



Epidemiologia do carcinoma basocelular ^{*}

Epidemiology of basal cell carcinoma

Valquiria Pessoa Chinem¹

Hélio Amante Miot²

Resumo: O carcinoma basocelular é a neoplasia maligna mais comum em humanos e sua incidência vem aumentando nas últimas décadas. Sua grande frequência gera significativo ônus ao sistema de saúde, configurando problema de saúde pública. Apesar das baixas taxas de mortalidade e de rara ocorrência de metástases, o tumor pode apresentar comportamento invasivo local e recidivas após o tratamento, provocando importante morbidade. Exposição à radiação ultravioleta representa o principal fator de risco ambiental associado a sua gênese. Entretanto, descrevem-se outros elementos de risco: fotótipos claros, idade avançada, história familiar de carcinomas de pele, olhos e cabelos claros, sardas na infância e imunossupressão, além de aspectos comportamentais, como exercício profissional exposto ao sol, atividade rural e queimaduras solares na juventude. Entre 30% e 75% dos casos esporádicos estão associados à mutação do gene *patched hedgehog*, mas outras alterações genéticas são ainda descritas. A neoplasia é comumente encontrada concomitantemente com lesões cutâneas relacionadas à exposição solar crônica, tais como: queratoses actínicas, lentigos solares e telangiectasias faciais. A prevenção do carcinoma basocelular se baseia no conhecimento de fatores de risco, no diagnóstico e tratamento precoces e na adoção de medidas específicas, principalmente, nas populações susceptíveis. Os autores apresentam uma revisão da epidemiologia do carcinoma basocelular.

Palavras-chave: Injeções intradérmicas; Pele; Revisão; Terapêutica

Abstract: Basal cell carcinoma is the most common malignant neoplasm in humans and its incidence has increased over the last decades. Its high frequency significantly burdens the health system, making the disease a public health issue. Despite the low mortality rates and the rare occurrence of metastases, the tumor may be locally invasive and relapse after treatment, causing significant morbidity. Exposure to ultraviolet radiation is the main environmental risk factor associated with its cause. However, other elements of risk are described, such as light skin phototypes, advanced age, family history of skin carcinoma, light eyes and blond hair, freckles in childhood and immunosuppression. Behavioral aspects such as occupational sun exposure, rural labor and sunburns at a young age also play a role. Between 30% and 75% of the sporadic cases are associated with *patched hedgehog* gene mutation, but other genetic changes are also described. The tumor is commonly found in concomitance with skin lesions related to chronic sun exposure, such as actinic keratoses, solar lentigines and facial telangiectasia. The prevention of basal cell carcinoma is based on the knowledge of risk factors, early diagnosis and treatment, as well as on the adoption of specific measures, particularly in susceptible populations. The authors present a review of the epidemiology of basal cell carcinoma.

Keywords: Injections, intradermal; Review; Skin; Therapeutics

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 29.04.2010.

* Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp), Botucatu (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Mestre; dermatologista do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

² Doutor; professor-assistente do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia maligna mais comum em humanos, principalmente, em indivíduos de pele clara.^{1,3} O risco cumulativo de seu desenvolvimento durante toda a vida na população branca alemã é de mais de 30%.⁴ Apresenta comportamento invasivo local e baixo potencial metastático, sendo facilmente tratável pela excisão cirúrgica, desde que diagnosticado precocemente. Devido a sua frequência e importância sanitária, há vasta literatura referente a sua epidemiologia.^{3,5,6}

Ele foi descrito primariamente por Jacob em 1827, que o denominou *ulcus rodens*, e sua nomenclatura atual foi proposta por Krompecher em 1903.⁷

Não há lesões precursoras descritas para o CBC e as células envolvidas na sua origem são ainda motivo de certa controvérsia.^{4,8-10} Apesar de se assemelharem às células da camada basal da epiderme, há evidências de se originarem a partir de células pluripotentes imaturas da epiderme interfolicular e as presentes na bainha externa do folículo piloso.¹¹ Isso se baseia em experimentos de ativação da via *hedgehog* em diferentes compartimentos da epiderme e na expressão das citoqueratinas,^{5, 14, 15, 17 e 19} com padrão folicular, o que o tem definido como neoplasia maligna das células germinativas foliculares (tricoblastos).¹¹ Além disso, há associação do CBC com anormalidades no gene embrionário do desenvolvimento folicular SHH (*sonic hedgehog*).¹² Essa hipótese é ainda fortalecida pela raridade de lesões palmoplantares e de mucosas, onde não se encontram folículos pilosos.^{13,14}

Exposição à radiação ultravioleta (RUV) é o principal fator de risco associado à gênese do CBC, o que se evidencia pela maior ocorrência em áreas fotoexpostas, pelas frequências populacionais relacionadas à latitude, por associações com doenças genéticas com fotossensibilidade e por padrões de exposição solar entre os pacientes. Há também maior incidência de CBC em africanos albinos do que em negros. O risco atribuível à radiação solar para as neoplasias malignas queratinocíticas pode atingir até 90%.^{15,16}

Acredita-se que o surgimento dos CBCs ocorra em um período de dez a 50 anos após o dano solar.⁴ A exposição recreativa a altas doses de RUV na infância e juventude constitui forte elemento de risco, fato evidenciado por estudos com imigrantes para países de baixas latitudes que demonstraram índices de CBC semelhantes aos de nativos no caso de a imigração ter ocorrido antes dos dez anos de idade.^{1,17-19} Outros estudos associam o CBC e melanoma a exposições agudas intensas e queimaduras solares antes dos 20 anos de idade, que triplicariam o risco de CBC, considerando-se a exposição solar crônica mais importante na gênese do carcinoma espinocelular (CEC).^{19,20,21}

Entretanto, a coexistência de CBC e de lesões cutâneas actínicas, além do risco aumentado entre profissionais cronicamente expostos à RUV, como os agricultores, sugere, também, a participação da exposição crônica à RUV no desenvolvimento do CBC, havendo evidências da existência de um platô de exposição cumulativa crônica à RUV, acima do qual não parece haver incremento do risco de desenvolvimento da neoplasia.^{2,10}

É provável que perfis de exposição solar diferentes sejam fatores de risco independentes para determinados tipos clínico-histológicos, topografias e prognóstico desses tumores, sendo foco de controvérsia entre pesquisadores. Aspectos étnicos, culturais e profissionais também devem interferir nos padrões epidemiológicos do CBC em diferentes países. Por exemplo, CBCs superficiais são mais recorrentes, além de associados à exposição intermitente e intensa, enquanto formas clínicas nodulares estão mais relacionadas à exposição crônica e CBCs pigmentados são mais incidentes em melanodérmicos.^{22,23}

A radiação UVB gera fotoprodutos mutagênicos no DNA, como os dímeros de ciclodipirimidina, e mutações em importantes genes reguladores das funções celulares, como o gene supressor tumoral p53. A apoptose de queratinócitos em que houve mutação (*sunburn cells*) após exposição à RUV é evidência de seu potencial carcinogênico. A radiação UVA apresenta efeito indireto, gerando radicais livres citotóxicos e mutagênicos e favorecendo os efeitos da radiação UVB. Além disso, a RUV tem ação imunossupressora na pele, comprometendo a atividade de vigilância antitumoral local das células dendríticas.^{1,4,24-26}

FREQUÊNCIA

O CBC é a neoplasia maligna cutânea mais frequente e corresponde a 70-80% desses tumores. A proporção de ocorrência na população é de quatro a cinco CBCs para cada CEC, e oito a dez para cada melanoma diagnosticado.²⁷ Não há um registro compulsório de CBC no Brasil e muitos estudos agrupam casuísticas de CBC e CEC em seus relatórios.

O número de casos novos de câncer de pele não melanoma estimados para o País, no ano de 2010, é de cerca de 115.000, correspondendo a aproximadamente 2,2% das consultas dermatológicas, sendo o risco estimado de 56 casos novos a cada 100 mil homens e 61 a cada 100 mil mulheres.^{28,29} Entretanto, os índices variam de acordo com a região e a composição étnica da população, atingindo até 85 casos (por 100.000 habitantes) na região Sul e somente 25 na região Norte do Brasil. Esses dados podem ser transpostos para uma estimativa anual de cerca de 90.000 CBCs no País.²⁸ Entretanto, é provável a subestimativa

desses números, já que as técnicas não excisionais de tratamento não resultam em notificação aos serviços de anatomia patológica, influenciando as projeções. Esse fato evidencia que a proporção de neoplasias cutâneas não melanoma seja ainda mais importante na população brasileira do que o estimado pelos órgãos governamentais.²⁸

A incidência anual de CBC estimada nos Estados Unidos, em 1996, foi de aproximadamente 500.000 casos, enquanto a de CEC ficou entre 100.000 e 150.000. Somadas, as incidências de CBC e CEC resultaram 18 vezes maiores que a do melanoma.⁸ Em 2002, cerca de 900.000 americanos foram diagnosticados com CBC e em 2005, 1.000.000, evidenciando um aumento na frequência.^{30,31}

Em países com populações de características fenotípicas mais claras, os números são ainda mais expressivos. Na Austrália, a incidência de CBC é a maior do mundo, contabilizando 726 (para cada 100.000 habitantes/ano). Tendo-se sempre em mente essa proporção (100.000 habitantes por ano), alguns exemplos dessa incidência pelo mundo são:

- Na Alemanha, 96 homens e 95 mulheres;
- No Canadá, 87 homens e 68 mulheres;
- Na Finlândia, 49 homens e 45 mulheres;
- Na Suíça, 52 homens e 38 mulheres;
- Na Holanda, 53 homens e 38 mulheres.^{9,32,33}

A incidência de CBC, CEC e melanoma e, consequentemente, sua morbidade vêm aumentando nas últimas décadas a uma taxa de mais de 4% ao ano em todos os países e classes sociais. Estima-se que aproximadamente 50% das pessoas brancas com mais de 60 anos desenvolverão algum tipo de neoplasia cutânea.^{1,34-38}

