

Artigo de pesquisa

João Victor Alves de Castro¹
Rafael de Deus Moura¹
Carla Riama Lopes de Pádua Moura¹
Aline Reis Ferro Braga¹
Andressa Marques Campelo de
Carvalho¹
Guilherme de Carvalho Paulo Marcos¹

Estudo anatomopatológico dos casos de câncer de pele não melanoma atendidos no Hospital**Universitário da Universidade Federal do Piauí**

Anatomopathological study of non-melanoma skin cancer treated at the University Hospital of the Federal University of Piauí

ABSTRACT

O câncer de pele não melanoma (CPNM) inclui, principalmente, o carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC). É o tipo mais incidente no Brasil em ambos os sexos, apresentando bom prognóstico. Trata-se de um estudo transversal que analisou o perfil clínico e histopatológico dos CPNM em um centro de referência em dermatologia no período de julho a dezembro de 2017. Realizou-se a revisão, por um dos patologistas do estudo com experiência em dermatopatologia, de todas as lâminas histopatológicas referentes aos casos e os dados complementares foram obtidos através de revisão dos prontuários. Foram encontrados 104 casos, distribuídos em 85 pacientes. 47,4% possuíam entre 60 e 79 anos, e 80,7% localizavam-se na região da cabeça e do pescoço. Os casos de CBC corresponderam a 89,4%, com o subtipo nodular predominando em 75,3% destes casos. 10,6% do total de casos corresponderam a CEC, apresentando grau moderadamente diferenciado em 65,6% desses. O procedimento de escolha para tratamento foi cirurgia excisional, em 96,2% dos casos. Observamos que 50% dos CBC e mais de 75% dos CEC apresentavam margens cirúrgicas abaixo das recomendações da maioria dos consensos, alertando para o possível aumento do risco de recidivas e para a importância de seguimento clínico rigoroso desses pacientes.

RESUMO

Non-melanoma skin cancer mainly includes basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. It is the most common type of cancer on both sexes in Brazil, with a good prognosis. This is a cross-sectional study that analyzed the clinical and histopathological profile of NMSC at a dermatology reference center between July and December 2017. The review was performed by one of the study's pathologists with experience in dermatopathology, all histopathological slides referring to the cases, and complementary data were obtained through medical record review. 104 cases were found, distributed in 85 patients. 47.4% were between 60 and 79 years old, and 80.7% were located on the head and neck. BCC cases corresponded to 89.4%, with the nodular subtype predominating in 75.3% of these cases. 10.6% of the total cases corresponded to CPB, presenting a moderately differentiated degree in 65.6% of these. The procedure of choice for treatment was excisional surgery, in 96.2% of cases. We observed that 50% of BCC and more than 75% of CPB had surgical margins below the recommendations of most consensus, warning of the possible increased risk of recurrences and the importance of strict clinical follow-up of these patients.

KEYWORDS

Skin Neoplasms; Basal cell Carcinoma; Squamous Cell Carcinoma; Epidemiology; Pathology

PALAVRAS - CHAVE

Neoplasias Cutâneas; Carcinoma Basocelular; Carcinoma de Células Escamosas; Epidemiologia; Patologia

AUTOR CORRESPONDENTE:

João Victor Alves de Castro
<joaovictoracastro@gmail.com>
Av. Zequinha Freire, n. 375, Bairro Santa Isabel,
CEP: 64057-310- Teresina - PI. Brasil

¹. Universidade Federal do Piauí

INTRODUÇÃO

O câncer de pele tem distribuição universal e costuma apresentar-se sob três principais formas: melanoma, carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC). O câncer de pele não melanoma (CPNM) corresponde a pelo menos 90% de todas as malignidades que podem atingir a pele e é o tipo de câncer mais incidente no Brasil, em ambos os sexos, com 165.580 novos casos estimados em 2018 (BRASIL, 2017). Esses valores correspondem a um risco estimado de 82,53 casos novos a cada 100 mil homens e 75,84 a cada 100 mil mulheres. No Piauí, estima-se que 2.040 novos casos de CPNM tenham sido diagnosticados em 2018 (BRASIL, 2017).

