

BMJ Best Practice

Carcinoma de células escamosas da pele

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Aug 22, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	6
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	17
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	24
Novidades	29
Acompanhamento	30
Recomendações	30
Complicações	30
Prognóstico	31
Diretrizes	32
Diretrizes de diagnóstico	32
Diretrizes de tratamento	32
Recursos online	35
Nível de evidência	36
Referências	37
Imagens	45
Aviso legal	51

Resumo

- ◇ Tumor maligno de ceratinócitos que surgem na epiderme da pele.
- ◇ Segundo tipo de câncer de pele não melanoma mais comum no mundo todo, secundário ao carcinoma basocelular.
- ◇ A exposição cumulativa à radiação ultravioleta, principalmente do sol, e a imunossupressão são os principais fatores de risco.
- ◇ Os tratamentos incluem destruição não cirúrgica (por exemplo, com crioterapia), quimioterapia tópica, excisão cirúrgica tradicional e cirurgia micrográfica de Mohs.

Definição

O carcinoma de células escamosas (CCE) cutâneo é a proliferação de ceratinócitos transformados, atípicos na pele com comportamento maligno. Varia de tumores in situ (também conhecidos como doença de Bowen) a tumores invasivos e doença metastática.

[Fig-1]

As lesões precursoras de CCEs são denominadas de ceratose actínica (ou dano solar).

Epidemiologia

Cânceres de pele não melanoma, também relatados como, mais especificamente, "cânceres ceratinócitos", são a classe mais comum de câncer de pele.[5] O carcinoma de células escamosas (CCE) é o segundo tipo de câncer de pele não melanoma mais comum no mundo todo (depois do carcinoma basocelular). Os CCEs são observados com mais frequência na pele fotoexposta, frequentemente em pessoas >40 anos. A incidência da doença é maior nos homens que nas mulheres, e as pessoas com tipo de pele mais clara têm risco elevado.[6] Próximo da linha do equador, a incidência é mais alta, e dobra com cada diminuição de 8° a 10° na latitude geográfica.[7] Vale salientar que o CCE é o câncer de pele mais comum em pacientes com pele mais escura e naqueles que realizaram transplante de órgão, e que administram imunossupressores. [NIH: skin cancer treatment PDQ - health professional version] A incidência mais alta de todos os tipos de câncer de pele ocorre na Austrália tropical, sendo que a incidência de CCE é de aproximadamente 1/100 para a população branca.[8] Em um estudo realizado em 1994, o risco vitalício de CCE nos EUA foi estimado entre 9% e 14% nos homens, e 4% e 9% nas mulheres.[6] A incidência anual aproximada é de >100,000 nos EUA.[9] De acordo com estudos longitudinais nos EUA e no Canadá, a incidência de CCE aumentou em até 200% nos últimos 20 anos.[10]

Etiologia

Semelhante a tumores de pele pré-malignos como ceratoses actínicas, a incidência de tumores de pele não melanoma varia significativamente dependendo do fenótipo ou da pigmentação constituinte da pele, da exposição cumulativa ao sol e da latitude geográfica. Além da exposição à radiação ultravioleta (UV) solar, sabe-se que outros fatores aumentam o risco de carcinoma de células escamosas (CCE), como radiação ionizante, queimaduras, terapia prévia com psoraleno e luz UV-A, condições cutâneas hereditárias, toxinas ambientais, como arsênico e alcatrão, papilomavírus humano e alguns estados imunocomprometidos.[6] [11]

Houve relato de CCE com origem apenas nas áreas tingidas de vermelho em uma tatuagem multicolorida, sugerindo que a tinta vermelha de tatuagem na pele pode ser um fator de risco infrequente para o desenvolvimento de CCE.[12]

Fisiopatologia

O carcinoma de células escamosas (CCE) surge em ceratinócitos que tiveram proliferação descontrolada em decorrência de mutações e transformação maligna das células. A luz ultravioleta (UV) é absorvida na pele e pode produzir eritema imediato e queimadura solar e, com o passar do tempo, fotoenvelhecimento e cânceres de pele. Exames laboratoriais têm mostrado que a região UV-B (290-320 nm) do espectro solar é a principal responsável por esses efeitos.[13] A exposição crônica à radiação UV pode causar mutações

no ácido desoxirribonucleico (DNA) celular. O acúmulo de anormalidades genéticas leva à transformação maligna, proliferação descontrolada e formação de câncer.[14]

É amplamente aceito o fato de que os CCEs se desenvolvem por meio de um processo de várias etapas que envolve a ativação de proto-oncogenes e/ou a desativação de genes supressores de tumor.[15] [16] [17] O dano inicial ocorre no DNA e, depois disso, o DNA é reparado por uma matriz complexa de proteínas reparadoras de genes.[18]

Pesquisas científicas básicas têm produzido algumas informações importantes sobre alguns dos mecanismos subjacentes à carcinogênese. Em camundongos, os níveis de fosfatase homóloga à tensina (PTEN, um gene supressor de tumor que funciona como um regulador negativo da sinalização de AKT/p38) são reduzidos no CCE. Isso também ocorre em ceratoses actínicas e CCEs em humanos, o que reforça o papel importante do PTEN na prevenção da formação e progressão do câncer de pele humano. A down-regulation de PTEN prejudica a capacidade do reparo genômico global por excisão de nucleotídeo, que é importante para remover lesões de DNA mutagênicas induzidas por UV-B. Essa down-regulation também suprime a expressão da proteína de xeroderma pigmentoso grupo C (XPC), uma proteína reparadora de DNA, por meio da via de sinalização de AKT/p38, sugerindo que o PTEN é um gatekeeper genômico essencial na pele porque regula positivamente o reparo dos danos de DNA induzidos por UV-B.[16]

A ciclosporina A (CsA) é um medicamento que inibe as células T e evita a rejeição no transplante de órgãos. No entanto, ela está associada ao aumento de câncer de pele, especificamente o CCE. Acredita-se que a CsA promove o câncer de pele por meio da imunossupressão; no entanto, estudos sugerem um mecanismo independente da imunossupressão na carcinogênese de pele. A CsA promove o crescimento do tumor de pele primário em camundongos imunodeficientes e o crescimento de ceratinócitos in vitro, além de melhorar a sobrevivência do ceratinócito com a remoção da matriz extracelular ou radiação UV-B. Especificamente, no nível molecular, a CsA aumenta a ativação de AKT depois de tratamento sérico e irradiação UV-B, mas diminui a expressão de PTEN, o regulador negativo da ativação de AKT em cultura celular e na pele de camundongos.[19] A CsA também pode prejudicar a integridade genômica dos ceratinócitos em resposta ao UV-B ao suprimir, pela ativação da via de PI3K/AKT, a transcrição da XPC e ao promover a up-regulation da proteína chaperona molecular ciclofilina A (CypA) e, assim, comprometer a função de controle induzida por UV-B.[20]

Níveis elevados do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A), que desempenha um papel fundamental na angiogênese da pele humana, estão presentes no CCE. Demonstrou-se que o microRNA miR-361, que regula a produção de VEGF-A, encontra-se reduzido no CCE em comparação com a pele normal, e pode ter alguma participação nos casos de câncer de pele.[21]

Outras vias foram implicadas na patogênese do CCE cutâneo. Mostrou-se que o receptor de quimiocinas CXCR7 está envolvido em uma variedade de cânceres humanos. Um estudo demonstrou que ele é altamente expressado no CCE cutâneo (cerca de 70% dos casos), e que a sua expressão estava correlacionada à profundidade do tumor e estágio do câncer.[22] A ligação do CXCR7 a seu ligante, o CXCL12, aumentou a sobrevivência das células em linhagens celulares de CCE cutâneo humano, o que se supõe que ocorra pela via ERK.[22] Além disso, foi demonstrado que o CD109, um membro da família complementar de alfa-2-Macroglobulina que liga e suprime sinalizações do fator de transformação de crescimento (TGF) beta, apresenta regulação positiva (up-regulation) nas amostras de CCE cutâneo e que ele pode estar associado ao grau do tumor.[23] Observaram-se mutações pontuais no gene cinetócoro, KNSTRN, no CCE cutâneo, que podem impossibilitar uma coesão cromatídica adequada e aumentar o risco de aneuploidia, promovendo, assim, o surgimento de tumores.[24]

Classificação

Tipos de carcinoma de células escamosas (CCE)

- Ceratose actínica: lesões precursoras dos CCEs
- CCE in situ (doença de Bowen): confinado à camada externa da pele
- CCE invasivo: disseminação para as camadas mais profundas da pele
- CCE metastático: disseminação para outras partes do corpo

Os itens a seguir são variantes do CCE.

Ceratoacantoma:

- Manifesta-se como um nódulo em forma de domo, com rápido crescimento e uma cratera central preenchida com queratina.
- Geralmente cresce durante semanas a meses e involui depois de 2 a 3 meses.
- Existe um debate sobre o potencial maligno dos ceratoacantomas, mas a maior parte dos dermatologistas prefere retirar esses tumores, pois muitos os consideram uma variação bem diferenciada do CCE.[1] [2]

Carcinoma verrucoso:

- Pode ser localmente destrutivo, mas raramente espalha metástases.
- As lesões aparecem como nódulos verrucosos, exofíticos e vegetantes, ou placas na pele ou na mucosa.
- É subdividido ainda de acordo com a localização: cavidade oral (papilomatose oral florida ou tumor de Ackerman); região anogenital (tumor de Buschke-Lowenstein); planta do pé (epitelioma cuniculatum).

Úlcera de Marjolin:

- CCE agressivo e ulcerativo que surge em feridas crônicas, queimaduras, cicatrizes ou úlceras.[3]
- Tem uma alta taxa de metástase, de quase 40%.[4]

Prevenção primária

A proteção contra o sol para evitar a irradiação ultravioleta (UV) deve ser incentivada, incluindo o uso de protetores solares com proteção contra raios UV-A e UV-B, bloqueadores solares (por exemplo, dióxido de titânio e dióxido de zinco), proteção física contra o sol com roupas e chapéus, e medidas para evitar o sol.[51] [52] [53] Além disso, não é recomendado usar câmaras de bronzeamento artificial.

Estudos epidemiológicos mostram claramente uma correlação entre a exposição repetida à radiação UV na infância e o aumento da incidência de câncer de pele, especialmente nos tipos de pele clara.[43] Teoricamente, uma menor exposição à radiação UV resultaria na diminuição dos danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA) induzidos pela radiação UV que causam carcinogênese, o que, por sua vez, acarretaria em uma menor incidência de carcinoma de células escamosas (CCE). Vários ensaios clínicos randomizados e controlados demonstraram uma redução prolongada de CCE em pessoas que aplicam regularmente o protetor solar.[53] [54] [55] [56] 1[B]Evidence

Os custos médicos para tratamento de câncer de pele são desproporcionalmente altos em muitas populações brancas, mas podem ser reduzidos com a promoção de medidas de proteção contra o sol. Desse modo, o incentivo ativo do uso rotineiro de protetor solar em populações brancas que vivem em climas quentes torna-se um investimento custo-efetivo para governos e consumidores em longo prazo.[57]

Novas evidências sugerem que o celecoxibe pode ser um agente quimiopreventivo eficaz na diminuição da incidência de câncer de pele não melanoma em pacientes com várias ceratoses actínicas.[58] Embora os retinoides sistêmicos e protetores solares sejam duas intervenções comprovadas para evitar CCEs, um estudo demonstrou que a alta dose de tretinoína de uso tópico não é eficaz na redução do risco de CCEs.[59]

Rastreamento

A US Preventive Services Task Force (USPSTF) concluiu que as evidências atuais são insuficientes para avaliar o equilíbrio entre benefícios e malefícios do exame físico visual da pele por um médico com o intuito de pesquisar câncer de pele em adultos.[70] Embora não existam boas diretrizes baseadas em evidências para o rastreamento periódico, médicos mais experientes recomendam a realização de um exame anual da pele do corpo inteiro em todos os pacientes em risco por um médico de atenção primária.[29] [71] ou dermatologista, especialmente em pessoas >50 anos. Os pacientes com história de câncer de pele ou ceratoses actínicas pré-cancerosas devem ser examinados no mínimo a cada 6 meses. Os pacientes que são imunossuprimidos em qualquer faixa etária devem ser examinados com cuidado a cada 3 a 6 meses ou conforme ocorrerem novos crescimentos. A identificação precoce e o tratamento de CCE levam a melhores resultados, incluindo tumores menores e menos invasivos, e menos metástases.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem branco de 70 anos de idade anteriormente saudável apresenta várias pápulas hiperqueratóticas escamosas no rosto, no couro cabeludo e nas mãos. Algumas pápulas cresceram e se transformaram em nódulos maiores que, às vezes, sangram e não cicatrizam. No passado, ele se expôs muito ao sol e, inclusive, teve várias queimaduras solares com bolhas. Ele já teve câncer de pele no rosto.

