



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LUCIANA TAKATA PONTES

Cirurgia micrográfica de Mohs em um serviço universitário:
estudo retrospectivo de cinco anos.

CAMPINAS

2016

LUCIANA TAKATA PONTES

Cirurgia micrográfica de Mohs em um serviço universitário:
estudo retrospectivo de cinco anos.

*Mohs micrographic surgery in an university hospital: a five-year
retrospective study.*

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Mestre em Ciências na Área de Concentração
em Clínica Médica.

ORIENTADOR: APARECIDA MACHADO MORAES

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO LUCIANA TAKATA PONTES, E ORIENTADO PELO
PROF. DR. APARECIDA MACHADO MORAES

CAMPINAS

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Pontes, Luciana Takata, 1980-

P777c Cirurgia micrográfica de Mohs em um serviço universitário : estudo retrospectivo de 5 anos / Luciana Takata Pontes. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Aparecida Machado Moraes.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Carcinoma basocelular. 2. Cirurgia de Mohs. 3. Neoplasias cutâneas. I.

Moraes, Aparecida Machado. II. Universidade Estadual de Campinas.

Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Mohs micrographic surgery in an university hospital : 5 year retrospective study

Palavras-chave em inglês:

Carcinoma, Basal cell

Mohs surgery

Skin neoplasms

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Clínica Médica

Banca examinadora:

Aparecida Machado Moraes [Orientador]

Andrea Fernandes Eloy da Costa Franca

Hamilton Ometto Stolf

Data de defesa: 22-11-2016

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE LUCIANA TAKATA PONTES

LUCIANA TAKATA PONTES

ORIENTADOR: PROF. DR. APARECIDA MACHADO MORAES

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. APARECIDA MACHADO MORAES**
- 2. PROF. DR. ANDREA FERNANDES ELOY DA COSTA FRANCA**
- 3. PROF. DR. HAMILTON OMETTO STOLF**

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora
encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: DATA DA DEFESA 22/11/2016

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra Aparecida Machado Moraes por toda a dedicação, amor e amizade. Me ensina a cada dia não apenas dermatologia ou cirurgia, mas a ser uma melhor profissional e pessoa. Espero um dia poder ser para alguém aquilo que tem sido para mim. Uma grande mestre, uma segunda mãe e grande amiga.

Ao meu pai Sergio Cunha Pontes Jr, pelos sábios conselhos e pelo exemplo de médico e professor exemplar. Não conheço um de seus ex residentes que não o elogie com muita admiração e carinho. A sua dedicação e amor ao que estuda me inspiram a cada dia.

A Ana Lucia Takata Pontes, minha querida irmã e melhor amiga.

Ao meu noivo Filipe Miranda de Arruda, pela alegria, carinho, cuidado e refúgio. Por me trazer um novo sentido à vida.

Ao Dr Arash K. Asadi, grande mestre e amigo, que me ensinou com tanta dedicação e carinho. Não existem palavras para agradecer tudo o que fez por mim.

Aos patologistas Dra Maria Leticia Cintra e Rafael Stelini, pela inestimável contribuição a esse trabalho. Pela paciência, dedicação e carinho a toda nossa equipe.

Aos Profs Doutores Paulo Eduardo N. F. Velho e Renata Magalhães, por todo o apoio e contribuição na realização do trabalho.

A todos os funcionários do departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Unicamp, especialmente ao biomédico Luis Felipe Billis, pela contribuição técnica na realização das lindas lâminas de congelação.

RESUMO

Pontes LT. Cirurgia micrográfica de Mohs em um serviço universitário: estudo retrospectivo de cinco anos [tese]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas; 2016.

Introdução: A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) é um procedimento cirúrgico utilizado para o tratamento de neoplasias cutâneas. Na CMM as margens tumorais são histologicamente mapeadas no intra operatório, poupando-se o máximo pele sadia. Dessa forma há maior preservação de tecido e controle de margens se comparada com os outros procedimentos cirúrgicos. Uma das medidas objetivas utilizada na CMM é o número de estágios cirúrgicos necessários para que todo o tumor seja retirado. Acredita-se que esse número esteja relacionado a diversos fatores, como por exemplo, o tipo histológico da lesão. O objetivo do presente estudo é compreender melhor as características dos pacientes submetidos à CMM e determinar se a histologia do tumor pode estar relacionada com maior número de estágios e complicações pós operatórias.

Metodologia: Foi realizada a avaliação dos prontuários dos pacientes submetidos à Cirurgia micrográfica de Mohs pela equipe da Disciplina de Dermatologia da FCM HC UNICAMP, de outubro de 2008 até novembro de 2013. Os pacientes que não possuíam os dados necessários para o estudo em seus prontuários foram excluídos. Um total de 139 pacientes (n= 139) foram incluídos e foram coletados dados epidemiológicos como sexo e idade, dados sobre as características clínicas e histopatológicas do tumor como localização anatômica, tipo e subtipo histológico do tumor e dados relacionados à cirurgia, como número de estágios cirúrgicos e complicações pós-operatórias.

Resultados: As tabelas de contingência foram utilizadas para cruzar o número de estágios cirúrgicos com os diferentes diagnósticos histológicos. Na análise verificou-se que pacientes com diagnóstico de carcinoma basocelular (CBC) superficial apresentavam 9.026 vezes mais chance de um maior número de estágios. Ao se relacionar as complicações com diagnóstico histológico e

idade, notou-se que pacientes com diagnóstico de CBC superficial apresentavam 6.5 vezes mais chances de complicações pós operatórias.

Conclusões: Foi observado nesse estudo que o CBC superficial era o subtipo histológico que se relacionava com maior número de estágios.

Acredita-se que a principal razão para esse achado seria a dificuldade de se delimitar clinicamente a lesão antes de sua retirada cirúrgica, provavelmente pelo fato de se propagar de forma multifocal com presença de “skip areas”. A relação observada entre o CBC superficial e as complicações ocorreu provavelmente pela necessidade de maior número de estágios, levando a um maior tempo cirúrgico, aumentando a probabilidade de sangramento e necrose. Acredita-se que mais estudos são necessários para que se otimize tratamento desse subtipo tumoral, diminuindo a morbidade por ele causada.

Descritores: Carcinoma Basocelular; Cirurgia Micrográfica de Mohs; Neoplasia cutânea.

ABSTRACT

Pontes LT. Mohs micrographic surgery in an university hospital: five-year retrospective study [thesis]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Univesidade Estadual de Campinas; 2016.

Introduction: Mohs Micrographic Surgery (MMS) is a specialized surgical procedure that is used for the treatment of skin cancer. This technique histologically maps the margins of the tumor infiltration into tissue, while sparing healthy tissue, allowing greater tissue conservation and margin control compared with other surgical procedures. One of the objective measures of a MMS case is the number of stages required for tumor clearance. This number is believed to be related to numerous factors, including anatomic site of the tumor. As with any surgical procedure, there are risks for post-operative complications. The purpose of the study was to better understand the profile of the patients submitted to the procedure and how the histology might be related to the number of stages and to the complications.

Methods: Records of the patients submitted to Mohs Micrographic Surgery from October of 2008 to November of 2013 at the Dermatology Division of the Hospital of the Campinas University were assessed. Patients that did not present all the information necessary for the study at their records were excluded. A total of 139 patients' records were evaluated. The variables included were: gender, age, anatomic location, histology, number of stages and complications.

Results: Contingency tables were used to compare the number of stages with the histologic diagnosis. The analysis showed those patients with superficial basal cell carcinoma (BCC) were 9.03 times more likely of having more than one stage. Comparison between complication and histologic diagnosis showed that patients with superficial basal cell carcinoma were 6.5 times more likely to complications.