É provável que exista subregistro de CPNM decorrente de subdiagnóstico relacionado ao bom prognóstico e baixa letalidade desses tumores, com altas taxas de cura, se tratados de forma precoce e adequada. Contudo, situações nas quais há demora no diagnóstico podem acarretar ulcerações na pele e deformidades físicas graves (BRASIL, 2017).

O Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI) se destaca como um centro de referência regional em dermatologia oncológica, recebendo grande volume de pacientes diagnosticados com CPNM. Ainda não existem estudos que avaliem o perfil desses pacientes atendidos no serviço, tampouco que caracterize clínica e histologicamente as lesões tratadas.

Objetivamos, portanto, delinear o perfil dos casos de câncer de pele não melanoma atendidos nesse serviço de saúde em relação a suas características epidemiológicas, clínicas, patológicas e de modalidades de tratamento para subsidiar futuras hipóteses sobre o melhor direcionamento de nossas políticas institucionais de prevenção, diagnóstico e tratamento

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFPI e pelo CEP do HU-UFPI (carta de aprovação número 33/17). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensado em decorrência do design transversal do estudo, obedecendo às diretrizes da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que regulamenta as diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012).

Trata-se de um estudo observacional, transversal, que incluiu os casos diagnosticados como CPNM pelo Laboratório de Anatomia Patológica do HU-UFPI, cujo laudo foi emitido entre 01 de julho de 2017 a 31 de dezembro de 2017. O HU-UFPI é um hospital terciário de referência para tratamento de câncer de pele no Piauí. Todas as lâminas histopatológicas foram revisadas por um patologista experiente em dermatopatologia; dois patologistas participaram do estudo. O diagnóstico final foi definido através da análise das lâminas originais coradas com hematoxilina-eosina (HE). Foram excluídos os casos que não tiveram confirmação histopatológica de CPNM pelos patologistas.

As informações deste estudo foram registradas em fichas de coleta de dados. Os dados referentes a tamanho e localização da lesão, idade, escolaridade, histórico pessoal e familiar de câncer de pele e tratamento realizado foram

obtidos do prontuário online das consultas em ambulatório de dermatologia e cirurgia plástica do HU-UFPI.

Os dados histopatológicos (tipo e grau histológico, presença de pigmentação, invasão perineural e angiolímfática, ulceração e margens cirúrgicas) foram obtidos através da revisão histopatológica das lâminas, coradas com HE por um dos dois patologistas do estudo, com objetivo de padronizar a coleta de dados em relação ao laudo original. A alocação da revisão de lâmina para cada um dos dois patologistas foi feita de acordo com a disponibilidade de horário do revisor, de forma não ordenada e não randomizada. As menores margens cirúrgicas (laterais ou profundas) foram avaliadas através de régua milimetrada em microscópio óptico. O modelo se embasou na classificação de Tumores de Pele da Organização Mundial de Saúde de 2018 (ELDER *et al.*, 2018) Os carcinomas escamosos foram graduados de acordo com o grau de anaplasia nas categorias bem, moderadamente e pouco diferenciadas.

Os dados foram tabulados no software Graphpad Prism® versão 7. Foi realizada análise descritiva dos dados qualitativos e de idade, e obtidas as medidas de distribuição de frequência — medianas, intervalos interquartis, percentis, valores mínimos e máximos e construção de diagramas de caixa — para a distância das margens cirúrgicas e tamanho dos tumores. Não foram realizadas associações estatísticas entre as variáveis do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram diagnosticados 104 casos de CPNM entre julho de 2017 e dezembro de 2017 no Laboratório de Anatomia Patológica do HU-UFPI (Tabela 01). Os 104 casos encontraram-se distribuídos em 85 pacientes. Estes apresentavam uma mediana de idade de 68 anos (amplitude de 23–97 anos) e a faixa etária mais prevalente está entre 60–79 anos (40 pacientes, 47,4%). História familiar de câncer de pele foi relatada em apenas 1 caso. Entretanto, uma história pessoal positiva estava presente em 19 (22,4%) casos.

