

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FELIPE BOCHNIA CERCI

MARGENS CIRÚRGICAS NECESSÁRIAS PARA REMOVER CARCINOMAS
BASOCELULARES PRIMÁRIOS DE CABEÇA E PESCOÇO: ESTUDO DE 1128
TUMORES TRATADOS COM CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

CURITIBA

2024

FELIPE BOCHNIA CERCI

MARGENS CIRÚRGICAS NECESSÁRIAS PARA REMOVER CARCINOMAS
BASOCELULARES PRIMÁRIOS DE CABEÇA E PESCOÇO: ESTUDO DE 1128
TUMORES TRATADOS COM CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Medicina Interna e Ciências da Saúde para
defesa no programa de Doutorado, Setor de
Ciências da Saúde, Universidade Federal do
Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Betina Werner

CURITIBA
2024

C412 Cerci, Felipe Bochnia

Margens cirúrgicas necessárias para remover carcinomas basocelulares primários de cabeça e pescoço: estudo de 1128 tumores tratados com Cirurgia Micrográfica de Mohs [recurso eletrônico] / Felipe Bochnia Cerci. – Curitiba, 2024.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação Medicina Interna e Ciências da Saúde, 2024.

Orientadora: Betina Werner.

Bibliografia: p. 66-78.

1. Neoplasias de cabeça e pescoço – cirurgia. 2. Cirurgia de Mohs. 3. Carcinoma basocelular – patologia. 4. Carcinoma basocelular – cirurgia. 5. Margens de excisão. I. Universidade Federal do Paraná. II. Werner, Betina. III. Título.

NLMC: WR 670

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.

Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 47001016/12P1

ATA Nº017/2024

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DOUTORADO PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE DOUTOR EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

No dia vinte e seis de julho de dois mil e vinte e quatro às 08:00 horas, na sala <https://goo.su/25XBvK>, Plataforma Teams, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de tese do doutorando **FELIPE BOCHNIA CERCI**, intitulada: **Margens cirúrgicas necessárias para remover carcinomas basocelulares primários de cabeça e pescoço: estudo de 1.128 casos tratados com cirurgia micrográfica de Mohs**, sob orientação da Profa. Dra. BETINA WERNER. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: BETINA WERNER (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), APARECIDA MACHADO DE MORAES (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP), RENATO DA SILVA FREITAS (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), FRANCISCO MACEDO PASCHOAL (FACULDADE DE MEDICINA DO ABC), BRUNO DE CARVALHO FANTINI (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela **APROVAÇÃO**. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de doutor está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, BETINA WERNER, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

Curitiba, 26 de Julho de 2024.

Assinatura Eletrônica
26/07/2024 12:35:39.0
BETINA WERNER
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
01/09/2024 20:39:08.0
APARECIDA MACHADO DE MORAES
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS -
UNICAMP)

Assinatura Eletrônica
11/09/2024 08:19:30.0
RENATO DA SILVA FREITAS
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
29/07/2024 09:33:49.0
FRANCISCO MACEDO PASCHOAL
Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA DO ABC)

Assinatura Eletrônica
31/07/2024 15:01:50.0
BRUNO DE CARVALHO FANTINI
Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **FELIPE BOCHNIA CERC** intitulada: **Margens cirúrgicas necessárias para remover carcinomas basocelulares primários de cabeça e pescoço: estudo de 1.128 casos tratados com cirurgia micrográfica de Mohs**, sob orientação da Profa. Dra. **BETINA WERNER**, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 26 de Julho de 2024.

Assinatura Eletrônica

26/07/2024 12:35:39.0

BETINA WERNER

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

01/09/2024 20:39:08.0

APARECIDA MACHADO DE MORAES

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS -
UNICAMP)

Assinatura Eletrônica

11/09/2024 08:19:30.0

RENATO DA SILVA FREITAS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

29/07/2024 09:33:49.0

FRANCISCO MACEDO PASCHOAL

Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA DO ABC)

Assinatura Eletrônica

31/07/2024 15:01:50.0

BRUNO DE CARVALHO FANTINI

Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - Curitiba - Paraná - Brasil

CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 384038

**Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/validar/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 384038**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela dádiva da vida, pela família abençoada e pelas oportunidades que me foram dadas. Nada seria possível sem Suas bênçãos.

Aos meus pais, Vladimir e Iracema, por serem fonte inesgotável de amor e dedicação. Ensinaram-me a dar os primeiros passos para que eu conseguisse caminhar sozinho e superar as longas jornadas de desafios na vida. Gratidão eterna.

À minha esposa, Viviane, pela doçura e generosidade que transformam todos os meus dias desde que a conheci. Agradeço, em especial, a compreensão e o suporte diários. Acompanhou este desafio de perto e me nutriu de amor e energia para que eu pudesse finalizá-lo.

À minha doce e amada filha, Sofia, ainda tão jovem, mas que transformou todo o meu existir. Mesmo sem saber, dava-me força diariamente para finalizar essa importante etapa em minha vida.

Aos meus irmãos, Bruno e Gustavo, por serem meus melhores amigos e por terem me ensinado a importância da união.

À Profa. Dra. Betina Werner, pela dedicação, estímulo, amizade e, principalmente, pela brilhante orientação. Soube me guiar, de forma leve nos momentos mais desafiadores do doutorado.

Ao Dr. Stanislav Tolkachjov, amigo e companheiro de tantas publicações científicas. Agradeço pelas discussões que muito contribuíram com este trabalho.

A todos meus mentores em cirurgia de Mohs, em especial ao Dr. Tri Nguyen, que me inspirou desde que ouvi falar a primeira vez em Cirurgia de Mohs, e que me ensinou com tanta dedicação e paciência.

Ao Prof. Charles, pela análise estatística, contribuições e ideias nesta tese.

À minha equipe da cirurgia de Mohs, Daiany (instrumentadora) e Karina (histotécnica), pela ajuda em cada cirurgia, pela competência e pelo carinho com que tratam os pacientes.

À equipe da Clínica Cepelle pela eficiência, em especial às Dras. Fabiane Mulinari Brenner, Karin Helmer e Luciana Esmanhoto, por acreditarem no meu trabalho desde o início da minha jornada na clínica em 2016.

Aos colegas que encaminharam os pacientes ao longo desses anos.

Por fim, agradeço aos pacientes, pela participação na pesquisa e pela confiança em meu trabalho.

RESUMO

Estudos demonstraram características clinicopatológicas dos carcinomas basocelulares (CBC) associadas a um maior número de estágios na cirurgia micrográfica de Mohs (CMM). Porém, poucos estudos mediram os milímetros removidos em cada estágio. Como a CMM é pouco disponível no país, a maioria dos CBCs é tratada com cirurgia convencional com margens de segurança. A recomendação dessas margens é baseada em um estudo realizado com CMM em 1987 nos EUA, que incluiu 117 tumores primários, bem delimitados e <2 cm, no qual foram necessários 4 mm de margem para erradicar mais do que 95% dos casos. Por essa razão, para CBCs com outras características, não há uma recomendação exata de margem de segurança na principal diretriz oncológica, a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Os objetivos do presente estudo foram determinar as margens laterais para a remoção do CBC de acordo com a sua histologia, assim como os fatores clínicos e histológicos associados à extensão subclínica. Estudo de amostra consecutiva de CBCs operados pelo autor com CMM, de 04/2018 a 02/2024. Os critérios de inclusão foram CBCs primários de cabeça/pescoço; e os de exclusão tumores recorrentes, incompletamente excisados e casos em que não foi possível determinar o subtipo do CBC. Os tumores e as margens foram demarcados baseados na clínica e na dermatoscopia, com caneta e régua da mesma marca, e medidos de forma consistente. Os dados foram inseridos na base de dados após o término da cirurgia. A análise estatística foi realizada com o software SPSS (v29.0), sendo realizadas análises descritivas e as associações entre as variáveis qualitativas foram examinadas através do teste do Qui-Quadrado. O nível de significância foi de 5%. As margens laterais necessárias para remover os subtipos nodular, superficial e agressivos em mais que 95% das vezes foram 3, 5 e 6 mm, respectivamente. Tumores maiores, mal delimitados, de subtipos superficiais ou agressivos ou com invasão perineural se associaram a maior extensão subclínica.

Palavras-chave: Neoplasias de cabeça e pescoço; Cirurgia micrográfica de Mohs; Carcinoma basocelular; Margens de excisão.

ABSTRACT

Studies have shown clinicopathological characteristics of basal cell carcinomas (BCC) associated with a greater number of stages in Mohs micrographic surgery (MMS). However, few studies have measured the millimeters removed at each stage. As MMS is not widely available in Brazil, most BCCs are treated with conventional surgery with safety margins. The recommendation of these margins is based on a study performed with MMS in 1987 in the USA, which included 117 primary tumors, well defined and <2 cm, in which 4 mm of margin was necessary to eradicate more than 95% of the cases. For this reason, for BCCs with other characteristics, there is no exact safety margin recommendation in the main oncology guideline, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). The objectives of the current study were to determine the lateral margins for BCC removal according to its subtype, as well as the clinical and histologic factors associated with subclinical extension. Study of a consecutive sample of BCCs operated by the author with MMS, from 04/2018 to 02/2024. Inclusion criteria were primary head/neck BCCs; and exclusion criteria were recurrent tumors, incompletely excised tumors and cases in which the BCC subtype could not be determined. The tumors and margins were demarcated based on clinical and dermoscopic features, with a pen and ruler of the same brand, and measured consistently. The data was entered into the database after the end of each surgery. Statistical analysis was carried out using SPSS software (v29.0). Descriptive analyses were performed and associations between qualitative variables were examined using the Chi-Square test. The significance level was 5%. The lateral margins required to remove nodular, superficial and aggressive subtypes in more than 95% of the cases were 3, 5 and 6 mm, respectively. Larger tumors, poorly defined borders, superficial or aggressive subtypes or perineural invasion were associated with greater subclinical extension.

Palavras-chave: Head and neck neoplasms; Mohs micrographic surgery; Basal cell carcinoma, Margins of excision.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	CBC SUPERFICIAL	20
FIGURA 2	CBC NODULAR	20
FIGURA 3	CBC MICRONODULAR	21
FIGURA 4	CBC INFILTRATIVO	21
FIGURA 5	CBC ESCLERODERMIFORME	21
FIGURA 6	CBC METATÍPICO	22
FIGURA 7	CBC MISTO (NODULAR E MICRONODULAR).....	23
FIGURA 8	ÁREA “H” DA FACE	25
FIGURA 9	CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS	28
FIGURA 10	CIRURGIA CONVENCIONAL	28
FIGURA 11	MAPA DIGITAL DA CMM.....	33
FIGURA 12	ETAPAS DA CMM.....	33
FIGURA 13	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
FIGURA 14	“PAPEL MAPA”	35
FIGURA 15	DIFERENÇA ENTRE CARCINOMA BASOCELULAR BEM DELIMITADO E MAL DELIMITADO.....	36
FIGURA 16	AFERIÇÃO DOS DIÂMETROS TUMORAIS	36
FIGURA 17	TRAÇÃO DA PELE ADJACENTE AO TUMOR.....	38
FIGURA 18	DERMATOSCOPIA DO CBC	38
FIGURA 19	AFERIÇÃO DA MARGEM CIRÚRGICA.....	39
FIGURA 20	RÉGUA E CANETAS UTILIZADAS.....	39
FIGURA 21	MARGENS CIRÚRGICAS DE 1 E 2 MM	40
FIGURA 22	MARGEM DO SEGUNDO ESTÁGIO	40
FIGURA 23	ANESTESIA LOCAL	42
FIGURA 24	MARCAÇÕES DE ORIENTAÇÃO COLORIDAS	42
FIGURA 25	LÂMINA HISTOLÓGICA MARCADA.....	43
FIGURA 26	CBC ESCLERODERMIFORME COM AMPLA EXTENSÃO SUBCLÍNICA.....	54
FIGURA 27	PRESERVAÇÃO DE PELE NA REGIÃO MALAR.....	56
FIGURA 28	PRESERVAÇÃO DE PELE NA PÁLPEBRA	57
FIGURA 29	PRESERVAÇÃO DE PELE E DE CARTILAGEM NA REGIÃO AURICULAR	57

FIGURA 30	PRESERVAÇÃO DE PELE NA ASA NASAL	58
FIGURA 31	CARCINOMA BASOCELULAR COM POUCA ALTERAÇÃO NA SUPERFÍCIE.....	61
FIGURA 32	CARCINOMA BASOCELULAR COM ALTERAÇÃO SIGNIFICATIVA NA SUPERFÍCIE.....	62
FIGURA 33	CBC SUPERFICIAL NO DORSO NASAL	63

LISTA DE QUADRO

QUADRO 1	FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA DO CBC	24
----------	--	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	DADOS DEMOGRÁFICOS E CIRÚRGICOS.....	45
TABELA 2	ASSOCIAÇÃO ENTRE MARGENS LATERAIS NECESSÁRIAS DE ACORDO COM AS INDICAÇÕES DA CMM.....	49
TABELA 3	MARGENS LATERAIS NECESSÁRIAS PARA ERRADICAR OS TUMORES DE ACORDO COM O SUBTIPO HISTOLÓGICO	51
TABELA 4	REGRESSÃO LOGÍSTICA: MARGENS LATERAIS NECESSÁRIAS >4MM	52

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

®	Marca registrada
CBC	Carcinoma basocelular
CMM	Cirugía micrográfica de Mohs
mm	Milímetros
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	16
1.1	OBJETIVOS	17
1.1.1	Objetivo Geral.....	17
1.1.2	Objetivo Secundário	17
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	CARCINOMA BASOCELULAR	18
2.1.1	Epidemiologia	18
2.1.2	Fatores de Risco.....	18
2.1.3	Aspectos Clínicos	19
2.1.4	Aspectos Histológicos.....	22
2.1.5	Diagnóstico	23
2.1.6	Tratamento	24
2.1.7	Impacto na Qualidade de Vida	26
2.1.8	Prognóstico e Seguimento.....	26
2.2	CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS.....	27
2.2.1	História	29
2.2.2	Indicações	30
2.2.3	Técnica	31
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	34
3.1	AMOSTRA E COLETA DE DADOS.....	34
3.2	MARCAÇÃO DA MARGEM CIRÚRGICA.....	37
3.3	TÉCNICAS REALIZADAS PARA EVITAR O APAGAMENTO DO MAPA CIRÚRGICO E PARA MELHORAR A TRANSCRIÇÃO DOS ACHADOS HISTOLÓGICOS NO PACIENTE	41
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
4.	RESULTADOS.....	45
4.1	ASSOCIAÇÕES.....	48
5.	DISCUSSÃO	53
5.1	MARGENS CIRÚRGICAS	53
5.2	PREDITORES DE EXTENSÃO SUBCLÍNICA	60
5.3	PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES	63
6.	CONCLUSÃO.....	65

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
ANEXO 1 TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	79
ANEXO 2 CONFLITO DE INTERESSE	82
ANEXO 3 FINANCIAMENTO DO ESTUDO	83

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia maligna mais prevalente no Brasil e em diversos países do mundo, e acomete principalmente os caucasianos (Gallagher *et al.*, 1995). No Brasil, estima-se que o número de casos seja de 220 mil casos/ano (Instituto Nacional de Câncer – INCA).

Apesar de raramente causar metástases, localmente o CBC pode ser destrutivo sendo importante fonte de morbidade para os pacientes, principalmente quando localizado na face (Morgan *et al.*, 2021; Sahl, 1995). Por isso, é importante que esse tumor seja tratado adequadamente e que não seja menosprezado apesar do crescimento indolente.

O tratamento mais indicado para a maior parte dos CBCs é a remoção cirúrgica, que pode ser realizada através da cirurgia convencional com margens pré-determinadas (margens de segurança), ou com a cirurgia micrográfica de Mohs (CMM).

Na cirurgia convencional, remove-se uma margem de segurança, pois o exame das margens cirúrgicas é realizado por amostragem dias depois do procedimento. Por sua vez, na CMM, remove-se uma mínima margem inicial (1 a 2 mm), uma vez que 100% das margens cirúrgicas são avaliadas no intraoperatório (Schmuls *et al.*, 2023). Caso haja tumor residual, remove-se uma margem adicional apenas no local acometido. Cada remoção é chamada de “estágio” ou “fase”.

Diversos estudos correlacionaram CBCs com diferentes características clínicas e histológicas com o número de estágios da CMM (Flohil *et al.*, 2013; Greywal *et al.*, 2020; Hope *et al.*, 2023; Orengo *et al.*, 1997; Sahai, Walling, 2012; Shoham *et al.*, 2022; Suzuki, Serafini, Sato, 2014). Porém, como a margem removida em cada estágio não foi documentada, esses estudos não determinaram a extensão subclínica de forma mais precisa (em milímetros).

Poucos estudos aferiram as margens laterais removidas durante a CMM, sendo o principal deles realizado por Wolf e Zitelli, nos Estados Unidos, em 1987. Este estudo deu origem à recomendação das margens de segurança das principais diretrizes mundiais do tratamento de CBC (Nahhas, Scarbrough, Trotter, 2017).

Na ocasião, os autores avaliaram 117 casos de CBC tratados com CMM e concluíram que, para erradicar 98% dos CBCs, foi necessária uma margem lateral de 4 mm. Entretanto, os CBCs incluídos no estudo eram primários, bem delimitados e

menores de 2 centímetros. Os autores incluíram alguns casos de histologia agressiva, mas o número exato não é mencionado.

Por essas razões, a recomendação de 4 mm de margem lateral é utilizada para um subgrupo de CBCs: primários, bem delimitados, menores de 2 cm e de histologia não agressiva (nodulares ou superficiais). Para CBCs com outras características, não há uma recomendação formal de margens laterais quando se realiza cirurgia convencional (Schmults *et al.*, 2023).

Desde o artigo de Wolf, poucos estudos sobre o tema foram publicados, talvez pelo fato de a CMM ser amplamente disponível nos EUA (Feng, Belkin, Geronemus, 2019).

Por essa razão, torna-se fundamental avaliar quais as margens cirúrgicas necessárias para remover CBCs com características não avaliadas em estudos prévios.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Determinar as margens cirúrgicas laterais necessárias para a remoção completa do CBC conforme o subtipo histológico.

1.1.2 Objetivo Secundário

Determinar os fatores clínicos e histológicos associados à extensão subclínica do CBC.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARCINOMA BASOCELULAR

2.1.1 Epidemiologia

O CBC é a neoplasia maligna mais prevalente no Brasil e no mundo, e acomete principalmente os caucasianos (Gallagher *et al.*, 1995). Apesar de raramente causar metástases, localmente o tumor pode ser destrutivo sendo importante fonte de morbidade para os pacientes, uma vez que cerca de 80% deles acometem o rosto (Braun-Falco, Petzoldt, 1966; Sahl, 1995).

O CBC é mais prevalente em pacientes idosos, mas os jovens são cada vez mais acometidos provavelmente devido à exposição solar recreacional (Birch-Johansen *et al.*, 2010; Christenson *et al.*, 2005; Scrivener, Grosshans, Cribier, 2002). A incidência é maior em homens do que em mulheres (2:1). No entanto, em pacientes <40 anos, as mulheres são mais afetadas do que os homens (Betti *et al.*, 2009; Raasch, Buettner, Garbe, 2006; Scrivener, Grosshans, Cribier, 2002).

Atualmente, estima-se que um em cada 5-6 indivíduos desenvolverá um CBC durante a vida (Flohil *et al.*, 2011). Pessoas com histórico de CBC têm maior risco de desenvolver lesões subsequentes (Flohil *et al.*, 2011; Flohil *et al.*, 2013; Kiiski *et al.*, 2010; Marcil, Stern, 2000).

2.1.2 Fatores de Risco

A exposição à radiação ultravioleta é o principal fator etiológico do CBC (Gallagher *et al.*, 1995). O tempo, o padrão e a quantidade de exposição à radiação ultravioleta parecem todos importantes. O risco de desenvolver a doença é significativamente aumentado pela exposição recreativa ao sol durante a infância e adolescência (Gallagher *et al.*, 1995).

Características físicas, incluindo pele clara, cabelos ruivos ou loiros e cor de olhos claros, são fatores de risco bem estabelecidos (Lear *et al.*, 1997).

Exposições à radiação ionizante (Lichter *et al.*, 2000), arsênio (Guo *et al.*, 2001) e uso oral de psoraleno com exposição à radiação ultravioleta A (Nijsten, Stern, 2003) também foram relacionados ao desenvolvimento do CBC.

A imunossupressão crônica é outro fator de risco conhecido para o CBC. Receptores de transplantes renais têm um risco 10 vezes maior do que a população geral (Jemec, Holm, 2003; Lott *et al.*, 2010).

2.1.3 Aspectos Clínicos

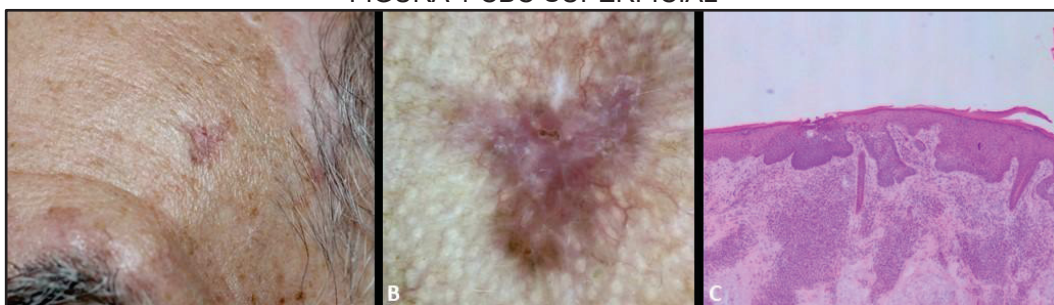
A maioria dos CBCs se desenvolve em áreas expostas ao sol, sendo que mais da metade destes surge na região da cabeça/pescoço, seguidos pelo tronco e pelas extremidades (Arits *et al.*, 2011; Braun-Falco, Petzoldt, 1966).

Clinicamente, o CBC pode se manifestar de maneiras distintas, as quais geralmente se correlacionam com os subtipos histológicos. Mais de 20 subtipos histológicos foram descritos, porém a maioria sem implicações na prática clínica (Wade, Ackerman, 1978). Por esta razão, uma classificação simplificada e mais prática é utilizada pela maioria dos artigos e está disponível na principal diretriz internacional, elaborada pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a qual é atualizada anualmente e conta com cerca de 30 autores (Bichakjian *et al.*, 2016; Schmults *et al.*, 2023). Esta entidade classifica o CBC em não agressivo (subtipos superficial e nodular) e em agressivo (micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme e metatípico).