Na Inglaterra, a incidência de CBC aumentou de 173,5 para 265,4/100.000 habitantes/ano em dez anos. Na população branca dos EUA, Canadá e Austrália, o aumento anual foi de 3-7%, em média.⁸ Nos EUA, o número de casos dobrou em 20 anos.³⁰ No Brasil, a taxa de crescimento dos cânceres de pele evoluiu 113% entre 2001 e 2006.³⁹ No Hospital das Clínicas da Universidade Estadual Paulista (Unesp) de Botucatu (SP), observou-se um aumento absoluto de 90% da incidência de CBC nos últimos 11 anos, o que representa um incremento de 61% quando comparado com o movimento de atendimentos hospitalares do período (dados não publicados). Considerando-se uma taxa de aumento anual de até 10%, em breve, o CBC ultrapassará a incidência de todas as outras malignidades somadas.⁴⁰

Uma hipótese para essa elevação pode ser a maior conscientização da população a partir das campanhas de prevenção, além da maior atenção dos clínicos gerais para diagnóstico e encaminhamento dos pacientes.^{9,39} Outros fatores discutidos são a maior exposição cumulativa à RUV, tempo disponível para o

lazer (desprotegido), cultura da pele bronzeada, depleção da camada de ozônio (2% nos últimos 20 anos), aumento da longevidade e da proporção de idosos na população mundial.⁸

Há maior acometimento de homens do que mulheres (1,5-2:1),⁴ provavelmente, por razões profissionais, sendo o gênero masculino também associado a maior número de tumores.⁴¹ Observa-se, porém, em alguns estudos, a recente elevação da proporção de pacientes do gênero feminino, inclusive com menos de 40 anos, porque mulheres procuram mais os cuidados dermatológicos, e o papel desempenhado pelo uso de câmaras de bronzeamento (razão de probabilidade/odds ratio/OR = 1,5) e do lazer fotoexposto como potenciais fatores de risco. Além disso, CBCs excisados em mulheres tendem a apresentar menores diâmetros, sugerindo maior cuidado com a saúde e procura precoce do auxílio médico.^{29,30,42,43}

O CBC ocorre mais frequentemente em idosos: mais da metade dos casos, entre 50 e 80 anos, e sua incidência acentua-se com a idade. Porém, a faixa etária acometida é mais baixa que a do CEC.⁹ Tem-se observado o crescente aparecimento de CBC na população menor de 40 anos, que já equivale a mais de 5% dos diagnósticos, permanecendo raro na infância e na juventude. As hipóteses para esse fenômeno não estão elucidadas, mas parecem apontar para a exposição solar recreativa intensa e desprotegida, o que pode ser sugerido pelo fato de jovens apresentarem mais lesões no tronco, de subtipo superficial, que se associam mais a esse tipo de exposição. Também se verificou uma tendência ao aumento da incidência em classes econômicas mais favorecidas. O hábito de tomar banhos de sol está ligado a um risco cinco vezes maior de desenvolvimento de CBCs no tronco.^{37,44,45}

Além disso, uma proporção maior de mulheres jovens tem sido diagnosticada com CBC, o que pode ser relacionado, além dos fatores já mencionados, à procura, nas últimas décadas, pelo bronzeamento natural e artificial.^{30,37,46-49} As relações entre os padrões de exposição solar, idade de surgimento e agressividade histológica dos CBCs é controversa entre os pesquisadores e precisam ser elucidadas em estudos epidemiológicos que envolvam diferentes grupos populacionais.^{50,51}

Os fatores de risco constitucionais mais importantes para o desenvolvimento de CBC são: fotótipos claros (I e II, pela classificação de Fitzpatrick), história familiar positiva de CBC (30-60%); sardas na infância, pele, olhos ou cabelos claros. Peles claras têm risco dez a vinte vezes maior de desenvolver CBC do que peles escuras, mesmo quando vivem na mesma região.^{4,30,52,53} Por outro lado, o CBC é raro em negros, orientais e hispânicos e há relatos de que sua incidência seja menor em pacientes com história pregressa de

acne e pele oleosa.^{54,55} Negros apresentam menor ocorrência de CBC em áreas fotoexpostas, porém, nas áreas não expostas, a incidência é semelhante à dos brancos, sendo a maioria desses CBCs pigmentada (>50% de lesões pigmentadas contra 6% nos caucasianos).^{1,8,9,55,56}

Os fatores comportamentais e de exposição mais relevantes são: exercício profissional exposto à RUV sem proteção (atividade rural, pescadores e construtores civis), atividades esportivas e de lazer ao ar livre, queimaduras solares na juventude, tratamentos radioterápicos, fototerapia (Puva ou UVB) e exposição ao arsênico.^{1,2,20,41,53,54,57-65}

Uso de tintas escuras para cabelos, dieta rica em gordura e câmaras de bronzeamento artificial foram evidenciados em alguns estudos como fatores associados ao desenvolvimento do CBC, porém necessitam de elucidação com base em estudos com desenhos próprios.^{52,57,66}

Uso prolongado de medicamentos fotossensibilizantes, como tetraciclina, sulfonamidas, fluoroquinolonas, fenotiazinas e diuréticos, foi associado ao risco de CBC em um estudo norte-americano.⁶⁷

Exposição à parafina, ao carvão, ao alcatrão (coaltar), ao piche, a óleos industriais, a defensivos agrícolas, a praguicidas, a radiações ionizantes, a cicatrizes crônicas (queimaduras, lúpus discoide, vacinas) e a tatuagens aparece em relatos esporádicos.^{4,68-72}

O hábito de fumar tabaco e o uso de álcool permanecem controversos, mas a maioria dos autores não encontrou associação significativa em comparação com os demais fatores de risco.^{4,10,73-78}

A ingestão de estatinas ou de antioxidantes, como vitamina C, vitamina E, carotenoides e selênio, não foi vinculada ao risco de CBC, entretanto, o papel de flavonoides, polifenóis, zinco e vitamina D ainda não foi adequadamente esclarecido.⁷⁹⁻⁸²

Observou-se que níveis séricos elevados de vitamina D estão associados ao risco de desenvolvimento de CBC, mas tais níveis podem representar apenas um marcador de exposição solar desprotegida, não um papel oncogênico direto.⁸³

O consumo de altas doses diárias de café (mais de seis xícaras) foi vinculado a uma redução de até 30% na prevalência de câncer de pele não melanoma em mulheres caucasianas. De fato, cafeína mostrou efeito fotoprotetor e reduziu a carcinogênese induzida por UVB a partir da indução de apoptose na pele de camundongos. O mesmo se verificou em culturas de queratinócitos, em que cafeína aumentou o potencial de apoptose a partir da inibição da via ATR-Chk1.^{52,84-86}

O CBC é mais comumente encontrado concomitantemente com lesões cutâneas associadas à exposição solar crônica, tais como: queratoses actínicas na face, queilite actínica, lentigos solares, telangiectasias

faciais, *cutis romboidalis nuchae* e síndrome de Favre-Racouchot.^{2,10,17,53,58} De forma controversa, a elastose solar foi descrita tanto como marcador de risco como de proteção para CBC em diferentes estudos.^{10,18,58}

Pacientes portadores de Aids, imunossuprimidos, com história prévia de outro CBC ou outros tumores malignos cutâneos são mais propensos ao desenvolvimento de CBCs. Pacientes submetidos a transplantes apresentam incidência de CBC cinco a 16 vezes maior que a população geral, ao passo que o CEC incide 40-250 vezes mais nesse grupo.^{3,40,87}

A ocorrência de tumores consecutivos é frequente, e a reincidência é mais comum no primeiro ano. O risco de um paciente com CBC apresentar outra lesão em três anos é de 27% a 44%, atingindo até 50% em cinco anos. A cada novo tumor, o risco de reincidência aumenta progressivamente. Pacientes com mais de dez CBCs apresentam mais de 90% de chance de uma nova lesão. Gênero masculino, idade acima de 60 anos, localização no tronco, CBC do tipo superficial ao exame histopatológico e presença de múltiplas queratoses actínicas na pele são elementos preditivos para o surgimento de novas lesões.^{1,4,27,35,88}

Há variações geográficas na incidência do CBC: é maior em latitudes baixas, como em algumas regiões da Austrália (1.600/100.000 habitantes/ano), devido à proximidade com o Equador, do que no sul dos EUA (300/100.000 habitantes/ano) e no norte da Europa (40-80/100.000 habitantes/ano).^{1,4,89}

FORMAS CLÍNICAS

Os CBCs podem apresentar tamanhos variados. Lesões de poucos milímetros já podem ser identificadas e, à medida que se desenvolvem, atingindo até vários centímetros, as características clínicas se tornam mais evidentes; muitas vezes, porém, exigem exercício do diagnóstico diferencial com outras dermatoses papulonodulares e ulceradas solitárias. O típico crescimento lento e assintomático faz com que seja comumente referido pelos pacientes como uma ferida que não cicatriza ou uma lesão de acne.

Clinicamente, os CBCs são divididos em cinco tipos: nódulo-ulcerativo, pigmentado, esclerodermiforme ou fibrosante, superficial e fibroepitelioma, apesar de haver discordância nas classificações de alguns autores.^{9,27,90-93} As frequências das formas clínicas diferem entre as populações estudadas. Um panorama das distribuições em diferentes estudos está descrito na tabela 1.

A forma nódulo-ulcerativa é mais comum, geralmente única, e acomete, sobretudo, cabeça e pescoço. Caracteriza-se como pápula ou nódulo com aspecto perolado, muitas vezes com telangiectasias de padrão característico à dermatoscopia, que posteriormente se ulcera, podendo invadir os tecidos subjacentes.