Caso clínico #2

Uma mulher branca de 60 anos apresenta uma placa rosa escamosa aumentada no antebraço que é friável e sangra com facilidade. Ela administrou ciclosporina por 4 anos depois de um transplante de rim.

Outras apresentações

Também pode se manifestar como uma ferida que não cicatriza, frequentemente atribuída a trauma pelo paciente. A doença de Bowen (CCE in situ) pode ser diagnosticada incorretamente como uma dermatite que não responde ao tratamento.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico presuntivo de carcinoma de células escamosas (CCE) da pele geralmente se baseia na história completa e em achados clínicos; no entanto, a biópsia de pele confirma o diagnóstico.

Os pacientes com CCE de pele normalmente apresentam várias ceratoses actínicas (CAs). Elas têm a cor da pele, são amareladas ou eritematosas, maldefinidas, com forma irregular, pequenas, com placas ou máculas escamosas em áreas do corpo expostas ao sol que têm o potencial de evoluir para CCE. A vigilância e um limite baixo para investigação são importantes para definir o diagnóstico precoce e um desfecho bem-sucedido.

História

Os CCEs são observados com mais frequência na pele fotoexposta, normalmente em pessoas com >40 anos de idade, e principalmente na presença de ceratoses actínicas. Mudanças de forma ou tamanho, aumento da vermelhidão, induração, inflamação ou sangramento de qualquer uma dessas lesões devem exigir a investigação imediata de um possível carcinoma de células escamosas. Embora não seja um fato diagnóstico, as CAs costumam ser múltiplas enquanto os CCEs costumam ser solitários. No entanto, em pacientes imunocomprometidos, vários CCEs são comuns. A incidência da doença é maior nos homens que nas mulheres, e as pessoas com tipo de pele mais clara têm risco elevado.[6] O fenótipo da pele e a história de exposição cumulativa à radiação ultravioleta (UV; por exemplo, exposição ao sol, câmaras de bronzamento artificial, terapia com psoraleno e luz UV-A para psoríase) devem ser observados. História de exposição a radiação ionizante, arsênico ou alcatrão, papilomavírus humano, imunossupressão, câncer de pele prévio e condições cutâneas hereditárias também podem aumentar o risco de CCE. Embora esses fatores sejam raros, é recomendado investigá-los.

Como CAs e CCEs estão no mesmo espectro, com frequência é difícil diferenciá-los clinicamente. Em geral, os CCEs costumam ser sintomáticos e são mais espessos, maiores e mais duros que as CAs.

A taxa de transformação de ceratoses actínicas em um CCE invasivo permanece obscura, embora as estimativas variem de 0.025% a 16% por lesão por ano.[47] No entanto, a grande maioria dos CCEs surge dentro ou perto das ceratoses actínicas. A doença de Bowen (CCE in situ) pode ser diagnosticada incorretamente como uma dermatite que não responde ao tratamento.

Os pacientes normalmente apresentam uma lesão nova ou aumentada que os preocupa, que pode ser sensível ou coçar, ou uma ferida que não cicatriza causada originalmente por algum trauma.

Exame físico

Um exame completo da pele deve ser realizado, incluindo a dermoscopia. Uma boa iluminação e, possivelmente, lentes portáteis devem ser usadas. O reconhecimento dos diferentes tipos de CCE é fundamental, pois a terapia e o acompanhamento variam.

CCE:

- Os tipos incluem CCE in situ (doença de Bowen), CCE invasivo e CCE metastático (ou agressivo).
- Detectado com mais frequência na cabeça e no pescoço (84%) e nos membros superiores extensores (13%).[26]
- Os tumores in situ (doença de Bowen) apresentam-se como placas finas, da cor da pele ou eritematosas que frequentemente têm escamas ou crostas hemorrágicas.
[Fig-2]
- Podem ser friáveis e sangrar facilmente e estão localizados principalmente na pele exposta ao sol.
[Fig-1]
- Os CCEs invasivos podem se manifestar como tumores exofíticos e, às vezes, ulcerados.
- Na doença metastática, os linfonodos regionais são envolvidos em aproximadamente 85% dos casos, e cerca de 15% dos casos envolvem locais distantes, incluindo pulmões, fígado, cérebro, pele e ossos. Linfadenopatia, dor nos ossos e hepatomegalia podem ser observadas com doença metastática.
- Os pacientes com envolvimento perineural podem apresentar sinais neurológicos. Os tumores com envolvimento perineural, quando presentes no rosto, podem invadir os seios nasais por meio de um forame.
- O ceratoacantoma se manifesta como um nódulo em forma de domo, com rápido crescimento e uma cratera central preenchida com queratina.
- A úlcera de Marjolin aparece em uma área de pele anteriormente traumatizada, cronicamente inflamada ou cicatrizada.
- O carcinoma verrucoso se apresenta como nódulos verrucosos, exofíticos e vegetantes ou placas na pele ou na mucosa.

Biópsia

Para confirmar o diagnóstico, uma biópsia deve ser realizada. É possível realizar uma biópsia por raspagem, por punção, com incisão ou com excisão, dependendo do tamanho e do local do tumor. A análise histológica rotineira de amostras de pele usa hematoxilina e eosina. A aparência histológica depende do tipo de CCE, mas geralmente mostra atipia de ceratinócitos. A amostra da biópsia deve incluir a derme subjacente para confirmar ou descartar a invasão.

Ceratose actínica:

- Exibe ceratinócitos atípicos que parecem encher a camada basal e os níveis mais baixos da epiderme, mas não se estendem até a espessura máxima.

[Fig-3]

CCE in situ (doença de Bowen):

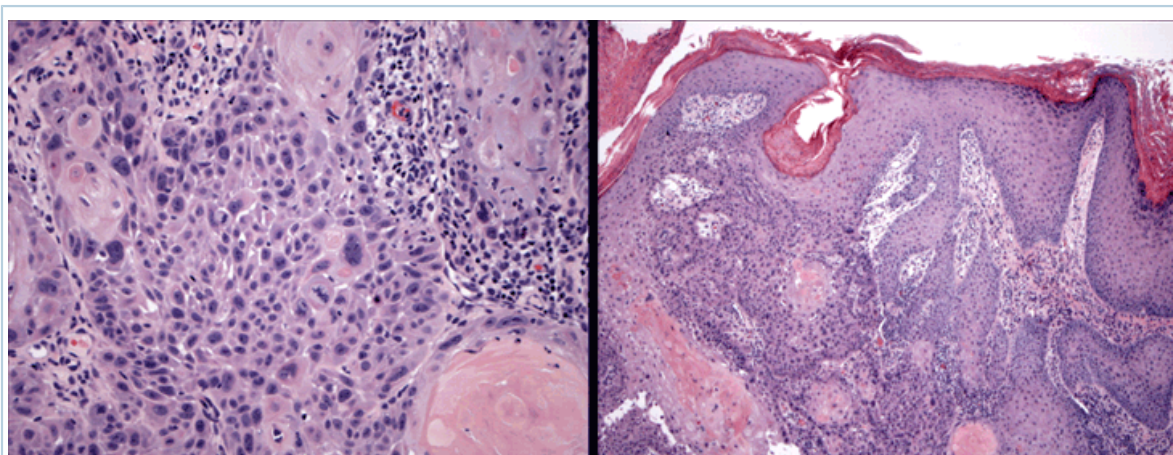
- Exibe a atipia de espessura máxima que está confinada à epiderme, com uma membrana basal intacta. O envolvimento da espessura inteira da epiderme ocorre em seguida, e há uma camada granular ausente, bem como paraceratose.

[Fig-4]

Tumores invasivos:

- Estendem-se além da membrana basal, penetram na derme e podem invadir estruturas mais profundas. Os ceratinócitos atípicos têm núcleos hipercromáticos grandes e variáveis, e elementos mitóticos são observados. Existem graus variáveis de diferenciação, e CCEs indiferenciados e extremamente agressivos podem se manifestar como tumores de células fusiformes. A elastose solar é geralmente observada na derme superficial, refletindo a extensão da exposição crônica aos raios UV.

[Fig-5]



Biópsia mostrando a histologia característica de um carcinoma de células escamosas (CCE) invasivo com atipia de ceratinócitos envolvendo todas as camadas da epiderme e ilhas brotando na derme. A ampliação maior (esquerda) destaca a atipia celular

Do acervo particular de Dr. Nwaneshiudu e Dr. Soltani

Ceratoacantomas:

- Aparecem como nódulos endofíticos com uma invaginação central, preenchidos com queratina. A atipia é mínima e as mitoses são raras. O infiltrado linfocítico está presente nas margens da lesão.

Úlcera de Marjolin:

- Apresenta elementos histopatológicos semelhantes aos dos CCEs invasivos, mas pode ser mais agressiva.

Carcinoma verrucoso:

- Aparece como uma neoplasia bem diferenciada com características verrucosas como acantose, hiperkeratose e hipergranulose.

Outras investigações

Para CCEs de alto risco (isto é, lesões maiores e mais invasivas com risco de invasão perineural ou linfadenopatia), invasão perineural ou linfadenopatia, os exames de tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET) podem ser solicitados para avaliar a extensão dos tumores grandes e/ou para descartar doença metastática. O exame de imagem de TC/PET com flúor-18-fluordesoxiglucose (FDG) tem demonstrado uma alta sensibilidade para a detecção do envolvimento do linfonodo inguinal em pacientes com CCE peniano, embora não seja adequado para uso de rotina.[60] Em pacientes com risco de metástases, o hemograma completo com testes da função hepática diferenciais e radiografia torácica podem ser usados para auxiliar na detecção precoce de metástases à distância ou regionais.

Diversas tecnologias de imagem não invasivas, como ultrassonografia de alta frequência, tomografia de coerência óptica e microscopia confocal, já estão disponíveis e podem ajudar o médico no diagnóstico de câncer de pele não melanoma in vivo.[61] Embora tenham demonstrado promessas significativas, essas novas tecnologias não substituíram a biópsia de pele e o exame histológico como padrão de referência.

