



ARTIGO ORIGINAL

Adequação das margens cirúrgicas, reexcisão e avaliação dos fatores associados à recorrência: estudo retrospectivo de 769 carcinomas basocelulares^{☆,☆☆}



Yıldız Gürsel Ürün ^{ID a,*}, Nuray Can ^{ID b}, Merve Bağış ^{ID b}, Sezgi Sarıkaya Solak ^{ID a} e Mustafa Ürün ^{ID a}

^a Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Trakya University, Edirne, Turquia

^b Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Trakya University, Edirne, Turquia

Recebido em 24 de maio de 2022; aceito em 13 de julho de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma;
Célula basal;
Fator de risco;
Margem de excisão;
Metástase;
Recorrência

Resumo

Fundamentos: A obtenção de margens cirúrgicas adequadas e a prevenção da recorrência são importantes no tratamento do carcinoma basocelular (CBC).

Objetivos: Os objetivos deste estudo foram avaliar a adequação das margens cirúrgicas e a taxa de reexcisão em pacientes com CBC primário submetidos a tratamento cirúrgico padrão usando o algoritmo proposto e definir os fatores de risco em pacientes com casos recorrentes de CBC.

Métodos: Foram revisados os prontuários médicos de pacientes com diagnóstico histopatológico de CBC. Foi utilizado um algoritmo criado com base na literatura prévia para determinar a adequação das margens cirúrgicas e as taxas de reexcisão.

Resultados: Foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os casos com e sem recorrência quanto à idade no diagnóstico ($p=0,004$), tamanho do tumor ($p=0,023$), localização do tumor na zona H da face ($p=0,005$) e subtipo histopatológico agressivo ($p=0,000$). Quando os tumores foram avaliados quanto à adequação das margens cirúrgicas profundas e laterais e taxas de reexcisão, taxas mais altas de excisão adequada (457 casos, 68,0%) e de reexcisão (43 casos, 33,9%) foram observadas para tumores nas zonas H ou M.

Limitações do estudo: O seguimento inadequado de pacientes recém-diagnosticados em termos de recorrência e metástase e a aplicação retrospectiva do algoritmo proposto são as limitações do presente estudo.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.07.005>

[☆] Como citar este artigo: Gürsel Ürün Y, Can N, Bağış M, Solak SS, Ürün M. Adequacy of surgical margins, re-excision, and evaluation of factors associated with recurrence: a retrospective study of 769 basal cell carcinomas. An Bras Dermatol. 2023;98:449–59.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, University Hospital, Trakya University, Edirne, Turquia.

* Autor para correspondência.

E-mail: yildizgurselurun@trakya.edu.tr (Y. Gürsel Ürün).

Conclusões: Os presentes resultados mostraram que se o CBC for detectado em idade mais jovem e em estágio inicial, as recorrências são menores. As zonas H e M foram as regiões com as maiores taxas de resultados cirúrgicos ideais.

© 2023 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

O carcinoma basocelular (CBC) é o câncer mais comum em pessoas de pele branca, e sua incidência está aumentando em todo o mundo. Os CBCs constituem um grupo heterogêneo de tumores quanto às características clínicas e histopatológicas.¹ Clinicamente, eles se apresentam como nódulos, placas ou úlceras da cor da pele, eritematosos ou castanho-avermelhados, dependendo do local do envolvimento e do estágio da doença.² Os subtipos histopatológicos dos CBCs são classificados de acordo com o risco de recorrência tumoral – CBCs de baixo risco: nodular, superficial, infundibulocístico (variante de CBC com diferenciação anexial) e fibroepitelial; CBCs de alto risco: micronodular, infiltrativo, esclerosante/esclerodermiforme e basoescamoso.³

A maioria dos CBCs ocorre na região da cabeça e pescoço (ou seja, regiões expostas ao sol), seguidos por tronco e extremidades (isto é, regiões relativamente não expostas).^{3,4} A exposição ultravioleta (UV) é o fator cancerígeno mais importante.¹ Outros fatores de risco incluem sexo masculino, Fitzpatrick tipos I e II, história pessoal de CBC, exposição crônica ao arsênico, exposição à radiação ionizante, imunossupressão de longo prazo, síndromes genéticas e histórico familiar.⁴

O tratamento cirúrgico é recomendado para a maioria dos casos de CBC primário,¹ e o principal objetivo do tratamento é evitar a recorrência.⁵ Os fatores de risco para a recorrência incluem o subtipo histopatológico e a presença de invasão perineural, a localização e o tamanho do tumor, margens do tumor, tumor primário ou recorrente e fatores relacionados ao paciente (imunossupressão, local de radioterapia anterior).⁶ Margens cirúrgicas ideais foram estabelecidas para evitar a recorrência; entretanto, a excisão completa em regiões anatômicas como a face geralmente não pode ser realizada, em decorrência de problemas funcionais e estéticos.⁷

O objetivo primário deste estudo é avaliar as proporções de adequação das margens cirúrgicas com o algoritmo proposto para avaliação da margem segura em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico padrão e avaliar a proporção de tumores reexcisados após o mesmo. O objetivo secundário é determinar os fatores de risco preditivos que causam recidiva em casos de CBC recorrente e revisar as características clínicas, os achados histopatológicos e os protocolos de tratamento de casos de CBC metastático. Além disso, os autores pretendem analisar as características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas dos CBCs e compará-las com relatos publicados anteriormente.

Métodos

Projeto de estudo e ética

O presente estudo avaliou retrospectivamente um total de 769 pacientes admitidos na instituição entre 1º de janeiro de 2011 e 30 de dezembro de 2021 que tiveram diagnóstico confirmado de CBC pela histopatologia. Para pacientes com mais de um CBC primário, os dados foram analisados com base no primeiro tumor no período de estudo. A presença de mais de uma lesão concomitante em um paciente foi considerada um único caso. A aprovação foi obtida do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina, Trakya University (2021/422).

Critérios de exclusão, dados clínicos e histopatológicos

Após revisão dos prontuários, pacientes menores de 18 anos, com dados incompletos e com diagnóstico de CBC por biopsia por *punch* ou incisional foram excluídos do estudo. Os prontuários médicos foram revisados para informações demográficas (sexo, idade no diagnóstico, tempo desde o diagnóstico), características clínicas (úlceras, ceratose actínica e imunossupressão), características do tumor (localização do tumor, local do corpo exposto ao sol, tamanho tumoral, profundidade de invasão, pacientes com um ou mais tumores) e subtipo histopatológico. Considerando o estudo de Li et al., as regiões expostas ao sol aceitas foram cabeça e pescoço, antebraços, punhos e parte inferior da perna.⁸

Além disso, a positividade das margens cirúrgicas profundas ou laterais e tratamentos aplicados, dados de seguimento pós-operatório, recorrência e metástases foram registrados. O termo “recorrência” foi utilizado para tumores detectáveis clinicamente durante o período de seguimento, não apenas para tumores residuais. Metástases regionais (MR) foram definidas como aquelas que comprometiam linfonodos regionais, tecidos moles (incluindo tecido subcutâneo ou pele), glândulas salivares ou músculos, ossos e cartilagens ipsilaterais na mesma região anatômica.⁹ Os critérios para o diagnóstico de metástases a distância (MD) em CBC incluem metástases tumorais de uma lesão cutânea primária de CBC em locais distantes e não contíguos que apresentam características histopatológicas similares às do CBC primário.¹⁰