TABELA 1: Frequência das formas clínicas de CBC adaptadas de diferentes estudos

Autor	Bernard⁹²	Lascano⁹⁰	Mantese²⁷	Sobral Filho⁹¹	Minelli⁹³
Ano/País	2008/França	2005/Argentina	2006/Brasil	1995/Brasil	1987/Brasil
N	1655	98	447	700	1663
Nodular / Ulcerado	38,4%	66,3%	66,5%	86,9%	75,9%
Superficial	50,7%	29,6%	7,4%	0,6%	1,9%
Esclerodermiforme	8,3%	3,1%	12,5%	6,8%	8,8%
Pigmentado	NC	NC	13,6%	5,7%	12,2%
Outros	2,6%	1,0%	NC	NC	1,2%

NC: Não classificado

O subtipo pigmentado, morfológicamente, se assemelha ao anterior, apesar de haver variantes superficiais e esclerodermiformes. Deve ser diferenciado do melanoma e da queratose seborreica pigmentada. Constitui a variante mais comumente encontrada em melanodérmicos. Pelo contraste que impõe ao tecido adjacente, são referidas menores taxas de margens comprometidas nesse grupo.^{94,95}

O tipo esclerodermiforme é de pior prognóstico, apresentando grande probabilidade de recidivas e infiltração. Acomete, principalmente, a face como uma placa deprimida de limites mal definidos, que infrequentemente pode ulcerar. Pela monotonia dos sintomas e da apresentação clínica, o diagnóstico pode ser retardado, gerando maior morbidade cirúrgica.

Os tumores superficiais surgem, principalmente, no tronco e nos ombros, podendo ser múltiplos.^{23,27} Caracterizam-se como placas eritematodescarnativas pouco infiltradas e de crescimento lento e precisam ser diferenciados de placas de doença de Bowen, doença de Paget, psoríase, eczema e dermatofitoses.

O fibroepitelioma é forma rara de CBC, localizada, preferencialmente, na região lombossacral, pubiana ou genitocrural. Inicia-se como pápula ou placa eritematosa que pode se tornar pedunculada. Pela manifestação clínica atípica e raridade, é usual que o diagnóstico não seja suspeitado clinicamente, apenas revelado no exame histopatológico.

CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

O CBC representa uma neoplasia epitelial maligna de células basaloides, com núcleos volumosos em relação ao citoplasma e perda de pontes intercelulares, porém, com raras figuras de mitoses. A característica mais sugestiva para o diagnóstico do CBC consiste na presença de grupamentos de células dispostas em paliçada perifericamente, sendo comum

uma fenda entre o estroma e o parênquima tumoral.

Há diversidade entre as classificações dos subtipos histopatológicos adotadas por diferentes autores.^{4,27,96-99} As frequências das formas histopatológicas descritas em diferentes estudos, adaptadas para uma classificação reducionista, estão dispostas na tabela 2.¹⁰⁰⁻¹⁰¹

A forma sólida ou macronodular é a mais comum e apresenta massas nodulares de células basaloides separadas da derme por um típico artefato de separação. Eventualmente, expressa diferenciação anexial, adenoide ou cística. Os tumores pigmentados seguem a mesma estrutura, porém produzem melanina. Ocasionalmente, necrose central ou alterações císticas são vistas dentro dos lóbulos tumorais. Há formas micronodulares, onde os blocos tumorais são menores, com menos de 15 células de diâmetro, e mais uniformes que os sólidos macronodulares.

O tipo superficial caracteriza-se por brotamentos e proliferação irregular de células basaloides formando paliçada periférica fixada à superfície inferior da epiderme, geralmente atrófica. Há fibroblastos em torno das células tumorais, além de infiltrado inflamatório crônico inespecífico na derme superior. Pode apresentar aspecto multifocal, com brotamentos epiteliais descontínuos do tumor, entremeados por epiderme incólume, dificultando a avaliação das margens nas peças cirúrgicas.

No fibroepitelioma de Pinkus, filamentos ramificados longos e finos de CBC, alguns conectados à epiderme, apresentam-se em meio a um estroma fibroso.

A forma esclerodermiforme é composta por numerosas ilhas tumorais que, em geral, infiltram a derme reticular e promovem intensa reação fibromatosa. A variante infiltrativa é configurada por ilhas de células basaloides pequenas e irregulares que invadem a derme, semelhantemente ao que ocorre na variante esclerodermiforme, porém com cordões de células mais finos.

TABELA 2: Frequência dos tipos histopatológicos de CBC adaptados de diferentes estudos

Autor	Mantese ²⁷	Nasser ⁹⁷	Bandeira ⁹⁸	Betti ¹⁰⁰	Scrivener ²²	Gon ¹⁰¹	Pelluchi ²³
Ano/País	2006/Brasil	2005/Brasil	2003/Brasil	1995/Itália	2002/França	2008/Brasil	2007/Itália
N	447	5254	704	693	13457	127	528
Sólido/ Pigmentado/ Adenóide	46,4%	44,7%	80,3%	64,8%	78,7%	61,4%	55,2%
Infiltrativo / Esclerodermiforme	8,7%	10,0%	4,8%	16,6%	15,1%	8,7%	13,4%
Superficial	7,8%	45,3%	14,1%	17,5%	6,2%	22,8%	31,4%
Misto	37,1%	NC	NC	NC	NC	NC	NC

NC: Não classificado

O CBC metatípico (basoescamoso) é um tumor de pele que apresenta características intermediárias entre CBC e CEC, com comportamento e características histológicas particulares. Embora morfológica-mente semelhante ao CBC, é mais agressivo e metasta com maior frequência (>7,4%).¹⁰² Alguns autores questionam a existência desse subtipo como entidade independente, já que pode ser difícil diferenciá-lo dos tumores de colisão nos quais outras neoplasias, como os CECs, se apresentam lado a lado com um CBC típico, na mesma peça cirúrgica.⁹

Em grande parte dos casos (37-43%), encontra-se associação de tipos histológicos no mesmo tumor, entretanto, há clara predominância de um deles.^{3,27,103}

As formas esclerodermiformes, infiltrativas e micronodulares são consideradas de crescimento infiltrativo, com comportamento clínico mais agressivo e maior risco de recidivas. As formas sólidas, superficiais, pigmentadas e císticas são consideradas de crescimento expansivo, com comportamento mais brando. Os CBCs com características multifocais tendem a recidivar caso a margem de excisão seja exígua.^{9,99}

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA

O CBC privilegia áreas fotoexpostas do tegumento. Localiza-se em aproximadamente 80% dos casos na face (30% na região nasal) e região cervical, embora já tenha sido descrito, eventualmente, nas regiões genital, areolar, inguinal, interdigital, nas axilas, no umbigo, no couro cabeludo e nas mucosas.^{9,41,104-111}

O acometimento do tronco ocorre em 15-43% dos casos.^{1,27,112} As frequências das topografias de acometimento do CBC descritas por estudos de casos estão evidenciadas na tabela 3.¹¹³

A ocorrência de CBC em áreas menos expostas ao sol (cerca de 20% dos casos) e o raro acometimento de outras tipicamente expostas, como o dorso das

mãos, apontam para a participação de outros fatores na sua gênese.^{4,114} Neoplasias que incidem em áreas fotoprotetidas e intertriginosas são, usualmente, de maior diâmetro devido ao diagnóstico retardado e podem cursar com pior prognóstico, morbidade cirúrgica e metástases.^{104,106,108,109}

GENÉTICA

O desenvolvimento de um CBC resulta da interação entre diversos genes e fatores ambientais. Mutações no gene *PTCH* (*patched hedgehog*), um supressor tumoral localizado nos *loci* 9q22 (*PTCH1*) e 1p32 (*PTCH2*), foram vinculadas ao surgimento de CBC em 30% a 75% dos casos esporádicos e à quase totalidade dos casos associados à síndrome do nevo basocelular.^{12,26} *Patched* é um receptor para ligantes da família de proteínas *hedgehog* (HH) e está presente na membrana plasmática das células. A ligação de HH a *PTCH* induz a liberação e ativação de outra proteína localizada na membrana: *smoothened*, expressa pelo gene *SMO*. A ativação de *smoothened* ativa o fator *Gli-1*, o qual induz a transcrição de diversos oncogenes envolvidos no desenvolvimento de CBC e outras neoplasias. Mutações no gene *PTCH* estimulam a via *hedgehog* devido à incapacidade de a proteína *patched* em que houve mutação suprimir a *smoothened* (Figura 1). Mutações no gene *SMO* (*smoothened*) estão presentes em 10-21% dos CBCs esporádicos e no gene *p53* em mais de 50% dos casos, apesar de o *p53* estar mais relacionado à progressão do que à gênese do CBC.^{4,12,24}

Modelos animais foram desenvolvidos a partir de camundongos transgênicos que expressam a proteína *smoothened* nos tecidos. Esses animais apresentam, além de múltiplos CBCs, inúmeras alterações ósseas, simulando a síndrome do nevo basocelular.^{115,116}

Também ocorre participação do DNA extragênico

TABELA 3: Frequência das topografias corporais acometidas pelo CBC adaptados de diferentes estudos

Autor	Bernard ⁹²	Sobral Filho ⁹¹	Machado Filho ³⁵	Lascano ⁹⁰	Mantese ²⁷	Gon ¹⁰¹	Minelli ⁹³	Golcman ¹¹³	Nasser ⁹⁷
Ano/País	2008/ França	1995/ Brasil	1996/ Brasil	2005/ Argentina	2006/ Brasil	2008/ Brasil	1987/ Brasil	1978/ Brasil	2005/ Brasil
N	1655	700	447	98	447	127	1663	412	1351
Cabeça e pescoço	64,5%	81,7% 78,8%	78,3%	55,1%	80,6%	70,1%	95,9%	80,0%	
Tronco	25,1%	8,0%	13,4%	29,6%	11,8%	22,8%	2,3%	8,0%	12,5%
Membros	10,4%	10,3%	8,3%	15,3%	7,6%	7,1%	1,8%	3,5%	8,7%

co no desenvolvimento de tumores. Destacam-se os microssatélites, que são curtas sequências repetitivas de um a seis nucleotídeos, localizadas ao longo do genoma. O DNA de células tumorais apresenta, geralmente, alterações no número de unidades repetidas em um ou mais microssatélites, que são conhecidas como instabilidade de microssatélites, enquanto a perda completa de um microssatélite é chamada perda de heterozigidade. Alterações em 12 de 18 microssatélites foram detectadas em CBCs, sendo duas próximas aos genes supressores MSH2 e TP53. Muitas alterações também ocorrem nas proximidades do gene PTCH. Em 60% dos CBCs familiares e esporádicos descreveram-se alterações no microssatélite D6S251 na região 6q14. Todos os CBCs com alguma instabilidade eram de alto risco histológico (46%).^{26,117}

