



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Priscila Neri Lacerda

**Avaliação da taxa de recidiva de carcinoma basocelular entre
diferentes técnicas de cirurgia micrográfica: revisão sistemática
com metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade

**Botucatu
2021**

Priscila Neri Lacerda

Avaliação da taxa de recidiva de carcinoma
basocelular entre diferentes técnicas de cirurgia
micrográfica: revisão sistemática com metanálise

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestra em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Botucatu
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Lacerda, Priscila Neri.

Avaliação da taxa de recidiva de carcinoma basocelular
entre diferentes técnicas de cirurgia micrográfica :
revisão sistemática com metanálise / Priscila Neri
Lacerda. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Luciana Patrícia Fernandes Abbade
Capes: 40101029

1. Carcinoma basocelular. 2. Recidiva. 3. Técnicas
operatórias. 4. Revisão. 5. Metanálise.

Palavras-chave: recidiva; carcinoma basocelular; cirurgia
micrográfica.

AGRADECIMENTOS

Em toda a minha trajetória, nenhuma conquista seria possível sem a bênção infinita de Deus na minha vida, iluminando os grandes e pequenos passos. Agradeço ao apoio incondicional e essencial da minha tão amada família. Meu marido, meus pais, minha irmã e afilhada que, mesmo fisicamente distantes, se fizeram presente durante todo o meu caminho. Sem eles, nenhuma conquista teria tanto significado.

Aos meus amigos de residência e verdadeira família que construí em Botucatu, agradeço por serem exemplos diários de perseverança e determinação, e pelo apoio constante. Vocês ressignificaram o sentimento de “casa” mesmo estando fisicamente tão longe. A nossa cumplicidade como grupo será eterna e inesquecível.

Aos meus mestres, maiores exemplos de Dermatologistas e profissionais que me inspiram diariamente, minha eterna gratidão. Durante toda a minha formação, vocês foram responsáveis pelo meu crescimento pessoal e profissional, com um grande acolhimento em todas as ocasiões. Em especial, agradeço ao brilhante Prof. Dr. Hélio Amante Miot, que além de essencial no meu aprendizado durante a residência médica, foi fundamental para a execução desse trabalho. Sou grata por tanto conhecimento e contribuição no nosso estudo.

À minha querida orientadora Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade, responsável pelo meu amadurecimento na pesquisa científica, agradeço imensamente por tanta paciência, dedicação e conhecimento. Agradeço por todo o apoio, carinho e confiança durante essa jornada. Ao Prof. Lehana Thabane e Prof. Vania dos Santos Nunes Nogueira, agradeço pela importante contribuição para a análise estatística do estudo.

Ao Departamento de Dermatologia da UNESP, professores, residentes e funcionários, agradeço por todo o conhecimento e amizade que me proporcionaram, me tornando uma melhor pessoa e profissional diariamente. Terei sempre orgulho da minha formação e dessa família. Sou grata a todos que de alguma forma, direta ou indiretamente, trilharam esse caminho junto a mim.

SUMÁRIO

I. REVISÃO DA LITERATURA	5
II. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
III. ARTIGO CIENTÍFICO	18
3.1 Resumo	19
3.2 Abstract	20
3.3 Introdução	21
3.4 Métodos	23
3.5 Resultados	26
3.6 Discussão	37
3.7 Conclusões	41
3.8 Referências bibliográficas	42
IV. ANEXOS	47
Anexo I. Estratégia de busca completa	47
Anexo II. Avaliação de risco de viés (Joanna Brics Institute)	48
Anexo III. Dispensa do Comitê de Ética em Pesquisa	49
Anexo IV. Análises individuais e metaregressão	50

I. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Carcinoma basocelular

O carcinoma basocelular (CBC) apresenta-se como a neoplasia maligna cutânea mais prevalente em seres humanos, principalmente em indivíduos de pele clara, correspondendo a cerca de 70-80% dos casos.^{1,2} O número de casos novos de neoplasias malignas cutâneas não melanoma estimados no Brasil no ano de 2020 é de cerca de 176.930, sendo desses 83.770 em homens e 93.160 em mulheres.³ Esses valores correspondem a um risco estimado de 80,12 para cada 100 mil homens e 86,65 para cada 100 mil mulheres.³ Mundialmente, estudos estimam uma incidência de 5,4 milhões de tumores em 3,3 milhões de pacientes no ano de 2012.^{1,2}

Atualmente, observa-se um aumento anual da taxa de incidência de CBC de cerca de 4-8%, gerando maiores custos diretos e indiretos ao sistema de saúde pública do país.^{1,2} Acredita-se que esse aumento se deva principalmente ao efeito cumulativo da exposição solar, aumento da longevidade e da proporção de idosos na população, além da depleção da camada de ozônio em 2% nos últimos 20 anos.^{1,2}

O CBC apresenta maior incidência em homens em relação a mulheres (1,5-2:1), possivelmente devido à ocupação profissional.^{2,3} Ademais, apresenta maior incidência em idosos, com mais de 50% dos casos ocorrendo em indivíduos com idade entre 50 e 80 anos.^{1,2,3} Contudo, observa-se atualmente o crescente surgimento da neoplasia na população menor de 40 anos e em mulheres, possivelmente devido à exposição solar recreativa intensa e desprotegida e ao acesso a câmeras de bronzeamento.^{1,2,3}

Os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de CBC incluem: fototipos claros, história familiar positiva, exercício profissional com exposição à radiação, atividades esportivas e de lazer ao ar livre, queimaduras solares na juventude, tratamentos radioterápicos, fototerapia e exposição ao arsênico.^{1,2,4} A ocorrência de neoplasias consecutivas é frequente, sendo a recidiva mais comum no primeiro ano, com risco de até 50% em cinco anos.^{1,2,4} Estudo recente com *follow-up* de 7 anos evidenciou surgimento de CBC's consecutivos em 13% dos pacientes em acompanhamento.⁵

Clinicamente, os CBCs podem ser divididos em cinco tipos: superficial, esclerodermiforme, nódulo-ulcerativo, pigmentado e fibroepitelioma.^{1,2,4} A forma nódulo-ulcerativa é a mais comum (66%) e a forma esclerodermiforme apresenta o pior prognóstico.^{1,2,4} O CBC ocorre com maior frequência em áreas fotoexpostas do tegumento (80%), sendo a localização anatômica relacionada ao risco de recidiva (Figura 1).^{1,2,4}

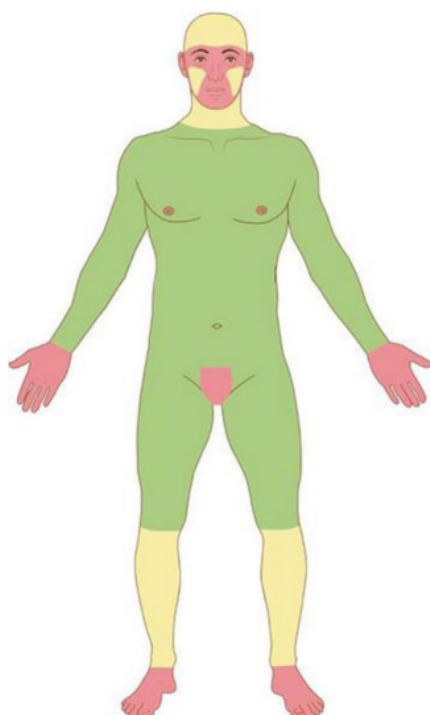


Figura 1. Representação gráfica das áreas de alto risco de recidiva em vermelho.
Fonte: Bittner GC, et al. 2021¹⁵

Histologicamente, as formas sólidas, superficiais, pigmentadas e císticas são consideradas de comportamento mais brando.^{1,2,4} Por outro lado, as formas esclerodermiformes, infiltrativas e micronodulares são consideradas de crescimento infiltrativo, com comportamento clínico agressivo e maior risco de recidivas.^{1,2,4} Os CBC's com características multifocais tendem a apresentar recidivas com margem de excisão exígua.^{1,2,4}

São considerados fatores de risco para recidiva do CBC: localização anatômica de alto risco como as mostradas na figura 1, histologia agressiva, invasão perineural, bordas

mal definidas, tamanho > 20mm em áreas de baixo risco, tumores recidivados, imunossupressão e radioterapia prévia local (Tabela 1).⁶ O tumor recidivado apresenta pior prognóstico devido à alteração da relação do tumor com seu estroma em decorrência do tratamento primariamente instituído, facilitando a sua disseminação.^{1,2,4}

Tabela 1. Fatores de risco para recidiva do CBC (NCCN 2021⁶)

	Baixo risco	Alto risco
Localização e tamanho	Tronco e extremidades < 20mm	Tronco e extremidades > 20mm Localização de alto risco em qualquer tamanho
Bordas	Bem definidas	Mal definidas
Primário ou recorrente	Primário	Recidivado
Imunossupressão	Não	Sim
Radioterapia local prévia	Não	Sim
Subtipo histológico	Pouco agressivo: nodular, superficial, cístico	Agressivo: infiltrativo, micronodular, esclerodermiforme, basoescamoso, misto
Invasão perineural	Não	Sim

A melhora do prognóstico do CBC nas últimas décadas deve-se ao diagnóstico precoce, intervenções cirúrgicas com menos sequelas estéticas e funcionais, maior acesso ao serviço de saúde e maior conscientização da população.^{1,2,4} As taxas de cura para tumores primários superam 90% com tratamento cirúrgico convencional, apresentando taxa de mortalidade inferior a 0,1%.^{1,2,4} Apesar da baixa mortalidade específica apresentada, tumores com comportamento infiltrativo exibem importante morbidade local, desfiguração e necessidade de cirurgias que podem deixar sequelas estéticas e funcionais.^{1,2,4}

As recidivas de CBC podem ocorrer a partir de resquícios tumorais remanescentes da terapêutica.^{1,2,4} Estima-se que a sensibilidade da cirurgia convencional na avaliação histológica de margens positivas para extensão subclínica do tumor seja de aproximadamente 44%.^{7,8} Além disso, a extensão subclínica das neoplasias não pode ser avaliada macroscopicamente, levando ao maior risco de definição macroscópica de margens cirúrgicas muito estreitas ou desnecessariamente amplas.^{7,8}

Embora diversas opções de tratamento estejam disponíveis atualmente, o manejo do CBC continua sendo um desafio devido à invasão local apresentada pelo tumor. As diretrizes atuais listam diversas opções de tratamento para o CBC de baixo risco, como exérese cirúrgica convencional, curetagem e eletrocoagulação (CE), criocirurgia, terapia fotodinâmica, imiquimod e 5-fluorouracil tópico. Em uma *network* metanálise que comparou os tratamentos para esses tumores, foram evidenciadas menores taxas de recidiva para cirurgia convencional (OR:1.0), seguido de radioterapia (OR:3.38; 95%CI 0.86-13.29), imiquimod (OR:12.29; 95%CI 4.83-31.26), criocirurgia (OR:19.91; 95%CI 6.73-58.9), 5-fluorouracil (OR:22.37; 95%CI 8.29-60.33) e terapia fotodinâmica (OR:30.49; 95%CI 11.47-81.04). Nenhum estudo incluído avaliou a cirurgia micrográfica para esses tumores.⁹

Para os CBC's de alto risco, a exérese cirúrgica convencional e a cirurgia micrográfica (CM) apresentam-se como terapêuticas de escolha, sendo a radioterapia uma opção secundária. A mesma *network* metanálise apresentou comparação dos tratamentos para esses tumores, sendo evidenciado menores taxas de recidiva para CM (OR:0.50; 95%CI 0.24-1.03), seguido de cirurgia convencional (OR:1.0) e radioterapia (OR:3.38; 95%CI 0.86-13.29). A criocirurgia, CE, 5-fluorouracil e imiquimod não são recomendados para CBC's de alto risco.⁹

Estudos de coorte com *follow-up* de pacientes com CBC de alto risco evidenciaram menores taxas de recidiva no grupo que realizou a CM em relação à cirurgia convencional (2,5% e 4%; 4,4% e 12%, respectivamente em 5 e 10 anos).^{10,11} Ademais, os resultados da metanálise que avaliou as indicações para CM sugerem superioridade em relação à cirurgia convencional para CBC's de alto risco, com menor taxa de recidiva em 5 e 10 anos (2.4% e 12,1%; 3.9% e 13,5%, respectivamente).¹²

1.2. Cirurgia micrográfica

A CM apresenta-se como importante método utilizado para a exérese de neoplasias cutâneas de alto risco através do mapeamento cirúrgico e avaliação histológica de 100% das margens tumorais, com taxa de cura de aproximadamente 99% para CBC's primários e de 90-93% para tumores recidivados. A correlação entre a presença de tumor no exame histológico e a correta localização no mapa cirúrgico garante a ressecção completa de tumores malignos com confirmação histológica, preservando o tecido adjacente não afetado e garantindo menores taxas de recidiva.^{13,14}

Na cirurgia convencional, após a exérese do tumor são realizados cortes histológicos verticais em série com intervalos de 1-4 mm através da técnica "bread-loaf" (Figura 2).¹⁵ Essas secções representam aproximadamente 1% das margens cirúrgicas, não sendo possível garantir a avaliação completa de extensões subclínicas do tumor durante a avaliação histológica.^{15,16} Por outro lado, as cirurgias controladas microscopicamente se destinam a garantir a remoção cirúrgica completa do tumor, ao avaliar 100% das margens laterais e profunda.^{14,15}

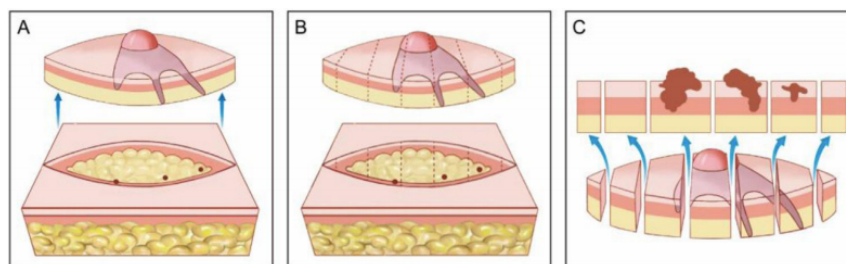


Figura 2. Representação gráfica da cirurgia convencional. A) Exérese do tumor com ampla margem de segurança. B) Secção pelo método "bread-loaf". C) Correlação entre o tumor excisado e as margens avaliadas. Presença de extensão subclínica do tumor não detectada entre as secções. Fonte: Bittner GC, et al. 2021¹⁵

