



INVESTIGAÇÃO

Resultado da excisão em estágios com controle histopatológico das margens no carcinoma basocelular de alto risco da região da cabeça ☆,☆☆



Reza Kavoussi ^a, Hossein Kavoussi ^{a,*}, Ali Ebrahimi ^a, Nader Salari ^b e Seyed Hamid Madani ^c

^a Departamento de Dermatologia, Universidade de Ciências Médicas Kermanshah, Kermanshah, Irã

^b Escola de Saúde, Universidade de Ciências Médicas Kermanshah, Kermanshah, Irã

^c Departamento de Patologia, Universidade de Ciências Médicas Kermanshah, Kermanshah, Irã

Recebido em 18 de outubro de 2019; aceito em 27 de fevereiro de 2020

Disponível na Internet em 3 de agosto de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Cirurgia de Mohs;
Neoplasias cutâneas;
Patologia

Resumo

Fundamentos: O carcinoma basocelular de alto risco corresponde a uma parcela significativa dos carcinomas basocelulares e requer cirurgia micrográfica de Mohs para tratamento definitivo. A excisão em estágios com controle histopatológico das margens é um procedimento simples, acessível e curativo sugerido para o tratamento de carcinoma basocelular de alto risco.

Objetivo: Avaliar os resultados da excisão em estágios no carcinoma basocelular de alto risco na região da cabeça.

Métodos: Este estudo intervencionista foi feito em pacientes com carcinoma basocelular de alto risco submetidos a excisão em estágios até que as margens estivessem livres de tumor.

Resultados: Foram recrutados 122 pacientes (47 mulheres e 75 homens) com idade média de $57,66 \pm 9,13$ anos. Os tipos nasal e nodular foram os mais comuns nas formas clínica e patológica, respectivamente. Além disso, 89,3% dos casos foram curados por excisão em estágios após quatro anos de acompanhamento. Observou-se uma relação significativa entre os resultados do tratamento e lesões recorrentes, multiplicidade de fatores de risco, doença de longa duração e subtipo histopatológico. Houve também uma associação significativa entre o número de excisões cirúrgicas e a multiplicidade de fatores de risco, bem como a recorrência, localização e tamanho do carcinoma basocelular.

Limitações do estudo: Não foi feita avaliação por ressonância magnética nos casos com suspeita de invasão perineural.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.02.009>

☆ Como citar este artigo: Kavoussi R, Kavoussi H, Ebrahimi A, Salari N, Madani AH. Outcome of staged excision with pathologic margin control in high-risk basal cell carcinoma of the head region. An Bras Dermatol. 2020;95:583–8.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade de Ciências Médicas de Kermanshah, Kermanshah, Irã.

* Autor para correspondência.

E-mail: hkawosi@kums.ac.ir (H. Kavoussi).

Conclusões: O carcinoma basocelular de alto risco teve uma alta taxa de cura por excisão em estágios. Pacientes com mais fatores de risco e pacientes com carcinoma basocelular nasal e recorrente demandaram mais excisões em estágios. A falha do tratamento é mais provável em pacientes com mais fatores de risco, lesões de longa data e carcinomas basocelulares recorrentes e de alto risco histopatológico.

© 2020 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Os carcinomas basocelulares (CBC) são a neoplasia maligna mais comum, com uma incidência global crescente nas últimas décadas. No entanto, embora a taxa de mortalidade por CBC seja muito baixa, os custos relacionados ao tratamento impõem um ônus importante ao sistema de saúde^{1,2}

Ainda que a maioria dos CBC seja facilmente curada, os carcinomas basocelulares de alto risco (CBCAR), que representam uma proporção significativa, requerem atenção especial.^{2,3}

A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) é o tratamento de escolha para os CBCAR, mas esse método requer instrumentos especiais e especialistas em cirurgia e patologia, além de ser caro.⁴⁻⁶

A excisão em estágios com controle histopatológico das margens (EECHM) é um procedimento simples e acessível, com alta taxa de cura, sugerido para o tratamento de tipos especiais de CBC ou para locais especiais, como áreas periorbitais ou nasais.⁶⁻¹⁰

Considerando a prevalência muito alta de CBC, o número relativamente alto de CBCAR e a falta de acesso à CMM na maioria dos centros de cirurgia dermatológica do mundo, o presente estudo avaliou os resultados da EECHM em CBCAR na região da cabeça ao longo de sete anos.

