocelular correspondeu a 79,7 % dos casos (432 lesões) e o carcinoma espinocelular correspondeu a 20,3 % (110 lesões). Apenas 6,7% das lesões apresentaram complicação cirúrgica (infecção do sítio cirúrgico e deiscência da ferida operatória foram as mais comuns). O seguimento mediano dos pacientes foi de 38 meses. A recidiva tumoral total ocorreu em 1,4% dos pacientes. O resultado da congelação intra-operatória “en face” foi concordante com o resultado final do exame anatomopatológico (exame de parafina) em 98% das lesões. **Conclusão:** A técnica de congelação intra-operatória “en face” é uma técnica rápida,

confiável e segura para garantir margens cirúrgicas negativas de tumor para carcinomas cutâneos. Além, constitui-se em uma técnica com baixa recidiva tumoral.

Descritores: Queratinócitos. Neoplasias Cutâneas. Parafina

ABSTRACT

Otsuka ACVG. [The use of the intra-operative evaluation technique of surgical margins by “en face” frozen section in the management of skin carcinomas: oncological results and its correlation with the results of the evaluation in paraffin]. [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2020.

Introduction: Basal cell and squamous cell carcinomas are the most common types of cancer in the world. The intraoperative evaluation of surgical margins by frozen section exam has been widely used to ensure a disease-free margin and satisfactory primary reconstruction. The “en face” intraoperative frozen section technique assesses all peripheral and deep margins during the resection of skin carcinomas, being a technique with a low execution time, with a fast learning curve, easy to perform and low cost. **Objective:** Demonstrate the routine of intraoperative evaluation of skin lesion resection margins through “en face” frozen section technique, with emphasis on its execution, safety and correlation with the result of the anatomopathological exam. Evaluate the rate of recurrence of skin carcinomas after excision of the lesion using the “en face” technique. **Methods:** Retrospective analysis of patients undergoing surgical excision of skin carcinomas by the Skin Cancer Center of the A.C. Camargo Cancer Center, between January 2013 and December 2013. Clinical, epidemiological, pathological anatomy and treatment data were evaluated. The results of the intraoperative “en face” frozen section exam were compared with the final anatomopathological result that were obtained after conventional histopathological processing with the manufacture of paraffin blocks. **Results:** 397 patients were included in this study, with a total of 542 skin tumors excisions. Regarding gender: 201 male and 196 female. The average age was 64 years. Tumors were found in 87,8% of the head and neck, 9,4% in the limbs and 2,8% in the trunk. Basal cell carcinoma corresponded to 79,7% of cases (432 lesions) and squamous cell carcinoma corresponded to 20,3% (110 lesions). Only 6,7% of the lesions had surgical complications (surgical site infection and surgical wound dehiscence were the most common). The median follow-up of patients was 38 months. Tumor recurrence occurred in 1,4% of patients. The result of intraoperative “en face” frozen section was in agreement with the result of the anatomopathological examination (paraffin examination) in 98% of the lesions. **Conclusion:** The intraoperative “en face” frozen section technique is a fast, reliable and safe technique to

ensure negative tumor surgical margins for skin carcinomas. In addition, it is a technique with low tumor recurrence.

Keywords: Keratinocytes. Skin Neoplasms. Paraffin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Figura demonstrando as áreas H, M e L.....	4
Figura 2	Marcação pré-operatória da peça cirúrgica e peça cirúrgica com ponto de referência	12
Figura 3	Marcação pré-operatória da peça cirúrgica e peça cirúrgica com ponto de referência	12
Figura 4	Peça cirúrgica com todas as margens pintadas com tinta nankin.....	13
Figura 5	Desenho esquemático com orientação "face do relógio", considerando o sentido horário do espécime	13
Figura 6	Peça cirúrgica sendo seccionadas em 4 setores considerando o ponto fiducial de 12 horas.....	14
Figura 7	Amostras enviadas para análise histopatológica, as margens periféricas em quatro setores e a margem profunda.....	14
Figura 8	Os fragmentos são colocados individualmente em embebição em meio de criopreservação (tissue tek®), com a face da tinta (ou face externa) voltada para cima	15
Figura 9	Congelamento dos fragmentos a -30C em criótomo e realizado cortes de 4,0 micrometros.....	15
Figura 10	Coloração com hematoxilina e eosina.....	16
Figura 11	Imagem da lâmina para análise e imagem da microscopia de um carcinoma cutâneo basocelular.....	16

Figura 12 Figura ilustrando a técnica de congelação intra-operatória padrão 31

Figura 13 Figura ilustrando a técnica de congelação intra-operatória "en face" 32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Fatores de risco para recorrência no Carcinoma Cutâneo Basocelular	3
Tabela 2	Fatores de risco para recorrência local ou metástase no Carcinoma Cutâneo Espinocelular	3
Tabela 3	Características qualitativas dos pacientes submetidos à exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center	18
Tabela 4	Características quantitativas dos pacientes submetidos à exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center	20
Tabela 5	Associação entre variáveis qualitativas e complicação pós-operatória dos pacientes submetidos à exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center	22
Tabela 6	Regressão logística simples e múltipla com variáveis associadas a complicações pós-operatória em pacientes submetidos a exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center	23
Tabela 7	Associação entre variáveis qualitativas e o resultado final do anatomo-patológico (concordante e discordante) dos pacientes submetidos à exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center	24
Tabela 8	Associação entre variáveis quantitativas (teste não paramétrico de Mann Whitney) e o resultado final do anatomo-patológico (concordante e discordante) dos pacientes submetidos à exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center	25

Tabela 9	Regressão logística simples e múltipla com variáveis associadas ao resultado final do anatomopatológico (concordante e discordante) em pacientes submetidos a exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center	25
Tabela 10	Regressão de Cox simples e múltipla com variáveis associadas a sobrevida livre de recorrência em pacientes submetidos a exérese de tumores cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center.....	26
Tabela 11	Dados encontrados na literatura sobre o uso da congelação intra-operatória "en face"	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	sociedade americana de anesthesiologistas
CBC	carcinoma cutâneo basocelular
CEC	carcinoma cutâneo espinocelular
CCPDMA	Complete circumferential peripheral and deep margin assessment-avaliação completa das margens periférica e profunda
CMM	cirurgia micrográfica de Mohs
DNA	ácido desoxirribonucleico
FO	ferida operatória
HE	hematoxilina-eosina
IARC/OMS	International Agency for Research on Cancer/Organização Mundial da Saúde
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NCCN	national comprehensive cancer network
OR	odds ratio
OMS	Organização Mundial da Saúde
UV	radiação ultravioleta
USG	Ultra-sonografia
VPP	valor preditivo positivo
VPN	valor preditivo negativo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivo Geral	9
2.2	Objetivo Secundário	9
3	MATERIAL E MÉTODOS	10
4	RESULTADOS	17
5	DISCUSSÃO	27
6	CONCLUSÃO.....	35
7	REFERÊNCIAS.....	36

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

APÊNDICES

Apêndice 1 Ficha Padronizada

Apêndice 2 Subtipo histológico misto de CBC

Apêndice 3 Outros subtipos histológico de CBC

1 INTRODUÇÃO

Os cânceres de pele carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC), conhecidos como carcinomas cutâneos são mais prevalentes que todos os outros tipos de câncer combinados (Lomas et al. 2012; National Comprehensive Cancer Network-NCCN 2020a). No Brasil correspondem a 30% de todos os tumores malignos registrados no país. Apresentam altos percentuais de cura, se forem detectado precocemente (Kiyani et al. 2012). Entre os tumores de pele, os carcinomas cutâneos, são o de maior incidência e menor mortalidade. Conforme dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima-se 176.930 novos casos em 2020, sendo 83.770 homens e 93.160 mulheres. É o mais incidente em ambos os sexos (Ministério da Saúde 2020). Embora a incidência mundial exata dos carcinomas cutâneos seja desconhecida, eles representam um impacto significativo para a saúde em muitos países (Eisemann et al. 2014; Nagarajan et al. 2019).

De acordo com a literatura atual os carcinomas cutâneos basocelular e espinocelular são também denominados como carcinomas de queratinócitos. O termo “carcinoma de queratinócitos” está se tornando o termo preferido devido a linhagem com queratinócitos epidérmicos. Além disso, “carcinoma de queratinócitos” é um termo mais específico e com mais precisão, diferenciando os carcinomas cutâneos basocelular e espinocelular de outros tipos de câncer de pele, como carcinoma de células de Merkel, carcinoma anexial e dermatofibrossarcoma protuberans (Nehal e Bichakjian 2018).

O carcinoma basocelular é pelo menos 2 vezes mais comum que o carcinoma espinocelular, o segundo tipo mais comum de câncer de pele. Embora raramente metastático, o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular podem produzir destruição local causando a desfiguração, devido ao envolvimento de áreas extensas de tecido mole, cartilagem e excepcionalmente osso. Felizmente, os carcinomas cutâneos geralmente tem um bom prognóstico devido as baixas taxas de metástase, sendo que o carcinoma cutâneo basocelular tem metástases quase que inexistentes (NCCN 2020a).

O CBC apresenta diferentes subtipos histológicos, e seus diferentes comportamentos clínicos são a base para o sistema de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Raasch et al. 2006). São quatro grupos principais: nodular, micronodular, superficial e infiltrativo. O grupo nodular é subdividido em sólido, adenóide e cístico. Existem subtipos menos comuns, como o esclerodermiforme (ou morfeaforme - considerado por alguns autores

como variante do infiltrativo), carcinoma basoescamoso (caracterizado por atipia escamosa associada ao CBC com maior tendência à recorrência e metástase), e o carcinoma metatípico (apresenta células num estágio entre as de um CBC e o CEC) (Rossato et al. 2016).

Alguns estudos mostram que a taxa de incidência do carcinoma espinocelular está aumentando mais rapidamente do que o carcinoma basocelular, reduzindo a diferença de incidência entre esses dois tipos de câncer de pele (NCCN 2020a).

A incidência desses cânceres vem aumentando há muitos anos. Provavelmente, isso se deve a uma combinação de detecção precoce do câncer de pele, maior exposição ao sol e maior expectativa de vida da população (American Cancer Society-ACS 2016).

Vários fatores de risco estão associados ao desenvolvimento dos carcinomas cutâneos (CBC e CEC). O agente cancerígeno ambiental mais reconhecido é a radiação ultravioleta (UV) natural proveniente do sol que danifica o ácido desoxirribonucleico (DNA) das células da pele. Ela é mais intensa em regiões de clima tropical e em altitudes muito elevadas. A exposição solar crônica está associada principalmente ao câncer de pele espinocelular. Já as exposições durante a infância, com história de uma ou mais queimaduras solares, têm associação com os carcinomas basocelulares e melanomas (ACS 2016; NCCN 2020a).

Outros fatores que aumentam o risco de ter câncer de pele incluem: indivíduos com pele, cabelo e cor dos olhos claros, que receberam muita exposição ao sol. Nesses casos há um maior risco de desenvolvimento de CBC e CEC devido à suscetibilidade a danos UV oncogênicos nos genes associados à pigmentação. Esses tumores se desenvolvem em locais de pele exposta ao sol, especialmente na área da cabeça e pescoço. Ter o sistema imune debilitado por doenças ou uso de imunossupressores (azatioprina e ciclosporina), em indivíduos transplantados, por exemplo, também é um fator de risco. Sabe-se também que os CECs podem se desenvolver em associação com cicatrizes ou feridas crônicas (úlceras de Marjolin), sendo o tipo mais comum de malignidade nessas situações (NCCN 2020b). Destaca-se ainda que a *International Agency for Research on Cancer-IARC/Organização Mundial da Saúde-OMS*, classificou as câmaras de bronzamento artificial (fontes de radiação UV) como "carcinogênicas para humanos", e desde 2009 são proibidas no Brasil (ACS 2016; Ministério da Saúde 2020). De acordo com uma grande meta-análise, incluindo 80.661 participantes, qualquer exposição ao bronzamento artificial aumenta o risco de carcinoma espinocelular em 67% (Wehner et al. 2012).

A literatura define os fatores de risco para recorrência nos carcinomas basocelular e espinocelular, os itens demonstrados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Fatores de risco para recorrência no Carcinoma Cutâneo Basocelular.