Fatores de risco

Fortes

exposição à radiação ultravioleta (UV)

- A radiação UV aumenta o risco de câncer de pele não melanoma, conforme evidenciado pela maior incidência na pele exposta ao sol, como cabeça, pescoço, braços extensores e a porção superior do tronco.[25]
- Semelhante a tumores de pele pré-malignos como as ceratoses actínicas, a incidência de tumores de pele não melanoma varia significativamente dependendo do fenótipo da pele, da exposição cumulativa ao sol e da latitude geográfica.
- A radiação UV-B (290-320 nm) é a principal responsável, com a radiação UV-A (320-400 nm) aumentando o risco.[26]
- A terapia prévia com psoraleno e luz UV-A para psoríase também pode aumentar o risco.

imunossupressão

- Pacientes com função imune comprometida (primária ou secundária) têm maior probabilidade de desenvolver carcinomas de células escamosas (CCEs).[3] [11] [27] [28] [29] Além da maior incidência, esses tumores costumam ser mais agressivos e uma das causas principais de óbito em pacientes transplantados.[1] [7]
- Existe uma correlação direta entre a duração da imunossupressão e o desenvolvimento do câncer de pele. Por exemplo, os efeitos cutâneos dos inibidores da BRAF incluem o desenvolvimento de CCEs (especialmente fenótipos invasivos), ceratoacantoma e fotossensibilidade.[30] Em um estudo, ceratoacantoma e CCEs representaram 22% das lesões em pacientes com lesões cutâneas induzidas por inibidor de BRAF.[31] Vemurafenibe, um inibidor de BRAF V600E, é a base do tratamento para pacientes com melanomas que contêm essa mutação. Embora o desenvolvimento de CCE e ceratoacantoma esteja associado à terapia com vemurafenibe, essas lesões, especialmente quando

descobertas precocemente por meio de vigilância de rotina rigorosa, podem ser tratadas com uma simples excisão ou agentes tópicos, como 5-fluoruracila (5-FU), sem a necessidade de diminuir a dose ou descontinuar a terapia.[32]

pele clara

- Pessoas de pele clara apresentam o maior risco para desenvolver câncer de pele.[10] [28]
- As pessoas com pele mais escura têm mais melanina nos melanossomas, o que protege o núcleo do ceratinócito contra os danos da radiação UV.

condições cutâneas hereditárias

- Em pessoas com algumas genodermatoses, como albinismo oculocutâneo, os CCEs podem se desenvolver em áreas expostas ao sol porque não há pigmento de proteção suficiente.[40]
- Nas pessoas com xeroderma pigmentoso, as mutações induzidas pela radiação UV no ácido desoxirribonucleico (DNA) não podem ser reparadas e, como resultado, vários cânceres de pele podem se desenvolver precocemente.[41]

idade avançada

- Isso envolve uma história mais longa de exposição ao sol. Além da maior exposição cumulativa à radiação UV, os pacientes mais velhos têm menor vigilância imunológica e detecção de tumores reduzida.[42]

sexo masculino

- Estudos epidemiológicos têm mostrado uma maior incidência de ceratoses actínicas e de CCE em homens.[43]

radiação ionizante

- A radiação ionizante prévia também predispõe as pessoas ao câncer de pele, especialmente ao carcinoma basocelular. Isso tem sido observado em pacientes com história de terapia com radiação para acne ou câncer, ou em operários (como mineradores de urânio) expostos a altos níveis de radiação.
- Os estudos sobre o risco relativo de CCE em pacientes que recebem radiação ionizante têm sido conflitantes; no entanto, a incidência de CCE pode ser maior nessas pessoas, principalmente nas com pele sensível ao sol.[44]

carcinógenos

- A exposição a carcinógenos como arsênico ou alcatrão predispõe as pessoas ao desenvolvimento de CCE.
- As ceratoses arsênicas ocorrem em pessoas cronicamente expostas ao arsênico, e são menos comuns agora que historicamente.
- A exposição geralmente é feita por meio de água potável obtida em poços artesianos contaminados, mas pode ocorrer em situações ocupacionais ou terapêuticas.[45]
- Os pacientes afetados normalmente têm pápulas e nódulos queratóticos palmoplantares.
- A exposição crônica ao arsênico também está associada a uma maior incidência de CCEs cutâneos e mucosos, angiossarcoma do fígado, câncer de bexiga, carcinomas do sistema gastrointestinal superior e leucemia crônica.[46]

ceratose actínica

- A taxa de transformação de ceratoses actínicas em um CCE invasivo permanece obscura, embora as estimativas variem de 0.025% a 16% por lesão por ano.[47] No entanto, a grande maioria dos CCEs surge dentro ou perto das ceratoses actínicas.

câncer de pele prévio

- Aumenta a probabilidade de desenvolvimento de um CCE.

Fracos

papilomavírus humano

- O papilomavírus humano pode estar envolvido no desenvolvimento de câncer de pele, principalmente em pessoas imunossuprimidas.[33] [34] [35] [36] [37] [38] [39]
- No entanto, dados clínicos e experimentais sugerem que apenas a infecção viral não costuma ser suficiente para induzir a progressão maligna das células infectadas, e que alterações adicionais nas células hospedeiras talvez sejam necessárias para a formação do câncer de pele.

tabagismo

- O tabagismo pode aumentar o risco de câncer de pele, especialmente em mulheres.[48]

diuréticos tiazídicos e medicamentos cardíacos

- Diuréticos tiazídicos e medicamentos cardíacos podem predispor a um risco maior de ceratoses actínicas.[49]

tatuagens

- Ao se fazer uma tatuagem, pigmentos exógenos são inseridos na derme, para que sais metálicos e corantes orgânicos fiquem na pele permanentemente. Carcinoma de células escamosas e ceratoacantoma foram relatados em tatuagens.[50] Houve relato de CCE com origem apenas nas áreas tingidas de vermelho em uma tatuagem multicolorida, sugerindo que a tinta vermelha de tatuagem na pele pode ser um fator de risco infrequente para o desenvolvimento de CCE.[12] No entanto, o número de cânceres de pele com origem em tatuagens parece ser baixo, e ocorrências coincidentes não podem ser excluídas.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem exposição à radiação ultravioleta (UV), idade avançada, imunossupressão, pele clara, papilomavírus humano, condições cutâneas hereditárias, exposição a radiação ionizante, arsênico ou alcatrão, ceratose actínica e sexo masculino.

tumores crescentes (comum)

- Os carcinomas de células escamosas (CCEs) costumam crescer ao longo do tempo. Os ceratoacantomas, especificamente, crescem de forma rápida e podem envolver espontaneamente. Os CCEs do tipo ceratoacantoma podem não envolver e podem progredir com potencial maligno.

Outros fatores de diagnóstico

câncer de pele prévio (comum)

- O risco cumulativo de 3 anos de um carcinoma de células escamosas (CCE) subsequente a um CCE índice é de 18%.
- Há pelo menos uma incidência 10 vezes maior em comparação com a incidência dos primeiros tumores em uma população geral comparável.^[62]

sangramento (comum)

- Os tumores de CCE podem ser friáveis e sangram com facilidade.

crostas (comum)

- A extensão da hiperqueratose varia, e a retenção de camadas de queratina compactas pode resultar na formação de um corno cutâneo. Os CCEs aparecem como pápulas ou placas eritematosas que normalmente têm uma escama ou crosta hemorrágica.

evidência de dano solar à pele (comum)

- Elastose solar, sulcos cutâneos e rugas também têm mais probabilidade de estarem presentes em áreas expostas ao sol.

ferida sensível ou que coça, que não cicatriza, causada originalmente por trauma (comum)

- A úlcera de Marjolin aparece em uma área de pele anteriormente traumatizada, cronicamente inflamada ou cicatrizada.

pápulas ou placas eritematosas (comum)

- Podem se manifestar como lesões que normalmente têm uma escama ou crosta hemorrágica.

placas finas, da cor da pele ou eritematosas (comum)

- Os tumores in situ (doença de Bowen) podem se manifestar como placas finas, da cor da pele ou eritematosas.

nódulo em forma de domo (comum)

- O ceratoacantoma se manifesta como um nódulo em forma de domo, com rápido crescimento e uma cratera central preenchida com queratina.

nódulos ou placas verrucosos, exofíticos e vegetantes (comum)

- O carcinoma verrucoso se apresenta como nódulos verrucosos, exofíticos e vegetantes ou placas na pele ou na mucosa.

tumores ulcerados (incomum)

- O CCE invasivo pode se manifestar como tumores ulcerados.

linfadenopatia (incomum)

- A linfadenopatia pode estar presente com doença metastática.

dor óssea (incomum)

- A dor óssea pode estar presente com doença metastática.

hepatomegalia (incomum)

- A hepatomegalia pode estar presente com doença metastática.

sinais neurológicos (incomum)

- Os pacientes com envolvimento perineural podem apresentar sinais neurológicos.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
biópsia <ul style="list-style-type: none"> • O CCE in situ (doença de Bowen) exibe a atipia de espessura máxima que está confinada à epiderme, com uma membrana basal intacta. [Fig-4] • Os tumores invasivos se estendem além da membrana basal, penetram na derme e podem invadir estruturas mais profundas. [Fig-5] • Os ceratoacantomas aparecem como nódulos endofíticos com uma invaginação central, preenchidos com queratina. A atipia é mínima e as mitoses são raras. O infiltrado linfocítico está presente nas margens da lesão. • As úlceras de Marjolin aparecem como CCE. • O carcinoma verrucoso aparece como uma neoplasia bem diferenciada com características verrucosas como acantose, hiperkeratose e hipergranulose. • As ceratoses actínicas mostram alterações histológicas de displasia queratinocítica intraepidérmica, especialmente na camada basal. 	atipia de ceratinócitos de espessura total

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) do corpo <ul style="list-style-type: none"> • Para CCE de alto risco (isto é, lesões maiores e mais invasivas), invasão perineural ou linfadenopatia, o exame de TC pode ser solicitado para avaliar a extensão dos tumores grandes e/ou para descartar doença metastática. 	linfadenopatia e/ou nódulos viscerais sugestivos de metástases
ressonância nuclear magnética (RNM) <ul style="list-style-type: none"> • Para CCE de alto risco (isto é, lesões maiores e mais invasivas), invasão perineural ou linfadenopatia, o exame de RNM pode ser solicitado para avaliar a extensão dos tumores grandes e/ou para descartar doença metastática. 	linfadenopatia e/ou nódulos viscerais sugestivos de metástases
tomografia por emissão de pósitrons (PET) <ul style="list-style-type: none"> • Para CCE de alto risco (isto é, lesões maiores e mais invasivas), invasão perineural ou linfadenopatia, uma PET pode ser solicitada para avaliar a extensão dos tumores grandes e/ou para descartar doença metastática. 	linfadenopatia e/ou nódulos viscerais sugestivos de metástases

Exame	Resultado
Hemograma completo com diferencial <ul style="list-style-type: none"> Para CCE de alto risco (isto é, lesões maiores e mais invasivas), a detecção precoce de metástases regionais ou à distância é necessária. Secundário ao envolvimento da medula óssea. 	normal, exceto se apresentar metástases de medula óssea
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Para CCE de alto risco (isto é, lesões maiores e mais invasivas), a detecção precoce de metástases regionais ou à distância é necessária. 	normal, exceto no caso de haver metástases hepáticas presentes
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Para CCE de alto risco (isto é, lesões maiores e mais invasivas), a detecção precoce de metástases regionais ou à distância é necessária. A presença de massa sugere possíveis lesões metastáticas. 	normal, exceto se apresentar metástases

Novos exames

Exame	Resultado
tecnologias de imagem não invasivas <ul style="list-style-type: none"> Diversas tecnologias de imagem não invasivas, como ultrassonografia de alta frequência, tomografia de coerência óptica e microscopia confocal, já estão disponíveis e podem ajudar o médico no diagnóstico de câncer de pele não melanoma in vivo.[61] Embora tenham demonstrado promessas significativas, essas tecnologias não substituíram a biópsia de pele e o exame histológico como padrão de referência. 	podem ajudar no diagnóstico de CCE, mas ainda não são o padrão de referência

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Ceratose actínica	<ul style="list-style-type: none"> Aparece como placas ou pápulas escamosas vermelhas, que podem ser pruriginosas ou sensíveis. A extensão da hiperqueratose varia, e a retenção de camadas de queratina compactas pode resultar na formação de um corno cutâneo. 	<ul style="list-style-type: none"> A biópsia mostrará atipia de ceratinócitos da camada basal que não envolve a espessura máxima da epiderme.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Carcinoma basocelular	<ul style="list-style-type: none"> • Manifesta-se como pápulas ou placas peroladas com bordas arredondadas, telangiectasias e ulceração quando os tumores ficam maiores. 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia mostra ninhos de tumor com diferenciação basaloide com núcleo grande e citoplasma pequeno. A atipia significativa de ceratinócitos ou de elementos mitóticos está ausente.
Ceratose seborreica	<ul style="list-style-type: none"> • Costuma parecer "grudada" com um aspecto encerado ou escamoso com graus variados de pigmentação. 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia mostra proliferação de ceratinócitos sem atipia, normalmente com pseudocisto córneo.
Verrugas comuns	<ul style="list-style-type: none"> • Pontos vermelhos e/ou pretos podem ficar visíveis depois da decorticação, representando pontas de capilares dérmicos superficiais. 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia pode mostrar alterações citopáticas virais nas camadas espinhosa e granular superficiais (ou hiperplasia pseudoepiteliomatosa). A atipia de ceratinócitos é rara.
Prurigo nodular	<ul style="list-style-type: none"> • Um prurigo nodular ou "picker's nodule" é uma lesão benigna causada pelo ato crônico de esfregar, arranhar ou bater. 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia mostra acantose irregular da epiderme e uma camada granular espessa (ou hiperplasia pseudoepiteliomatosa). Nenhuma atipia de ceratinócitos está presente.
Melanoma amelanótico	<ul style="list-style-type: none"> • Uma lesão que tem pouca ou nenhuma cor ou que pode parecer vermelha, rosa ou branca como uma cicatriz. • Ela tem uma forma assimétrica e uma borda irregular com pigmentação clara. • Sempre considerado em um diagnóstico diferencial de uma neoplasia variável ou crescente. 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia mostra uma neoplasia melanocítica.