De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), os subtipos histopatológicos foram divididos em dois grupos: baixo risco e alto risco.³ CBCs de baixo risco e CBCs de alto risco foram aceitos como subtipos

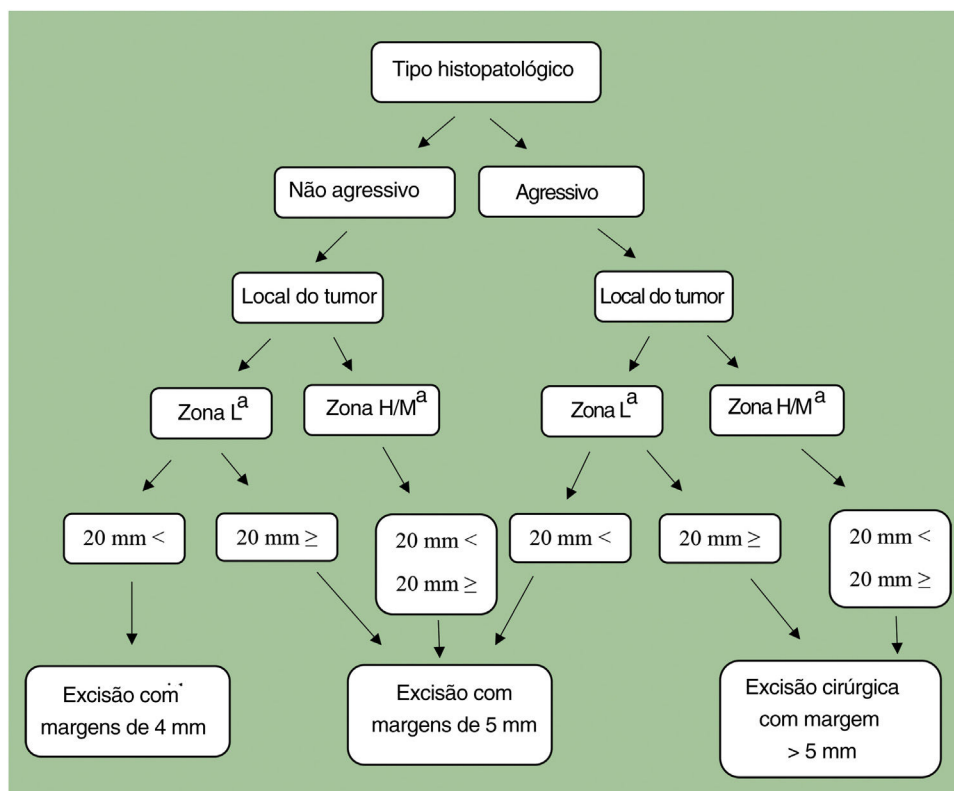


Figura 1 Algoritmo para margem cirúrgica ideal de carcinoma basocelular primário.

^aZona H: “áreas da máscara” da face (face central, pálpebras, sobrancelhas, região periorbital, nariz, lábios [pele e vermelhão], queixo, mandíbula, pele/sulcos pré-auriculares e retro-auriculares, têmporas, pavilhão auricular), genitália, mãos e pés. Zona M: região bucinadora, região frontal, couro cabeludo, região cervical e pré-tibial. Zona L: tronco e extremidades (excluindo pré-tibial, mãos, pés, regiões ungueais e tornozelos).

histopatológicos não agressivos e agressivos. Portanto, foram utilizados no algoritmo proposto. Pacientes com dois subtipos histopatológicos diferentes na mesma amostra foram considerados tipos mistos.¹¹

Considerando a localização do tumor, os pacientes foram alocados em zona H: “áreas da máscara” da face (face central, pálpebras, sobrancelhas, região periorbital, nariz, lábios [pele e vermelhão], queixo, mandíbula, pele/sulcos pré-auriculares e retro-auriculares, têmporas, pavilhões auriculares), genitália, mãos e pés; zona M: região bucinadora, região frontal, couro cabeludo, região cervical e pré-tibial; zona L: tronco e extremidades (excluindo pré-tibial, mãos, pés, leito ungueal e tornozelos). Com base na revisão mais recente de 2022 da diretriz da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), aqueles casos cujo tumor estava nas zonas H e M, independentemente do tamanho do tumor, e aqueles cujo tumor era ≥ 20 mm e estava na zona L foram classificados como de alto risco. Conforme mostrado na **figura 1**, um novo algoritmo foi proposto utilizando o algoritmo criado por Luz et al. para BCC primário em 2015.¹² Em contraste com o algoritmo de Luz et al., as novas recomendações de risco da NCCM para recorrência de CBC foram seguidas na avaliação de risco de localização e tamanho do tumor. Ao determinar a adequação das margens cirúrgicas, os casos com tumores recorrentes e/ou metastáticos não foram incluídos na avaliação.

Além disso, a adequação das margens cirúrgicas e as taxas de reexcisão para CBC também foram avaliadas de acordo com as *Diretrizes do Câncer de Pele Basocelular* da NCCN publicadas em 2016.¹³ As características do tumor no algoritmo proposto foram reorganizadas de acordo com as recomendações dessa diretriz, e a adequação das margens cirúrgicas e as taxas de reexcisão foram reavaliadas.

Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada com o programa IBM SPSS versão 26. Os dados categóricos foram resumidos como (n) e (%), e as variáveis contínuas como mediana (mín-máx). Como as variáveis contínuas não foram normalmente distribuídas (testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, $p < 0,05$), a análise estatística U de Mann-Whitney foi usada para comparar os dois grupos. A análise de regressão logística univariada avaliou os fatores efetivos para recorrência da doença, e um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Os resultados do estudo mostraram que 455 (59,2%) dos 769 pacientes eram do sexo masculino e 314 (40,8%) do sexo

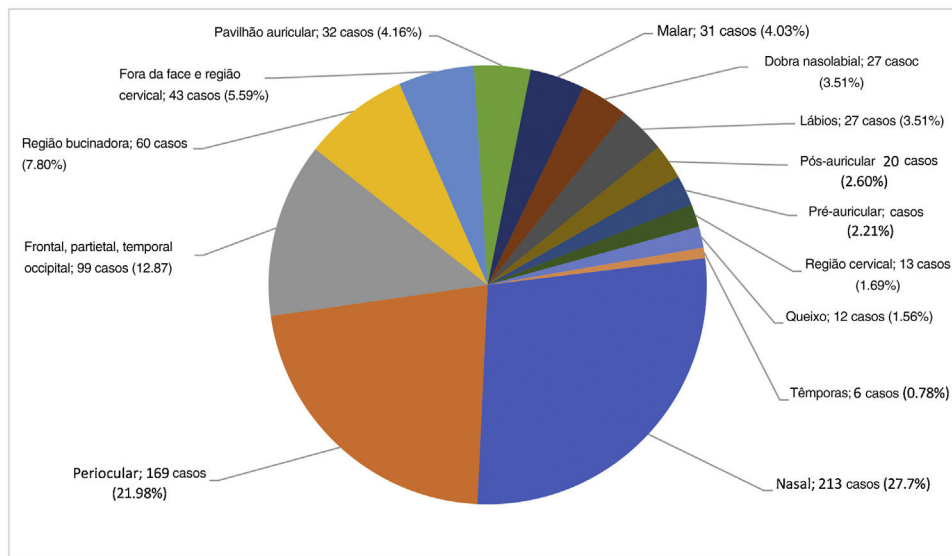


Figura 2 Distribuição do carcinoma basocelular por sítio tumoral.^a

^aRegião periorbital, pálpebras e sobrancelhas foram avaliadas dentro da região periocular. Região nasal é utilizada em vez do nariz.

feminino. A idade dos pacientes variou de 23 a 99 anos (média de 69 anos) para CBC. Em 614 (79,8%) dos pacientes, o tempo de diagnóstico do CBC era superior a três anos (tabela suplementar 1).