Conclusion: In our study we found the superficial BCC as the tumor subtype that required a higher number of stages. We believe that the main reason for that is the difficulty of clinical delimitation, probably by the fact that it tends to spread widely with "skip areas". The correlation between the superficial BCC and complications was probably because of the higher number of stages, making the surgery longer, more prone to bleeding and consequently to necrosis.

Further research in this subtype of basal cell carcinoma is needed to optimize treatment and decrease morbidity.

Descriptors: Basal Cell Carcinoma; Mohs surgery; Skin neoplasms.

LISTA DE ABREVIATURAS

BCC	basal cell carcinoma
CBC	carcinoma basocelular
CEC	carcinoma espinocelular
CMM	cirurgia micrográfica de MOHS
cm	centímetros
DFSP	dermatofibrossarcoma protuberante
IPN	invasão perineural
mm	milímetros

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA	13
3. OBJETIVOS	23
4. MATERIAIS E MÉTODOS	23
5. RESULTADOS	25
6. DISCUSSÃO	30
7. CONCLUSÕES	36
8. REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) é um procedimento cirúrgico utilizado para o tratamento de neoplasias cutâneas.

Geralmente é utilizada nos casos de pacientes que apresentam tumores grandes (maiores de dois centímetros), de tipo histológico agressivo, por exemplo, carcinomas basocelulares (CBC) dos tipos esclerodermiforme, esclerosante ou micronodular e carcinoma espinocelular (CEC) pouco diferenciado, tumores com invasão perineural (IPN), neoplasias recidivantes ou excisadas de forma incompleta, localização na área centro facial denominada H da face ou lesões com margens mal definidas^{1,2}.

Na CMM as margens tumorais são histologicamente mapeadas no intra-operatório, poupando-se o máximo de pele sadia. Dessa forma há maior preservação de tecido e controle de margens se comparada com os outros procedimentos cirúrgicos².

Após a retirada da lesão, há um mapeamento da área tumoral e das margens laterais e profundas da peça. Esse material é enviado para o processo de congelação no criostato seguido de corte histológico e coloração das lâminas. Se células neoplásicas são detectadas durante a avaliação microscópica, é realizada uma nova ampliação da área cirúrgica, exatamente no local onde há remanescentes tumorais. Esse processo termina apenas quando não há mais evidências de células suspeitas nas avaliações das lâminas de congelação.

Uma das medidas objetivas utilizadas na CMM é o número de estágios cirúrgicos necessários para que todo o tumor seja retirado³. Acredita-se que esse número esteja relacionado a diversos fatores, como por exemplo, o local anatômico da lesão. Tumores localizados em áreas cosméticas de maior importância como na ponta nasal e pálpebras estão relacionados com maior número de estágios. O tipo histológico também é classicamente considerado um fator de risco. Por exemplo, o CBC esclerodermiforme geralmente infiltra uma área da derme maior do que se pode detectar clinicamente no exame dermatológico, dificultando sua retirada em apenas um estágio de CMM⁴⁻⁶. Acredita-se que o tamanho do tumor, por si só, não predispõe ao maior número

de estágios e que há maior facilidade na retirada completa com um ou poucos estágios de lesões bem delimitadas clinicamente⁴.

Como em qualquer procedimento cirúrgico, existe risco de complicações pós-operatórias, sendo, na maioria das vezes, descritos o sangramento¹. Outras complicações descritas incluem infecção, perda do retalho ou enxerto, cicatrizes inestéticas e dificuldade de cicatrização⁵.

O objetivo do presente estudo é estudar os pacientes e os tumores cutâneos submetidos à CMM segundo dados clínico-epidemiológicos, com enfoque nos tumores cutâneos não melanoma.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Tumores cutâneos não melanoma

A incidência dos tumores de pele não melanoma, particularmente do CBC e CEC, têm aumentado drasticamente nos últimos anos. Estima-se que nas últimas três décadas, a incidência do CBC aumentou de 20 a 80%¹. Com relação aos CEC, sua frequência aumentou entre 50 a 200% nos últimos 10 a 30 anos⁷. Acredita-se que o envelhecimento da população e mudanças nos hábitos de vida como viagens, bronzamentos e atividades externas estão entre as principais causas desse aumento da incidência. Relata-se como outra causa provável a diminuição gradativa da camada de ozônio⁸.

O CBC é um tumor epitelial que consiste em ninhos e grupamentos de células basalóides. Sua forma clínica mais comum é de uma pápula perlácea com telangectasias e, às vezes, com ulceração, conhecida como CBC nodular. Quando se apresenta como uma placa eritematosa, levemente descamativa, podendo ter uma borda papulosa, é chamada de forma superficial. O CBC esclerosante tem um aspecto cicatricial. Além disso, o CBC pode ser pigmentado, fazendo diagnóstico diferencial com queratose seborreica ou até com melanoma. O CBC é a neoplasia mais comum na população branca de todo

o mundo¹. Caracteriza-se por crescimento lento, raramente evoluindo com metástases. Os principais fatores de risco para seu aparecimento incluem a exposição cumulativa do indivíduo à radiação ultravioleta, fototipo baixo (Fitzpatrick I a III), uso de câmaras de bronzamento artificial, tabagismo e número de episódios de queimaduras com formação de bolhas durante a vida⁹. Outra causa de aumento do risco para tumores de pele não melanoma, inclusive para o CBC, é o estado de imunossupressão¹⁰.

Apesar de raramente metastatizar, esse tipo de neoplasia pode evoluir com grande destruição tecidual, levando a alterações funcionais e estéticas, além do risco de complicações graves como sangramento e acometimento do sistema nervoso central¹.

Descrevem-se alguns subtipos histológicos de CBC. O CBC nodular (incidência de 45-60%) é o mais comum seguido pelo CBC superficial (incidência de 15 a 35%)¹¹. Os mais agressivos e menos frequentes são: o tipo esclerosante (10-20%), esclerodermiforme (aproximadamente 9%), micronodular (15%) e as formas mistas¹¹. Apesar do CBC superficial ser considerado um subtipo não agressivo, ele se apresenta clinicamente com bordas mal delimitadas e se caracteriza histologicamente por blocos tumorais intercalados com epiderme normal, em um padrão multifocal, dificultando seu tratamento^{12,13}.

O CEC é o segundo tipo mais comum de câncer de pele, formado por uma proliferação maligna de queratinócitos e risco de metástases. Ocorre em pacientes que tiveram exposição à radiação ultravioleta, queimaduras na infância, exposição à radiação ionizante, com pele clara, em pacientes com genodermatoses, infecção por cepas oncogênicas do papiloma vírus humano, imunossupressão, exposição a agentes químicos e lesões cutâneas crônicas como a úlcera de Marjolin¹⁴. Sua incidência é de 100 a 150 casos em cada 100 mil habitantes, sendo dez vezes mais incidente nos indivíduos com mais de 75 anos de idade e causa cerca de 2500 mortes por ano nos Estados Unidos¹⁴. Estudos mostram que o maior risco de metástase e recidiva está associado com diâmetro das lesões maior que dois centímetros, profundidade maior que quatro milímetros, acometimento tumoral de ossos, musculatura ou nervos, localização nas orelhas ou lábios, tumor originário de cicatriz prévia, tumores pouco diferenciados, imunossupressão e ausência ou pouco infiltrado inflamatório¹⁵.

Também foi observado que os casos de CEC tratados com CMM apresentavam menores taxas de recidiva¹⁵.

Existem outros tumores cutâneos pouco frequentes, porém de grande importância devido às altas taxas de recidiva e difícil tratamento. Dentre eles pode-se citar o dermatofibrossarcoma protuberante (DFSP), de origem fibrohistiocítica, o carcinoma microcístico anexial (CMA), de origem epitelial e o carcinoma de células de Merkel, de origem neuroendócrina.