O CBC superficial surge predominantemente no tronco e manifesta-se como mancha eritematosa ou placa delgada que pode mimetizar ceratose actínica, carcinoma espinocelular *in situ* ou eczema (Figura 1A) (Kim *et al.*, 2018). Hipopigmentação e pequenas erosões podem estar presentes.

Afeta pacientes mais jovens com maior frequência do que outros subtipos, é mais comum no tronco e ocorre principalmente em mulheres (Raasch, Buettner, Garbe, 2006; Scrivener, Grosshans, Cribier, 2002). Quando no rosto, especialmente na presença de fotodano significativo, a delimitação das suas margens é desafiadora e sua remoção completa com CMM costuma precisar de mais estágios que CBCs nodulares (Lim *et al.*, 2023; Takata Pontes *et al.*, 2015).

FIGURA 1 CBC SUPERFICIAL



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: Carcinoma basocelular do tipo histológico superficial. A) Aspecto clínico. B) Visão aproximada com o uso da dermatoscopia evidenciando telangiectasias finas superficiais, erosões, áreas amorfas brancas rosadas brilhantes e estruturas em folha. C) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando blocos de células basaloides do carcinoma basocelular aderidos à epiderme (coloração de H.E., objetiva 10x).

O CBC nodular é o mais frequente, e acomete predominantemente a região da cabeça e pescoço (Bastiaens *et al.*, 1998). Clinicamente, manifesta-se geralmente como pápula ou nódulo translúcido (“perolado”) com telangiectasias (Figura 2A). Pode apresentar pigmento castanho, especialmente em pacientes com fototipo 3 ou 4. Em lesões maiores, é comum ulceração e sangramento. Casos mais avançados podem cursar com importante destruição tecidual.

FIGURA 2 CBC NODULAR



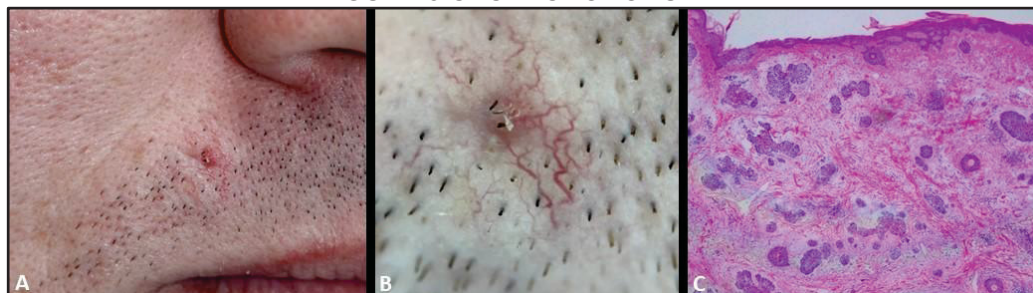
FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: Carcinoma basocelular do tipo histológico nodular. A) Aspecto clínico. B) Visão aproximada com o uso da dermatoscopia evidenciando telangiectasias arboriformes e glóbulos. C) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando blocos nodulares de células basaloides na derme (coloração de H.E., objetiva 10x).

CBCs agressivos manifestam-se como máculas ou placas discretamente elevadas, levemente atróficas, esbranquiçadas ou eritematosas (O'Donnell, Duarte, 2017). As telangiectasias são menos proeminentes, e as bordas são frequentemente mal delimitados (Figuras 3-6A). O tamanho real do tumor é frequentemente maior que as bordas visíveis ao exame físico, o que é conhecido como extensão subclínica. Afetam principalmente a face, podendo ser endurecidos com aparência de uma

cicatriz (Goetze *et al.*, 2021; Scrivener, Grosshans, Cribier, 2002). O CBC metatípico costuma-se manifestar de forma distinta dos demais CBCs agressivos. Pelo fato de ter um componente de CEC, costuma ter hiperqueratose.

FIGURA 3 CBC MICRONODULAR



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: Carcinoma basocelular do tipo histológico micronodular em lábio cutâneo superior. A) Aspecto clínico, tumor hipocrômico de difícil visualização. B) Visão aproximada com o uso da dermatoscopia evidenciando telangiectasias arboriformes. C) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando pequenos blocos de células basaloides do carcinoma basocelular na derme (coloração de H.E., objetiva 10x).

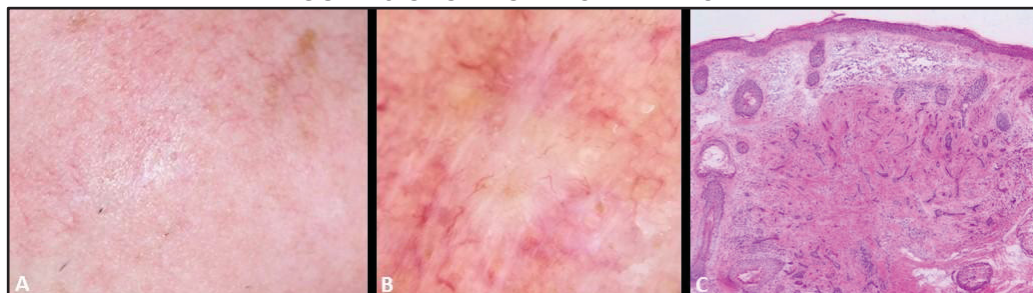
FIGURA 4 CBC INFILTRATIVO



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: Carcinoma basocelular do tipo histológico infiltrativo em asa nasal. A) Aspecto clínico, de difícil visualização. B) Visão aproximada com o uso da dermatoscopia evidenciando telangiectasias arboriformes, telangiectasias finas, ulceração. C) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando blocos irregulares de células basaloides em meio a estroma desmoplásico (coloração de H.E., objetiva 10x).

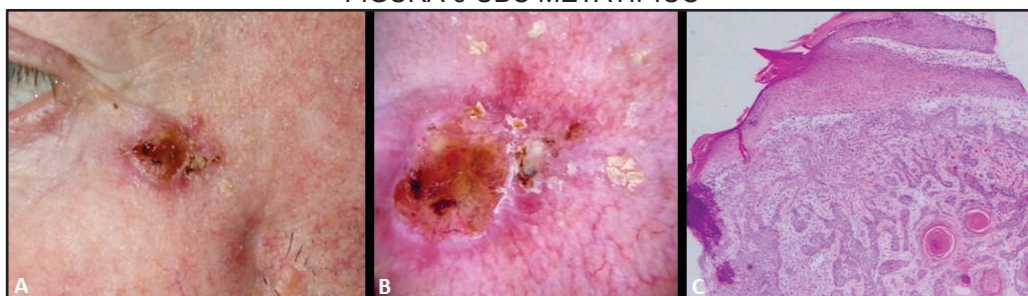
FIGURA 5 CBC ESCLERODERMIFORME



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: Carcinoma basocelular do tipo histológico esclerodermiforme em região malar. A) Aspecto clínico, tumor hipocrômico de difícil visualização. B) Visão aproximada com o uso da dermatoscopia evidenciando telangiectasias finas superficiais e áreas amorfas brancas rosadas brilhantes. C) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando blocos finos e irregulares de células basaloides em meio a estroma fibroso na derme (coloração de H.E., objetiva 10x).

FIGURA 6 CBC METATÍPICO



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: Carcinoma basocelular do tipo histológico metatípico. A) Aspecto clínico. B) Visão aproximada com o uso da dermatoscopia evidenciando ulceração, áreas amorfas brancas rosadas brilhantes e estruturas amareladas (queratina). C) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando paraceratose, blocos irregulares de células basaloides na derme, alguns com diferenciação escamosa, e presença de pérolas córneas (coloração de H.E., objetiva 10x).

2.1.4 Aspectos Histológicos

O CBC superficial caracteriza-se por ninhos de células basaloides aderidos à epiderme e confinados à derme papilar (Figura 1B). Os ninhos tumorais podem ser circundados por estroma fibroso com infiltrado linfocitário e aumento de vasos sanguíneos com paredes finas (Crowson, 2006; Rippey, 1998).

O CBC nodular é composto de ninhos redondos / ovais de células basaloides na derme, muitas vezes aderidos à epiderme (Figura 2B). Esses ninhos diferem em forma e tamanho, mas geralmente são grandes. As células periféricas arranjam-se em paliçada e a retração artificial entre os ninhos de tumor e o estroma circundante está frequentemente presente (Crowson, 2006; Rippey, 1998).

Os CBCs agressivos consistem nos subtipos micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme e metatípico. O micronodular se assemelha ao nodular, mas os ninhos tumorais são menores, a paliçada periférica geralmente está ausente e costumam ser mais profundos e assimétricos (Figura 3B) (Hendrix, Parlette, 1996b).

O CBC infiltrativo apresenta grupamentos de células basaloides alongados e estreitos que se infiltram entre os feixes de colágeno e o estroma desmoplásico. No centro, podem ter grupamentos maiores; sendo a paliçada rara (Figura 4B).

O esclerodermiforme é composto em sua totalidade por grupos celulares pequenos com ilhas irregulares e cordões de células infiltrando-se em um estroma fibroso eosinofílico denso e esclerótico (Figura 5B) (Rippey, 1998).

O metatípico é composto por células basaloides e tem áreas de diferenciação escamosa (Figura 6B) (Crowson, 2006; Rippey, 1998). Os subtipos agressivos são

mais destrutivos devido à tendência a se infiltrar mais profundamente e a crescer com extensões subclínicas (Greywal *et al.*, 2020; Hendrix, Parlette, 1996a,b).

Quando mais do que um subtipo está presente na mesma lesão, o CBC é denominado de misto (Figura 7). Clínica e histologicamente tende a se manifestar de acordo com os subtipos que o compõe.

FIGURA 7 CBC MISTO (NODULAR E MICRONODULAR)



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: Carcinoma basocelular do tipo histológico misto (nodular e micronodular). A) Aspecto clínico. B) Visão aproximada com o uso da dermatoscopia evidenciando telangiectasias arboriformes e áreas amorfas brancas rosadas brilhantes. C) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando blocos nodulares de células basaloideas adjacentes a blocos menores em meio a estroma fibroso (coloração de H.E., objetiva 10x).

2.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico do CBC na maior parte das vezes é clínico, mas recomenda-se confirmação histológica antes do tratamento definitivo.

Atualmente, para auxiliar o diagnóstico clínico, a dermatoscopia é amplamente utilizada apesar de os dermatologistas terem boa acurácia no diagnóstico dos CBCs (Ek *et al.*, 2005; Ermertcan *et al.*, 2011; Heal *et al.*, 2008). Trata-se de um método de imagem não invasivo, rápido e de baixo custo, que permite a avaliação *in vivo* de cores e de microestruturas da epiderme, da junção dermoepidérmica e da derme papilar, não visíveis a olho nu (Lallas *et al.*, 2014). A técnica mostrou-se eficaz no diagnóstico e classificação dos subtipos de CBC e vem sendo cada vez mais utilizada como método adicional para a delimitação das margens cirúrgicas dos CBCs (Altamura *et al.*, 2010; Asilian, Momeni, 2013; Gurgun, Gatti, 2012; Lallas *et al.*, 2014a; Lallas *et al.*, 2014b; Terushkin, Wang, 2009; Yélamos *et al.*, 2019).

Uma variedade de novas abordagens não invasivas está sendo aplicada para o diagnóstico do CBC, entre elas a microscopia confocal e a tomografia de coerência óptica (Aleissa *et al.*, 2020; Cameron *et al.*, 2019; Parashar *et al.*, 2023). As atuais

limitações incluem a longa curva de aprendizado na interpretação das imagens e o alto custo.

2.1.6 Tratamento

Há diversas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do CBC. As indicações variam, principalmente, de acordo com a classificação do tumor como de baixo ou alto risco de recorrência baseada nas diretrizes da NCCN (Schmults *et al.*, 2023). A classificação do risco depende de fatores clínicos e histológicos que incluem localização, tamanho, definição das bordas, tumor primário versus recorrente e aspectos clínicos do paciente (Quadro 1).

Para tumores de baixo risco, a cirurgia convencional e a eletrocauterização e curetagem são duas opções de tratamento apropriadas. Entretanto, para os CBCs de alto risco, principalmente os localizados em áreas nobres da face, a primeira indicação é a CMM devido às menores taxas de recorrência e à preservação de tecido sadio (Rowe, Carroll, Day, 1989a, b; van Loo *et al.*, 2014).

Opções adicionais de tratamento, principalmente para tumores de baixo risco, incluem terapias tópicas, quimioterapias intralesionais, criocirurgia, terapia fotodinâmica e radioterapia (Bichakjian *et al.*, 2016; Schmults *et al.*, 2023; Kim *et al.*, 2018).

CBCs inoperáveis ou metastáticos têm como opções de tratamento os inibidores da via Hedgehog ou medicações anti-PD1 (cemiplimabe) (Sekulic *et al.*, 2012; Stratigos *et al.*, 2021).

QUADRO 1 FATORES DE RISCO PARA RECORRÊNCIA DO CBC

Crítérios	Baixo risco	Alto risco
Clínicos		
Localização/tamanho	Tronco e extremidades <2 cm	Tronco e extremidades ≥2 cm Cabeça, pescoço, mãos, pés, pré-tibial e anogenital (qualquer tamanho)
Bordas	Bem delimitadas	Mal delimitadas
Primário ou recorrente	Primário	Recorrente
Imunossupressão	Não	Sim
Local previamente irradiado	Não	Sim
Patologia		
Subtipo	Nodular, superficial	Agressivo
Envolvimento perineural	Não	Sim

FONTE: Adaptado de Schmults *et al.* (2023).

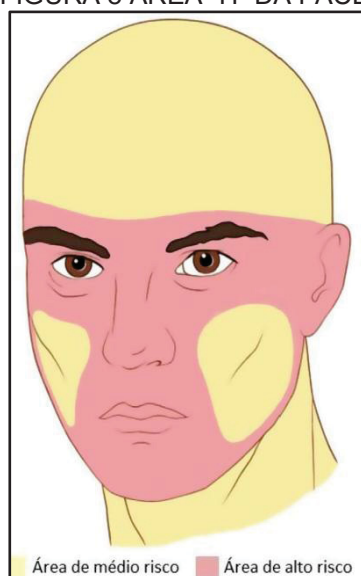
A localização anatômica é um fator bem estabelecido para recorrência de CBC (Bichakjian *et al.*, 2016; Bøgelund, Philipsen, Gniadecki, 2007; Dubin, Kopf, 1983; Rigel, Robins, Friedman, 1981; Silverman *et al.*, 1991; Silverman *et al.*, 1992).

Os critérios de uso apropriado da CMM (*Mohs Appropriate Use Criteria*) dividem o corpo em três áreas para a classificação de risco: alto, médio e baixo (Ad Hoc Task Force *et al.*, 2015). A área de alto risco corresponde à área de “máscara da face” (centro da face, pálpebras, sobrancelhas, periorbital, nariz, lábio cutâneo e vermelhão), mento, mandíbula, pré-auricular e retro-auricular, têmpora e orelha, genitália, mãos e pés (Figura 8).

A área de médio risco inclui a região bucinadora, fronte, couro cabeludo, cervical e pré-tibial. A área de baixo risco corresponde a tronco e membros (exceto mãos, pés, pré-tibial e tornozelos).

A NCCN, entretanto, recentemente alterou sua classificação, passando a dividir em apenas duas áreas de risco: alto e baixo (Schmults *et al.*, 2023). Na nova classificação da NCCN, a área de médio risco passou a fazer parte da área de alto risco. A de baixo risco, por sua vez, manteve-se inalterada.

FIGURA 8 ÁREA “H” DA FACE



FONTE: Bittner *et al.* (2021).

Além da localização, tamanho da lesão e bordas mal delimitadas são fatores de risco independentes para recorrência (Bichakjian *et al.*, 2016; Bøgelund, Philipsen, Gniadecki, 2007 (Rigel, Robins, Friedman, 1981; Silverman *et al.*, 1991; Silverman *et al.*, 1992).

Outro fator importante é se o tumor é primário ou não. Todos os tumores recorrentes, independentemente da modalidade de tratamento prévio, são considerados de alto risco (Bichakjian *et al.*, 2016).

CBCs em pacientes transplantados de órgãos sólidos são considerados de alto risco devido à imunossupressão crônica (Kanitakis *et al.*, 2003; Lott *et al.*, 2010).

Por último, tumores que surgem em áreas de radioterapia prévia também são considerados de alto risco devido ao aumento do risco de desenvolvimento de CBC na região (Bichakjian *et al.*, 2016; Schmults *et al.*, 2023).

Subtipos histológicos agressivos como micronodular, infiltrativo ou esclerodermiforme aumentam o risco de recorrência, assim como a presença de invasão perineural (Leibovitch *et al.*, 2005). Esta caracteriza-se por células tumorais que invadem o perineuro e podem ter grandes extensões subclínicas (Leibovitch *et al.*, 2005).

2.1.7 Impacto na Qualidade de Vida

Pacientes com CBC têm preocupações relacionadas às cicatrizes e deformidades decorrentes do tratamento, assim como ansiedade e medo de outros tumores malignos no futuro (Burdon-Jones, Thomas, Baker, 2010; Lee *et al.*, 2013; Rhee *et al.*, 2005).

Embora historicamente a eficácia dos tratamentos tenha focado em minimizar as taxas de recorrência e complicações, os resultados relatados pelos pacientes são cada vez mais importantes permitindo que sua perspectiva seja integrada aos cuidados (Lee *et al.*, 2013).

Reflexo disso são os números crescentes de estudos que avaliam a qualidade de vida após tratamento do câncer de pele (Asgari *et al.*, 2009; Essers *et al.*, 2006; Fix *et al.*, 2020; Pearl *et al.*, 2018; Rhee *et al.*, 2005).

2.1.8 Prognóstico e Seguimento

O prognóstico da maioria dos pacientes com CBC é excelente, pois esses tumores crescem lentamente e raramente ocasionam metástases (Morgan *et al.*, 2020). No entanto, o CBC pode causar uma morbidade significativa devido à

destruição tecidual local e à desfiguração estética pela invasão tumoral da pele, nervos, músculos e ossos (Tillman, Parekh, Grimwood, 2019).

Pacientes com histórico de CBC têm um risco cumulativo de 44% em três anos e aumento de 10 vezes na incidência de CBC em comparação com a população geral (Marcil, Stern, 2000). Além disso, pacientes com CBC têm risco aumentado para desenvolvimento de outros tumores cutâneos, incluindo melanoma, tornando a vigilância a longo prazo prudente (Flohil *et al.*, 2013; Kiiski *et al.*, 2010).

As diretrizes da NCCN recomendam um exame de pele completo a cada seis a doze meses nos primeiros cinco anos após o diagnóstico de CBC, e pelo menos anualmente por toda a vida (Bichakjian *et al.*, 2016).

2.2 CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

A CMM é um método de excisão de câncer cutâneo que consiste na avaliação microscópica de 100% das margens periféricas do tumor e oferece taxas de cura superiores às de outras opções de tratamento. É uma técnica metódica realizada por um dermatologista especializado em cirurgia e patologia cutânea, na qual cortes histológicos horizontais das margens cirúrgicas do tumor excisado são preparados para o exame microscópico imediatamente após a sua remoção.

Além disso, é realizado um mapeamento com cores, o que permite que extensões malignas residuais nas margens sejam excisadas seletivamente até que todo o tumor seja removido. Esta remoção seletiva de tecido acometido permite a preservação de pele sadio e, na maioria dos casos, feridas cirúrgicas menores.

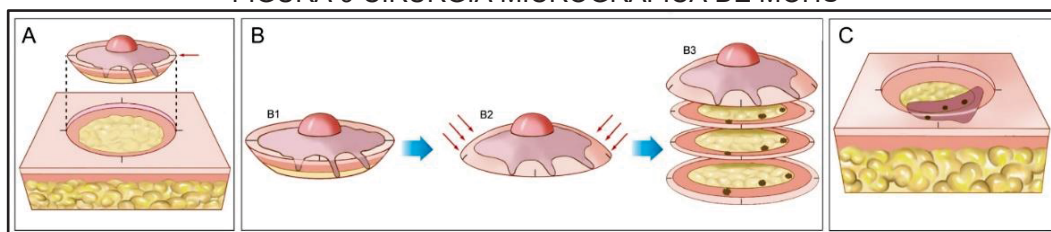
Os defeitos operatórios são geralmente reparados imediatamente. Em alguns casos, podem ser deixados cicatrizar por segunda intenção ou reconstruídos em um segundo momento. De acordo com Academia Americana de Dermatologia (*American Academy of Dermatology - AAD*) e Colégio Americano de Cirurgia de Mohs (*American College of Mohs Surgery - ACMS*), recomenda-se que a CMM seja realizada com anestesia local para maior segurança do paciente, já que pode durar várias horas (Tolkachjov *et al.*, 2017).

Outros métodos de anestesia como sedação ou anestesia geral têm um risco anestésico maior, especialmente em pacientes com múltiplas comorbidades, o que é frequente na população acometida por carcinomas. A segurança da realização da CMM em ambiente ambulatorial foi demonstrada por inúmeros estudos e essa prática

é a recomendada pela AAD e pelo ACMS (Alam *et al.*, 2013; Hussain *et al.*, 2017; Merritt *et al.*, 2012).

A Figura 9 ilustra de forma esquemática a CMM, enquanto a Figura 10 ilustra a cirurgia convencional e o método mais comum de análise histológica nela empregado.

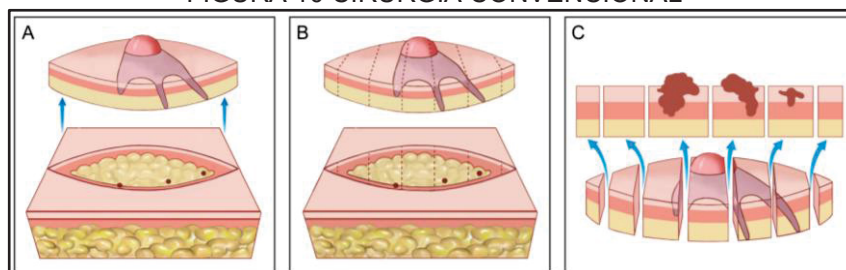
FIGURA 9 CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS



FONTE: Bittner *et al.* (2021).