As lesões localizavam-se, principalmente, em cabeça e pescoço (80,7%). Do total de 104 casos, havia registro, em prontuário, do tamanho dos tumores em 58 casos, que apresentaram uma média de 1,38 cm e mediana de 1 cm (intervalo interquartil de 0,6–1,55 cm, mínimo de 0,2 cm e máximo de 6 cm) (Figura 1).

O tipo histológico mais prevalente foi o carcinoma basocelular (CBC), correspondendo a 93 casos (89,4%). Os 11 casos restantes (10,6%) apresentaram diagnóstico de carcinoma espinocelular (CEC). Não foi evidenciado nenhum outro tipo histológico de CPNM. Embora CBC seja de fato o mais frequente tumor de pele encontrado, a sua frequência em séries maiores oscila entre 70 e 75% em relação a todos os CPNM, apresentando valores inferiores aos evidenciados em nossa amostra (ELDER *et al.*, 2018; WEHNER *et al.*, 2015).

Dentre os casos de CBC, o subtipo histológico mais prevalente foi o nodular: 70 casos (75,3%). Subtipos mais agressivos, como o infiltrativo, micronodular e basoescamoso, foram menos frequentes — 19 (20,4%), 4 (4,3%) e 2 (2,1%), respectivamente. Destaca-se que 45,2% dos casos de CBC eram pigmentados.

Em relação aos casos de CEC, o grau histológico mais frequente foi o moderadamente diferenciado (G2),

<i>Variável</i>	<i>Número de lesões (%)*</i>
Características Clínicas	
Idade (n=85)	
20–39 anos	4 (5,0%)
40–59 anos	24 (28,5%)
60–79 anos	40 (47,4%)
> 80 anos	16 (19,1%)
Escolaridade (n=85)	
Nenhuma	15 (17,6%)
Ensino Infantil	24 (28,3%)
Ensino Fundamental	17 (20,0%)
Ensino Médio	27 (31,8%)
Ensino Superior	0 (0,0%)
Ignorado	1 (1,1%)
História Pessoal de Câncer de Pele (n=85)	
Sim	19 (22,4%)
Não	42 (49,4%)
Ignorado	25 (28,2%)
História Familiar de Câncer de Pele (n=85)	
Sim	1 (1,2%)
Não	51 (60,0%)
Ignorado	34 (38,8%)
Localização das Lesões (n=104)[#]	
Cabeça e Pescoço	84 (80,7%)
Tronco	9 (8,7%)
Extremidades	10 (9,6%)
Região genital	1 (1,0%)
Tipos de Câncer de Pele Não-Melanoma	
CBC	93 (89,4%)
Nodular	70 (75,3%)*
Superficial	11 (11,8%)*
Infiltrativo	19 (20,4%)*
Micronodular	4 (4,3%)*
Adenoide-cístico	1 (1,1%)*
Basoescamoso	2 (2,1%)*
CEC	11 (10,6%)
Grau 1	4 (36,4%)
Grau 2	7 (63,6%)
Grau 3	0 (0,0%)
Total	104 (100,0%)
Pigmentação em CBC (n = 93)	
Presente	42 (45,2%)
Ausente	51 (54,8%)
Ulceração (n = 104)	