Outras alterações foram identificadas em pacientes com CBC a partir de estudos de sequenciamento gênico populacional. Mutações em genes pigmentares, como o receptor de melanocortina 1 (MC1R), estão associadas à susceptibilidade ao melanoma e ao CBC.^{118,119} Polimorfismo em nucleotídeos nos *loci* 9p21, 7q32 (res157935[T]), rs11170164 e em genes associados ao reparo de DNA XPD, XRCC 1 e XRCC 3 foi mais prevalente em grupos com CBC do que nos controles.^{41,120} Já variantes gênicas que codificam proteínas envolvidas na resposta imune, como CTLA4 e XRCC3, reduzem o risco de CBC;^{77,121,122} a expressão de HLA-DR4, assim como a do haplótipo a2b4d5 do TNFα, associaram-se a múltiplas lesões.²⁴

De forma específica, o acometimento do tronco e o desenvolvimento de múltiplos CBCs foram rela-

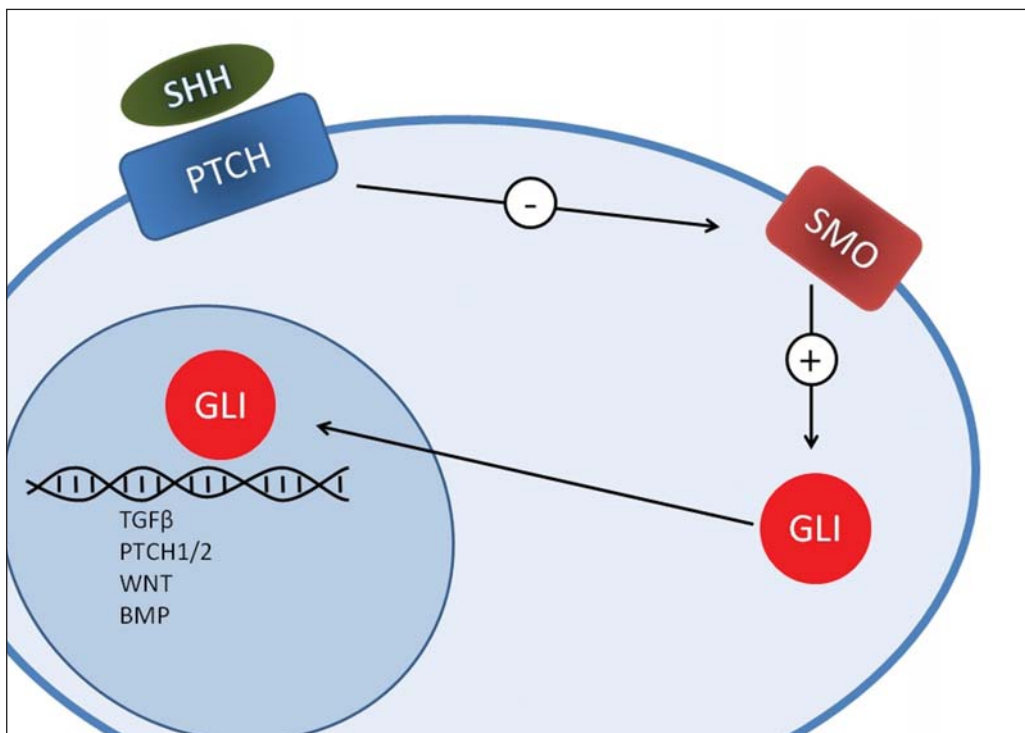


FIGURA 1: Esquema representativo da *via hedgehog*: SHH – proteína *sonic hedgehog*; PTCH – receptor *patched hedgehog*; SMO – receptor *smoothened*; GLI – fator GLI-1; TGFβ – fator transformador de crescimento tipo β; WNT – via sinalizadora *wingless*; BMP – proteína morfogenética óssea

cionados aos polimorfismos genéticos na glutathione S-transferase, NADPH e citocromo P-450.^{3,41,123} Além disso, a trissomia do cromossomo 6 foi relacionada à maior agressividade do CBC.¹²⁴

Mutações no locus CDKN2A, que codifica as proteínas p16 e p14^{ARF}, também foram detectadas em CBCs esporádicos, porém, mutações de oncogenes (*ras*) foram evidenciadas em uma proporção ainda menos evidente (0-30%), sugerindo que a oncogênese do CBC depende, principalmente, da falha da supressão tumoral. Além disso, inúmeros outros polimorfismos gênicos têm sido explorados em famílias de CBC sem expressiva associação de risco, ainda.^{26,120,125} Alterações em vias de apoptose, como aumento da expressão de BCL2, gene de sobrevivência à apoptose, TGF- β , MAPK (*mitogen-activate protein kinase*), canais de cálcio, Wnt/catenina e ciclos celulares também contribuem para a oncogenética do CBC, mas ultrapassam o escopo deste texto.^{12,26}

Destaque-se que a RUV pode levar a um grau de imunossupressão pela depleção de células dendríticas e da expressão alterada de citocinas, o que resulta no desvio da resposta imune celular para Th2 e inibe a habilidade das células apresentadoras de antígeno em induzir atividade antitumoral, o que pode ser relevante na progressão do tumor.^{1,24,25}

Algumas neoplasias expressam a enzima COX-2 como um mecanismo antiapoptótico.¹²⁶ A inibição dessa enzima levou à redução de 30% na incidência de novas lesões em pacientes portadores de síndrome do nevo basocelular.¹²⁷ O uso de anti-inflamatórios não hormonais, porém, não promoveu proteção significativa contra a recorrência de CBCs esporádicos.¹²⁸

Assim como no CEC, partículas virais de HPV foram identificadas em até 36% dos CBCs, sendo descrito apenas o acometimento das camadas superficiais do tumor; entretanto, seu papel fisiopatogênico não está ainda esclarecido.¹²⁹ Ademais, a presença de sorologia para HPV foi semelhante entre casos com CBC e controles.¹³⁰

Não estão elucidados os padrões de expressão genética que levam às diversidades fenotípicas de formas clínicas, subtipos histopatológicos e comportamento biológico dos CBCs.⁴⁰

Há síndromes genéticas relacionadas ao risco de desenvolvimento de CBCs, que devem ser suspeitadas quando da ocorrência de múltiplos tumores ou de sua incidência em idade jovem.

A síndrome do nevo basocelular (Gorlin-Goltz) tem segregação autossômica dominante, decorre de mutações no gene PTCH e é caracterizada clinicamente por múltiplos CBCs, principalmente na face, mas também em áreas menos expostas, como tronco e axilas, *milia*, cistos epidermóides, lesões hiperqueratóticas, deprimidas e puntiformes nas regiões palmo-plantares (*pits*), deformidades ósseas, especialmente,

cistos mandibulares, que podem levar à queda dos dentes, além de espinha bífida, deformidades nas costelas e cifoescoliose, sendo frequente a calcificação da foice cerebral observada ao exame de raios X. Em geral, ocorrem alterações nas proporções corporais, sendo a cabeça desproporcional ao corpo e os membros alongados. Pode haver hipertelorismo, prognatismo, bossa frontal, sindactilia, catarata, além de outros tumores como ameloblastomas, meduloblastomas cerebelares, fibromas cardíacos e fibrossarcomas.^{131,132} A presença de numerosos acrocórdons em crianças pode ser um marcador da síndrome.^{1,9}

A síndrome de Bazex tem caráter dominante ligado ao X (Xq24-q27), sendo caracterizada por múltiplos CBCs associados a atrofodermias foliculares localizadas, sobretudo, no dorso das mãos e dos pés, nos cotovelos e na face, *milia*, anidrose facial e hipotricose generalizada.^{133,134}

A síndrome do nevo basocelular linear e unilateral, os pacientes apresentam pápulas e nódulos de distribuição linear e unilateral, caracterizando CBC, permeados por comedões e estrias.^{135,136}

Na síndrome de Rombo há atrofodermia vermiculata, *milia*, hipotricose, tricoepiteliomas e vasodilatação periférica, telangiectasias, além do risco do desenvolvimento de CBC. As síndromes de Rasmussen e o albinismo cutâneo são caracterizados por falta de pigmento melânico nos olhos, na pele e nos cabelos e se associam ao maior risco de neoplasias cutâneas malignas.^{4,137-139}

No xeroderma pigmentoso há déficit do reparo de defeitos no DNA que confere risco aumentado em mais de mil vezes para neoplasias cutâneas malignas.¹⁴⁰ Clinicamente, as lesões cutâneas iniciam-se em áreas fotoexpostas, em geral, nos primeiros anos de vida. Pode haver hiperpigmentação difusa, lesões semelhantes a efélides, eritema com descamação e telangiectasias. Posteriormente, surgem queratoses e tumores malignos como CEC, CBC, melanoma e, menos frequentemente, sarcomas, fibromas, angiomas, histiocitomas, tumores na língua e nas gengivas. Os pacientes apresentam fotofobia com conjuntivite, queratite, opacidades córneas e ectrópio, sendo maior a frequência de tumores malignos pulmonares, renais, mamários, uterinos, gástricos, pancreáticos, testiculares e do sistema nervoso central. Quanto às anormalidades neurológicas, os doentes podem apresentar retardo mental, alterações de reflexos, surdez nervosa, microcefalia, ataxia, espasticidade, corioatetose, hipodesenvolvimento sexual e nanismo.^{141,142}

A prevalência de CBCs desenvolvidos a partir de nevos sebáceos varia de 2,0% a 6,5%.³⁰ Quando considerados todos os tumores anexiais com potencial gênese nos nevos sebáceos, ocorrem em 30-50% dos casos, tipicamente, após a puberdade.^{143,144}

Outras síndromes incomuns relacionadas ao aumento da incidência de CBC são: cilindromatose familiar, tricoepitelioma múltiplo familiar, CBCs infundibulocísticos múltiplos, hamartoma basaloide folicular, Brooke-Spiegler, Muir-Torre, Cowden e Banayan-Riley-Ruvalcaba.¹⁴⁵⁻¹⁵¹

PROGNÓSTICO

O prognóstico do CBC parece ter melhorado nas últimas décadas em todos os países, provavelmente, devido ao diagnóstico mais precoce, levando a intervenções cirúrgicas menos sequelantes, maior acesso ao serviço de saúde e possível conscientização da população pelas campanhas educativas.