ASPECTOS CLÍNICOS	BAIXO RISCO	ALTO RISCO
Localização/tamanho	Área L < 20mm Área M < 10mm	Área L ≥ 20 mm Área M ≥ 10mm Área H
Bordas	Bem definidas	Mal definidas
Primário x Recorrente	Primário	Recorrente
Imunossupressão	(-)	(+)
Sítio prévio de Radioterapia	(-)	(+)
ASPECTOS HISTOLÓGICOS		
Subtipo	Nodular, Superficial	Padrão de crescimento agressivo
Envolvimento peri-neural	(-)	(+)

Fonte: Baseada na tabela do NCCN Guidelines Version 1.2020

-Área H: áreas de máscara da face (central da face, pálpebras, sobrancelhas, região peri-orbital, nariz, lábios [cutâneo e vermelhão], queixo, mandíbula, região pre-auricular e pós-auricular, região temporal, orelha) genitália, mãos e pés.

-Área M: bochechas, região frontal, couro cabeludo, pescoço e região pre-tibial

-Área L: tronco e extremidades (excluindo região pre-tibial, mãos, pés, unhas e tornozelos)

Tabela 2 - Fatores de risco para recorrência local ou metástase no Carcinoma Cutâneo Espinocelular.

ASPECTOS CLÍNICOS	BAIXO RISCO	ALTO RISCO
Localização/tamanho	Área L < 20mm Área M < 10mm	Área L ≥ 20 mm Área M ≥ 10mm Área H
Bordas	Bem definidas	Mal definidas
Primário x Recorrente	Primário	Recorrente
Imunossupressão	(-)	(+)
Sítio prévio de Radioterapia ou processo inflamatório crônico	(-)	(+)
Tumor de crescimento rápido	(-)	(+)
Sintomas neurológicos	(-)	(+)

Cont/Tabela 2

ASPECTOS HISTOLÓGICOS		
Grau de diferenciação	Bem ou moderadamente diferenciado	Pouco diferenciado
Subtipos acantolítico (adenóide), adenoescamoso (mostrando produção de mucina), desmoplásico ou metaplásico (carcinossarcomatose)	(-)	(+)
Profundidade: espessura ou nível de invasão	≤ 6 mm e nenhuma invasão além do subcutâneo	> 6 mm ou invasão além do subcutâneo
Envolvimento peri-neural, linfático ou vascular	(-)	(+)

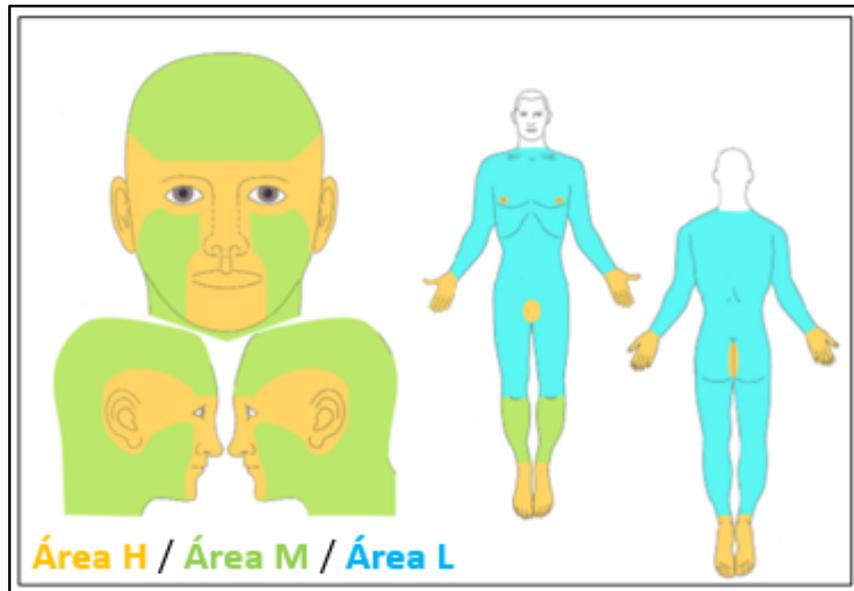
Fonte: Baseada na tabela do NCCN Guidelines Version 1.2020

-Área H: áreas de máscara da face (central da face, pálpebras, sobrancelhas, região peri-orbital, nariz, lábios [cutâneo e vermelhão], queixo, mandíbula, região pré-auricular e pós-auricular, região temporal, orelha) genitália, mãos e pés.

-Área M: bochechas, região frontal, couro cabeludo, pescoço e região pre-tibial

-Área L: tronco e extremidades (excluindo região pre-tibial, mãos, pés, unhas e tornozelos)

Demonstramos na Figura 1 as áreas H, M e L, citadas anteriormente nas Tabelas 1 e 2.



Fonte: Blechman et al. (2014)

Figura 1 - Figura demonstrando as áreas H, M e L.

Tumores localizados em áreas nobres, de importância estética maior, como cabeça e pescoço e carcinomas de alto risco para recorrência, necessitam de uma abordagem cirúrgica mais cuidadosa.

A cirurgia com exérese total da lesão e reconstrução no mesmo tempo cirúrgico constitui, atualmente, o tratamento padrão de referência para esses tumores com intuito curativo (Kiyani et al. 2012). De acordo com o NCCN (2020a), Guidelines o principal objetivo do tratamento do câncer de pele basocelular e espinocelular é a remoção cirúrgica completa do tumor e a preservação máxima da função e cosmética. Todas as decisões de tratamento devem ser individualizadas para considerar os fatores particulares presentes em cada caso, levando-se em consideração a preferência do paciente.

Ressecções conservadoras podem resultar em retirada incompleta do tumor e maior recorrência local enquanto que a exérese com margem ampla pode ocasionar desfiguramento e desnecessárias cicatrizes. Nesses casos, a avaliação intra-operatória de margens cirúrgicas da lesão por exame de congelação vem sendo largamente utilizada para tentar assegurar margens livres de doença, sendo mais seguro em planejar a reconstrução definitiva (Wong et al. 2002; Menesi et al. 2014).

A escolha da extensão da margem cirúrgica para exérese de CBC de baixo risco é baseado no trabalho de Zitelli e Wolf (1987). Sua análise mostrou que, para CBCs bem circunscritos com menos de 2 cm de diâmetro, a excisão com margens cirúrgica de 4 mm deve resultar em remoção completa em mais de 95% dos casos (NCCN 2020a).

Se as lesões puderem ser extirpadas com as margens recomendadas, então o fechamento linear primário ou a cicatrização por segunda intenção são opções reconstrutivas apropriadas. Porém, se retalhos locais ou o enxerto de pele forem necessários para o fechamento do defeito, o NCCN Guidelines acredita que a avaliação da margem cirúrgica intra-operatória é necessária antes do fechamento. A excisão com amplo controle da margem intra-operatória é a técnica cirúrgica preferida para o CBC e CEC de alto risco.

A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) é uma das técnicas propostas para CBC e CEC de alto risco, pois permite a análise intra-operatória de 100% da margem de excisão (NCCN 2020a). Basicamente, a técnica envolve remover cirurgicamente a quantidade mínima de tecido para erradicar o tecido canceroso com mapeamento preciso da margem cirúrgica inteira, preservando-se a pele sem doença (Tolkachjov et al. 2017).

A CMM se inicia através do debulking ou enucleação, que envolve a retirada do tumor visível, através de curetagem ou excisão com bisturi. A enucleação tem como objetivo preparar o leito para a remoção do primeiro estágio da cirurgia de Mohs. Após o debulking uma fina

camada do leito tumoral é retirada. Este tecido removido é então cortado em pequenos fragmentos, desenhando-se um mapa onde estes são enumerados levando a uma localização precisa no leito tumoral. Os fragmentos são submetidos à congelação em criostato e as lâminas são coradas pela hematoxilina-eosina (HE) ou azul de toluidina para serem examinadas ao microscópio pelo cirurgião ou dermatologista treinado nesta técnica. Uma vez detectada a persistência de neoplasia em algum dos fragmentos, este é precisamente identificado no mapa para então dar continuidade à ressecção bem direcionada e econômica, poupando-se tecidos sãos. A exérese tumoral se encerra quando todas as margens se encontram negativas (Kopke et al. 2009; Cernea et al. 2016).

A cirurgia micrográfica de Mohs tem sido usada com sucesso no tratamento primário e recidiva de carcinoma basocelular. A taxa de cura em cinco anos, para paciente com CBC submetidos a CMM é de 99% em tumores primários e 90-93% para tumores recorrentes. No caso de carcinoma espinocelular a taxa de cura para tumores primários e recorrentes são de 92-99% e 90% respectivamente. As recorrências da CMM podem estar relacionadas à biologia dos tumores, incluindo patologia agressiva, tumor multifocal, tumor recorrente e localização anatômica de alto risco; relacionado ao paciente, como imunossupressão; relacionado ao cirurgião, no caso de margem cirúrgica incorreta; ou relacionado ao laboratório. Dois estudos retrospectivos analisaram possíveis razões para a recorrência do tumor e descobriram que possíveis erros, como a ausência de epiderme ou derme, inflamação densa que possivelmente oculta o tumor e margem adicional ressecada incorretamente (erro de mapeamento), podem representar 77% a 78% das recorrências (Tolkachjov et al. 2017).

Uma metanálise conduzida por Rowe et al. (1989a), relataram uma taxa de cura em 5 anos de 99% para CMM e 90 a 92% para excisão cirúrgica convencional (ressecção do tumor com margem recomendada e avaliação patológica pós-operatória das margens cirúrgicas) para CBC primário. Os mesmos autores também relataram uma taxa de cura em 5 anos de 94,4% com CMM e 80% com excisão cirúrgica convencional para CBC recorrente (Rowe et al. 1989b). Um estudo randomizado realizado por van Loo et al. (2014), mostrou uma recorrência em 10 anos de 4,4% para CMM e 12,2% para excisão convencional no CBC primário, relataram também uma taxa de recorrência em 10 anos de 3,9% para CMM e 13,5% para excisão convencional em CBC recorrente (Chen et al. 2018).

Excisão da lesão com avaliação completa das margens periférica e profunda (CCPDMA), usando a técnica da congelação intra-operatória é aceitável como alternativa a CMM desde que inclua uma avaliação completa de todas as margens (NCCN 2020a). É importante haver uma alternativa aceitável e segura para suprir a CMM, pois a cirurgia

micrográfica de Mohs pode ser financeiramente inviável, acrescentar muito tempo ao procedimento cirúrgico, atrasando a reconstrução definitiva e é limitada em sua disponibilidade. Uma das técnicas onde se aplica a CCPDMA é a avaliação intra-operatória de margens cirúrgicas por congelação "en face" (Kiyan et al. 2012; Menesi et al. 2014).

O tratamento do CEC, segue o mesmo princípio do tratamento do CBC, excisão cirúrgica total da lesão, seguida pela avaliação patológica pós-operatória das margens cirúrgicas. Com esta técnica foi alcançado uma sobrevida em 5 anos livre de doença, mais de 91% para CEC. Estudos observacionais de análise retrospectiva e prospectiva de pacientes que foram submetidos à exérese cirúrgica de CEC primário não metastático tiveram taxa de recorrência ou metástase variando de 0% a 14%, com a maioria dos estudos relatando taxas de 6% ou menos (NCCN 2020b).

As margens cirúrgicas recomendadas para CECs de baixo risco são baseadas no trabalho de Brodland e Zitelli (1992), usando a cirurgia micrográfica de Mohs para determinar a extensão das margens necessária para alcançar margens histologicamente livres do CEC primário (141 casos). Sua análise mostrou que para lesões de CEC bem circunscritas com menos de 2 cm de diâmetro, a excisão com margens de 4 mm deve resultar em remoção completa em mais de 95% dos casos. Para lesões de baixo risco com mais de 2 cm de diâmetro, os resultados indicaram que seriam necessárias margens de 6 mm para alcançar margens histologicamente livres em 95% dos casos. Para CEC em locais de alto risco (área H da face, área L \geq 20 mm e área M \geq 10 mm) ou com outras características de alto risco já citados na tabela 2, lesões com diâmetro $<$ 1cm, 1 a 1,9cm e \geq 2cm necessitam de margens de pelo menos 4 mm, 6 mm e 9 mm, respectivamente. A excisão cirúrgica com amplo controle da margem intra-operatória é a técnica cirúrgica preferida para CEC de alto risco (NCCN 2020b).