O DFSP é um tumor maligno de crescimento lento, geralmente confinado ao subcutâneo, mas podendo atingir musculatura, periósteo e osso. Apresenta-se com extensão subclínica imprevisível, sendo seu crescimento através de projeções assimétricas, lembrando tentáculos. Histologicamente há uma infiltração difusa de células fusiformes roliças e monomórficas, com padrão estoriforme¹⁶.

O CMA é uma neoplasia maligna rara e agressiva originária das glândulas sudoríparas. Clinicamente se apresenta como um nódulo na região da cabeça e pescoço. Histologicamente, apresenta-se com diferenciação tanto pilar como de glândulas sudoríparas, com um estroma denso ao redor dos blocos tumorais. Geralmente estende-se além das margens clínicas com infiltração da derme, subcutâneo e podendo evoluir com invasão perineural¹⁷.

O carcinoma de células de Merkel é um tumor cutâneo neuroendócrino raro e agressivo, também chamado de carcinoma indiferenciado de pequenas células cutâneo. Apresenta altas taxas de metástases e a taxa de mortalidade é de 50% em cinco anos¹⁸. Clinicamente se manifesta como um nódulo solitário assintomático róseo-eritematoso ou azulado de crescimento rápido. Histologicamente, há presença de células relativamente pequenas, basofílicas, com citoplasma escasso e núcleo arredondado ou irregular, arranjadas em nódulos sólidos ou trabécular¹⁸.

2.2 Tratamentos dos tumores cutâneos não melanoma

Há diversos tipos de tratamentos aceitos para os tumores de pele não melanoma. Na escolha da terapia, vários fatores devem ser considerados, como a localização do tumor, tamanho, tipo histológico, história de tratamentos prévios, idade e estado de saúde do paciente. Além disso, deve-se também avaliar o risco de complicações, custo e taxas de recidiva do tratamento proposto¹⁹.

O principal objetivo do tratamento é a cura. As menores taxas de recidiva são importantes pois estas, quando ocorrem, são mais difíceis de serem tratadas¹⁹. Deve-se também levar em consideração o máximo de preservação de tecido bom, função e melhor resultado cosmético possível¹¹.

2.2a Modalidades de tratamentos não cirúrgicos

Os tratamentos podem ser cirúrgicos ou não. Dentre as modalidades não cirúrgicas pode-se incluir o uso de medicações tópicas como o 5-fluorouracil e imiquimod, a terapia fotodinâmica e a radioterapia.

O 5-fluorouracil é um agente químico de uso tópico que inibe a síntese de DNA, diminuindo a proliferação celular e acarretando a necrose tumoral. Geralmente utilizado para queratoses actínicas e CEC superficial. A sua principal vantagem é a fácil aplicação pelo paciente, porém é efetivo apenas para neoplasias superficiais, além de gerar uma irritação cutânea significativa durante seu uso¹.

O imiquimod é um modulador da resposta imune, também de uso tópico. Acredita-se que age ativando macrófagos e outras células inflamatórias, induzindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias²⁰. Utilizado principalmente no tratamento do CBC superficial, também é um tipo de tratamento de fácil aplicação. Pode acarretar em reação cutânea local e faltam estudos que demonstrem as taxas de recidivas tumorais a longo prazo¹.

A terapia fotodinâmica consiste no uso terapêutico de reações

fotoquímicas. Aplica-se, na área afetada, uma droga fotossensibilizante como o ácido aminolevulínico (ALA) ou ácido metilaminolevulínico (MAL), produzindo precursores fotossensíveis do heme. As células nas quais há acúmulo desse precursor, ao serem expostas ao oxigênio e a uma fonte específica de luz, são destruídas por uma reação citotóxica via radicais livres^{1,19}. É um tratamento indicado principalmente para queratose actínica, CBC superficial e CEC não invasivo. Apesar de não ser um tratamento cirúrgico, é um recurso que provoca dor e tem alto custo.

A radioterapia vem sendo muito utilizada como alternativa ao tratamento cirúrgico, principalmente nos pacientes idosos, com tumores grandes ou de difícil localização. Pode ser útil também como adjuvante ao tratamento de neoplasias com acometimento perineural ou com margens positivas após retirada cirúrgica. A dose total e o regime de tratamento depende de diversos fatores como localização, tamanho, tipo e profundidade tumoral. A radioterapia não é geralmente recomendada para pacientes mais jovens, pelo risco de cicatriz inestética e chance de aparecimento de novas neoplasias cutâneas na área irradiada após 10 a 20 anos²¹.

2.2b Modalidades de tratamentos cirúrgicos

As modalidades de tratamentos cirúrgicos incluem a eletrocoagulação com curetagem, criocirurgia, cirurgia convencional e a CMM.

A curetagem seguida de eletrocoagulação é rotineiramente utilizada pelos dermatologistas no tratamento dos tumores de pele. Existem várias maneiras de se realizar esse procedimento, não havendo um método padrão. O princípio básico consiste em curetar a superfície da lesão, sendo o tecido tumoral facilmente separado da derme normal. Logo em seguida, utiliza-se um eletrocautério, coagulando-se o leito da ferida com o contato direto do eletrodo no local¹⁹. Há coagulação das proteínas e destruição celular. Esse ciclo é então repetido de duas a três vezes e a ferida é deixada para cicatrização por segunda intenção, sendo o resultado estético final variável¹.

No artigo de *Rowe et al (1989)*, foram revisados todos os estudos que relatavam as taxas de recidivas do CBC após diferentes tratamentos. Foi demonstrado que a taxa de recidiva dos tumores primários tratados com curetagem seguida de eletrocoagulação foi de 7,7% ⁶. Nos casos com diagnóstico de CBC recidivante, essa taxa foi de 40%, fazendo com que esse procedimento seja contraindicado em tumores com tratamento prévio, pela sua alta taxa de recidiva²².

A criocirurgia é uma técnica de destruição tumoral na qual se utiliza o nitrogênio líquido, tanto na forma de *spray* como de sonda fechada, para induzir congelamento e necrose tecidual. Esta ocorre ao se expor o tecido a baixas temperaturas, sendo que ciclos de congelamento rápido e descongelamento lento são mais eficientes ²³. O procedimento pode ser realizado após infiltração com lidocaína com vasoconstritor (adrenalina). Caso necessário, pode-se curetar o tumor previamente, para diminuir a massa tumoral. A criocirurgia é efetiva no tratamento tanto de lesões benignas, como lesões pré-malignas e malignas. É uma boa opção para pacientes que apresentam alto risco cirúrgico, com marcapasso ou coagulopatias, para aqueles que não querem ser submetidos ao procedimento de exérese e sutura ou que tenham qualquer outra condição com a qual a cirurgia não seja praticável. O procedimento é contraindicado nos em indivíduos com sensibilidade ao frio ou doenças agravadas com o frio como crioglobulinemia e criofibrinogenemia e deve ser evitado em tumores com bordas pouco definidas ou com invasão profunda. É importante destacar que as lesões malignas geralmente necessitam de dois a três ciclos de congelamento-descongelamento e uma temperatura de -50° C para se obter uma crionecrose efetiva²³.

Após o procedimento, há edema e exsudação na ferida e pode demorar semanas para completar a cicatrização. Além disso, a cicatriz é geralmente hipocrômica, fazendo com que a criocirurgia seja uma opção cosmeticamente pouco atrativa nos pacientes com fototipos mais altos.