Métodos

Desenho e população do estudo

Este estudo clínico, intervencionista, de acompanhamento foi feito em 122 pacientes durante oito anos, de 2008 a 2016, na clínica de dermatologia Hajdaie da Universidade de Ciências Médicas Kermanshah, Irã. Pacientes com suspeita clínica de CBC foram submetidos a biópsia. Após a documentação histopatológica dos CBC e de seu tipo histológico, os pacientes com critérios de CBCAR foram escolhidos como candidatos a essa modalidade de tratamento.

Todos os participantes foram informados sobre o procedimento e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Após a assinatura, foram incluídos no estudo.

Os critérios de exclusão incluíram lesões com diâmetro maior do que 5 cm, penetração de células malignas na área subcutânea profunda ou comprometimento da cartilagem, extensão do tumor a locais especiais como conjuntiva, cirurgia em mais de quatro etapas, gravidez, comorbidades como imunodeficiência e suscetibilidade genética a CBC como xeroderma pigmentoso e anormalidades de reparo.

Dados demográficos, localização do CBC, características clínicas e histopatológicas dos CBC, tipo e quantidade de

fatores de risco, resultado do tratamento e complicações foram registrados nos questionários usados neste estudo.

Critérios para CBCAR

Os CBCAR foram definidos como lesões em locais de alto risco, tipos histopatológicos e clínicos, lesões maiores do que 2 cm, aquelas com invasão perineural, aquelas com bordas mal definidas, lesões recorrentes e aquelas em pacientes com menos de 30 anos.

Procedimentos

As lesões de CBC foram avaliadas sob iluminação apropriada e ampliação de 2,5 na lupa; suas margens foram determinadas por um marcador cirúrgico. No caso de lesões com margem indefinida, uma cureta descartável e fina foi usada sob anestesia local para remover o tecido tumoral frágil e anormal, a fim de determinar as margens.

Após a determinação da margem do tumor e a aplicação de anestésicos locais, os CBC foram excisados com uma margem cirúrgica de 4 a 6 mm, com base na quantidade de fatores de risco para CBC. O tecido tumoral excisado foi marcado com fio de sutura ou uma cor de tinta diferente nas direções superior e inferior.

A amostra excisada e marcada foi fixada em solução de formaldeído a 10% e enviada a um laboratório de patologia. O departamento de patologia foi orientado a apresentar os resultados histopatológicos o quanto antes.

A excisão subsequente de tecido avançou 2 a 3 mm em cada estágio, com base no relatório histopatológico, se as margens de ressecção fossem histopatologicamente positivas, ou se a margem fosse muito pequena nas áreas envolvidas. Os estágios cirúrgicos foram espaçados por intervalos de dois a quatro dias. Para prevenir infecção secundária, foram prescritos antibióticos orais.

Finalmente, quando todas as margens cirúrgicas estavam livres de tumor, foi estabelecida uma abordagem de reparo com base no tamanho, na localização e em outros fatores do defeito remanescente.

O número de estágios cirúrgicos e as prováveis complicações durante o processo cirúrgico foram registrados no questionário.

Avaliação histopatológica

As peças cirúrgicas foram fixadas em solução de formaldeído a 10% e foram orientadas de acordo com as marcações. Em seguida, cortes finos e representativos foram obtidos da margem marcada no tecido para diagnosticar o envolvimento pela neoplasia. Após a preparação das

lâminas, a coloração foi feita pelo método hematoxilina-eosina. Se qualquer uma das margens estivesse envolvida de acordo com as marcações, o local[0] do comprometimento era informado ao cirurgião dermatológico, recomendava-se nova excisão até que todas as margens estivessem livres. A situação das margens foi relatada o mais rapidamente possível, em um intervalo de no máximo 48 horas.

Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Ciências Médicas Kermanshah e registrado no banco de dados do IRCT (IRCT201412196403N5). As informações dos pacientes foram mantidas em sigilo.

Análise estatística

A análise dos dados foi feita com SPSS (v. 16), por meio de estatística descritiva e inferencial.

Quanto à estatística descritiva, foram relatadas a tendência central e a dispersão juntamente com as tabelas.

Quanto à estatística inferencial, foram aplicados o teste do qui-quadrado e a análise de regressão logística múltipla. Vários modelos de regressão logística foram criados para examinar a relação entre as variáveis do estudo e o resultado e o número de etapas de excisão para fornecer a razão de probabilidade (*odds ratio*, OR) com um intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O nível de significância foi definido como $p < 0,05$.

Resultados

Foram recrutados para este estudo 122 pacientes, 47 (38,5%) do sexo feminino e 75 (61,5%) do masculino. A faixa etária dos participantes variou de 38 a 81 anos, com idade média de $57,66 \pm 9,13$ anos (tabela 1).

A área nasal foi o local mais comum de tratamento (49; 40,2%); a área periorbital (19; 15,6%) e a região frontal (10; 8,4%) foram outras áreas comumente tratadas (tabela 1).