Na CM, as margens tumorais são removidas e são realizadas secções horizontais que permitem a avaliação completa das margens laterais e profunda (Figura 3).¹⁵ Para correlação com a ferida operatória, é realizado um mapa bidimensional da lesão e área correspondente usando as mesmas cores para identificar cada marcação de orientação.¹⁵

Se houver extensão do tumor até as margens cirúrgicas durante a avaliação histológica, a área infiltrada é topograficamente identificada na ferida operatória. São realizados sucessivos estágios de acordo com a necessidade, com ampliação de margens apenas na localização do mapa cirúrgico em que se encontra o tumor remanescente até a obtenção de tecido totalmente livre de neoplasia, favorecendo a segurança oncológica do método e preservação de tecido sadio.^{13,14,17}

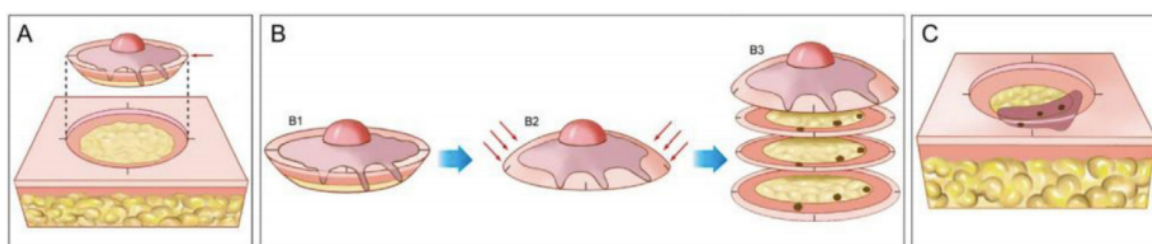


Figura 3. Representação gráfica da CM (técnica de Mohs). A) Demarcação do tumor clinicamente visível e exérese com margem 1-2mm (debulking). B) Secção horizontal permitindo análise de 100% das margens laterais e profunda. Pontos pretos correspondem à extensão subclínica do tumor visualizada no método. C) Tumor remanescente excisado para subsequente análise microscópica. Fonte: Bittner GC, et al. 2021¹⁵

A CM apresenta como principal indicação CBC's de alto risco ou localizados em áreas em que seja necessária preservação de tecido sadio (Figura 1). Além disso, recomenda-se análise intraoperatória de margens antes do fechamento da ferida cirúrgica com retalhos ou enxertos, favorecendo a realização da CM em áreas com necessidade da utilização desses métodos para reconstrução.⁶ A técnica de CM empregada irá depender da experiência do cirurgião, diferindo em relação ao método de exérese cirúrgica e de análise histopatológica, garantindo a confirmação da ressecção completa do tumor de diferentes formas.^{13,14,17}

Apesar da comprovada eficácia e racionalidade na execução da exérese cirúrgica, a CM ainda não é utilizada em larga escala no Brasil ao demandar condições e estrutura adequadas para a sua realização.¹⁴ A técnica de Mohs é a mais utilizada em outros países e nos grandes centros do nosso país, apresentando elevados índices de cura e menores taxas de recidiva em relação à cirurgia convencional, sendo observada discreta utilização das outras técnicas existentes.¹⁷

1.3. Diferentes técnicas de cirurgia micrográfica

1.3.1. Técnica de Mohs

A principal diferença da técnica de Mohs para outras técnicas de CM encontra-se na incisão cirúrgica em um ângulo de 45°, sendo obtidas amostras em formato cônico (Figura 4).¹⁸ De forma subsequente, o tecido é pressionado contra uma lâmina congelada para que a margem oblíqua excisada se torne alinhada em um único plano com a base.^{14,18} O criostato possibilita o congelamento do tecido e o bloco resultante é cortado horizontalmente a partir das margens do tecido através do micrótomo.^{14,18} Para facilitar a orientação topográfica, as amostras são marcadas com corantes ou com a realização de pequenos cortes com o bisturi no tumor para serem reconhecidos na microscopia.^{14,17}

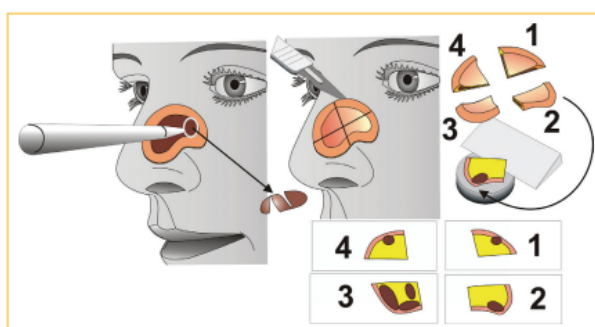


Figura 4. Representação gráfica da técnica de Mohs. Fonte: Loser CR, et al. 2015 ¹⁴

A técnica de Mohs permite representação completa das margens do tumor como principal vantagem, além de permitir o fechamento imediato da ferida operatória.^{14,18} Contudo, a incisão angular realizada no método pode promover exérese desnecessária dos componentes do tumor na parte inferior da derme, além de dificultar a aproximação das margens da ferida.^{14,17} Ademais, a técnica é considerada de difícil reprodutibilidade, alto custo e elevado tempo cirúrgico em relação às demais (Tabela 2).^{14,18}

1.3.2. Técnica de Munique

A técnica de Munique difere em dois aspectos da técnica de Mohs. Primeiramente, as margens laterais e profunda da lesão não são alinhadas em um único plano antes da

realização do corte histológico. São realizadas secções paralelas horizontais com o criostato e avaliadas da base até a superfície da pele, permitindo a análise do padrão de crescimento tumoral. Além disso, as margens de excisão não são realizadas em um ângulo de 45°, mas perpendicular à superfície da pele. Assim, são obtidas amostras em formato cilíndrico com margens verticais histologicamente processadas no criostato, permitindo uma avaliação global do tumor (Figura 5).^{14,19}

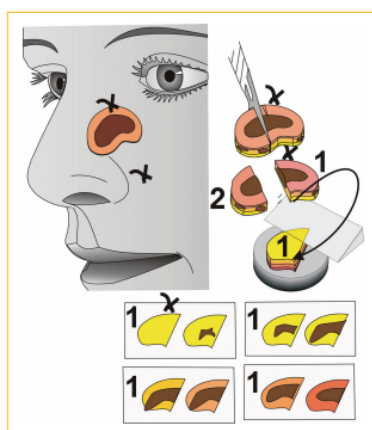


Figura 5. Representação gráfica da técnica de Munique. Fonte: Loser CR, et al. 2015 ¹⁴

O tumor clinicamente visível é excisado com margens estreitas de 1-3 mm e colocado sob gase molhada, onde a margem superior, inferior, direita e esquerda estão devidamente marcadas. As margens da amostra são coloridas com diferentes corantes para manter a orientação adequada, e em seguida são realizados cortes horizontais com o criostato. Se for observado comprometimento pelo tumor na margem inferior ou laterais de qualquer amostra, é realizada exérese adicional na localização precisa da neoplasia residual.^{14,19}

O método apresenta como principais vantagens: avaliação facilitada de invasão perineural e da relação entre a neoplasia e as margens cirúrgicas, por ser uma técnica de análise central. Contudo, apesar de mostrar-se adequada para a avaliação de tumores epiteliais como o CBC, a mesma não é adequada para a avaliação histológica de lesões superficiais como lentigo maligno e doença de Bowen devido à difícil avaliação das estruturas celulares em secções processadas com o criostato, assim como a técnica de Mohs. Além disso, é necessária a análise de numerosas secções durante a realização do procedimento.^{14,19}

1.3.3. Técnicas de histologia tridimensional (3D)

O principal aspecto em comum entre as técnicas de histologia tridimensional (3D) é a realização da incisão perpendicular à superfície da pele, sendo benéfico no fechamento reconstrutivo do defeito resultante. Utilizando margens cirúrgicas estreitas, o tumor é geralmente excisado em bloco. O tecido é fixado em formaldeído e embebido em parafina, com custos comparáveis à avaliação histopatológica da cirurgia convencional. O criostato também pode ser utilizado como método alternativo de preparação histológica. Semelhante à técnica de Mohs, não é possível avaliar a distância entre o tumor e a margem de incisão nas técnicas 3D por serem métodos de análise periférica.¹⁴

1.3.3.1. Técnica de Tubingen

Para a realização da técnica, as margens do tumor são retiradas da amostra em faixas de aproximadamente 1-3mm de largura e a base é removida na forma de um disco. Os segmentos de tecido retirados são subsequentemente divididos para o processamento, sendo realizada a incorporação das margens e base do tumor (Figura 6).^{14,20}

Como vantagens, a técnica apresenta a possibilidade de exérese da lesão em bloco em procedimento único, rápida execução, além de mostrar-se como técnica adequada para grandes excisões. Como desvantagens, o método apresenta limitações na avaliação de pequenas amostras e limitação na avaliação da distância entre o tumor e a margem de incisão.^{14,20}

1.3.3.2. Técnica de Muffin

A técnica de Muffin é indicada para lesões de até 2 cm de diâmetro, sendo as margens e base separadas do tumor excisado e posteriormente niveladas. São realizadas duas incisões profundas no sentido cranio-caudal da lesão e em seguida, uma faixa lateral estreita de 1-2 mm é retirada em torno de todo o perímetro da borda do tumor, sem dissecar a base (Figura 7). Posteriormente, a parte central da lesão é excisada a partir da base da amostra e igualmente processada. A técnica apresenta as mesmas vantagens e desvantagens da técnica de Tubingen, sendo adequada para pequenas excisões.^{14,20}

As vantagens e desvantagens das diferentes técnicas de CM estão descritas na Tabela 1.

A CM representa atualmente uma das principais terapêuticas utilizadas no tratamento de neoplasias cutâneas malignas, principalmente para CBC's de alto risco. O método apresentou grande evolução nas últimas décadas, culminando no surgimento de diversas técnicas de execução com controle microscópico de margens. No entanto, o termo "cirurgia micrográfica de Mohs" continua sendo usado como sinônimo de CM, com limitada utilização das outras técnicas.²¹

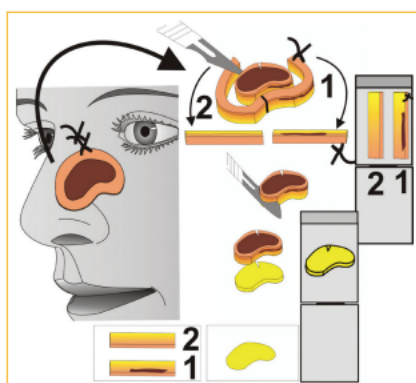


Figura 6. Representação gráfica da técnica de Tubingen. Fonte: Loser CR, et al. 2015 ¹⁴

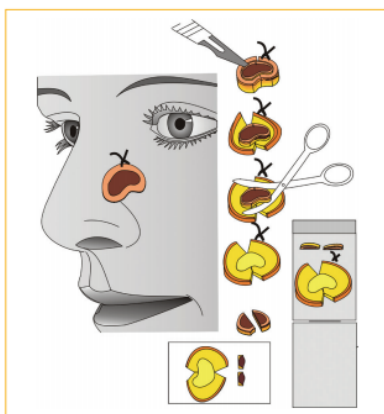


Figura 7. Representação gráfica da técnica de Muffin. Fonte: Loser CR, et al. 2015 ¹⁴

Até o presente momento, não existem dados na literatura sobre as taxas de recidiva de CBC entre as diferentes técnicas de CM, tornando imperativa a realização de

novos estudos capazes de contribuir com a escolha da melhor forma de tratamento desses tumores de alto risco.

Tabela 2. Principais vantagens e desvantagens dos métodos de cirurgia micrográfica

	Vantagens	Desvantagens
Técnica de Mohs <i>Exérese "bowl-like"</i>	Controle completo das margens de incisão Fechamento imediato da ferida cirúrgica	Difícil execução e reprodutibilidade Tempo prolongado e alto custo Menor preservação de tecido sadio
Técnica de Munique <i>Exérese cilíndrica</i>	Possível relação da neoplasia com a margem cirúrgica Avaliação facilitada de invasão perineural Fechamento imediato da ferida cirúrgica	Avaliação de numerosas secções Avaliação limitada da epiderme
Técnicas 3D Tubingen e Muffin <i>Exérese em bloco</i>	Excisão em bloco em procedimento único Menor tempo cirúrgico Adequado para grandes (Tubingen) e pequenas (Muffin) excisões	Limitação na avaliação da distância entre o tumor e a margem da incisão Dificuldade em acessar o centro do tumor em pequenas lesões Tempo prolongado na análise histológica com formaldeído e parafina

II. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim DP, Kus KJB, Ruix E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2019;33:13-24.
2. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):292-305.
3. Instituto Nacional do Câncer. INCA. 2020. Available at: <https://www.inca.gov.br> (last accessed 14 March 2020).
4. Andrade NMM, Santos ABO, Lourenço SV et al. Epidemiological and histopathological profile of 642 cases of basal cell carcinoma of head and neck surgery in a tertiary institution. *Rev Bras Cir Cab Pesc*. 2011;40(3):138-143.
5. Savas S, Turgut Erdemir AV, Koku Aksu AE, Gurel MS, Ozkur E. Clinical and prognostic factors in the development of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol*. 2017;35(6):616-623.
6. National Comprehensive Cancer Network. Basal Cell Skin Cancer (Version 2.2021). Available at: <https://www.nccn.org/home> (last accessed 14 October 2021).
7. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Joh MH. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:469-474.
8. Seidler AM, Bramlette TB, Washington CV, Szeto H, Chen SC. Mohs versus traditional surgical excision for facial and auricular nonmelanoma skin cancer: an analysis of cost-effectiveness. *Dermatol Surg*. 2009;35(11):1776-87.
9. Fukumoto T, Fukumoto R, Oka M, Horita N. Comparing treatments for basal cell carcinoma in terms of long-term treatment-failure: a network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; **33**(11):2050-2057.
10. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH 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.
11. Van Loo E, Mosterd K, Krekels GAM et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer* 2014;50:3011-20.
12. Murray C, Sivajohanathan D, Hanna TP et al. Patient Indications for Mohs Micrographic Surgery: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(1):75-90.