A cirurgia convencional é baseada na exérese tumoral e fechamento da ferida operatória. Geralmente a lesão clinicamente visível é retirada com uma margem de segurança lateralmente à lesão, isto é, uma área de pele clinicamente sã ao redor do tumor, entre quatro a cinco milímetros, atingindo-se,

na profundidade, a gordura subcutânea. A peça cirúrgica é então enviada para avaliação anatomopatológica, sendo que o patologista confirma o tipo tumoral e o comprometimento ou não das margens¹.

São duas as principais desvantagens desse procedimento. Primeiramente, quando o tumor é enviado para o exame anatomopatológico, a avaliação é tradicionalmente realizada através da técnica do “pão de forma”¹⁹. Nessa técnica, a peça cirúrgica é cortada em secções verticais com uma distância padrão entre as mesmas. Dessa forma, apenas essas secções são avaliadas microscopicamente, isto é, menos de 1 % de todo o tecido retirado é avaliado¹⁹. Há então um risco de permanência de células tumorais no sítio cirúrgico, mesmo se o laudo do patologista for consistente com “margens livres”, principalmente se a neoplasia tiver crescimento irregular²⁴. O segundo inconveniente da cirurgia convencional é que, ao se extrair a lesão com uma margem de segurança de quatro a cinco milímetros, muitas vezes pode-se retirar grande quantidade de tecido sadio, que em determinadas áreas como nariz, região peri-oral e regiões palpebrais, seriam essenciais no momento da reconstrução²⁴.

2.2c Cirurgia micrográfica de Mohs

A CMM é uma técnica na qual há exérese da neoplasia cutânea, associada ao mapeamento da lesão e da ferida operatória, e avaliação histopatológica da peça cirúrgica no intra-operatório, através da técnica de congelação.

Na década de 30, o médico Frederic Mohs iniciou a utilização da pasta de cloreto de zinco para fixação de tecido *in vivo*. Ele fixava o tumor *in vivo*, retirava-o cuidadosamente e realizava a microscopia no momento da excisão tumoral^{19,25}. As desvantagens incluíam a dor local e a impossibilidade de se realizar mais de uma fixação seguida de exérese por vez, fazendo com que, muitas vezes, o procedimento demorasse dias para ser finalizado. Aos poucos essa técnica foi

sendo substituída pela técnica atual, na qual se faz o processamento do tecido fresco, com congelamento.

A cirurgia inicia-se com a delimitação clínica da lesão a ser operada. Pode-se curetar ou desgastar o tumor antes de sua retirada, para que se delimite melhor o sítio cirúrgico e se diminua a massa tumoral. Isso não é considerado como o primeiro estágio da cirurgia. A área visível do tumor é então retirada com uma margem mínima de um a dois milímetros. Apesar da técnica ser tradicionalmente descrita com uma incisão do bisturi a 45º, muitos autores atualmente defendem uma incisão a 90 graus, isto é, perpendicular à pele^{26,27}. A peça é dividida em fragmentos que são marcados com tintas de diferentes cores. São feitos pontos de referência na pele do paciente e um mapa da área cirúrgica é desenhado ou fotografado. Os fragmentos são congelados, corados com hematoxilina-eosina ou azul de toluidina e avaliados microscopicamente. Se células tumorais são vistas, marca-se a posição exata das mesmas no mapa desenhado ou fotografado. Desse modo, um novo fragmento de pele é retirado precisamente no local onde há células cancerígenas remanescentes. A nova peça da ampliação é mapeada, processada e avaliada microscopicamente. O processo continua até que não existam mais evidências de células cancerígenas no local (*Figura 1*).

As duas principais vantagens da CMM são a confirmação histológica da remoção tumoral no intra-operatório, com uma taxa de cura alta, já que a totalidade das margens é avaliada e a preservação máxima de tecido sadio.

Na revisão de *Rowe et al (1989)*, já citada anteriormente, concluiu-se que as taxas de recidivas dos tumores tipo CBC primário tratados com a CMM foi de 1%, comparando-se com 8,7% das outras modalidades. No CBC recidivante, essa taxa foi de 5,6% naqueles tratados com a CMM, e 19,9% com os outros tratamentos^{6,22}.

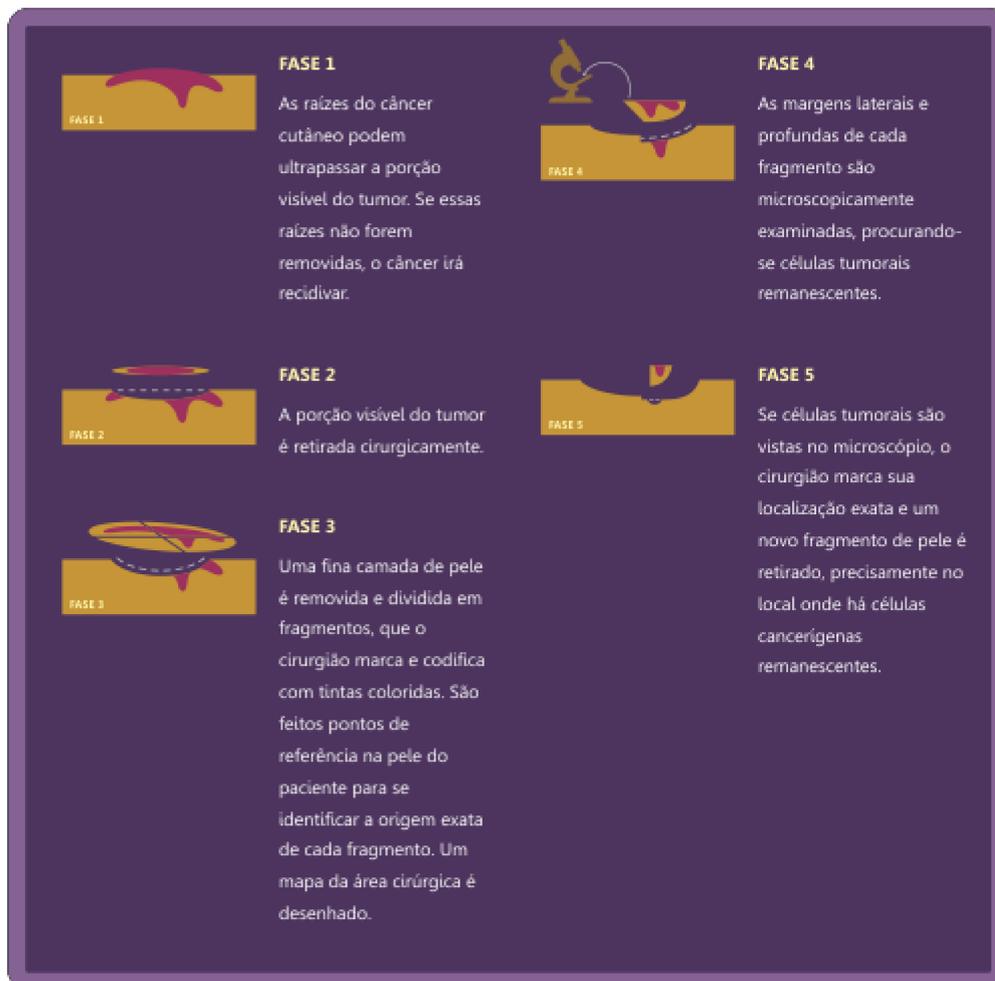
Com relação à preservação de tecido, há um estudo que demonstra que a CMM conservou 41% a mais de tecido sadio, se comparado com a técnica tradicional, em casos de CBC periocular. Além disso, observou-se uma taxa de 64% de retiradas incompletas desses tumores na técnica tradicional com quatro mm de margem de segurança^{28,29}.