Clinicamente, 100 (82,0%), 12 (9,8%) e 10 (8,2%) CBC eram dos subtipos nodular, superficial e morfeiforme, respectivamente (tabela 1).

A avaliação histopatológica das lesões classificou 44 (36,1%) como de alto risco e 78 (73,9%) de tipo histopatológico de baixo risco (tabela 1).

Setenta e sete (63,1%) pacientes apresentaram CBC primários e 45 (36,9%) apresentaram CBC recorrentes como fator de risco, uma vez que haviam sido previamente submetidos a procedimentos inadequados (tabela 1).

As excisões cirúrgicas em um, dois, três e quatro estágios foram feitas em nove (7,4%), 56 (45,9%), 37 (30,3%) e 20 (16,4%) lesões, respectivamente (tabela 1).

Das 122 lesões, 109 (89,3%) foram curadas e apenas 13 (10,7%) apresentaram recidiva durante o período de acompanhamento (tabela 1).

A tabela 1 apresenta as demais características demográficas e clínicas dos pacientes.

Não foram observadas complicações, inclusive infecção nos locais cirúrgicos ou paracirúrgicos e sangramento durante os períodos cirúrgicos e de acompanhamento.

Para melhor quantificar a relação entre as variáveis do estudo e o número de excisões cirúrgicas e os resultados do tratamento, algumas variáveis foram classificadas de maneira mais concisa (tabela 2).

Os resultados da análise de regressão logística apontaram uma associação significativa entre o número de excisões cirúrgicas e localização do tumor, multiplicidade de fatores de risco, tamanho do tumor e lesões recorrentes ($p < 0,05$; tabela 2).

Os resultados da regressão logística também indicaram uma associação significativa entre resultado do tratamento e tipo histopatológico, casos recorrentes de CBC, multiplicidade de fatores de risco e duração da doença ($p < 0,05$; tabela 2).

Discussão

Este estudo mostrou uma taxa de cura de 89,3% para CBCAR após EECHM, com uma média de 2,63 estágios de excisão ao longo de 48 meses de acompanhamento.

Um número maior de excisões cirúrgicas foi necessário em pacientes com tamanho de tumor superior a 20 mm, CBC nasais, CBC recorrentes e aqueles com mais de dois fatores de risco.

Os resultados deste estudo indicaram que a falha da EECHM era mais provável nos tipos histopatológicos de alto risco, CBC recorrentes, múltiplos fatores de risco e doenças de longa data.

No presente estudo, pacientes com CBC recorrentes e mais fatores de risco exigiram maior excisão cirúrgica e apresentaram maior possibilidade de falha do tratamento. Portanto, pacientes com as variáveis mencionadas requerem mais atenção para uma cura completa.

Vários estudos indicaram uma taxa de cura de 95% para os CBC com o uso de EECHM.⁶⁻⁹

O presente estudo também mostrou uma taxa de tratamento bem-sucedido de quase 90% para CBCAR quando EECHM foi usada.

Acredita-se que essa discrepância se deva à presença e multiplicidade dos fatores de risco, principalmente nos CBC recorrentes. Além disso, em alguns estudos anteriores, a EECHM foi feita em CBC de baixo e alto risco ou em áreas específicas como nariz ou região periorbital.⁷⁻⁹

Os fatores que causam falha do tratamento por EECHM incluem tumores principais com áreas descontínuas, invasão perineural de alguns CBC de alto risco e dificuldade de comunicação entre o cirurgião e o patologista na marcação das amostras de tecido para avaliação histopatológica.^{11,12}

Aparentemente, os CBC recorrentes levam a crescimento e expansão irregulares das massas tumorais a partir da localização primária do tumor, o que dificulta a cura por EECHM e até por CMM.¹⁰ Muitos estudos relataram que o tratamento bem-sucedido dos CBC recorrentes é menos provável do que o dos CBC primários, mesmo por CMM, e requer mais excisões cirúrgicas, o que é consistente com os achados atuais.¹³⁻¹⁵

Obviamente, nos casos de atraso no tratamento, a lesão está associada a um maior tamanho, penetração mais profunda e maior possibilidade de descontinuidade entre as massas tumorais e metástases.^{1,16,17} Portanto, a falha no tratamento é mais provável nos casos com evolução