LEGENDA: A) Demarcação do tumor visível e exérese com margem entre a 1 a 2mm. O fragmento de pele é excisado com o bisturi angulado 45 graus, o que facilita o posicionamento das margens cirúrgicas no mesmo plano. B) 1. Peça cirúrgica. As margens cirúrgicas que devem ser examinadas correspondem a toda porção lateral e toda porção profunda. 2. As setas vermelhas indicam o “rebaixamento” das margens para o mesmo plano. 3. Após a peça ser congelada no criostato, cortes histológicos “horizontais” são realizados permitindo a análise de 100% das margens laterais e profunda. Os três pontos escuros correspondem a raízes do tumor observadas no exame microscópico. C) Os pontos remanescentes de tumor são excisados para nova análise no microscópio.

FIGURA 10 CIRURGIA CONVENCIONAL



FONTE: Bittner *et al.* (2021).

LEGENDA: A) Excisão elíptica com ampla margem cirúrgica ao redor do tumor. B) Peça cirúrgica. As linhas pontilhadas indicam os cortes histológicos realizados verticalmente na peça, como se fosse um pão de forma (“*bread loaf*”). Esses cortes representam apenas cerca de 0.1 a 1% das margens cirúrgicas e podem deixar de visualizar raízes do tumor durante o exame microscópico. Os três pontos correspondem a raízes do tumor que “ficaram” no paciente, mas não foram visualizadas no exame microscópico porque não foram incluídas nos cortes histológicos examinados. C) Correlação entre o material proveniente de exérese cirúrgica e a visualização do tumor em corte longitudinal. As setas azuis indicam os cortes histológicos que são visualizados na cirurgia convencional. Note a grande quantidade de margem não examinada (desenho inferior) no método convencional.

A CMM foi criada para abordar a inadequação dos meios convencionais de excisão cirúrgica com margens pré-determinadas, em que menos de 1% das margens do tumor são examinadas (Kimyai-Asadi, Goldberg, Jih, 2005). Isso ocorre porque o exame é realizado em amostras provenientes de cortes verticais da peça cirúrgica,

realizados a cada 2 a 4 mm, conhecido como “*bread loaf*” (Figura 10). Isso faz com que áreas marginais entre os cortes não sejam visualizadas microscopicamente.

Por essas razões, na cirurgia convencional, é retirada uma “margem de segurança” ao redor do tumor, para reduzir a chance de que algum foco tumoral fique no paciente. A falha em detectar focos de tumor microscópicos subclínicos é frequentemente responsável pela recorrência do tumor apesar das margens “livres” no relatório de patologia da cirurgia convencional.

Como a extensão subclínica do CBC é assimétrica, a excisão de uma margem uniforme de pele de aparência normal incluirá pele histologicamente normal. Embora uma margem maior possa ser necessária em uma direção, uma margem menor pode erradicar todo o tumor em outra direção (Wolf, Zitelli, 1987). A variabilidade na largura da extensão subclínica em torno de um tumor é um fenômeno bem apreciado pelos cirurgiões que utilizam a técnica de Mohs. A causa desta assimetria no crescimento tumoral é desconhecida, mas pode envolver diferenças biológicas inerentes às células tumorais dentro de partes do mesmo tumor, bem como fatores ambientais locais (Wolf, Zitelli, 1987).

Por conseguinte, o controle microscópico proporcionado pela CMM torna esta modalidade mais apropriada em áreas onde a conservação dos tecidos é imperativa.

2.2.1 História

O Dr. Frederic E. Mohs iniciou seu trabalho intitulado de “químio-cirurgia” na década de 1930, mas suas descobertas não foram publicadas até 1941. Na ocasião, aplicava uma pasta de cloreto de zinco a 20% no câncer de pele in vivo, a qual permanecia durante a noite para fixar a pele. Embora doloroso para o paciente, o método era bastante eficaz na preservação da anatomia microscópica da pele (Dim-Jamora, Perone, 2008; Mansouri *et al.*, 2017).

Na década de 1960, o Dr. Theodore Tromovitch publicou um artigo usando a técnica de tecido fresco (congelamento) em tumores localizados em outras partes do corpo (o Dr. Mohs fez isso em 1953, porém não foi publicado) (Tromovitch, Stegeman, 1974). Essa modificação na técnica permitiu que o procedimento fosse realizado em um único dia (Dim-Jamora, Perone, 2008).

Em 1969, o Dr. Mohs apresentou seus dados, uma coorte de 70 CBCs na pálpebra tratados com a técnica de tecido fresco. No ano seguinte, o Dr. Theodore

Tromovitch publicou uma série de outros 75 casos operados com sucesso. Esses achados validaram ainda mais a eficácia desse método (Mansouri *et al.*, 2017). A técnica de tecido fresco com congelação se tornou o padrão de procedimento e, em 1987, o *American College of Chemosurgery* foi renomeado como *American College of Mohs Surgery and Cutaneous Oncology* para refletir essa prática (atualmente *American College of Mohs Surgery*) (Mansouri *et al.*, 2017).

Desde o trabalho inicial do Dr. Mohs na década de 1930, a prática da CMM tornou-se cada vez mais difundida entre as comunidades de cirurgia dermatológica em todo o mundo sendo considerada o tratamento de escolha para muitas neoplasias cutâneas malignas (Cernea *et al.*, 2016; Murillo *et al.*, 2017; du Plessis, 2019; Smeets *et al.*, 2004; Stewart *et al.*, 2020). No Brasil, a técnica foi introduzida pela Dra. Selma Cernea em São Paulo no de 1984, após tê-la aprendido nos EUA (Cernea, 2019). Entretanto, a técnica veio a se tornar mais conhecida há cerca de 15 anos, quando os congressos nacionais passaram a dar mais espaço para palestras e discussões sobre o método. Apesar disso, ainda é pouco disponível no país.

2.2.2 Indicações

As principais indicações da CMM para CBCs são para tumores com alto risco de recorrência (Quadro 1), que incluem os localizados na cabeça e no pescoço, principalmente na área “H” da face (Figura 8) (Ad Hoc Task Force *et al.*, 2015; Schmults *et al.*, 2023).

Taxas de recorrência em cinco anos para CMM são 1,0% e 5,6% para CBC primário e recorrente, respectivamente, em comparação com 10,1% e 17,4%, respectivamente, para cirurgia convencional (Rowe, Carroll, Day, 1989a, b). Em 2012, organizações americanas definiram os critérios de uso apropriado da técnica (de acordo com a realidade dos EUA) a fim de identificar tumores e pacientes com características passíveis de CMM (Ad Hoc Task Force *et al.*, 2015).

É importante ressaltar que a CMM tem, além da taxa de cura mais elevada, o benefício de preservar pele sadia já que apenas tecido acometido é retirado (Muller *et al.*, 2009). Van Kester *et al.* demonstraram que a CMM foi capaz de preservar 46% de tecido sadio no tratamentos de CBCs infiltrativos (van Kester, Goeman, Genders, 2019).

A literatura suporta que a CMM é o tratamento de primeira escolha também em outros tipos de tumores cutâneos, como carcinoma espinocelular, dermatofibrossarcoma protuberante, fibroxantoma atípico, carcinoma microcístico anexial, leiomiosarcoma, entre outros (Bittner *et al.*, 2021; Flohil *et al.*, 2017; Tolkachjov *et al.*, 2017). Nos EUA, o uso da técnica tem aumentado para o tratamento de melanomas em estágio inicial (O'Hern *et al.*, 2023).

2.2.3 Técnica

A primeira etapa consiste no exame minucioso do tumor afim de se delimitarem suas margens. A inspeção, associada à tração da pele demonstraram ser úteis para melhor visualização das bordas tumorais (Shalom, Westreich, Schein, 2012). Em seguida, demarcam-se o tumor e as margens cirúrgicas a serem excisadas no primeiro estágio (geralmente 1 a 2 mm). Isso pode ser feito com o auxílio de lupas cirúrgicas ou da dermatoscopia. Em seguida, realiza-se antissepsia e anestesia local, geralmente com lidocaína com vasoconstritor. O próximo passo consiste na remoção do tumor e das margens cirúrgicas. Isso pode ser feito em bloco, ou separadamente (tumor e depois margens). Neste caso, o tumor clinicamente evidente pode ser removido com lâmina de saucerização, bisturi, ou uma cureta, de maneira cautelosa para não apagar a marcação cirúrgica. Em seguida, a margem demarcada é removida com a lâmina de bisturi angulada em 45 graus em relação à pele (Tolkachjov *et al.*, 2017). Essa angulação facilita o “rebaixamento” das margens cirúrgicas laterais para o mesmo plano da margem profunda.

Durante a excisão do primeiro estágio, são realizados pequenos cortes superficiais na pele que servem como marcas de orientação, geralmente nas posições de 12, 3 e 9 horas, permitindo a localização do tumor residual caso seja observado no exame microscópico. Essas marcações são posteriormente pintadas com tinta histológica no laboratório.

Após a excisão, realiza-se a hemostasia com eletrocautério. Em seguida, pode-se injetar um anestésico de longa duração (bupivacaína 0,5%) para prolongar o efeito anestésico enquanto o paciente aguarda confortavelmente em uma área de espera o preparo e a análise das lâminas histológicas (Chen, Smith, Vinciullo, 2018). O tempo de preparo do fragmento no primeiro estágio varia de vinte minutos a uma

hora, e depende principalmente do seu tamanho e da presença de tecido celular subcutâneo.

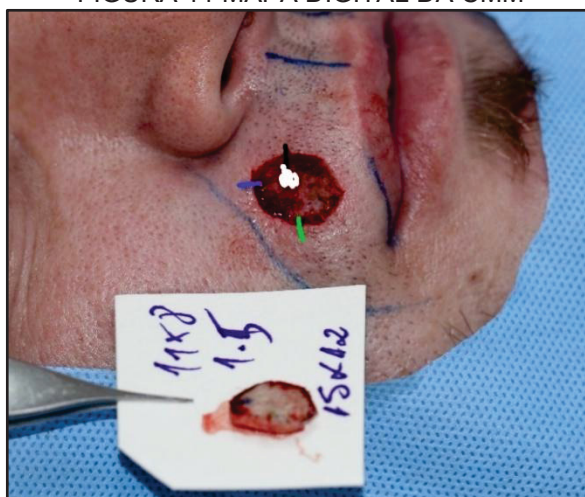
A primeira etapa do processamento do tecido é “achatar” a peça cirúrgica, garantindo que as margens laterais estejam no mesmo plano da margem profunda. Em seguida, as marcações de orientação são pintadas com cores diferentes. Para correlação com a ferida operatória, cria-se um mapa digital, fotografando a área da ferida e colorindo as marcações no tablet/computador (Figura 11) (Alcalay, 2015; Kantor, 2018). Esse mapa também pode ser confeccionado no papel, criando-se um mapa bidimensional da lesão e área correspondente. A escolha do mapeamento é influenciada pela preferência ou treinamento do cirurgião e adicionada ao protocolo de cada serviço.

O fragmento de pele é então congelado no criostato envolto por um gel específico. Finalmente, o bloco de tecido é seccionado em um micrótomo e os cortes são colocados em lâminas histológicas (Figura 12). Estas são coradas com hematoxilina e eosina (HE) (embora alguns cirurgiões de Mohs usem azul de toluidina), cobertas com lamínulas e então examinadas no microscópio pelo cirurgião de Mohs.

Se, no exame microscópico, houver tumor residual nas margens dos cortes histológicos, o processo é repetido. Uma nova margem (geralmente de 1 a 2 mm) é excisada, porém apenas ao redor da área comprometida no exame microscópico. Se apenas a margem profunda estiver envolvida, o fragmento do segundo estágio é obtido apenas da porção central da ferida, sem aumentar o seu diâmetro. O manuseio cuidadoso é importante para manter a orientação do fragmento. Esse novo fragmento de pele também é mapeado com cores no caso de um estágio subsequente ser necessário (Cartee, Monheit, 2013; Zabelinski *et al.*, 2015).

Após se obter margens livres de tumor, o cirurgião de Mohs reconstrói a ferida operatória. Ocasionalmente, a ferida pode ser deixada para cicatrizar por segunda intenção. Em determinados casos, pode ser necessária abordagem multidisciplinar.

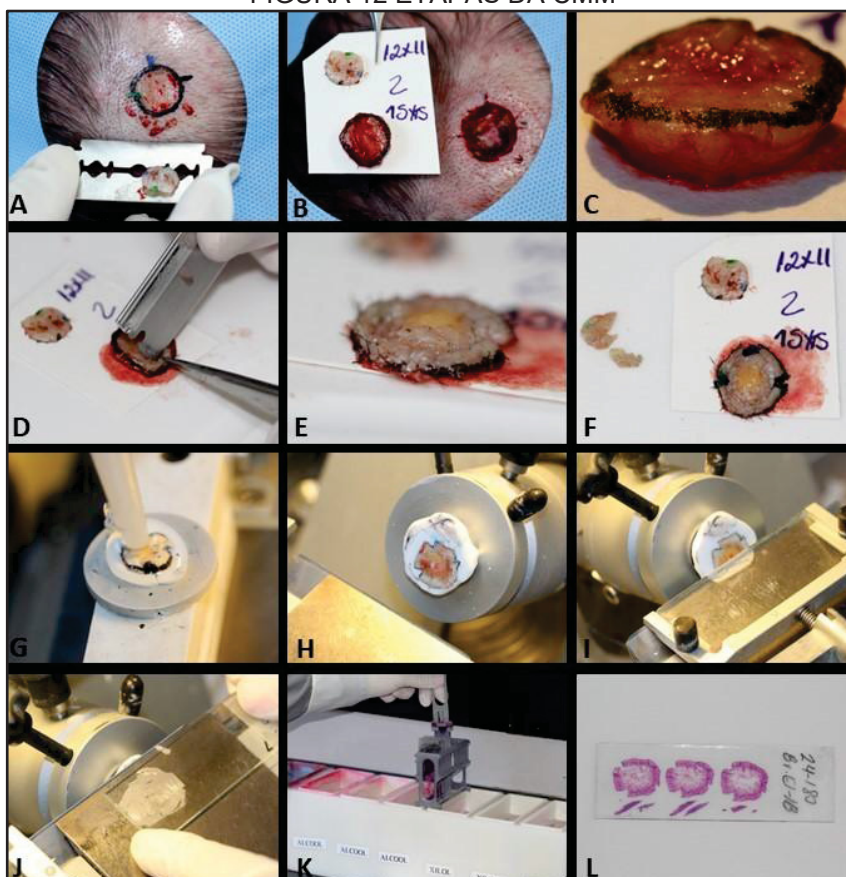
FIGURA 11 MAPA DIGITAL DA CMM



FONTE: O Autor (2023).

LEGENDA: As cores representadas no mapa correspondem às cores que o espécime é corado, permitindo correlação com os achados da histopatologia. A área marcada em branco corresponde à margem comprometida.

FIGURA 12 ETAPAS DA CMM



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) *Debulking* tumoral. B) Peça removida e colocada no "papel mapa". C) Espécime previamente ao "tombamento" das margens, após ser incisado com o bisturi angulado 45 graus. D) Incisões de relaxamento para auxiliar no "tombamento das margens". E) Espécime com margens laterais e profundas no mesmo plano. F) Espécime corado. G) Colocação do gel para fazer o bloco de congelamento. H) Bloco congelado fixado no criostato. I-J) Corte histológico sendo realizado no micrótomo e colocado na lâmina histológica. K) Coloração com bateria de H.E. L) Lâminas histológicas prontas para serem examinadas.

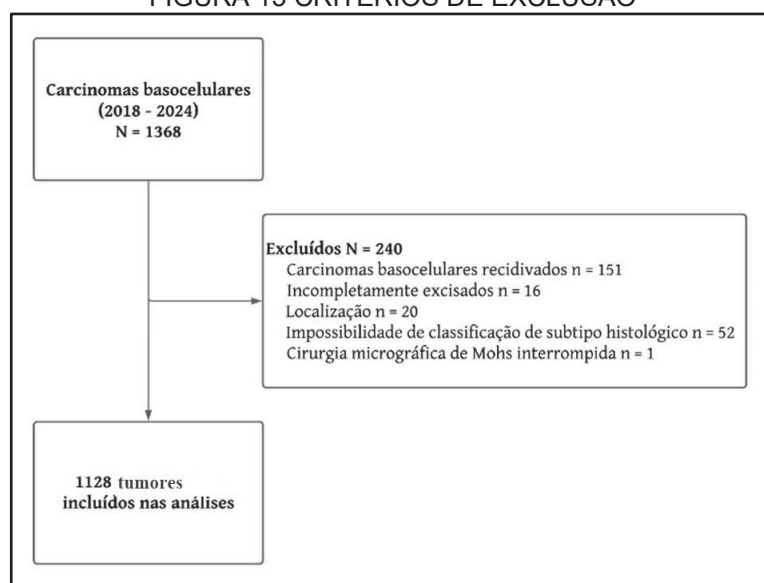
3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 AMOSTRA E COLETA DE DADOS

Esta amostra refere-se ao estudo de CBCs consecutivos tratados com a técnica da CMM, de abril de 2018 a fevereiro de 2024. Os critérios de inclusão foram CBCs primários, comprovados por exame anatomopatológico. Os critérios de exclusão foram: tumores recorrentes, tumores previamente excisados de forma incompleta e tumores fora da cabeça e do pescoço. Além disso, casos em que não foi possível determinar o subtipo histológico do CBC foram excluídos para eliminar o viés de classificação entre diferentes observadores. Isso ocorreu quando não foi visualizado tumor na CMM (margem livre no primeiro estágio e *debulking* não realizado) e o autor não teve acesso à lâmina histológica da biópsia pré-operatória, pois o laboratório de patologia era em outra cidade (Figura 13).

Por fim, um caso foi excluído porque a CMM foi interrompida e o restante do tumor (CBC superficial) optado por tratar com curetagem seguido de terapia tópica (imiquimode) devido à grande morbidade associada à remoção de estágios adicionais na cirurgia. Tratava-se de um CBC misto (nodular e superficial) no couro cabeludo de uma paciente jovem. A porção nodular clínica e histológica foi removida com CMM, mas como havia cerca de 1 cm ao redor do nódulo que era CBC superficial típico clínica e dermatoscopicamente, optou-se pelo tratamento conservador.

FIGURA 13 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO



FONTE: O Autor (2024).

Os pacientes foram operados pelo autor na clínica Cepelle, em Curitiba. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética, protocolo 18480519.2.0000.5688.

Os dados foram coletados previamente e durante a cirurgia, sendo inseridos em uma base de dados no Microsoft Excel® imediatamente após o término da cirurgia. Foram coletados os seguintes dados: idade, gênero, fototipo de Fitzpatrick, imunossupressão, localização do tumor, tamanho, definição de borda (mal versus bem delimitada), subtipo histológico, invasão perineural, margens cirúrgicas laterais (em milímetros) excisadas em cada estágio, porcentagem da margem cirúrgica lateral que estava comprometida, subunidades anatômicas afetadas, número de indicações de CMM e número de estágios da CMM.

Antes de iniciar a anestesia local, os dados “tamanho do tumor” e “margens cirúrgicas laterais” foram medidos e imediatamente anotados em uma folha contendo um protocolo. Em seguida, durante o primeiro estágio da CMM, essas medições foram anotadas no “papel mapa” (Figura 14), que é o fragmento de papel que o autor utiliza para colocar o fragmento removido e transferi-lo para o laboratório de Mohs, localizado ao lado da sala de cirurgia. Quando foram necessários dois ou mais estágios, a medição da margem adicional a ser removida foi novamente anotada em outro papel mapa. Esse método de anotação dos dados teve como objetivo reduzir o risco ou eliminar a possibilidade de esquecimento desses dados e posterior equívoco.

FIGURA 14 “PAPEL MAPA”



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: Imediatamente após a remoção, o fragmento foi colocado em um papel firme estéril (gramatura 300g). As medidas do tumor e das margens (previamente realizadas antes da anestesia local), e a medida do defeito cirúrgico foram anotadas no papel.

A localização do tumor foi dividida em alto e médio risco, já que tumores em áreas de baixo risco não foram incluídos na casuística (Ad Hoc Task Force *et al.*, 2015) (Ad Hoc Task Force *et al.*, 2015). Com relação à delimitação das bordas tumorais, CBCs em que foi possível visualizar todas as bordas após exame clínico com ou sem tração da pele adjacente, foram classificados como bem delimitados (Figura 15). Caso contrário, foram classificados como mal delimitados (Wolf, Zitelli, 1987).

FIGURA 15 DIFERENÇA ENTRE CARCINOMA BASOCELULAR BEM DELIMITADO E MAL DELIMITADO



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) Carcinoma basocelular bem delimitado em ponta nasal. B) Carcinoma basocelular mal delimitado em parede e dorso nasais.

As dimensões do CBC foram medidas no maior diâmetro e perpendicularmente a ele (Figura 16). Os tumores foram divididos em grupos de tamanho, baseado na classificação dos Critérios de Uso Adequado da CMM (G1: < 6 mm, G2: 6-10 mm, G3: 11-20 mm, G4: > 20 mm) (Ad Hoc Task Force *et al.*, 2015).

FIGURA 16 AFERIÇÃO DOS DIÂMETROS TUMORAIS



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) Maior diâmetro. B) Segunda medida realizada perpendicular ao maior diâmetro.

Histologicamente, os CBCs foram classificados em superficial e nodular (não agressivos); micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme e basoescamoso (agressivos) (Bichakjian *et al.*, 2016). O metatípico passou a ser chamado de basoescamoso desde a última versão da NCCN (Schmults *et al.*, 2023). Caso mais de um subtipo estivesse presente, o tumor era classificado com base no mais agressivo. A “escala de agressividade” dos subtipos foi baseada na extensão subclínica lateral demonstrada em estudo prévio (Cerci *et al.*, 2020). Entre os não agressivos, o superficial foi considerado mais “agressivo” que o nodular. Entre os agressivos, a ordem crescente de agressividade foi: basoescamoso, infiltrativo, micronodular e esclerodermiforme. Também foi realizada uma classificação simplificada dos subtipos histológicos, que dividiu os tumores em superficial, nodular e agressivos, conforme os critérios de uso apropriado da CMM (Ad Hoc Task Force *et al.*, 2015).

A classificação do subtipo histológico foi baseada nos achados visualizados nas lâminas histológicas da CMM. Sempre que possível, o autor realiza a análise do centro da peça (*debulking*) na CMM. Quando não foi visualizado tumor na CMM (por exemplo, margem livre no primeiro estágio e sem tumor visível no *debulking*), o cirurgião de Mohs reviu a biópsia pré-operatória nos laboratórios de patologia. Casos em que isso não foi possível (por exemplo, laboratórios de outras cidades), foram excluídos do estudo para eliminar o viés de classificação entre diferentes observadores.