Baixas taxas de recorrência foram documentadas com a cirurgia micrográfica de Mohs, mas alguns autores relataram taxas de cura semelhantes usando a técnica de avaliação intra-operatória de congelação "en face" (Wong et al. 2002). A literatura demonstra taxas de cura semelhantes, porém não há trabalhos comparando essas duas técnicas.

Um estudo realizado por Gayre et al. (2009), demonstrou um excelente resultado usando a técnica de congelação "en face", em 1638 lesões operadas na região da cabeça e pescoço, apenas 1,7% dos casos apresentaram recorrência tumoral.

O trabalho de Menesi et al. (2014), relatou que a técnica de avaliação intra-operatória de margens cirúrgicas por congelação "en face", avalia imediatamente todas as margens periféricas e profunda durante a ressecção de carcinomas cutâneos, oferecendo uma eficácia alternativa a cirurgia micrográfica de Mohs. Sendo que essa técnica depende de menor tempo

de execução, requer uma curva de aprendizado menor para o cirurgião, é de fácil execução e gera menor gasto financeiro. Os aspectos técnicos desta modalidade, técnica de avaliação intra-operatória de margens cirúrgicas por congelação "en face" serão melhor descritos ao longo do texto.

Outras técnicas de cirurgia micrográfica descritas na literatura e pouco utilizadas são: cirurgia micrográfica pelo método de Munique e Torta de Tübingen. O método de Munique é a única forma de cirurgia micrográfica que é tridimensional, isto é, as relações entre o tumor e a margem cirúrgica podem ser claramente verificadas. Tecnicamente é totalmente distinta da técnica de Mohs, tanto na forma da cirurgia em si quanto no processamento laboratorial, assim como na forma de análise microscópica (Kopke et al. 2009). Torta de Tübingen é um método micrográfico do tipo periférico, onde a periferia da peça cirúrgica é examinada. Normalmente utiliza o conceito de margem de segurança e preferencialmente evita transposições de retalhos nas reconstruções, uma vez que seu controle microscópico de margens é realizado em parafina e não com cortes de congelação (Kopke et al. 2009). Pormenores técnicos e detalhes desses métodos de cirurgia micrográfica fogem aos objetivos deste texto.

Como já exposto ao longo desse texto, o tratamento padrão para o CBC e CEC é a excisão cirúrgica total do tumor. Isso pode ser realizado com a excisão cirúrgica convencional, com margem adequada seguida pela avaliação patológica pós-operatória das margens cirúrgicas ou em casos de lesão de alto risco para recorrência local, podem ser usadas técnicas de avaliação CCPDMA (NCCN 2020a). A técnica da CMM é recomendada devido a sua eficácia e segurança, havendo diversos trabalhos na literatura afirmando isso, porem apresenta algumas desvantagens como o alto custo, pouca disponibilidade nos hospitais e maior tempo de execução (Tolkachjov et al. 2017). Por isso avaliamos o uso da técnica de congelação intra-operatória de margens cirúrgicas por congelação "en face", uma técnica que avalia imediatamente todas as margens periféricas e profunda, oferecendo uma alternativa igualmente eficaz a CMM (Wong et al. 2002).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Demonstrar a rotina de avaliação intra-operatória de margens de ressecção de lesões cutâneas através de congelação "en face" em um centro de referência, com ênfase em sua execução, segurança e sua relação com o resultado final do exame anatomopatológico da peça cirúrgica (exame de parafina).

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar a taxa de recorrência de carcinomas cutâneos após a excisão da lesão por técnica de avaliação intra-operatória de margens cirúrgicas por congelação "en face".

3 MATERIAL E MÉTODOS

Análise retrospectiva dos pacientes submetidos a exérese cirúrgica de carcinomas cutâneos basocelular e espinocelular pelo Núcleo de Câncer de Pele do A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo / SP – Brasil, entre janeiro a dezembro de 2013. Foi escolhido o ano de 2013 de modo a permitir pelo menos 5 anos de seguimento desses pacientes.

Pacientes:

A seleção dos pacientes foi realizada pelo censo cirúrgico da equipe do Núcleo de Câncer de Pele no ano de 2013, foram incluídos pacientes com carcinomas cutâneos basocelular e espinocelular, operados no centro cirúrgico, com avaliação pré-anestésica e termo de consentimento para a cirurgia e anestesia assinados. Não incluímos pacientes com lesão cutânea melanocítica, tumores de pele benigno, outros tipos de neoplasia cutâneas, pacientes que não realizaram a técnica de congelação intra-operatória "en face" e pacientes operados no centro cirúrgico ambulatorial.

Os dados coletados em fichas padronizadas (Anexo 1) após análise dos prontuários foram inseridos em planilha do *Microsoft Excel® versão 2013* e plataforma Redcap. Foram avaliados dados clínicos, epidemiológicos, de anatomia patológica e de tratamento. Avaliamos também o tipo de anestesia usada, tempo do procedimento cirúrgico, o tipo de reconstrução escolhida, o resultado do exame intra-operatório de congelação "en face", número de ampliações de margens cirúrgicas em caso de congelação positiva para tumor residual, resultado final do anatomopatológico após processamento histopatológico convencional com confecção de blocos de parafina, a necessidade de tratamento complementar, complicações encontradas, sobrevida livre de recorrência, tempo de seguimento e recorrência do tumor cutâneo.

A avaliação dos resultados foi primeiramente por análise descritiva das características avaliadas. Todas as margens periféricas e profunda da peça analisada na congelação "en face" foram enviadas para processamento histopatológico convencional com confecção de blocos de parafina. Assim, foram comparados os resultados do exame intra-operatório da congelação "en face" com o resultado final anatomopatológico após processamento histopatológico com confecção de blocos de parafina.

Consideramos recorrência de carcinomas cutâneos após a excisão da lesão por técnica de avaliação intra-operatória de margens cirúrgicas por congelação "en face" quando houve o surgimento de tumores no mesmo local da cirúrgica anterior, sendo do mesmo subtipo histológico.

Foi considerado como complicação cirúrgica, intercorrências ocorridas em até 30 dias de pós-operatório. Consideramos como complicações a perda do retalho cutâneo, hematoma de ferida operatória (FO), infecção de FO, deiscência de FO, retração cicatricial, descompensação clínica e perda do enxerto cutâneo.

Análise estatística:

As análises estatísticas foram feitas com o software IBM SPSS v 20.0 ®. Variáveis com associação presente para os desfechos estudados foram avaliadas em regressão logística simples para obtenção do Odds ratio (OR). Aquelas que apresentaram significância estatística ao nível de 5% foram consideradas para os modelos de regressão logística múltipla.

A avaliação de sobrevida livre de recorrência foi contada a partir da data da cirurgia pelo teste não paramétrico de log-rank e curvas de Kaplan meier. Nas análises múltiplas foram utilizados modelos de Regressão de Cox.

Não conseguimos realizar a avaliação de sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP (valor preditivo positivo) e VPN (valor preditivo negativo) porque não temos o número de casos falsos positivos. Os casos que foram positivos na congelação intra-operatória (margem cirúrgica comprometida de tumor), foram ampliados até obterem margens livre de tumor, sendo assim, tendo o resultado final do anatomopatológico em parafina negativo. Todos os casos que tiveram discordância entre a congelação intra-operatória "en face" e o resultado final do anatomopatológico, foram negativos na congelação intra-operatória e positivos na parafina, de modo que todos os casos discordantes eram falsos negativos.

Técnica de congelação "en face":

O procedimento cirúrgico foi realizado da seguinte forma; as margens de ressecção do tumor cutâneo foram demarcadas com auxílio de dermatoscópio manual utilizado pelo cirurgião responsável pelo procedimento. A excisão foi realizada sob anestesia geral, anestesia local associada com sedação, anestesia local pura ou raqui-anestesia associada a sedação, dependendo das co-morbidades do paciente, planejamento da reconstrução e tamanho da lesão. Todos os tumores foram excisados com margem de 1 a 2 mm livre de neoplasia no exame clínico; a lesão foi enviada para exame de congelação intra-operatório "en face", foi marcado

com um fio de náilon na peça cirúrgica o ponto de referência de 12 horas, em relação ao paciente (Figuras 2 e 3).

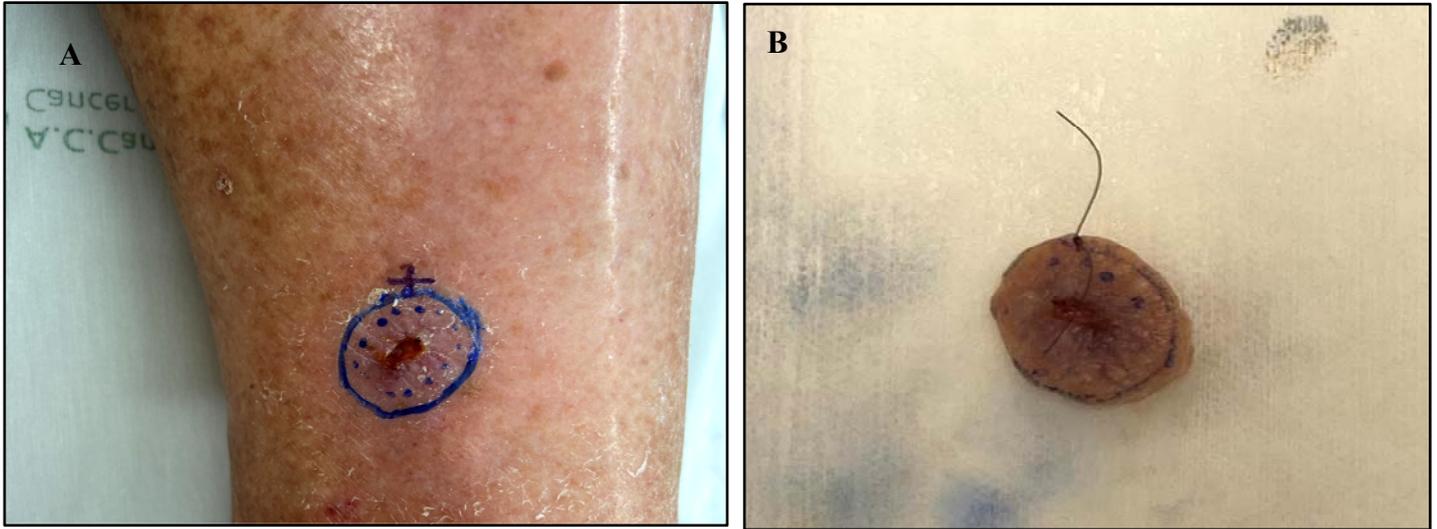


Figura 2 – Marcação pré-operatória da peça cirúrgica e peça cirúrgica com ponto de referência. A) Lesão em região tibial, com marcação pré-operatória. B) Lesão em região tibial, com ponto de náilon (referência) às 12 horas na peça cirúrgica.

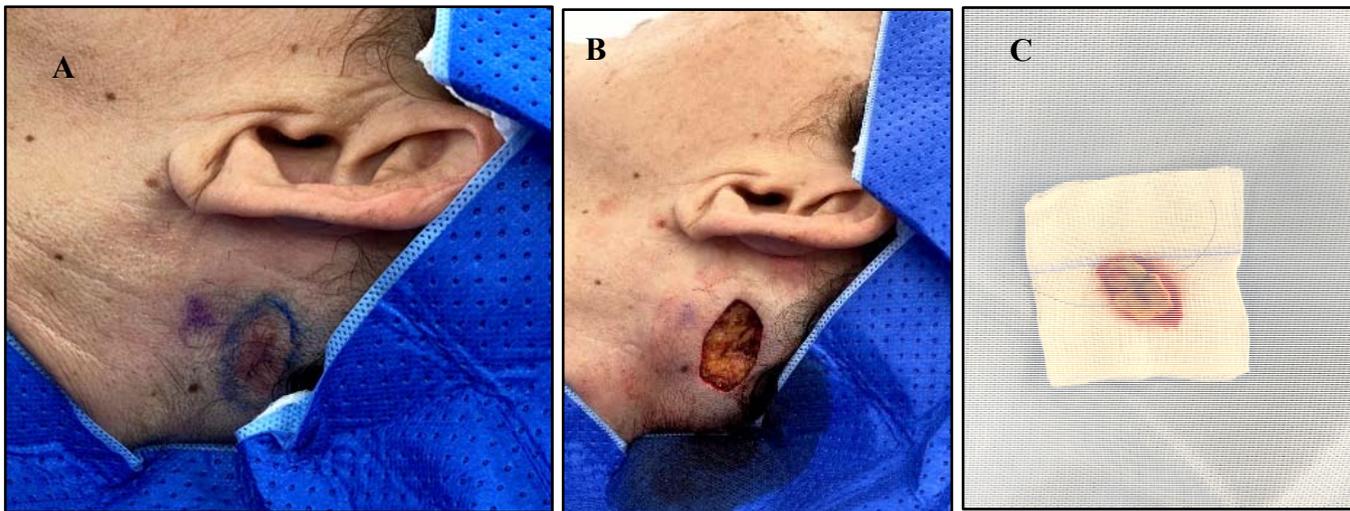


Figura 3 – Marcação pré-operatória da peça cirúrgica e peça cirúrgica com ponto de referência. A) Lesão em região occipital, com marcação intra-operatória. B) Exérese da lesão. C) Peça cirúrgica com fio de náilon na peça às 12 horas.