CBC	93
Presente	46 (49,5%)
Ausente	47 (50,5%)
CEC	11
Presente	6 (54,5%)
Ausente	5 (45,5%)
Invasão perineural (n = 104)	
Presente	0 (0,0%)
Ausente	104 (100,0%)
Invasão angiolinfática (n = 104)	
Presente	0 (0,0%)
Ausente	104 (100,0%)
Status de Margens Cirúrgicas (n=100)**	
Comprometidas	9 (9,0%)
CBC	7 (77,8%)
CEC	2 (22,2%)
Livres	91 (91,0%)
CBC	82 (90,1%)
CEC	9 (9,9%)
Distância para menor margem cirúrgica (n=100)**	
< 4,0 mm	94 (94,0%)
4–10 mm	6 (6,0%)
> 10 mm	0 (0,0%)
Nível de Invasão (n=100)**	
Derme papilar	2 (2,0%)
Derme reticular	87 (87,0%)
Subcutâneo	9 (9,0%)
Cartilagem	0 (0,0%)
Músculo	2 (2,0%)
Opções Terapêuticas	
Procedimentos (n=104)	
Biópsia Excisional	100 (96,2%)
Biópsia Incisional	2 (1,9%)
Outros***	2 (1,9%)
Uso de 5-fluoracil (n=104)	
Sim	7 (6,7%)
Não	97 (93,3%)

Tabela 1. Características Clínicas e Histopatológicas dos Tumores de Pele Não-melanoma - Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí. Julho-Dezembro de 2017.

Legenda: #Alguns pacientes possuem mais de 1 tumor.

*Considerou-se que uma mesma lesão poderia ter dois subtipos histológicos diferentes associados, justificando assim a soma de porcentagens acima de 100%.

**Apenas biópsias excisionais.

***Outros procedimentos: eletrocoagulação, curetagem

CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma espinocelular.

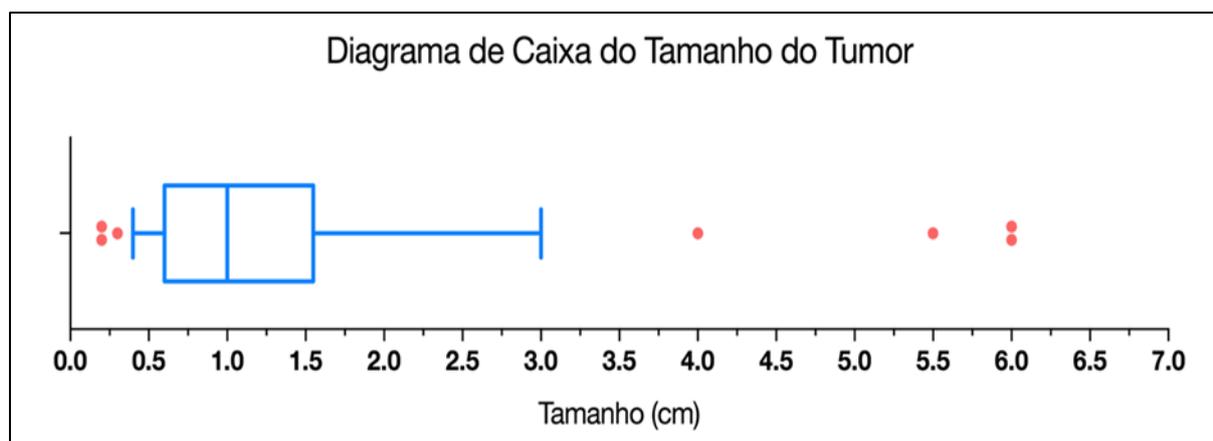


Figura 1. Diagrama de Caixa do Tamanho dos Cânceres de Pele Não-Melanoma.

Legenda: Diagrama montado com base na medida (em cm) do maior eixo de 58 lesões tumorais. Linha central do diagrama representando o valor da mediana (igual a 1,0 cm). Intervalo interquartil entre 0,6 e 1,55 cm. Retas whisker representando valores entre o percentil 10 e o 90 da distribuição ordenada dos valores. Detectados sete outliers, com valor mínimo de 0,2 cm e valor máximo de 6 cm.

apresentando 7 casos (63,6%). Nenhum caso de CEC pouco diferenciado foi encontrado, assim como nenhum caso de invasão perineural ou angiolinfática.

A grande maioria dos casos apresentava margens cirúrgicas livres (91%), tanto para casos de CBC quanto para casos de CEC. Entretanto, 94% das margens apresentava tamanho inferior a 4 mm, com mediana de 1,7 mm (intervalo interquartil de 0,5–2,45 mm, máximo de 7 mm) (Figura 2). O principal nível de invasão encontrava-se até a derme reticular. Porém, dois casos apresentaram invasão até a camada muscular.