O CBC, normalmente, se comporta cineticamente como um tumor benigno, apresenta crescimento lento e demora mais de seis meses para atingir o tamanho de um centímetro.^{9,152} Demonstrou-se o tempo médio de duração das lesões, entre o surgimento até o diagnóstico, de 37,1 meses para ambos os gêneros.²⁷

As taxas de cura superam 90%, com tratamento cirúrgico excisional, e a mortalidade específica pelo CBC é menor do que 0,1%. Ainda existem outras modalidades terapêuticas eficientes, mas essa abordagem extrapola o objetivo deste texto.^{6,9}

Há casos em que o comportamento infiltrativo atinge tecidos adjacentes, gerando importante morbidade local, desfiguração e cirurgias mutiladoras. O risco de recidiva também aumenta quando o tumor apresenta mais de dois centímetros no maior diâmetro (estágio II), o que evidencia a importância do diagnóstico precoce.

O estadiamento dos tumores cutâneos não melanoma depende do maior diâmetro da lesão, do comprometimento de tecidos adjacentes e da disseminação sistêmica. O estágio I se configura pelo tamanho da lesão menor que dois centímetros e doença restrita à pele; o estágio II é representado por lesões maiores que dois centímetros, mas doença ainda restrita à pele e subcutâneo; o estágio III ocorre pela invasão de tecidos subjacentes, como músculo, cartilagem e osso, ou disseminação linfática; e o estágio IV ocorre pela disseminação da doença para outros órgãos distantes, como pulmão e ossos.

Recidivas podem ocorrer a partir de resquícios tumorais remanescentes da terapêutica. Demonstrou-se que a exérese cirúrgica sem controle microscópico de margens apresentou taxa de recorrência variável entre 3,1% e 6,8% em cinco anos. O período de latência entre a cirurgia e o surgimento da recidiva varia, em média, de dois meses a dois anos, porém, ocorre com maior frequência nos primeiros seis meses, havendo, também, relatos de mais de cinco anos.¹⁵³⁻¹⁵⁷

Exéreses cirúrgicas com margens comprometidas

das cursam com recidivas em 15% a 67% dos casos, porém, podem ocorrer após o relato de margens histopatologicamente livres (1,3-4,0%), o que ocorre mais comumente em tumores superficiais multifocais e em esclerodermiformes.^{153,156,158-163} Esses elementos evidenciam a necessidade de seguimento oncológico de todos os pacientes, entretanto, a reabordagem sistemática imediata de todos os CBCs de margens comprometidas ou exíguas não é consensual.

As regiões de fendas embrionárias – retroauricular, perinasal, periorbital, peripalpebral e o couro cabeludo – são consideradas de maior risco para recidivas.¹⁶²⁻¹⁶⁴

O tumor recidivado apresenta pior prognóstico que o primário, porque a relação do tumor com seu estroma pode ser alterada em decorrência do tratamento primariamente instituído, facilitando sua disseminação.¹⁵⁴ Pode, ainda, apresentar exulcerações, displasia celular mais evidente, afrouxamento dos cordões de células tumorais, fibrose do estroma e diminuição de reação inflamatória peritumoral, aumentando a difusão de células neoplásicas.^{4,9}

A incidência de metástases de CBC é rara e varia de 0,0028% a 0,55%, sendo que menos de 400 casos foram descritos na literatura mundial.^{4,165,166}

A dependência do CBC de seu estroma pode ser um fator associado à menor disseminação metastática. O sítio mais frequente de acometimento é o linfonodo regional, em 68% dos casos. A disseminação hematogênica também pode ocorrer, acometendo pulmões e pleura, fígado e ossos. Alguns autores afirmam que o CBC só metasta quando se trata de tumor misto ou metatípico, outros relacionam com radioterapia prévia do tumor ou lesões recidivadas múltiplas vezes, geralmente com mais de 5cm-10cm e evolução superior a cinco anos.⁹ CBCs recidivados e invasivos são pouco responsivos à quimioterapia, sendo a sobrevida em cinco anos de apenas 10%.^{1,165}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevenção do CBC está baseada no conhecimento de fatores de risco, diagnóstico precoce e adoção de medidas preventivas, principalmente, nas populações susceptíveis.

Devido às evidências da participação da RUV no desenvolvimento do CBC, medidas de educação quanto à exposição solar intensa e desprotegida devem ser estimuladas, como horários de menor incidência de UVB, proteção profissional e no lazer, prevenção de queimaduras solares, uso de vestimentas adequadas, chapéus, filmes protetores nos automóveis e uso de filtro solar de largo espectro.

Há controvérsias quanto à ação protetora isolada dos filtros solares. Alguns autores apontam que seu uso estimularia um comportamento de risco, em que

o indivíduo se exporia mais ao sol, acreditando estar protegido.^{34,167} Também já ficou demonstrado falha na redução da incidência de CBC apesar do uso prolongado de filtros.^{1,168-170}

Uma possível explicação para isso seria que os estudos se basearam em filtros com pequena proteção UVA, uso por menos de dez anos, efetividade de espalhamento, periodicidade e reaplicação do produto, reduzindo sua função.¹⁶⁷⁻¹⁷⁴ Entretanto, outros trabalhos sugerem que a utilização regular de filtros solares nos primeiros 18 anos de vida pode diminuir o risco desses tumores em até 78%,⁸ e evidenciou-se menor risco de múltiplos tumores nos grupos que os usaram por tempo prolongado.^{77,168} Pode-se observar, ainda, tendência ao efeito protetor de acordo com a frequência de uso do fotoprotetor, mas esses resultados não atingiram significância estatística.^{16,168,175}

Há a recomendação do uso frequente de filtros solares e medidas de proteção solar sob o argumento de redução dos custos ao sistema de saúde com dermatoses actínicas, especialmente queratoses actínicas e CEC. Neste estudo, com seguimento de cinco anos, observou-se a redução de 10% na incidência de CBC, embora estatisticamente não significativa.¹⁷⁵

Medicamentos como isotretinoína, acitretina e betacaroteno não mostraram benefícios na prevenção do CBC na população geral, apesar de retinoides serem indicados na síndrome de Gorlin, observando-se regressão de 26% e redução de até 40% de novos CBCs.¹⁷⁶⁻¹⁸⁰

Outro aspecto preocupante relacionado à carcinogênese cutânea é a procura pelas salas de bronzeamento artificial, principalmente, por mulheres jovens, que usam esses serviços três ou quatro vezes mais frequentemente que os homens.⁴² O espectro de emissão de RUV em cabines de bronzeamento assemelha-se ao espectro solar quanto ao UVB, mas pode ser dez a quinze vezes mais alto para o UVA.¹⁸¹ A indústria do bronzeamento artificial movimentou bilhões de dólares anualmente e há demanda crescente pelo serviço, o que exige evidências sólidas para sua recomendação ou proibição.¹⁸² Em 1988, somente 1% dos norte-americanos adultos referia uso de bronzeamento artificial; em 2007, foram 27%.¹⁸³

A literatura apresenta resultados controversos. Uma possível limitação seriam os fatores de confusão, como a exposição solar natural, já que indivíduos que buscam o bronzeamento artificial também se exporiam ao Sol com a mesma finalidade, além do longo período de latência entre a exposição e o surgimento da neoplasia.^{66,184} Alguns estudos não encontraram evidências de risco para tumores não melanoma,¹⁸⁵ enquanto outros associaram o uso de bronzeamento artificial com CBC (OR = 1,5) e CEC (OR = 2,5), mesmo quando ajustado para queimaduras solares, banhos de sol e exposição

solar.^{43,186-188} Há também evidências de associação com melanoma, apesar de não se quantificar uma relação entre dose e resposta.^{101,184,189,190}

Um dos supostos benefícios do uso de câmaras de bronzeamento seria a produção de vitamina D, porém a reposição oral da vitamina é mais eficiente e acessível à população.¹⁸⁸ Outra falsa idéia seria que o bronzeamento fornecesse proteção para exposições solares subsequentes, mas essa proteção corresponde apenas ao FPS 2 ou 3, facilmente suplantável pelo uso de filtros solares.¹⁸²

A Organização Mundial de Saúde alertou sobre os perigos do bronzeamento artificial e advertiu que menores de 18 anos não devem usar tais serviços.¹⁹¹

A educação de pacientes quanto aos fatores de risco, a atenção ao diagnóstico de pequenas lesões pelo autoexame e a participação em campanhas preventivas são fundamentais na prevenção e melhora do prognóstico.

As campanhas de prevenção de câncer de pele têm impacto potencial no diagnóstico precoce e na educação da população. Em 1990, nos EUA, mais de 100.000 pessoas foram examinadas e cerca de 10.000 tumores de pele, detectados. Entretanto, devido ao elevado custo de se examinar a população geral, o seguimento de grupos de risco pode ser estratégia mais otimizada na prevenção.^{8,34}

A Sociedade Brasileira de Dermatologia realiza anualmente, desde 1999, a campanha nacional de prevenção ao câncer de pele, examinando, em um dia, mais de 30.000 pessoas em todo o País, com taxas de detecção de neoplasias cutâneas de até 10%, sendo que o CBC incide entre 6% e 7% das pessoas examinadas. Oportunamente, ocorre intensa divulgação informativa nos veículos de comunicação.¹⁹²

A elevada frequência do CBC e o aumento progressivo de sua incidência o posicionam como uma doença com base ambiental e ocupacional, que exerce evidente impacto na qualidade de vida dos pacientes e gera significativo ônus ao sistema de saúde, principalmente, nos casos de comportamento invasivo e recidivas após o tratamento.^{193,194}

O estudo da sua epidemiologia permite a identificação de elementos comportamentais, fenotípicos e configuração de grupos de risco. Essas informações permitem medidas sanitárias de prevenção primária na população, aperfeiçoam as campanhas de detecção, incentivam a promoção de programas educacionais nas escolas e comunidades, otimizam as ações de saúde pública e saúde do trabalhador, diminuindo, conseqüentemente, morbidade e gastos do sistema de saúde pelo reconhecimento e tratamento precoces das lesões. □