Distribuição anatômica

Em 726 (94,4%) pacientes, a maioria dos tumores localizava-se na região de cabeça e pescoço (fig. 2). Ao analisar os tumores de cabeça e pescoço, eles se localizaram com maior frequência na região nasal (213 casos, 27,7%), seguida da região periorbital (169 casos, 21,9%).

Subtipo histopatológico do CBC

A subtipagem histopatológica não estava disponível para oito de 769 casos (fig. 3). Esses casos foram categorizados como "desconhecidos". Quando os 761 pacientes restantes com CBC foram avaliados, o subtipo mais comum foi o tipo nodular (421 casos, 56,7%), seguido do tipo infiltrativo (103 casos, 13,3%).

Tamanho do tumor e profundidade de invasão

O diâmetro tumoral médio foi de $12,09 \pm 9,76$ mm (fig. 4). Quando avaliada a distribuição dos diâmetros tumorais, 368 casos (47,8%) estavam entre 1-9 mm. CBCs gigantes (tamanho do tumor ≥ 50 mm) foram detectados em sete pacientes (0,91%). A profundidade média de invasão foi de $3,92 \pm 4,12$ mm. Histopatologicamente, subtipos agressivos foram detectados em 250 casos (32,9%). Ao comparar a profundidade de invasão dos tumores não agressivos e agressivos, houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,015$; tabela 1).

Foi detectada média de 70 casos de CBC (9,09%) por ano na instituição. A diminuição do número de casos em 2020 e 2021 foi relacionada com a pandemia de COVID-19 (fig. 5).

Recorrência

Durante o período de estudo de dez anos, houve recorrência local em 74 (9,6%) de 769 casos. O tempo de recorrência foi em média de $4,51 \pm 17,18$ meses. Os fatores de risco (sexo masculino, idade no diagnóstico, presença de úlcera na lesão, imunossupressão, localização do tumor na zona H, tamanho do tumor > 20 mm, subtipos histopatologicamente agressivos, indivíduos com múltiplos CBCs no diagnóstico) foram avaliados em pacientes com recorrência. Ao comparar essas características entre pacientes com e sem recidiva, as variáveis idade no diagnóstico ($p = 0,004$), tamanho do tumor ($p = 0,023$), localização do tumor na zona H da face ($p = 0,005$) e presença de subtipo agressivo ($p = 0,005$; $p = 0,000$) apresentaram diferença estatisticamente significativa (tabela 2).

Metástase

A avaliação do estágio tumoral revelou que 28 (3,6%) casos apresentavam MR e quatro casos (0,5%) apresentavam MD. As MD foram encontradas no fígado em um paciente, no pulmão em um paciente e na dura-máter em dois pacientes. As características clínicas, histopatológicas e protocolos de tratamento dos pacientes que apresentaram MR são apresentados na tabela 3. A MR mais frequente foi observada em CBCs nas regiões periocular (20%) e auricular (16,7%). Não foram observadas MR em tumores na zona L. Os subtipos histopatológicos mais comuns causadores de MR foram o basoescamoso (dez casos, 33,3%), misto (oito casos, 26,7%) e infiltrativo (oito casos, 26,7%). A MR mais comum localizou-se no linfonodo em 15 casos (53,6) e no osso em 14 casos (46,7%). Todos os pacientes receberam tratamento cirúrgico padrão; a maioria (14 casos, 71,4%) teve o tratamento complementado com radioterapia. Observou-se que MR e MD ocorreram concomitantemente em todos eles.

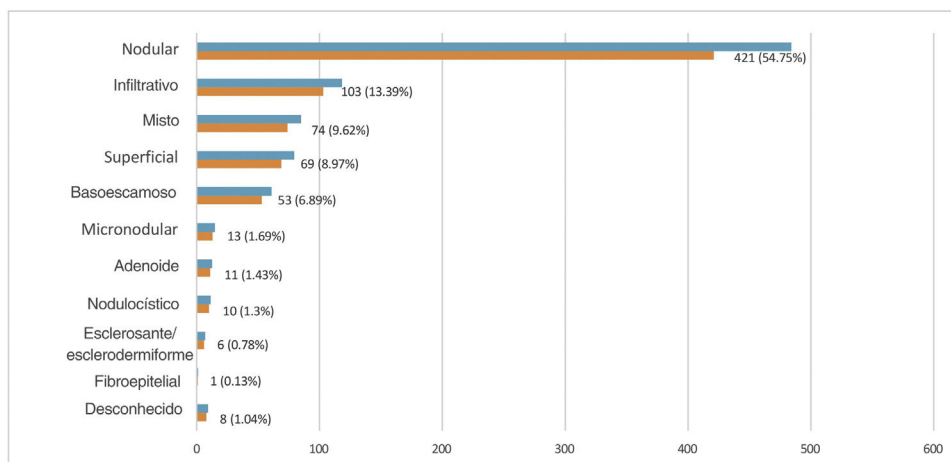


Figura 3 Distribuição do carcinoma basocelular por subtipo histopatológico, n (%).

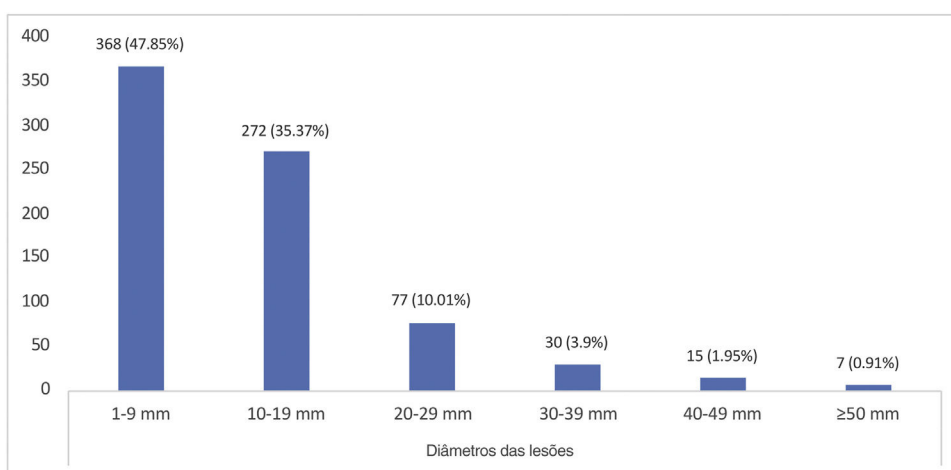


Figura 4 Distribuição dos diâmetros máximos de lesão para carcinoma basocelular.