O exame intra-operatório para avaliação de margens cirúrgicas do produto de excisão de lesão de pele utilizando a técnica de congelamento “en face” se inicia com o recebimento pelo patologista do espécime a fresco com identificação prévia pelo cirurgião do ponto de referência do paciente de 12 horas. É realizada a descrição macroscópica do material, em relação ao

formato, tamanho e espessura do espécime e as características e tamanho da lesão presente em sua superfície, assim como as distâncias para as margens laterais. Todas as margens laterais e profunda do espécime são então pintadas com tinta nankin (Figura 4).

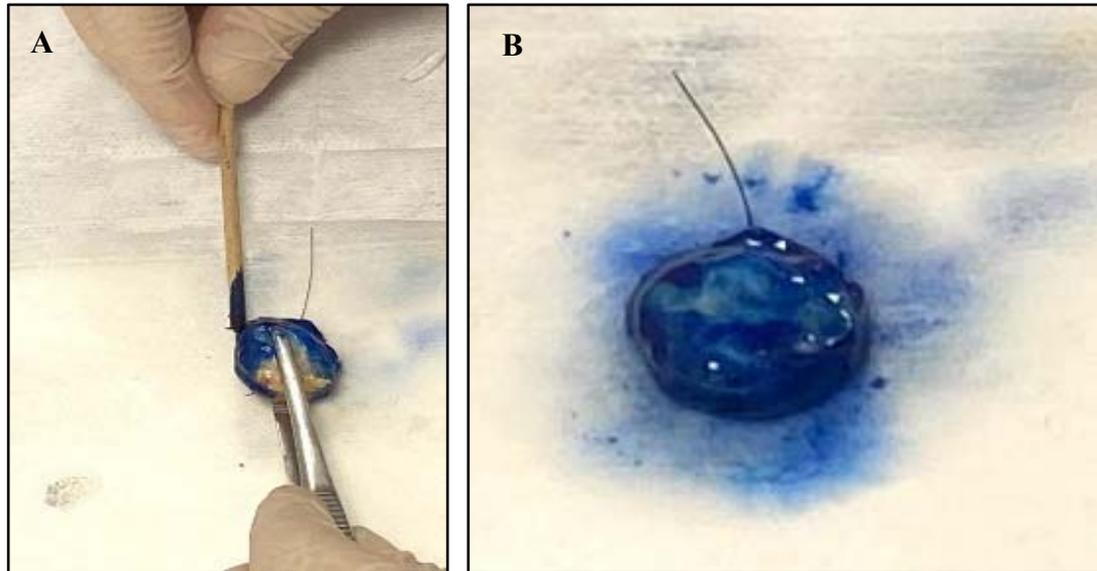


Figura 4 – Peça cirúrgica com todas as margens pintadas com tinta nankin. A) Peça cirúrgica a fresco tendo todas as margens pintadas com tinta nankin. B) Espécime com todas as margens laterais e profunda pintadas com tinta nankin.

As margens laterais do espécime são seccionadas em 4 setores considerando o ponto fiducial de 12 horas identificado previamente pelo cirurgião e em cortes considerando o sentido horário do espécime conforme a seguir: 12-3 horas, 3-6 horas, 6-9 horas e 9-12 horas (método de orientação "face do relógio"), sendo considerada para avaliação microscópica toda a extensão lateral daquele setor. A margem profunda é analisada em corte paralelo, tangencial a face cruenta (Figuras 5,6 e 7).

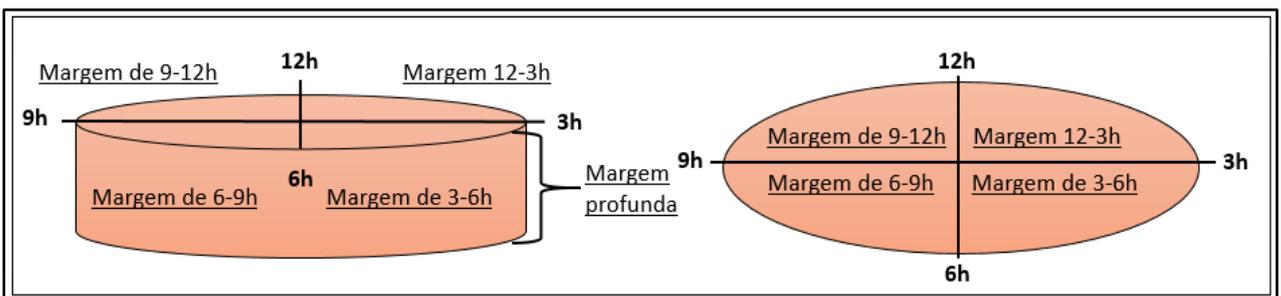


Figura 5 - Desenho esquemático com orientação "face do relógio", considerando o sentido horário do espécime.

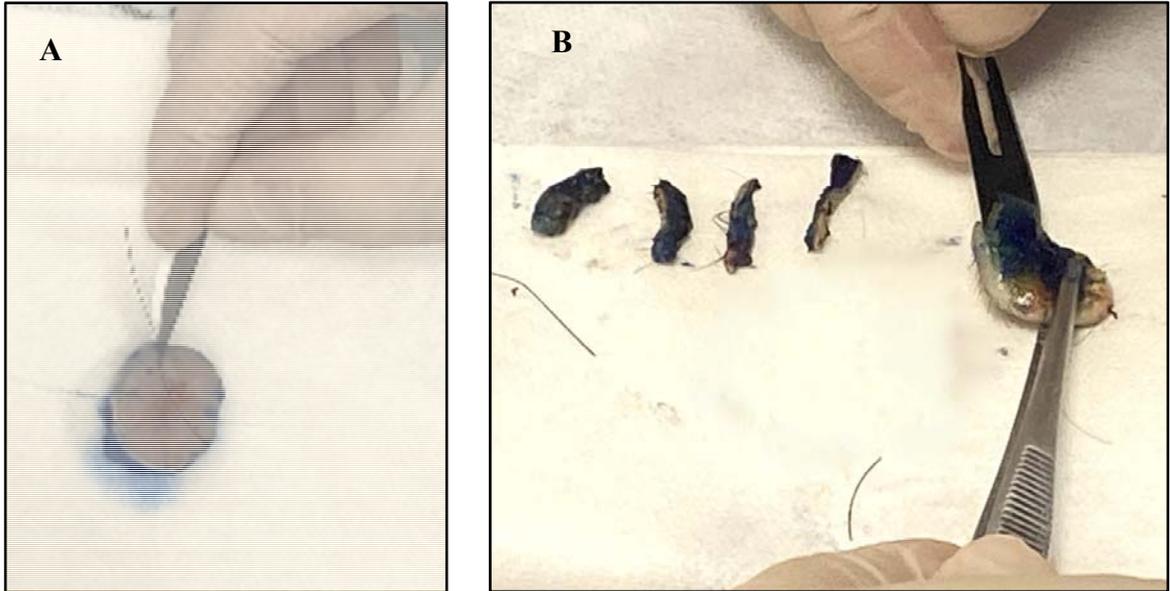


Figura 6 – Peça cirúrgica sendo seccionadas em 4 setores considerando o ponto fiducial de 12 horas. A) As margens laterais do espécime são seccionadas em 4 setores considerando o ponto fiducial de 12 horas. B) A margem profunda é analisada em corte paralelo, tangencial a face cruenta.



Figura 7 - Amostras enviadas para análise histopatológica, as margens periféricas em quatro setores e a margem profunda.

Os fragmentos representativos de cada margem são então individualmente e sequencialmente submetidos para cortes de congelação através de embebição em meio de criopreservação (*tissue tek*®) e congelamento a -30C em criótomo, com a face da tinta (ou face externa) voltada para a face de corte do aparelho (Figuras 8 e 9).



Figura 8 - Os fragmentos são colocados individualmente em embebição em meio de criopreservação (*tissue tek*®), com a face da tinta (ou face externa) voltada para cima.



Figura 9 - Congelamento dos fragmentos a -30C em criótomo e realizado cortes de 4,0 micrometros.

São realizados cortes de 4,0 micrometros seguidos de coloração com hematoxilina e eosina, montagem das lâminas e avaliação pelo patologista (Figuras 10 e 11).

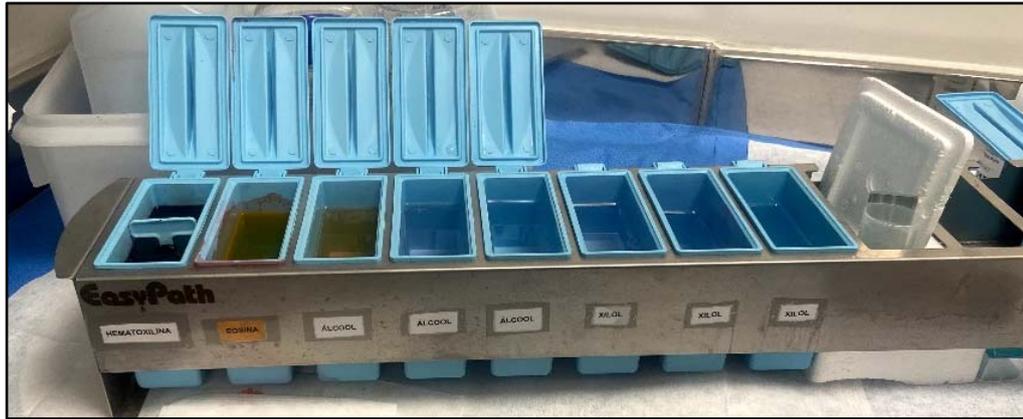


Figura 10 - Coloração com hematoxilina e eosina

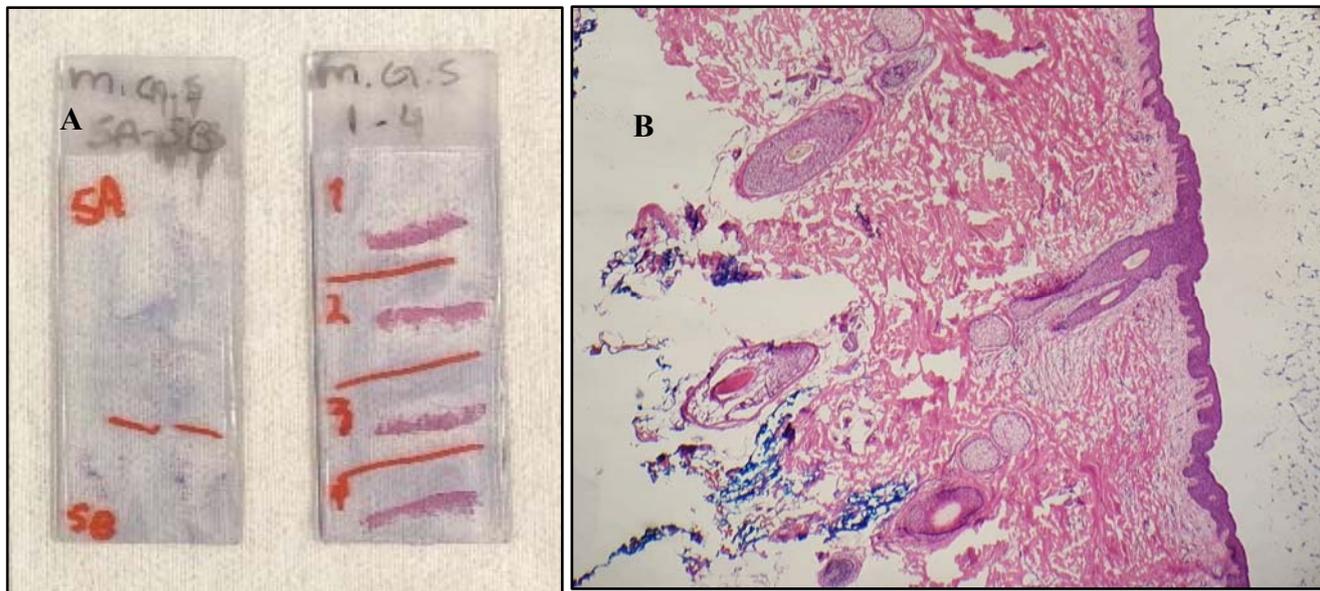


Figura 11 – Imagem da lâmina para análise e imagem da microscopia de um carcinoma cutâneo basocelular. A) Montagem das lâminas. B) Imagem da microscopia de CBC cutâneo com margens livres de neoplasia.