13. Cernea SS, Gontijo G, Pimentel ERA et al. Indication guidelines for Mohs micrographic surgery in skin tumors. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):621-7.
14. Loser C, Rompel R, Breuninger H et al. Microscopically controlled surgery (MCS). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(9):942-51.
15. 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.
16. Van Delft JCJ, Nelemans PJ, Van Loo E, Hamid MA, Kelleners-Smeets NWJ. The illusion of conventional histological resection margin control. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1240-1241.
17. Kopke LFF. Micrographic surgery: what it means and why it is underdeveloped in our country. *Rev Med Minas Gerais*. 2006;16(3):154-9.
18. Chagas FSC, Silva BS. Mohs micrographic surgery: a study of 83 cases. *An Bras Dermatol*. 2012;87(2):228-34.
19. Boztepe G, Hohenleutner S, Landthaler M, Hohenleutner U. Munich Method of Micrographic Surgery for Basal Cell Carcinomas: 5-year Recurrence Rates with Life-table Analysis. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:218-222.
20. European Society for Micrographic Surgery. ESMS. 2019. Available at: <https://esms-mohs.eu/skin-cancer-info> (last accessed 17 March 2020).
21. Kopke LFF, Konz B. Is micrographic surgery synonymous to Mohs surgery? *An Bras Dermatol*. 1994;69(6):499-502.

III. ARTIGO CIENTÍFICO

Formato: Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology

Full Title: Avaliação da taxa de recidiva de carcinoma basocelular entre diferentes técnicas de cirurgia micrográfica: revisão sistemática com metanálise

Authors:

¹ Priscila Neri Lacerda ORCID 0000-0001-8100-5978

² Eloana Pasqualin Lange ORCID 000-0002-9576-5625

² Natália Miranda Luna ORCID 0000-0002-7224-9994

² Hélio Amante Miot ORCID 0000-0002-2596-9294

³ Vania dos Santos Nunes Nogueira ORCID 0000-0001-9316-4167

² Luciana Patrícia Fernandes Abbade ORCID 0000-0002-0334-2079

Affiliation and scientific addresses:

¹ Post Graduation Program in Medicine (MEPAREM), Medical School (FMB), São Paulo State University (UNESP), Botucatu

² Department of Infectology, Dermatology, Imaging Diagnosis and Radiotherapy, Botucatu

³ Department of Internal Medicine, Botucatu

Medical School (FMB), São Paulo State University (UNESP – Universidade Estadual Paulista), Botucatu, SP, Brazil.

Campus Universitário de Rubião Jr.

18618-000 – Botucatu SP – Brazil

Corresponding author:

Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Department of Infectology, Dermatology, Imaging Diagnosis and Radiotherapy, Botucatu Medical School (FMB), São Paulo State University (UNESP – Univ Estadual Paulista), Botucatu, SP, Brazil.

Campus Universitário de Rubião Jr.

18618-000 – Botucatu SP – Brazil

E-mail: fernandes.abbade@unesp.br

FONE/FAX: +55 14 3882 4922

RESUMO

Introdução: Em carcinomas basocelulares (CBC) de alto risco, a cirurgia micrográfica (CM) é terapêutica com elevada preservação de tecido e baixas taxas de recidiva. A técnica de Mohs é a mais utilizada, com limitada utilização das demais técnicas de CM. Não há estudos desenhados para comparação entre os métodos de CM. O objetivo desta revisão foi avaliar a taxa de recidiva de CBC entre as diferentes técnicas de CM. **Métodos:** Revisão sistemática e metanálise, com busca de artigos na PUBMED, LILACS, EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, CINHAI e COCHRANE até março de 2021. Incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais envolvendo pacientes com CBC e indicação de diferentes técnicas de CM. A seleção dos estudos e extração de dados foram realizadas de forma independente por três revisores em pares, assim como a avaliação do risco de viés pela ferramenta da *Joanna Briggs Institute*. Estimativas combinadas foram avaliadas por modelo de efeitos aleatórios (*Logit*) e a heterogeneidade avaliada pelo teste qui-quadrado (χ^2). Foi utilizado o *Software Stata* versão 17.0. **Resultados:** Foram incluídos 18 estudos, sendo 2 ECR's e 16 estudos observacionais. A taxa de recidiva geral foi de 2% (IC 95% 1,0 – 3,0%; $\chi^2= 46,2$; $p = 0,00$; 18 estudos, 10.424 CBC's). Nos estudos com a técnica de Mohs, a taxa de recidiva foi de 3,0% (IC 95% 1,0 – 5,0%; $\chi^2 = 11,0$; $p=0,00$; 6 estudos; 1.582 CBC's), com técnica de Munique de 3,0% (IC 95% 2,0 – 5,0%; $\chi^2= 0,0$; sem heterogeneidade; 3 estudos; 404 CBC's), com a técnica de Tubingen de 1% (IC 95% 1,0 – 2,0%; $\chi^2 = 12,1$; $p=0,00$; 8 estudos; 8.374 CBC's) e com a técnica de Muffin de 0,0% (IC 95% 0,0 – 6,0%; 1 estudo; 64 CBC's). **Conclusão:** As taxas de recidiva entre as técnicas de CM foram baixas e parecem ser semelhantes. Entretanto, o desenho dessa revisão e ausência de estudos primários que comparem diretamente as técnicas não permitem afirmar superioridade entre as mesmas.

Palavras-chave: carcinoma basocelular; recidiva; cirurgia micrográfica

ABSTRACT

Introduction: In high-risk basal cell carcinomas (BCC), micrographic surgery (MS) is a therapeutic with high tissue preservation and low recurrence rates. Mohs technique is the most used, with limited use of other MS techniques. There are no studies designed to compare MS methods. The aim of this review was to assess the BCC recurrence rate between different MS techniques. **Methods:** Systematic review and meta-analysis, with search for articles in PUBMED, LILACS, EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, CINHALL and COCHRANE until March 2021. Randomized clinical trials (RCT) and observational studies involving patients with BCC and indication of different MS techniques were included. Study selection and data extraction were performed independently by three peer reviewers, as was the risk of bias assessment by the Joanna Briggs Institute tool. Pooled estimates were assessed by random effects model (Logit) and heterogeneity assessed by the chi-square test (χ^2). Stata Software version 17.0 was used for analysis. **Results:** 18 studies were included, 2 RCT's and 16 observational studies. The overall recurrence rate was 2% (95% CI 1.0 – 3.0%; $\chi^2= 46.2$; $p = 0.00$; 18 studies, 10,424 BCC's). In studies with Mohs technique, the recurrence rate was 3.0% (95% CI 1.0 – 5.0%; $\chi^2 = 11.0$; $p=0.00$; 6 studies; 1,582 BCC's), with Munich technique 3.0% (95% CI 2.0 – 5.0%; $\chi^2= 0.0$; no heterogeneity; 3 studies; 404 BCC's), with Tübingen technique 1% (CI 95% 1.0 – 2.0%; $\chi^2 = 12.1$; $p=0.00$; 8 studies; 8,374 BCC's) and with Muffin technique 0.0% (95% CI 0.0 – 6.0%; 1 study; 64 BCC's). **Conclusion:** Relapse rates between MS techniques were low and appear to be similar. However, the design of this review and the absence of primary studies that directly compare the techniques do not allow us to assert superiority between them.

Keywords: basal cell carcinoma; recidive; micrographic surgery

INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia maligna cutânea mais comum em caucasianos e representa um importante problema de saúde pública devido à crescente incidência nas últimas décadas.^{1,2} Embora raramente apresente metástases, tumores recidivados ou excisados de forma incompleta podem causar importante morbidade.³ São considerados CBC's de alto risco: tumores em localização anatômica de alto risco (zona H da face, região genital e palmoplantar), com histologia agressiva ou invasão perineural, bordas mal definidas, tamanho > 20mm em áreas de baixo risco, tumores recidivados, imunossupressão e radioterapia prévia local.⁴ A exérese cirúrgica é o método de escolha na terapêutica desses tumores, e aspectos como preservação de tecido sadio, resultado estético, taxas de recidiva e custos devem ser considerados no tratamento.^{4,5}

Na cirurgia convencional (CC), método amplamente realizado, os tumores são excisados para análise histológica através do método "bread loaf".^{6,7} O tecido é seccionado verticalmente em intervalos aleatórios de 2-4mm para avaliação da presença de tumor na margem cirúrgica.^{6,7} Contudo, essas secções representam uma amostra de menos de 1% das margens cirúrgicas e erros de amostragem podem ocorrer se o intervalo entre as secções realizadas abranger uma extensão subclínica do tumor, resultando em maiores taxas de recidiva.^{6,7,8}

Na cirurgia micrográfica (CM), método com controle de margens, os tumores excisados são seccionados horizontalmente, permitindo a análise de 100% das margens cirúrgicas laterais e profunda e evitando erros de amostragem.^{7,9,10} A correlação entre a presença de tumor no exame histológico e a correta localização no mapa cirúrgico garante a ressecção completa de tumores malignos com confirmação histológica.¹¹ Assim, a CM torna-se importante método terapêutico para os CBC's de alto risco ao preservar o tecido sadio adjacente na maior extensão possível, com melhores resultados funcionais e estéticos, menores taxas de recidiva e complicações.¹¹ Metanálise recente envolvendo todos os tratamentos para CBC descreveu uma taxa de recidiva para tumores de alto risco de 3,2% para CM e de 5,2% para CC (RR 0.61; 95%CI 0.18 – 2.04), em 5 anos de *follow-up*.¹²

As diferentes técnicas de CM diferem em relação ao método de incisão cirúrgica e de preparação histológica, garantindo a confirmação da ressecção completa do tumor de

diferentes formas.^{12,13} Na técnica de Mohs, após a exérese do tumor clinicamente visível, é realizada incisão em um ângulo de 45°, sendo obtidas amostras em formato cônico. A margem oblíqua excisada é alinhada em um único plano com a base, e o bloco resultante é seccionado horizontalmente. Contudo, a técnica pode ser considerada de difícil reprodutibilidade, alto custo e elevado tempo cirúrgico em relação às demais. Além disso, a incisão angular realizada pode promover exérese desnecessária na parte inferior da derme e dificultar a aproximação das margens da ferida.^{13,14}

Nas técnicas de Munique, Tübingen e Muffin é realizada incisão perpendicular à superfície da pele, com amostras no formato cilíndrico, sendo benéfico no fechamento reconstrutivo do defeito resultante. Na técnica de Munique, são realizadas secções paralelas horizontais avaliadas da base até a superfície. O método facilita a avaliação de invasão perineural e da relação do tumor com a margem cirúrgica, porém necessita da análise de numerosas secções. Além disso, semelhante à técnica de Mohs, a preparação histológica com criostato pode limitar a avaliação de alguns tipos de tumores superficiais.¹³

Na técnica de Tübingen, as margens do tumor são retiradas da amostra em faixas de aproximadamente 1-3mm de largura e a base é removida na forma de um disco. Na técnica de Muffin, são realizadas duas incisões profundas no sentido cranio-caudal e em seguida, uma faixa lateral estreita de 1-2 mm é retirada em todo o perímetro da margem. Posteriormente, a parte central da lesão é excisada a partir da base da amostra e igualmente processada. Menores custos podem ser observados com essas técnicas tridimensionais devido à possibilidade de preparação histológica utilizando formaldeído e parafina, e exérese em bloco em procedimento único com menor tempo cirúrgico.^{13,15}

A técnica de Mohs é a mais utilizada mundialmente, com estudos que demonstram elevados índices de cura e menores taxas de recidiva em relação à cirurgia convencional.^{7,16} Contudo, observa-se limitada utilização das outras técnicas de CM existentes, com ausência de estudos na literatura comparando a eficácia entre as técnicas.¹⁶

O objetivo principal desta revisão sistemática foi avaliar a taxa de recidiva total de CBC entre as diferentes técnicas de CM. Os objetivos secundários foram: i) avaliar as taxas de recidiva de CBC no grupo de pacientes com neoplasia primária e pacientes com

neoplasia recidivada; ii) avaliar a taxa de recidiva nos estudos que acompanharam os participantes por pelo menos cinco anos.

MÉTODOS

A revisão sistemática está relatada de acordo com as recomendações do PRISMA (www.prisma-statement.org), com protocolo registrado na plataforma PROSPERO (número de registro CRD42021235214). A pergunta do estudo foi determinada pela estratégia PICO (população, intervenção, comparação e desfecho). Comparação não foi utilizada por não ser o objetivo dessa revisão. Dessa forma, a pergunta foi: qual a taxa de recidiva do carcinoma basocelular entre as diferentes técnicas de cirurgia micrográfica?

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR's) e estudos observacionais, como: estudos não-randomizados controlados (coortes) e não-randomizados não-controlados (séries de casos).

População

Pacientes adultos com diagnóstico histológico confirmado de CBC primário ou recidivado, independente do tamanho, localização, tipo clínico e histológico. Estudos envolvendo também pacientes com outros tipos de tumores, mas que trouxeram dados separados de taxa de recidiva para os CBC's foram incluídos. Recidivas foram definidas através da avaliação clínica ou histopatológica dos tumores.

Intervenção

Técnicas validadas de cirurgia micrográfica, como: Mohs, Tubingen, Munique e Muffin.

Desfecho

O desfecho primário avaliado foi a taxa de recidiva total dos CBC's entre as diferentes técnicas de CM. Os desfechos secundários foram: i) taxa de recidiva dos CBC's

primários e recidivados; ii) taxa de recidiva em cinco anos de acompanhamento ou mais.

Crêterios de exclusão

Foram excluídas séries de casos para estudos envolvendo a técnica de Mohs por ser a técnica mais estudada e com possibilidade de inclusão de estudos com desenhos superiores. Também foram excluídos relatos de casos, revisões sistemáticas em todas as técnicas de CM e artigos sem disponibilidade do texto completo. Ademais, foram excluídos estudos envolvendo as diferentes técnicas de CM em outros tipos de neoplasia cutânea. No caso de artigos com a mesma amostra, o artigo incluído foi o com relatórios mais completos de dados, por exemplo, maior tempo de seguimento.

Estratégia de busca

Foi realizada busca sistemática na literatura científica até a data de 13 de Março de 2021 para identificar estudos potencialmente relevantes nas bases de dados PUBMED, LILACS, EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, CINH L e COCHRANE. Foi também realizada busca no *Google Scholar* e consulta na lista de referências bibliográficas dos estudos incluídos. A estratégia de busca utilizou os seguintes descritores e sin nimos: recidiva, carcinoma basocelular e cirurgia micrográfica. Limites de data ou idioma não foram aplicados à busca. A estratégia de busca completa encontra-se no anexo I.