Com relação ao número de indicações da CMM, foram baseadas na NCCN (localização do tumor/tamanho, mal delimitação das bordas tumorais, subtipo histológico agressivo, invasão perineural, radioterapia prévia, imunossupressão). Tumores recidivados não foram incluídos na amostra devido a sua grande heterogeneidade, o que interferiria de forma significativa nos resultados das margens laterais.

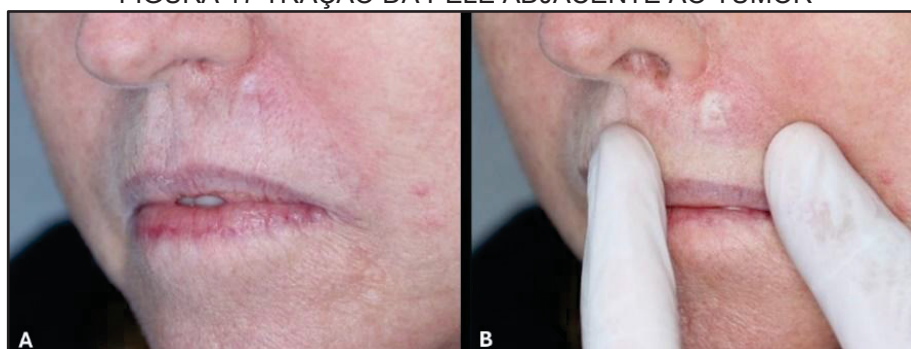
3.2 MARCAÇÃO DA MARGEM CIRÚRGICA

A marcação da margem cirúrgica foi baseada em alterações clínicas e dermatoscópicas. A avaliação clínica foi realizada sob iluminação adequada e consistiu na inspeção e palpação do tumor, seguida de “estiramento” da pele adjacente, manobra que pode tornar as bordas tumorais mais evidentes (Figura 16)

(Shalom, Westreich, Schein, 2012; Wolf, Zitelli, 1987). Também foi utilizada a dermatoscopia para auxiliar na diferenciação entre tumor e pele normal adjacente (Figura 17) (Lallas *et al.*, 2014). Em seguida, o autor marcou os limites laterais do tumor com uma caneta. A marcação se iniciou na pele imediatamente adjacente à borda do tumor (Figura 18). Quando o autor optou por iniciar a cirurgia com uma margem maior (por exemplo, 2 mm em vez de 1), a marcação foi “espesada” com uma nova delineação da caneta.

A aferição da margem se iniciou no limite interno da linha marcada e terminou no seu limite externo (Figura 18). A aferição foi realizada com a régua encostada na pele. Importante ressaltar que as margens foram marcadas antes da anestesia local, já que esta causa distorção tecidual dificultando a visualização das bordas tumorais. Todos os tumores foram medidos e marcados pelo autor com a mesma marca de caneta e régua (Figura 19). Quando o tumor estava em uma área com redundância de pele (“pele enrugada”), a pele foi esticada o suficiente para permitir a marcação.

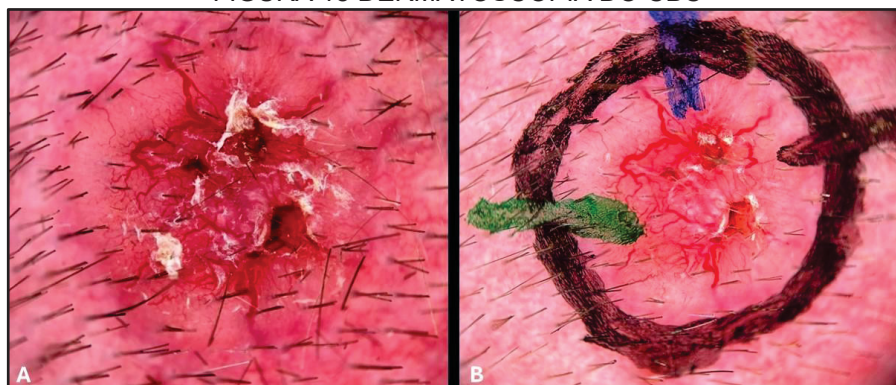
FIGURA 17 TRAÇÃO DA PELE ADJACENTE AO TUMOR



FONTE: Cerci *et al.* (2023).

LEGENDA: A) Tumor clinicamente mal delimitado. B) Tumor mais visível após tração da pele adjacente.

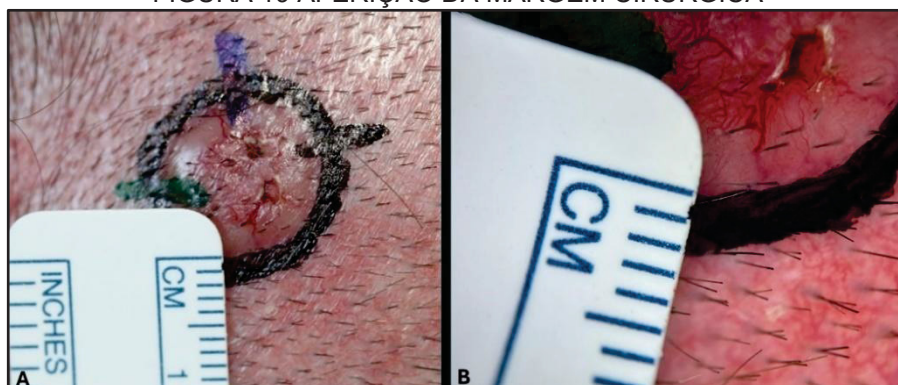
FIGURA 18 DERMATOSCOPIA DO CBC



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) Dermatoscopia com telangiectasias arboriformes e ulceração. B) Margem cirúrgica do primeiro estágio demarcada.

FIGURA 19 AFERIÇÃO DA MARGEM CIRÚRGICA



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A e B) A aferição começou no limite interno da linha e terminou no limite externo.

FIGURA 20 RÉGUA E CANETAS UTILIZADAS



LEGENDA: Caneta preta utilizada para marcação do primeiro estágio. Acima na foto, régua e caneta estéreis descartáveis utilizadas para marcação de estágios adicionais.

A margem do primeiro estágio foi determinada com base nas características e na localização dos tumores, variando de 1 a 3 mm. Por exemplo, um CBC pequeno e clinicamente bem delimitado na asa nasal foi inicialmente excisado com uma margem de 1 mm, enquanto um CBC mal delimitado na região malar foi tipicamente excisado com 2 mm (Figura 20). Quando a margem lateral estava comprometida, o acometimento foi graduado de acordo com a extensão em: até 25% do perímetro, 26-50%, 51-75% e 76-100%. No caso de estágios adicionais para remover mais margem, a marcação e a medição foram efetuadas antes da nova infiltração de lidocaína (Figura 21). Como a margem de estágios adicionais tem o formato de uma “crescente”, a aferição foi realizada na sua porção central, por ser mais larga. Medições nas extremidades da crescente subestimariam as margens reais removidas.

FIGURA 21 MARGENS CIRÚRGICAS DE 1 E 2 MM



FONTE: O Autor (2023).

LEGENDA: A) CBC Nodular bem delimitado na asa nasal demarcado com 1 mm de margem lateral. Foi removido no primeiro estágio. B) CBC Micronodular mal delimitado demarcado com 2 mm de margem lateral, primeiro estágio. Para remoção completa, precisou de 5 mm, mas apenas em um dos quadrantes.

FIGURA 22 MARGEM DO SEGUNDO ESTÁGIO



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) Margem do segundo estágio, demarcada e aferida previamente à reaplicação do anestésico local. B) Aferição da margem a ser removida.

O método de anestesia utilizado foi a anestesia local, sempre que possível, conforme preconizado (Etzkorn, Alam, 2020). Quando não foi possível realizar a cirurgia apenas com anestesia local, a sedação endovenosa foi associada. A solução anestésica utilizada foi lidocaína 1% com adrenalina 1:200.000. Além disso, foi adicionado 0.5ml de bicarbonato de sódio para cada 10 ml de solução (Cepeda *et al.*, 2015).

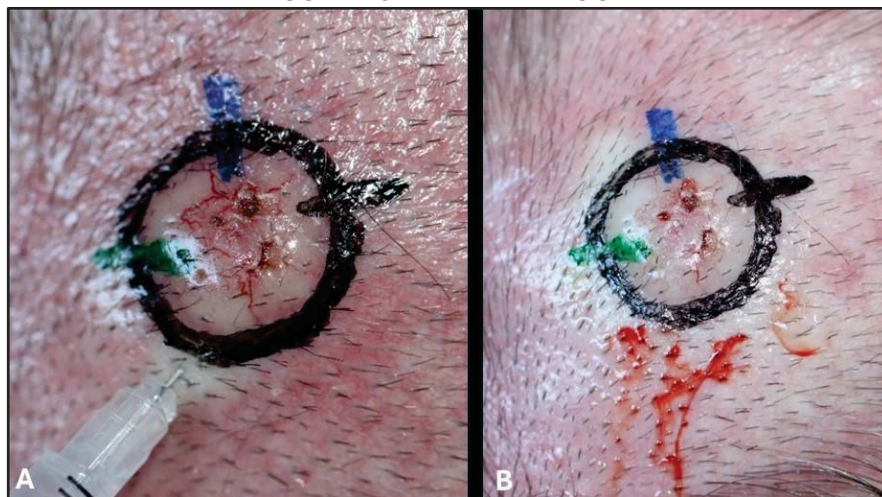
3.3 TÉCNICAS REALIZADAS PARA EVITAR O APAGAMENTO DO MAPA CIRÚRGICO E PARA MELHORAR A TRANSCRIÇÃO DOS ACHADOS HISTOLÓGICOS NO PACIENTE

É essencial que a marcação das margens cirúrgicas seja mantida até o momento em que o tumor é efetivamente removido. Entretanto, etapas prévias a isso como degermação e anestesia local podem apagar a marcação. Caso isso ocorra, torna-se muito difícil de visualizar as bordas tumorais devido ao edema tecidual decorrente da anestesia local. A “remarcação” das bordas tumorais nessas condições torna-se imprecisa e pode levar à remoção em excesso ou insuficiente de pele. Por essa razão, o autor realiza algumas técnicas/manobras que ajudam a manter a marcação da caneta.

- Previamente à marcação do tumor e das margens, fez-se uma “pré-antisepsia” com clorexidine alcoólico. Após a marcação, nova antisepsia foi feita no local, porém de maneira mais delicada e com antisséptico aquoso. Na região periorbital, iodopovidona foi utilizado no em vez de clorexidine;
- Os pontos de entrada da agulha da anestesia local foram inferiormente à marcação cirúrgica, sempre que possível; para evitar que o sangue escorresse sobre a tinta da caneta aumentando o risco de apagá-la (Figura 22);
- Utilizou-se agulha de pequeno calibre (30G), para minimizar o risco de sangramento após remoção da agulha, além de, obviamente, ser menos dolorido para o paciente;
- Antes de remover o tumor, aguardou-se alguns minutos o início da ação do vasoconstritor do anestésico local para reduzir o sangramento;
- Sempre que possível, iniciou-se a incisão cirúrgica pelo ponto mais inferior da marcação, para evitar que o sangue proveniente da porção superior apagasse a margem inferior;
- As marcações de orientação foram feitas no paciente com as mesmas cores que a peça cirúrgica foi corada no laboratório de Mohs. As marcações com canetas coloridas foram um fator adicional para manter a orientação do fragmento (Figura 23); e,

- No caso de margens comprometidas, além de marcar no mapa cirúrgico no computador, marcou-se diretamente na lâmina histológica para reduzir o risco de erro de orientação ao remover estágios adicionais (Figura 24).

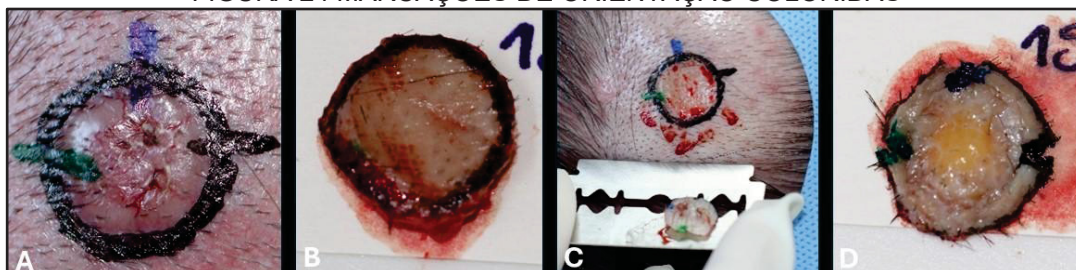
FIGURA 23 ANESTESIA LOCAL



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) Agulha inserida inferiormente à marcação das margens. B) Anestesia local finalizada. O sangue proveniente dos pontos de entrada da agulha escorre sem ‘passar’ sobre as marcas da caneta.

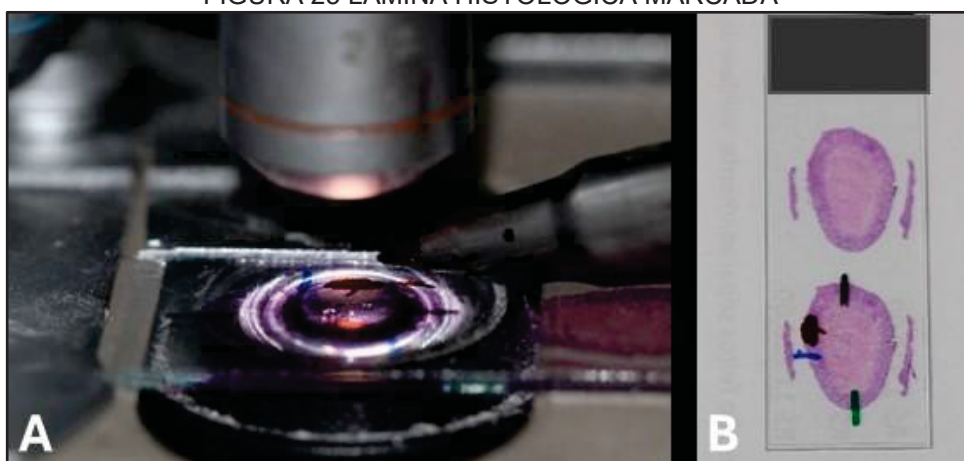
FIGURA 24 MARCAÇÕES DE ORIENTAÇÃO COLORIDAS



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) As marcações de orientação são pintadas de caneta com as mesmas cores de tinta que serão utilizadas para corar a peça no laboratório. B) Fragmento no laboratório com marcação verde ainda visível na peça. As marcações azul e preta foram removidas junto com o *debulking* intra-operatório do tumor. C) *Debulking* do tumor. D) Fragmento de pele após *debulking ex-vivo* adicional e incisões de relaxamento para “rebaixamento” das margens, corado com tinta de cor semelhante às marcações de caneta.

FIGURA 25 LÂMINA HISTOLÓGICA MARCADA



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) As margens comprometidas são marcadas na lâmina histológica sob visualização direta no microscópio. B) A tinta marrom representa a margem comprometida. As marcações de orientação também são desenhadas na lâmina para permitir a perfeita correlação com a ferida do paciente.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Em termos de processamento, a dupla entrada das informações na base de dados, a revisão e a análise foram efetuadas com o software SPSS, versão 29.0 [SPSS Inc. Lançado em 2022. *PASW Statistics for Windows*, Versão 29.0. Chicago: SPSS Inc.].

Foram realizadas análises descritivas, sendo os dados quantitativos expressos em mediana e intervalo interquartil ([IQR], percentis 25-75), de acordo com o teste de distribuição de Shapiro-Wilk. As variáveis qualitativas foram descritas em termos de frequências absolutas (n) e relativas (%).

As associações entre as variáveis qualitativas foram examinadas através do teste do Qui-Quadrado com análise residual ajustada (χ^2). Os dados quantitativos, representados por medianas [IQR], foram comparados entre grupos através do teste de Kruskal-Wallis com teste *post hoc* de Dunn. Além disso, foram realizadas correlações de Spearman para avaliar as possíveis relações entre os fatores dos grupos analisados e as variáveis de interesse.

Foi efetuado um modelo de regressão logístico binário “*forward stepwise*” para as margens laterais necessárias para remoção >4 mm. Todas as variáveis foram introduzidas num modelo de redução, produzindo um modelo final. Como resumo da proporção de cada variável explicada por este modelo, foi calculado o coeficiente

padronizado de regressão final (β), o *odds ratio* (OR) e o respetivo intervalo de confiança a 95% (IC a 95%).

Para todas as análises, o nível de significância foi fixado em 5%.

4. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 1.128 CBCs de 860 pacientes, com uma idade mediana [IQR] de 65 [55 - 75] anos, variando entre uma idade mínima de 23 e uma máxima de 95 anos (Tabela 1). A distribuição etária revelou que 48,7% dos participantes tinham menos de 65 anos, enquanto 51,3% tinham 65 anos ou mais. A distribuição por gênero inclinou-se para o sexo feminino, constituindo 58,1% (655 casos), com o sexo masculino representando 41,9% (473 casos). A análise do fototipo de Fitzpatrick revelou uma representação predominante do tipo 2 (51,8%), seguido do tipo 3 (40,5%), 1 (7,2%) e 4 (0,5%). A amostra era predominantemente de pacientes imunocompetentes (99,1%). Os tamanhos dos tumores apresentaram diversidade, variando de menos de 6 mm (34,3%) a mais de 20 mm (5,1%).

As principais unidades anatômicas afetadas foram o nariz (43,3%), a região malar (16,6%), a fronte (13,5%), região periocular (7,4%) e perioral (7,2%).

As margens cirúrgicas removidas no primeiro estágio da CMM foram de até 2 mm em 98% dos casos. O principal motivo para começar a cirurgia com margens de 3 mm (N = 22) foram maior diâmetro do tumor, histologia agressiva e localização em áreas cosméticas menos nobres.

Em 40,2% dos casos, as margens do primeiro estágio estavam acometidas pelo tumor, sendo 25,1% na margem lateral, 7,6% na profunda e 7,5% envolvendo ambas. Quanto ao método de anestesia, 1.108 casos foram realizados sob anestesia local, e 20 casos sob anestesia local associada à sedação endovenosa.

TABELA 1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CIRÚRGICOS (continua)

Variável	Total (N = 1.128)
Idade	
< 65 anos	549 (48.7)
≥ 65 anos	579 (51.3)
Sexo	
Feminino	655 (58.1)
Masculino	473 (41.9)

FONTE: O Autor (2024).
LEGENDA: Dados expressos em frequências absolutas (n) e relativas (%), ou mediana e intervalo interquartil ([IQR], percentis 25º e 75º). NA – não aplicável. *Se mais do que um subtipo estava presente, o tumor foi classificado baseado no subtipo mais agressivo.

TABELA 1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CIRÚRGICOS

(continuação)

Variável	Total (N = 1.128)
Fototipo	
1	81 (7.2)
2	584 (51,8)
3	457 (40.5)
4	6 (0.5)
Tamanho da Lesão	
< 6 mm (G1)	388 (34.3)
6 – 10 mm (G2)	453 (40.2)
11 – 20 mm (G3)	230 (20.4)
> 20 mm (G4)	57 (5.1)
Unidade Anatômica	
Nariz	489 (43.4)
Lábio e Perioral	81 (7.2)
Malar	187 (16.6)
Sobrancelha e Pálpebra	84 (7.4)
Fronte	152 (13.5)
Couro Cabeludo	41 (3.6)
Mastoide	9 (0.8)
Orelha	69 (6.1)
Cervical	16 (1.4)
Margens (laterais e/ou profundas)	
Positivas	453 (40.2)
Negativas	675 (59.8)
Topografia da Margem Comprometida	
Lateral	283 (25.1)
Profunda	86 (7.6)
Ambas	85 (7.5)
NA	674 (59.8)
Porcentagem da Margem Lateral Comprometida no Primeiro Estágio	
1 – 25%	294 (26.1)
26 – 50%	37 (3.4)
51 – 75%	21 (1.9)
76 – 100%	16 (1.4)
NA	758 (67.2)
Subtipo Histológico*	
Nodular	646 (57.3)
Superficial	197 (17.4)
Basoescamoso	13 (1.2)
Infiltrativo	192 (17.0)
Micronodular	56 (5.0)
Esclerodermiforme	24 (2.1)
Subtipo Histológico Simplificado	
Nodular	647 (57.3)
Superficial	196 (17.4)
Agressivo	285 (25.3)
Número de Estágios	
1	674 (59.8)
2	376 (33.3)
3	56 (5.0)
4	12 (1.1)

FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: Dados expressos em frequências absolutas (n) e relativas (%), ou mediana e intervalo interquartil ([IQR], percentis 25º e 75º). NA – não aplicável. *Se mais do que um subtipo estava presente, o tumor foi classificado baseado no subtipo mais agressivo.

TABELA 1 DADOS DEMOGRÁFICOS E CIRÚRGICOS

(conclusão)

Variável	Total (N = 1.128)
5	5 (0.4)
6	4 (0.4)
7	0 (0.0)
8	1 (0.1)
Margens do Primeiro Estágio	
1,0 mm	561 (59.7)
2,0 mm	232 (48.3)
3,0 mm	22 (2.0)
Margens Laterais Totais	
1,0 mm	341 (30.2)
2,0 mm	500 (44.3)
3,0 mm	156 (13.8)
4,0 mm	85 (7.5)
> 4,0 mm	46 (4.1)
Bordas do Tumor	
Mal delimitadas	449 (39.8)
Bem delimitadas	679 (60.2)
Imunossupressão	
Não	1118 (99.1)
Sim	10 (0.9)
Subtipo Histológico Agressivo	
Não	843 (74.7)
Sim	285 (25.3)
Invasão Perineural	
Não	1121 (99.4)
Sim	7 (0.6)

FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: Dados expressos em frequências absolutas (n) e relativas (%), ou mediana e intervalo interquartil ([IQR], percentis 25° e 75°). NA – não aplicável. *Se mais do que um subtipo estava presente, o tumor foi classificado baseado no subtipo mais agressivo.

Os subtipos histológicos do tumor demonstraram maior prevalência dos subtipos nodular (57,3%), superficial (17,4%) e infiltrativo (17%). A classificação histológica simplificada, baseada nos critérios de uso apropriado da CMM, agrupou os subtipos agressivos (25,3%). Uma simplificação adicional dividiu em não agressivos (74,7%) e agressivos (25,3%). Dos 1.128 tumores, 129 (11,4%) eram mistos, sendo as combinações mais comuns superficial/nodular (n = 89), nodular/infiltrativo (n = 14) e nodular/micronodular (n = 8). Importante lembrar que os mistos foram classificados de acordo com o subtipo de maior possibilidade de extensão subclínica conforme descrito nos métodos.