As margens são laudadas pelo patologista separadamente de acordo com a identificação dos setores como margem livre de neoplasia ou margem comprometida pela neoplasia.

Quando uma amostra do fragmento for positiva para células tumorais após o exame histopatológico, uma amostra adicional de tecido, na área acometida pelo tumor será retirada e enviada novamente para análise do patologista. O procedimento é repetido até que margens livres de neoplasia são obtidas e assim o cirurgião realiza a reconstrução da área acometida após retirada da lesão. Todas as amostras analisadas na congelação (margens periféricas e profunda) são submetidas a processamento histopatológico convencional com confecção de blocos de parafina para confirmar o diagnóstico do espécime congelado no intra-operatório.

4 RESULTADOS

Baseado na análise retrospectiva dos prontuários desta instituição, encontrou-se o número de 647 pacientes submetidos a exérese de tumores cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro. Este número foi obtido através da análise do censo cirúrgico da Instituição do ano de 2013, tendo como base o nome do cirurgião responsável. A equipe responsável pelo tratamento dos tumores cutâneos é composta por sete cirurgiões, entres eles cirurgiões oncológicos e cirurgiões plásticos. Devido ao fato da presença de dois cirurgiões em algumas cirurgias (cirurgião principal e cirurgião auxiliar), em alguns casos o nome de alguns pacientes estavam presentes em duplicata. Desta maneira foi realizada nova triagem para exclusão dos nomes repetidos dos pacientes, chegando-se ao número final de 531 pacientes submetidos a exérese de tumor. Deste total, excluimos pacientes com o diagnóstico de outros tumores cutâneos e pacientes que não foram submetidos a congelação intra-operatória "en face", totalizando o número de 397 pacientes, com exérese de 542 lesões.

As características clínicas e de anatomia patológica dos casos incluídos no estudo estão apresentadas nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Características qualitativas dos pacientes submetidos à exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center.

Variável	Categorias	N	(%)
Gênero	Feminino	196	49,4%
	Masculino	201	50,6%
Localização do tumor	Couro cabeludo	28	5,2%
	Fronte	57	10,5%
	Nariz	199	36,7%
	Lábio	37	6,8%
	Região malar	47	8,7%
	Região temporal	34	6,3%
	Região retro-auricular	3	0,6%
	Orelha	33	6,1%
	Pálpebra	25	4,6%
	Mento	4	0,7%
	Região cervical	9	1,7%
	Tronco	9	1,7%
	Dorso	5	0,9%
	Flanco	1	0,2%
	Membros	51	9,4%
Topografia	Cabeça e pescoço	476	87,8%
	Tronco	15	2,8%
	Membros	51	9,4%
Tipo de Carcinoma cutâneo	Carcinoma cutâneo basocelular	432	79,7%
	Carcinoma cutâneo espinocelular	110	20,3%
Subtipos histológicos de Carcinoma cutâneo basocelular	Nodular	104	29,4%
	Superficial	42	11,8%
	Infiltrativo (esclerodermiforme)	33	9,3%
	Micronodular	9	2,5%
	Misto*	159	45%
	Outros ⁺	6	1,6%
ASA	I	51	12,9%
	II	266	67,2%
	III	75	18,9%
	IV	4	1%

Cont/ Tabela 3

Variável	Categorias	N	(%)
Tipo de anestesia	Local exclusiva	17	3,1%
	Local e sedação	192	35,4%
	Geral	329	60,7%
	Bloqueio	4	0,7%
Tipo de reconstrução	Retalho local	454	83,8%
	Enxerto	39	7,2%
	Fechamento primário	34	6,3%
	Técnica combinada	14	2,6%
	Microcirúrgico	1	0,2%
Apresentação inicial	Virgem de tratamento	463	85,4%
	Recidivado	79	14,6%
Invasão Peri-neural	Presente	9	1,7%
	Ausente	533	98,3%
Resultado primeira congelação	Margens livres	392	72,3%
	Margens comprometidas	150	27,7%
Resultado final do anatomo-patológico	Concordante	531	98%
	Discordante	11	2%
Complicação pós- operatoria	Sim	36	6,7%
	Não	501	93,3%
Complicações	Infecção de ferida operatória	16	44,4%
	Deiscência	8	22,2%
	Descompensação clínica	5	13,9%
	Retração cicatricial	3	8,3%
	Perda do enxerto	3	8,3%
	Hematoma	1	2,8%
Tratamento complementar	Não	511	96,6%
	Radioterapia	5	0,9%
	Cirurgia	11	2,1%
	Tratamento tópico	2	0,4%
Recidiva tumoral total	Sim	7	1,4%
	Não	490	98,6%

* Mais de um subtipo histológico. A descrição dos tumores mistos estão no Apêndice 2.

+Outros subtipos de CBC encontrados estão no Apêndice 3.

Tabela 4 - Características quantitativas dos pacientes submetidos à exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center.

Variável	N	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	397	64,22	65	13,69	18	92
Número de ampliações						
até margens livres	150	1,35	1	0,77	1	6
Tamanho da lesão(cm)						
Diâmetro maior	535	2,083	1,5	1,7871	0,2	20
Diâmetro menor	534	1,45	1,1	1,2956	0,2	17
Espessura	420	0,598	0,5	0,414	0,1	4

O carcinoma cutâneo mais frequente foi o CBC. Os subtipos de CBC encontrados foram: nodular, superficial, infiltrativo (esclerodermiforme), micronodular, misto (mais de um subtipo histológico, descrição em Apêndice 2) e outros (especificação em Apêndice 3).

Os carcinomas cutâneos basocelular e espinocelular foram localizados em sua maioria na cabeça e pescoço, correspondendo a 87,8%. Sendo também identificado lesões em membros e tronco, correspondendo respectivamente a 9,4 % e 2,8 %. As lesões acometendo os membros foram: seis lesões nas mãos, três lesões nos pés, cinco na região pré-tibial, treze nos membros superiores e 24 lesões nos membros inferiores.

O resultado da primeira congelação usando a técnica de congelação "en face", foi de margens livres em 72,3 % dos casos na primeira exérese (392 lesões). Após o resultado de margens comprometidas por neoplasia, o cirurgião realizou a ampliação de margens até obter margens livre de tumor. O número médio de ampliações intra-operatórias até atingir as margens livres de neoplasia foi de 1,35 com mediana de 1, sendo 6 o número máximo de ampliações.

Apenas 1,7% (9 lesões) dos tumores apresentaram invasão peri-neural positiva, sendo cinco carcinomas basocelulares (subtipo histológico misto) e quatro carcinomas espinocelulares.

De todos os casos analisados, 98% das lesões tiveram o resultado da congelação intra-operatória "en face" concordante com o resultado final do exame anatomopatológico da peça cirúrgica (exame de parafina), sendo apenas 2% discordante.

Somente 1,4% dos pacientes apresentaram recidiva tumoral total. Estratificando esse resultado, tivemos 0,86% de recidiva para o tumor primário e 3,7% para o tumor recorrente. Dos 7 casos recidivados, 4 eram CBCs. Destes, três eram do subtipo histológico misto (mais de um subtipo histológico) e um CBC superficial, todos localizados na face (duas lesões no couro

cabeludo, uma na frente e uma no nariz), três já eram tumor previamente recidivados (subtipo histológico misto) e apresentaram margens comprometidas na primeira ressecção cirúrgica, sendo uma lesão ampliada por até 4 vezes até atingir margens cirúrgicas livres de tumor. Os outros 3 casos recidivados eram CECs, também localizados na face (orelha, couro cabeludo e nariz).

O número de pacientes em nosso estudo foi de 397 pacientes, com exérese de 542 carcinomas cutâneo basocelular e espinocelular. Revisamos essas lesões e excluimos as que não eram consideradas de alto risco (seis lesões), tendo um total de 536 lesões de alto risco. A taxa de recidiva tumoral total nas lesões de alto risco foi de 1,3%, sendo 0,87% recidiva em tumor primário e 3,7% em tumor recorrente.

Em relação ao tratamento complementar, onze pacientes foram submetidos a nova exérese da lesão, devido a recidiva tumoral (6 pacientes) e discordância entre a congelação intra-operatória e o anatomopatológico final (5 pacientes). Cinco pacientes foram submetidos a radioterapia, casos onde a exérese cirúrgica se tornava inviável pelo risco cirúrgico do paciente ou pela localização da doença comprometendo estruturas nobres, sendo irressecáveis cirurgicamente. De todos os casos submetidos a radioterapia, não foram observados recidiva tumoral, tendo um seguimento ambulatorial mínimo de 3 anos. O tratamento tópico foi realizado em dois pacientes com 5-fluoruracila e imiquimode, foram casos onde uma das margens periféricas da lesão estava comprometida focalmente por CBC superficial, um paciente apresentou perda de seguimento e o outro manteve sem recidiva tumoral em um período de seguimento de 5 anos.

O seguimento mediano dos pacientes foi de 38,23 meses, sendo que 53 casos não tiveram seguimento na instituição após a cirurgia e o tempo máximo foi de 74,43 meses.

As associações entre variáveis qualitativas e complicação pós-operatória estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5 - Associação entre variáveis qualitativas e complicação pós-operatória dos pacientes submetidos à exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center. (*Qui-quadrado, +Teste exato de Fisher)

Variável	Categoria	Complicação Pós-operatória				Total	Valor P
		Sim	(%)	Não	(%)		
Sexo	Masculino	14	7,10%	184	92,9%	198	0,966*
	Feminino	15	7,70%	180	92,3%	195	
Topografia	Cabeça e pescoço	24	5,10%	447	94,90%	471	0,001 ⁺
	Tronco	2	13,30%	13	86,70%	15	
	Membros	10	19,60%	41	80,40%	51	
Tipo de Carcinoma cutâneo	Carcinoma cutâneo basocelular	26	6,10%	403	93,90%	429	0,331*
	Carcinoma cutâneo espinocelular	10	9,30%	98	90,7%	108	
ASA	I	5	9,80%	46	90,20%	51	0,003 ⁺
	II	12	4,50%	252	95,50%	264	
	III	12	16,70%	60	83,30%	72	
	IV	0	0%	4	100%	4	
Tipo de anestesia	Local exclusiva	1	5,90%	16	94,10%	17	1 ⁺
	Local e sedação	13	6,90%	175	93,10%	188	
	Geral	22	6,70%	306	93,30%	328	
	Bloqueio	0	0%	4	100%	4	
Tipo de reconstrução	Retalho local	25	5,60%	424	94,40%	449	0,032 ⁺
	Enxerto	7	17,90%	32	82,10%	39	
	Fechamento primário	2	5,90%	32	94,10%	34	
	Técnica combinada	2	14,30%	12	85,70%	14	
	Microcirúrgico	0	0%	1	100%	1	
Apresentação Inicial	Virgem de tratamento	30	6,60%	428	93,40%	458	0,921*
	Recidivado	6	7,60%	73	92,40%	79	
Invasão Peri-neural	Presente	0	0%	9	100%	9	1 ⁺
	Ausente	36	6,80%	492	93,20%	528	

Frente a esses achados, optamos por avaliar as variáveis com associação significativa com a complicação pós-operatória através de regressão logística simples e múltipla (Tabela 6).