As principais indicações da CMM incluem tumores faciais, principalmente na área H, onde há maior risco de recidivas como lábios, pálpebras, orelhas e nariz; tumores recidivantes, mais agressivos, com maiores taxas de recidiva e maior potencial metastático e margens positivas em cirurgia prévia recente. Ainda consideram-se indicações tipo histológico agressivo como CBC micronodular, esclerosante e esclerodermiforme, CEC pouco diferenciado, carcinoma basoescamoso; bordas clinicamente mal definidas; tumores com invasão perineural; tumores originários de pele irradiada ou de feridas crônicas e tumores grandes, maiores que dois centímetros de diâmetro ³⁰.

A literatura sustenta que a CMM é o tratamento de primeira escolha também em outros tipos de tumores cutâneos, como DFSP, fibroxantoma atípico, carcinoma microcístico anexial e leiomiosarcoma²⁸.

A principal desvantagem é o tempo cirúrgico. Como o cirurgião não tem como prever o número de estágios, o procedimento pode durar de algumas horas até dias inteiros. Os pacientes com demência, dores articulares e com dificuldade de controle esfinteriano, muitas vezes, não conseguem realizar o procedimento sob anestesia local. Nesses casos, pode-se indicar um procedimento mais rápido e confortável. Além disso, a CMM necessita de uma equipe altamente especializada e o custo é maior que a maioria dos tratamentos para tumores de pele.

Figura 1: Ilustração representativa da técnica de Mohs.



Adaptação de : <http://www.skincancermohssurgery.org/about-mohs-surgery/the-mohs-step-by-step-process>

3. OBJETIVOS

Os objetivos de presente trabalho foram:

3.1 Objetivo geral

Estudar os pacientes e os tumores cutâneos submetidos à CMM em um serviço universitário, segundo dados clínico-epidemiológicos, com enfoque aos tumores não melanoma.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar a relação entre a histologia do tumor, o número de estágios cirúrgicos e as complicações do procedimento.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Análise clínico- epidemiológica

Trata-se de um estudo retrospectivo analítico observacional de pacientes com diagnóstico confirmado de neoplasia cutânea, submetidos à CMM pela equipe da disciplina de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp, no período de Outubro de 2008 a Novembro de 2013.

Critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico confirmado de tumor de pele através de exame anatomopatológico prévio, submetidos à CMM.

Critérios de exclusão:

- Pacientes submetidos à CMM que não possuíam os dados completos para o estudo em seus prontuários.

Um total de 139 pacientes (n= 139) foram incluídos e as seguintes informações foram coletadas por meio de revisão de prontuários e base de dados:

- Dados epidemiológicos como sexo e idade;
- Dados sobre as características clínicas e histopatológicas da doença como localização anatômica, tipo e subtipo histológico do tumor;
- Dados relacionados à cirurgia realizada como número de estágios cirúrgicos e complicações pós operatórias.

4.2. Metodologia estatística

Foi realizada uma análise exploratória dos dados através do cálculo de frequência. Modelos de regressão logística foram utilizados para avaliar os fatores de risco para cada variável resposta de interesse. Na análise múltipla o critério de seleção de variáveis usado foi o *stepwise*. O teste exato de Fisher foi aplicado para avaliar a associação entre complicações e número de estágios.

Em todas as análises, o nível de confiança foi de 95%.

O software utilizado foi o *SAS 9.4: The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, versão 9.4. *SAS Institute Inc, Cary, NC, USA*.

5. RESULTADOS

Um total de 139 pacientes foram incluídos nesse estudo, sendo 55 homens (39,57%) e 84 (60,43%) mulheres. Desses, 14 (10,07%) tinham 40 anos de idade ou menos, 21 (15,11%) tinham entre 41 a 50 anos, 26 (18,71%) de 51 a 60 anos e 44 (31,65%) tinham 71 anos ou mais (Tabela 1).

A *tabela 2* representa a estatística descritiva da localização anatômica dos tumores estudados. O nariz foi o local mais acometido (61,9% do total de pacientes), seguido pela região periocular, sulco nasogeniano, região peri-labial, região fronto-temporal ou glabella, região malar e orelha.

Cada tumor foi classificado histologicamente de acordo com o resultado histopatológico da biópsia realizada previamente à cirurgia. Foram divididos em CBC nodular, CBC superficial, CBC esclerosante, CBC esclerodermiforme, CBC micronodular, CBC não especificado, CEC, DFSP, fibrohistiocitoma e adenocarcinoma primário cutâneo. Algumas lesões apresentavam mais de um tipo histológico na mesma amostra, sendo isto levado em consideração em nosso estudo (*tabela 3*).

Os pacientes foram submetidos de um a quatro estágios cirúrgicos, sendo quatro, o número máximo de estágios realizados em todos os casos estudados. A maioria dos pacientes (52,2%) necessitou apenas de um estágio de CMM (*tabela 1*).

A classificação das complicações foi determinada pelos resultados pós-operatórios. Estas foram divididas em: nenhuma complicação, sangramento, ectrópio, microstomia, necrose do retalho ou enxerto e recidiva. Considerou-se recidiva uma complicação tardia para facilitação do estudo das variáveis.

Observou-se quatro casos de recidiva: dois casos de CBC superficial (50%), um caso de CBC nodular (25%) e um com diagnóstico de CBC esclerosante e esclerodermiforme (25%).

Tabela 1: Estatística descritiva: sexo, idade, estágios e complicações.

Variável	N	%
Sexo		
feminino	84	60.43%
masculino	55	39.57%
Idade		
≤40	14	10,07%
41-50	21	15,11%
51-60	26	18,71%
61-70	34	24,46%
≥71	44	31,65%
Estágios		
1	73	52.52%
2	50	35.97%
3	13	9.35%
4	3	2.16%
Complicações		
nenhuma	130	93.5%
recidiva	4	2.87%
sangramento	1	0.72%
ectropio	1	0.72%
microstomia	1	0.72%
necrose do retalho ou enxerto	2	1.44%

Tabela 2: Estatística descritiva: localização anatômica.

Localização anatômica	frequência	% sobre o total de pacientes (n=139)	% sobre o total de regiões anatômicas (n=145)
nariz	86	61.9	42.7
periocular	24	17.3	11.9
sulco nasogeniano	9	6.5	4.5
perilabial	8	5.8	4.0
temporal, frontal ou glabella	6	4.3	3.0
malar	5	3.6	2.5
outro	4	2.9	2.0
orelha	3	2.2	1.5

Tabela 3: Estatística descritiva: diagnóstico histológico.

Diagnóstico histológico	Frequência	% sobre total de pacientes (n=139)	% sobre diagnóstico histológico (n=199)
CBC nodular	66	47.5	23.9
CBC esclerosante	47	33.8	17.0
CBC esclerodermiforme	39	28.1	14.1
CBC superficial	16	11.5	5.8
CBC não especificado	15	10.8	5.4
CBC micronodular	7	5.0	2.5
CEC	4	2.9	1.4
DFSP	2	1.4	0.7
Tricoblastoma	1	0.7	0.4
Fibrohistiocitoma	1	0.7	0.4
Adenocarcinoma primário cutâneo	1	0.7	0.4
CBC metatípico	0	0.0	0.0

Foram utilizadas tabelas de contingência para cruzar o número de estágios cirúrgicos com os diferentes diagnósticos histológicos. A *tabela 4* apresenta resultados da regressão logística ordinal simples e múltipla para correlacionar histologia do tumor com número de estágios cirúrgicos (p-valor<0,05).

Na análise individual verificou-se que pacientes com diagnóstico de CBC superficial apresentavam 9.026 vezes mais chances de um maior número de estágios.

Quando os fatores são avaliados conjuntamente (análise múltipla), confirmou-se que pacientes com maior risco de mais estágios são aqueles que foram diagnosticados com CBC superficial.