Quanto ao número de estágios da CMM, a maioria dos tumores foi removida no primeiro estágio (59,8%), seguido de dois estágios (33,1%). Três ou mais estágios foram necessários em 7,1% dos tumores. Com relação à porcentagem de margem lateral comprometida, dos 368 casos, em 294 esse acometimento foi de até 25%; em 37 de até 50%; em 21 de até 75%; e em 16 casos entre 75 e 100%.

Com relação às bordas do tumor, eram bem delimitadas em 60.2% e mal delimitadas em 39.8%. A invasão perineural foi rara, ocorrendo em apenas 0,6% dos casos.

As margens laterais necessárias para remoção completa do tumor foram 1 mm em 30.2% dos casos; 2 mm em 44.3%, 3 mm em 13.8%, 4 mm em 7.5% e 4 ou mais mm em 4.1% (Mediana [IQR] = 1,75 [1,0 – 2,5]). A maior margem lateral removida totalizou 18 mm, em um caso de CBC micronodular no nariz.

4.1 ASSOCIAÇÕES

Ao analisar potenciais associações entre as margens laterais necessárias para se obter margens livres e os subtipos histológicos na nossa amostra, foram observadas relações significativas (Tabela 2). O número mediano [IQR] de indicações de CMM variou entre os subtipos histológicos, com diferenças estatisticamente significativas (KW, $p \leq 0,0001$). Os tumores nodulares apresentaram o menor número de indicações de CMM, variando de 1 a 3 (mediana 1), enquanto os subtipos histológicos agressivos tiveram um número mediano de indicações mais elevado, variando de 2 a 3 (mediana 3).

TABELA 2 ASSOCIAÇÃO ENTRE MARGENS LATERAIS NECESSÁRIAS DE ACORDO COM AS INDICAÇÕES DA CMM

(continua)

Variável	Total (N = 1128)	Margem Lateral Total					*valor de p
		1.0 mm (n = 341)	1.5 – 2.0 mm (n = 500)	2.5 – 3.0 mm (n = 156)	3.5 – 4.0 mm (n = 85)	> 4 mm (n = 46)	
Número de Indicações (mínimo – máximo)	1 [1 - 2] (1 - 4)	1 [1 - 1] A (1 - 3)	1 [1 - 2] B (1 - 4)	2 [1.5 - 2.5] C (1 - 4)	2 [2 - 3] D (1 - 3)	3 [2 - 3] D (1 - 4)	≤ 0.0001
Tamanho do Tumor							
< 6 mm	388 (34.4)	204 (59.8)	121 (24.2)	39 (25.0)	15 (17.6)	9 (19.6)	
6 – 10 mm	453 (40.2)	128 (37.5)	211 (42.2)	67 (42.9)	22 (25.9)	25 (54.3)	≤ 0.001
11 – 20 mm	230 (20.4)	9 (2.6)	137 (27.4)	40 (25.6)	37 (43.5)	7 (15.2)	
> 20 mm	57 (5.1)	0 (0.0)	31 (6.2)	10 (6.4)	11 (12.9)	5 (10.9)	
Bordas do Tumor							
Mal Delimitadas	449 (39.8)	49 (14.4)	179 (35.8)	108 (69.2)	68 (80.0)	45 (97.8)	≤ 0.001
Bem Delimitadas	679 (60.2)	292 (85.6)	321 (64.2)	48 (30.8)	17 (20.0)	1 (2.2)	
Subtipo Histológico							
Nodular	646 (57.3)	275 (80.6)	303 (60.6)	52 (33.3)	13 (15.3)	3 (6.5)	
Superficial	197 (17.4)	23 (6.7)	74 (14.8)	59 (37.8)	25 (29.4)	16 (34.8)	
Basoescamoso	13 (1.2)	3 (0.9)	7 (1.4)	1 (0.6)	2 (2.4)	0 (0.0)	≤ 0.001
Infiltrativo	192 (17.0)	34 (10.0)	85 (17.0)	29 (18.6)	35 (41.2)	9 (19.6)	
Micronodular	56 (5.0)	5 (1.5)	24 (4.8)	9 (5.8)	8 (9.4)	10 (21.7)	
Esclerodermiforme	24 (2.1)	1 (0.3)	7 (1.4)	6 (3.8)	2 (2.4)	8 (17.4)	
Subtipo Histológico Simplificado							
Nodular	647 (57.3)	276 (80.9)	303 (60.6)	52 (33.3)	13 (15.3)	3 (6.5)	
Superficial	196 (17.4)	22 (6.5)	74 (14.8)	59 (37.8)	25 (29.4)	16 (34.8)	≤ 0.001
Agressivo	285 (25.3)	43 (12.6)	123 (24.6)	45 (28.8)	47 (55.3)	27 (58.7)	
Imunossupressão							
Não	1118 (99.1)	338 (99.1)	497 (99.4)	152 (97.4)	85 (100.0)	46 (100.0)	0.156
Sim	10 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.6)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	

FONTE: O Autor (2024).

OBS: Dados apresentados como mediana e intervalo interquartil ([IQR]), ou frequências absolutas (n) e relativas (%).

LEGENDA: p – índice de significância estatística. *Teste de Kruskal-Wallis com Dunn *post hoc* ou Teste Chi-Quadrado com análise residual ajustada, quando aplicável. ABCD As letras diferentes indicam diferenças significativas entre os grupos. Números em negrito significam associação entre categorias. Nível de significância de 5% para todas as análises.

TABELA 2 ASSOCIAÇÃO ENTRE MARGENS LATERAIS NECESSÁRIAS DE ACORDO COM AS INDICAÇÕES DA CMM

Variável	Total (N = 1128)	Margem Lateral Total					*valor de p
		1.0 mm (n = 341)	1.5 – 2.0 mm (n = 500)	2.5 – 3.0 mm (n = 156)	3.5 – 4.0 mm (n = 85)	> 4 mm (n = 46)	
Invasão Perineural							
Não	1121 (99.4)	340 (99.7)	498 (99.6)	156 (100.0)	83 (97.6)	44 (95.7)	0.002
Sim	7 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (4.3)	
Localização							
Médio risco	277 (24.6)	76 (22.3)	138 (27.6)	43 (27.6)	14 (16.5)	6 (13.0)	0.033
Alto risco	851 (75.4)	265 (77.7)	362 (72.4)	113 (72.4)	71 (83.5)	40 (87.0)	

FONTE: O Autor (2024).

OBS: Dados apresentados como mediana e intervalo interquartil ([IQR]), ou frequências absolutas (n) e relativas (%).

LEGENDA: p – índice de significância estatística. *Teste de Kruskal-Wallis com Dunn *post hoc* ou Teste Chi-Quadrado com análise residual ajustada, quando aplicável. ABCD As letras diferentes indicam diferenças significativas entre os grupos. Números em negrito significam associação entre categorias. Nível de significância de 5% para todas as análises.

(conclusão)

A imunossupressão não teve um impacto significativo nos requisitos de margem ($p = 0,148$). No entanto, a presença de invasão perineural (χ^2 , $p = 0,002$) e bordas mal delimitadas (χ^2 , $p \leq 0,001$) influenciaram significativamente os requisitos de margem.

O tamanho do tumor demonstrou uma associação estatisticamente significativa com as margens laterais necessárias para sua remoção (χ^2 , $p \leq 0,001$). Os tumores pequenos (< 6 mm) necessitaram predominantemente de margens de 1,5-2,0 mm (54,3%), enquanto os tumores maiores (> 20 mm) necessitaram de margens maiores, sendo que 10,9% precisaram de margens superiores a 4,0 mm para remoção completa.

Subtipos histológicos agressivos e superficial (χ^2 , $p \leq 0,001$) demonstraram associações significativas com margens laterais mais amplas. Quando divididos em superficial, nodular ou agressivo, as margens médias necessárias foram de 2,6, 1,6 e 2,6 mm, respectivamente. Ao estratificar por subtipo, as margens médias foram: nodular (1,6 mm), basoescamoso (2 mm), infiltrativo (2,3 mm), superficial (2,6 mm), micronodular (3,2 mm) e esclerodermiforme (4 mm).

As margens laterais necessárias para remover os subtipos nodular, superficial e agressivos em mais que 95% das vezes foram 3, 5 e 6 mm, respectivamente (Tabela 3).

TABELA 3 MARGENS LATERAIS NECESSÁRIAS PARA ERRADICAR OS TUMORES DE ACORDO COM O SUBTIPO HISTOLÓGICO

	Margens laterais (mm), %					
	1	2	3	4	5	6
Nodular	42,6	89,4	97,5	99,5	100	-
Superficial	11,2	48,9	79,8	91,8	95,4	100
Agressivos*	15	58,2	74	90	94,7	96,5

FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: *Basoescamoso, infiltrativo, micronodular e esclerodermiforme

O modelo de regressão logística que avaliou os fatores que influenciaram a probabilidade de margens >4 mm é apresentado na Tabela 4. Tumores com bordas bem delimitadas exibiram uma probabilidade significativamente reduzida (OR = 0,030, IC 95%: 0,004 – 0,228, $p \leq 0,01$), enquanto aqueles com subtipo histológico superficial apresentaram aumento significativo na probabilidade (OR = 6,510, IC 95%: 1,805 – 23,475, $p = 0,004$). Tumores micronodulares (OR = 17,179, IC 95%: 4,352 – 67,818, $p \leq 0,001$) e esclerodermiformes (OR = 24,409, IC 95%: 5,604 – 106,311, $p \leq 0,001$) também exibiram probabilidades significativamente aumentadas de margens >4 mm,

assim como a presença de invasão perineural (OR = 12,227, IC 95%: 1,315 – 113,678, p=0,028).

TABELA 4 REGRESSÃO LOGÍSTICA: MARGENS LATERAIS NECESSÁRIAS >4MM

Variável	Margem lateral total >4 mm (N=1128)		*p
	β	OR (95% IC)	
Superficial	1.873	6.510 (1.805 – 23.475)	0.004
Basoescamoso	-16.490	0.000 (0.00 – 0.000)	0.999
Infiltrativo	1.134	3.109 (0.803 – 12.032)	0.100
Micronodular	2.844	17.179 (4.352 – 67.818)	≤ 0.001
Esclerodermiforme	3.195	24.409 (5.604 – 106.311)	≤ 0.001
Bordas bem delimitadas	-3.499	0.030 (0.004 – 0.228)	≤ 0.01
Invasão perineural	2.504	12.227 (1.315 – 113.678)	0.028

FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: n – frequência absoluta. β – coeficiente de regressão. OR – *odds ratio*. 95% IC – 95% intervalo de confiança. p –significância estatística. Significância de 5% para toda análise. Cox & Snell R² = 0.098.

5. DISCUSSÃO

5.1 MARGENS CIRÚRGICAS

Poucos estudos mediram de forma objetiva as margens necessárias para a remoção completa do CBC usando a CMM. A metodologia de medição das margens e os critérios de inclusão entre esses estudos variaram consideravelmente (Ariza *et al.*, 2020; Beirne, Beirne, 1959; Burg *et al.* 1975; Hendrix, Parlette, 1996b; Salasche, Amonette, 1981; Schell, Russell, Park, 2013). Além disso, com uma exceção, todos foram retrospectivos, o que pode gerar importantes vieses, conforme discutido adiante.

O primeiro estudo, realizado por Beirne em 1959, avaliou 169 carcinomas cutâneos, e teve como objetivo primário determinar o número de estágios para atingir margens livres (Beirne, Beirne, 1959). Segundo os autores, como a maioria das lesões foi erradicada em dois ou três estágios e 1 a 2 mm de tecido foi removido por estágio, seria necessária uma margem cirúrgica de pelo menos 5 mm. No entanto, estas conclusões basearam-se numa amostra que incluiu CEC e CBC. Além disso, o método para determinar a extensão subclínica do tumor foi limitado, pois estimou a margem removida em cada estágio.

Em 1975, Burg *et al.* estudaram 72 CBCs e concluíram que o tamanho dos tumores influenciou diretamente na extensão subclínica (Burg *et al.* 1975). CBCs de até 20 mm se estendiam menos ($6,2 \pm 3,9$ mm) do que os maiores de 20 mm ($10,2 \pm 4,2$ mm) ($P < 0,0005$). Entretanto, além da pequena amostra, a medida da extensão subclínica foi baseada na diferença entre o raio do tumor (medido no pré-operatório) e no raio do defeito (medido no pós-operatório). Esse método pode gerar valores falsamente elevados para a invasão subclínica dos tumores, pois não leva em conta o fato de que a maioria das feridas operatórias tende a se expandir após a remoção do tumor. Apesar desse importante viés metodológico, esse estudo gerou um dado semelhante ao encontrado no presente estudo, o de que o tamanho do tumor é um fator preditor de extensão subclínica.

Em 1981, Salasche e Amonette estudaram as margens necessárias para erradicar 51 CBCs primários esclerodermiformes, comparando-os com 138 CBCs primários, nodulares, exofíticos e < 1 cm (Salasche, Amonette, 1981). O método de aferição da extensão subclínica foi calculado pela diferença entre o diâmetro do

defeito cirúrgico e do diâmetro do tumor, sendo o resultante dividido por dois, o que pode ter superestimado as margens necessárias para erradicação do tumor. Os autores demonstraram que uma margem mediana de 7,2 mm foi necessária para a ressecção dos CBCs esclerodermiformes, versus 2,1 mm para os nodulares ($p < 0,005$). Apesar da provável superestimação da margem, foi o primeiro estudo a demonstrar de forma objetiva que o subtipo esclerodermiforme pode ter extensão subclínica considerável, achado semelhante ao presente estudo (Figura 25). Salasche e Amonette descreveram o CBC esclerodermiforme como “enganador e traiçoeiro”, pois pode não ser reconhecido pelo paciente ou pelo médico durante longos períodos devido ao crescimento lento e apresentação clínica sutil. Além disso, enfatizaram que a mal delimitação das suas bordas e o risco de extensão subclínica tornam a CMM o seu tratamento de escolha.

FIGURA 26 CBC ESCLERODERMIFORME COM AMPLA EXTENSÃO SUBCLÍNICA



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) CBC esclerodermiforme mal delimitado. B) Foram necessários 4 estágios e margens laterais de 15 mm (superiormemente) para remoção completa. Foi o segundo caso com maior extensão subclínica de toda a amostra. C) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando pequenos blocos de células basaloides em uma das margens (coloração de H.E., objetiva 25x). D) Pós-operatório tardio.

Em 1987, Wolf e Zitelli realizaram o principal estudo sobre o tema. Nele, a marcação das margens foi realizada com violeta de genciana antes do início da cirurgia, em incrementos de 2 mm. Isso permitiu determinar a extensão subclínica com uma única medida pós-operatória, calculada a partir das marcações cutâneas prévias. Embora as marcações tenham sido feitas a cada 2 mm, a medição pôde ser estimada

no milímetro mais próximo. Como as marcas foram feitas antes da incisão, o viés da expansão do defeito, um problema com todos os estudos até então, foi evitado. Na ocasião, os autores estudaram 117 casos de CBCs primários e bem delimitados, e demonstraram que uma margem de 4 mm foi necessária para erradicar os tumores em 98% dos casos. Com 2 mm e 3 mm de margem, 75% e 85% dos CBCs, respectivamente, foram removidos.

Para chegarem nesses achados, os autores removeram da análise casos maiores de 2 cm ($n = 11$). Esse estudo é a base de diversas diretrizes mundiais para o tratamento do CBC, entretanto, foi realizado com um subgrupo específico de tumores (de forma proposital, para que tivesse maior reprodutibilidade) (Nahhas, Scarbrough, Trotter, 2017; Nasr *et al.*, 2021; (Wolf, Zitelli, 1987). Por essa razão, na diretriz da NCCN, não há recomendação formal de margem de segurança para remoção de CBCs com outras características como, por exemplo, de histologia agressiva (Schmults *et al.*, 2023). No estudo de Wolf (1987), até foram incluídos tumores agressivos (desde que bem delimitados), mas não se observou uma maior extensão subclínica nesses casos. Uma razão para esta discrepância pode ter sido o processo de seleção, que incluiu apenas lesões relativamente pequenas e bem delimitadas, eliminando casos “problemáticos” da amostra.

Além disso, conforme apontado na discussão do artigo, o número de lesões de histologia agressiva foi pequeno para tirar conclusões relacionadas ao subtipo histológico e à extensão subclínica (o número exato não foi mencionado). Por isso, a NCCN cita esse artigo como base para a recomendação de 4 mm de margem lateral apenas para CBCs nodulares e superficiais. Entretanto, não é mencionado quantos CBCs superficiais foram incluídos na amostra.

No presente estudo, uma subanálise com tumores semelhantes (primários, bem delimitados e < 2 cm) ($N = 651$) demonstrou que 91%, 97.6% e 99.8% deles foram removidos com margens de 2, 3 e 4 mm, respectivamente. Como no estudo de Wolf (1987), tinham apenas 7 de 106 tumores < 6 mm, fizemos outra subanálise excluindo esses tumores para tornar mais fidedigna a comparação. Dos 349 casos, 88.5%, 96.5% e 99.7% deles foram removidos com margens de 2, 3 e 4 mm, respectivamente. Quando comparado ao estudo de Wolf (1987), que removeu 75%, 85% e 98% com margens de 2, 3 e 4 mm, respectivamente, nota-se que no presente estudo margens de 3 mm foram suficientes para remover mais do que 95% desse subgrupo de tumores.

É importante ressaltar que 79% dos tumores bem delimitados e < 2 cm eram nodulares na histologia. Uma possível explicação para essa menor margem pode ter sido o uso do dermatoscópio no presente estudo como método auxiliar para delimitação das margens tumorais. Algumas extensões não visíveis a olho nu podem ter sido detectadas pela dermatoscopia. Embora seja controverso se ela reduz o número de estágios no CMM, nenhum estudo avaliou se a dermatoscopia diminuiu o tamanho das margens necessárias para a remoção completa do CBC (Gurgen, Gatti, 2012; Jayasekera *et al.*, 2018; Suzuki, Serafini, Sato, 2014; Terushkin, Wang, 2009; Yeom *et al.*, 2017). Esses estudos avaliaram o número de estágios, mas não aferiram os milímetros retirados em cada estágio.

Embora uma diferença de margem lateral de 1 mm não pareça clinicamente significativa, cada milímetro influencia visivelmente o tamanho do defeito, pois a área de um círculo é calculada por $3,14 \times r^2$. Por exemplo, uma margem adicional de 1 mm (4 em vez de 3) para um CBC de 4 x 4 mm aumenta a área do defeito em 44% (5 versus 6 mm de raio) (Cerci *et al.*, 2020). Na prática, uma diferença de 1-2 mm nos defeitos do nariz, deslocada em qualquer direção, pode alterar amplamente as opções de reconstrução. Esse achado também reitera estudos prévios sobre as propriedades poupadoras de tecido da CMM (Figuras 27 - 30) (Mosterd *et al.*, 2008; Muller *et al.*, 2009).

No presente estudo, em 80% dos casos em que a margem do primeiro estágio veio positiva, esse comprometimento foi de até 25% da margem lateral. Esse achado reforça as propriedades de preservação tecidual da CMM.

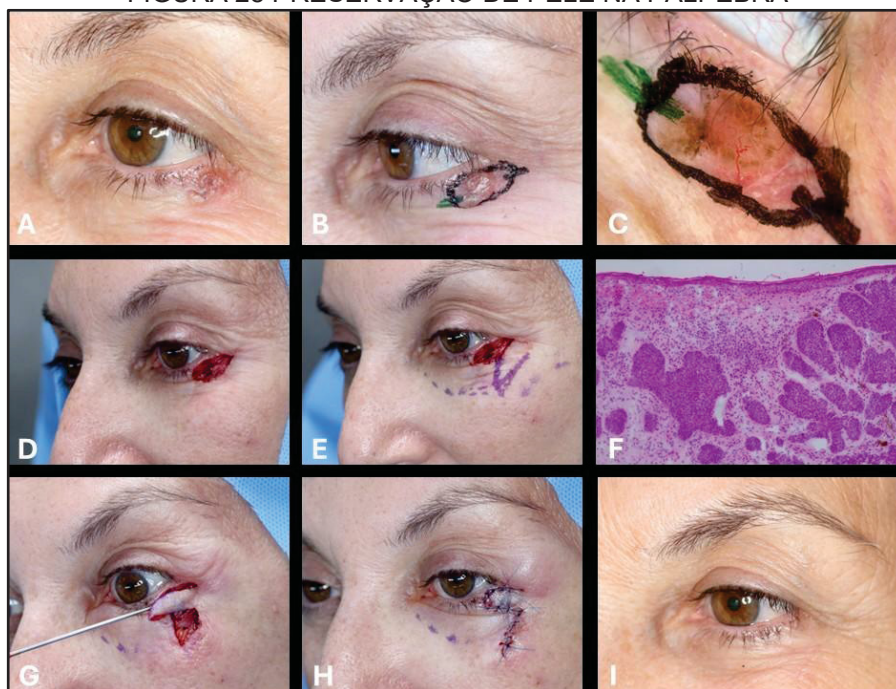
FIGURA 27 PRESERVAÇÃO DE PELE NA REGIÃO MALAR



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) CBC em região malar. B) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando blocos neoplásicos nodulares no *debulking* (coloração de H.E., objetiva 25x). C) Ferida operatória após um estágio, com o planejamento da reconstrução. D) Pós-operatório imediato após fechamento primário com M-plastia na porção superior. E) Pós-operatório tardio.