Sele o dos estudos

Tr s revisores (PNL, EPL, NML) selecionaram de forma independente e em dupla os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica. Divergências foram resolvidas em consenso com intuito de garantir a qualidade dos processos. Nesta etapa da revisão, foi utilizado o aplicativo *Rayyan*, desenvolvido pelo *Qatar Computing Research Institute* (QCRI), como uma ferramenta auxiliar para arquivamento, organiza o e sele o dos estudos.

Extra o de dados

Três revisores (PNL, EPL, NML) extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente e em dupla. Discrepâncias nesta fase foram resolvidas por discussão

e consenso. Foi utilizado formulário padrão de extração de dados para avaliar as seguintes informações: características gerais dos estudos (autor, ano de publicação, nome do jornal), tipo de estudo (ensaio clínico randomizado, não-randomizado controlado, não-randomizado e não-controlado), tipo de CBC (primário ou recidivado), número de pacientes, número de tumores, localização, diâmetro e tipo histológico do CBC, dados demográficos (idade, sexo), técnica de CM, taxa de recidiva geral, taxa de recidiva dos CBC's primários e recidivados, tempo de *follow-up* e complicações. Após a extração, os dados foram agrupados em tabela de forma a permitir a especificação desses itens. O agrupamento foi realizado para facilitar a análise comparativa dos estudos, favorecendo a identificação da variabilidade entre os mesmos.

Avaliação do risco de viés de estudos incluídos

Para a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, foram utilizadas as diretrizes da *Joanna Briggs Institute*, ferramenta *JB I Quasi-Experimental Studies Appraisal Tool*.¹⁷ Os domínios deste instrumento encontram-se no anexo II. Os seguintes domínios foram avaliados: relação clara de causa/efeito, grupos semelhantes, outras intervenções realizadas nos grupos, presença de grupo controle, desfecho medido antes e após a intervenção, perda de *follow-up* semelhante entre os grupos ou descrição de estratégias para lidar com as mesmas, medida semelhante do desfecho entre grupos, medida confiável do desfecho e estatística confiável. No domínio de medida confiável do desfecho recidiva, foi considerada avaliação clínica ou histopatológica. A avaliação por outros métodos, como ligação telefônica, foi considerada inadequada.

Análise estatística

Foi realizada análise descritiva inicial dos estudos e as taxas de recidiva foram representadas como proporções. A distribuição das taxas de recidiva e intervalos de confiança de 95% obtidos dos estudos foram examinados usando o gráfico do tipo *forest plot*. Estimativas combinadas da taxa de recidiva foram usadas para determinar uma taxa geral usando um modelo de efeitos aleatórios para dados binomiais (*The logistic-normal random-effects model*).^{18,19} Todas as análises foram estratificadas de acordo com o desenho do estudo.

A heterogeneidade entre as estimativas foi avaliada por meio do teste qui-quadrado (χ^2 ou χ^2), sendo considerado heterogeneidade estatística quando $p < 0,1$.²⁰ Para a

avaliação de fatores associados à heterogeneidade entre os estudos, foi realizada metaregressão para tempo de *follow-up* e número de tumores submetidos à CM. Além disso, foi calculado o intervalo preditivo (IP) nos subgrupos com χ^2 apresentando $p < 0,1$ e mais de cinco estudos incluídos na análise. O IP é capaz de prever o possível efeito de um estudo individual, enquanto o modelo de efeito aleatório resume o efeito médio entre os estudos.²¹

Para avaliar potenciais influências nas taxas de recidiva foram realizadas as seguintes análises de subgrupos: taxas de recidiva nos CBC's primários, CBC's recidivados, nos estudos com cinco anos ou mais de acompanhamento e nas diferentes técnicas de CM.

O viés de publicação não foi avaliado devido ao número de estudos inferior a 10 em cada subgrupo da análise.²² A metanálise foi conduzida utilizando o comando Metaprop do *Software Stata* versão 17.0 (*Stata Statistical Software: Release 17, College Station, TX, StataCorp LLC, USA*).²³

Aspectos éticos

O estudo obteve dispensa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual de São Paulo (UNESP), por se tratar de uma revisão sistemática com metanálise (Anexo III).

RESULTADOS

Descrição dos estudos incluídos

Foram identificados 2.003 estudos a partir das buscas sistemáticas nas diferentes bases de dados e cinco estudos a partir da busca em outras fontes (três artigos encontrados no *Google Scholar* e dois após consulta na lista de referências bibliográficas dos estudos incluídos), com o total de 2.008 referências. Com a remoção das duplicatas, restaram 1.376 estudos. Após a leitura do título e resumo, foram excluídos 1.329 estudos de acordo com os critérios de elegibilidade apresentados, com 47 artigos selecionados para leitura completa. Destes, 26 estudos foram excluídos pelo título e por não apresentarem o texto disponível, mesmo após tentativas de contato com os autores.

Foram selecionados 21 artigos para leitura completa, sendo um excluído por não apresentar taxa de recidiva específica para CBC.²⁴ O fluxograma do processo de seleção dos estudos está apresentado na figura 1.

Ao final da seleção dos 20 artigos, três ensaios clínicos randomizados representavam o mesmo estudo com diferentes tempos de *follow-up*,^{25,26,27} sendo incluído na análise apenas o artigo com o maior período de *follow-up*.²⁷ Foram, portanto, incluídos 18 estudos na revisão, sendo 2 ECR's, 6 estudos não-randomizados controlados e 10 estudos não-randomizados e não-controlados.

Os estudos incluídos e suas principais características encontram-se detalhados na tabela 1. A técnica de Mohs foi realizada em um ECR²⁷ e em 5 estudos não-randomizados controlados incluídos.^{29,30,31,32,34} A técnica de Tübingen foi reportada no ECR mais recente²⁸, em um estudo não-randomizado controlado³³ e em seis estudos não-randomizados e não-controlados.^{35,38,39,40,41,43} A técnica de Munique foi relatada em três estudos não-randomizados e não-controlados^{36,37,42} e a técnica de Muffin em apenas um deles.⁴⁴

No total, foram submetidos à CM 7.362 pacientes com 10.424 CBC's, sendo 8.400 tumores primários e 762 recidivados. A técnica de Mohs foi realizada em 1.582 desses CBC's, enquanto a técnica de Tübingen foi realizada em 8.374, Munique em 404 e Muffin em 64 desses tumores. As taxas de recidiva no grupo CM e no grupo controle dos estudos comparativos encontram-se detalhadas na tabela 2.

Nos estudos incluídos, a média de idade foi de 67 anos e o sexo masculino foi mais prevalente. Os CBC's apresentaram percentual considerável de histologia agressiva (esclerodermiforme, infiltrativa, micronodular, basoescamoso) e estavam localizados predominantemente em áreas anatômicas de alto risco, sendo a principal localização a região nasal. O diâmetro dos tumores submetidos à CM variou de 9 mm a 15mm e a média de *follow-up* dos estudos foi de 59 meses, variando de 23 a 120 meses. Eventos adversos foram relatados em apenas 2 estudos, sem complicações relacionadas à técnica cirúrgica.^{42,44}

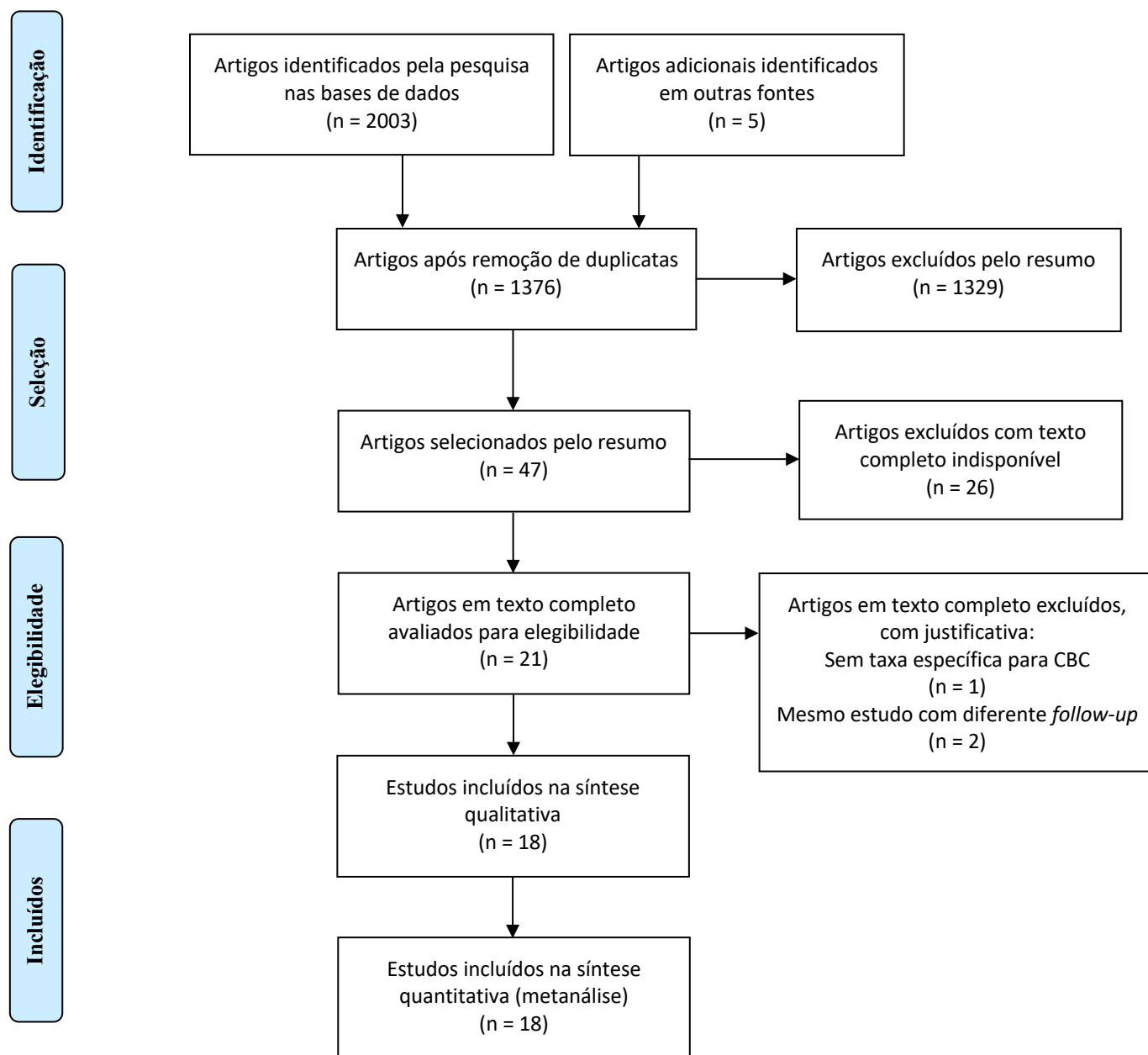


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos. Fonte: adaptado do PRISMA

Tabela 1. Características gerais dos estudos incluídos

Primeiro autor/ Ano	Técnica (CM)	Pacientes (n)	Tumores CM (n)	Tumores controle (n)	Primário CM (n)	Recidivado CM (n)	Follow-up (meses)	Idade (média)	% de Masculino	% de Feminino	% de tumores com histologia agressiva	% de CBC's na Zona H	Diâmetro (mm)
Ensaio clínico randomizado													
Van Loo E, 2014 ²⁷	Mohs	565	298	301	198	100	120	67	60%	40%	50%	91%	-
Kofler L, 2021 ²⁸	Tubingen	485	287	282	287	0	56	71	65%	35%	39%	69%	14
Estudos não-randomizados controlados													
Chren MM, 2011 ²⁹	Mohs	495	129	204	129	0	79	71	97%	3%	-	44%	9
Hamilton JR, 2013 ³⁰	Mohs	126	75	51	0	75	95	69	77%	23%	30%	83%	-
Bieniek A, 2007 ³¹	Mohs	218	76	142	-	-	-	65	52%	48%	50%	-	-
Van der Eerden PA, 2010 ³²	Mohs	1329	719	580	549	170	24	73	53%	47%	43%	-	-
Carbajosa J, 2013 ³³	Tubingen	223	68	203	-	-	23	62	47%	53%	14%	60%	-
Dika E, 2020 ³⁴	Mohs	663	285	378	285	0	36	-	-	-	42%	-	-
Estudos não-randomizados e não-controlados													
Breuninger H, 1988 ³⁵	Tubingen	-	1459	NA	1281	178	48	-	-	-	-	-	-
Boztepe G, 2004 ³⁶	Munich	247	261	NA	178	83	60	62	51%	49%	44%	-	-
Kopke LFF, 2005 ³⁷	Munich	93	94	NA	37	59	72	55	32%	68%	70%	-	-
Dhingra N, 2007 ³⁸	Tubingen	28	28	NA	-	-	65	75	39%	61%	50%	68%	-
Cecchi R, 2008 ³⁹	Tubingen	60	60	NA	32	28	53	65	66%	34%	-	-	14
Hafner HM, 2011 ⁴⁰	Tubingen	3320	5227	NA	5227	0	60	66	59%	41%	-	-	-
Eberle FC, 2014 ⁴¹	Tubingen	799	947	NA	-	-	47	71	47%	53%	34%	-	12
Elçin G, 2016 ⁴²	Munich	102	49	64	-	-	60	65	52%	48%	-	-	-
Cecchi R, 2018 ⁴³	Tubingen	298	298	NA	178	120	66	66	53%	47%	-	-	15
Surmanowicz P, 2021 ⁴⁴	Muffin	69	64	NA	56	8	40	68	57%	43%	30%	65%	-

CM: cirurgia micrográfica; NA: Não se aplica; (-): Ausência de dados

Tabela 2. Taxa de recidiva do grupo CM e no grupo cirurgia convencional (nos estudos controlados)