Tabela 4: Resultados da regressão logística ordinal para avaliar a associação entre o diagnóstico histológico e o número de estágios

Análise simples					
Fator	Efeito vs.Ref	Razão de chances	IC95% (Razão de chances)		P-valor
CBC nodular	S vs. N	1.784	0.930	3.422	0.0814
CBC superficial	S vs. N	9.026	3.104	26.244	<.0001
CBC esclerosante	S vs. N	1.299	0.658	2.566	0.4508
CBC esclerodermiforme	S vs. N	1.497	0.732	3.062	0.2692
CBC micronodular	S vs. N	0.914	0.208	4.020	0.9052
CBC não especificado	S vs. N	0.382	0.117	1.243	0.1099
Análise múltipla					
Fator	Efeito vs.Ref	Razão de chances	IC95% (Razão de chances)		P-valor
Cbc superficial	S vs. N	9.026	3.104	26.244	<.0001

As tabelas de contingência foram utilizadas para relacionar complicações com diagnóstico histológico e idade. A *tabela 5* apresenta os resultados da regressão logística binária simples e múltipla para avaliar os fatores associados às complicações. Pela análise simples notou-se que o diagnóstico de CBC superficial estava associado a complicações (p -valor $<0,05$). Este também é o único fator que apareceu na análise múltipla. Portanto, dentre todos os diagnósticos estudados e a idade, apresentar um CBC superficial foi o fator mais importante para o aumento do risco de complicações. Nesta análise individual verificou-se que os pacientes com diagnóstico de CBC superficial teriam 6.5 vezes mais chances de complicações. Os diagnósticos que não aparecem na *tabela 5* não foram usados devido ao baixo número de casos.

Tabela 5: Resultados da regressão logística binária para avaliar os fatores associados às complicações .

Análise simples					
Fator	Efeito vs.Ref	Razão de chances	IC95%(Razão de chances)		P-valor
CBC nodular	S vs. N	1.115	0.308	4.037	0.8686
CBC superficial	S vs. N	6.500	1.607	26.298	0.0087
CBC esclerosante	S vs. N	1.333	0.357	4.977	0.6685
CBC esclerodermiforme	S vs. N	1.790	0.477	6.725	0.3883
CBC micronodular	S vs. N	-	-	-	-
CBC não especificado	S vs. N	-	-	-	-
Idade	≥71 vs. ≤70	2.308	0.632	8.428	0.2057
Análise múltipla					
Fator	Efeito vs.Ref	Razão de chances	IC95%(Razão de chances)		P-valor
CBC superficial	S vs. N	6.500	1.607	26.298	0.0087

6. DISCUSSÃO

A maioria dos estudos epidemiológicos aponta uma frequência maior dos tumores não melanoma em pacientes do sexo masculino, provavelmente devido aos hábitos de vida. Dos indivíduos submetidos à CMM, 60,43% eram do sexo feminino. Esse dado corresponde apenas aos pacientes selecionados para cirurgia de Mohs e não existe relação com a epidemiologia dos tumores não melanoma na população. Acredita-se que mais mulheres foram selecionadas devido à preocupação cosmética das mesmas, maior tolerância ao tempo cirúrgico e por apresentarem menos morbidades que os pacientes do sexo masculino³¹.

As estatísticas epidemiológicas demonstram uma média de idade de 65 anos dos pacientes com diagnóstico de tumor de pele não melanoma^{31,32}. No presente estudo observou-se que a maioria da população submetida ao procedimento apresentava idade maior que 61 anos, estando esse dado condizente com a frequência dessa neoplasia na população mundial.

A CMM é uma das principais modalidades de tratamento do câncer de pele não melanoma, pois proporciona baixas taxas de recidiva com máxima preservação de tecido sadio. A taxa de cura observada em pacientes submetidos

CMM foi de 99% para CBC primário e de 93 a 98% em três a cinco anos para o CBC recidivante em diversos estudos retrospectivos^{1,6,22}.

Os dados deste estudo apontaram baixa taxa de recidiva, somente quatro pacientes num grupo de 139. A taxa de recidiva foi de 2,87%, ainda acima das descritas na literatura. Entretanto, há que se considerar que os pacientes do hospital universitário, quando indicados para CMM geralmente já haviam sido submetidos a cirurgias anteriores, com antecedente de tumores grandes e alguns apresentavam história de radioterapia prévia, o que diminui as taxas de cura, mesmo com CMM.

Para o CEC, a literatura considera o tratamento cirúrgico mais efetivo, sendo que a CMM apresenta maiores taxas de cura, máxima preservação de tecido e melhores resultados cosméticos³³.

Serra-Guillén et al (2014) estudaram 74 pacientes com diagnóstico de DFSP, concluindo quando comparada com a cirurgia convencional, a CMM garantiu a retirada dos tumores com margens menores e maior preservação de tecido sadio¹⁶.

O CBC superficial é considerado um subtipo pouco agressivo do CBC. Acredita-se que acomete mais frequentemente a região do tronco pois se desenvolve em áreas com história de exposição solar intensa porém intermitente¹². Clinicamente se apresenta como uma placa fina, levemente eritematosa, pode ter descamação e bordas mal delimitadas (*figura 2*). Suas características histológicas são bem particulares. Caracteriza-se por pequenos ninhos de células basalóides conectados à epiderme com o mínimo de comprometimento dérmico. Esses ninhos intercalam-se com áreas de epiderme normal em um padrão tipicamente multifocal, chamadas “*skip areas*” (*figura 3*). Estas são provavelmente a principal causa da dificuldade de se tratar esse subtipo de CBC¹².

Sabe-se que os subtipos de CBC considerados mais agressivos (esclerosante, esclerodermiforme, micronodular e metatípico) necessitam de maior número de estágios cirúrgicos para que se alcance margens livres na CMM^{3,34}. *Batra et al. (2002)* publicaram uma análise retrospectiva de 1095 casos de CMM mostrando que tumores que possuíam características de alto risco estavam associados a um acometimento mais extenso, havendo necessidade de pelo menos três estágios cirúrgicos para alcançar margens livres. Determinou, então, que as características preditivas para maior número de estágios seriam: qualquer CBC no nariz, CBC esclerodermiforme malar, tumores na pálpebra, hélix auricular ou na região temporal, CBC recidivante em homem e tumores maiores que 10 mm de diâmetro³⁵.

Nesta pesquisa, entretanto, observou-se que o CBC superficial foi o subtipo que se relacionou com maior número de estágios. Acredita-se que a principal razão para esse achado seria a dificuldade de se delimitar clinicamente a lesão. O tumor se propaga de forma multifocal com presença de “*skip areas*”, sendo que pode estar presente porém não clinicamente visível como uma lesão típica, como placa eritematosa, descamativa e fina. Esse fato explicaria a razão do cirurgião de Mohs retirar com margens menores do que o ideal no primeiro estágio da cirurgia. *Sexton et al.(1990)* descreveram uma série de 1039 neoplasias em pacientes submetidos à cirurgia convencional e observou que o CBC nodular e o CBC superficial eram completamente removidos com uma única excisão cirúrgica em uma grande porcentagem dos casos (93.6% a 96.4%)³⁶. Esse resultado se deve, provavelmente, ao fato desses pacientes terem sido submetidos à cirurgia convencional e não à CMM. Nesses casos o cirurgião retira a lesão com uma margem maior (mais de quatro milímetros), principalmente em áreas onde não há necessidade de se poupar tecido, como o tronco, onde o CBC superficial é mais comum¹². Já na CMM, dá-se uma margem de um a dois milímetros a partir da lesão clínica, fazendo com que tumores de bordas mal definidas sejam difíceis de serem retirados um único estágio.