Tabela 1 Características da população estudada

Porcentagem	Frequência (%)		Variáveis
38,5	47	Feminino	Sexo
61,5	75	Masculino	
58,2	71	< 60	Idade (anos)
41,8	51	≥ 60	
74,6	91	≤ 20	Tamanho (mm)
25,4	31	> 20	
53,3	65	≤ 48	Duração (meses)
46,7	57	> 48	
56,6	69	Negativo	História pessoal de CBC
43,4	53	Positivo	
25,4	31	Tipo II	Fenótipo da pele
61,5	75	Tipo III	
13,1	16	Tipo IV	
40,2	49	Nariz	Local
15,6	19	Periorbital	
8,2	10	Testa	
7,4	9	Bochecha	
5,7	7	Pós-auricular	
4,9	6	Orelha	
4,9	6	Lateral do rosto	
3,3	4	Queixo	
3,3	4	Periorifical	
3,3	4	Prega nasolabial	
3,3	4	Couro cabeludo	
60,7	74	Definida	Borda
39,3	48	Indefinida	
63,1	77	Sim	Tratamento anterior
36,9	45	Não	
82,0	100	Nodular	Tipo clínico
8,2	10	Superficial	
9,8	12	Morfeiforme	
55,7	68	Nodular	Tipo histopatológico
17,2	21	Infiltrativo	
9,8	12	Morfeiforme	
9,0	11	Micronodular	
8,2	10	Superficial	
13,9	17	I	Quantidade de fatores de risco
47,5	58	II	
25,4	31	III	
13,1	16	IV	
7,4	9	I	Quantidade de estágios de excisão
45,9	56	II	
30,3	37	III	
16,4	20	IV	
89,3	109	Cura	Desfecho do tratamento
10,7	13	Fracasso	

CBC, carcinoma basocelular.

prolongada, principalmente naqueles submetidos a excisões cirúrgicas comuns prévias.

No presente estudo, as lesões nasais apresentaram maior número de excisões cirúrgicas, o que é consistente com os resultados de vários estudos anteriores. Os CBC nasais são mais propensos a desenvolver disseminação "em leque" e invasão perineural. Eles também apresentam mais casos clínicos e histopatológicos de alto risco, que aumentam o número de etapas cirúrgicas^{5,18,19}

Os CBC com características histopatológicas de alto risco (inclusive os tipos morfeiforme, infiltrativo e micronodular) estão mais propensos a desenvolver disseminação com áreas de descontinuidade e invasão perineural; portanto, a recorrência é possível mesmo após a CMM.^{2,11-13,16,17}

No presente estudo, os pacientes com tipos histopatológicos de alto risco apresentaram uma taxa de recorrência significativamente maior do que aqueles com tipos

Tabela 2 Análise de regressão logística univariada com base nos resultados do tratamento e na quantidade de estágios de excisão

Resultado		Univariada			Quantidade de estágios de excisão		
IC 95%	OR	valor-p	≤2	>2	IC 95%	OR	valor-p
-	1	0,545	30 (63,8)	17 (36,2)	-	1	0,066
0,198-2,35	0,682		35 (46,7)	40 (53,3)	0,954-4,26	0,496	
-	1	0,264	31 (47,7)	34 (52,3)	-	1	0,188
0,602-6,37	0,510		34 (59,6)	23 (40,4)	0,301-1,26	1,62	
-	1	0,106	21 (42,9)	28 (57,1)	-	1	0,006
0,115-1,23	2,56		44 (60,3)	29 (39,7)	0,237-1,03	2,02	
-	1	0,388	43 (47,3)	48 (52,7)	-	-	0,025
0,813-8,65	1,99		22 (71,0)	9 (29,0)	1,13-6,56	2,7	
-	1	0,031	46 (70,8)	19 (29,2)	-	-	0,065
0,059-0,873	0,227		19 (33,3)	38 (66,7)	0,096-0,445	0,207	
-	1	0,057	40 (58,0)	29 (42,0)	-	-	0,236
0,087-1,03	0,301		25 (47,2)	28 (52,8)	0,315-1,33	0,647	
-	1	0,001	37 (54,4)	31 (45,6)	-	-	0,778
0,928-11,03	0,313		28 (51,9)	26 (48,1)	0,667-1,03	1,1	
-	1	0,052	9 (40,9)	13 (59,1)	-	-	0,203
0,086-1,01	3,3		56 (56,0)	44 (44,0)	0,720-4,69	1,8	
-	1	0,017	62 (80,5)	15 (19,5)	-	-	0,005
0,063-0,760	0,219		3 (6,7)	42 (93,3)	0,005-0,063	0,017	
-	1	0,167	41 (55,4)	33 (44,6)	-	-	0,559
1,16-13,9	0,248		24 (50,0)	24 (50,0)	0,389-1,66	0,805	
-	1	0,006	48 (63,2)	28 (36,8)	-	-	0,006
0,038-0,571	0,148		17 (37,0)	29 (63,0)	0,160-0,730	0,342	

OR, razão de probabilidade; IC 95%, intervalo de confiança de 95%.

histopatológicos de baixo risco, apesar das excisões cirúrgicas estadiadas.