Primeiro autor/ Ano	Taxa de recidiva no grupo CM n (%)			Taxa de recidiva no grupo CC n (%)		
	Total	Primário	Recidivado	Total	Primário	Recidivado
Ensaio clínico randomizado						
Van Loo E, 2014 ²⁷	9 (3,0%)	6 (3,0%)	3 (3,0%)	26 (8,6%)	15 (7,5%)	11 (10,8%)
Kofler L, 2021 ²⁸	10 (3,5%)	10 (3,5%)	NA	24 (8,5%)	24 (8,5%)	NA
Estudos não-randomizados controlados						
Chren MM, 2011 ²⁹	4 (3,1%)	4 (3,1%)	NA	13 (4,2%)	13 (4,2%)	NA
Hamilton JR, 2013 ³⁰	5 (6,7%)	NA	5 (6,7%)	3 (5,9%)	NA	3 (5,9%)
Bieniek A, 2007 ³¹	4 (5,3%)	-	-	13 (9,2%)	-	-
Van der Eerden PA, 2010 ³²	3 (0,4%)	1 (0,2%)	2 (1,2%)	4 (0,7%)	2 (0,4%)	2 (1,7%)
Carbajosa J, 2013 ³³	1 (1,5%)	-	-	-	-	-
Dika E, 2020 ³⁴	9 (3,1%)	9 (3,1%)	NA	53 (14,0%)	53 (14,0%)	NA
Estudos não-randomizados e não-controlados						
Breuninger H, 1988 ³⁵	6 (0,4%)	4 (0,3%)	2 (1,1%)	NA	NA	NA
Boztepe G, 2004 ³⁶	11 (4,2%)	6 (3,4%)	5 (6,0%)	NA	NA	NA
Kopke LFF, 2005 ³⁷	1 (1,0%)	-	-	NA	NA	NA
Dhingra N, 2007 ³⁸	0 (0,0%)	-	-	NA	NA	NA
Cecchi R, 2008 ³⁹	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NA	NA	NA
Hafner HM, 2011 ⁴⁰	36 (0,7%)	36 (0,7%)	NA	NA	NA	NA
Eberle FC, 2014 ⁴¹	10 (1,0%)	-	-	NA	NA	NA
Elçin G, 2016 ⁴²	1 (2,0%)	-	-	NA	NA	NA
Cecchi R, 2018 ⁴³	9 (3,0%)	4 (2,2%)	5 (4,2%)	NA	NA	NA
Surmanowicz P, 2021 ⁴⁴	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NA	NA	NA

CM: Cirurgia micrográfica; CC: Cirurgia convencional; NA: Não se aplica; (-): Ausência de dados

Risco de viés dos estudos incluídos

A análise de risco de viés dos estudos incluídos encontra-se detalhada na tabela 3. O estudo de Chren MM et al.²⁹ descreveu que os grupos comparativos não eram semelhantes, por apresentarem diferentes características em relação aos pacientes e tumores incluídos. O desfecho avaliado nos estudos foi a taxa de recidiva e, portanto, nenhum estudo mensurou a variável antes da intervenção cirúrgica. Por isso, todos os estudos tiveram avaliação como “não se aplica” neste domínio. O estudo de Bieniek A et al.³¹ não apresentou descrição de *follow-up* completo e semelhante entre os grupos, ou de estratégias para lidar com as perdas. O estudo de Van der Eerden PA et al.³² apresentou acompanhamento divergente entre os grupos no *follow-up* > 60 meses. Alguns estudos não apresentaram descrição do método utilizado para análise de recidivas, assim como análise estatística realizada. O estudo de Carbajosa J et al.³³ não apresentou método confiável para avaliação de recidivas, com atualização dos dados de pacientes através de ligação telefônica.

Metanálise

Foram incluídos 18 estudos na metanálise para avaliação da taxa de recidiva dos CBC's.

Taxas de recidiva geral da cirurgia micrográfica

As estimativas combinadas da taxa de recidiva geral dos estudos incluídos encontram-se detalhadas na figura 2. A taxa de recidiva geral foi de 2% (IC 95% 1,0 – 3,0%; $\chi^2=46,2$; $p=0,00$; IP 0,0 – 9,0%, 18 estudos, 10.424 tumores, 119 recidivas). Nos ECR's, a taxa de recidiva foi de 3,0% (IC 95% 2,0 – 5,0%; $\chi^2=0,0$; sem heterogeneidade; 2 estudos; 585 tumores, 19 recidivas). Nos estudos não-randomizados controlados, a taxa de recidiva observada foi de 2,0% (IC 95% 1,0 – 5,0%; $\chi^2=10,9$, $p=0,00$; IP 0,0 – 14,0%; 6 estudos; 1.352 tumores; 26 recidivas). Na análise dos estudos não-randomizados e não-controlados, a taxa de recidiva foi de 1,0% (IC 95% 1,0 – 2,0%; $\chi^2=15,2$; $p=0,00$; IP 0,0 – 6,0%; 10 estudos; 8.487 tumores; 74 recidivas).

Tabela 3. Análise de risco de viés dos estudos incluídos

Primeiro autor/ ano	Relação clara de causa/efeito	Grupos semelhantes	Outras intervenções nos grupos	Grupo controle	Desfecho medido antes e após a intervenção	Perda de follow-up semelhante ou descrita entre grupos	Medida semelhante do desfecho entre grupos	Medida confiável do desfecho	Estatística adequada
Van Loo E, 2014 ²⁷	+	+	-	+	NA	+	+	+	+
Kofler L, 2021 ²⁸	+	+	-	+	NA	+	+	+	+
Chren MM, 2011 ²⁹	+	-	-	+	NA	+	+	+	+
Hamilton JR, 2013 ³⁰	+	+	-	+	NA	+	+	+	+
Bieniek A, 2007 ³¹	+	+	-	+	NA	?	+	?	?
Van der Eerden PA, 2010 ³²	+	+	-	+	NA	-	+	+	+
Carbajosa J, 2013 ³³	+	+	-	+	NA	+	+	-	+
Dika E, 2020 ³⁴	+	+	-	+	NA	+	+	+	+
Breuninger H, 1988 ³⁵	+	NA	NA	-	NA	NA	NA	?	?
Boztepe G, 2004 ³⁶	+	NA	NA	-	NA	NA	NA	+	+
Kopke LFF, 2005 ³⁷	+	NA	NA	-	NA	NA	NA	+	?
Dhingra N, 2007 ³⁸	+	NA	NA	-	NA	NA	NA	+	?
Cecchi R, 2008 ³⁹	+	NA	NA	-	NA	NA	NA	?	?
Hafner HM, 2011 ⁴⁰	+	NA	NA	-	NA	NA	NA	+	+
Eberle FC, 2014 ⁴¹	+	NA	NA	-	NA	NA	NA	+	?
Elçin G, 2016 ⁴²	+	NA	NA	-	NA	NA	NA	+	?
Cecchi R, 2018 ⁴³	+	NA	NA	-	NA	NA	NA	?	?
Surmanowicz P, 2021 ⁴⁴	+	NA	NA	-	NA	NA	NA	+	+

NA: Não se aplica; +: Sim; -: Não; ?: Incerto

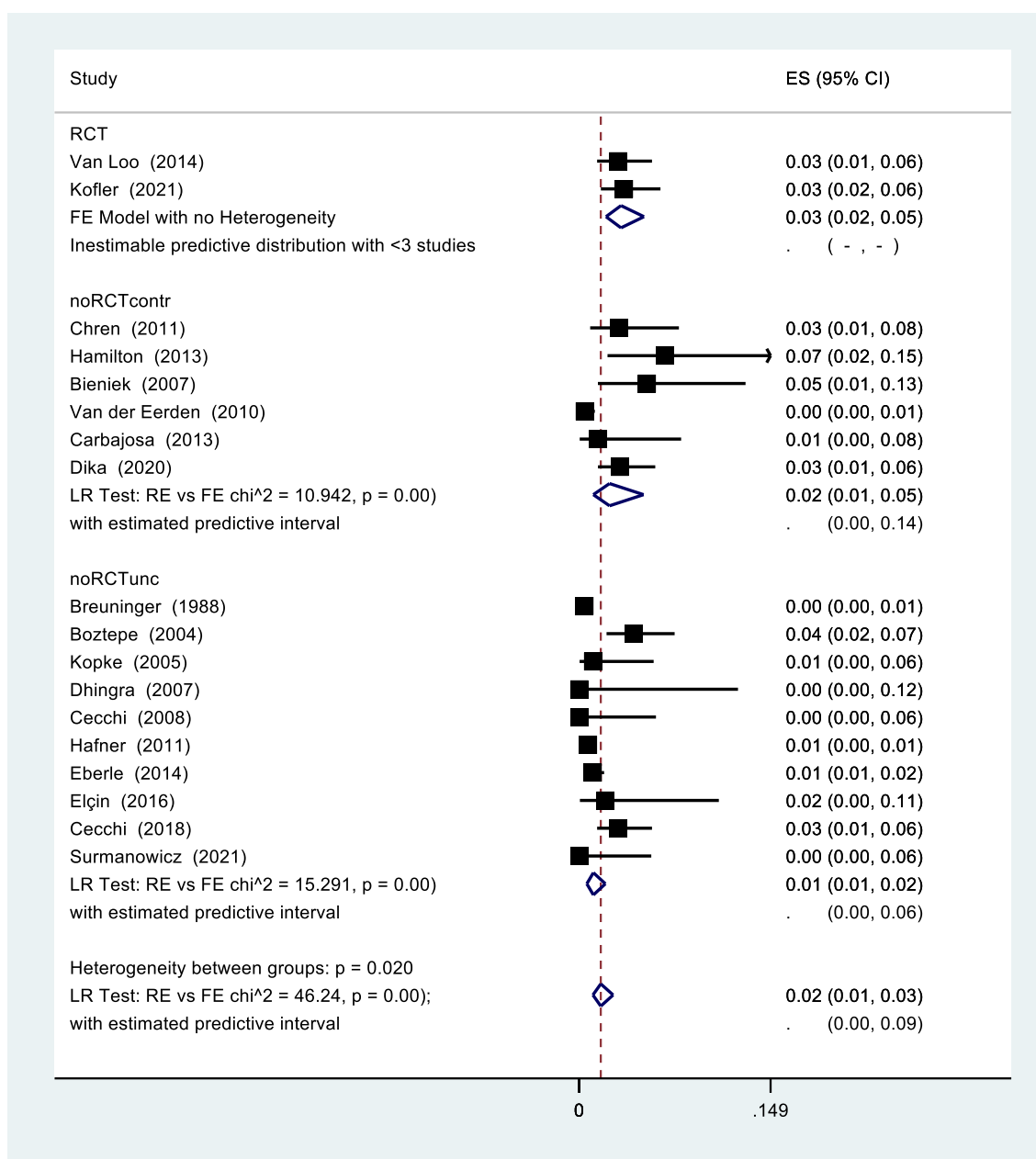


Figura 2. Metanálise da taxa de recidiva geral de CM por desenho de estudo. RCT: ensaio clínico randomizado, noRCTcontr: estudos não-randomizados controlados; noRCTunc: estudos não-randomizados e não-controlados

Foram avaliadas estimativas combinadas da taxa de recidiva geral de acordo com a técnica de CM, detalhadas na figura 3. Nos estudos envolvendo a técnica de Mohs, a taxa de recidiva observada foi de 3,0% (IC 95% 1,0 – 5,0%; $\chi^2 = 11,0$; $p=0,00$; IP 0,0 – 13,0%; 6 estudos; 1.582 tumores; 34 recidivas). Nos estudos com a técnica de Munique, a taxa de recidiva observada foi de 3,0% (IC 95% 2,0 – 5,0%; $\chi^2 = 0,0$; sem

heterogeneidade; 3 estudos; 404 CBC's; 13 recidivas). Os estudos que envolveram a técnica de Tübingen apresentaram taxa de recidiva de 1% (IC 95% 1,0 – 2,0%; $\chi^2 = 12,1$; $p=0,00$; IP 0,0 – 5,0%; 8 estudos; 8.374 CBC's; 72 recidivas). A técnica de Muffin foi analisada individualmente por haver apenas um estudo no subgrupo, sem alteração no resultado sumário apresentado (Anexo IV). A taxa de recidiva observada em 64 CBC's incluídos foi de 0,0% (IC 95% 0,0 – 6,0%).

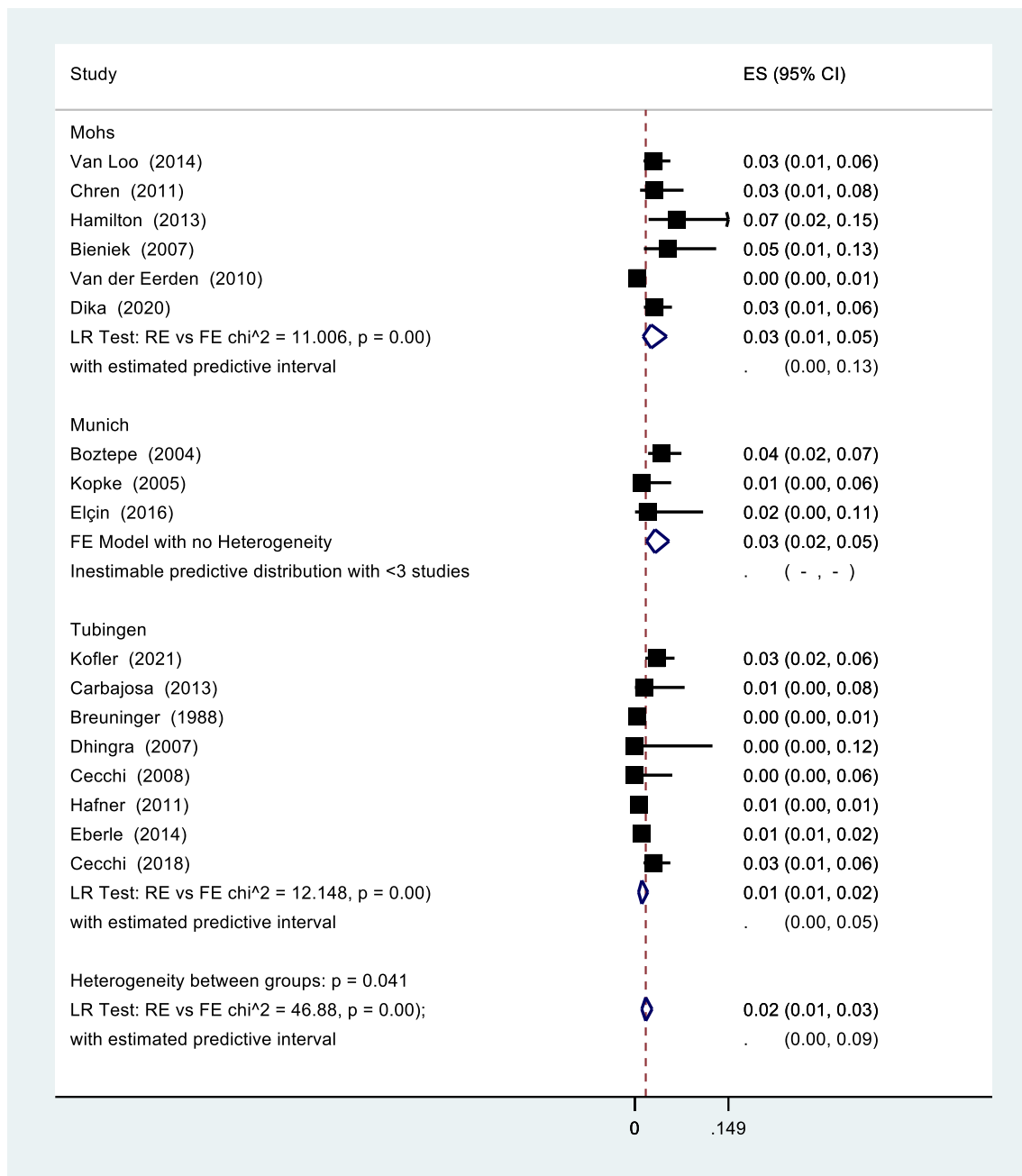


Figura 3. Metanálise da taxa de recidiva geral por técnica de cirurgia micrográfica

Análises de subgrupos

A taxa de recidiva dos CBC's primários submetidos à CM foi de 1,0% (IC 95% 1,0 – 3,0%; $\chi^2=29,6$; $p=0,000$; IP 0,0 – 11,0%; 11 estudos; 8.400 CBC's primários; 80 recidivas) (Figura 4).