A relação observada entre o CBC superficial e as complicações ocorreu provavelmente pela necessidade de maior número de estágios, levando a um maior tempo cirúrgico , aumentando a probabilidade de sangramento e, conseqüentemente, de necrose.

Ainda em discussão sobre a recidiva, esta foi considerada uma complicação tardia, para melhor adequação dos dados. Dos quatro casos de recidiva, dois tinham diagnóstico de CBC superficial. As recidivas ocorreram provavelmente pela retirada incompleta dessas lesões , já que as “*skip areas*” podem prejudicar a avaliação histológica, dando a falsa impressão de margens livres.

Alguns autores defendem o uso do imiquimod a 5% ou terapia fotodinâmica como uma alternativa ao tratamento do CBC superficial, principalmente nos casos superficiais extensos, lesões múltiplas e nos pacientes sem condições cirúrgicas³⁷⁻³⁹. Apesar dessas opções terapêuticas menos agressivas estarem disponíveis para os pacientes com CBC de baixo risco, a cirurgia ainda é considerada padrão ouro de tratamento ^{11,40,41}.

O creme de imiquimod 5% é um imunomodulador tópico aprovado para o tratamento de verrugas genitais e perianais⁴². Acredita-se que seu mecanismo de ação se dê através da ativação de macrófagos e de outras células através de receptores de superfície celular ¹. Essa estimulação imune gera uma atividade antitumoral e antiviral, sendo estudada no tratamento do CBC superficial, pigmentado e em outros tumores cutâneos ⁴². *Schulze et al. (2005)* conduziram um estudo randomizado de 166 pacientes e comparou o efeito do uso diário por seis semanas do imiquimod comparado ao placebo. Os estudos histológicos mostraram a maior eficácia do imiquimod sobre o placebo após 12 semanas do fim do tratamento de casos de CBC do tipo superficial (a taxa de cura histológica foi de 80% para o imiquimod vs. 6% do placebo)⁴³ . Porém, *Barth-Hextall et al. (2014)* mostraram que a aplicação do imiquimod tópico foi inferior ao tratamento cirúrgico e não apresentou nem benefícios cosméticos nem de custo⁴⁰.

A terapia fotodinâmica consiste na ativação, através de foco de luz, de um produto fotossensibilizante aplicado no foco tumoral, gerando radicais livres que destroem componentes celulares de forma irreversível. Esse processo leva ao dano tecidual, necrose e induz apoptose¹⁹. Três estudos controlados randomizados compararam os protocolos utilizados de terapia fotodinâmica com os protocolos de cirurgia convencional para CBC superficial e CBC nodular. Todos concluíram que a cirurgia apresentava taxas de cura superiores à terapia fotodinâmica nos casos estudados ⁴⁴⁻⁴⁶.

Alguns autores sugerem a associação de produtos tópicos à CMM no tratamento do CBC superficial, na tentativa de se obter melhores resultados e menor morbidade^{13,47}. Como esse tipo de CBC pode recidivar mesmo após retirada cirúrgica com margens livres, em decorrência da sua característica de apresentar um padrão multifocal, com regiões livres de tumor intercaladas por áreas comprometidas, acredita-se que a associação terapêutica seria uma boa opção. O tratamento tópico poderia ser utilizado antes da CMM na tentativa de se diminuir o tamanho tumoral e, conseqüentemente, o número de estágios ou após a cirurgia, para eliminar os ninhos de neoplasia residuais. *Torres et al. (2004)*, em um estudo randomizado e duplo cego, estudaram o uso do imiquimod administrado cinco dias por semana por duas a seis semanas em carcinomas basocelulares superficiais e nodulares antes da CMM. Concluiu que o uso do imiquimod diminuiu o tamanho tumoral, levando a um defeito cirúrgico final menor nos pacientes que utilizaram o imiquimod por quatro a seis semanas antes da CMM⁴⁸. Os casos apresentados nesse estudo não tiveram terapêutica tópica complementar.

O CBC superficial tem um padrão muito particular, apresentando “*skip areas*” na histologia, recidivas clínicas e defeitos cirúrgicos maiores do que o esperado.

Os resultados desta pesquisa mostraram que a CMM tem ainda a melhor indicação terapêutica para estes tipos de tumores epiteliais, entretanto, os achados quanto ao CBC superficial chamaram atenção para que haja atenção especial na sua condução terapêutica e no prognóstico.

Mais estudos são necessários para que se otimize o tratamento desse subtipo tumoral, diminuindo a morbidade por ele causada.



Figura 2: CBC superficial no nariz tratado através da CMM em quatro estágios cirúrgicos (arquivo do grupo de CMM do HC/UNICAMP).

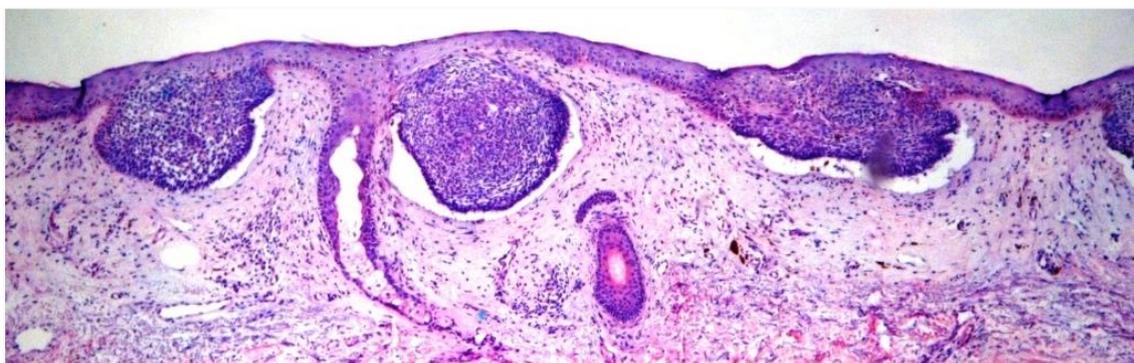


Figura 3: Imagem histopatológica do CBC superficial: blocos tumorais intercalados com epiderme normal, em um padrão multifocal (*skip areas*). (arquivo do Departamento de Anatomia Patológica – FCM/UNICAMP)

7. CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos propostos para esse trabalho, pode-se concluir que:

- A. Quanto aos objetivos gerais:
- A maioria dos pacientes selecionados para CMM nesse serviço, no período estudado eram do sexo feminino e mais da metade apresentavam idade maior que 61 anos; o local mais acometido foi o nariz.
 - A maioria das cirurgias apresentaram um estágio cirúrgico.
- B. Quanto aos objetivos específicos:
- Os tipos histológicos mais indicados para a CMM foram CBC nodular, seguido pelos CBC esclerosante, esclerodermiforme e CBC superficial;
 - O CBC superficial esteve relacionado com maior número de estágios cirúrgicos e complicações, incluindo recidiva.

8. REFERÊNCIAS

1. Ceilley RI, Del Rosso JQ. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 2006;45(5):489-498. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02673.x.
2. Arnon O, Rapini RP, Mamelak AJ, Goldberg LH. Mohs Micrographic Surgery : Current Techniques. 2010;12(july):431-435.
3. Alam M, Berg D, Bhatia A, et al. Association between number of stages in Mohs micrographic surgery and surgeon-, patient-, and tumor-specific features: a cross-sectional study of practice patterns of 20 early- and mid-career Mohs surgeons. *Dermatol Surg*. 2010;36(12):1915-1920. doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01758.x.
4. Ah-Weng A, Marsden JR, Sanders DSA, Waters R. Dermatofibrosarcoma protuberans treated by micrographic surgery. *Br J Cancer*. 2002;87(12):1386-1389. doi:10.1038/sj.bjc.6600643.
5. Hatf DA, Weathers WM, Wolfswinkel EM, Coleman JE, Thornton JF. Avoidance and management of complications in soft tissue facial reconstruction. *Semin Plast Surg*. 2013;27(2):121-125. doi:10.1055/s-0033-1351233.
6. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15(3):315-328. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2646336>. Accessed December 16, 2014.
7. Gloster HM, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg*. 1996;22(3):217-226. doi:10.1046/j.1365-2133.146.s61.2.x.
8. Moseley H, Mackie RM. Ultraviolet B radiation was increased at ground level in scotland during a period of ozone depletion. *Br J Dermatol*. 1997;137(1):101-102.