Critérios de diagnóstico

Classificação histopatológica^[63]

Doença de Bowen (carcinoma de células escamosas [CCE] in situ):

- Atipia de espessura máxima que está confinada à epiderme, com uma membrana basal intacta.

CCE invasivo:

- O tumor se estende além da membrana basal, penetra na derme e pode invadir estruturas mais profundas.

Classificação clinicopatológica[64]

- Bem diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Pouco diferenciado
- Subtipo de células fusiformes

Classificação de Broders[65]

- Grau 1: 75% dos ceratinócitos são bem diferenciados
- Grau 2: >50% dos ceratinócitos são bem diferenciados
- Grau 3: >25% dos ceratinócitos são bem diferenciados
- Grau 4: <25% dos ceratinócitos são bem diferenciados

Classificação do American Joint Committee on Cancer[66] [67]

- TX: Tumor primário não pode ser avaliado
- T0: Nenhuma evidência de tumor primário
- Tis: carcinoma in situ
- T1: Tumor de 2 cm na maior dimensão com <2 características de alto risco*
- T2: Tumor de 2 cm na maior dimensão com ou sem uma característica de alto risco adicional* ou qualquer tamanho com >2 características de alto risco*
- T3: Tumor com invasão da maxila, da mandíbula, da órbita ou do osso temporal
- T4: Tumor com invasão do esqueleto (axial ou apendicular) ou invasão perineural da base do crânio

*Características de alto risco incluem profundidade (>2 mm de espessura; nível de Clark >IV), invasão perineural, local (local primário na orelha, local primário no lábio não liso) e diferenciação (pouco diferenciado ou não diferenciado).

Estadiamento de tumor do Brigham and Women's Hospital para carcinoma cutâneo de células escamosas[68] [69]

- T1: 0 fatores de alto risco*
- T2a: 1 fator de alto risco*
- T2b: 2-3 fatores de alto risco*
- T3: ≥4 fatores de alto risco*
- T4: n/a

*Fatores de alto risco que contribuem para desfechos desfavoráveis incluem diâmetro tumoral ≥2 cm; histologia com pouca diferenciação; invasão do tumor além da gordura subcutânea (exceto invasão óssea, que automaticamente eleva o tumor ao estágio T3 do Brigham and Women); invasão perineural ≥0.1 mm; e localização na orelha, têmpora ou região anogenital.[68]

Embora seja necessária validação de base populacional, o estadiamento tumoral do Brigham and Women's Hospital superou os sistemas de estadiamento tumoral do American Joint Committee on Cancer (AJCC)

e do Union for International Cancer Control (UICC) para CCE cutâneo em uma análise de 1818 tumores primários diagnosticados de 2000 a 2009 no Brigham and Women's Hospital.[69]

Abordagem passo a passo do tratamento

Os métodos usados para tratar o carcinoma de células escamosas (CCE) variam dependendo do tipo, tamanho e local do tumor, história do paciente e médico responsável. O tratamento pode ser cirúrgico, localmente destrutivo (crioterapia, eletrocautério, terapia fotodinâmica) ou farmacológico.[72] Além disso, filtro solares com proteção contra raios ultravioleta (UV)-A e UV-B ou bloqueadores solares devem ser recomendados para prevenção secundária.[1][B]Evidence De modo similar, os conselhos de usar proteção física contra o sol com roupas e chapéus e de evitar o sol devem ser enfatizados.[29] [51] Deve-se ressaltar que o tratamento sistêmico, usando quimioterapia (oral, intravenosa e intra-arterial), causa respostas objetivas em CCEs cutâneos localmente avançados que não são passíveis de cura local.[73]

carcinoma de células escamosas (CCE) in situ (doença de Bowen)

A destruição local com nitrogênio líquido (crioterapia) geralmente é aplicada.[74] [75] Isso normalmente resulta na formação protelada de uma vesícula ou bolha. Em pacientes com pele mais escura, a crioterapia pode causar hipopigmentação em longo prazo.

Eletrodissecação e curetagem constituem outro método comum, mas com risco de despigmentação e cicatrização.[76] O dermatologista faz a curetagem do tumor clinicamente aparente com um instrumento redondo e pontiagudo e coagula o leito da ferida com corrente elétrica até secá-lo. A escara é curetada mais duas vezes com a subsequente eletrodissecação.

A terapia fotodinâmica é amplamente usada e é comparável a outros métodos. Por meio dela, um fotossensibilizador tópico, como o ácido 5-aminolevulínico (ALA) ou o ácido metilaminolevulínico (MAL), induz o acúmulo de protoporfirina que resulta na morte celular com a exposição à luz visível.[77] O ALA ou MAL é aplicado à área de tratamento e fica incubado por horas ou pela noite inteira. Em seguida, o local é exposto à luz azul (ALA) ou luz vermelha (MAL) durante alguns minutos. O procedimento pode ser repetido de 2 a 3 vezes, com intervalo de 4 semanas entre cada vez. Os estudos têm demonstrado que a eficácia da terapia fotodinâmica é semelhante à taxa de cura de outras terapias tradicionais, como a crioterapia e a eletrodissecação e curetagem, com desfechos cosméticos superiores.[78] A reação fotoquímica causa a morte das células com divisão ativa. O tratamento pode resultar em peeling ou na formação de crostas ou bolhas, e pode ocorrer hiperpigmentação na pele com pigmento escuro.

A quimioterapia tópica com fluoruracila (terapia de campo) visa as células anormais, fornecendo altas concentrações locais desse agente quimioterápico sem efeitos sistêmicos adversos.[79] [80] A vantagem dessa abordagem é que diversas lesões em uma área afetada são tratadas. Além disso, o tratamento pode ser realizado em casa. As lesões responsivas ficarão erosivas depois de alguns dias a semanas dependendo da concentração do medicamento e da frequência de aplicação. Depois do estágio de crostas, as erosões são novamente epitelizadas, deixando a pele citologicamente normal. Outra opção é o creme de imiquimode de uso tópico que, originalmente, foi aprovado para o tratamento de verrugas genitais.[81] É extremamente recomendado tomar medidas rigorosas para evitar o sol.

A radioterapia é uma opção para o tratamento da doença de Bowen, especialmente os casos que são considerados irremediáveis ou em pacientes que não são bons candidatos à cirurgia. Uma alta taxa de controle do tumor, com morbidade mínima e preservação dos tecidos normais, foi demonstrada na literatura.[82]

Uma análise dos tratamentos para CCE in situ mostrou que, quando foram feitas comparações entre excisão cirúrgica, curetagem, eletrocoagulação, crioterapia, 5-fluoruracila, imiquimode, radiação, terapia

fotodinâmica e lasers, nenhum dos tratamentos foi superior; deste modo, a situação específica de cada paciente individual deve ser levada em conta ao se determinar o tratamento.[83] Uma revisão e metanálise subsequente não chegou a nenhuma conclusão quanto à eficácia comparativa dos tratamentos para CCE in situ, dada a falta de dados de qualidade.[84]

Os pacientes devem ser acompanhados de perto, e os tumores que reaparecerem ou não responderem devem ser removidos.

CCE invasivo

A excisão cirúrgica convencional é usada para tumores <2 cm de diâmetro e em áreas não cosmeticamente sensíveis. Os tumores <2 cm de diâmetro, que não se estendem na gordura subcutânea, precisam de uma margem mínima de 4 mm. A taxa de cura de 5 anos com excisão padrão para o CCE primário é de 92%, embora a taxa de cura para o CCE recorrente seja de 77%.[85]

A cirurgia micrográfica de Mohs pode ser usada para tumores em áreas cosmeticamente sensíveis (por exemplo, rosto), tumores >2 cm de diâmetro e em todos os tumores recorrentes. É uma técnica pela qual o cirurgião remove a neoplasia visível e avalia os cortes de congelamento no momento da consulta do paciente. Os cortes são feitos no sentido horizontal ao longo da margem livre do espécime removido, em vez dos cortes verticais em série típicos das excisões padrão. Desenhando um mapa da excisão e avaliando a superfície inteira do espécime, o cirurgião pode identificar e remover o tumor restante. Toda área com tumor residual é removida do paciente até os cortes ficarem livres de carcinoma microscópico. Os tumores >2 cm de diâmetro que invadem a gordura subcutânea ou envolvem locais de alto risco, como o rosto, precisam de margens mínimas de 6 mm. A cirurgia de Mohs fornece a maior taxa de cura para CCE, sendo >97% para tumores primários. Além disso, ela permite a preservação ideal do tecido, pois somente as áreas adicionais que possuem tumores são removidas.[86] [87] Em 2012, a American Academy of Dermatology, o American College of Mohs Surgery, a American Society for Dermatologic Surgery Association e a American Society for Mohs Surgery publicaram critérios de uso apropriados para a cirurgia micrográfica de Mohs, que detalham indicações específicas para a realização da cirurgia de Mohs.[88]

A excisão cirúrgica convencional é usada para tumores <2 cm de diâmetro e em áreas não cosmeticamente sensíveis. Os tumores <2 cm de diâmetro, que não se estendem na gordura subcutânea, precisam de uma margem mínima de 4 mm. O encaminhamento a um rádio-oncologista para radioterapia adjuvante pode ser indicado para subtipos de tumor agressivos, tumores >2 cm de diâmetro e 4 mm de profundidade e tumores com invasão perineural detectada patologicamente.[89] [90]

Embora a cirurgia radical tenha sido, por muito tempo, o tratamento padrão para pacientes com CCE vulvar precoce, uma revisão sistemática Cochrane registrou que a excisão local radical é uma alternativa segura à vulvectomy radical para essas pacientes, e a recorrência diminui ainda mais com a dissecação do linfonodo femoral.[91]

CCE metastático

CCE de alto risco (isto é, lesões maiores e mais invasivas), invasão perineural ou metástase de linfonodos regionais exigem o encaminhamento para um oncologista.

O tratamento inclui cirurgia (excisão do tumor e dos linfonodos envolvidos), radioterapia e, frequentemente, quimioterapia.[92] [93] A cirurgia convencional pode ser usada para tumores <2 cm de

diâmetro e em áreas não cosmeticamente sensíveis, e a cirurgia de Mohs pode ser usada para tumores em áreas cosmeticamente sensíveis (por exemplo, rosto) ou tumores >2 cm de diâmetro.

A radioterapia dos grupos nodais afetados é usada periodicamente como adjuvante do tratamento cirúrgico do CCE metastático, e tem melhorado os desfechos.[92] Vários agentes quimioterápicos sistêmicos têm sido usados para tratar o CCE cutâneo metastático. Muitos protocolos atuais têm sido adaptados a partir dos protocolos utilizados para tratar CCE metastático da cabeça e pescoço. A reconstrução por cirurgia plástica facial pode ser necessária.