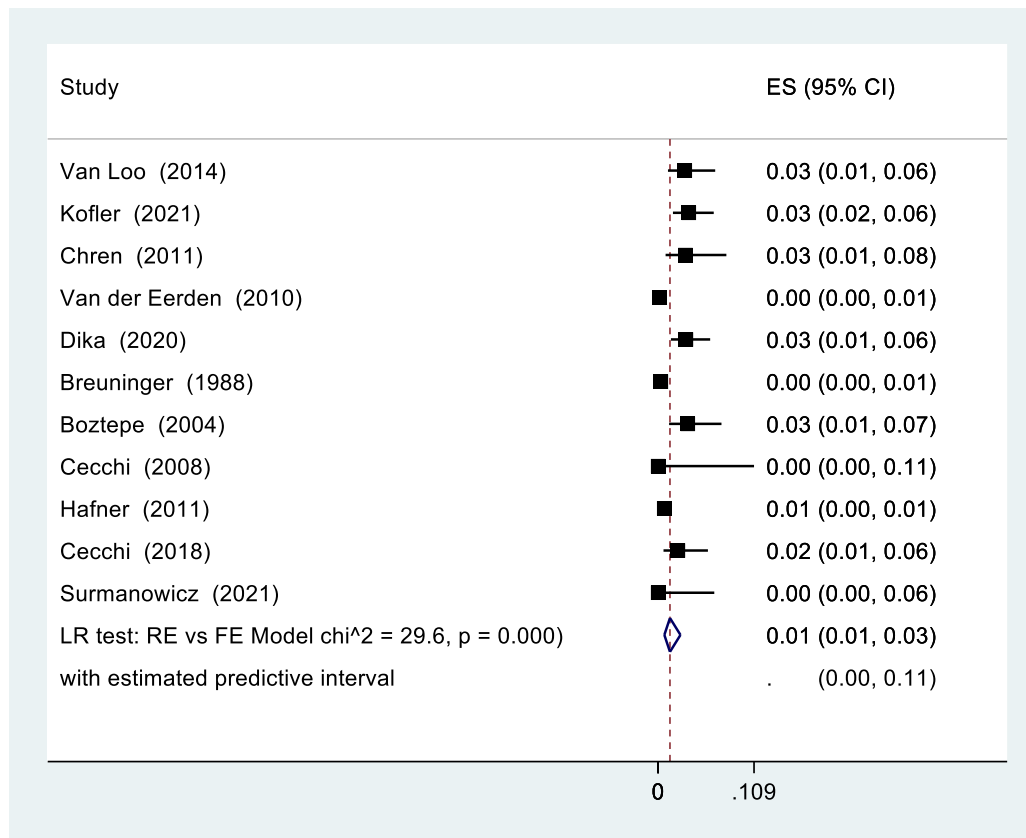


Figura 4. Metanálise da taxa de recidiva dos CBC's primários submetidos à CM

Na figura 5 encontra-se a metanálise da taxa de recidiva dos CBC's recidivados submetidos à CM, a qual foi de 3,0% (IC 95% 2,0 – 5,0%; $\chi^2=0,8$; $p=0,18$; IP 1,0 – 9,0%; 8 estudos; 762 CBC's recidivados; 22 recidivas).

Foram analisadas estimativas combinadas dos estudos com *follow-up* superior a 60 meses, independente se primário ou recidivado, sendo incluído metade dos estudos dessa revisão (Figura 6). A taxa de recidiva observada foi de 2,0% (IC 95% 1,0 – 4,0%; 9 estudos; $\chi^2=32,0$; $p=0,00$; IP 0,0 – 11,0%; 6.459 CBC's; 76 recidivas).

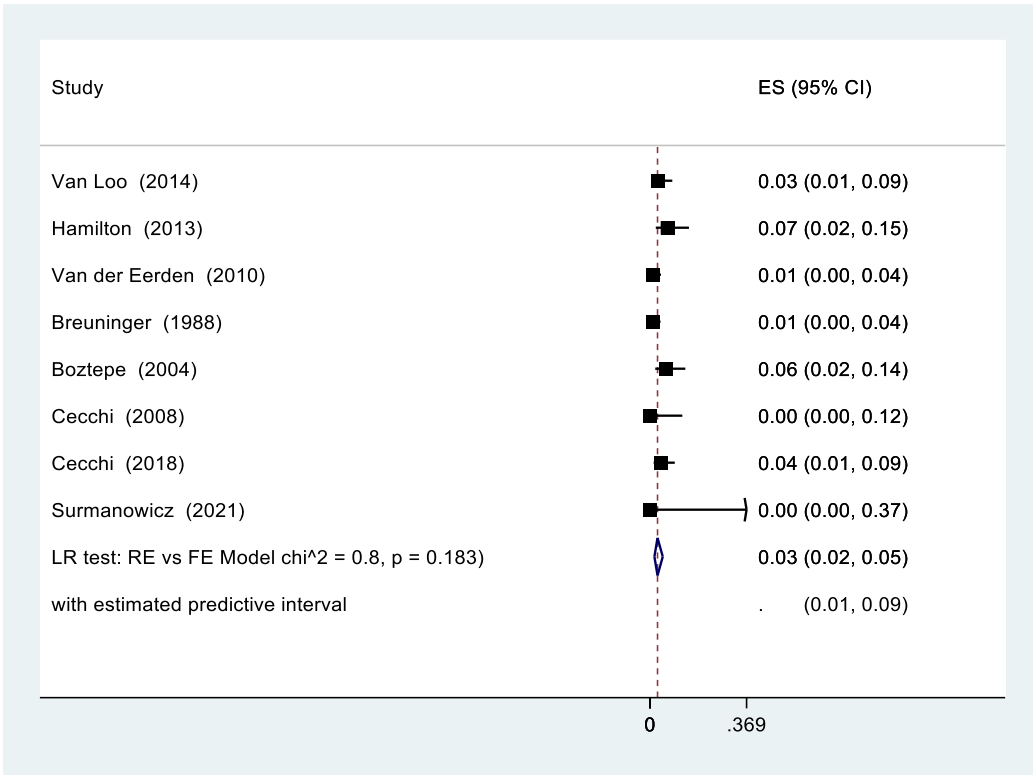


Figura 5. Metanálise da taxa de recidiva dos CBC's recidivados submetidos à CM

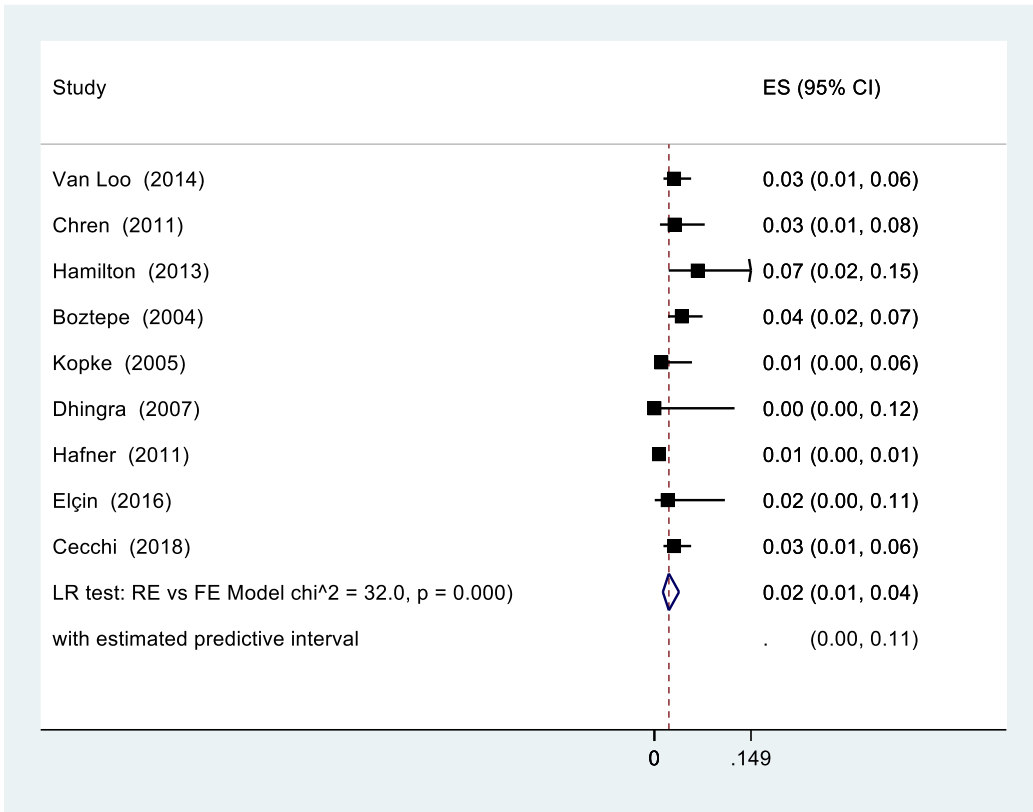


Figura 6. Metanálise da taxa de recidiva dos estudos com *follow-up* > 60 meses

Metaregressão

A metaregressão foi realizada e evidenciou que número de tumores submetidos à CM foi a variável que pode explicar 37,6% da heterogeneidade observada entre os estudos ($p=0,028$), demonstrada na figura 7. Contudo, a metaregressão para tempo de *follow-up* dos estudos incluídos não explicou a heterogeneidade observada ($p=0,081$). As análises realizadas encontram-se detalhadas no Anexo IV.

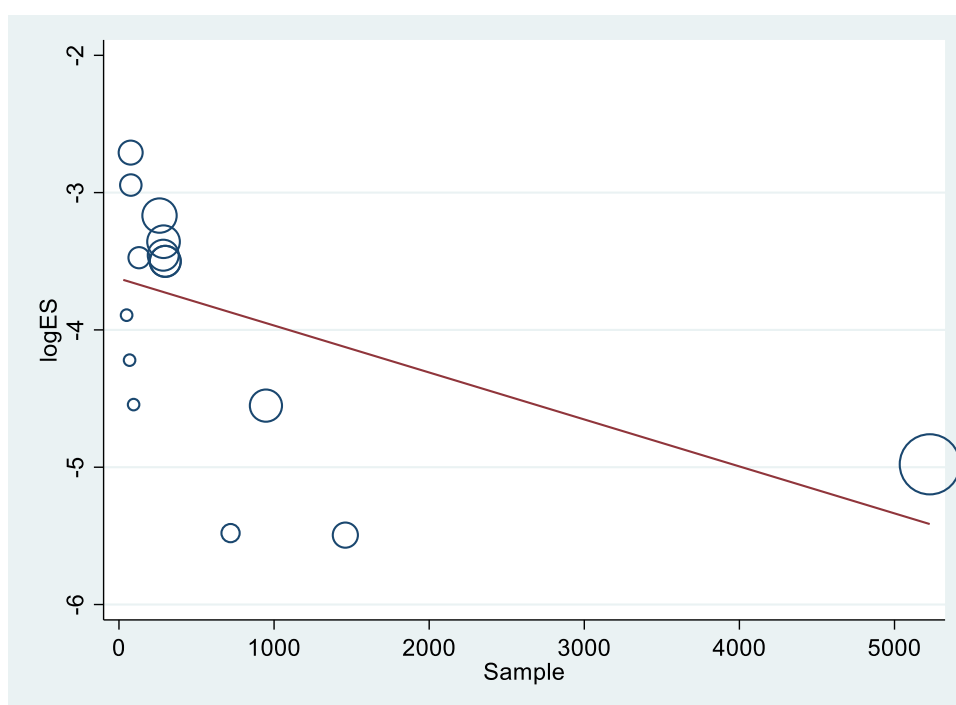


Figura 7. Metaregressão para número de tumores submetidos à CM nos estudos incluídos

DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática com metanálise incluindo ECR's, estudos não-randomizados controlados e estudos não-randomizados e não-controlados, comparou a taxa de recidiva de CBC's de alto risco entre as diferentes técnicas de CM. As taxas de recidiva observadas com a cirurgia micrográfica foram baixas e variaram de 0 a 3% entre as técnicas, podendo representar significado clínico semelhante, embora o desenho do estudo não permita afirmar superioridade de uma técnica em relação às outras.