Tabela 6 - Regressão logística simples e múltipla com variáveis associadas a complicações pós-operatória em pacientes submetidos a exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center.

Variável	Regressão logística simples			Regressão logística múltipla		
	P	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%
ASA	0,003	3,287	1,497-7,219	0,01	2,915	1,29- 6,59
Topografia da lesão*	0	4,139	1,958-8,747	<0,001	5,453	2,276-13,068

* cabeça e pescoço: referencial

Em nossa casuística observou-se que as variáveis ASA e topografia da lesão fora da área de cabeça e pescoço estiveram associadas a uma maior chance de ter complicações pós-operatória. Na regressão logística múltipla a variável ASA 3,4 e 5, aumentaram em quase 3 vezes a chance de ter complicações pós-operatória. Lesões localizadas fora da área da cabeça e pescoço aumentaram em 5 vezes a chance de ter complicações pós-operatória.

As associações entre variáveis e o resultado final do anatomopatológico, concordante ou discordante com a congelação intra-operatória "en face", estão apresentadas nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 7 - Associação entre variáveis qualitativas e o resultado final do anatomo-patológico (concordante e discordante) dos pacientes submetidos à exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center. (*Qui-quadrado, +Teste exato de Fisher)

Variável	Categoria	Resultado final do anatomo-patológico				Total	Valor P
		Concordante (%)		Discordante (%)			
Sexo	Masculino	196	97,50%	5	2,50%	201	0,724 ⁺
	Feminino	193	98,50%	3	1,50%	196	
Topografia	Cabeça e pescoço	466	97,90%	10	2,10%	476	1 ⁺
	Tronco	15	100%	0	0%	15	
	Membros	50	98,00%	1	2,00%	51	
Tipo de Carcinoma cutâneo	Carcinoma cutâneo basocelular	424	98,10%	8	1,90%	432	0,473 ⁺
	Carcinoma cutâneo espinocelular	107	97,30%	3	2,70%	110	
ASA	I	50	98,00%	1	2,00%	51	0,506 ⁺
	II	259	97,40%	7	2,60%	266	
	III	75	100%	0	0%	75	
	IV	4	100%	0	0%	4	
Tipo de anestesia	Local exclusiva	16	94,10%	1	5,90%	17	0,057 ⁺
	Local e sedação	192	100%	0	0%	192	
	Geral	319	97,00%	10	3,00%	329	
	Bloqueio	4	100%	0	0%	4	
Tipo de reconstrução	Retalho local	445	98,00%	9	2,00%	454	0,399 ⁺
	Enxerto	39	100%	0	0%	39	
	Fechamento primário	32	94,10%	2	5,90%	34	
	Técnica combinada	14	100%	0	0%	14	
	Microcirúrgico	1	100%	0	0%	1	
Apresentação Inicial	Virgem de tratamento	453	97,80%	10	2,20%	463	1 ⁺
	Recidivado	78	98,70%	1	1,30%	79	
Invasão Peri-neural	Presente	8	88,90%	1	11,10%	9	0,17 ⁺
	Ausente	523	98,10%	10	1,90%	533	
Subtipo histológico CBC	Sólido	92	96,80%	3	3,20%	95	0,972 ⁺
	Micronodular	9	100%	0	0%	9	
	Esclerodermiforme	32	100%	0	0%	32	
	Superficial	41	97,60%	1	2,40%	42	
	Outros	16	100%	0	0%	16	
	Misto	155	97,50%	4	2,50%	159	
Resultado primeira congelação	Margens livres	387	98,70%	5	1,30%	392	0,08 ⁺
	Margens Comprometidas	144	96,00%	6	4,00%	150	

Tabela 8 - Associação entre variáveis quantitativas (teste não paramétrico de Mann Whitney) e o resultado final do anatomo-patológico (concordante e discordante) dos pacientes submetidos à exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center.

Variável	Valor P
Idade ao diagnóstico	0,933
Número de lesões operadas	0,003
Número de ampliações até margens livres	0,039
Diâmetro maior	0,612
Diâmetro menor	0,621
Espessura	0,289

Avaliamos as variáveis com associação significativa com o resultado final do anatomopatológico (concordante e discordante) através de regressão logística simples e múltipla (Tabela 9).

Tabela 9 - Regressão logística simples e múltipla com variáveis associadas ao resultado final do anatomopatológico (concordante e discordante) em pacientes submetidos a exérese de carcinomas cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center.

Variável	Regressão logística simples			Regressão logística múltipla		
	P	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%
Número de lesões operadas	0,001	1,227	1,089- 1,383	0,000	1,243	1,101- 1,403
Número de ampliações até margens livres	0,004	1,945	1,231- 3,073	0,005	2,035	1,237- 3,347

Observou-se que há uma relação direta entre o número de lesões operadas de um mesmo paciente e o aumento da discordância entre os métodos diagnósticos. Cada lesão operada em um mesmo paciente aumenta em 24% o risco de discordância entre o resultado final do anatomopatológico e a congelação intra-operatória "en face". Em relação as ampliações de margens, para cada lesão (margem) ampliada há um aumento de 2 vezes no risco de haver discordância entre o resultado final do anatomopatológico e a congelação intra-operatória "en face".

Avaliamos também as associações entre as variáveis e a sobrevida livre de recorrência com a regressão de COX, estão apresentadas na Tabela 10.

Tabela 10 - Regressão de Cox simples e múltipla com variáveis associadas a sobrevida livre de recorrência em pacientes submetidos a exérese de tumores cutâneos, no ano de 2013, de janeiro a dezembro no A.C.Camargo Cancer Center.

Variável	Regressão de COX simples			Regressão de COX múltipla		
	P	RR	IC 95%	P	RR	IC 95%
Invasão Peri-neural	0,048	8,507	1,023-70,758	0,02	13,049	1,504-113,216
Número de ampliações até margens livres	0,008	1,841	1,170-2,895	,005	1,872	1,205-2,907

De acordo com dados encontrados na regressão de COX simples, a invasão peri-neural positiva aumenta em 8,5 vezes o risco do paciente ter uma recidiva tumoral ao longo da vida. Aplicando a regressão de COX múltipla a associação com a invasão Peri-neural positiva se manteve, apresentando um aumento de 13 vezes o risco de ter recidiva tumoral. O número de ampliações de margens cirúrgicas no intra-operatório também apresentou associação, havendo um aumento de 1,8 vezes o risco de recorrência tumoral para cada ampliação de margens, então quanto maior o número de ampliações de margens, maior o risco de recorrência tumoral no futuro.

5 DISCUSSÃO

Os cânceres de pele basocelular e espinocelular, conhecidos coletivamente como cânceres de pele não melanoma ou carcinomas de queratinócitos, são mais prevalentes do que todos os outros cânceres combinados (NCCN 2020a). Em relação à mortalidade no Brasil, em 2015, foram 1.137 óbitos em homens e 821 nas mulheres. Mesmo com a baixa letalidade do câncer de pele não melanoma, sua elevada incidência pode explicar uma ocorrência de óbitos quase semelhante ao câncer de pele melanoma (Ministério da Saúde 2020). Nos Estados Unidos, estudo feito em 2012 estimou 5,4 milhões de casos novos em 3,3 milhões de pessoas (ACS 2016; NCCN 2020a). Os carcinomas cutâneos geralmente não são relatados rotineiramente aos registros de câncer, tornando difícil obter estimativas precisas de incidência mundial (Lomas et al. 2012; Eisemann et al. 2014). Em nosso trabalho, o CBC correspondeu a 79,7 % dos casos e o CEC 20,3 % dos casos, sendo concordantes com a literatura (Eisemann et al. 2014; Nagarajan et al. 2019). Em relação ao sexo dos pacientes, manteve-se uma igualdade, 50% do sexo masculino e 49% do sexo feminino, dado epidemiológico semelhante ao da literatura. No nosso trabalho a idade média encontrada foi de 64 anos (idade máxima de 92 anos). O subtipo histológico do CBC mais frequente em nosso estudo foi o subtipo misto (mais de um subtipo histológico), correspondendo a 45%. A descrição do subtipo misto está detalhado no anexo 2. O subtipo histológico do CBC tipo misto, tem um comportamento mais agressivo e tendência a recorrências locais, sendo mais comum apresentar margens cirúrgicas positivas na congelação intra-operatória (Bartos e Kullová 2016).

Analizamos 397 pacientes, com um total de 542 lesões, carcinomas cutâneos (CBC e CEC), entre 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2013 (período de 1 ano). Fato importante, pois na literatura não há estudos avaliando a técnica de congelação intra-operatória "en face" com um número de casos similar em um período de tempo tão curto. Na Tabela 11 estão demonstrados os estudos encontrados na literatura.

Tabela 11 - Dados encontrados na literatura sobre o uso da congelação intra-operatória "en face".

Autores	Período estudado	Número de lesões	Localização	Seguimento (Meses)	Recorrência %
Gayre et al.	1985 a 2008 (23 anos)	1638	CBC cabeça e pescoço	84	1.7%
Wong et al.	1992 a 2001 (10 anos)	534	CBC na face	60	2,2% *
Gill et al.	1997 a 2011 (15 anos)	77	CBC periocular	54	1.3%
Resti et al.	1998 a 2010 (13 anos)	110	CBC palpebral	63	1.8%
Kvannli et al.	1999 a 2007 (9 anos)	262	CBC e CEC peri-orbitais	-	-
Menesi et al.	2002 a 2006 (5 anos)	53	CBC na face	36	1.7%
Tullett et al.	2003 a 2009 (7 anos)	78	CBC periocular	23	1%
Nizamoglu et al.	2010 a 2014 (4 anos)	70	Carcinomas de alto risco	12	0%
Presente estudo ‡	2013 (1 ano)	542	CBC e CEC cabeça e pescoço, tronco e membros	38	1,4%

* Lesão primária. ‡ Estudo atual

Tivemos 1,4% de recorrência tumoral total (7 de 542 lesões), estratificando esse resultado, tivemos 0,86% de recidiva para o tumor primário e 3,7% para o tumor recorrente, com seguimento mediano superior a 3 anos. Todos os pacientes que recorreram, não apresentaram discordância entre o resultado da congelação "en face" intra-operatório e o resultado final do exame anatomopatológico da peça cirúrgica (exame de parafina). Demonstrando que a técnica de congelação "en face" é segura e não foi o fator determinante para a recorrência tumoral, sendo mais relacionada com a biologia do tumor. Sobre os casos que houveram recorrência tumoral (7 de 542 lesões), quatro lesões eram CBCs e três lesões eram CECs. Dos casos de CBCs, três eram do subtipo histológico misto e um CBC superficial, todos localizados na face, três já eram tumor previamente recidivados. Dos casos de CECs, as lesões também eram localizados na face, todos eram lesões virgens de tratamento, apenas uma lesão apresentou margens comprometidas no intra-operatório, sendo ampliado uma única vez até margens livres. Destas 7 lesões recidivadas, apenas uma apresentou invasão peri-neural presente (CBC). Todos os pacientes que recidivaram tiveram um tempo mínimo de seguimento

de 4 anos. As recidivas ocorreram entre 5 e 44 meses após o procedimento cirúrgico, em média, ocorreram 25 meses após o procedimento cirúrgico inicial.

Nossa taxa de recorrência tumoral total se assemelha com a literatura. Gayre et al. (2009) mostraram taxas de recorrência em 5 anos de 1,7% para lesões primárias e de 1,8% para lesões recorrentes e Wong et al. (2002), mostraram uma taxa de recorrência em 5 anos de 2,2% usando a técnica de congelação "en face" modificada. Tullet et al. (2013), a taxa de recorrência foi de 1% (1/78). Gill et al. (2014) uma recorrência 1,3% foi detectada após 1,1 anos de seguimento. Resti et al. (2013) a taxa de recorrência foi de 1,8%, com seguimento mediano de 63 meses.

As lesões foram removidas com margens livres de neoplasia em 72 % dos casos na primeira exérese (392 lesões), usando a técnica de congelação "en face", o que mostra a importância do treinamento em dermatoscopia dos cirurgiões que atuam no tratamento desses tumores. Através da dermatoscopia, podemos observar a distribuição horizontal da doença a partir de um ponto quase microscópico da doença (Tanaka 2017).