REFERÊNCIAS

- Lear JT, Harvey I, de Berker D, Strange RC, Fryer AA. Basal cell carcinoma. *J R Soc Med.* 1998;91:585-8.
- Maia M, Proenca NG, de Moraes JC. Risk factors for basal cell carcinoma: a case-control study. *Rev Saude Publica.* 1995;29:27-37.
- Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2262-9.
- Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2007;157(Suppl 2):47-51.
- Wetzig T, Maschke J, Kendler M, Simon JC. Treatment of basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 [Epub ahead of print].
- Skelton LA. The effective treatment of basal cell carcinoma. *Br J Nurs.* 2009;18:346; 348-50.
- Abulafia J. Epiteliomas cutâneos: ensayo de clasificaci3n histogen3tica. *An Bras Dermatol.* 1963;38:14-31.
- Gloster HM Jr., Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg.* 1996;22:217-26.
- Kopke LFF, Schmidt SM. Carcinoma basocelular. *An Bras Dermatol.* 2002;77:249-82.
- Rocha FP, Menezes AMB, Almeida Jr. HL, Tomasi E. Marcadores e fatores de risco para queratoses act3nicas e carcinomas basocelulares: um estudo de caso-controlado. *An Bras Dermatol.* 2004;79:441-54.
- Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, Beck B, Michaux C, Achouri Y, et al. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol.* 2010;12:299-305.
- Donovan J. Review of the hair follicle origin hypothesis for basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2009;35:1311-23.
- Betti R, Facchetti M, Menni S, Crosti C. Basal cell carcinoma of the sole. *J Dermatol.* 2005;32:450-3.
- Orsini RC, Catanzariti A, Saltrick K, Mendicino RW, Stokar L. Basal cell carcinoma of the nail unit: a case report. *Foot Ankle Int.* 2001;22:675-8.
- Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res.* 1993;3:395-401.
- Kyrgidis A, Tzellos TG, Vahtsevanos K, Triaridis S. New Concepts for Basal Cell Carcinoma. Demographic, Clinical, Histological Risk Factors, and Biomarkers. A Systematic Review of Evidence Regarding Risk for Tumor Development, Susceptibility for Second Primary and Recurrence. *J Surg Res.* 2010;159:545-56.
- Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1995;131:157-63.
- Kricger A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer--a case-control study. *Int J Cancer.* 1991;48:650-62.
- Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol. B* 2001;63:8-18.
- Han J, Colditz GA, Hunter DJ. Risk factors for skin cancers: a nested case-control study within the Nurses' Health Study. *Int J Epidemiol.* 2006;35:1514-21.
- Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer.* 2006;94:743-51.
- Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol.* 2002;147:41-7.
- Pelucchi C, Di Landro A, Naldi L, La Vecchia C; Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). Risk factors for histological types and anatomic sites of cutaneous basal-cell carcinoma: an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2007;127:935-44.
- Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA, Lear JT. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006;154 Suppl 1:5-7.
- Welsh MM, Karagas MR, Applebaum KM, Spencer SK, Perry AE, Nelson HH. A role for ultraviolet radiation immunosuppression in non-melanoma skin cancer as evidenced by gene-environment interactions. *Carcinogenesis.* 2008;29:1950-4.
- Greiner R. Skin cancer: new markers for better prevention. *Pathobiology.* 2009;76:64-81.
- Mantese SAO, Berbert ALCV, Gomides MDA, Rocha A. Carcinoma basocelular - Análise de 300 casos observados em Uberlândia - MG. *An Bras Dermatol.* 2006;81:136-42.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009. 98 p.
- Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2006;81:549-58.
- Lear W, Dahlke E, Murray CA. Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors. *J Cutan Med Surg.* 2007;11:19-30.
- Geller AC, Annas GD. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2003;19:2-11.
- Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer-the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:89-103.
- Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol.* 2003;149:1200-6.
- Okida F, Pouza CET, Madalosso G, Pouza CET, Scaff A, Romiti N. Estudo da prevalência de casos de câncer da pele e análise da eficácia da proteção solar na prevenção de lesões causadas por radiação ultravioleta em uma amostra da população. *An Bras Dermatol.* 2001;77:403-12.
- Machado Filho CDAS, Fagundes DS, Sender F, Paschoal LHC, Costa MCC, Carazzato SG, et al. Neoplasias malignas cutâneas: estudo epidemiológico. *An Bras Dermatol.* 1996;71:479-84.
- Bulliard JL, Panizzon RG, Levi F. Epidemiology of epithelial skin cancers. *Rev Med Suisse.* 2009;5:882,4-8.
- van Hattem S, Aarts MJ, Louwman WJ, Neumann HA, Coebergh JW, Looman CW, et al. Increase in basal cell carcinoma incidence steepest in individuals with high socioeconomic status: results of a cancer registry study in The Netherlands. *Br J Dermatol.* 2009;161:840-5.
- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002;146 Suppl 61:1-6.
- Souza RJSP, Mattedi AP, Rezende ML, Corrêa MP, Duarte EM. Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele tipo melanoma no Estado de São Paulo - Brasil. *An Bras Dermatol.* 2009;84:237-43.
- Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet.* 2010;375:673-85.
- Hoban PR, Ramachandran S, Strange RC. Environment, phenotype and genetics: risk factors associated with BCC of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2002;2:570-9.
- Faurischou A, Wulf HC. Ecological analysis of the relation between sunbeds and skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:120-5.
- Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, Slattery MJ, Spencer SK, Weinstock MA. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:224-6.
- Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J, Wong C, Griffiths CE, Samarasinghe V, et al. Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:468-73.
- Ramos J, Villa J, Ruiz A, Armstrong R, Matta J. UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:2006-11.
- Efron PA, Chen MK, Glavin FL, Kays DW, Beierle EA. Pediatric basal cell carcinoma: case reports and literature review. *J Pediatr Surg.* 2008;43:2277-80.
- Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol.* 2006;155:401-7.
- Neale RE, Davis M, Pandeya N, Whiteman DC, Green AC. Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:380-6.
- Boyd AS, Shyr Y, King LE Jr. Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:706-9.
- Dinehart SM, Dodge R, Stanley WE, Franks HH, Pollack SV. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery: a comparison of 54 younger patients with 1050 older patients. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18:560-6.
- Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol.* 2003;148:195-202.
- Sahl WJ, Glore S, Garrison P, Oakleaf K, Johnson SD. Basal cell carcinoma and lifestyle characteristics. *Int J Dermatol.* 1995;34:398-402.
- Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer.* 1990;46:356-61.
- Vlajinac HD, Adanja BJ, Lazar ZF, Bogovac AN, Bjekić MD, Marinković JM, et al. Risk factors for basal cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2000;39:611-6.
- Gohara MA. Skin cancer in skins of color. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:441-5.
- Jackson BA. Nonmelanoma skin cancer in persons of color. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28:93-5.
- Feizy V, Toosi S. Relation of basal cell carcinoma to hair dye use. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:532-3.
- Walther U, Kron M, Sander S, Sebastian G, Sander R, Peter RU, et al. Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre case-control study in southern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor. *Br J Dermatol.* 2004;151:170-8.