As estimativas de efeito combinadas da taxa de recidiva geral obtidas a partir de ECR's e estudos observacionais parecem ser semelhantes. Esses achados indicam que potenciais efeitos de confusão não mensurados em estudos observacionais podem ser relativamente pequenos, enfatizando os possíveis benefícios da combinação de diferentes desenhos metodológicos para a avaliação de medidas objetivas após o tratamento cirúrgico, se escassos ECR's no tema.⁴⁵

Semelhante a outros estudos descritos na literatura, as estimativas combinadas de CBC's primários e recidivados evidenciaram maiores taxas de recidiva nos tumores recidivados em relação aos primários (3,0% IC 95% 2,0 – 5,0 vs 1,0% IC 95% 1,0 – 3,0). A maior parte dos tumores incluídos nos estudos eram primários (80,6%). De forma geral, CBC's recidivados apresentam taxas de recidiva superiores aos CBC's primários, como descrito em estudo envolvendo todos os tratamentos para CBC (OR: 1.8, 95% CI 1.4 - 2.2).⁴⁶ Descreveu-se maior número de estágios necessários e maior defeito cirúrgico em tumores recidivados submetidos à CM pela técnica de Mohs.⁴⁷ O tumor recidivado apresenta pior prognóstico devido à alteração da relação do tumor com seu estroma em decorrência do tratamento primariamente instituído, com crescimento local imprevisível.^{48,49,50}

Metade dos estudos incluídos apresentou *follow-up* igual ou superior a 60 meses, período considerado adequado para avaliação de recidivas e recomendado por *Guidelines* após realização de CM.^{51,52} Recomenda-se o seguimento mínimo de 60 meses para avaliação adequada de CBC's recorrentes ou primários de alto risco, devido à maior probabilidade de recidiva e progressão extensa com o decorrer do tempo.⁵³ Na presente revisão, a taxa de recidiva observada na análise dos estudos com *follow-up* maior do que 60 meses não parece diferir da taxa de recidiva geral apresentada. Contudo, o acompanhamento inadequado em nove estudos pode ter contribuído para os resultados encontrados.

Nos estudos comparativos incluídos nesta revisão, as taxas de recidiva da CM foram inferiores às taxas da cirurgia convencional, corroborando dados da literatura que apresentam taxas de recidiva para CM e cirurgia convencional variando entre 1-5% e 5-18%, respectivamente.^{54,55,56} Revisão sistemática abrangendo todos os tratamentos para CBC relatou taxa de recidiva de 2,4% para CM (IC 95% 2,0 - 2,5%) e de 4,1% para CC (IC 95% 2,5 - 4,2%).⁵⁷ Da mesma forma, estudos com 5 anos de *follow-up* descrevem

taxas de recidiva de 1,0% e 10,1% em tumores primários e de 5,6% e 17,4% em tumores recidivados, para cirurgia convencional e CM respectivamente.⁵⁸ Contudo, até o presente momento, os dados abrangem apenas a técnica de Mohs, sem dados referentes às outras técnicas de CM.

Apesar da pequena diferença absoluta de recidivas, o CBC é a neoplasia maligna cutânea mais frequente, o que implica em potencial redução de custos para tumores de alto risco. Estudos realizaram análise comparativa de custo-efetividade da CM em relação à cirurgia convencional e concluíram que a CM oferece economia quando um segundo procedimento é necessário para garantir a remoção completa do tumor, apresentando melhor relação custo-benefício na resolução completa de neoplasias cutâneas de alto risco.^{56,59} Contudo, alguns estudos com *follow-up* inferior a 60 meses não são conclusivos, especialmente por não levarem em consideração o custo decorrente de recorrências após os procedimentos, o que poderia ser favorável à CM devido à menor taxa de recidiva apresentada.^{60,61}

Ainda, todos os estudos que avaliaram a relação custo-efetividade da CM e cirurgia convencional abrangeram apenas a técnica de Mohs, não havendo estudos com as demais técnicas que avaliem essa relação. A técnica de Mohs pode ser considerada de difícil reprodutibilidade, alto custo e elevado tempo cirúrgico. Assim, técnicas de histologia tridimensional podem ser métodos alternativos de controle microscópico de margens, com custo comparável à exérese convencional e maior preservação de tecido sadio em relação à técnica de Mohs.^{13,44} Portanto, faltam estudos que avaliem a relação custo-benefício das demais técnicas de CM em relação à cirurgia convencional e entre si.

Potenciais limitações do presente estudo devem ser consideradas na interpretação dos resultados evidenciados. Primeiramente, os resultados podem ser influenciados por artigos ausentes. Apesar da extensa pesquisa no banco de dados da literatura e tentativa de contato com os autores, 26 estudos foram excluídos por não apresentarem o texto completo disponível.

Devido à escassez de ECR's e estudos não-randomizados controlados envolvendo as diversas técnicas de CM, foram também incluídos estudos não-randomizados e não-controlados, possibilitando a presença de heterogeneidade entre os estudos, evidenciada nos gráficos tipo *forest plot* e nos testes estatísticos de avaliação da heterogeneidade. Apesar da metaregressão para número de tumores submetidos à CM explicar mais da

metade da heterogeneidade entre os estudos, não foram encontrados outros fatores que a expliquem. Também é importante ressaltar que na presente revisão, 1.582 CBC's foram submetidos à técnica de Mohs e 8.842 CBC's às outras técnicas de CM. Essa diferença pode ter ocorrido pela exclusão de séries de casos com a técnica de Mohs, por entendermos que haveriam estudos com qualidade metodológica superior.

A heterogênea qualidade metodológica dos estudos incluídos foi identificada principalmente por inclusão de diferentes proporções de CBC's de alto risco na amostra, em diferentes localizações e com distintos tempos de *follow-up*. Muitos estudos apresentaram limitações na descrição de dados relacionadas à extensão subclínica do CBC: histologia agressiva, diâmetro do tumor, localização anatômica de alto risco e presença de tumores recidivados. Ainda, apenas metade dos estudos apresentou acompanhamento adequado (>60 meses), devendo essas limitações serem consideradas na avaliação das taxas de recidiva desta revisão.

A CM pode ser considerada como método que apresenta satisfatória relação de custo-efetividade no tratamento de neoplasias cutâneas de alto risco, ao apresentar mínimas taxas de recidiva e elevada preservação de tecido sadio, considerando indicação e *follow-up* adequados. Ainda que as taxas de recidiva possam ser semelhantes, o conhecimento sobre as diversas técnicas de CM existentes pode proporcionar inúmeros benefícios pela utilização de métodos mais acessíveis, com menores custos, maior preservação de tecido sadio e menor tempo cirúrgico.

Entre os oito estudos comparativos incluídos, seis foram com a técnica de Mohs e apenas dois com a técnica de Tubingen versus a cirurgia convencional, não havendo na literatura análise comparativa com as demais técnicas de CM. Ainda, não existem estudos que comparem as técnicas entre si em relação à taxa de recidiva, tempo cirúrgico, preservação de tecido sadio e complicações. Também são necessários estudos que avaliem a relação custo-efetividade da CM e cirurgia convencional para tumores de alto risco, incluindo todas as técnicas validadas e não apenas Mohs. Portanto, indicamos a necessidade de futuros estudos com inclusão de pacientes com CBC's de alto risco e, principalmente, de ECR's com qualidade metodológica e *follow-up* adequado para comparação adequada entre as técnicas de CM e com a cirurgia convencional. A comprovação da ausência de diferenças nas taxas de recidiva entre as técnicas de CM

pode contribuir com a escolha da melhor forma de tratamento para esses tumores de alto risco.

CONCLUSÕES

As taxas de recidiva entre as diferentes técnicas de CM foram baixas e parecem ser semelhantes. Entretanto, o desenho desta revisão e a ausência de estudos primários que comparem diretamente as técnicas não permitem afirmar superioridade entre as mesmas. A taxa de recidiva dos estudos com *follow-up* superior a 60 meses não diferiram da taxa de recidiva geral, embora metade dos estudos tenham apresentado acompanhamento inferior ao adequado. Ainda, os tumores recidivados submetidos à CM apresentaram maiores taxas de recidiva em relação aos tumores primários. Os resultados devem ser interpretados com cautela devido ao pequeno número de ECR's e estudos controlados com as outras técnicas além de Mohs, e ausência de estudos que comparem as diferentes técnicas de CM entre si. Além disso, a heterogeneidade dos estudos incluídos pode constituir limitação a ser considerada na análise dos resultados encontrados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Vries E, Louwman M, Bastiaens M, de Gruijl F, Coebergh JWW. Rapid and continuous increases in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973. *J Invest Dermatol.* 2004;123:634-38.
2. de Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl F, Coebergh JWW. Predictions of skin câncer incidence in the Netherlands up to 2005. *Br J Dermatol.* 2005;152:481-88.
3. Robinson JK, Dahiya M. Basal cell carcinoma with pulmonary and lymph node metastasis causing death. *Arch Dermatol.* 2003;139:643-48.
4. National Comprehensive Cancer Network. Basal Cell Skin Cancer (Version 2.2021). Available at: <https://www.nccn.org/home> (last accessed 21 October 2021).
5. Bath-Hextall JF, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD003412.
6. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Jih MH. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:469-74.
7. Bittner GC, Cerci FB, Kubo EM, Tolkachjov SN. Mohs micrographic surgery: a review of indications, technique, outcomes, and considerations. *An Bras Dermatol.* 202;96:263-77.
8. Van Delft JCJ, Nelemans PJ, Van Loo E, Hamid MA, Kelleners-Smeets NWJ. The illusion of conventional histological resection margin control. *Br J Dermatol.* 2019;180(5):1240-1241.
9. Tolkachjov SN, Brodland DG, Coldiron BM et al. Understanding Mohs Micrographic Surgery: A Review and Practical Guide for the Nondermatologist. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:1261-71.
10. Dim-Jamora KC, Perone JB. Management of Cutaneous Tumors with Mohs Micrographic Surgery. *Semin Plast Surg.* 2008;22:247-56.
11. Cernea SS, Gontijo G, Pimentel ERA et al. Indication guidelines for Mohs micrographic surgery in skin tumors. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):621-7.
12. Thomson J, Hogan S, Leonardi-Bee J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD003412.
13. Loser C, Rompel R, Breuninger H et al. Microscopically controlled surgery (MCS). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(9):942-51.

14. Chagas FSC, Silva BS. Mohs micrographic surgery: a study of 83 cases. *An Bras Dermatol*. 2012;87(2):228-34.
15. European Society for Micrographic Surgery. ESMS. 2019. Available at: <https://esms-mohs.eu/skin-cancer-info> (last accessed 17 March 2020).
16. Kopke LFF. Micrographic surgery: what it means and why it is underdeveloped in our country. *Rev Med Minas Gerais*. 2006;16(3):154-9.
17. JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI. 2020. Available at: <https://synthesismanual.jbi.global> (last accessed 20 October 2021).
18. Sedgwick P. How to read a forest plot in a meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:4028.
19. Hasselblad VV, McCrory DCD. Meta-analytic tools for medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1994;15(1):81–96.
20. Lin L. Comparison of four heterogeneity measures for meta-analysis. *J Eval Clin Pract*. 2020;26(1):376-384.
21. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of Random Effects Meta-Analyses. *BMJ*. 2011;342:d549.
22. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):1046-55.
23. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health*. 2014;72(1):39.
24. Chren MM, Linos E, Torres JS et al. Tumor recurrence five years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1188-1196.
25. Smeets NWJ, Krekels GAM, Ostertag JU et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1766-72.
26. Mosterd K, Krekels GAM, Nieman FHM 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.
27. Van Loo E, Mosterd K, Krekels GAM et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer*. 2014;50(17):3011-20.
28. Kofler L, Breuninger H, Schreiber RH et al. Three-dimensional histology vs. serial section histology in the treatment of primary basal cell carcinoma: a randomized,

- prospective, blinded study of 569 tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(6):1323-1330.
29. Chren MM, Torres JS, Stuart SE et al. Recurrence After Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer: A Prospective Cohort Study. *Arch Dermatol*. 2011;147(5):540-546.
 30. Hamilton JR, Parvataneni R, Stuart SE, Chren MM. Rerecurrence 5 Years After Treatment of Recurrent Cutaneous Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2013;149(5):616-18.
 31. Bieniek A, Fraczek M, Cislo M et al. Cancer of the skin of the nose. *Epidemiology and treatment. Dermatologia Kliniczna*. 2007;9(3):165-169.
 32. Van der Eerden PA, Prins MEF, Lohuis PJFM, Vuyk HD. Eighteen years of experience in Mohs micrographic surgery and conventional excision for nonmelanoma skin cancer treated by a single facial plastic surgeon and pathologist. *Laryngoscope*. 2010;120(12):2378-84.
 33. Carbajosa J, Acevedo BG. Retrospective study about the efficacy of the Tübingen Torte's technique for basal cell carcinoma compared to simple resection. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2013;41(4):161-164.
 34. Dika E, Veronesi G, Patrizi A et al. It's time for Mohs: micrographic surgery for the treatment of high-risk basal cell carcinomas of the head and neck region. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(4):e13474.
 35. Breuninger H, Schaumburg-Lever G. Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *Journal of Pathology*. 1988;154:167-171.
 36. Boztepe, Hohenleutner S, Landthaler M, Hohenleutner U. Munich Method of Micrographic Surgery for Basal Cell Carcinomas: 5-year Recurrence Rates with Life-table Analysis. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:218-222.
 37. Kopke LFF, Gouvea PS, Bastos JCF. A ten-year experience with the Munich method of micrographic surgery: a report of 93 operated cases. *An Bras Dermatol*. 2005;80(6):583-9.
 38. Dhingra N, Gajdasty A, Neal JW, Mukherjee AN, Lane CM. Confident complete excision of lid-margin BCCs using a marginal strip: an alternative to Mohs' surgery. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:794-796.
 39. Cecchi R, Pavesi M, Bartoli L et al. Micrographic surgery (fresh-tissue Tübingen technique) for treatment of basal cell carcinoma of the head: A single-centre report. *Journal of Dermatology*. 2008;35:678-679.

40. Hafner HM, Breuninger H, Morhrl M, Trilling B, Krimmel M. 3D histology-guided surgery for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: recurrence rates and clinical outcome. *Int J Oral Maxillofac*. 2011;40:943-948.
41. Eberle FC, Kanyildiz M, Schnabl SM et al. Three dimensional (3D) histology in daily routine: practical implementation and its evaluation. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(11):1028-35.
42. Elçin G, Ozer S, Gokoz O et al. Micrographic surgery for the treatment of non-melanoma skin cancers of the head and neck. *Arch Turk Dermatol Venerology*. 2016;50:2-9.
43. Cecchi R. Fresh/frozen Tübingen technique (margin strip method) for head and neck basal cell carcinoma: a retrospective study of 298 cases. *Dermatologic Therapy*. 2018;e12799.
44. Surmanowicz P, Sivanand A, Du AX, Mahmood MN, Gniadecki R. Muffin Technique Micrographic Surgery for Non-melanoma Skin Cancer. *Front Med*. 2021;7:637223.
45. Sanchez FH, Estefan JL, Estefan LL. Mohs micrographic surgery: a study of 93 tumors operated in a specialist center in Rio de Janeiro. *Surg Cosmet Dermatol*. 2013;5(3):206-210.
46. Bogelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):330-4.
47. Ceder H, Bronberg M, Paoli J. Mohs Micrographic Surgery for primary Versus Recurrent or Incompletely Excised Facial High-risk Basal Cell Carcinomas. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(2):adv00381.
48. Kim DP, Kus KJB, Ruix E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2019; 33:13-24.
49. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(2):292-305.
50. Andrade NMM, Santos ABO, Lourenço SV et al. Epidemiological and histopathological profile of 642 cases of basal cell carcinoma of head and neck surgery in a tertiary institution. *Rev Bras Cir Cab Pesc*. 2011;40(3):138-143.
51. Tovo LFR, Castro CVB, Festa Neto C, Sampaio SAP. Carcinoma basocelular. In: *Projeto Diretrizes*. Editores: AMBeCFM. 2002.
52. Murray C, Sivajohanathan D, Hanna TP et al. Patient Indications for Mohs Micrographic Surgery: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(1):75-90.
53. Ho SF, Brown L, Bamford M, Sampath R, Burns J. 5 years review of periocular basal cell carcinoma and proposed follow-up protocol. *Eye*. 2013;27(1):78-83.

54. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Analysis of effectiveness of a surgical treatment algorithm for basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2016;91(6):726-731.
55. Rowe D, Carroll R, Day C. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15:315-328.
56. Seidler AM, Bramlette TB, Washington CV, Szeto H, Chen SC. Mohs versus traditional surgical excision for facial and auricular nonmelanoma skin cancer: an analysis of cost-effectiveness. *Dermatol Surg*. 2009;35(11):1776-87.
57. Lee CT, Lehrer EJ, Aphale A et al. Surgical excision, Mohs micrographic surgery, external-beam radiotherapy, or brachytherapy for indolent skin cancer: An international meta-analysis of 58 studies with 21,000 patients. *Cancer*. 2019;125(20):3582-3594.
58. Batra RS, Kelley LC. A risk scale for predicting extensive subclinical spread of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg*. 2002;28(2):107-12
59. Bialy TL, Whalen J, Veledar E. Mohs micrographic surgery vs traditional surgical excision: a cost comparison analysis. *Arch Dermatol*. 2004;140(6):736-42.
60. Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH et al. Cost-effectiveness of Mohs Micrographic Surgery vs Surgical Excision for Basal Cell Carcinoma of the Face. *Arch Dermatol*. 2006;142(2):187-94.
61. Narayanan K, Hadid OH, Barnes EA. Mohs micrographic surgery versus surgical excision for periocular basal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD007041.

IV. ANEXOS

Anexo I. Estratégia de busca completa

Português

Decs (LILACS): (Recurrence or Recurrencia or Recidiva or Recaída or Recorrente or Recorrência or Recrudescência) and (Carcinoma, Basal Cell or Carcinoma Basocelular or Carcinoma Basocelular Pigmentado or Epitelioma Basocelular or Úlcera Corrosiva) and (Mohs Surgery or Cirugía de Mohs or Cirurgia de Mohs or Cirurgia Micrográfica de Mohs or Cirurgia Micrográfica)

Lilacs: 7 resultados

Inglês

Mesh (PUBMED): (Recurrence or Recurrences or Recrudescence or Recrudescences or Relapse or Relapses) and (“Carcinoma, Basal Cell” or “Basal Cell Carcinoma” or “Basal Cell Carcinomas” or “Carcinomas, Basal Cell” or “Rodent Ulcer” or “Rodent Ulcers” or “Ulcers, Rodent” or “Ulcer, Rodent” or “Epithelioma, Basal Cell” or “Basal Cell Epithelioma” or “Basal Cell Epitheliomas” or “Epitheliomas, Basal Cell” or “Carcinoma, Basal Cell, Pigmented”) and (“Mohs Surgery” or “Micrographic Surgery, Mohs” or “Mohs Micrographic Surgery” or “Surgery, Mohs Micrographic” or “Moh Micrographic Surgery” or “Surgery, Mohs” or “Surgery, Moh” or “Moh Surgery” or “Micrographic Surgery, Moh” or “Surgery, Moh Micrographic” or “Muffin technique” or “Munich method” or “Tubingen technique” or “Tuebingen torte technique”)

PubMed: 610 resultados (Sem filtros)

Embase: 571 resultados (Sem filtros)

Scopus: 294 resultados (Filtro: Palavras no título e abstract)

Web of Science: 441 resultados (Sem filtros)

Cinahl: 46 resultados (Sem filtros)

Cochrane: 34 resultados (Sem filtros)

Total com duplicadas: 2.003 resultados

Duplicadas: 632 duplicadas

Total sem duplicadas: 1.371 resultados

Anexo II. Avaliação de risco de viés (Joanna Briggs Institute)

JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (Non-randomized experimental studies)

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	☐	☐	☐	☐
2. Were the participants included in any comparisons similar?	☐	☐	☐	☐
3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	☐	☐	☐	☐
4. Was there a control group?	☐	☐	☐	☐
5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	☐	☐	☐	☐
6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	☐	☐	☐	☐
7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	☐	☐	☐	☐
8. Were outcomes measured in a reliable way?	☐	☐	☐	☐
9. Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

Anexo III. Dispensa do Comitê de Ética em Pesquisa



Ofício nº 002/2020 – CEP-FMB-UNESP

Botucatu, 13 de maio de 2020

Prezada Senhora

Conforme apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, o Projeto de Pesquisa intitulado: **"Avaliação da taxa de recidiva de carcinoma basocelular entre diferentes técnicas de cirurgia micrográfica: revisão sistemática"** que será conduzido pela pesquisadora Priscila Neri Lacerda, sob sua orientação, informo que não há necessidade de parecer ético pelo sistema CEP/CONEP, por tratar-se de revisão de literatura que não envolverá pesquisa com seres humanos, em conformidade ao artigo 1º da Resolução nº 510, emitido pela CONEP, em 07 de abril de 2016.

Situação: projeto de pesquisa dispensado de análise ética.

Atenciosamente,

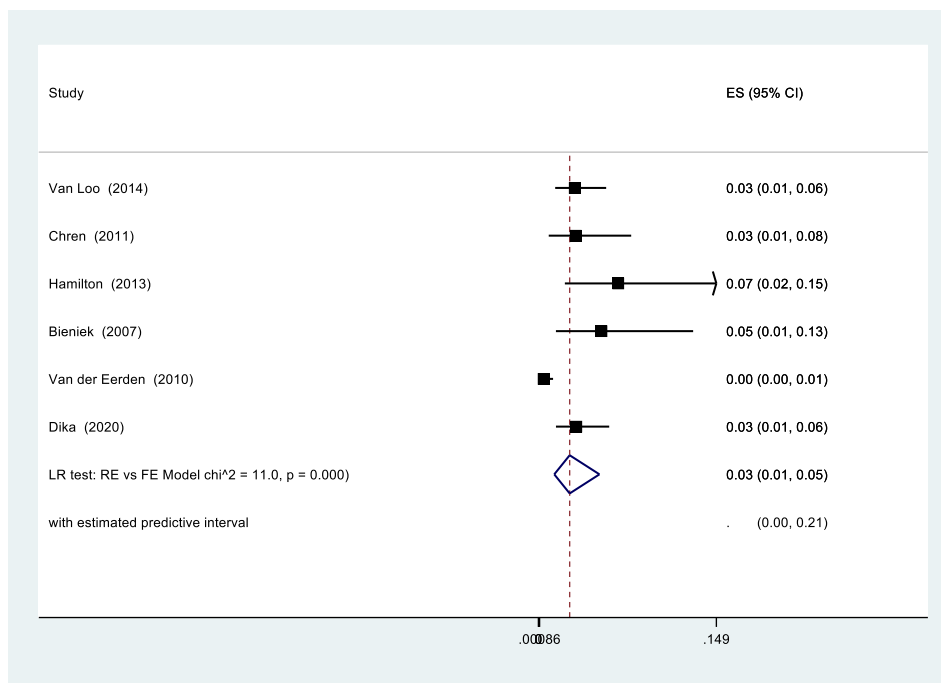

Profa. Associada Silvana Andréa Molina Lima
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
 Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Ilustríssima Senhora

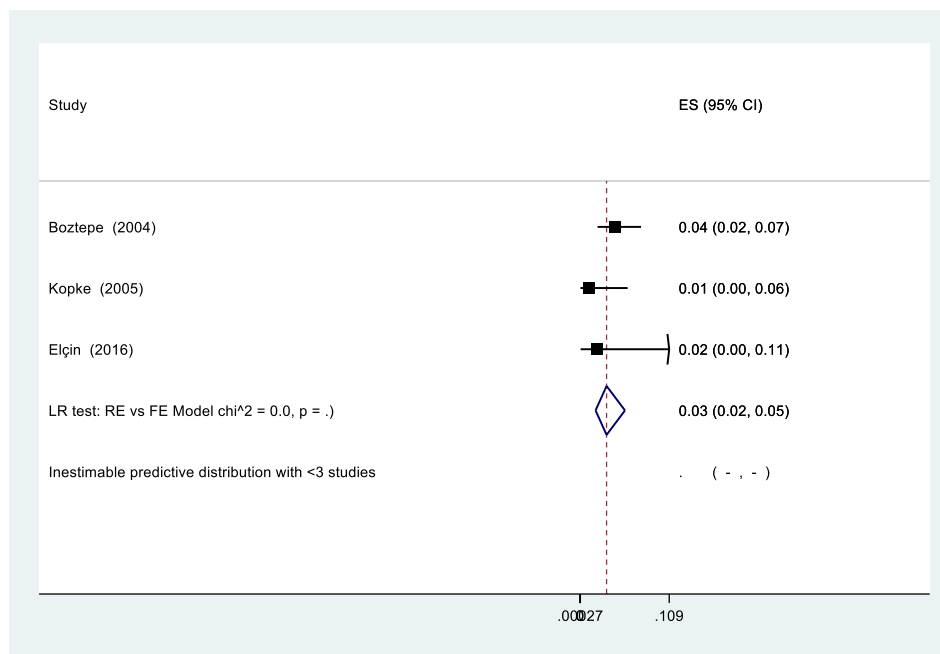
Profa. Assoc. Luciana Patrícia Fernandes Abbade
 Departamento de Dermatologia - UNESP - Botucatu

Anexo IV. Análises individuais e metaregressão

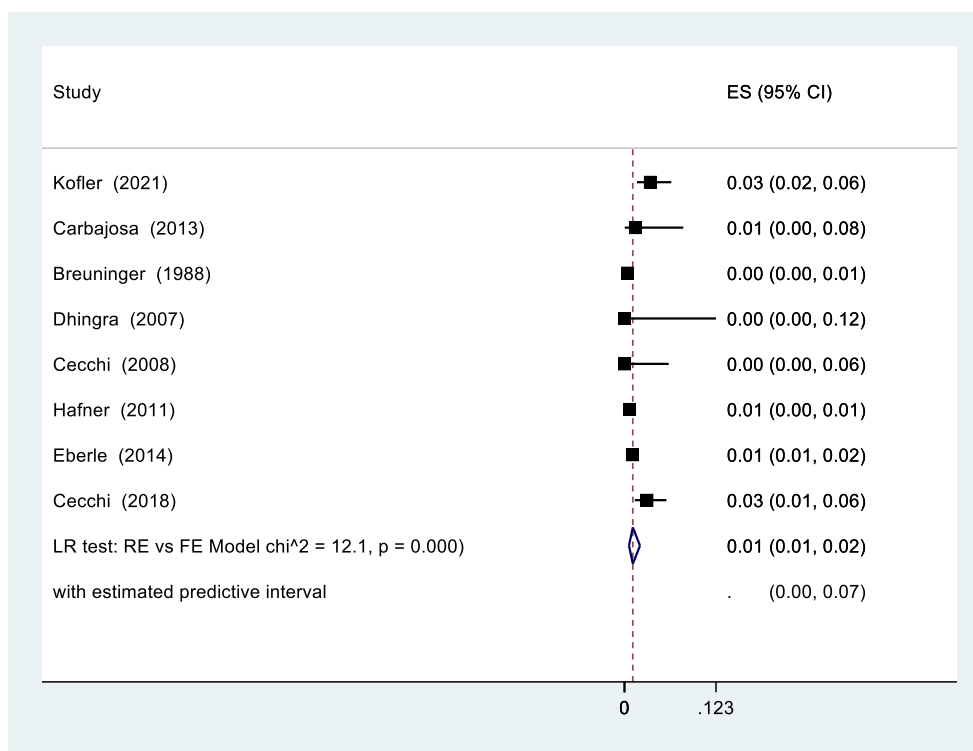
Análise individual da taxa de recidiva com a técnica de Mohs



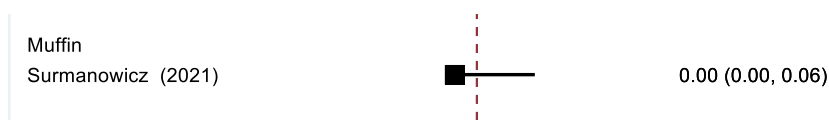
Análise individual da taxa de recidiva com a técnica de Munique



Análise individual da taxa de recidiva com a técnica de Tübingen



Análise individual da taxa de recidiva com a técnica de Muffin



Metaregressão para tempo de follow-up

```
. metareg logES followup , wsse ( log_seES)
```

Meta-regression	Number of obs = 14
REML estimate of between-study variance	tau2 = .5186
% residual variation due to heterogeneity	I-squared_res = 84.27%
Proportion of between-study variance explained	Adj R-squared = 19.18%
With Knapp-Hartung modification	

logES	Coefficient	Std. err.	t	P> t	[95% conf. interval]	
followup	.0171996	.0090358	1.90	0.081	-.0024878	.036887
_cons	-5.048067	.6026601	-8.38	0.000	-6.36115	-3.734983

Metaregressão para número de tumores submetidos à CM nos estudos

```
. metareg logES sample , wsse ( log_seES)
```

```
Meta-regression                      Number of obs =      15
REML estimate of between-study variance    tau2          =    .4047
% residual variation due to heterogeneity  I-squared_res =  69.33%
Proportion of between-study variance explained  Adj R-squared =  37.66%
With Knapp-Hartung modification
```

logES	Coefficient	Std. err.	t	P> t	[95% conf. interval]	
sample	-.0003421	.0001378	-2.48	0.028	-.0006398	-.0000443
_cons	-3.625763	.2314022	-15.67	0.000	-4.125677	-3.125849