O procedimento de escolha para tratamento foi a cirurgia excisional (96,2% dos casos). O uso de 5-fluoracil também foi relatado em alguns casos de CBC (6,7%), e a eletrocoagulação e curetagem foram utilizadas em casos selecionados (1,9%).

O perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no HU-UFPI alinhou-se com o perfil epidemiológico dos CPNM descrito na literatura (BYFIELD *et al.*, 2013; SCOTTO J. *et al.*, 1983). A mediana de idade foi de 68 anos, e 47,4% dos pacientes possuía entre 60 e 79 anos em nossa série de casos. De fato, a incidência de CPNM aumentou com a idade. Já a incidência de CBC ficou entre

55 e 75 anos, sendo 100 vezes maior que em faixas etárias inferiores a 55 anos nos Estados Unidos, e a incidência de CEC também cresceu rapidamente após os 40 anos⁵. Entretanto, notou-se uma tendência ao desenvolvimento mais precoce de CPNM quando comparada à estatística norte-americana de Byfield *et al.* em 2013: 33,5% entre 20 e 60 anos versus 24% entre 25 e 55 anos, respectivamente (BYFIELD *et al.*, 2013).

A história pessoal de câncer de pele é um fator preditivo marcante para a ocorrência de novas lesões primárias — lesões que surgem em locais diferentes da lesão inicial, que não caracterizam recorrência. A probabilidade de desenvolvimento de nova lesão, após o primeiro episódio de CPNM, é de 14,5% em 1 ano e até 59,6% em 10 anos (WEHNER *et al.*, 2014). Identificamos a presença de história prévia de câncer de pele em 22,4% dos pacientes.

Grande parte das lesões encontrou-se em na cabeça e pescoço (80,7%) e em outras áreas fotoexpostas, como membro superior e região do esterno. A exposição à radiação ultravioleta é o principal fator de risco para o desenvolvimento de CPNM (WEHNER *et al.*, 2014), desempenhando papel relevante em sua etiologia e

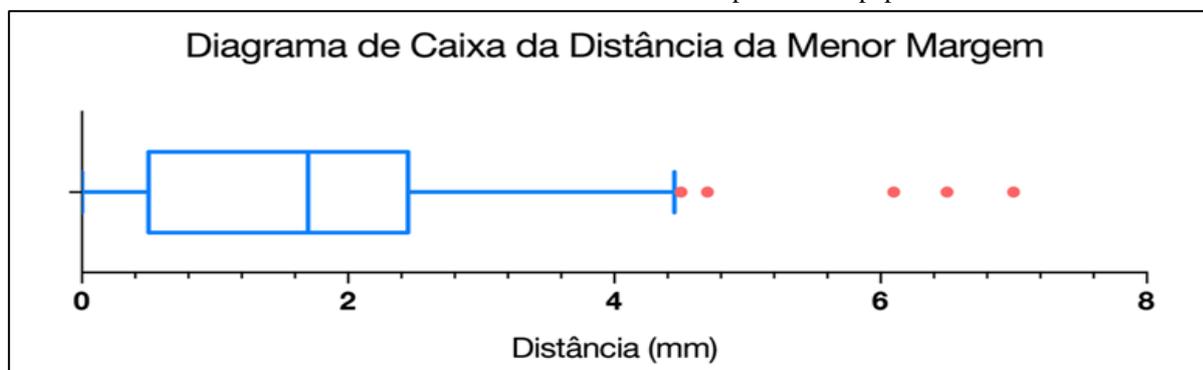


Figura 2. Diagrama de Caixa do Tamanho dos Cânceres de Pele Não-Melanoma.