Estudos demonstraram a eficácia dos inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF-R) na redução dos CCEs que não podem ser removidos com cirurgia, especialmente da cabeça e pescoço.[94] [95] Demonstrou-se que o CCE expressa EGF-R, o que aponta para a eficácia dessa nova abordagem. O cetuximabe, um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino contra EGF-R, é uma opção para o CCE cutâneo recorrente, avançado ou metastático, especialmente em combinação com radioterapia.[96]

Terapia de manutenção

Os retinoides orais têm conseguido evitar a recorrência e a progressão, principalmente nos pacientes imunossuprimidos (por exemplo, pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida [AIDS], transplantados),[29] e também em pacientes com tumores agressivos de início precoce, alta exposição ao sol e pele com pigmentação clara.[97]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
carcinoma de células escamosas (CCE) in situ (doença de Bowen)		
	1a	terapias destrutivas
	1a	terapia tópica
	2a	excisão cirúrgica convencional ou cirurgia de Mohs
	2a	radioterapia
carcinoma de células escamosas (CCE) invasivo		
■ locais não esteticamente sensíveis, <2 cm de diâmetro	1a	excisão cirúrgica convencional
■ locais esteticamente sensíveis, >2 cm de diâmetro	1a	cirurgia de Mohs

Agudo (resumo)		
carcinoma de células escamosas (CCE) metastático		
■ locais não esteticamente sensíveis, <2 cm de diâmetro	1a	excisão cirúrgica convencional
	mais	radioterapia
	adjunto	quimioterapia com ou sem alfa-interferona
■ locais esteticamente sensíveis, >2 cm de diâmetro	1a	cirurgia de Mohs
	mais	radioterapia
	adjunto	quimioterapia

Em curso (resumo)		
pacientes imunocomprometidos ou alto risco de doença metastática		
	1a	retinoides orais

Opções de tratamento

Agudo

carcinoma de células escamosas
(CCE) in situ (doença de Bowen)

1a

terapias destrutivas

Opções primárias

» [crioterapia](#)

OU

» [eletrodissecação/curetagem](#)

OU

» [terapia fotodinâmica](#)

» A crioterapia (nitrogênio líquido aplicado no tumor com spray ou contato direto) resulta na formação protelada de uma vesícula ou bolha.[74] Em pacientes com pele mais escura, a crioterapia pode causar hipopigmentação em longo prazo.

» Eletrodissecação (destruição com calor/ corrente elétrica) e curetagem podem ser dolorosos e oferecem risco de despigmentação e cicatrização significativa.[76] É necessário tomar medidas rigorosas para evitar o sol.

» Para a terapia fotodinâmica, um fotossensibilizador tópico, como o ácido 5-aminolevulínico, é aplicado, e induz a alteração de protoporfirina quando exposto à luz visível.[77] O procedimento pode ser repetido 2 ou 3 vezes, com um intervalo de 4 semanas entre cada vez.

1a

terapia tópica

Opções primárias

» [fluoruracila tópica](#): (5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia por 3-6 semanas

OU

» [imiquimode de uso tópico](#): (5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia, 2-3 vezes por semana por 3-6 semanas

» A fluoruracila de uso tópico tem como alvo as células anormais, ao fornecer altas concentrações locais desse agente

Agudo

quimioterápico sem efeitos sistêmicos adversos.[79] [80]

» As lesões responsivas ficarão erosivas depois de alguns dias a semanas dependendo da concentração do medicamento e da frequência de aplicação.

» Depois do estágio de crostas, as erosões são novamente epitelizadas, deixando a pele citologicamente normal.

» Outra opção é o creme de imiquimode de uso tópico.[81]

» É extremamente recomendado tomar medidas rigorosas para evitar o sol.

2a **excisão cirúrgica convencional ou cirurgia de Mohs**

» Os pacientes devem ser acompanhados de perto, e os tumores que não responderem ou reaparecerem devem ser removidos.

» A cirurgia convencional é usada para locais não cosmeticamente sensíveis e para tumores <2 cm de diâmetro. Os tumores <2 cm de diâmetro, que não se estendem na gordura subcutânea, precisam de uma margem mínima de 4 mm.

» A cirurgia micrográfica de Mohs é usada para tumores em áreas cosmeticamente sensíveis (por exemplo, rosto), tumores >2 cm de diâmetro e em todos os tumores recorrentes. Os tumores >2 cm de diâmetro que invadem a gordura subcutânea ou envolvem locais de alto risco, como o rosto, precisam de margens mínimas de 6 mm.

» Em 2012, a American Academy of Dermatology, o American College of Mohs Surgery, a American Society for Dermatologic Surgery Association e a American Society for Mohs Surgery publicaram critérios de uso apropriados para a cirurgia micrográfica de Mohs, que detalham indicações específicas para a realização da cirurgia de Mohs.[88]

2a **radioterapia**

» A radioterapia é uma opção para o tratamento da doença de Bowen, especialmente os casos que são considerados irresssecáveis ou em pacientes que não são bons candidatos à cirurgia. Uma alta taxa de controle do tumor, com morbidade mínima e preservação

Agudo

dos tecidos normais, foi demonstrada na literatura.[82]

carcinoma de células escamosas (CCE) invasivo

- locais não esteticamente sensíveis, <2 cm de diâmetro

1a

excisão cirúrgica convencional

» A cirurgia convencional é usada para locais não cosmeticamente sensíveis e para tumores <2 cm de diâmetro. Os tumores <2 cm de diâmetro, que não se estendem na gordura subcutânea, precisam de uma margem mínima de 4 mm.

- locais esteticamente sensíveis, >2 cm de diâmetro

1a

cirurgia de Mohs

» Os pacientes devem ser acompanhados de perto, e os tumores que não responderem ou reaparecerem devem ser removidos.

» A cirurgia micrográfica de Mohs é usada para tumores em áreas cosmeticamente sensíveis (por exemplo, rosto), tumores >2 cm de diâmetro e em todos os tumores recorrentes. Os tumores >2 cm de diâmetro que invadem a gordura subcutânea ou envolvem locais de alto risco, como o rosto, precisam de margens mínimas de 6 mm.

» Em 2012, a American Academy of Dermatology, o American College of Mohs Surgery, a American Society for Dermatologic Surgery Association e a American Society for Mohs Surgery publicaram critérios de uso apropriados para a cirurgia micrográfica de Mohs, que detalham indicações específicas para a realização da cirurgia de Mohs.[88]

carcinoma de células escamosas (CCE) metastático

- locais não esteticamente sensíveis, <2 cm de diâmetro

1a

excisão cirúrgica convencional

» O tratamento inclui cirurgia (excisão do tumor e dos linfonodos envolvidos), radioterapia e, frequentemente, quimioterapia.[92] [93]

» A cirurgia convencional é usada para locais não cosmeticamente sensíveis e para tumores <2 cm de diâmetro. Os tumores <2 cm de diâmetro, que não se estendem na gordura subcutânea, precisam de uma margem mínima de 4 mm.

» A reconstrução por cirurgia plástica facial também pode ser necessária.

Agudo

		mais	radioterapia
			» A radioterapia dos grupos nodais afetados é usada periodicamente como adjuvante do tratamento cirúrgico do CCE metastático, e tem melhorado os desfechos.[92]
		adjunto	quimioterapia com ou sem alfa interferona
			Opções primárias
			» capecitabina
			-e-
			» alfa interferona 2b
			OU
			» capecitabina
			» Vários agentes quimioterápicos sistêmicos têm sido usados para tratar o CCE cutâneo metastático.
			» Muitos protocolos atuais têm sido adaptados a partir dos protocolos utilizados para tratar CCE metastático da cabeça e pescoço.
			» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.
■ locais esteticamente sensíveis, >2 cm de diâmetro	1a	cirurgia de Mohs	» O tratamento inclui cirurgia (excisão do tumor e dos linfonodos envolvidos), radioterapia e, frequentemente, quimioterapia.[92] [93]
			» A cirurgia micrográfica de Mohs é usada para tumores em áreas cosmeticamente sensíveis (por exemplo, rosto), tumores >2 cm de diâmetro e em todos os tumores recorrentes. Os tumores >2 cm de diâmetro que invadem a gordura subcutânea ou envolvem locais de alto risco, como o rosto, precisam de margens mínimas de 6 mm.
			» A reconstrução por cirurgia plástica facial também pode ser necessária.
			» Em 2012, a American Academy of Dermatology, o American College of Mohs Surgery, a American Society for Dermatologic Surgery Association e a American Society for Mohs Surgery publicaram critérios de uso apropriados para a cirurgia micrográfica de Mohs, que detalham indicações específicas para a realização da cirurgia de Mohs.[88]
		mais	radioterapia

Agudo

adjunto

» A radioterapia dos grupos nodais afetados é usada periodicamente como adjuvante do tratamento cirúrgico do CCE metastático, e tem melhorado os desfechos.[92]

quimioterapia

Opções primárias

» [capecitabina](#)

-e-

» [alfainterferona 2b](#)

OU

» [capecitabina](#)

» Vários agentes quimioterápicos sistêmicos têm sido usados para tratar o CCE cutâneo metastático.

» Muitos protocolos atuais têm sido adaptados a partir dos protocolos utilizados para tratar CCE metastático da cabeça e pescoço.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Em curso

pacientes imunocomprometidos ou alto risco de doença metastática

1a

retinoides orais

Opções primárias

» [acitretina](#): 25-50 mg por via oral uma vez ao dia por 9-12 meses

OU

» [isotretinoína](#): 0.5 a 1 mg/kg/dia por via oral por 9-12 meses

» Os retinoides orais têm conseguido evitar a recorrência e a progressão, principalmente nos pacientes imunossuprimidos (por exemplo, pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida [AIDS], transplantados),[29] e também em pacientes com tumores agressivos de início precoce de alto risco (por exemplo, grandes e invasivos), alta exposição ao sol e pele com pigmentação clara.[97]

Novidades

Cemiplimabe

O cemiplimabe é um anticorpo monoclonal humano que tem como alvo a proteína 1 de morte celular programada (PD-1). Está sendo investigado para o tratamento de cânceres, incluindo o carcinoma de células escamosas localmente avançado e metastático, e recebeu a designação "fast track" da Food and Drug Administration dos EUA. Os resultados dos estudos de Fase 1 e 2 mostraram que induz uma resposta imune em cerca de metade dos pacientes tratados com carcinoma de células escamosas avançado, com eventos adversos semelhantes aos observados com outros inibidores de PD-1.[98]

Vorinostate

O vorinostate está sendo pesquisado como uma nova intervenção terapêutica baseada em mecanismo para carcinoma de células escamosas (CCE), principalmente em pacientes que realizaram transplante de órgão. É um potente inibidor de histona desacetilase (HDAC), que demonstrou reduzir o crescimento do tumor de xenoinxerto humano em camundongos extremamente imunossuprimidos, induzindo a apoptose e bloqueando as principais vias de sinalização pró-carcinogênicas.[99]

Nicotinamida

Em um estudo randomizado e controlado de fase 3 em pacientes de alto risco, a quimioprevenção utilizando nicotinamida oral resultou em uma redução de cânceres de pele não melanoma novos (CBC e CCE) em aproximadamente 23%.[100]

Recomendações

Monitoramento

Embora não existam boas diretrizes baseadas em evidências para o rastreamento periódico, os médicos mais experientes recomendam a realização de um exame de pele a cada 3 a 6 meses depois de um diagnóstico de carcinoma de células escamosas (CCE). O médico deve observar a história de novos crescimentos ou feridas que não cicatrizam, e observará lesões suspeitas, fazendo biópsia conforme necessário.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser orientados sobre medidas de segurança com relação ao sol. Embora, na maioria dos casos, os danos solares já tenham ocorrido, evitar novos danos pode reduzir a incidência de tumor. A detecção precoce e o tratamento são a melhor prevenção de novas complicações. O autoexame da pele pode permitir que os pacientes chamem a atenção de um profissional da saúde para lesões malignas.^[103] O paciente deve ter conhecimento dos sinais e sintomas de alerta de malignidade cutânea. [\[Mayo Clinic: squamous cell carcinoma of the skin\]](#) [\[UCSF Medical Center: basal cell and squamous cell carcinoma\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
cicatrização	longo prazo	alta
<p>Após a excisão do tumor e o reparo do defeito, o resultado final deixará uma cicatriz.</p> <p>Os cirurgiões que realizam o procedimento de Mohs são treinados em técnicas reconstrutivas para proporcionar o desfecho estético ideal, escondendo cicatrizes sempre que possível.</p>		
deformidades	variável	média
<p>Pode ocorrer deformidade, primeiramente devido à destruição local pelo tumor propriamente dito ou, de forma secundária, como consequência da intervenção cirúrgica.</p> <p>Normalmente, o carcinoma de células escamosas (CCE) ocorre em áreas cosmeticamente sensíveis, como o rosto.</p> <p>A detecção precoce dos tumores menores resulta em menos deformidade, e os cirurgiões que realizam o procedimento de Mohs são treinados em técnicas reconstrutivas para proporcionar o desfecho estético ideal.</p>		

Prognóstico

O risco cumulativo de 3 anos de um carcinoma de células escamosas (CCE) subsequente a um CCE índice é de 18%. Isso equivale a um aumento de 10 vezes na incidência em comparação com a incidência dos primeiros tumores em uma população geral comparável.^[62] O prognóstico depende da profundidade da invasão do tumor, do padrão histológico e do estado imunológico do paciente.