Tabela 1 Profundidade de invasão de tumores não agressivos e agressivos (n = 761)

Lesão	Média (DP)	Mediana (intervalo)	p	IC 95%
Não agressivo (n = 511, 67,1%)	3,75 (4,06)	3 (0,5-65)	0,015	0,012-0,019
Agressivo (n = 250, 32,9%)	4,3 (4,28)	3 (0,5-35)		

DP, desvio padrão; IC, intervalo de confiança.

Análise por teste U de Mann-Whitney; p-valores < 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

Tratamento

Os tratamentos aplicados foram os seguintes: excisão padrão em 768 (99,9%) casos, radioterapia em 24 (3,1%) casos, radioterapia e quimioterapia em quatro (0,5%) casos e imiquimode tópico em apenas um (0,1%) caso. Margens cirúrgicas profundas positivas foram em média $2,53 \pm 2,25$ mm e margens cirúrgicas laterais positivas foram em média $3,19 \pm 2,65$ mm. Os resultados do algoritmo proposto para avaliar a adequação das margens cirúrgicas profundas e laterais após a excisão padrão usando a Diretriz da NCCN de 2022 estão resumidos na [tabela 4](#). Com base nessa tabela,

os tumores com subtipos histopatológicos não agressivos que estavam localizados na zona H ou M foram excisados de maneira adequada mais frequentemente (457 casos, 68%). Reexcisão foi realizada em 127 (18,9%) pacientes nos quais a excisão padrão não atingiu margem cirúrgica adequada. Quando os pacientes nos quais a reexcisão foi realizada foram avaliados utilizando o algoritmo proposto, 83 (65,4%) deles tinham subtipo histopatológico não agressivo, estavam em região de alto risco em termos de localização do tumor e o tamanho do tumor não diferiu ([tabela 5](#)). A excisão incompleta esteve presente em 17 (2,2%) dos pacientes submetidos à reexcisão.

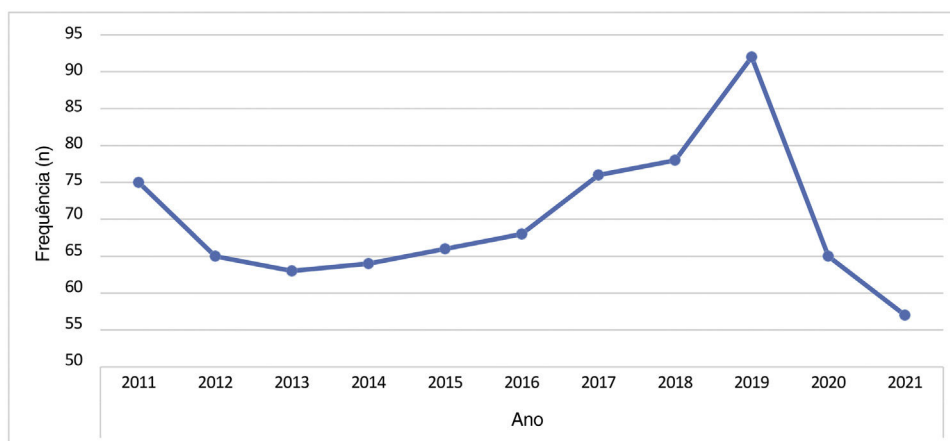


Figura 5 Número anual de casos no instituto onde o estudo foi realizado com diagnóstico de carcinoma basocelular entre 2011 e 2021 (n = 769).

Tabela 2 Características dos tumores como potenciais fatores de risco para recorrência

	Não recorrência (%)	Recorrência (%)	p-valor	HR (IC 95%)
Sexo (masculino)	413 (59,4)	42 (56,8)	0,657	1,116 (0,688-1,811)
Idade no diagnóstico	68.16 (13,5)	72.96 (12,53)	0,004	1,029 (1,009-1,049)
Úlcera	387 (55,7)	50 (67,6)	0,052	1,658 (0,996-2,759)
Imunossupressão ^a	38 (7)	2 (3,6)	0,348	0,5 (0,117-2,129)
Tamanho do tumor (≥ 20 mm) ^b	70 (10,1)	14 (18,9)	0,023	2,083 (1,107-3,92)
Localização do tumor na zona H da face ^b	489 (70,4)	64 (86,5)	0,005	2,696 (1,358-5,354)
Agressivo ^b	203 (29,5)	47 (63,5)	0,000	4,15 (2,515-6,849)
Pacientes com CBC múltiplo ao diagnóstico	90 (12,9)	14 (18,9)	0,156	1,569 (0,842-2,923)

Regressão logística univariada.

HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança; CBC, carcinoma basocelular.

^a Foram considerados "imunossuprimidos" os pacientes com transplante de órgãos ou infecção por HIV/AIDS ou neoplasias hematológicas ou aqueles para os quais a imunossupressão foi indicada no prontuário médico.

^b Adaptado da diretriz da National Comprehensive Cancer Network.⁶

Ao avaliar a adequação das margens cirúrgicas profundas e laterais após a excisão padrão usando a Diretriz da NCCN de 2016, os tumores com subtipo histopatológico não agressivo que estavam na zona H ou M e tinham tamanho de tumor < 20 mm foram adequadamente excisados (287 casos, 42,7%; tabela suplementar 2). Em 50 (39,4%) pacientes submetidos à reexcisão, o tumor apresentava subtipo histopatológico não agressivo, localizado em região de alto risco quanto à localização tumoral e apresentava tamanho < 20 mm (tabela suplementar 3).

Discussão

Tanto fatores biológicos como comportamentais têm sido propostos para explicar a influência da idade e as diferenças entre os sexos na incidência de câncer.¹⁴ No CBC, o sexo altera significativamente o risco de CBC específico da idade de maneira binária: no final da puberdade, o sexo feminino parece ter risco maior de desenvolver CBC do que o masculino.¹⁵ Embora o CBC seja mais comum no sexo masculino do que no feminino (2:1),¹ um estudo descobriu que o risco de ser diagnosticado com CBC em qualquer idade aumentou significativamente mais rápido, em cerca

de 20%, no sexo masculino do que no feminino quando o sexo, um fator constante e independente da idade, foi levado em consideração.¹⁵ No presente estudo, a proporção entre homens e mulheres foi de 1,4:1. Embora a média de idade no presente estudo tenha sido alta, a proporção entre homens e mulheres foi baixa, o que pode estar relacionado à maior probabilidade de mulheres jovens utilizarem camas de bronzeamento, cuidarem da pele e procurarem assistência médica com mais frequência.¹⁵ No entanto, mais estudos a esse respeito são necessários porque o CBC é uma doença multifatorial.

Como a face está constantemente exposta à radiação ultravioleta, ela é propensa a desenvolver câncer de pele.¹⁶ Kang et al. relataram que 93,2% dos CBCs estavam localizados na região da cabeça e pescoço e mais comumente na região nasal (44 casos, 31,9%),¹⁶ o que é similar aos resultados do presente estudo. Notavelmente, os CBCs causam alta morbidade e têm impacto econômico substancial porque ocorrem em locais visíveis do corpo.