Legenda: Diagrama montado com base na medida (em mm) da distância da menor margem cirúrgica tumoral (lateral ou profunda). Linha central do diagrama representando o valor da mediana (igual a 1,7 mm). Intervalo interquartil entre 0,5 e 2,45 mm. Retas whisker representando valores entre o percentil 5 e o 95 da distribuição ordenada dos valores. Detectados cinco outliers, com valor máximo de 7 mm.

associando-se com a maior frequência relatada de lesões em cabeça e pescoço (62,2%) e em outras áreas fotoexpostas, como extremidades (16,1%) (WEHNER *et al.*, 2014).

A classificação em subtipos histológicos de CBC varia bastante na literatura. A nomenclatura dos CPNM pela Organização Mundial de Saúde, utilizada como base deste estudo, apresenta uma individualização mais detalhada de subtipos morfológicos (ELDER *et al.*, 2018). Entretanto, atualmente, há uma tendência a simplificar os achados em lesões de baixo risco e de alto risco para recorrência, de acordo com a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (2018). Além de facilitar a concordância entre observadores, tal simplificação possui uma relação mais direta com prognóstico e orientação de condutas terapêuticas.

Notou-se uma predominância de subtipos

histológicos menos agressivos em nossa série. O subtipo nodular representa 75,3%, em contraste com 26,8% de casos com subtipos de alto risco de recorrência — infiltrativo, micronodular e basoescamoso. O subtipo superficial também foi considerado, por alguns autores, como de alto risco para recorrência, devido à dificuldade de se determinar clinicamente as margens da lesão para excisão cirúrgica simples, e representou 11,8% dos casos. Dentre os casos de alto risco, o CBC infiltrativo foi o mais frequente (20,4%). Com relação à definição do subtipo agressivo mais frequente, não houve consenso entre as coortes estudadas. Enquanto que, em nossa série de casos, o CBC infiltrativo foi o mais frequente (20,4%). Outras séries maiores apontaram os subtipos micronodular (SEXTON; JONES; MALONEY, 2018) ou esclerodermiforme (SCRIVENER; GROSSHANS; CRIBIER, 2002) como mais comuns. Não observamos