Os carcinomas cutâneos foram localizados em sua maioria na cabeça e pescoço, correspondendo a 87,8%. Sendo também identificado lesões em membros e tronco, correspondendo respectivamente a 9,4 % e 2,8 %. A maioria dos estudos encontrados na literatura sobre a técnica de congelação "en face", são restritos a uma topografia específica, descrevendo lesões em região peri-orbital e na face, poucos relatam lesões encontradas em outras localizações, fato diferencial em nosso estudo, onde tivemos um critério mais abrangente em relação a localização, demonstramos que a técnica de congelação "en face" pode ser utilizada em lesões encontradas em outros sítios de forma segura.

O tamanho médio da peça cirúrgica foi de 2,08 x 1,45 x 0,59 cm. Tendo como tamanho mínimo 0,2x 0,2 x 0,1 cm e máximo 20 x 17 x 4 cm. O tamanho da lesão não é impeditivo para a aplicabilidade da técnica de congelação "en face".

Não relatamos o tempo cirúrgico encontrado com o uso da técnica de congelação "en face", pois achamos discordâncias entre anotações das equipes da enfermagem e anestesista, tornando os dados incertos, por isso optamos por não usar. Na literatura, Tullett et al. (2013), relata que o tempo para a preparação das lâminas na técnica de congelação "en face" é de 45 a 75 minutos, demonstrando que o uso desta técnica de congelação é rápida.

Em relação a técnica de congelação, não foram encontradas diferenças significativas entre a nossa técnica com as encontradas na literatura, apenas alguns detalhes como: margem macroscópica de excisão inicial da lesão, que variou de 1 mm a 4 mm, em alguns trabalhos a lâmina de congelação foi analisada pelo cirurgião e patologista e os cortes de congelação foram entre 4,0 a 5,0 micrometros. Em todos os estudos foram consideradas para avaliação

microscópica toda a extensão periférica da lesão e a margem profunda, uso de um diagrama desenhado para melhor orientação, uso de tinta de tecido, seção fina e margens clínica relativamente pequena.

Todas as peças analisadas na congelação, foram enviadas para análise com a confecção de blocos de parafina, afim de revisar as laminas da congelação de maneira que o resultado seja seguro e assertivo que não houve tumor residual. Na confecção de blocos de parafina, as estruturas ficam mais evidentes e mais claras devido ao corte histológico mais fino, possibilitando uma análise mais detalhada. Em 98% dos casos tivemos o resultado da congelação intra-operatória "en face" concordante com o resultado final do exame anatomopatológico da peça cirúrgica (exame de parafina), sendo apenas 2% discordante. Esses casos que apresentaram discordância não puderam ser re-examinados por intercorrência na coleta de dados no prontuário e não conseguimos as informações necessárias a tempo da conclusão desta pesquisa. Na experiência dos patologistas do nosso serviço, essa discordância de interpretação, gerando o resultado da congelação falso negativo, são comumente relacionados a cortes histológicos espessos e inadequados na congelação, proliferação inflamatória, proliferação folicular e lesões triquelimais. Uma armadilha diagnóstica comum na congelação de tumores cutâneo é confundir folículos capilares seccionados tangencialmente em CBC. A inflamação também pode ser confundida com tumor ou pode obscurecer uma malignidade subjacente. Então, ocasionalmente, o que não foi observado na congelação intra-operatória, como outras estruturas e/ ou processo patológico, poderá ser observado com a confecção de blocos de parafina em seções permanentes (Smith-Zagone e Schwartz 2005).

Durante a análise estatística do nosso trabalho, encontramos associações interessantes entre variáveis estudadas com a complicação pós operatória, recidiva tumoral e discordância entre o resultado da congelação intra-operatória e o anatomopatológico final. Observou-se que pacientes com ASA 3,4 e 5 e lesões localizadas fora da área da cabeça e pescoço, aumentaram respectivamente em quase 3 e 5 vezes a chance de ter complicações pós-operatória. Em relação a recidiva tumoral observou-se que a invasão peri-neural positiva aumenta em 13 vezes o risco de ter recidiva tumoral ao longo da vida. Com esses achados seria válido propor um modelo de acompanhamento pós operatório mais rigoroso desses pacientes, com um esquema de seguimento com técnicas diagnósticas complementares (dermatoscopia, microscopia confocal e USG de alta frequência de pele), já prevendo possíveis complicações e recidivas no futuro. Assim podemos usar os resultados obtidos nessa pesquisa para a aplicabilidade do dia a dia, podendo melhorar a assistência médica dos pacientes que irão se submeter a exérese de carcinoma cutâneo. Em relação ao resultado da congelação intra-operatória e o

anatomopatológico final (concordante e discordante) observou-se que cada lesão operada em um mesmo paciente aumenta em 24% o risco de discordância entre o resultado final do anatomopatológico e a congelação intra-operatória "en face", assim quanto maior o número de lesões operadas no mesmo paciente, maior o risco de haver discordância no resultado da congelação intra-operatória. Sabendo disto seria válido evitar operar e congelar muitas lesões simultâneas.

Sabe-se que os principais objetivos para o tratamento cirúrgico de carcinomas cutâneos de alto risco são a remoção completa do tumor e a reconstrução do defeito, tanto do ponto de vista funcional quanto estético. A preservação máxima do tecido é importante em certas áreas funcionais e cosméticas, como pálpebra, lábio e nariz. Portanto, margens de segurança maiores que sacrificam uma certa quantidade de tecidos saudáveis são impraticáveis e a cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) ou a técnica de congelação intra-operatória de avaliação completa das margens periférica e profunda (CCPDMA) são consideradas o tratamento de escolha (Menesi et al. 2014).

A técnica de congelação intra-operatória padrão (corte em "pão de forma"), normalmente envolve seções através de amostras em seu eixo horizontal e longitudinal. De acordo com a literatura, aproximadamente 44% de toda a margem é normalmente examinada, o que explica em parte por que os tumores inicialmente relatados como "completamente excisados" ocasionalmente recorrem (Nizamoglu et al. 2016). Esta técnica assume que o crescimento do tumor segue apenas um padrão esférico ou elíptico e pode levar a resultados falso-negativos (Figura 12) (Menesi et al. 2014; Tullett et al. 2013).

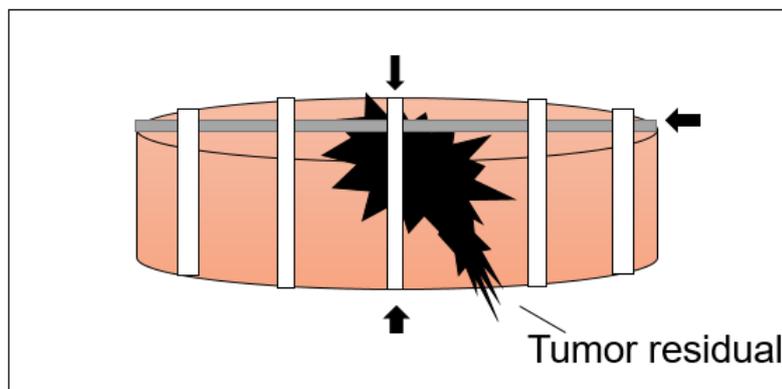


Figura 12 - Na técnica de congelação padrão, a amostra é seccionada removendo tiras transversais em ângulo reto entre si. Esta técnica assume que o crescimento do tumor segue apenas um padrão perfeitamente esférico ou elíptico e pode levar a um resultado falso-negativo.

De acordo com a NCCN Guidelines, a cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) é uma das técnicas propostas para o tratamento cirúrgico do CBC e CEC de alto risco. A literatura demonstra com diversos trabalhos a eficácia e a baixa taxa de recorrência tumoral com o uso desta técnica. Embora a CMM alcance idealmente a excisão completa com perda mínima de tecido sadio, é dispendiosa, demorado e requer múltiplas excisões de tecido e exames histológicos (Tullett et al. 2013).

A técnica de avaliação intra-operatória de margens cirúrgicas por congelação "en face" descrito neste trabalho oferece certos benefícios sobre as técnicas de congelação padrão e a cirurgia micrográfica de Mohs (CMM). Um destes benefícios é que esta técnica examina todas as margens periférica e profunda excisada e fornece ao cirurgião no momento da cirurgia, informações precisas sobre a extensão da disseminação local do tumor (Wong et al. 2002; Gayre et al. 2009; Kvanbli et al. 2012; Resti et al. 2013; Tullett et al. 2013; Gill et al. 2014). Demonstramos na figura 13 um desenho esquemático da técnica de congelação "en face".

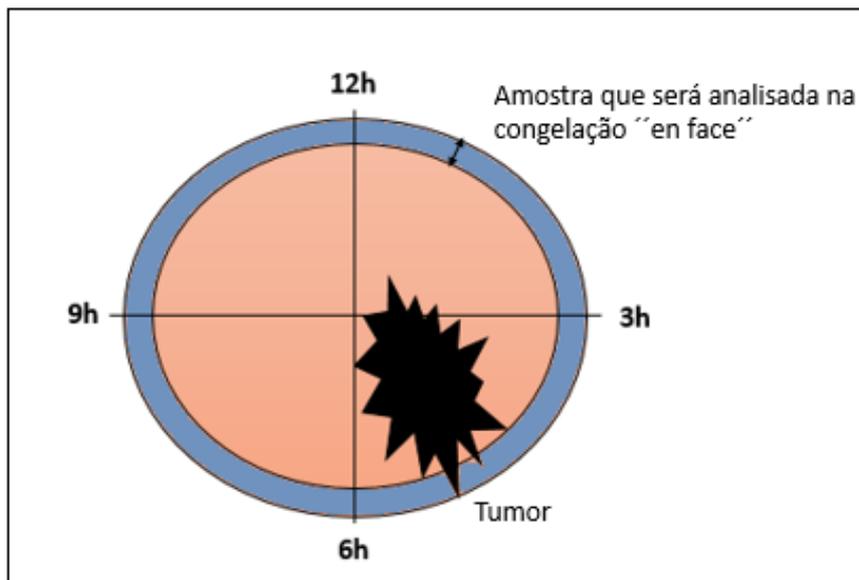


Figura 13 - Na técnica de congelação "en face", as margens laterais do espécime são seccionadas em 4 setores considerando o ponto fiducial de 12 horas identificado previamente pelo cirurgião e em cortes considerando o sentido horário do espécime: 12-3 horas, 3-6 horas, 6-9 horas e 9-12 horas (método de orientação "face do relógio"), sendo considerada para avaliação microscópica toda a extensão periférica daquele setor. A margem profunda é analisada em corte paralelo, tangencial a face cruenta.

Com base em uma revisão da literatura, a taxa de recorrência em cinco anos para CMM foi de 0,6% a 3% para CBC primário e 6% a 10% para CBC recorrente (Rowe et al. 1989a e b). Sendo assim, a nossa taxa de recorrência de 0,86% para o tumor primário e 3,7% para o tumor recorrente, com o uso da técnica de congelação intra-operatória "en face" é comparável aos

resultados da cirurgia micrográfica de Mohs e mostra que a técnica é uma alternativa aceitável e segura para a maioria dos carcinomas cutâneos.

O uso de um diagrama desenhado (ex: ``face de relógio``), tinta de tecido, seção fina, margens clínica relativamente pequena, torna todo o processo de exérese do tumor usando a técnica de congelação ``en face`` bastante semelhante à técnica utilizada pelo cirurgião da CMM. De fato, as semelhanças entre a técnica de congelação ``en face`` e a CMM superam muito as diferenças. Em ambos, a análise de seção congelada determina se a excisão completa do tumor foi alcançada (Gayre et al. 2009).

Com a técnica de congelação ``en face``, um cirurgião retira o tumor e reconstrói o defeito somente depois que um patologista realiza a análise histológica do tumor. Em centros de referência como onde se conduziu a pesquisa são especialistas com ampla experiência nesse tipo de avaliação.

Uma diferença entre as duas técnicas é que na técnica de congelação ``en face`` todas as amostras são submetidas a seções permanentes de parafina para confirmar o diagnóstico da congelação intra-operatória e na técnica CMM isto não é realizado, não havendo o exame de parafina para confirmação diagnóstica. Demonstrando mais um benefício da técnica de congelação ``en face``.