Metástase

Geralmente, o potencial metastático do CCE é baixo, 3%.^[101] No entanto, o aumento da profundidade de invasão do CCE e do tamanho está fortemente associado à recorrência local, metástase e morte. As metástases são mais comuns em tumores da orelha (10%) ou do lábio (30%), do couro cabeludo e dos membros, e especialmente em pacientes que receberam terapia imunossupressora. Para quem tem doença metastática, o prognóstico em longo prazo é extremamente desfavorável.^[102] As taxas de sobrevivência de dez anos são <20% para pacientes com envolvimento de linfonodos regionais e <10% para pacientes com metástases à distância.

Recorrência

As lesões <2 cm de diâmetro têm menos da metade da taxa de recorrência local após a excisão em comparação com as lesões >2 cm (7% contra 17%), e menos de um terço da taxa de metástase (7% contra 46%).

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin

Publicado por: European Dermatology Forum

Última publicação em:
2015

Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease)

Publicado por: British Association of Dermatologists

Última publicação em:
2014

Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2014

Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions

Publicado por: French Dermatology Recommendations Association

Última publicação em:
2011

Multi-professional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma

Publicado por: British Association of Dermatologists

Última publicação em:
2009

Oceania

Suspected cancer in primary care

Publicado por: New Zealand Guidelines Group

Última publicação em:
2009

Diretrizes de tratamento

Europa

Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin

Publicado por: European Dermatology Forum

Última publicação em:
2015

Europa

Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease)

Publicado por: British Association of Dermatologists

Última publicação em:
2014

Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2014

Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2014

Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions

Publicado por: French Dermatology Recommendations Association

Última publicação em:
2011

Improving outcomes for people with skin tumours including melanoma

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2010

Multi-professional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma

Publicado por: British Association of Dermatologists

Última publicação em:
2009

Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients

Publicado por: Swiss Society for Dermatology and Venerology Working Group for Organ Transplantation; Swiss Society of Nephrology; Swiss Society of Transplantation

Última publicação em:
2009

Guidelines for topical photodynamic therapy: update

Publicado por: British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee; British Photodermatology Group

Última publicação em:
2008

Photodynamic therapy for non-melanoma skin tumours (including premalignant and primary non-metastatic skin lesions)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2006

América do Norte

AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery

Publicado por: American Academy of Dermatology; American College of Mohs Surgery; American Society for Dermatologic Surgery Association; American Society for Mohs Surgery

Última publicação em: 2012

Oceania

Suspected cancer in primary care: guidelines for investigation, referral and reducing ethnic disparities

Publicado por: New Zealand Guidelines Group

Última publicação em: 2009

Recursos online

1. [NIH: skin cancer treatment PDQ - health professional version](#) (*external link*)
2. [Mayo Clinic: squamous cell carcinoma of the skin](#) (*external link*)
3. [UCSF Medical Center: basal cell and squamous cell carcinoma](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Taxas de incidência de CCE: existem evidências de qualidade moderada de que o uso diário de protetor solar é mais eficaz na redução da incidência de carcinoma de células escamosas e do risco de novas ceratoses solares em comparação com o uso arbitrário ou o placebo.[\[53\]](#) [\[54\]](#) [\[55\]](#) [\[56\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Lin JS, Eder M, Weinmann S. Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011 Feb 1;154(3):190-201. [Resumo](#)
- Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinoma of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999 Aug 28;354(9180):723-9. [Resumo](#)
- Barr RJ. Classification of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 1991 Aug;18(4):225-6. [Resumo](#)
- Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, et al. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 1;32(4):327-34. [Resumo](#)
- Motley RJ, Preston PW, Lawrence CM; British Association of Dermatologists. Multi-professional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, et al; Ad Hoc Task Force. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *Dermatol Surg.* 2012 Oct;38(10):1582-603. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Weimar VM, Ceilley RI, Goeken JA. Aggressive biologic behavior of basal- and squamous-cell cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia or chronic lymphocytic lymphoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1979 Aug;5(8):609-14. [Resumo](#)
2. Schwartz RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Jan;30(1):1-19; quiz 20-2. [Resumo](#)
3. Walder BK, Robertson MR, Jeremy D. Skin cancer and immunosuppression. *Lancet.* 1971 Dec 11;2(7737):1282-3. [Resumo](#)
4. Phillips TJ, Salman SM, Bhawan J, et al. Burn scar carcinoma. Diagnosis and management. *Dermatol Surg.* 1998 May;24(5):561-5. [Resumo](#)
5. Sánchez G, Nova J, Rodriguez-Hernandez AE, et al. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 25;(7):CD011161. [Resumo](#)
6. Vitaliano PP, Urbach F. The relative importance of risk factors in nonmelanoma carcinoma. *Arch Dermatol.* 1980 Apr;116(4):454-6. [Resumo](#)

7. Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, et al. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). J Am Acad Dermatol. 1992 Mar;26(3 Pt 2):467-84. [Resumo](#)
8. Buettner PG, Raasch BA. Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. Int J Cancer. 1998 Nov 23;78(5):587-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the US population, 2012. JAMA Dermatol. 2015 Oct;151(10):1081-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Gloster HM Jr, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. Dermatol Surg. 1996 Mar;22(3):217-26. [Resumo](#)
11. Kinlen LJ, Sheil AG, Peto J, et al. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. Br Med J. 1979 Dec 8;2(6203):1461-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Paprottka FJ, Bontikous S, Lohmeyer JA, et al. Squamous-cell carcinoma arises in red parts of multicolored tattoo within months. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2014 Apr 7;2(3):e114. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Kripke ML. Immunological effects of ultraviolet radiation. J Dermatol. 1991 Aug;18(8):429-33. [Resumo](#)
14. de Gruijl FR, van Kranen HJ, Mullenders LH. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. J Photochem Photobiol B. 2001 Oct;63(1-3):19-27. [Resumo](#)
15. Liang SB, Ohtsuki Y, Furihata M, et al. Sun-exposure- and aging-dependent p53 protein accumulation results in growth advantage for tumour cells in carcinogenesis of nonmelanocytic skin cancer. Virchows Arch. 1999 Mar;434(3):193-9. [Resumo](#)
16. Ming M, Feng L, Shea CR, et al. PTEN positively regulates UVB-induced DNA damage repair. Cancer Res. 2011 Aug 1;71(15):5287-95. [Resumo](#)
17. Ming M, Han W, Maddox J, et al. UVB-induced ERK/AKT-dependent PTEN suppression promotes survival of epidermal keratinocytes. Oncogene. 2010 Jan 28;29(4):492-502. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Tsai KY, Tsao H. The genetics of skin cancer. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2004 Nov 15;131C(1):82-92. [Resumo](#)
19. Han W, Ming M, He TC, et al. Immunosuppressive cyclosporin A activates AKT in keratinocytes through PTEN suppression: implications in skin carcinogenesis. J Biol Chem. 2010 Apr 9;285(15):11369-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Han W, Soltani K, Ming M, et al. Deregulation of XPC and CypA by cyclosporin A: an immunosuppression-independent mechanism of skin carcinogenesis. Cancer Prev Res (Phila). 2012 Sep;5(9):1155-62. [Resumo](#)

21. Kanitz A, Imig J, Dziunycz PJ, et al. The expression levels of microRNA-361-5p and its target VEGFA are inversely correlated in human cutaneous squamous cell carcinoma. PLoS One. 2012;7(11):e49568. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Hu SC, Yu HS, Yen FL, et al. CXCR7 expression correlates with tumor depth in cutaneous squamous cell carcinoma skin lesions and promotes tumor cell survival through ERK activation. Exp Dermatol. 2014 Dec;23(12):902-8. [Resumo](#)
23. Dong F, Wang Y, Li L, et al. CD109 expression is increased in cutaneous squamous cell carcinoma. J Dermatol. 2014 Oct;41(10):947-9. [Resumo](#)
24. Lee CS, Bhaduri A, Mah A, et al. Recurrent point mutations in the kinetochore gene KNSTRN in cutaneous squamous cell carcinoma. Nat Genet. 2014 Oct;46(10):1060-2. [Resumo](#)
25. Fears TR, Scotto J. Estimating increases in skin cancer morbidity due to increases in ultraviolet radiation exposure. Cancer Invest. 1983;1(2):119-26. [Resumo](#)
26. Rundel RD. Promotional effects of ultraviolet radiation on human basal and squamous cell carcinoma. Photochem Photobiol. 1983 Nov;38(5):569-75. [Resumo](#)
27. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. AIDS. 2006 Aug 1;20(12):1645-54. [Resumo](#)
28. Glover MT, Deeks JJ, Raftery MJ, et al. Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. Lancet. 1997 Feb 8;349(9049):398. [Resumo](#)
29. Hofbauer GF, Anliker M, Arnold A, et al. Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients. Swiss Med Wkly. 2009 Jul 25;139(29-30):407-15. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Mattei PL, Alora-Palli MB, Kraft S, et al. Cutaneous effects of BRAF inhibitor therapy: a case series. Ann Oncol. 2013 Feb;24(2):530-7. [Resumo](#)
31. Belum VR, Rosen AC, Jaimes N, et al. Clinico-morphological features of BRAF inhibition-induced proliferative skin lesions in cancer patients. Cancer. 2015 Jan 1;121(1):60-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Sinha R, Larkin J, Fearfield L. Clinical resolution of vemurafenib-induced squamous cell carcinoma with topical 5-fluorouracil. Br J Dermatol. 2015 Apr;172(4):1135-6. [Resumo](#)
33. Jackson S, Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. Oncogene. 2000 Jan 27;19(4):592-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Bouwes Bavinck JN, Feltkamp M, Struijk L, et al. Human papillomavirus infection and skin cancer risk in organ transplant recipients. J Invest Dermatol Symp Proc. 2001 Dec;6(3):207-11. [Resumo](#)
35. Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D, et al. Human papillomavirus infections in nonmelanoma skin cancers from renal transplant recipients and nonimmunosuppressed patients. J Natl Cancer Inst. 1996 Jun 19;88(12):802-11. [Resumo](#)

36. Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol.* 2000 Jul;61(3):289-97. [Resumo](#)
37. Meyer T, Arndt R, Christophers E, et al. Importance of human papillomaviruses for the development of skin cancer. *Cancer Detect Prev.* 2001;25(6):533-47. [Resumo](#)
38. de Villiers EM, Lavergne D, McLaren K, et al. Prevailing papillomavirus types in non-melanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipients. *Int J Cancer.* 1997 Nov 4;73(3):356-61. [Resumo](#)
39. Viac J, Chardonnet Y, Chignol MC, et al. Papilloma viruses, warts, carcinoma and Langerhans cells. *In Vivo.* 1993 May-Jun;7(3):207-12. [Resumo](#)
40. Keeler CE. Albinism, xeroderma pigmentosum, and skin cancer. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1963;10:349-59.
41. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum: cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol.* 1987 Feb;123(2):241-50. [Resumo](#)
42. Yarbrow JW, Page DL, Fielding LP, et al. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer.* 1999 Dec 1;86(11):2436-46. [Resumo](#)
43. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol.* 1994 May;30(5 Pt 1):774-8. [Resumo](#)
44. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, et al; The New Hampshire Skin Cancer Study Group. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2000 Aug;136(8):1007-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Wagner SL, Maliner JS, Morton WE, et al. Skin cancer and arsenical intoxication from well water. *Arch Dermatol.* 1979 Oct;115(10):1205-7. [Resumo](#)
46. Wong ST, Chan HL, Teo SK. The spectrum of cutaneous and internal malignancies in chronic arsenic toxicity. *Singapore Med J.* 1998 Apr;39(4):171-3. [Resumo](#)
47. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Jan;42(1 Pt 2):23-4. [Resumo](#)
48. Song F, Qureshi AA, Gao X, et al. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2012 Dec;41(6):1694-705. [Resumo](#)
49. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, et al; EPIDERM Group. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2012 Aug;167 Suppl 2:36-42. [Resumo](#)
50. Kluger N, Koljonen V. Tattoos, inks, and cancer. *Lancet Oncol.* 2012 Apr;13(4):e161-8. [Resumo](#)
51. Farmer KC, Naylor MF. Sun exposure, sunscreens, and skin cancer prevention: a year-round concern. *Ann Pharmacother.* 1996 Jun;30(6):662-73. [Resumo](#)

52. Gordon LG, Scuffham PA, van der Pols JC, et al. Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J Invest Dermatol.* 2009 Dec;129(12):2766-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Lin JS, Eder M, Weinmann S. Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011 Feb 1;154(3):190-201. [Resumo](#)
54. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinoma of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999 Aug 28;354(9180):723-9. [Resumo](#)
55. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med.* 1993 Oct 14;329(16):1147-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Darlington S, Williams G, Neale R, et al. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol.* 2003 Apr;139(4):451-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Hirst NG, Gordon LG, Scuffham PA, et al. Lifetime cost-effectiveness of skin cancer prevention through promotion of daily sunscreen use. *Value Health.* 2012 Mar-Apr;15(2):261-8. [Resumo](#)
58. Elmets CA, Viner JL, Pentland AP, et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Dec 15;102(24):1835-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Weinstock MA, Bingham SF, Digiovanna JJ, et al; Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial Group. Tretinoin and the prevention of keratinocyte carcinoma (Basal and squamous cell carcinoma of the skin): a veterans affairs randomized chemoprevention trial. *J Invest Dermatol.* 2012 Jun;132(6):1583-90. [Resumo](#)
60. Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT for diagnosing inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis of the literature. *Clin Nucl Med.* 2012 May;37(5):436-41. [Resumo](#)
61. Mogensen M, Jemec GB. Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies. *Dermatol Surg.* 2007 Oct;33(10):1158-74. [Resumo](#)
62. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2000 Dec;136(12):1524-30. [Resumo](#)
63. Barr RJ. Classification of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 1991 Aug;18(4):225-6. [Resumo](#)
64. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol.* 2006 Mar;33(3):191-206. [Resumo](#)

65. Broders AC. Squamous-cell epithelioma of the skin: a study of 256 cases. *Ann Surg.* 1921 Feb;73(2):141-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Farasat S, Yu SS, Neel VA, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jun;64(6):1051-9. [Resumo](#)
67. Warner CL, Cockerell CJ. The new seventh edition American Joint Committee on Cancer staging of cutaneous non-melanoma skin cancer: a critical review. *Am J Clin Dermatol.* 2011 Jun 1;12(3):147-54. [Resumo](#)
68. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013 May;149(5):541-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, et al. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 1;32(4):327-34. [Resumo](#)
70. US Preventive Services Task Force. Screening for skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2016 Jul 26;316(4):429-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. New Zealand Ministry of Health. Suspected cancer in primary care: guidelines for investigation, referral and reducing ethnic disparities. Sep 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
72. Motley RJ, Preston PW, Lawrence CM; British Association of Dermatologists. Multi-professional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
73. Behshad R, Garcia-Zuazaga J, Bordeaux JS. Systemic treatment of locally advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Br J Dermatol.* 2011 Dec;165(6):1169-77. [Resumo](#)
74. Feldman SR, Fleischer AB Jr, Williford PM, et al. Destructive procedures are the standard of care for treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Jan;40(1):43-7. [Resumo](#)
75. Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Jun;24(6 Pt 1):1002-4. [Resumo](#)
76. Williamson GS, Jackson R. Treatment of squamous cell carcinoma of the skin by electrodesiccation and curettage. *Can Med Assoc J.* 1964 Feb 8;90:408-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Morton CA, Brown SB, Collins S, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol.* 2002 Apr;146(4):552-67. [Resumo](#)
78. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol.* 2008 Dec;159(6):1245-66. [Resumo](#)

79. Goette DK. Topical chemotherapy with 5-fluorouracil. A review. *J Am Acad Dermatol*. 1981 Jun;4(6):633-49. [Resumo](#)
80. Kaur RR, Alikhan A, Maibach HI. Comparison of topical 5-fluorouracil formulations in actinic keratosis treatment. *J Dermatolog Treat*. 2010 Sep;21(5):267-71. [Resumo](#)
81. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2009 Dec;145(12):1431-8. [Resumo](#)
82. Zygogianni A, Kouvaris J, Tolia M, et al. The potential role of radiation therapy in Bowen's disease: a review of the current literature. *Rev Recent Clin Trials*. 2012 Feb;7(1):42-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Shimizu I, Cruz A, Chang KH, et al. Treatment of squamous cell carcinoma in situ: a review. *Dermatol Surg*. 2011 Oct;37(10):1394-411. [Resumo](#)
84. Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, et al. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 24;(6):CD007281. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Aug;27(2 Pt 1):241-8. [Resumo](#)
86. Lambert DR, Siegle RJ. Skin cancer: a review with consideration of treatment options including Mohs micrographic surgery. *Ohio Med*. 1990 Oct;86(10):745-7. [Resumo](#)
87. Robinson JK. Mohs micrographic surgery. *Clin Plast Surg*. 1993 Jan;20(1):149-56. [Resumo](#)
88. Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, et al; Ad Hoc Task Force. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *Dermatol Surg*. 2012 Oct;38(10):1582-603. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, et al. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg*. 2009 Apr;35(4):574-85. [Resumo](#)
90. Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer*. 2007 Mar 15;109(6):1053-9. [Resumo](#)
91. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD002036. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Veness MJ. Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas Radiol*. 2005 Oct;49(5):365-76. [Resumo](#)
93. Martinez JC, Otley CC, Okuno SH, et al. Chemotherapy in the management of advanced cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: theoretical and practical considerations. *Dermatol Surg*. 2004 Apr;30(4 Pt 2):679-86. [Resumo](#)

94. Young NR, Liu J, Pierce C, et al. Molecular phenotype predicts sensitivity of squamous cell carcinoma of the head and neck to epidermal growth factor receptor inhibition. *Mol Oncol*. 2013 Jun;7(3):359-68. [Resumo](#)
95. Markovic A, Chung CH. Current role of EGF receptor monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors in the management of head and neck squamous cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012 Sep;12(9):1149-59. [Resumo](#)
96. Wollina U. Cetuximab in non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Jul;12(7):949-56. [Resumo](#)
97. Niles RM. Recent advances in the use of vitamin A (retinoids) in the prevention and treatment of cancer. *Nutrition*. 2000 Nov-Dec;16(11-12):1084-9. [Resumo](#)
98. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 26;379(4):341-51. [Resumo](#)
99. Kurundkar D, Srivastava RK, Chaudhary SC, et al. Vorinostat, an HDAC inhibitor attenuates epidermoid squamous cell carcinoma growth by dampening mTOR signaling pathway in a human xenograft murine model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013 Jan 15;266(2):233-44. [Resumo](#)
100. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1618-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Jun;26(6):976-90. [Resumo](#)
102. Epstein E, Epstein NN, Bragg K, et al. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1968 Mar;97(3):245-51. [Resumo](#)
103. Jones TP, Boiko PE, Piepkorn MW. Skin biopsy indications in primary care practice: a population-based study. *J Am Board Fam Pract*. 1996 Nov-Dec;9(6):397-404. [Resumo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: Carcinoma de células escamosas no dorso da mão com evidência de danos solares extensivos

Do acervo particular de Dr. Nwaneshiudu e Dr. Soltani



Figura 2: Carcinoma de células escamosas in situ na ponte nasal

Do acervo particular de Dr. Nwaneshiudu e Dr. Soltani

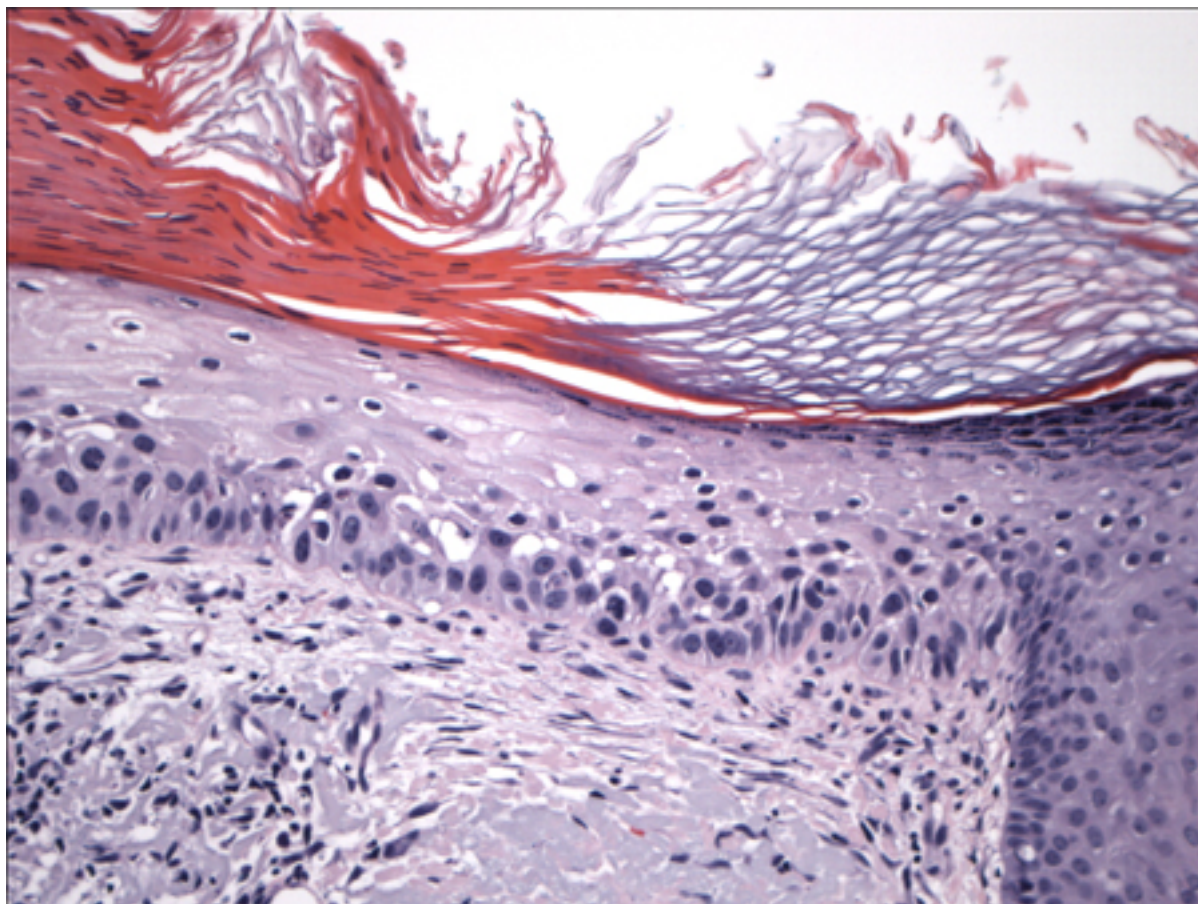


Figura 3: Biópsia mostrando a histologia de uma ceratose actínica com atipia de ceratinócitos limitada à camada basal