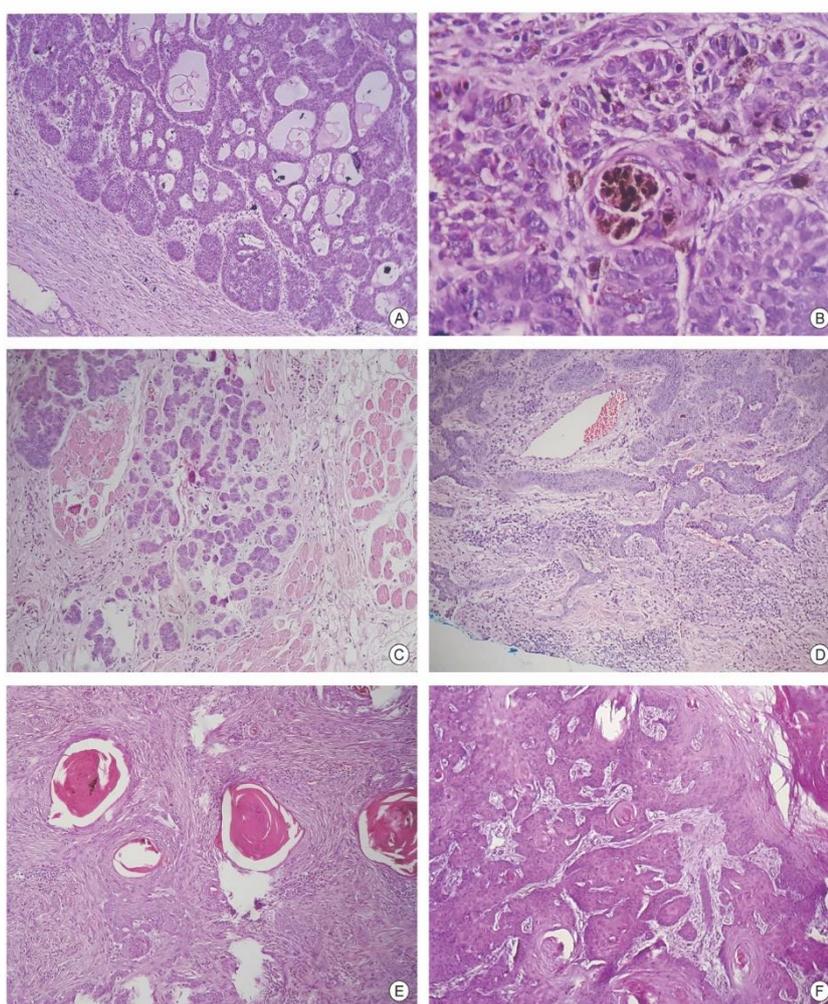


Figura 2. Características Histológicas do Carcinoma Basoceleular e do Carcinoma Espinocelular

Legenda: (A) Características microscópicas do CBC nodular. As células tumorais basaloide organizam-se em nódulos sólido-císticos, com paliçada periférica e limites bem definidos (hematoxilina e eosina [H&E] $\times 40$). (B) Características microscópicas do CBC nodular pigmentado; note os depósitos de melanina em meio às células tumorais (H&E $\times 400$). (C) Características microscópicas do CBC micronodular. Observe pequenos nódulos de células tumorais infiltrando a hipoderme e tecido muscular (H&E $\times 40$). (D) Características microscópicas do CBC infiltrativo. Note a presença de cordões irregulares de células basaloide, sem paliçada periférica bem definida (H&E $\times 40$). (E) Características histológicas do Carcinoma Basoescamoso. Note a presença de nódulos basaloide irregulares associados a áreas com evidente queratinização (H&E $\times 40$). (F) Características histológicas do Carcinoma Escamoso. Neoplasia epitelial infiltrativa, com queratinização representada por pérolas córneas (H&E $\times 40$).

outras características de alto risco para recorrência, como invasão perineural (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2018; TRAKATELLI *et al.*, 2014).

Os CECs são graduados histologicamente de acordo com o grau de diferenciação tumoral. Encontramos um maior número de casos com grau moderado de diferenciação (63,6%). Esse dado condiz com a literatura nacional (SOUZA, *et al.*, 2017). O estudo realizado por de Souza, Montemor Netto e Baroni (2017), no Paraná, com 374 casos de CEC, avaliados entre 2002 e 2011, encontrou 53,5% casos com grau de diferenciação moderado, e o grupo de casos pouco diferenciados correspondeu a menor frequência desse estudo (7,5%) (SOUZA, *et al.*, 2017). O grau de diferenciação histológica é uma variável importante a ser avaliada, associando-se à ocorrência de metástases e óbito. Pacientes com lesões pouco diferenciadas apresentaram risco 2,9 vezes maior de evoluírem com metástase, quando comparados a pacientes com lesões moderadamente ou bem diferenciadas (MULLEN, J.T. *et al.*, 2006). Em nossa série, não foi identificado nenhum tumor pouco diferenciado.

A escolha da terapêutica adequada dos CPNM se baseia na classificação em lesões de baixo risco e alto risco, de acordo com os Guidelines publicados para CBC e CEC pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), pelo *European Dermatology Forum* (EDF), pela *British Association of Dermatology* (BAD), pela *Cancer Council Australia and Australian Cancer Network* (CCA/ACN). É consenso entre as últimas publicações dessas entidades (NAHHAS; SCARBROUGH; TROTTER, 2017), que, de modo geral, a conduta de escolha para CEC e CBC de baixo risco é a cirurgia excisional, e para CBC de alto risco, a NCCN elege a cirurgia micrográfica de Mohs como procedimento de eleição, sendo a cirurgia excisional uma alternativa aceitável (NAHHAS; SCARBROUGH; TROTTER, 2017). A terapêutica excisional foi realizada em 96,2% de nossos casos.