Danos actínicos (p. ex., lentigos solares, ceratoses actínicas) causados pelos efeitos colaterais de longo prazo da luz ultravioleta são fatores de risco preditivos para CBC.¹⁷ Foram detectadas ceratoses actínicas em 13% dos pacientes do presente estudo. Um estudo relatou que 36% dos

Tabela 3 Características dos casos de carcinoma basoceleular metastático regional

	Metástase regional n = 28 (%)
Sexo	
Feminino	11 (39,3)
Masculino	17 (60,7)
Idade de início do tumor primário, mediana (intervalo)	79 (48-99)
Local do tumor	
Periocular	6 (21,4)
Auricular	5 (17,9)
Nasal	4 (14,3)
Lábios	4 (14,3)
Dobra nasolabial	3 (10,7)
Retro-auricular	2 (7,1)
Frontal, parietal, temporal, occipital	1 (3,6)
Região bucinadora	1 (3,6)
Região cervical	1 (3,6)
Queixo	1 (3,6)
Localização do tumor na zona H/M/L da face^a	
Localização do tumor na zona H da face	25 (89,3)
Localização do tumor na zona M	3 (10,7)
Tamanho do tumor primário (mm), mediana (intervalo)	20 (4-95)
Invasão do tumor primário (mm), mediana (intervalo)	12 (7-30)
Características histopatológicas do tumor primário	
Basoescamoso	10 (35,7)
Misto	8 (28,6)
Infiltrativo	8 (28,6)
Esclerosante/esclerodermiforme	2 (7,1)
Localização das metástases	
Gânglios linfáticos	15 (53,6)
Ossos ipsilaterais	14 (46,7)
Músculo ipsilateral	9 (30)
Tecidos moles	9 (30)
Cartilagem ipsilateral	7 (23,3)
Glândula parótida	3 (10)
Tratamento	
Tratamento cirúrgico	28 (100)
Radioterapia	20 (71,4)
Radioterapia + quimioterapia	2 (6,6)

^a Zona H: "áreas da máscara" da face (face central, pálpebras, sobrancelhas, região periorbital, nariz, lábios [pele e vermelhão], queixo, mandíbula, pele/sulcos pré-auriculares e retro-auriculares, têmporas, orelha), genitália, mãos e pés. Zona M: região bucinadora, região frontal, couro cabeludo, região cervical e pré-tíbia. Zona L: tronco e extremidades (excluindo pré-tibial, mãos, pés, unidades ungueais e tornozelos).

pacientes com CBC primário já haviam sido diagnosticados com ceratose actínica.¹⁸ É importante ressaltar que câncer de pele não melanocítico, ceratose actínica e fotoenvelhecimento são componentes de um processo crônico e podem ocorrer juntos.¹⁹

Além da exposição à luz ultravioleta, a imunossupressão (ou seja, transplante de órgãos, positividade para HIV e neoplasia maligna hematológica) abre caminho para o desenvolvimento de CBC.²⁰ A incidência de CBC em pacientes transplantados aumenta de cinco a dez vezes em decorrência da imunossupressão.²¹ No presente estudo, a taxa de desenvolvimento de CBC em pacientes imunossuprimidos foi de 5,2%, e como o estudo não incluiu um grupo controle, comparações significantes de dados não foram possíveis.

Kaur et al. levantaram a hipótese de que o CBC ocorre em um espectro histopatológico e pode ser representado em modelo de várias etapas, variando de superficial a nodular a infiltrativo.²² Esse achado é apoiado pelo aumento da incidência apenas do subtipo superficial em idade jovem e as médias das idades observadas por subtipo histopatológico, ou seja, 65 anos para CBC superficial, 68 anos para CBC nodular e 71 anos para CBC infiltrativo.²³ No presente estudo, a média de idade dos pacientes diagnosticados com CBC superficial foi de 65 anos, 68 anos para CBC nodular e 70 anos para CBC infiltrativo. Esses dados, portanto, apoiam a teoria de Kaur et al.²²

Como subtipo mais comum, o CBC nodular é responsável por aproximadamente 50% a 80% das lesões.²¹ Embora o CBC superficial tenha sido confirmado anteriormente como o segundo subtipo mais comum,²¹ o CBC infiltrativo foi considerado o segundo subtipo mais comum em alguns estudos, incluindo o presente estudo.²³ Atribui-se isso ao fato de que o tempo de diagnóstico foi superior a três anos na maioria dos pacientes aqui descritos e que o CBC superficial e nodular pode se transformar em CBC infiltrativo com o avanço da idade.

O CBC basoescamoso é raro e ocorre em 1,2% a 2,7% de todos os cânceres de pele não melanoma.²⁴ No presente estudo, essa taxa foi de 6,8%. Estudos sobre o desenvolvimento de CBC basoescamoso indicaram que CBCs agressivos têm o potencial de se diferenciar em CBC basoescamoso ao longo do tempo.²⁵ A hipótese dos autores é que a taxa de CBC basoescamoso no presente estudo foi maior do que em outros estudos porque o tempo de diagnóstico foi maior na maioria dos pacientes.

O problema mais significativo para os pacientes com CBC durante o seguimento é a recorrência tumoral. As taxas de recorrência podem variar de 4% a 16,6%;²⁶ a taxa no presente estudo foi de 3,9%. Em outro estudo, Luz et al. avaliaram as taxas de recorrência após o tratamento cirúrgico usando o algoritmo desenvolvido por eles e encontraram taxa de recorrência de 1,3% para tumores primários e 1,63% para tumores recorrentes durante um período médio de seguimento de 4,37 anos.²⁷ O fato de o algoritmo proposto no presente estudo ter sido usado para avaliar dados retrospectivos dificultou a realização de comentários sobre as taxas

Tabela 4 Distribuição da adequação das margens cirúrgicas^{a,b}

Fatores de risco	Margem cirúrgica ^c	n (%)
Não agressivo + zona L ^d + < 20 mm ^e	Excisão com margens de 4 mm	26 (3,9)
Não agressivo + zona L ^d + ≥ 20 mm ^e	Excisão com margens de 5 mm	-
Não agressivo + zona H/M ^d + independentemente do tamanho tumoral	Excisão com margens de 5 mm	457 (68,0)
Agressivo + zona L ^d + < 20 mm ^e	Excisão com margens de 5 mm	12 (1,8)
Agressivo + zona L ^d + ≥ 20 mm ^e	Excisão cirúrgica com margem > 5 mm	-
Agressivo + zona H/M ^d + independentemente do tamanho tumoral	Excisão cirúrgica com margem > 5 mm	177 (26,3)

^a Recorrências e tumores metastáticos não foram incluídos nesta análise.

^b A [figura 1](#) foi utilizada na avaliação da adequação das margens cirúrgicas.

^c As margens cirúrgicas foram avaliadas como profundas e laterais. A falha de qualquer uma dessas margens cirúrgicas foi avaliada como excisão inadequada da margem cirúrgica.

^d Zona H: "áreas da máscara" da face (face central, pálpebras, sobrancelhas, região periorbital, nariz, lábios [pele e vermelho], queixo, mandíbula, pele/sulcos pré-auriculares e retro-auriculares, têmporas, pavilhão auricular), genitália, mãos e pés. Zona M: região bucinadora, região frontal, couro cabeludo, região cervical e pré-tibial. Zona L: tronco e extremidades (excluindo pré-tibial, mãos, pés, regiões ungueais e tornozelos).