Outra pequena diferença entre as duas técnicas é que na CMM obtém uma margem clínica menor, enquanto que uma margem clínica maior é obtido durante a excisão na técnica de congelação ``en face``. Pode-se argumentar que a excisão pela CMM é preferível à técnica de congelação ``en face``, porque a CMM preserva mais tecido sadio. No entanto, na realidade, nem sempre uma margem clínica maior reflete em um problema, esse tecido poupado pode ter pouco valor útil na reconstrução. Embora a perda normal de tecido possa ser minimizada com a CMM, muitas vezes as margens de corte irregular requerem aprimoramentos do cirurgião reconstrutor para melhor aposição das bordas da ferida. Quando a excisão cirúrgica da lesão com a técnica de congelação ``en face`` é realizada pelo mesmo cirurgião que reconstrói o defeito, o cirurgião pode projetar as margens clínicas livres com a reconstrução em mente (Wong et al. 2002; Gayre et al. 2009).

Porém podemos citar algumas limitações do uso da técnica de congelação ``en face``, ela não permite determinar a distância entre o tumor e a margem final da peça. Mesmo que a margem seja negativa, o tumor pode estar apenas alguns micrômetros de distância. Assim, embora uma margem clínica livre de 4 mm não seja necessária, ainda é preferido algum grau de margem clínica livre ao utilizar a técnica ``en face`` para minimizar o risco de uma margem histológica livre pequena (Prieto et al. 2003; Gayre et al. 2009). De acordo com a literatura,

uma grande parte das recorrências tumorais ocorrem após o quinto ano de tratamento. Esse achado enfatiza a importância de um seguimento a longo prazo (NCCN 2020a). Este fato demonstra um percalço em nosso estudo, pois obtivemos um tempo de seguimento mediano de 3 anos com o tempo máximo de 6 anos. No entanto, nossos dados são comparáveis aos de outros estudos na literatura sobre uso de congelação intra-operatótia "en face".

6 CONCLUSÃO

A técnica de congelação intra-operatória "en face" é uma técnica rápida e segura para garantir margens cirúrgicas negativas de tumor para carcinomas cutâneos basocelular e espinocelular, onde é necessária a preservação máxima do tecido sadio. Apresentou uma concordância de 98% com o resultado final do exame anatomopatológico da peça cirúrgica (exame de parafina), demonstrando ser uma técnica aplicável e confiável. O uso desta técnica otimiza as avaliações de margens cirúrgicas comparada às técnicas de congelação padrão e a cirurgia micrográfica de Mohs, oferecendo uma opção igualmente eficaz, potencialmente mais rápida e facilmente disponível.

A nossa taxa de recorrência de carcinomas cutâneos basocelular e espinocelular após a excisão da lesão por técnica de avaliação intra-operatória de margens cirúrgicas por congelação "en face" é aceitável de acordo com a literatura. Todos os casos recidivados não apresentaram discordância entre a congelação "en face" e o resultado final do anatomopatológico, demonstrando que a recidiva tumoral está mais relacionada a biologia do tumor e não com a técnica de congelação aplicada, reafirmando que esta técnica de congelação é segura e confiável.

7 REFERÊNCIAS

American Cancer Society-ACS. Skin cancer facts. Atlanta; 2016. Disponível em: <https://bit.ly/2DBwcI3>. [2020 mai 16]

Bartos V, Kullová M. Basal cell carcinoma of the skin with mixed histomorphology: a comparative study. *Cesk Patol*. 2016;52(4):222–6.

Blechman AB, Patterson JW, Russell MA. Application of Mohs micrographic surgery appropriate-use criteria to skin cancers at a university health system. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):29–35.

Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:241-8.

Cernea SS, Gontijo G, Pimentel ERA, Tarlé RG, Tassara G, Ferreira JASLB, et al. Indication guidelines for Mohs micrographic surgery in skin tumors. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):621-7.

Chen ELA, Srivastava D, Nijhawan RI. Mohs micrographic surgery: development, technique, and applications in cutaneous malignancies. *Semin Plast Surg*. 2018;32(2):60–8.

Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, et al. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *J Invest Dermatol*. 2014;134(1):43–50.

Gill HS, Moscato EE, Seiff SR. Eyelid margin basal cell carcinoma managed with full-thickness en-face frozen section histopathology. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014;30(1):15–9.

Gayre GS, Hybarger CP, Mannor G, Meecham W, Delfanti JB, Mizono GS, et al. Outcomes of excision of 1750 eyelid and periocular skin basal cell and squamous cell carcinomas by modified en face frozen section margin-controlled technique. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(4):97-110.

Kiyan KM, Broetto J, Fischler R, Sperli AE, Freitas JOG. Acurácia da biópsia de congelação no câncer de pele não-melanoma. *Rev Bras Cir Plast*. 2012;27(3):472-4.

Kopke LFF, Tarle RG, Cernea SS. Cirurgia micrográfica. In: Gadelha AR, Costa IMC. organizadores. *Cirurgia dermatológica em consultório*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2009. p.813-20.

Kvannli L, Bengner R, Gal A, Swamy B. The method of en face Frozen section in clearing periocular basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Orbit*. 2012;31(4):233-7.

Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069-80.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020. Disponível em: <https://bit.ly/33U5PYy>. [2020 jun 15]

Menesi W, Buchel EW, Je T, Md H, Hayakawa TJ. A reliable frozen section technique for basal cell carcinomas of the head and neck. *Plast Surg*. 2014;22(3):179-82.

National Comprehensive Cancer Network-NCCN. Basal cell skin cancer (Version 1.2020a). Disponível em: <https://bit.ly/33Ytl6N>. [2020 jan 12]

National Comprehensive Cancer Network-NCCN. Squamous cell skin cancer. (Version 1.2020b). Disponível em: <https://bit.ly/2XV0n3M>. [2020 jan 12]

Nagarajan P, Asgari MM, Green AC, Guhan SM, Arron ST, Proby CM, et al. Keratinocyte carcinomas: current concepts and future research priorities. *Clin Cancer Res*. 2019;25(8):2379-91.

Nizamoglu M, Douglas H, McArdle C, Mathew B, Vize C, Matteucci P. Using frozen section margin control technique to manage non-melanomatous skin lesions in high-risk sites. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2016;69(5):657-62.

Nehal KS, Bichakjian CK. Update on keratinocyte carcinomas. *N Engl J Med.* 2018;379:363-74.

Prieto VG, Argenyi ZB, Barnhill RL, Duray PH, Elenitsas R, From L, et al. Are en face frozen sections accurate for diagnosing margin status in melanocytic lesions? *Am J Clin Pathol.* 2003;120(2):203-8.

Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: Histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol.* 2006;155(2):401–7.

Rossato LA, Carneiro RC, de Macedo EMS, de Lima PP, Miyazaki AA, Matayoshi S. Diagnóstico dos subtipos agressivos de carcinoma basocelular palpebral pela biópsia por trépano de 2mm: Estudo prospectivo e comparativo. *Rev Col Bras Cir.* 2016;43(4):262–9.

Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15(3):315-28.

Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15(4):424-31.

Resti AG, Sacconi R, Baccelli N, Bandello F. Outcome of 110 basal cell carcinomas of the eyelid treated with frozen section-controlled excision: mean follow-up over 5 years. *Eur J Ophthalmol.* 2013;24(4):476–82.

Smith-Zagone MJ, Schwartz MR. Frozen section of skin specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(12):1536-43.

Tanaka M. Dermoscopy enhances insight into correct diagnosis. *J Dermatol.* 2017;44(5):489-9.

Tullett M, Sagili S, Barrett A, Malhotra R. Excision of periocular basal cell carcinoma guided by en face frozen section. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(6):520–4.

Tolkachjov SN, Brodland DG, Coldiron BM, Fazio MJ, Hruza GJ, Roenigk RK, et al. Understanding Mohs Micrographic Surgery: a review and practical guide for the nondermatologist. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(8):1261-71.

van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: a randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer*. 2014;50(17):3011-20.

Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e5909.

Wong VA, Marshall JA, Whitehead KJ, Williamson RM, Sullivan TJ. Management of periocular basal cell carcinoma with modified en face frozen section controlled excision. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2002;18(6):430–5.

Zitelli JA, Wolf DJ. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1987;123:340-4.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de 18/09/2018, **aprovaram** a realização do projeto n.º. 2602/18 intitulado: “**O uso da técnica de avaliação intra-operatória de margens cirúrgicas por congelamento em face no manejo de carcinomas cutâneos de alto risco, avaliando os resultados oncológicos e correlacionando com os resultados da avaliação em parafina.**”

Pesquisador Responsável: João Pedreira Drupat Neto
Aluna: Ana Carolina Vasconcelos Guedes Otsuka (Mestrado)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 18 de setembro de 2018.

Atenciosamente,



Dra. Sandra Caires Serrano
2ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Apêndice 1 - Ficha Padronizada

- 1-Nome: _____.
- 2-Rgh: _____.
- 3-Data de nascimento: _____.
- 4-Sexo: masculino / feminino
- 5-Idade ao Diagnóstico: _____.
- 6-Patologia de Base: Carcinoma basocelular / Carcinoma espinocelular / Outros.
- 7-Se CBC, Subtipo histológico: sólido / micronodular/ esclerodermiforme / superficial/ misto
- 8-Localização da lesão: Couro cabeludo / Fronte / Nariz / Lábio / Região Malar / Orelha / Pálpebra/ Mento/ Região temporal/ Região cervical / Retro auricular / Tronco/ Membros/ Dorso / Genitália / Flanco.
- 9-Tamanho da Lesão (maior eixo): _____.
- 10-Tipo de anestesia: Local/ Local+ Sedação/ Geral/ Raqui-anestesia+sedação.
- 11-Tempo Cirúrgico (Incluindo ressecção e reconstrução): _____.
- 12-Tipo de reconstrução: Retalhos locais / Retalhos à distância/ Enxerto de pele total/ Fechamento primário/ Combinado/ Retalho microcirúrgico
- 13-Resultado da primeira congelação intra-operatória: livre/ Comprometida
- 14-Re-excisões intra-operatórias até margens cirúrgicas livres: _____.
- 15-Resultado do Anatomopatológico final (Técnica em parafina): Concordante / Discordante.
- 16- Classificação ASA (American Society of Anesthesiologist): _____.
- 17- Apresentação inicial da doença: virgem de tratamento / recidivado local.
- 18- Presença de invasão peri-neural: _____.
- 19- Data da cirurgia: _____.
- 20- Complicação Pós-operatória (até 30 dias após a cirurgia): Perda do retalho cutâneo / Hematoma / Infecção de ferida operatória/ deiscência da ferida operatória/ retração cicatricial/ Descompensação clínica/ Perda do enxerto cutâneo.
- 21- Necessidade de tratamento complementar: _____.
- 22- Recidiva do tumor cutâneo inicial: _____.
- 23- Tempo de seguimento: _____.

Apêndice 2 - Subtipo histológico misto de CBC

CBC nodular e superficial	46
CBC nodular e esclerodermiforme	35
CBC nodular e micronodular	14
CBC nodular e adenoide	12
CBC nodular, esclerodermiforme e superficial	11
CBC superficial e esclerodermiforme	11
CBC micronodular e esclerodermiforme	4
CBC superficial e micronodular	4
CBC superficial, nodular e adenoide	3
CBC nodular, micronodular e superficial	3
CBC nodular, esclerodermiforme e micronodular	2
CBC nodular e infiltrativo	2
CBC nodular e esclerosante	1
CBC superficial, adenoide e esclerodermiforme	1
CBC nodular, ceratinoso e esclerodermiforme	1
CBC nodular, esclerodermiforme e adenoide	1
CBC nodular, cístico e esclerodermiforme	1
CBC nodular, superficial e cístico	1
CBC nodular, esclerodermiforme, superficial e micronodular	1
CBC nodular, superficial e metatípico	1
CBC nodular, superficial, adenoide, esclerodermiforme e micronodular	1
CBC nodular, adenoide e micronodular	1
CBC nodular e pigmentado	1

Apêndice 3 - Outros subtipos histológico de CBC

CBC adenóide	2
CBC metatípico	2
Carcinoma anexial microcístico	1
CBC metatípico com extensa diferenciação escamosa	1