Por outro lado, há uma discordância pequena de valores entre esses *guidelines* em relação às margens adequadas. Entretanto, a menor margem aceita para CBC é de 2–3 mm, e para CEC é de 4 mm, com valores ainda maiores em lesões de alto risco. Em nossa série de casos, 50% dos valores encontrados estava abaixo de 1,7 mm, e mais de 75% das lesões apresentavam margens inferiores a 4 mm (Figura 2), que é o valor mínimo recomendado pela maioria dos consensos (NAHHAS; SCARBROUGH; TROTTER, 2017).

O uso de outras modalidades terapêuticas deve ser individualizado. As terapias tópicas são opções pertinentes para CBCs superficiais. Estão disponíveis para uso Imiquimod 5% e 5-fluoracil (5-FU) tópico. No HU-UFPI, identificou-se que a terapia tópica utilizada foi o 5-FU, em 6,7% dos casos. Quando comparados com o uso de terapia fotodinâmica em relação ao sucesso terapêutico avaliado pela ausência de doença histologicamente identificável, após 12 meses, a terapia com Imiquimod apresentou taxa de sucesso de 83,4%, e a terapia com 5-FU, 80,1% (ARITS, *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

Em nosso estudo de série de casos de câncer de pele não-melanoma diagnosticados no HU-UFPI,

identificamos que os casos ocorreram predominantemente em pacientes idosos, sem história pessoal ou familiar de câncer de pele, em região de cabeça e pescoço. O Carcinoma basocelular foi o tumor mais frequente, predominando seu subtipo menos agressivo (CBC nodular). Dos carcinomas espinocelulares, a maioria exibiu grau intermediário de diferenciação. Observamos ainda que 50% dos CBC e mais de 75% dos CEC apresentaram margens cirúrgicas abaixo das recomendações da maioria dos consensos, alertando para o possível aumento do risco de recidivas e para a importância de seguimento clínico rigoroso desses pacientes.

REFERÊNCIAS

ARITS, A.H. *et al.* Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. **Lancet Oncology**, v. 14, n. 7 p. 647–654, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: <<https://bit.ly/2Tq7MTQ>>. Acesso em 31 de jul de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Normas de pesquisa envolvendo seres humanos**. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.

BYFIELD, S.D.; CHEN, D.; YIM, Y.M.; REYES, C. Age distribution of patients with advanced non-melanoma skin cancer in the United States. **Archives of Dermatological Research**, v. 305, p. 845–850, 2013.

ELDER, D.E. *et al.* **World Health Organization Classification of Tumours: WHO Classification of Skin Tumours**. IARC Press: Lyon, p. 26–36, 2018.

MCKEE, P. H. **Tumors of the surface epithelium**. In: MCKEE, P. H. *et al.* **McKee's Pathology of the Skin: with clinical correlations**. 4 ed. Philadelphia: Saunders, p. 1076–1149, 2012.

MULLEN, J.T. *et al.* Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Skin: defining a high-risk group. **Annals of Surgical Oncology**, v. 3, n. 7, p. 902–909, 2006.

NAHHAS, A.F.; SCARBROUGH, C.A.; TROTTER, S. A review of the Global Guidelines on Surgical Margins for Nonmelanoma Skin Cancers. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 10, n. 4, 2017.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Disponível on-line: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nms_c_blocks.pdf (acessado em 10 de junho de 2018).

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

SEXTON, M.; JONES, D.B.; MALONEY, M.E. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 23, n. 6, pt. 1, p. 1118–1126, 1990.

SCOTTO J. *et al.* **Incidence of nonmelanoma skin cancer in the United States in collaboration with Fred Hutchinson Cancer Research Center**. Bethesda: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1983, 113p.

SOUZA, F.M.; MONTEMÓR NETTO, M.R.; BARONI, E.; ROCIO V. Analysis of the histomorphologic profile of invasive cutaneous squamous cell carcinoma from 2002 to 2011 in a pathology laboratory in the region of Campos Gerais, Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92 n. 1, p. 81-85, 2017.

TRAKATELLI, M. *et al.* Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. **European Journal of Dermatology**, v. 24, n. 3, p. 312-29, 2014.

WEHNER, M.R. *et al.* Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma. **JAMA Dermatology**, v. 151, p. 382–388, 2015.