^e Tamanho do tumor.

de recorrência. Entretanto, o fato de que as taxas de recorrência em ambos os estudos de Luz et al. foram menores em comparação com as da literatura indica a utilidade do algoritmo proposto no presente estudo.^{12,28,29}

Existem fatores de risco estabelecidos para recorrência.⁶ Além desses fatores, o presente estudo constatou que a taxa de recorrência foi maior em pacientes mais velhos. No estudo de Bourlidou et al., a idade não foi identificada como fator de risco para recorrência local;²⁸ no entanto, Kumar et al. concluíram que os pacientes submetidos à excisão incompleta eram de idade mais avançada.³⁰ Embora a idade seja fator de risco para o desenvolvimento de CBC, a relação entre recorrência e idade não foi totalmente elucidada.³¹ Ao avaliar se o desenvolvimento de ulceração na lesão tumoral é fator de risco para recorrência, nenhuma diferença estatística foi encontrada no presente estudo ou no de Lara et al.²⁹ Outrossim, por meio de análise multivariada, Filho et al. demonstraram que a ulceração estava correlacionada com o tamanho tumoral.³² Embora as características clínicas possam mudar em decorrência da lenta progressão do CBC e da demora na consulta médica, mais estudos são necessários para avaliar a ulceração como fator de risco.

O CBC metastático ocorre em 0,0028% a 0,55% de todos os casos e, portanto, é raro. Músculos, ossos, pulmões e linfonodos são principalmente afetados.² No presente estudo, as MR mais comuns localizaram-se nos linfonodos e nos ossos. O estudo de McCusker et al. mostrou que a MR era mais comum nos linfonodos e a MD mais comum, nos pulmões. Eles ainda observaram que os pacientes com CBC com MD tendiam a ser mais jovens do que aqueles que tinham apenas MR.⁹ No presente estudo, a mediana da idade no início do tumor primário foi de 79 anos. Como todas as metástases foram detectadas simultaneamente com o tumor primário, pode-se concluir que a MR é detectada em idade mais avançada.

A classificação do sistema de estadiamento *tumor-node-metastasis* (TNM), que foi desenvolvida para realizar o estadiamento de metástases de CBC, demonstra o risco de metástase com o aumento do diâmetro do tumor.³³ Sabe-se que esse risco é alto no CBC gigante.³⁴ No presente estudo, metástases foram encontradas em todos os pacientes com CBC gigante, o que está de acordo com a literatura.

Tabela 5 Distribuição das taxas de re-excisão por grupos de risco^a

Fatores de risco	Reexcisão, n (%)
Não agressivo + zona L ^b + < 20 mm ^c	-
Não agressivo + zona L ^b + ≥ 20 mm ^c	-
Não agressivo + zona H/M ^b + independentemente do tamanho tumoral	83 (65,4)
Agressivo + zona L ^b + < 20 mm ^c	1 (0,8)
Agressivo + zona L ^b + ≥ 20 mm ^c	-
Agressivo + zona H/M ^b + independentemente do tamanho tumoral	43 (33,9)

^a Recorrências e tumores metastáticos não foram incluídos nesta análise.

^b Zona H: "áreas da máscara" da face (face central, pálpebras, sobrancelhas, região periorbital, nariz, lábios [pele e vermelho], queixo, mandíbula, pele/sulcos pré-auriculares e retro-auriculares, têmporas, pavilhão auricular), genitália, mãos e pés. Zona M: região bucinadora, região frontal, couro cabeludo, região cervical e pré-tibial. Zona L: tronco e extremidades (excluindo pré-tibial, mãos, pés, regiões ungueais e tornozelos).

^c Tamanho tumoral.

Um dos fatores de risco para CBC metastático é o subtipo histopatológico. O CBC basoescamoso é subtipo agressivo e tem risco significativo de metástase (estimado em 5%);²¹ no presente estudo, o subtipo metastático mais comum foi o CBC basoescamoso. As dobras na região nasal-região bucinadora, dobras paranasais e retroauriculares e o canto interno do olho são considerados locais críticos para metástase de CBC.³⁵ As metástases foram encontradas mais frequentemente nas regiões periocular e auricular. Acredita-se que o diâmetro do tumor, o subtipo histopatológico e a localização do tumor são características críticas do CBC metastático.

O CBC localizado nas zonas H e M é considerado de alto risco, independentemente do tamanho tumoral. Devido às limitações anatômicas e funcionais desses locais, as margens de excisão estreitas aumentam o risco de recorrência do

tumor. Para remoção ideal do tumor e preservação máxima do tecido, recomenda-se a cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) ou métodos *deep-en-face* de avaliação das margens do tumor.⁶ Em uma revisão que avaliou as taxas de cura de cinco anos entre excisão local ampla e CMM em CBC primário e recorrente, foi relatado que a CMM resultou em taxa de cura de 99% em tumores primários e de 90% a 93% em tumores recorrentes. Quando a excisão local ampla foi realizada, essas taxas foram de 96% a 87% e 83% em tumores primários e tumores recorrentes, respectivamente.³⁶ No estudo de Dika et al., as taxas de recorrência para CBC localizado na região da cabeça e pescoço foram de 3,1% com CMM e 14% com cirurgia convencional. Os pesquisadores enfatizaram que, em seu estudo, a CMM foi significativamente superior à cirurgia convencional no tratamento do CBC recorrente.³⁷ A CMM é uma opção de tratamento eficaz e custo-efetiva para pacientes com CBC de alto risco.³⁸ Entretanto, a CMM não está disponível prontamente em muitos estabelecimentos de saúde em todo o mundo. Algoritmos para esse protocolo de tratamento são necessários porque o tratamento cirúrgico padrão é mais acessível.

Quando avaliada a adequação das margens cirúrgicas dos pacientes do presente estudo usando o algoritmo proposto, foi observado que os tumores nas regiões de alto risco tinham taxa maior de margens cirúrgicas adequadas. Em seu estudo dos fatores que influenciam a excisão completa e incompleta, Codazzi et al. descobriram que, em comparação com a excisão completa, as taxas de excisão incompleta eram significativamente maiores em pacientes idosos, tumores faciais e subtipos histopatológicos agressivos, como CBC esclerosante e carcinoma basoescamoso.³⁹ Kim et al. relataram que uma margem cirúrgica de 2 a 3 mm era suficiente e segura para CBCs faciais primários; entretanto, outros fatores de risco não foram investigados em seu estudo.⁴⁰ As diretrizes publicadas em 2022 abordam principalmente tumores em regiões de alto risco para recorrência; contudo, pela ampla variabilidade nas características clínicas que podem definir um tumor de alto risco, eles enfatizam que não é possível recomendar um ponto de corte clínico definido para a excisão padrão de tumores de alto risco.⁶ Os dados do presente estudo forneceram uma conclusão semelhante. No entanto, como o presente estudo foi realizado com dados retrospectivos, não foi possível avaliar a adequação das margens cirúrgicas com seguimento em longo prazo.