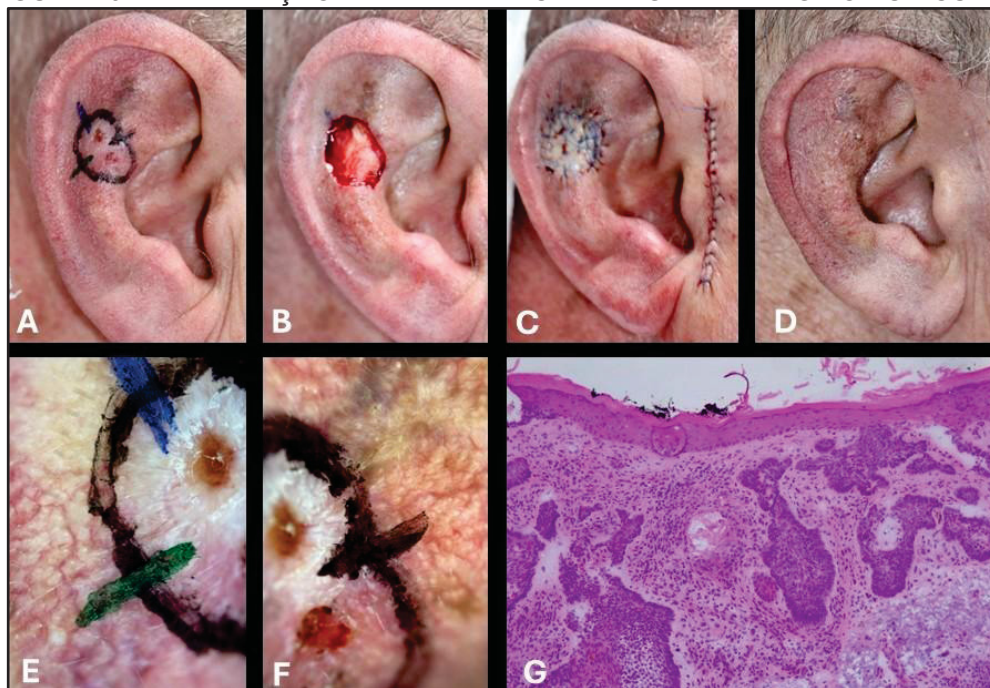
FIGURA 28 PRESERVAÇÃO DE PELE NA PÁLPEBRA



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) CBC adjacente ao tarso da pálpebra inferior. B) Margem do primeiro estágio da CMM. C) Imagem dermatoscópica. D) Ferida operatória após um estágio com preservação do tarso. E) Desenho do retalho de transposição. F) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando blocos neoplásicos nodulares no *debulking* (coloração de H.E., objetiva 25x). G) Movimento do retalho. H) Pós-operatório imediato. I) Pós-operatório tardio.

FIGURA 29 PRESERVAÇÃO DE PELE E DE CARTILAGEM NA REGIÃO AURICULAR



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) CBC em anti-hélice com margem do primeiro estágio da CMM demarcada. B) Ferida operatória após um estágio de CMM com preservação da cartilagem. C) Pós-operatório imediato de enxerto de pele de espessura total, proveniente da região pré-auricular ipsilateral. E-F) Imagens dermatoscópicas. G) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando blocos neoplásicos nodulares, alguns aderidos à epiderme, no *debulking* (coloração de H.E., objetiva 25x).

FIGURA 30 PRESERVAÇÃO DE PELE NA ASA NASAL



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) CBC em asa nasal com margem do primeiro estágio demarcada. B) Imagem dermatoscópica. C) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando blocos neoplásicos irregulares no *debulking* (coloração de H.E., objetiva 25x). D) Ferida operatória após um estágio, com preservação da borda e da cartilagem alar. E) Desenho do retalho interpolado do sulco nasogeniano para restaurar a asa inteira e camuflar as incisões. F) Enxerto de cartilagem auricular removido. G) Retalho incisado, com o pedículo em ilha adjacente à asa. Apesar de não ter sido removida cartilagem, foi utilizado enxerto de cartilagem para melhor sustentação da asa. H) Pós-operatório imediato da primeira etapa. I) Retalho após 3 semanas, antes da divisão do pedículo. J) Pós-operatório imediato da segunda etapa. O sulco alar foi deixado cicatrizar por segunda intenção para recriar a sua concavidade. K) Pós-operatório tardio.

Na presente casuística, a margem de 1 mm no primeiro estágio foi usada principalmente para tumores não agressivos e bem delimitados em áreas cosmeticamente mais nobres. Nesse subgrupo, a taxa de margens livres no primeiro estágio foi de 54% (306/561), reforçando que, se a CMM estiver disponível, ela é indicada nesses casos devido à preservação tecidual, além da alta taxa de cura.

Em 1996, Hendrix *et al.* demonstraram que CBCs infiltrativos tiveram uma margem cirúrgica média maior do que os nodulares (7,2 mm X 4,7 mm) (Hendrix, Parlette, 1996a). Entretanto, a margem foi calculada baseada em estimativa, semelhante ao estudo de Salasche *et al.* Os autores mencionam essa limitação e

comentam que o estudo serviu para uma estimativa grosseira de margens, e para demonstrar que as margens variam conforme o subtipo histológico. Apesar do viés de medição, foi um estudo importante para demonstrar que os CBCs infiltrativos têm extensão subclínica maior que os nodulares, achado também demonstrado no presente estudo.

Em 2013, Schell *et al.*, em um estudo com 495 carcinomas cutâneos (385 CBCs), sugeriram margens de 4,75 mm e 8 mm para remoção completa de 95% dos CBCs de baixo e alto risco, respectivamente (Schell, Russell, Park, 2013). As margens foram estimadas com base no tamanho do tumor e do defeito, viés semelhante a alguns dos estudos mencionados. A inclusão de tumores recidivados também pode ter contribuído para margens maiores (Batra, Kelley, 2002; Fantini *et al.*, 2019).

Em 2020, Ariza *et al.* estudaram CBCs de histologia agressiva e <10 mm. Os autores avaliaram as margens necessárias para remover 306 CBCs agressivos na face (≤ 6 mm na área H e < 10 mm na área M) (Ariza *et al.*, 2020). Entre os 274 casos ≤ 6 mm, 94,9% foram removidos com margens de 3mm. Quando separamos apenas esse subgrupo no presente estudo ($n = 86$), 82.5% foram removidos com 3 mm de margem, 90.6% com 4 mm e 100% com 5 mm. Uma possível razão para essa diferença foi a metodologia empregada por Ariza *et al.* Além de ser um estudo retrospectivo, a metodologia de marcação das margens não foi especificada, sendo brevemente mencionado que foi removido 1 mm em todos os estágios de todas as 306 cirurgias. Na prática, entretanto, sabemos que é praticamente impossível alguém sempre remover 1 mm. Além disso, não foi especificado como que as margens cirúrgicas foram medidas, marcadas e se foram pelo mesmo cirurgião, o que aumenta o risco de vieses. Por essa razão, a recomendação de margem dos autores deve ser interpretada com cautela. No presente estudo, quando considerados CBCs de histologia agressiva de diferentes tamanhos, as margens cirúrgicas necessárias para remoção de 95% dos casos foram de 6 mm.

Um estudo de metodologia diferente, mas que é importante mencionar foi o de Kimiyai-Asadi (2005), que demonstrou que margens estreitas (1-3 mm) foram inadequadas para a excisão elíptica de CBCs nodulares primários e bem delimitados <1 cm na face, já que vem em 20% dos casos as margens cirúrgicas vieram comprometidas (Kimyai-Asadi, Goldberg, Jih, 2005). No entanto, o estudo não avaliou o número de mm necessários para a remoção do tumor, mas sim se a margem determinada pelo cirurgião (1, 2 ou 3 mm) seria suficiente para a remoção do tumor

se tratado com excisão simples em vez de CMM. Embora não seja possível uma comparação direta devido à diferença de metodologia e objetivos, o nosso estudo demonstrou que para CBCs nodulares primários, as margens de 3 mm foram suficientes em 97.5% dos casos. No estudo supracitado, apenas 24/134 casos foram excisados com margens de 3 mm, o que torna impossível conhecer a taxa de remoção se todos os tumores fossem inicialmente excisados com 3 mm em vez de 1 ou 2 mm.

Com relação ao CBC superficial, as margens recomendadas para excisão convencional em áreas de baixo risco são de 4 mm na atual diretriz da NCCN (Schmulls *et al.*, 2023). Entretanto, no presente estudo, para erradicar > 95% deles, foi necessário margens de 5 mm. Alguns estudos já demonstraram a necessidade de maior número de estágios para remover CBC superficial, quando comparado ao subtipo nodular (Takata Pontes *et al.*, 2015). Mina *et al.* estudaram 158 CBCs superficiais e demonstraram a capacidade de extensão subclínica desse subtipo tumoral na cabeça e pescoço (Mina, Picariello, Fewkes, 2013). Mais recentemente, em um estudo prospectivo de 1.686 CBCs, Lim *et al.* demonstraram que o subtipo superficial teve a mesma probabilidade de ter extensão subclínica que os agressivos (Lim *et al.*, 2023). Isso foi demonstrado pelo número de estágios necessários para se obter margens livres. Tal fato foi demonstrado pelo nosso estudo de forma mais concreta devido à medição em mm de cada margem removida.

É importante ressaltar que assim como no estudo de Wolf (1987), não foi quantificada a profundidade da invasão do CBC, por isso, não podemos fazer recomendações específicas referente à margem profunda. No entanto, acredita-se que o tecido adiposo não oferece condições favoráveis para invasão do CBC (Mohs, 1978). Portanto, na ausência de evidência clínica de invasão profunda, a excisão até o subcutâneo médio é razoável em áreas com tecido adiposo abundante. Em áreas onde o tecido subcutâneo é escasso (por exemplo, orelha ou fronte), uma excisão mais profunda até fáscia, pericôndrio ou periósteo seria mais apropriada (Wolf, Zitelli, 1987).

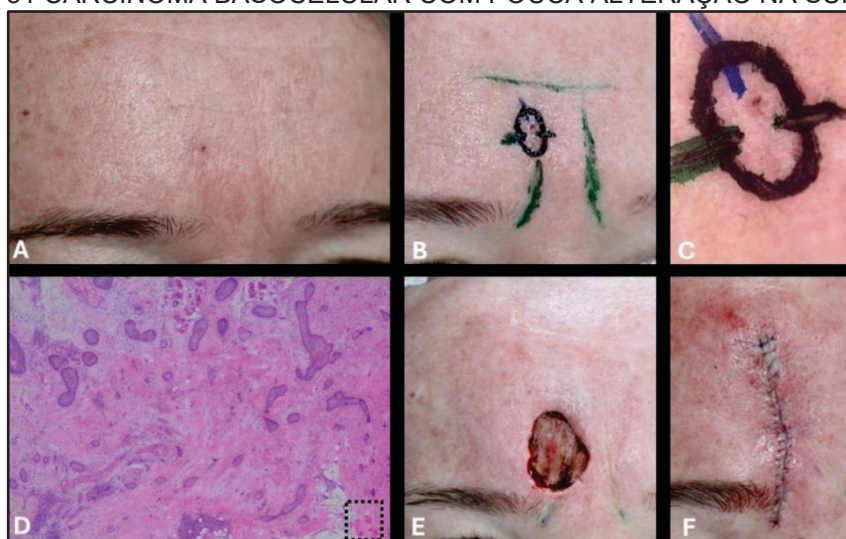
5.2 PREDITORES DE EXTENSÃO SUBCLÍNICA

Diversos estudos demonstraram os fatores clínicos e histológicos do CBC associados a um maior número de estágios na CMM (Flohil *et al.*, 2013; Greywal *et al.*, 2020; Hope *et al.*, 2023; Orengo *et al.*, 1997; Sahai, Walling, 2012). Entretanto,

tais estudos não mediram as margens removidas em cada estágio. Ou seja, pela primeira vez foi possível determinar de maneira objetiva (medida em mm) que os seguintes fatores clínicos e histológicos foram associados à maior margem lateral: maior diâmetro do tumor, subtipos histológicos agressivos e superficial, invasão perineural e bordas mal delimitadas.

Os subtipos agressivos como micronodular, infiltrativo e esclerodermiforme, são preditores conhecidos de maior número de estágios e, conseqüentemente, de margens mais amplas para remoção completa, à semelhança do presente estudo (Orengo *et al.*, 1997). A extensão tumoral destes subtipos é mais difícil de detectar clinicamente do que a do nodular, devido ao seu padrão de crescimento. Histologicamente, os subtipos micronodular, infiltrativo e esclerodermiforme são compostos por pequenos cordões e/ou ninhos tumorais dispersos, ao contrário do nodular, que é feito de ilhas tumorais maiores e agregadas. Tumores com padrão de crescimento disperso se espalham por pequenas extensões e podem permear o tecido sem causar muito deslocamento ou alteração na superfície cutânea, por isso são mais difíceis de detectar clínica e histologicamente (Figura 31). Em contraste, o CBC com padrão de crescimento agregado cresce de forma expansiva, deslocando mais tecido e se tornando mais evidente à medida que o tumor aumenta (Hendrix, Parlette, 1996a).

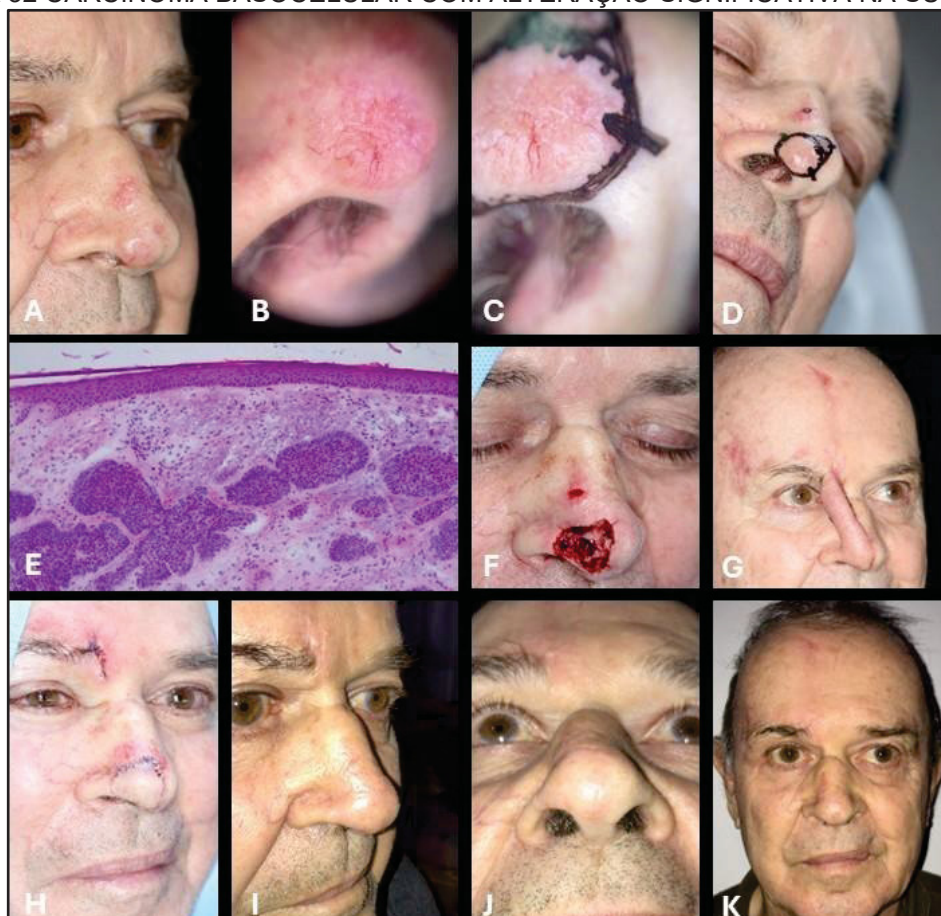
FIGURA 31 CARCINOMA BASOCELULAR COM POUCA ALTERAÇÃO NA SUPERFÍCIE



FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) CBC mal delimitado, com pouca alteração na superfície. B) Margem do primeiro estágio da CMM. C) Imagem dermatoscópica. D) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando com blocos tumorais infiltrativos dispersos na margem do primeiro estágio. Notar as fibras musculares na área pontilhada, demonstrando a profundidade de invasão do tumor. E) Ferida operatória após três estágios de CMM. F) Pós-operatório imediato após fechamento primário.

FIGURA 32 CARCINOMA BASOCELULAR COM ALTERAÇÃO SIGNIFICATIVA NA SUPERFÍCIE

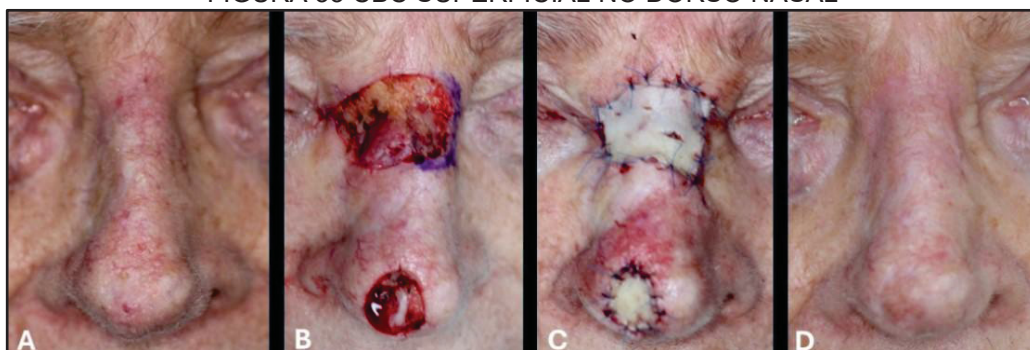


FONTE: O Autor (2024).

LEGENDA: A) CBC bem delimitado. Adjacente a sua porção superior, havia um pequeno CBC, que foi tratado com CMM simultaneamente. B-C) Imagens dermatoscópicas. D) Margem do primeiro estágio. E) Fotomicrografia realizada durante CMM mostrando blocos neoplásicos nodulares no *debulking* (coloração de H.E., objetiva 25x). F) Ferida operatória após um estágio, demonstrando a importância da preservação tecidual. G) Pós-operatório imediato da reconstrução com enxerto de cartilagem auricular e retalho paramediano frontal. H) Após três semanas, pedículo do retalho foi seccionado na segunda etapa da cirurgia. I-K) Pós-operatório tardio.

Com relação ao CBC superficial, apesar de ter recomendação de margem semelhante ao nodular, este estudo mostrou que os CBCs superficiais tiveram maior extensão subclínica, necessitando de margens maiores e mais estágios, este último previamente relatado na literatura (Mina, Picariello, Fewkes, 2013; Orengo *et al.*, 1997; Takata Pontes *et al.*, 2015). O dano solar mais acentuado na face provavelmente dificulta a diferenciação entre o CBC superficial e a pele fotodanificada, tornando mais difícil demarcar os limites tumorais (Figura 26). Por outro lado, os CBCs nodulares, por gerarem uma elevação na pele, tendem a ser passíveis de visualização, mesmo em pele fotodanificada.

FIGURA 33 CBC SUPERFICIAL NO DORSO NASAL



FONTE: O Autor (2021).

LEGENDA: A) CBC superficial em dorso nasal. Devido ao fotodano facial, torna-se difícil distinguir as bordas do tumor da pele normal. B) Ferida operatória após três estágios. A margem a ser removida no quarto estágio está demarcada com caneta azul. C) Pós-operatório imediato, ferida operatória restaurada com enxerto de pele pré-auricular. D) Pós-operatório tardio.

5.3 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

Esse trabalho consiste na maior casuística de CBCs que tiveram as margens cirúrgicas detalhadamente mensuradas na CMM. Além disso, a metodologia de medição das margens foi consistente. Outro ponto forte foi a classificação histológica dos CBCs pelo mesmo avaliador, o que minimiza o risco de viés de classificação de diferentes observadores.

Com relação às limitações, as margens iniciais da CMM não foram as mesmas em todos os casos. Entretanto, em 98% dos casos foram de até 2 mm no primeiro estágio.

Uma limitação de se sugerir margens de segurança para os diferentes subtipos histológicos quando a CMM não está disponível é que a recomendação será baseada na biópsia pré-operatória, que pode não representar todos os subtipos histológicos presentes no tumor (Cerci, Kubo, Werner, 2020; Genders *et al.*, 2016; Izikson, Seyler, Zeitouni, 2010; Singh *et al.*, 2017; Stiegel *et al.*, 2018; Lim *et al.*, 2022). Entretanto, esse é um risco inerente à cirurgia convencional, em que as margens são pré-determinadas de acordo com a biópsia pré-operatória. No presente estudo, a classificação final do subtipo histológico do CBC foi baseada nos achados do *debulking* do tumor e das margens positivas da CMM. Ou seja, há casos em que o CBC era nodular no *debulking* e nas margens havia CBC superficial ou agressivo. Esses casos foram classificados como superficiais ou agressivos, conforme descrito na metodologia. Sugerir margens de 3 mm (baseado no componente nodular) pode ser insuficiente para remoção completa do tumor devido à maior possibilidade de

extensão subclínica do componente superficial ou agressivo. Dentre os 757 CBCs com componente nodular, 111 (14.6%) tinham outro subtipo associado.

O estudo não teve como objetivo avaliar as taxas de cura da CMM. Para isso, seriam necessários cinco anos de seguimento, algo não realizado em nenhum dos estudos que mediram as margens. Publicações com esse objetivo demonstraram taxas de cura da CMM de 99% para CBCs primários (Rowe, Carroll, Day, 1989a).

6. CONCLUSÃO

As margens laterais necessárias para remover os subtipos nodular, superficial e agressivos em mais que 95% das vezes foram 3, 5 e 6 mm, respectivamente.

CBCs com as seguintes características: maior diâmetro, subtipos histológicos superficial, micronodular e esclerodermiforme, invasão perineural e bordas mal delimitadas, correlacionaram-se diretamente com margens laterais maiores para a sua remoção completa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ad Hoc Task Force; Connolly, S. M.; Baker, D. R.; Coldiron, B. M.; Fazio, M. J.; Storrs, P. A.; Vidimos, A. T.; Zalla, M. J.; Brewer, J. D.; Smith Begolka, W.; Ratings Panel; Berger, T. G.; Bigby, M.; Bolognia, J. L.; Brodland, D. G.; Collins, S.; Cronin, T. A. Jr.; Dahl, M. V.; Grant-Kels, J. M.; Hanke, C. W.; Hruza, G. J.; James, W. D.; Lober, C. W.; Mccburney, E. I.; Norton, S. A.; Roenigk, R. K.; Wheeland, R. G.; Wisco, O. J. 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. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 72, n. 4, p. 748, Abr. 2015. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.06.009.

Alam, M.; Ibrahim, O.; Nodzenski, M.; Strasswimmer, J. M.; Jiang, S. I.; Cohen, J. L.; Albano, B. J.; Batra, P.; Behshad, R.; Benedetto, A. V.; Chan, C. S.; Chilukuri, S.; Crocker, C.; Crystal, H. W.; Dhir, A.; Faulconer, V. A.; Goldberg, L. H.; Goodman, C.; Greenbaum, S. S.; Hale, E. K.; Hanke, C. W.; Hruza, G. J.; Jacobson, L.; Jones, J.; Kimyai-Asadi, A.; Kouba, D.; Lahti, J.; Macias, K.; Miller, S. J.; Monk, E.; Nguyen, T. H.; Oganessian, G.; Pennie, M.; Pontius, K.; Posten, W.; Reichel, J. L.; Rohrer, T. E.; Rooney, J. A.; Tran, H. T.; Poon, E.; Bolotin, D.; Dubina, M.; Pace, N.; Kim, N.; Disphanurat, W.; Kathawalla, U.; Kakar, R.; West, D. P.; Veledar, E.; Yoo, S. Adverse events associated with Mohs micrographic surgery: multicenter prospective cohort study of 20,821 cases at 23 centers. **JAMA Dermatology**, v. 149, n. 12, p. 1378-1385, Dez. 2013. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.6255.