59. Bariani RL, Nahas FX, Barbosa MV, Farah AB, Ferreira LM. Basal cell carcinoma: an updated epidemiological and therapeutically profile of an urban population. *Acta Cir Bras*. 2006;21:66-73.
60. Letzel S, Drexler H. Occupationally related tumors in tar refinery workers. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:712-20.
61. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol*. 2001;137:1162-8.
62. Lear JT, Tan BB, Smith AG, Bowers W, Jones PW, Heagerty AH, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in the UK: case-control study in 806 patients. *J R Soc Med*. 1997;90:371-4.
63. van Dam RM, Huang Z, Rimm EB, Weinstock MA, Spiegelman D, Colditz GA, et al. Risk factors for basal cell carcinoma of the skin in men: results from the health professionals follow-up study. *Am J Epidemiol*. 1999;150: 459-68.
64. Ruiz Lascano A, Kuznitzky R, Garay I, Ducasse C, Albertini R. Risk factors for basal cell carcinoma. Case-control study in Cordoba. *Medicina (B Aires)*. 2005;65:495-500.
65. Karagas MR, Nelson HH, Zens MS, Linet M, Stukel TA, Spencer S, et al. Squamous cell and basal cell carcinoma of the skin in relation to radiation therapy and potential modification of risk by sun exposure. *Epidemiology*. 2007;18:776-84.
66. Abdulla FR, Feldman SR, Williford PM, Krowchuk D, Kaur M. Tanning and skin cancer. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:501-12.
67. Karagas MR, Stukel TA, Umland V, Tsoukas MM, Mott LA, Sorensen HT, et al. Reported use of photosensitizing medications and basal cell and squamous cell carcinoma of the skin: results of a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2007;127:2901-3.
68. Cabrera HN, Gómez ML. Skin cancer induced by arsenic in the water. *J Cutan Med Surg*. 2003;7:106-11.
69. Ozyazgan I, Kontas O. Previous injuries or scars as risk factors for the development of basal cell carcinoma. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2004;38:11-5.
70. Spiewak R. Pesticides as a cause of occupational skin diseases in farmers. *Ann Agric Environ Med*. 2001;8:1-5.
71. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Chemical exposures other than arsenic are probably not important risk factors for squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and malignant melanoma of the skin. *Br J Dermatol*. 2005;152:194-7.
72. Barthel E. Cancer risk in pesticide exposed agricultural workers. *Arch Geschwulstforsch*. 1981;55:481-8.
73. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Mabuchi K, Linet MS. Risk of basal cell carcinoma in relation to alcohol intake and smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:1540-3.
74. Wojno TH. The association between cigarette smoking and basal cell carcinoma of the eyelids in women. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 1999;15:390-2.
75. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJ, Westendorp RG, et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:231-8.
76. Ansems TM, van der Pols JC, Hughes MC, Ibiebele T, Marks GC, Green AC. Alcohol intake and risk of skin cancer: a prospective study. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62:162-70.
77. Kyrgidis A, Tzellos TG, Vahtsevanos K, Triaridis S. New Concepts for Basal Cell Carcinoma. Demographic, Clinical, Histological Risk Factors, and Biomarkers. A Systematic Review of Evidence Regarding Risk for Tumor Development, Susceptibility for Second Primary and Recurrence. *J Surg Res*. 2010;159:545-56.
78. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Intake of alcohol and alcoholic beverages and the risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:1119-22.
79. McNaughton SA, Marks GC, Green AC. Role of dietary factors in the development of basal cell cancer and squamous cell cancer of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1596-607.
80. McNaughton SA, Marks GC, Gaffney P, Williams G, Green AC. Antioxidants and basal cell carcinoma of the skin: a nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2005;16:609-18.
81. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45:634-41.
82. Asgari MM, Tang J, Epstein EH Jr, Chren MM, Warton EM, Quesenberry CP Jr, et al. Statin use and risk of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:66-72.
83. Asgari MM, Tang J, Warton ME, Chren MM, Quesenberry CP Jr, Bikle D, et al. Association of Prediagnostic Serum Vitamin D Levels with the Development of Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1438-43.
84. Heffernan TP, Kawasumi M, Blasina A, Anderes K, Conney AH, Nghiem P. ATR-Chk1 pathway inhibition promotes apoptosis after UV treatment in primary human keratinocytes: potential basis for the UV protective effects of caffeine. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1805-15.
85. Lu YP, Lou YR, Xie JG, Peng QY, Zhou S, Lin Y, et al. Caffeine and caffeine sodium benzoate have a sunscreen effect, enhance UVB-induced apoptosis, and inhibit UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice. *Carcinogenesis*. 2007;28:199-206.
86. Abel EL, Hendrix SO, McNeely SG, Johnson KC, Rosenberg CA, Mossavar-Rahmani Y, et al. Daily coffee consumption and prevalence of nonmelanoma skin cancer in Caucasian women. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16:446-52.
87. Tran H, Chen K, Shumack S. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2003;149 Suppl 66:50-2.
88. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Williams GM, Neale RE, van der Pols JC, Green AC. Clinical signs of photodamage are associated with basal cell carcinoma multiplicity and site: A 16-year longitudinal study. *Int J Cancer*. 2010;127:2622-9.
89. Mseidi M, Marrekchi S, Abdelmaksoud W, Bouassida S, Meziou TJ, Boudaya S, et al. Epidemio-clinical profile of skin cancer in southern Tunisia. *Tunis Med*. 2007;85:505-8.
90. Lascano AR, Kuznitzky R, Garay I, Ducasse C, Albertini R. Factores de riesgo para carcinoma basocelular. Estudio de casos-controles en Cordoba. *Medicina (B Aires)*. 2005;65:495-500.
91. Sobral Filho JF, Botelho G, Ramalho GL, Farias RL, Oliveira Júnior R. Variáveis epidemiológicas do carcinoma basocelular na Paraíba. *CCS*. 1995;14:38-45.
92. Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, Duru G, Nicoloyannis N, et al. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatology*. 2008;216:194-9.
93. Minelli L. Estudo estatístico do carcinoma basocelular em Londrina, Paraná, Brasil. *An Bras Dermatol*. 1987;62:321-5.
94. Aoyagi S, Nouri K. Difference between pigmented and nonpigmented basal cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*. 2006;32:1375-9.
95. Betti R, Gualandri L, Cerri A, Inselvini E, Crosti C. Clinical features and histologic pattern analysis of pigmented basal cell carcinomas in an Italian population. *J Dermatol*. 1998;25:691-4.
96. McGuire JF, Ge NN, Dyson S. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior. *Am J Otolaryngol*. 2009;30:121-33.
97. Nasser N. Epidemiologia dos carcinomas basocelulares em Blumenau, SC, Brasil, de 1980 a 1999. *An Bras Dermatol*. 2005;80:363-8.
98. Bandeira AM, Silva VB, Silva JF, Mazza E. Carcinoma basocelular: estudo clínico e anatopatológico de 704 tumores. *An Bras Dermatol*. 2003;78:23-34.
99. Rippey JJ. Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology*. 1998;32:393-8.
100. Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol*. 1995;34:174-6.
101. Gon AS. Fatores de risco para o carcinoma basocelular: estudo de casos e controles. In: Curso de Pós-graduação em medicina e ciências da saúde da Universidade Estadual de Londrina., Vol. PhD. Londrina-PR: Universidade Estadual de Londrina - UEL. 2008; 76.
102. Tarallo M, Cigna E, Frati R, Delfino S, Innocenzi D, Fama U, et al. Metatypical basal cell carcinoma: a clinical review. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27:65.
103. Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Basal cell carcinoma with mixed histology: a possible pathogenesis for recurrent skin cancer. *Dermatol Surg*. 2006;32:542-51.
104. Betti R, Bruscajin C, Inselvini E, Crosti C. Basal cell carcinomas of covered and unusual sites of the body. *Int J Dermatol*. 1997;36:503-5.
105. Avci O, Pabuççuoğlu U, Koçdor MA, Unlü M, Akin C, Soyol C, et al. Basal cell carcinoma of the nipple - an unusual location in a male patient. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6:130-2.
106. Borden Gómez MT, Sánchez Estella J, Cardeñosa Alvarez E, Santos Durán JC, Román Curto C. Basocellular cancer of the vulva: a rare location for one of the most frequent types of skin cancer. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:415-6.
107. Sarfati B, Lazar CC, Goubin I, Zwilling N, Lorenceau B. Basal-cell carcinoma of fingers: A rare location not to be ignored. *Ann Chir Plast Esthet*. 2010;55:74-7.
108. Benamar L, Azzouzi S, Janati K, Benchikhi H, Lakhdar H. Axillary basal cell carcinoma: a rare localization. *Ann Dermatol Venerol*. 2005;132:191.
109. Redondo Martínez E, López AR, Cruz Benavides F, Camacho Galán R. Basal cell carcinoma of the scrotum. A rare localization linked to a bad prognosis. *Arch Esp Urol*. 2000;53:642-4.
110. Pagliani G, Costa P, Papaleo M. Skin tumors. Localization of basal cell carcinoma in 162 patients. *Minerva Chir*. 1995;50:557-61.
111. Montagiani L, Aubert P, Vergeau B, Rivière P, Gaudry P, Dufau JP, et al. Perianal basal cell carcinoma. *Presse Med*. 2004;33:389-90.
112. Lear JT, Smith AG, Strange RC, Fryer AA. Patients with truncal basal cell carcinoma represent a high-risk group. *Arch Dermatol*. 1998;134:373.
113. Golcman B, Friedhofer H, Rivitti EA, Anger M, Souza LC, Golcman R. Carcinomas basocelular e espinocelular da pele: estudo de sua incidência, tempo de evolução e seguimento pós-operatório em 955 pacientes, por um período de 6 anos. *An Bras Dermatol*. 1978;53:373-83.
114. van Zuuren EJ, Bastiaens MT, Posma AN, Bouwes Bavinck JN. Basal cell carcinoma on the dorsum of the hand: report of 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2000;14:307-10.
115. Oro AE, Higgins KM, Hu Z, Bonifas JM, Epstein EH Jr, Scott MP. Basal cell carcinomas in mice overexpressing sonic hedgehog. *Science*. 1997;276:817-21.