Outra opção de tratamento para o CBC é a reexcisão padrão em pacientes com margens cirúrgicas positivas após tratamento primário ou avaliação histopatológica pós-operatória. Essa abordagem é recomendada para tumores de baixo e alto risco.⁶ A taxa de recorrência após a excisão incompleta é 4,5 vezes maior que a da excisão adequada,³⁴ enquanto a taxa de reexcisão após a excisão padrão varia de 9% a 75%.⁴¹ As razões para essas diferentes taxas de reexcisão não puderam ser determinadas a partir dos dados publicados, porque a seleção de casos e os processos de tomada de decisão para a reexcisão não eram claros.⁴² Masud et al. relataram que a maioria dos tumores reexcisados em seu estudo estava localizada na região facial (mais comumente na região nasal e no pavilhão auricular) e tinha um subtipo histopatológico infiltrativo. Entretanto, os autores consideraram a excisão incompleta se os laudos

afirmassem que o tumor se estendia até as margens, isto é, <0,5 mm com extensão focal ou tivesse probabilidade de recorrência.⁴¹ A aceitação de margens tumorais de 0,5 mm como margens cirúrgicas adequadas no estudo de Masud et al. dificultou a interpretação dos dados. As margens utilizadas no algoritmo proposto no presente estudo são mais aceitáveis (ou seja, excisão de margem cirúrgica > 5 mm). Robinson et al. enfatizaram que a decisão de reexcisão deve levar em consideração não apenas os fatores do paciente, mas também os fatores anatômicos (p. ex., uma região de alto risco no terço médio da face), o subtipo histopatológico do tumor e fatores relacionados à margem cirúrgica.⁴³ Luz et al., por outro lado, relataram que, de acordo com o algoritmo proposto, eles reexcisaram seis de sete pacientes com CBC que desenvolveram recidiva, e nenhum deles desenvolveu recorrência.²⁷ No presente estudo, as taxas de reexcisão variaram de 0,8% a 65,4%. Como mostrado na [tabela 5](#), independentemente do tamanho do tumor e do subtipo histopatológico, a maioria dos tumores que estava na região de alto risco foi reexcisada. Os fatores que afetam a reexcisão podem ser mais bem elucidados pelo uso do algoritmo proposto aqui em estudos prospectivos. No estudo de Luz et al., além do tratamento cirúrgico padrão, a CMM ou excisão com análise histopatológica intraoperatória das margens foi a preferida em casos apropriados. No presente estudo, as taxas de reexcisão podem ter sido maiores porque somente o tratamento cirúrgico padrão foi aplicado.²⁷

CBCs reexcisados após excisão incompleta representam quase 6,0% das reexcisões.³⁵ No presente estudo, a taxa de excisão incompleta após reexcisão foi menor, o que pode estar relacionado ao fato de que 656 pacientes (85,3%) foram operados por um cirurgião plástico e 61 pacientes (7,9%) foram operados por um dermatologista.⁴⁴

As diretrizes publicadas pela NCCN em 2016 foram baseadas em exame da adequação das margens cirúrgicas e taxas de reexcisão utilizando avaliações de alto e baixo risco que priorizaram as características de localização e tamanho do tumor. Os achados mostraram que a margem cirúrgica ideal foi alcançada em taxas mais altas para tumores <20 mm.¹³ Quazi et al. afirmaram que para um CBC primário <20 mm a margem de excisão de 4 mm parece ser adequada para erradicar lesões primárias de CBC. Os autores observaram que o subtipo histopatológico, a localização do tumor e o tratamento anterior devem ser considerados.⁴⁵ Com base nesses achados, pode-se supor que aumentar a conscientização pública sobre o CBC e aumentar a taxa de registro precoce de pacientes são maneiras importantes de atingir o tratamento ideal e prevenir a recorrência. Estudos de longo prazo utilizando as diretrizes recém-publicadas mostrarão quais fatores são importantes para alcançar as margens cirúrgicas ideais.

Os diâmetros tumorais dos CBCs no presente estudo foram <20 mm na maioria dos pacientes, o que está de acordo com outros estudos.^{6,45} Entretanto, o período de diagnóstico em 61,2% dos pacientes excedeu três anos, o que novamente demonstra que o CBC é tumor de progressão lenta. Kricker et al. constataram que o tamanho do tumor aumentava progressivamente em pacientes com CBC após ser notado pela primeira vez e enfatizaram a importância do tratamento precoce.⁴⁶

A profundidade da invasão tumoral geralmente é ignorada nas avaliações de risco para recorrência de CBC.⁶ Entretanto, sabe-se que os tumores de subtipo agressivo são mais invasivos e resistentes ao tratamento. Em um estudo de Wetzel et al., a profundidade da invasão foi estatisticamente significativamente maior nos subtipos agressivos do que nos subtipos não agressivos.⁴⁷ No CBC, a profundidade da invasão deve ser considerada ao selecionar uma opção de tratamento, como imiquimode tópico e radioterapia, além da opção de tratamento cirúrgico.^{6,47} Com base nesses estudos, queremos destacar que a profundidade da invasão do CBC é importante para a seleção adequada do tratamento e a obtenção de resultados ideais.

O presente estudo tem algumas limitações. Primeiro, foi um estudo retrospectivo unicêntrico. Em segundo lugar, não foram avaliadas a recorrência e as características metastáticas do CBC em pacientes recém-diagnosticados. Em terceiro lugar, não foram avaliados os fatores de risco clínicos (p. ex., tipo de pele, hábitos de proteção solar, exposição a produtos químicos) e histopatológicos (p. ex., invasão perineural) pela falta de dados relevantes. Por fim, o algoritmo desenvolvido foi aplicado retrospectivamente.

Conclusão

A análise dos dados dos pacientes do presente estudo mostrou que o CBC foi mais comum em homens mais velhos, as localizações nasal e periorbital foram mais comumente afetadas, e os CBCs nodular e infiltrativo foram mais comuns com o avanço da idade. No exame dos fatores de risco para recorrência em pacientes com CBC recorrente, foi observado que a idade avançada é importante. O diâmetro do tumor, o subtipo histopatológico e a localização tumoral são as características definidoras do carcinoma metastático. Quando o algoritmo proposto para avaliar margens cirúrgicas adequadas e taxas de reexcisão foi avaliado utilizando os dados da NCCN de 2022, os resultados cirúrgicos ideais foram obtidos com taxa mais alta para tumores nas zonas H e M. Quando o algoritmo proposto para avaliar margens cirúrgicas adequadas e taxas de reexcisão foi avaliado utilizando os dados da NCCN de 2016, os resultados cirúrgicos ideais foram obtidos com taxa mais alta para tumores < 20 mm. Acredita-se que, no tratamento cirúrgico primário, os fatores de risco importantes que afetam o sucesso do tratamento são a localização do tumor em região de alto risco e tumores pequenos.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Yıldız Gürsel Ürün: Aprovação da versão final do manuscrito; Concepção, projeto e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica da literatura e revisão crítica do manuscrito.

Nuray Can: Aprovação da versão final do manuscrito; análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Merve Bağış: Aprovação da versão final do manuscrito; análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Sezgi Sarıkaya Solak: Aprovação da versão final do manuscrito; interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Mustafa Ürün: Aprovação da versão final do manuscrito; interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.abdp.2023.03.014](https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.03.014).