Alcalay, J. Mohs mapping in the cloud: an innovative method for mapping tissue in Mohs surgery. *Journal of Drugs in Dermatology*, v. 14, n. 10, p. 1127-1130, Out. 2015. Aleissa, S.; Navarrete-Dechent, C.; Cordova, M.; Sahu, A.; Dusza, S. W.; Phillips, W.; Rossi, A.; Lee, E.; Nehal, K. S. Presurgical evaluation of basal cell carcinoma using combined reflectance confocal microscopy-optical coherence tomography: a prospective study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 4, p. 962-968, Abr. 2020. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.10.028.

Altamura, D.; Menzies, S. W.; Argenziano, G.; Zalaudek, I.; Soyer, H. P.; Sera, F.; Avramidis, M.; Deambrosis, K.; Fargnoli, M. C.; Peris, K. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 62, n. 1, p. 67-75, Jan. 2010. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.05.035.

Arits, A. H.; Schlangen, M. H.; Nelemans, P. J.; Kelleners-Smeets, N. W. Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 25, n. 5, p. 565-569, Maio 2011. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03839.x.

Ariza, S. A.; Calderón, D. C.; Aristizábal, J. C.; Parra-Medina, R. How wide should the excision margins for facial small aggressive basal cell carcinoma be? Experience with 306 cases. **Dermatologic Surgery**, v. 46, n. 6, p. 753-756, Jun. 2020. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002182.

Asgari, M. M.; Bertenthal, D.; Sen, S.; Sahay, A.; Chren, M.-M. Patient satisfaction after treatment of nonmelanoma skin cancer. **Dermatologic Surgery**, v. 35, n. 7, p. 1041-1049, Maio 2009. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01181.x.

Asilian, A.; Momeni, I. Comparison between examination with naked eye, curettage and dermoscopy in determining tumor extension before Mohs micrographic surgery. **Advanced Biomedical Research**, v. 2, p. 2, Mar. 2013. DOI: 10.4103/2277-9175.107961.

Bastiaens, M. T.; Hoefnagel, J. J.; Bruijn, J. A.; Westendorp, R. G.; Vermeer, B. J.; Bouwes Bavinck, J. N. Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 110, n. 6, p. 880-884, Jun. 1998. DOI: 10.1046/j.1523-1747.1998.00217.x.

Batra, R. S.; Kelley, L. C. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. **Archives of Dermatology**, v. 138, n. 8, p. 1043-1051, Ago. 2002. DOI: 10.1001/archderm.138.8.1043.

Beirne, G. A.; Beirne, C. G. Observations on the critical margin for the complete excision of carcinoma of the skin. **Archives of Dermatology**, v. 80, p. 344-345, Set. 1959.

Betti, R.; Radaelli, G.; Mussino, F.; Menni, S.; Crosti, C. Anatomic location and histopathologic subtype of basal cell carcinomas in adults younger than 40 or 90 and older: any difference? **Dermatologic Surgery**, v. 35, n. 2, p. 201-206, Fev. 2009. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34410.x.

Bichakjian, C. K.; Olencki, T.; Aasi, S. Z.; Alam, M.; Andersen, J. S.; Berg, D.; Bowen, G. M.; Cheney, R. T.; Daniels, G. A.; Glass, L. F.; Grekin, R. C.; Grossman, K.; Higgins, S. A.; Ho, A. L.; Lewis, K. D.; Lydiatt, D. D.; Nehal, K. S.; Nghiem, P.; Olsen, E. A.; Schmults, C. D.; Sekulic, A.; Shaha, A. R.; Thorstad, W. L.; Tuli, M.; Urist, M. M.; Wang, T. S.; Wong, S. L.; Zic, J. A.; Hoffmann, K. G.; Engh, A. Basal cell skin cancer, version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 14, n. 5, p. 574-597, Mai. 2016. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0065.

Birch-Johansen, F.; Jensen, A.; Mortensen, L.; Braae Olesen, A.; Kjær, S. K. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978–2007: rapid incidence increase among young Danish women. **International Journal of Cancer**, v. 127, n. 9, p. 2190-2198, 2010. DOI: 10.1002/ijc.25411.

Bittner, G. C.; Cerci, F. B.; Kubo, E. M.; Tolkachjov, S. N. Mohs micrographic surgery: a review of indications, technique, outcomes, and considerations. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, n. 3, p. 263-277, Mai.-Jun. 2021. DOI: 10.1016/j.abd.2020.10.004. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33849752; PMCID: PMC8178571.

Bøgelund, F. S.; Philipsen, P. A.; Gniadecki, R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 87, n. 4, p. 330-334, 2007. DOI: 10.2340/00015555-0236.

Braun-Falco, O.; Petzoldt, D. [Malignant epithelial tumors of the skin]. **Landarzt**, v. 42, n. 28, p. 1217-1226, Out. 1966.

Burdon-Jones, D.; Thomas, P.; Baker, R. Quality of life issues in nonmetastatic skin cancer. **British Journal of Dermatology**, v. 162, n. 1, p. 147-151, Jan. 2010. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09469.x. Epub 2009 Ago 20. PMID: 19796177.

Burg, G.; Hirsch, R. D.; Konz, B.; Braun-Falco, O. Histographic surgery: accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelioma. **Journal of Dermatologic Surgery**, v. 1, n. 3, p. 21-24, Out. 1975. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1975.tb00089.x.

Cameron, M. C.; Lee, E.; Hibler, B. P.; Giordano, C. N.; Barker, C. A.; Mori, S.; Cordova, M.; Nehal, K. S.; Rossi, A. M. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 2, p. 321-339, Fev. 2019. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.02.083. Erratum in: **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 81, n. 1, p. 310, Jul. 2019. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.04.001.

Cartee, T. V.; Monheit, G. D. How many sections are required to clear a tumor? Results from a web-based survey of margin thresholds in Mohs micrographic surgery. **Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 2, p. 179-186, Fev. 2013. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2012.02589.x. Epub 2012 Set. 24. PMID: 23003667.

Cepeda, M. S.; Tzortzopoulou, A.; Thackrey, M.; Hudcova, J.; Arora Gandhi, P.; Schumann, R. Adjusting the pH of lidocaine for reducing pain on injection. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Dez. 2010. Artigo CD006581. DOI: 10.1002/14651858.CD006581.pub2. Atualização em: **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Mai. 2015, Artigo CD006581. DOI: 10.1002/14651858.CD006581.pub3.

Cerci, F. B.; Kubo, E. M.; Werner, B. Comparison of basal cell carcinoma subtypes observed in preoperative biopsy and Mohs micrographic surgery. **Análise Brasileira de Dermatologia**, v. 95, n. 5, p. 594-601, Set.-Out. 2020.

Cerci, F. B.; Kubo, E. M.; Werner, B.; Tolkachjov, S. N. Surgical margins required for basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery according to tumor features. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 2, p. 493-500, Ago. 2020. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.008. Epub 2020 Abr. 11.

Cerci, F. B.; Zehnder, M. L.; Lallas, A.; Werner, B.; Tolkachjov, S. N. "Stretching Dermoscopy" to Delineate the Margins of Basal Cell Carcinoma on Photodamaged Telangiectatic Skin. **Dermatology Practical & Conceptual**, v. 13, n. 2, p. e2023148, 1 Abr. 2023. DOI: 10.5826/dpc.1302a148.

Cernea, S. **História da Cirurgia Micrográfica de Mohs**. In: SANCHEZ, F. H. M. H. (Ed.). **Cirurgia micrográfica de Mohs: Manual Prático e Atlas**. v. 1. DiLivros, 2019.

Cernea, S. S.; Gontijo, G.; Pimentel, E. R. D. A.; Tarlé, R. G.; Tassara, G.; Ferreira, J. A. S. L. B.; Fernandes, V. M. C.; Bernardo, W. M. Indication guidelines for Mohs micrographic surgery in skin tumors. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, p. 621-627, 2016.

Chen, P.; Smith, H.; Vinciullo, C. Bupivacaine as an adjunct to lidocaine in Mohs micrographic surgery: A prospective randomized controlled trial. **Dermatologic Surgery**, v. 44, n. 5, p. 607-610, 2018. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001385.

Christenson, L. J.; Borrowman, T. A.; Vachon, C. M.; Tollefson, M. M.; Otley, C. C.; Weaver, A. L.; Roenigk, R. K. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. **JAMA**, v. 294, n. 6, p. 681-690, 2005. DOI: 10.1001/jama.294.6.681.

Crowson, A. N. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. **Modern Pathology**, v. 19, Suppl. 2, p. S127-147, 2006. DOI: 10.1038/modpathol.3800512.

Dim-Jamora, K. C.; Perone, J. B. Management of cutaneous tumors with Mohs micrographic surgery. **Seminars in Plastic Surgery**, v. 22, n. 4, p. 247-256, Nov. 2008. DOI: 10.1055/s-0028-1095884.

du Plessis, P. J.; Leventer, M.; Krekels, G.; de Wet, J. D.; Laeuchli, S. Outcomes of Mohs Micrographic Surgery at the American Society for Dermatologic Surgery International Traveling Mentorship Program International Mohs Fellowship Recognition Units: A Retrospective Survey of 5889 Cases From South Africa, Romania, and the Netherlands. **Dermatologic Surgery**, v. 45, suppl. 2, p. S155-S162, Dez. 2019. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002251.

Dubin, N.; Kopf, A. W. Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. **Archives of Dermatology**, v. 119, n. 5, p. 373-377, Mai. 1983.

Ek, E. W.; Giorlando, F.; Su, S. Y.; Dieu, T. Clinical diagnosis of skin tumours: how good are we? **ANZ Journal of Surgery**, v. 75, n. 6, p. 415-420, Jun. 2005. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03394.x.

Ermertcan, A. T.; Ozturk, F.; Gencoglan, G.; Eskiizmir, G.; Temiz, P.; Dinç Horasan, G. Sensitivity, predictive values, pretest-posttest probabilities, and likelihood ratios of presurgery clinical diagnosis of nonmelanoma skin cancers. **Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 30, n. 1, p. 50-54, Mar. 2011.

Essers, B. A.; Nieman, F. H.; Prins, M. H.; Krekels, G. A.; Smeets, N. W.; Neumann, H. A. Determinants of satisfaction with the health state of the facial skin in patients undergoing surgery for facial basal cell carcinoma. **Patient Education and Counseling**, v. 60, n. 2, p. 179-186, Fev. 2006. DOI: 10.1016/j.pec.2005.01.002.

Etzkorn, J. R.; Alam, M. What is Mohs surgery? **JAMA Dermatology**, v. 156, n. 6, p. 716, Jun. 2020. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.0039.

Fantini, B. C.; Bueno Filho, R.; Chahud, F.; Souza, C. D. S. Appropriate use criteria for basal cell carcinoma Mohs surgery at a single center in the face of high-burden skin cancer: a retrospective cohort study. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 30, n. 1, p. 74-80, Fev. 2019. DOI: 10.1080/09546634.2018.1468868. Epub 2018 Mai.

Feng, H.; Belkin, D.; Geronemus, R. G. Geographic distribution of U.S. Mohs micrographic surgery workforce. **Dermatologic Surgery**, v. 45, n. 1, p. 160-163, Jan. 2019. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001506.

Fix, W. C.; Etzkorn, J. R.; Zhang, J.; Sobanko, J. F. Patient scar assessment correlates with quality of life after Mohs micrographic surgery. **Dermatologic Surgery**, v. 46, n. 12, p. 1745-1747, Dez. 2020. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002183.

Flohil, S. C.; Koljenović, S.; De Haas, E. R.; Overbeek, L. I.; De Vries, E.; Nijsten, T. Cumulative risks and rates of subsequent basal cell carcinomas in the Netherlands. **British Journal of Dermatology**, v. 165, n. 4, p. 874-881, Out. 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10488.x.

Flohil, S. C.; Van Der Leest, R. J.; Arends, L. R.; De Vries, E.; Nijsten, T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cancer**, v. 49, n. 10, p. 2365-2375, Jul. 2013. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.03.010.

Flohil, S. C.; Van Dorst, A. M.; Nijsten, T.; Neumann, H. A. M.; Munte, K. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinomas: appropriateness of 'Rotterdam' criteria and predictive factors for three or more stages. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. 10, p. 1228-1235, Out. 2013. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04696.x.

Flohil, S. C.; Van Lee, C. B.; Beisenherz, J.; Mureau, M. A. M.; Overbeek, L. I. H.; Nijsten, T.; Van Den Bos, R. R. Mohs micrographic surgery of rare cutaneous tumours. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 31, n. 8, p. 1285-1288, Ago. 2017. DOI: 10.1111/jdv.14079.

Gallagher, R. P.; Hill, G. B.; Bajdik, C. D.; Fincham, S.; Coldman, A. J.; Mclean, D. I.; Threlfall, W. J. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. **Archives of Dermatology**, v. 131, n. 2, p. 157-163, Fev. 1995.

Genders, R. E.; Kuizinga, M. C.; Teune, T. M.; Van Der Kuijk, M.; Van Rengen, A. Does biopsy accurately assess basal cell carcinoma (BCC) subtype? **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 74, n. 4, p. 758-760, Abr. 2016. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.10.025.

Goetze, A. C.; Marioto De Campos, G. L.; Bochnia Cerci, F.; Werner, B. Scalp Basal Cell Carcinoma Presenting as Alopecia. **Dermatology Practical & Conceptual**, v. 11, n. 1, p. e2021129, Jan. 2021. DOI: 10.5826/dpc.1101a129.

Greywal, T.; Goldenberg, A.; Eimpunth, S.; Jiang, S. B. Key characteristics of basal cell carcinoma with large subclinical extension. **Journal of the European Academy**

of Dermatology and Venereology, v. 34, n. 3, p. 485-490, Mar. 2020. DOI: 10.1111/jdv.15884.

Guo, H. R.; Yu, H. S.; Hu, H.; Monson, R. R. Arsenic in drinking water and skin cancers: cell-type specificity (Taiwan, ROC). **Cancer Causes & Control**, v. 12, n. 10, p. 909-916, Dez. 2001. DOI: 10.1023/a:1013712203455.

Gurgen, J.; Gatti, M. Epiluminescence microscopy (dermoscopy) versus visual inspection during Mohs microscopic surgery of infiltrative basal cell carcinoma. **Dermatologic Surgery**, v. 38, n. 7 Pt 1, p. 1066-1069, Jul. 2012. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2012.02424.x.

Heal, C. F.; Raasch, B. A.; Buettner, P. G.; Weedon, D. Accuracy of clinical diagnosis of skin lesions. **British Journal of Dermatology**, v. 159, n. 3, p. 661-668, Set. 2008. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08715.x.

Hendrix, J. D. Jr; Parlette, H. L. Duplicious growth of infiltrative basal cell carcinoma: analysis of clinically undetected tumor extent in a paired case-control study. **Dermatologic Surgery**, v. 22, n. 6, p. 535-539, Jun. 1996a. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1996.tb00357.x.

Hendrix, J. D. Jr; Parlette, H. L. Micronodular basal cell carcinoma: a deceptive histologic subtype with frequent clinically undetected tumor extension. **Archives of Dermatology**, v. 132, n. 3, p. 295-298, Mar. 1996b. DOI: 10.1001/archderm.132.3.295.

Hope, R. H.; Dowdle, T. S.; Hope, L.; Pruneda, C. Mohs micrographic surgery for keratinocyte carcinomas: clinicopathological predictors of the number of stages. **Proceedings (Baylor University Medical Center)**, v. 36, n. 5, p. 608-615, Jul. 2023. DOI: 10.1080/08998280.2023.2236478.

Hussain, W.; Affleck, A.; Al-Niaimi, F.; Cooper, A.; Craythorne, E.; Fleming, C.; Ghura, V.; Langtry, J.; Lawrence, C.; Loghdey, S.; Naysmith, L.; Oliphant, T.; Rahim, R.; Rice, S.; Sivaramkrishan, M.; Stables, G.; Varma, S.; Mallipeddi, R. Safety, complications and patients' acceptance of Mohs micrographic surgery under local anaesthesia: results from the U.K. MAPS (Mohs Acceptance and Patient Safety) Collaboration Group. **British Journal of Dermatology**, v. 176, n. 3, p. 806-808, Mar. 2017. DOI: 10.1111/bjd.14843.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Estimativa 2023 – Incidência de Câncer no Brasil**. Biblioteca Virtual em Saúde MS, 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br>.

Izickson, L.; Seyler, M.; Zeitouni, N. C. Prevalence of underdiagnosed aggressive non-melanoma skin cancers treated with Mohs micrographic surgery: analysis of 513 cases. **Dermatologic Surgery**, v. 36, n. 11, p. 1769-1772, Nov. 2010. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2010.01747.x.

Jayasekera, P. S. A.; Dodd, J.; Oliphant, T.; Langtry, J. A. A.; Lawrence, C. M. Dermoscopy prior to Mohs micrographic surgery does not improve tumour margin

assessment and leads to fewer Mohs stages. **British Journal of Dermatology**, v. 178, n. 2, p. 565-566, Feb. 2018. DOI: 10.1111/bjd.15903.

Jemec, G. B.; Holm, E. A. Nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. **Transplantation**, v. 75, n. 3, p. 253-257, Feb. 2003. DOI: 10.1097/01.TP.0000044135.92850.75.

Kanitakis, J.; Alhaj-Ibrahim, L.; Euvrard, S.; Claudy, A. Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients: clinicopathologic study of 176 cases. **Archives of Dermatology**, v. 139, n. 9, p. 1133-1137, Sep. 2003. DOI: 10.1001/archderm.139.9.1133.

Kantor, J. Fully digital Mohs map for micrographic surgery. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 3, p. e65-e66, Mar. 2018. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.044.

Kiiski, V.; de Vries, E.; Flohil, S. C.; Bijl, M. J.; Hofman, A.; Stricker, B. H.; Nijsten, T. Risk factors for single and multiple basal cell carcinomas. **Archives of Dermatology**, v. 146, n. 8, p. 848-855, Aug. 2010. DOI: 10.1001/archdermatol.2010.155.

Kim, J. Y. S.; Kozlow, J. H.; Mittal, B.; Moyer, J.; Olencki, T.; Rodgers, P.; Work Group; Invited Reviewers. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 3, p. 540-559, Mar. 2018. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.10.006. Epub 2018 Jan 10.

Kimyai-Asadi, A.; Goldberg, L. H.; Jih, M. H. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 53, n. 3, p. 469-474, Sep. 2005. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.02.049.

Lallas, A.; Apalla, Z.; Argenziano, G.; Longo, C.; Moscarella, E.; Specchio, F.; Raucci, M.; Zalaudek, I. The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma. **Dermatology Practical & Conceptual**, v. 4, n. 3, p. 11-24, Jul. 2014a. DOI: 10.5826/dpc.0403a02.

Lallas, A.; Tzellos, T.; Kyrgidis, A.; Apalla, Z.; Zalaudek, I.; Karatolias, A.; Ferrara, G.; Piana, S.; Longo, C.; Moscarella, E.; Stratigos, A.; Argenziano, G. Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 2, p. 303-311, Feb. 2014b. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.003.

Lear, J. T.; Tan, B. B.; Smith, A. G.; Bowers, W.; Jones, P. W.; Heagerty, A. H.; Strange, R. C.; Fryer, A. A. Risk factors for basal cell carcinoma in the UK: case-control study in 806 patients. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 90, n. 7, p. 371-374, Jul. 1997. DOI: 10.1177/014107689709000704.

Lee, E. H.; Klassen, A. F.; Nehal, K. S.; Cano, S. J.; Waters, J.; Pusic, A. L. A systematic review of patient-reported outcome instruments of nonmelanoma skin cancer in the dermatologic population. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 69, n. 2, p. e59-e67, Aug. 2013. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.09.017.

Leibovitch, I.; Huilgol, S. C.; Selva, D.; Richards, S.; Paver, R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 53, n. 3, p. 458-463, Sep. 2005. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.04.089.

Lichter, M. D.; Karagas, M. R.; Mott, L. A.; Spencer, S. K.; Stukel, T. A.; Greenberg, E. R. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. **Archives of Dermatology**, v. 136, n. 8, p. 1007-1011, Aug. 2000. DOI: 10.1001/archderm.136.8.1007.

Lim, G. F. S.; Perez, O. A.; Zitelli, J. A.; Brodland, D. G. Reply to "Correlation of basal cell carcinoma subtype with histologically confirmed subclinical extension during Mohs micrographic surgery: A prospective multicenter study". **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 88, n. 2, p. e95-e96, Feb. 2023. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.07.017.

Lott, D. G.; Manz, R.; Koch, C.; Lorenz, R. R. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. **Transplantation**, v. 90, n. 6, p. 683-687, Sep. 2010. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181ec7228.

Mansouri, B.; Bicknell, L. M.; Hill, D.; Walker, G. D.; Fiala, K.; Housewright, C. Mohs micrographic surgery for the management of cutaneous malignancies. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 25, n. 3, p. 291-301, Ago. 2017. DOI: 10.1016/j.fsc.2017.03.002.

Marcil, I.; Stern, R. S. 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. **Archives of Dermatology**, v. 136, n. 12, p. 1524-1530, Dez. 2000. DOI: 10.1001/archderm.136.12.1524.

Merritt, B. G.; Lee, N. Y.; Brodland, D. G.; Zitelli, J. A.; Cook, J. The safety of Mohs surgery: a prospective multicenter cohort study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 67, n. 6, p. 1302-1309, Dez. 2012. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.05.041.

Mina, M. A.; Picariello, A.; Fewkes, J. L. Superficial basal cell carcinomas of the head and neck. **Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 7, p. 1003-1008, Jul. 2013. DOI: 10.1111/dsu.12178.

Mohs, F. E. Chemosurgery: microscopically controlled surgery for skin cancer—past, present and future. **Journal of Dermatologic Surgery and Oncology**, v. 4, n. 1, p. 41-54, Jan. 1978. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1978.tb00379.x.

Morgan, F. C.; Ruiz, E. S.; Karia, P. S.; Besaw, R. J.; Neel, V. A.; Schmults, C. D. Factors predictive of recurrence, metastasis, and death from primary basal cell carcinoma 2 cm or larger in diameter. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 3, p. 832-838, Set. 2020. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.09.075.