Conclusão

O tratamento de CBCAR por EECHM resultou em uma alta taxa de cura. Pacientes com mais de dois fatores de risco e lesões recorrentes demandaram maior número de excisões cirúrgicas e apresentaram maior possibilidade de falha do tratamento.

Pacientes com CBC maiores do que 20 mm e lesões nasais demandaram maior número de excisões cirúrgicas. CBC com tipo histopatológico de alto risco e duração superior a 48 meses foram associados a maior possibilidade de falha do tratamento. Os autores sugerem que este estudo seja repetido em vários centros com mais casos.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Reza Kavoussi: Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Hossein Kavoussi: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Ali Ebrahimi: Participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Nader Salari: Análise estatística; revisão crítica do manuscrito.

Seyed Hamid Madani: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Referências

- Ocanha JP, Dias JT, Miot HA, Stolf HO, Marques ME, Abbade LP. Relapses and recurrences of basal cell face carcinomas. *An Bras Dermatol.* 2011;86:386-8.
- Puig S, Berrocal A. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol.* 2015;17:497-503.
- Hamid O, Goldenberg G. Identifying patients at risk for recurrent or advanced BCC. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:1246-52.
- Cernea SS, Gontijo G, Pimentel ER, Tarlé RG, Tassara G, Ferreira JA, et al. Indication guidelines for Mohs micrographic surgery in skin tumors. *An Bras Dermatol.* 2016;91:621-7.
- Kavoussi H, Ebrahimi A. Treatment and cosmetic outcome of superpulsed CO2 laser for basal cell carcinoma. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2013;22:57-61.
- Durmus Ucar AN, Durmus Kocaaslan FN, Salman A, Demirkesen C, Erdem Bayram F, Bayramicli M. margin-controlled, staged sur-

- gical excision in the treatment of high-risk basal cell carcinomas of the head and neck region. *J Cutan Med Surg*. 2019;23:258–64.
7. McGrath LA, Meeney A, Currie ZI, Mudhar HS, Tan JH. Staged excision of primary periocular basal cell carcinoma: absence of residual tumour in re-excised specimens: a 10-year series. *Br J Ophthalmol*. 2019;103:976–9.
 8. Eskiizmir G, Gencoglan G, Temiz P, Hircin Z, Ermertcan A. Staged-surgery with permanent pathology for the management of high-risk nonmelanoma skin cancer of the nose. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:117–21.
 9. Husler R, Schlittler FL, Kreutziger J, Streit M, Banic A, Schoni-Affolter F, et al. Staged surgical therapy of basal cell carcinoma of the head and neck region: an evaluation of 500 procedures. *Swiss Med Wkly*. 2008;138:746–51.
 10. Ebrahimi A, Rezaei M, Kavoussi R, Eidizadeh M, Madani SH, Kavoussi H. Superpulsed CO2 laser with intraoperative pathologic assessment for treatment of periorbital basal cell carcinoma involving eyelash line. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:931657.
 11. França K, Alqubaisy Y, Hassanein A, Nouri K, Lotti T. Histopathologic pitfalls of Mohs micrographic surgery and a review of tumor histology. *Wien Med Wochenschr*. 2018;168:218–27.
 12. Takata Pontes L, Fantelli Stelini R, Cintra ML, Magalhães RF, Velho PE, Moraes AM. 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 (Sao Paulo)*. 2015;70:721–75.
 13. Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh ME, Krekels GA, et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face – results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2004;151:141–7.
 14. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, et al. 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 Oncol*. 2008;9:1149–56.
 15. Veronese F, Farinelli P, Zavattaro E, Zuccoli R, Bonvini D, Leigheb G, et al. Basal cell carcinoma of the head region: therapeutical results of 350 lesions treated with Mohs micrographic surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:838–43.
 16. Asilian A, Tamizifar B. Aggressive and neglected basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2005;31:1468–71.
 17. Ozgediz D, Smith EB, Zheng J, Otero J, Tabatabai ZL, Corvera CU. Basal cell carcinoma does metastasize *Dermatol Online J*. 2008;14:5.
 18. Wollina U, Bennewitz A, Langner D. Basal cell carcinoma of the outer nose: Overview on surgical techniques and analysis of 312 patients. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014;7:143–50.
 19. Robinson JK, Fisher SG. Recurrent basal cell carcinoma after in-complete resection. *Arch Dermatol*. 2000;136:1318–24.