Referências

1. Basset-Seguín N, Herms F. Update in the management of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00140.
2. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, et al. S2k guidelines for cutaneous basal cell carcinoma - Part 1: epidemiology, genetics and diagnosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17:94–103.
3. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO classification of skin tumours. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2018.
4. Fidelis MC, Stelini RF, Staffa LP, Moraes AM, Magalhães RF. Basal cell carcinoma with compromised margins: retrospective study of management, evolution, and prognosis. *An Bras Dermatol.* 2021;96:17–26.
5. Chren MM, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1188–96.
6. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. Basal Cell Skin Cancer (Version: 1.2022). [cited 2022 Dec 01]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
7. Kimyai-Asadi A, Alam M, Goldberg LH, Peterson SR, Silapunt S, Jih MH. Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:464–8.
8. Li CL, Chen YC, Yang KC, Chen LW. Different histopathologic profiles and outcomes between sun-exposed BCC and non-sun-exposed BCC. *Sci Rep.* 2020;10:7387.
9. McCusker M, Basset-Seguín N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer.* 2014;50:774–83.
10. Di Lernia V, Ricci C, Zalaudek I, Argenziano G. Metastasizing basal cell carcinoma. *Cutis.* 2013;92:244–6.
11. Ghanadan A, Abbasi A, Rabet M, Abdollahi P, Abbasi M. Characteristics of mixed type basal cell carcinoma in comparison to other BCC subtypes. *Indian J Dermatol.* 2014;59:56–9.
12. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Surgical treatment of basal cell carcinoma: an algorithm based on the literature. *An Bras Dermatol.* 2015;90:377–83.
13. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, et al. Basal cell skin cancer, version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:574–97.

14. Cook MB, Dawsey SM, Freedman ND, Inskip PD, Wichner SM, Quraishi SM, et al. Sex disparities in cancer incidence by period and age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1174–82.
15. Bassukas ID, Tatsioni A. Male sex is an inherent risk factor for basal cell carcinoma. *J Skin Cancer.* 2019;2019:8304271.
16. Kang KW, Lee DL, Shin HK, Jung GY, Lee JH, Jeon MS. A retrospective clinical view of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in the head and neck region: a single institution's experience of 247 cases over 19 years. 2016;17:56–62.
17. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol.* 2017;177:359–72.
18. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF. Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer.* 2009;115:2523–30.
19. Schmitt AR, Bordeaux JS. Actinic neoplasia syndrome and an update on the epidemiology of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and actinic keratosis. *Curr Derm Rep.* 2013;2:42–7.
20. Nasr I, McGrath EJ, Harwood CA, Botting J, Buckley P, Budny PG, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021. *Br J Dermatol.* 2021;185:899–920.
21. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:303–17.
22. Kaur P, Mulvaney M, Carlson JA. Basal cell carcinoma progression correlates with host immune response and stromal alterations: a histologic analysis. *Am J Dermatopathol.* 2006;28:293–307.
23. Arits AH, Schlangen MH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:565–9.
24. Gualdi G, Soglia S, Fusano M, Monari P, Giuliani F, Porreca A, et al. Characterization of basosquamous cell carcinoma: a distinct type of keratinizing tumour. *Acta Derm Venereol.* 2021;101:adv00353.
25. Tan CZ, Rieger KE, Sarin KY. Basosquamous carcinoma: controversy, advances, and future directions. *Dermatol Surg.* 2017;43:23–31.
26. Kondo RN, Gon ADS, Pontello Junior R. Recurrence rate of basal cell carcinoma in patients submitted to skin flaps or grafts. *An Bras Dermatol.* 2019;94:442–5.
27. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Analysis of effectiveness of a surgical treatment algorithm for basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol.* 2016;91:726–31.
28. Bourlidou E, Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Tilaveridis I, Patsatsi A, Andreadis D, et al. Risk factors for local recurrence of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma of the middle third of the face: a 15-year retrospective analysis based on a single centre. *Eur J Dermatol.* 2019;29:490–9.
29. Lara F, Santamaría JR, Garbers LE. Recurrence rate of basal cell carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors. *An Bras Dermatol.* 2017;92:58–62.
30. Kumar P, Orton CI, McWilliam LJ, Watson S. Incidence of incomplete excision in surgically treated basal cell carcinoma: a retrospective clinical audit. *Br J Plast Surg.* 2000;53:563–6.
31. Fontanillas P, Alipanahi B, Furlotte NA, Johnson M, Wilson CH, Pitts SJ, et al. Disease risk scores for skin cancers. *Nat Commun.* 2021;12:160.
32. Bueno Filho R, Fantini BC, Santos CA, Melo RVG, Rosan I, Chahud F, et al. Attributes and risk factors of positive margins on 864 excisions of basal cell carcinomas: a single-center retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2020;31:589–96.
33. Morgan FC, Ruiz ES, Karia PS, Besaw RJ, Neel VA, Schmults CD. Brigham and Women's Hospital tumor classification system for basal cell carcinoma identifies patients with risk of metastasis and death. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85:582–7.
34. Lackey PL, Sargent LA, Wong L, Brzeziński M, Kennedy JW. Giant basal cell carcinoma surgical management and reconstructive challenges. *Ann Plast Surg.* 2007;58:250–4.
35. Mehta KS, Mahajan VK, Chauhan PS, Sharma AL, Sharma V, Abhinav C, et al. Metastatic basal cell carcinoma: a biological continuum of basal cell carcinoma? *Case Rep Dermatol Med.* 2012;2012:157187.
36. Tolkachjov SN, Brodland DG, Coldiron BM, Fazio MJ, Hruza GJ, Roenigk RK, et al. Understanding Mohs micrographic surgery: a review and practical guide for the nondermatologist. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:1261–71.
37. Dika E, Veronesi G, Patrizi A, De Salvo S, Misciali C, Baraldi C, et al. It's time for Mohs: micrographic surgery for the treatment of high-risk basal cell carcinomas of the head and neck regions. *Dermatol Ther.* 2020;33:e13474.
38. Bittner GC, Cerci FB, Kubo EM, Tolkachjov SN. Mohs micrographic surgery: a review of indications, technique, outcomes, and considerations. *An Bras Dermatol.* 2021;96:263–77.
39. Codazzi D, Van Der Velden J, Carminati M, Bruschi S, Bocchiotto MA, Di Serio C, et al. Positive compared with negative margins in a single-centre retrospective study on 3957 consecutive excisions of basal cell carcinomas Associated risk factors and preferred surgical management. *J Plast Surg Hand Surg.* 2014;48:38–43.
40. Kim ES, Yang CE, Chung YK. Does reduction of the oncologic safety margin for facial basal cell carcinoma result in higher recurrence rates? *Arch Craniofac Surg.* 2021;22:135–40.
41. Masud D, Moustaki M, Staruch R, Dheansa B. Basal cell carcinoma: risk factors for incomplete excision and results of re-excision. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69:652–6.
42. Malik V, Goh KS, Leong S, Tan A, Downey D, O'Donovan D. Risk and outcome analysis of 1832 consecutively excised basal cell carcinoma's in a tertiary referral plastic surgery unit. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63:2057–63.
43. Robinson AJ, Walsh M, Hill C. Re: Basal cell carcinoma: risk factors for incomplete excision and results of re-excision. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69:1564–5.
44. Bassas P, Hilari H, Bodet D, Serra M, Kennedy FE, García-Patos V. Evaluation of surgical margins in Basal cell carcinoma by surgical specialty. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:133–40.
45. Quazi SJ, Aslam N, Saleem H, Rahman J, Khan S. Surgical margin of excision in basal cell carcinoma: a systematic review of literature. *Cureus.* 2020;12:e9211.
46. Krickler A, Armstrong B, Hansen V, Watson A, Singh-Khaira G, Lecathelinais C, et al. Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma growth rates and determinants of size in community patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:456–64.
47. Wetzel M, Strickley J, Haeberle MT, Brown TS. Depth of invasion of aggressive and nonaggressive basal cell carcinoma. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12:12–4.