116. Cobourne MT, Xavier GM, Depew M, Hagan L, Sealby J, Webster Z, et al. Sonic hedgehog signalling inhibits palatogenesis and arrests tooth development in a mouse model of the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dev Biol*. 2009;331:38-49.
117. Martinez MAR, Francisco G, Cabral LS, Ruiz IRG, Festa Neto C. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. *An Bras Dermatol*. 2006;81:405-19.
118. Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN, Goldstein AM, Rafnar T, Sigurgeirsson B, et al. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2008;40:886-91.
119. Han J, Kraft P, Colditz GA, Wong J, Hunter DJ. Melanocortin 1 receptor variants and skin cancer risk. *Int J Cancer*. 2006;119:1976-84.
120. Stacey SN, Sulem P, Masson G, Gudjonsson SA, Thorleifsson G, Jakobsdottir M, et al. New common variants affecting susceptibility to basal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2009;41:909-14.
121. Welsh MM, Applebaum KM, Spencer SK, Perry AE, Karagas MR, Nelson HH. CTLA4 variants, UV-induced tolerance, and risk of non-melanoma skin cancer. *Cancer Res*. 2009;69:6158-63.
122. Scherer D, Bermejo JL, Rudnai P, Gurzau E, Koppova K, Hemminki K, et al. MC1R variants associated susceptibility to basal cell carcinoma of skin: interaction with host factors and XRCC3 polymorphism. *Int J Cancer*. 2008;122:1787-93.
123. Lear JT, Smith AG, Bowers B, Heagerty AH, Jones PW, Gilford J, et al. Truncal tumor site is associated with high risk of multiple basal cell carcinoma and is influenced by glutathione S-transferase, GSTT1, and cytochrome P450, CYP1A1 genotypes, and their interaction. *J Invest Dermatol*. 1997;108:519-22.
124. Nangia R, Sait SN, Block AW, Zhang PJ. Trisomy 6 in basal cell carcinomas correlates with metastatic potential: a dual color fluorescence in situ hybridization study on paraffin sections. *Cancer*. 2001;91:1927-32.
125. Stacey SN, Gudbjartsson DF, Sulem P, Bergthorsson JT, Kumar R, Thorleifsson G, et al. Common variants on 1p36 and 1q42 are associated with cutaneous basal cell carcinoma but not with melanoma or pigmentation traits. *Nat Genet*. 2008;40:1313-8.
126. Mendes RA, Carvalho JF, Waal I. An overview on the expression of cyclooxygenase-2 in tumors of the head and neck. *Oral Oncol* 2009;45:e124-8.
127. Tang JY, Aszterbaum M, Athar M, Barsanti F, Cappola C, Estevez N, et al. Basal cell carcinoma chemoprevention with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in genetically predisposed PTCH1 +/- humans and mice. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2010;3:25-34.
128. Grau MV, Baron JA, Langholz B, Karagas M, Greenberg ER, Stukel TA, et al. Effect of NSAIDs on the recurrence of nonmelanoma skin cancer. *Int J Cancer*. 2006;119:682-6.
129. Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D, Proby CM, Leigh IM, Neumann C, et al. Human papillomavirus infections in nonmelanoma skin cancers from renal transplant recipients and nonimmunosuppressed patients. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:802-11.
130. Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, Waterboer T, Stukel TA, Andrew A, et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:389-95.
131. Acoella A, Sacco R, Bertolai R, Sacco N. Genetic and clinicopathologic aspects of Gorlin-Goltz syndrome (NBCCS): presentation of two case reports and literature review. *Minerva Stomatol*. 2009;58:43-53.
132. Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:32.
133. Kidd A, Carson L, Gregory DW, de Silva D, Holmes J, Dean JC, et al. A Scottish family with Bazex-Dupre-Christol syndrome: follicular atrophoderma, congenital hypotrichosis, and basal cell carcinoma. *J Med Genet*. 1996;33:493-7.
134. Torrelo A, Sprecher E, Mediero IG, Bergman R, Zambrano A. What syndrome is this? Bazex-Dupre-Christol syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2006;23:286-90.
135. Jih MH. Linear unilateral basal-cell nevus syndrome with comedones. *Dermatol Online J*. 2002;8:12.
136. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Linear basal cell nevus. *South Med J*. 2005;98:124-5; author reply 5.
137. Asuquo ME, Ngim O, Ebughe G, Basse EE. Skin cancers amongst four Nigerian albinos. *Int J Dermatol*. 2009;48:636-8.
138. van Steensel MA, Jaspers NG, Steijlen PM. A case of Rombo syndrome. *Br J Dermatol*. 2001;144:1215-8.
139. Ashinoff R, Jacobson M, Belsito DV. Rombo syndrome: a second case report and review. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:1011-4.
140. Abid K, El Mezni F, Kamoun MR, Fazaa B, Zermani R, Hadouchi C, et al. Xeroderma pigmentosum skin: an immune privilege site for tumor development. *J Cutan Pathol* 2010;37:452-9.
141. Malhotra AK, Gupta S, Khaitan BK, Verma KK. Multiple basal cell carcinomas in xeroderma pigmentosum treated with imiquimod 5% cream. *Pediatr Dermatol*. 2008;25: 488-91.
142. Magnaldo T, Sarasin A. Xeroderma pigmentosum: from symptoms and genetics to gene-based skin therapy. *Cells Tissues Organs*. 2004;177:189-98.
143. Eisen DB, Michael DJ. Sebaceous lesions and their associated syndromes: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:549-60.
144. Altaykan A, Ersoy-Evans S, Erkin G, Ozkaya O. Basal cell carcinoma arising in nevus sebaceous during childhood. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:616-9.
145. Weinstein A, Nouri K, Bassiri-Tehrani S, Flores F, Jimenez G. Muir-Torre syndrome: a case of this uncommon entity. *Int J Dermatol*. 2006;45:311-3.
146. Scheper MA, Nikitakis NG, Sarlani E, Sauk JJ, Meiller TF. Cowden syndrome: report of a case with immunohistochemical analysis and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101:625-31.
147. Kazakov DV, Zelger B, Rütten A, Vazmitel M, Spagnolo DV, Kacerovska D, et al. Morphologic diversity of malignant neoplasms arising in preexisting spiradenoma, cylindroma, and spiradenocylindroma based on the study of 24 cases, sporadic or occurring in the setting of Brooke-Spiegler syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:705-19.
148. Szepletowski JC, Wasik F, Szybejko-Machaj G, Bieniek A, Schwartz RA. Brooke-Spiegler syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:346-9.
149. Salhi A, Bornholdt D, Oeffner F, Malik S, Heid E, Happle R, et al. Multiple familial trichoepithelioma caused by mutations in the cylindromatosis tumor suppressor gene. *Cancer Res*. 2004;64:5113-7.
150. Pincus LB, McCalmont TH, Neuhaus IM, Kasper R, Oh DH. Basal cell carcinomas arising within multiple trichoepitheliomas. *J Cutan Pathol*. 2008;35Suppl1:59-64.
151. Toyoda M, Morohashi M. Infundibulocystic basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol*. 1998;8:51-3.
152. Kirkup ME, De Berker DA. Clinical measurement of dimensions of basal cell carcinoma: effect of waiting for elective surgery. *Br J Dermatol*. 1999;141: 876-9.
153. Rieger KE, Linos E, Egbert BM, Swetter SM. Recurrence rates associated with incompletely excised low-risk nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Pathol* 2009 [Epub ahead of print].
154. Bogelund FS, Philippsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:330-4.
155. Nagore E, Grau C, Molinero J, Fortea JM. Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:167-70.
156. Goh BK, Ang P, Wu YJ, Goh CL. Characteristics of basal cell carcinoma amongst Asians in Singapore and a comparison between completely and incompletely excised tumors. *Int J Dermatol*. 2006;45:561-4.
157. Robinson JK, Fisher SG. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Arch Dermatol*. 2000;136:1318-24.
158. Martin RC 2nd, Edwards MJ, Cawte TG, Sewell CL, McMasters KM. Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence. *Cancer*. 2000;88:1365-9.
159. Bumpous JM, Padhya TA, Barnett SN. Basal cell carcinoma of the head and neck: identification of predictors of recurrence. *Ear Nose Throat J*. 2000;79:200-2, 4.
160. Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Do basal cell carcinomas recur after complete conventional surgical excision? *Br J Plast Surg*. 2005;58:795-805.
161. Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Basal cell carcinoma histological clearance margins: an analysis of 1539 conventionally excised tumours. Wider still and deeper? *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007;60:41-7.
162. Staub G, Revol M, May P, Bayol JC, Verola O, Servant JM. Excision skin margin and recurrence rate of skin cancer: a prospective study of 844 cases. *Ann Chir Plast Esthet*. 2008;53:389-98.
163. Farhi D, Dupin N, Palangié A, Carlotti A, Avril MF. Incomplete excision of basal cell carcinoma: rate and associated factors among 362 consecutive cases. *Dermatol Surg*. 2007;33:1207-14.
164. Rodriguez-Vigil T, Vazquez-Lopez F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:91-5.
165. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:1164-72.
166. Wadhwa A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J*. 2006;12: 7.
167. Autier P. Sunscreen abuse for intentional sun exposure. *Br J Dermatol*. 2009;161Suppl 3: 40-5.
168. van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2546-8.
169. Vainio H, Bianchini F. Cancer-preventive effects of sunscreens are uncertain. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26:529-31.
170. King SC, Chen S. Analyzing the cost of preventing nonmelanoma skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2745-6.
171. Schalka S, dos Reis VM, Cuce LC. The influence of the amount of sunscreen

- applied and its sun protection factor (SPF): evaluation of two sunscreens including the same ingredients at different concentrations. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009;25:175-80.
172. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:S129-32.
 173. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161 Suppl 3:78-84.
 174. Vainio H, Miller AB, Bianchini F. An international evaluation of the cancer-preventive potential of sunscreens. *Int J Cancer*. 2000;88:838-42.
 175. Gordon LG, Scuffham PA, van der Pols JC, McBride P, Williams GM, Green AC. Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2766-71.
 176. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster A, Delitt J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD005414.
 177. Kopera D, Cerroni L, Fink-Puches R, Kerl H. Different treatment modalities for the management of a patient with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:937-9.
 178. Campbell RM, DiGiovanna JJ. Skin cancer chemoprevention with systemic retinoids: an adjunct in the management of selected high-risk patients. *Dermatol Ther*. 2006;19:306-14.
 179. Goldberg LH, Hsu SH, Alcalay J. Effectiveness of isotretinoin in preventing the appearance of basal cell carcinomas in basal cell nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:144-5.
 180. Cristofolini M, Zumiani G, Scappini P, Pisciolli F. Aromatic retinoid in the chemoprevention of the progression of nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *J Dermatol Surg Oncol*. 1984;10:778-81.
 181. Gerber B, Mathys P, Moser M, Bressoud D, Braun-Fahrlander C. Ultraviolet emission spectra of sunbeds. *Photochem Photobiol*. 2002;76:664-8.
 182. Junkins-Hopkins JM. Tanning and skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:854-6.
 183. Robinson JK, Kim J, Rosenbaum S, Ortiz S. Indoor tanning knowledge, attitudes, and behavior among young adults from 1988-2007. *Arch Dermatol*. 2008;144:484-8.
 184. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 2007;120:1116-22.
 185. Bajdik CD, Gallagher RP, Astrakianakis G, Hill GB, Fincham S, McLean DI. Non-solar ultraviolet radiation and the risk of basal and squamous cell skin cancer. *Br J Cancer*. 1996;73:1612-4.
 186. Boyd AS, Shyr Y, King LE Jr. Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:706-9.
 187. Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. A case-control study in the Montreal region. *Cancer*. 1985;55:907-11.
 188. Schulman JM, Fisher DE. Indoor ultraviolet tanning and skin cancer: health risks and opportunities. *Curr Opin Oncol*. 2009;21:144-9.
 189. Westerdahl J, Ingvar C, Måsbäck A, Jonsson N, Olsson H. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer*. 2000;82:1593-9.
 190. Ting W, Schultz K, Cac NN, Peterson M, Walling HW. Tanning bed exposure increases the risk of malignant melanoma. *Int J Dermatol*. 2007;46:1253-7.
 191. WHO. Artificial tanning sunbeds - risks and guidance. 1st ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
 192. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Análise de dados das campanhas de prevenção ao câncer da pele promovidas pela Sociedade Brasileira de Dermatologia de 1999 a 2005. *An Bras Dermatol*. 2006;81: 533-9.
 193. Lear W, Mittmann N, Barnes E, Breen D, Murray C. Cost comparisons of managing complex facial basal cell carcinoma: Canadian study. *J Cutan Med Surg*. 2008;12:82-7.
 194. Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M, Smith TL, Burzynski M, Nattinger AB. Skin cancer and quality of life: assessment with the Dermatology Life Quality Index. *Dermatol Surg*. 2004;30:525-9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Hélio Amante Miot
 Departamento de Dermatologia – SN
 Campus Universitário
 18618-000 Botucatu – SP
 Tel.: (14) 9671-5656
 E-mail: beliomiot@fmb.unesp.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Miot HA, Chinem VP. Epidemiologia do carcinoma basocelular. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):292-305.