Morgan, F. C.; Ruiz, E. S.; Karia, P. S.; Besaw, R. J.; Neel, V. A.; Schmults, C. D. Brigham and Women's Hospital tumor classification system for basal cell carcinoma identifies patients with risk of metastasis and death. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 85, n. 3, p. 582-587, Set. 2021. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.01.052.

Mosterd, K.; Krekels, G. A.; Nieman, F. H.; Ostertag, J. U.; Essers, B. A.; Dirksen, C. D.; Steijlen, P. M.; Vermeulen, A.; Neumann, H.; Kelleners-Smeets, N. W. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. **Lancet Oncology**, v. 9, n. 12, p. 1149-1156, Dez. 2008. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70260-2.

Muller, F. M.; Dawe, R. S.; Moseley, H.; Fleming, C. J. Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome. **Dermatologic Surgery**, v. 35, n. 9, p. 1349-1354, Set. 2009. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01240.x.

Murillo, E. de; Martín Fuentes, A.; Ruiz-Salas, V.; Garcés, J. R.; Miñano Medrano, R.; López-Estebarez, J. L.; Alonso-Alonso, T.; Rodríguez-Prieto, M. Á.; Delgado Jiménez, Y.; Morales, V.; Redondo Bellón, P.; Manubens-Mercadé, E.; Sanmartín-Jiménez, O.; Guillén Barona, C.; Cabeza, R.; Cano, N.; Toll-Abelló, A.; Navarro Tejedor, R.; Artola Igarza, J. L.; Allende Markixana, I.; Alfaro Rubio, A.; Ciudad Blanco, C.; Vázquez-Veiga, H.; Barchino Ortiz, L.; Descalzo, M. A.; García-Doval, I. Characterization of Surgical Procedures in the Spanish Mohs Surgery Registry (REGESMOHS) for 2013-2015. **Actas Dermosifiliogr**, v. 108, n. 9, p. 836-843, Nov. 2017. DOI: 10.1016/j.ad.2017.04.018. Epub 2017 Ago.

Nahhas, A. F.; Scarbrough, C. A.; Trotter, S. A review of the global guidelines on surgical margins for nonmelanoma skin cancers. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 10, n. 4, p. 37-46, Abr. 2017.

Nasr, I.; McGrath, E. J.; Harwood, C. A.; Botting, J.; Buckley, P.; Budny, P. G.; Fairbrother, P.; Fife, K.; Gupta, G.; Hashme, M.; Hoey, S.; Lear, J. T.; Mallipeddi, R.; Mallon, E.; Motley, R. J.; Newlands, C.; Newman, J.; Pynn, E. V.; Shroff, N.; Slater, D. N.; Exton, L. S.; Mohd Mustapa, M. F.; Ezejimofor, M. C.; British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021. **British Journal of Dermatology**, v. 185, n. 5, p. 899-920, Nov. 2021. DOI: 10.1111/bjd.20524. Erratum in: **British Journal of Dermatology**, v. 186, n. 3, p. 597, Mar. 2022. DOI: 10.1111/bjd.21040.

Nijsten, T. E.; Stern, R. S. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 121, n. 2, p. 252-258, Ago. 2003. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12350.x.

O'Donnell, B. P.; Duarte, C. W. A prospective evaluation of the candle wax sign: A visual clue to diagnose aggressive basal cell carcinoma. **Journal of the American**

Academy of Dermatology, v. 77, n. 1, p. 163-164, Jul. 2017. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.02.043.

O'Hern, K.; Liszewski, W.; Vidal, N. Y.; Demer, A. Increasing utilization of Mohs micrographic surgery for melanoma in the United States: A National Cancer Database analysis. **JAAD International**, v. 11, p. 92-94, Feb. 2023. DOI: 10.1016/j.jdin.2023.01.016.

Orengo, I. F.; Salasche, S. J.; Fewkes, J.; Khan, J.; Thornby, J.; Rubin, F. Correlation of histologic subtypes of primary basal cell carcinoma and number of Mohs stages required to achieve a tumor-free plane. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 37, n. 3 Pt 1, p. 395-397, Set. 1997. DOI: 10.1016/s0190-9622(97)70138-5.

Parashar, K.; Torres, A. E.; Boothby-Shoemaker, W.; Kohli, I.; Veenstra, J.; Neel, V.; Ozog, D. M. Imaging technologies for presurgical margin assessment of basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 88, n. 1, p. 144-151, Jan. 2023. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.11.010.

Pearl, R. L.; Shao, K.; Shin, T. M.; Miller, C. J.; Sobanko, J. F. Acute appearance concerns in patients undergoing Mohs surgery: A single-institution cross-sectional study. **Dermatologic Surgery**, v. 44, n. 10, p. 1349-1351, Out. 2018. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001431.

Raasch, B. A.; Buettner, P. G.; Garbe, C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. **British Journal of Dermatology**, v. 155, n. 2, p. 401-407, Ago. 2006. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07234.x.

Rhee, J. S.; Matthews, B. A.; Neuburg, M.; Burzynski, M.; Nattinger, A. B. Creation of a quality of life instrument for nonmelanoma skin cancer patients. **Laryngoscope**, v. 115, n. 7, p. 1178-1185, Jul. 2005. DOI: 10.1097/01.MLG.0000166177.98414.5E.

Rigel, D. S.; Robins, P.; Friedman, R. J. Predicting recurrence of basal-cell carcinomas treated by microscopically controlled excision: a recurrence index score. **Journal of Dermatological Surgery and Oncology**, v. 7, n. 10, p. 807-810, Out. 1981. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1981.tb00171.x.

Rippey, J. J. Why classify basal cell carcinomas? **Histopathology**, v. 32, n. 5, p. 393-398, Mai. 1998. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1998.00431.x.

Rowe, D. E.; Carroll, R. J.; Day, C. L. Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. **Journal of Dermatological Surgery and Oncology**, v. 15, n. 3, p. 315-328, Mar. 1989a. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1989.tb03166.x.

Rowe, D. E.; Carroll, R. J.; Day, C. L. Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. **Journal of Dermatological Surgery and Oncology**, v. 15, n. 4, p. 424-431, Abr. 1989b. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1989.tb03249.x.

Sahai, S.; Walling, H. W. Factors predictive of complex Mohs surgery cases. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 23, n. 6, p. 421-427, Dez. 2012. DOI: 10.3109/09546634.2011.579083.

Sahl, W. J. Basal cell carcinoma: influence of tumor size on mortality and morbidity. **International Journal of Dermatology**, v. 34, n. 5, p. 319-321, Mai. 1995. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb03610.x.

Salasche, S. J.; Amonette, R. A. Morpheaform basal-cell epitheliomas: A study of subclinical extensions in a series of 51 cases. **Journal of Dermatologic Surgery and Oncology**, v. 7, n. 5, p. 387-394, Mai. 1981. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1981.tb00662.x.

Schell, A. E.; Russell, M. A.; Park, S. S. Suggested excisional margins for cutaneous malignant lesions based on Mohs micrographic surgery. **JAMA Facial Plastic Surgery**, v. 15, n. 5, p. 337-343, Set.-Out. 2013. DOI: 10.1001/jamafacial.2013.1011. Erratum in: *JAMA Facial Plastic Surgery*, v. 15, n. 5, p. 390, Set.-Out. 2013.

Schmults, C. D.; Blitzblau, R.; Aasi, S. Z.; Alam, M.; Amini, A.; Bibee, K.; Bordeaux, J.; Chen, P. L.; Contreras, C. M.; DiMaio, D.; Donigan, J. M.; Farma, J. M.; Ghosh, K.; Harms, K.; Ho, A. L.; Lukens, J. N.; Mark, L.; Medina, T.; Nehal, K. S.; Nghiem, P.; Olino, K.; Park, S.; Patel, T.; Puzanov, I.; Rich, J.; Sekulic, A.; Shaha, A. R.; Srivastava, D.; Thomas, V.; Tomblinson, C.; Venkat, P.; Xu, Y. G.; Yu, S.; Yusuf, M.; McCullough, B.; Espinosa, S. Basal Cell Skin Cancer, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 21, n. 11, p. 1181-1203, Nov. 2023. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0056.

Scrivener, Y.; Grosshans, E.; Cribier, B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. **British Journal of Dermatology**, v. 147, n. 1, p. 41-47, Jul. 2002. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04804.x.

Sekulic, A.; Migden, M. R.; Oro, A. E.; Dirix, L.; Lewis, K. D.; Hainsworth, J. D.; Solomon, J. A.; Yoo, S.; Arron, S. T.; Friedlander, P. A.; Marmur, E.; Rudin, C. M.; Chang, A. L.; Low, J. A.; Mackey, H. M.; Yauch, R. L.; Graham, R. A.; Reddy, J. C.; Hauschild, A. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 23, p. 2171-2179, Jun. 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1113713.

Shalom, A.; Westreich, M.; Schein, O.; Hadad, E. Stretch test: effectiveness in identifying basal cell carcinoma borders. **Annals of Plastic Surgery**, v. 68, n. 1, p. 72-73, Jan. 2012. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3182119126.

Shoham, G.; Berl, A.; Shir-Az, O.; Shabo, S.; Shalom, A. Predicting Mohs surgery complexity by applying machine learning to patient demographics and tumor characteristics. **Experimental Dermatology**, v. 31, n. 7, p. 1029-1035, Jul. 2022. DOI: 10.1111/exd.14550.

Silverman, M. K.; Kopf, A. W.; Bart, R. S.; Grin, C. M.; Levenstein, M. S. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. **Journal of**

Dermatologic Surgery and Oncology, v. 18, n. 6, p. 471-476, Jun. 1992. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1992.tb03307.x.

Silverman, M. K.; Kopf, A. W.; Grin, C. M.; Bart, R. S.; Levenstein, M. J. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. **Journal of Dermatologic Surgery and Oncology**, v. 17, n. 9, p. 720-726, Set. 1991. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1991.tb03425.x.

Singh, B.; Dorelles, A.; Konnikov, N.; Nguyen, B. M. Detection of High-Risk Histologic Features and Tumor Upstaging of Nonmelanoma Skin Cancers on Debulk Analysis: A Quantitative Systematic Review. **Dermatologic Surgery**, v. 43, n. 8, p. 1003-1011, Ago. 2017. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001146.

Smeets, N. W.; Kuijpers, D. I.; Nelemans, P.; Ostertag, J. U.; Verhaegh, M. E.; Krekels, G. A.; Neumann, H. A. Mohs' Micrographic Surgery for Treatment of Basal Cell Carcinoma of the Face—Results of a Retrospective Study and Review of the Literature. **British Journal of Dermatology**, v. 151, n. 1, p. 141-147, Jul. 2004. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06047.x.

Stewart, T. J.; Moreno Bonilla, G.; Venning, V. L.; Lee, S.; Fernandez-Peñas, P. Mohs Micrographic Surgery at the Skin and Cancer Foundation Australia, 20 Years Later (1997-2017). **Dermatologic Surgery**, v. 46, n. 2, p. 165-168, Fev. 2020. DOI: 10.1097/DSS.0000000000002010.

Stiegel, E.; Lam, C.; Schowalter, M.; Somani, A. K.; Lucas, J.; Poblete-Lopez, C. Correlation Between Original Biopsy Pathology and Mohs Intraoperative Pathology. **Dermatologic Surgery**, v. 44, n. 2, p. 193-197, Fev. 2018. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001276.

Stratigos, A. J.; Sekulic, A.; Peris, K.; Bechter, O.; Prey, S.; Kaatz, M.; Lewis, K. D.; Basset-Seguín, N.; Chang, A. L. S.; Dalle, S.; Orland, A. F.; Licitra, L.; Robert, C.; Ulrich, C.; Hauschild, A.; Migden, M. R.; Dummer, R.; Li, S.; Yoo, S. Y.; Mohan, K.; Coates, E.; Jankovic, V.; Fiaschi, N.; Okoye, E.; Bassukas, I. D.; Loquai, C.; De Giorgi, V.; Eroglu, Z.; Gutzmer, R.; Ulrich, J.; Puig, S.; Seebach, F.; Thurston, G.; Weinreich, D. M.; Yancopoulos, G. D.; Lowy, I.; Bowler, T.; Fury, M. G. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, v. 22, n. 6, p. 848-857, Jun. 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00126-1.

Suzuki, H. S.; Serafini, S. Z.; Sato, M. S. Utility of dermoscopy for demarcation of surgical margins in Mohs micrographic surgery. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 1, p. 38-43, Jan.-Feb. 2014. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20142400.

Takata Pontes, L.; Fantelli Stelini, R.; Cintra, M. L.; Magalhães, R. F.; Velho, P. E.; Moraes, A. M. The importance of superficial basal cell carcinoma in a retrospective study of 139 patients who underwent Mohs micrographic surgery in a Brazilian university hospital. **Clinics (São Paulo)**, v. 70, n. 11, p. 721-725, Nov. 2015. DOI: 10.6061/clinics/2015(11)01.

Terushkin, V.; Wang, S. Q. Mohs surgery for basal cell carcinoma assisted by dermoscopy: report of two cases. **Dermatologic Surgery**, v. 35, n. 12, p. 2031-2035, Dec. 2009. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01329.x.

Tillman, E.; Parekh, P. K.; Grimwood, R. E. Jr. Locally destructive metastatic basal cell carcinoma. **Cutis**, v. 103, n. 1, p. E23-E25, Jan. 2019.

Tolkachjov, S. N.; Brodland, D. G.; Coldiron, B. M.; Fazio, M. J.; Hruza, G. J.; Roenigk, R. K.; Rogers, H. W.; Zitelli, J. A.; Winchester, D. S.; Harmon, C. B. Understanding Mohs Micrographic Surgery: A Review and Practical Guide for the Nondermatologist. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 92, n. 8, p. 1261-1271, Aug. 2017. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.04.009.

Tromovitch, T. A.; Stegeman, S. J. Microscopically Controlled Excision of Skin Tumors: Chemosurgery (Mohs): Fresh Tissue Technique. **Archives of Dermatology**, v. 110, n. 2, p. 231-232, 1974.

van Kester, M. S.; Goeman, J. J.; Genders, R. E. Tissue-sparing properties of Mohs micrographic surgery for infiltrative basal cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 6, p. 1700-1703, Jun. 2019. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.01.057.

van Loo, E.; Mosterd, K.; Krekels, G. A.; Roozeboom, M. H.; Ostertag, J. U.; Dirksen, C. D.; Steijlen, P. M.; Neumann, H. A.; Nelemans, P. J.; Kelleners-Smeets, N. W. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10-year follow-up. **European Journal of Cancer**, v. 50, n. 17, p. 3011-3020, Nov. 2014. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.08.018.

Wade, T. R.; Ackerman, A. B. The many faces of basal-cell carcinoma. **Journal of Dermatologic Surgery and Oncology**, v. 4, n. 1, p. 23-28, Jan. 1978. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1978.tb00375.x.

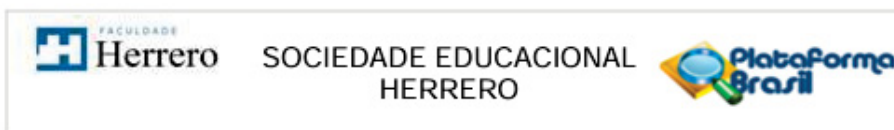
Wolf, D. J.; Zitelli, J. A. Surgical margins for basal cell carcinoma. **Archives of Dermatology**, v. 123, n. 3, p. 340-344, Mar. 1987.

Yélamos, O.; Braun, R. P.; Liopyris, K.; Wolner, Z. J.; Kerl, K.; Gerami, P.; Marghoob, A. A. Usefulness of dermoscopy to improve the clinical and histopathologic diagnosis of skin cancers. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 2, p. 365-377, Feb. 2019. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.07.072. Epub 2018 Oct 13.

Yeom, S. D.; Lee, S. H.; Ko, H. S.; Chung, K. Y.; Shin, J.; Choi, G. S.; Byun, J. W. Effectiveness of dermoscopy in Mohs micrographic surgery (MMS) for nonmelanoma skin cancer (NMSC). **International Journal of Dermatology**, v. 56, n. 6, p. e136-e139, Jun. 2017. DOI: 10.1111/ijd.13501. Epub 2017 Mar 1.

Zabelinski, M.; Leithauser, L.; Godsey, T.; Gloster, H. M. Jr. Laboratory errors leading to nonmelanoma skin cancer recurrence after Mohs micrographic surgery. **Dermatologic Surgery**, v. 41, n. 8, p. 913-916, Aug. 2015. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000428.

ANEXO 1 TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MARGENS CIRÚRGICAS NECESSÁRIAS PARA SE OBTER MARGENS LIVRES EM CARCINOMAS BASOCELULARES TRATADOS COM CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

Pesquisador: Felipe Bochnia Cerci

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18480519.2.0000.5688

Instituição Proponente: CEPELLE - Centro Especializado da Pele

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.599.988

Apresentação do Projeto:

A cirurgia micrográfica de Mohs é o tratamento de escolha para carcinomas basocelulares localizados na face. A técnica permite avaliação da totalidade das margens periféricas e profunda. Diversos estudos correlacionaram as características clínicas e histológicas do carcinoma basocelular com o número de estágios de cirurgia de Mohs. Entretanto, mais importante do que saber o número de estágios é saber o número de milímetros que foram necessários em cada estágio para erradicação dos diferentes carcinomas basocelulares. Há poucos estudos que fizeram essa análise até a presente data. Estudo de caráter retrospectivo por meio de revisão de base de dados de uma série consecutiva de pacientes submetidos à cirurgia micrográfica de Mohs, entre agosto de 2017 e julho de 2019, operados pelo mesmo médico.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo desse estudo será verificar as margens necessárias para erradicação dos diferentes subtipos histológicos de carcinomas basocelulares com a técnica da cirurgia micrográfica de Mohs e verificar se fatores como tamanho, mal delimitação clínica e localização tiveram influência na margem necessária para se obter margens livres.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O trabalho não apresenta riscos físicos ao paciente, visto que será realizada somente uma análise de dados de uma base de dados, porém envolve o risco de exposição acidental dos dados

Endereço: Rua Álvaro Andrade, 345
Bairro: PORTAO **CEP:** 80.610-240
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3026-8411 **Fax:** (41)3016-1930 **E-mail:** cep@herrero.edu.br



SOCIEDADE EDUCACIONAL
HERRERO



Continuação do Parecer: 3.599.988

dos pacientes coletados. Vale ressaltar que a equipe está preparada e treinada para tomar todas as precauções para que tal ato não ocorra e para manter o sigilo total dos dados dos pacientes envolvidos.

Benefício: O estudo não beneficiará diretamente os pacientes envolvidos na análise, pois será utilizado análise de banco de dados. Entretanto, caso a hipótese seja comprovada, futuros pacientes poderão ser beneficiados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados adequadamente

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1399192.pdf	17/09/2019 07:56:57		Aceito
Outros	BROCHURA_PROJETO_corrigida.docx	17/09/2019 07:54:16	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BROCHURA_PROJETO.docx	29/07/2019 22:49:52	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_DE_UTILIZACAO_DE_DADOS.pdf	20/07/2019 15:13:25	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Outros	RELACAO_DE_DOCUMENTOS.pdf	20/07/2019 15:13:03	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Outros	PLANO_DE_RECRUTAMENTO_DE_SUJEITOS_DE_PESQUISA.pdf	20/07/2019 15:12:32	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PEDIDO_DE_ISENCAO_DE_TERMO_DE_CONSENTIMENTO_DE_LIVRE_ESCLARECIDO.pdf	20/07/2019 15:11:55	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Outros	PARECER_DO_INVESTIGADOR.pdf	20/07/2019 15:11:27	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_FINANCEIRO.pdf	20/07/2019	ELISA MAYUMI	Aceito

Endereço: Rua Álvaro Andrade, 345

Bairro: PORTAO

CEP: 80.610-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3026-8411

Fax: (41)3016-1930

E-mail: cep@herrero.edu.br



SOCIEDADE EDUCACIONAL
HERRERO



Continuação do Parecer: 3.599.988

Orçamento	ORCAMENTO_FINANCEIRO.pdf	15:10:52	KUBO	Aceito
Outros	LISTA_DA_EQUIPE_DA_PESQUISA.pdf	20/07/2019 15:10:35	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Outros	DECLARACAO_TORNAR_PUBLICO_O S_RESULTADOS.pdf	20/07/2019 15:10:01	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_RESPONSABILIDA DE_E_CUMPRIMENTOS_INVESTIGAD OR.pdf	20/07/2019 15:09:32	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Outros	DECLARACAO_CONFIDENCIALIDADE .pdf	20/07/2019 15:08:48	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Outros	DECLARACAO_ASSISTENCIA_E_REC URSOS_ORCAMENTO_FINANCEIRO.p	20/07/2019 15:08:17	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Outros	CARTA_DE_COMPROMISSO_PLATAF ORMA_BRASIL.pdf	20/07/2019 15:02:42	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Outros	declaracao_vinculo_institucional.pdf	20/07/2019 15:00:58	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_infraestrutura.pdf	20/07/2019 15:00:12	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	20/07/2019 14:59:51	ELISA MAYUMI KUBO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 25 de Setembro de 2019

Assinado por:

Lígia Moura Burci
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Álvaro Andrade, 345

Bairro: PORTAO

CEP: 80.610-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3026-8411

Fax: (41)3016-1930

E-mail: cep@herrero.edu.br

ANEXO 2 CONFLITO DE INTERESSE

DECLARAÇÃO

Declaro não possuir qualquer tipo de conflito de interesse com os materiais utilizados durante esse estudo, que incluem canetas de marcação cirúrgica, fios de sutura, equipamentos de laboratório da cirurgia micrográfica de Mohs e material cirúrgico.

Declaro ainda que minha atuação como pesquisador é independente, autônomo e comprometida com o interesse precípua de defesa de direitos e a segurança do(s) participante(s) de pesquisa nos termos da Resolução 466/12 e demais diretrizes éticas em pesquisas envolvendo seres humanos.

Curitiba, 29 de junho de 2024

Dr. Felipe Bochnia Cerci
Dermatologista
CRM/PR 24825



Felipe Bochnia Cerci

ANEXO 3 FINANCIAMENTO DO ESTUDO

O estudo não teve financiamento externo, sendo que cada paciente pagou pelo tratamento de forma “particular”. As cirurgias foram todas realizadas em uma clínica privada onde o autor trabalha (não é o proprietário). Uma parcela dos pacientes entrou com pedido de ressarcimento no plano de saúde, dado este não contabilizado, pois fugia do escopo do presente estudo.