9. Hoban PR, Ramachandran S, Strange RC. Environment, phenotype and genetics: risk factors associated with BCC of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2002;2(5):570-579. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12382525>.
10. Carroll RP, Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Nicol DL, Harden PN. Incidence and prediction of nonmelanoma skin cancer post-renal transplantation: A prospective study in Queensland, Australia. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):676-683.
11. Clark CM, Furniss M, Mackay-Wiggan JM. Basal cell carcinoma: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(3):197-216. doi:10.1007/s40257-014-0070-z.
12. Mina MA, Picariello A, Fewkes JL. Superficial basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg.* 2013;39(7):1003-1008. doi:10.1111/dsu.12178.
13. Jadotte YT, Sarkissian NA, Kadire H, Lambert WC. CASE REPORT Superficial Spreading Basal Cell Carcinoma of the Face: A Surgical Challenge. *Eplasty.* 2010;10:e46. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2890390&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed January 15, 2015.
14. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001;344(13):975-983. doi:10.1056/NEJM200103293441306.
15. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(6):976-990. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1607418>. Accessed September 6, 2016.
16. Serra-Guillén C, Llombart B, Nagore E, et al. Mohs micrographic surgery in dermatofibrosarcoma protuberans allows tumour clearance with smaller margins and greater preservation of healthy tissue compared with conventional surgery: a study of 74 primary cases. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1303-1307. doi:10.1111/bjd.13417.

17. Khachemoune A, Olbricht SM, Johnson DS. Microcystic adnexal carcinoma: report of four cases treated with Mohs' micrographic surgical technique. *Int J Dermatol*. 2005;44(6):507-512. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02581.x.
18. Liao PB. Merkel cell carcinoma. *Dermatol Ther*. 21(6):447-451. doi:10.1111/j.1529-8019.2008.00245.x.
19. Kuijpers DIM, Thissen MRTM, Neumann MHA. Basal cell carcinoma: treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(4):247-259. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010070>. Accessed January 2, 2015.
20. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(7):571-577. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12464152>. Accessed September 6, 2016.
21. Martin H, Strong E, Spiro RH. Radiation-induced skin cancer of the head and neck. *Cancer*. 1970;25(1):61-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4312028>. Accessed September 6, 2016.
22. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15(4):424-431. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2925988>. Accessed January 2, 2015.
23. Zacarian SA. Cryosurgery in the management of cutaneous disorders and malignant tumors of the skin. *Compr Ther*. 1994;20(7):379-401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7924227>. Accessed September 6, 2016.
24. 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(3):469-474. doi:10.1016/j.jaad.2005.02.049.

25. MOHS FE. Chemosurgical treatment of cancer of the nose; a microscopically controlled method. *Arch Surg (Chicago, Ill 1920)*. 1946;53:327-344. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20997817>. Accessed September 6, 2016.
26. Goldberg LH, Alam M. Elliptical excisions: variations and the eccentric parallelogram. *Arch Dermatol*. 2004;140(2):176-180. doi:10.1001/archderm.140.2.176.
27. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Nemeth A, Friedman PM, Jih MH. Mohs micrographic surgery for elliptical excision of skin tumors: a surgical and histologic study. *Dermatol Surg*. 2004;30(10):1310-7-8. doi:10.1111/j.1524-4725.2004.30401.x.
28. Garcia C, Holman J, Poletti E. Mohs surgery: commentaries and controversies. *Int J Dermatol*. 2005;44(11):893-905. doi:10.1111/j.1365-4632.2005.02689.x.
29. Downes RN, Walker NP, Collin JR. Micrographic (MOHS') surgery in the management of periocular basal cell epitheliomas. *Eye (Lond)*. 1990;4 (Pt 1):160-168. doi:10.1038/eye.1990.21.
30. Garcia C, Holman J, Poletti E. Mohs surgery: commentaries and controversies. *Int J Dermatol*. 2005;44(11):893-905. doi:10.1111/j.1365-4632.2005.02689.x.
31. Wu S, Han J, Li W-Q, Li T, Qureshi AA. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men. *Am J Epidemiol*. 2013;178(6):890-897. doi:10.1093/aje/kwt073.
32. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):41-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12100183>. Accessed September 17, 2016.
33. Kauvar ANB, Arpey CJ, Hruza G, Olbricht SM, Bennett R, Mahmoud BH. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatol*

- Surg.* 2015;41(11):1214-1240. doi:10.1097/DSS.0000000000000478.
34. Orengo IF, Salasche SJ, Fewkes J, Khan J, Thornby J, Rubin F. Correlation of histologic subtypes of primary basal cell carcinoma and number of Mohs stages required to achieve a tumor-free plane. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(3 Pt 1):395-397. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9308552>. Accessed January 15, 2015.
 35. Batra RS, Kelley LC. A risk scale for predicting extensive subclinical spread of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg.* 2002;28(2):107-12; discussion 112. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11860418>. Accessed January 3, 2015.
 36. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(6 Pt 1):1118-1126. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2273112>. Accessed April 20, 2015.
 37. Dođruk Kaçar S, Ozuğuz P, Erkan F, Karaca S. Treatment of various types of basal cell carcinoma with topical 5% imiquimod in the elderly who refused surgical intervention: a case series. *J Dermatolog Treat.* 2014. doi:10.3109/09546634.2014.915003.
 38. Alessi SS, Sanches JA, Oliveira WR de, Messina MC, Pimentel ER de A, Festa Neto C. Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imiquimod cream. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(10):961-966. doi:10.1590/S1807-59322009001000005.
 39. Oldfield V, Keating GM, Perry CM. Imiquimod: in superficial basal cell carcinoma. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(3):195-200-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943496>. Accessed April 20, 2015.
 40. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):96-105. doi:10.1016/S1470-2045(13)70530-8.
 41. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane database Syst Rev.*

- 2007;(1):CD003412. doi:10.1002/14651858.CD003412.pub2.
42. Chun-Guang M, Qi-Man L, Yu-Yun Z, Li-Hua C, Cheng T, Jian-De H. Successful Treatment of Giant Basal Cell Carcinoma with Topical Imiquimod 5% Cream with Long Term Follow-up. *Indian J Dermatol.* 2014;59(6):575-578. doi:10.4103/0019-5154.143520.
 43. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):939-947. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06486.x.
 44. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2007;143(9):1131-1136. doi:10.1001/archderm.143.9.1131.
 45. Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(11):1302-1311. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.02803.x.
 46. Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):280-287. doi:10.1016/j.jaad.2013.02.014.
 47. van der Geer S, Martens J, van Roij J, et al. Imiquimod 5% cream as pretreatment of Mohs micrographic surgery for nodular basal cell carcinoma in the face: a prospective randomized controlled study. *Br J Dermatol.* 2012;167(1):110-115. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10924.x.
 48. Torres A, Niemeyer A, Berkes B, et al. 5% Imiquimod Cream and Reflectance-Mode Confocal Microscopy as Adjunct Modalities to Mohs Micrographic Surgery for Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Dermatologic Surg.* 2004;30(12p1):1462-1469. doi:10.1111/j.1524-4725.2004.30504.x.