Do acervo particular de Dr. Nwaneshiudu e Dr. Soltani

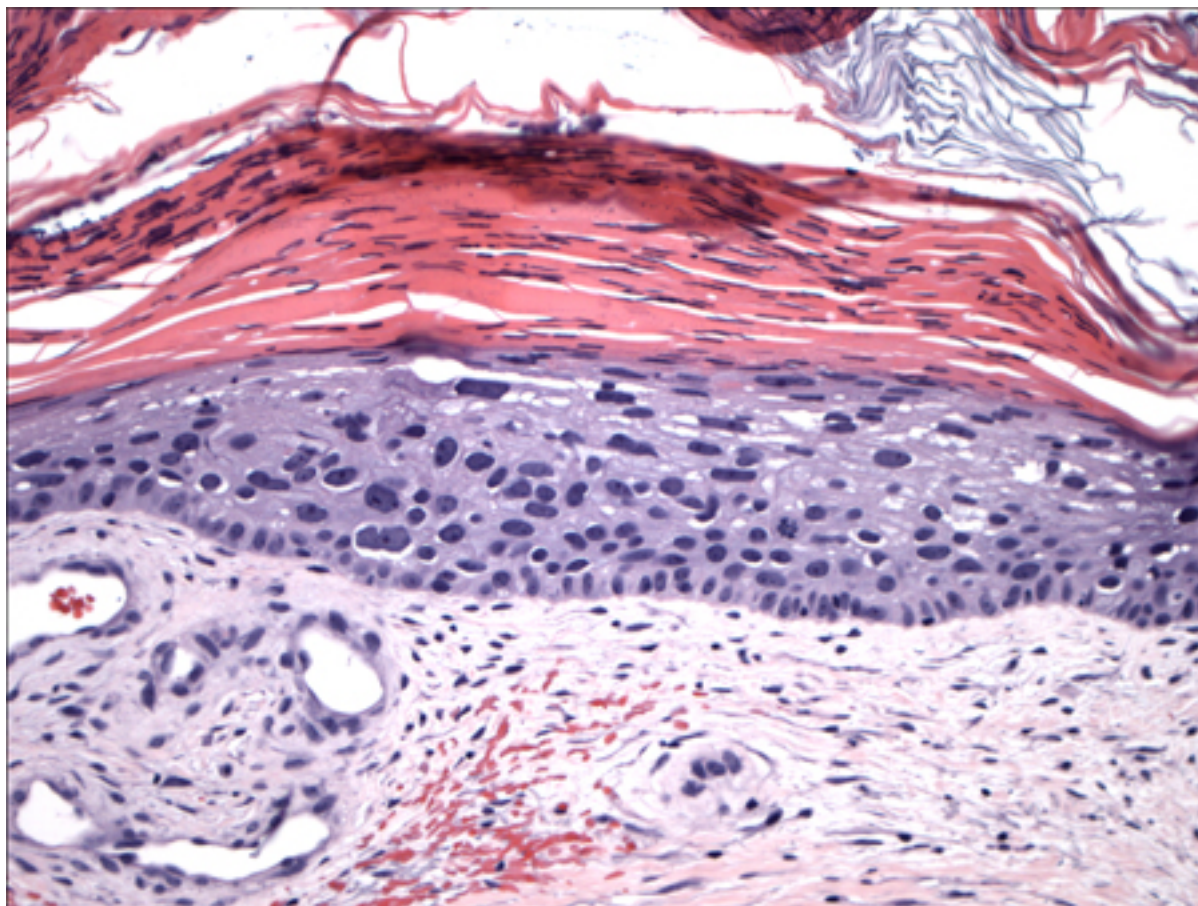


Figura 4: Biópsia mostrando a histologia característica de um carcinoma de células escamosas (CCE) in situ com atipia de ceratinócitos de espessura máxima

Do acervo particular de Dr. Nwaneshiudu e Dr. Soltani

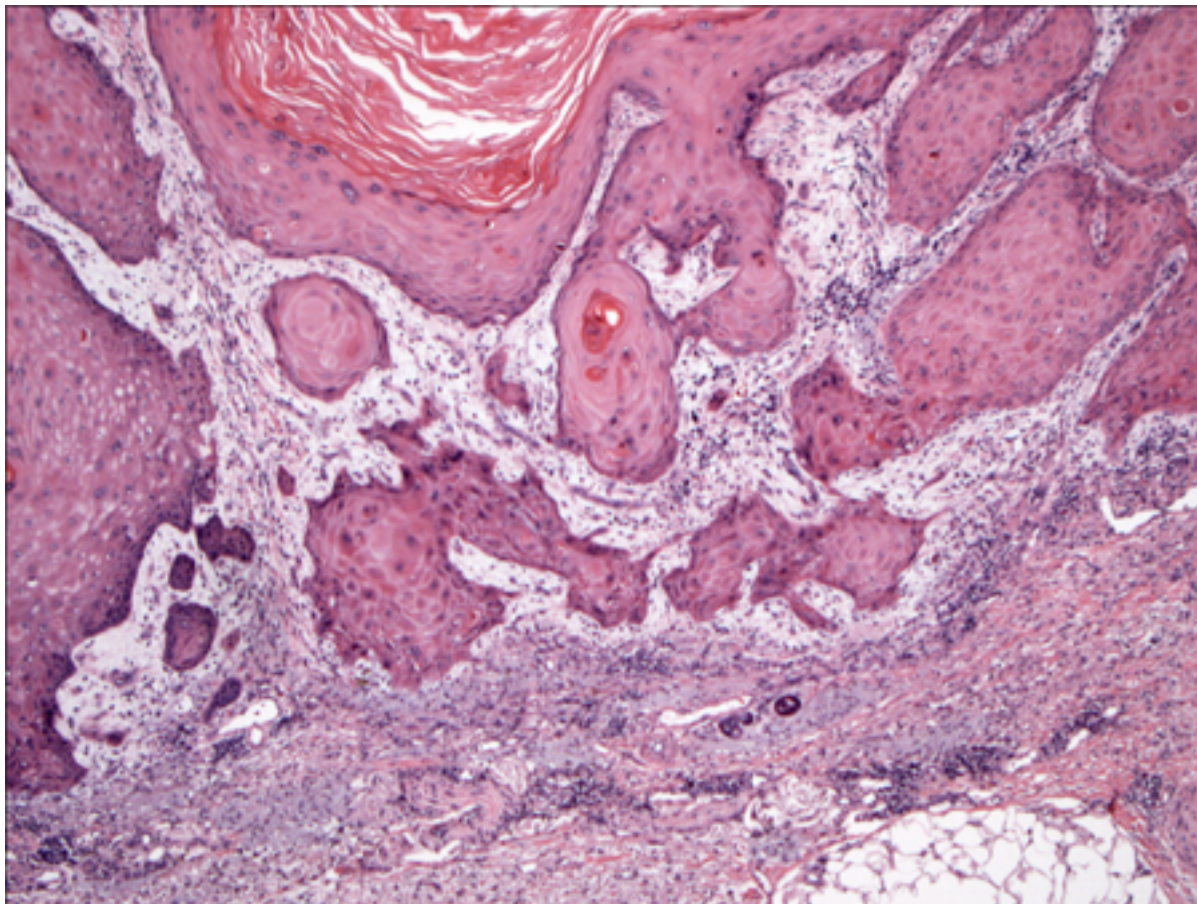


Figura 5: Histologia da biópsia mostrando carcinoma de células escamosas (CCE) invasivo com atipia de ceratinócitos envolvendo todas as camadas da epiderme e ilhas brotando na derme

Do acervo particular de Dr. Nwaneshiudu e Dr. Soltani

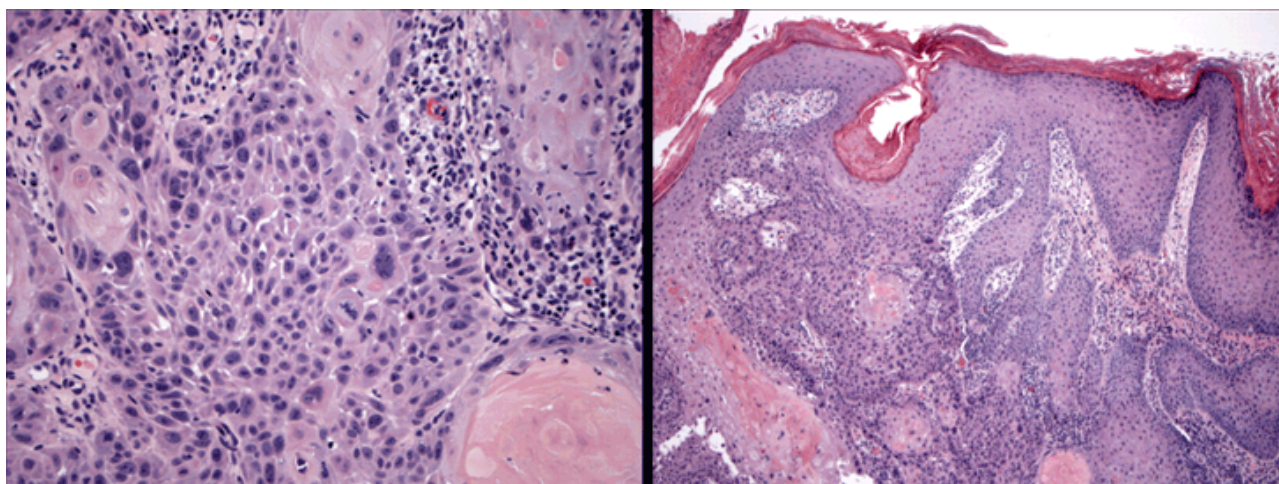


Figura 6: Biópsia mostrando a histologia característica de um carcinoma de células escamosas (CCE) invasivo com atipia de ceratinócitos envolvendo todas as camadas da epiderme e ilhas brotando na derme. A ampliação maior (esquerda) destaca a atipia celular

Do acervo particular de Dr. Nwaneshiudu e Dr. Soltani

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Aug 22, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Keyoumars Soltani, MD

Professor

Department of Medicine, Director of Immunopathology, Laboratory Section of Dermatology, The University of Chicago, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: KS declares that he has no competing interests.

Adaobi I. Nwaneshiudu, MD, PhD, FAAD

Assistant Professor

Department of Dermatology, Department of Pathology, Director of Dermatopathology, Director of Women's Health/Ethnic Skin, Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: AIN declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Prof K. Soltani and Dr A. I. Nwaneshiudu would like to gratefully acknowledge Dr Carlos Paz and Dr Jessica M. Sheehan, the previous co-contributors to this monograph. CP and JMS declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Nanette Silverberg, MD

Clinical Professor of Dermatology

Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York City, NY

DIVULGAÇÕES: NS declares that she has no competing interests.

Iris Aronson, MD

Associate Head

Associate Professor, Department of Dermatology, University of Illinois, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: IA declares that she has no competing interests.

Keyvan Nouri, MD

Professor of Dermatology & Otolaryngology

Director of Mohs, Dermatologic & Laser Surgery, Director of Surgical Training, Department of Dermatology & Cutaneous Surgery, University of Miami, Miami, FL

DIVULGAÇÕES: KN declares that he has no competing interests.

Jane McGregor, MA, MB, BChir, MRCP, MD

Senior Lecturer and Honorary Consultant Dermatologist (Barts and the London NHS Trust)

Institute of Cellular and Molecular Science, London, UK

DIVULGAÇÕES: JMG declares that she has no competing interests.