LUIZ ROBERTO TERZIAN

Estudo retrospectivo da cirurgia micrográfica de Mohs nos portadores de carcinoma espinocelular cutâneo da cabeça para a determinação de fatores preditivos do número de fases cirúrgicas, acompanhados no ambulatório de cirurgia dermatológica da Divisão de Dermatologia do HC da FMUSP/SP

Dissertação apresentada ao Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Cyro Festa Neto

São Paulo

2004

DEDICATÓRIA

À minha esposa, **Claudia**, por seu carinho, amor, apoio,
compreensão e dedicação em todos os momentos.

À minha avó, **Gilda**, por seu exemplo de vida. Sempre carinhosa e
dedicada, iluminou meu caminho com muito amor.

Aos meus pais, **João e Tarcila**, os quais, com todo o seu amor,
integridade e alegria de viver, orientaram meus passos.

Aos meus irmãos, **Fábio, Fernando, Ricardo, Márcia, Eduardo e Mayra**,
pela união e amizade que me ensinaram o sentido de família.

Aos **familiares e amigos**, pelo estímulo constante.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Cyro Festa Neto**, meu orientador, pela sabedoria, disposição e competência com que coordenou a realização desta tese.

Ao **Prof. Dr. Eugênio Raul A. Pimentel**, meu co-orientador e amigo, que me ensinou a técnica de Mohs, disponibilizou todo o material necessário para a realização desta tese e sempre me incentivou.

À **Dra. Mirian N. Sotto** e à **Dra. Neusa Y. Valente**, pelo auxílio nas revisões histopatológicas.

Ao **Prof. Dr. Evandro A. Rivitti** e aos professores responsáveis pela pós-graduação da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP, pela oportunidade que me proporcionaram.

Aos **colegas do grupo de cirurgia micrográfica de Mohs**, que realizaram algumas das cirurgias utilizadas neste estudo.

À funcionária **Soraia Regina da Silva**, pela dedicação, colaboração e organização do material utilizado nesta tese.

Ao grupo da Statistika, em nome da **Sra. Rita Cardoso**, pela organização dos bancos de dados e análise estatística.

À **Sra. Eli Maria**, pelo auxílio durante todo o processo da pós-graduação.

Aos demais **colegas e funcionários da Divisão de Dermatologia** que contribuíram para a realização desta tese.

Aos **funcionários do SAME e biblioteca do HCFMUSP** pelo auxílio técnico.

À **Sra. Rute M. Tomida**, pelos trabalhos de revisão, impressão e encadernação.

Aos pacientes do ambulatório de cirurgia micrográfica de Mohs, sem os quais este estudo seria impossível.

SUMÁRIO

	página
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xii
RESUMO	xiii
SUMMARY	xv
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	4
3 REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1 Cirurgia micrográfica de Mohs	7
3.1.1 Histórico	7
3.1.2 Tipos de tumor tratáveis pela CMM	8
3.1.3 Indicações gerais da CMM	9
3.1.4 Indicações quanto ao subtipo histológico	10
3.1.5 Indicações quanto às áreas anatômicas	11
3.1.6 Avaliação pré-operatória	12
3.1.7 Técnica	13
3.1.8 Falhas da CMM	16
3.2 Carcinoma espinocelular	16
3.2.1 Etiopatogenia	16
3.2.2 Características clínicas e histológicas	18
3.2.3 Fatores de risco associados a pior prognóstico	19
3.2.4 Tratamentos	20
3.2.5 Seguimento	21
3.3. CMM para tratamento do CEC e valor prognóstico	22
3.3.1 Artigos relacionando o CEC com a CMM	22
3.3.2 Artigos sobre fatores preditivos da CMM para o CEC	24
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	27
4.1 Prontuários	28
4.2 Métodos	28
4.2.1 Dados clínicos	29
4.2.2 Dados histológicos	30
4.2.3 Cirurgia micrográfica de Mohs	31
4.2.4 Evolução pós-operatória	32
4.3 Métodos estatísticos	32
5 RESULTADOS	34
5.1 Aspectos clínicos	35
5.1.1 Duração das lesões até o momento cirúrgico	35
5.1.2 Localização dos tumores	36
5.1.3 Tamanho dos tumores	36
5.1.4 Limites pré-operatórios dos tumores	37
5.1.5 Condição de recidiva dos tumores, pré-CMM	37
5.1.6 Morfologia dos tumores	38
5.2 Aspectos histológicos	38
5.2.1 Características histológicas dos tumores no momento do diagnóstico	38
5.3 Cirurgia micrográfica de Mohs	39
5.3.1 Número de fases da CMM	39
5.3.2 Evolução pós-operatória	40

5.3.3 Recidivas e metástases pós-operatórias	40
5.4 Fatores preditivos do número de fases da CMM, análise univariada ..	41
5.4.1 Distribuição das lesões segundo a duração até o momento cirúrgico e o número de fases da CMM	41
5.4.2 Distribuição dos tumores quanto à sua condição de recidiva e o número de fases da CMM	42
5.4.3 Distribuição dos tumores segundo o grau de diferenciação histológica e o número de fases da CMM	43
5.4.4 Distribuição dos tumores segundo a sua localização e o número de fases da CMM	43
5.4.5 Distribuição dos tumores segundo os limites pré-operatórios e o número de fases da CMM	44
5.4.6 Distribuição dos tumores segundo a morfologia e o número de fases da CMM	45
5.4.7 Distribuição dos tumores segundo o seu tamanho e o número de fases da CMM	46
5.5 Fatores preditivos do número de fases da CMM, análise multivariada	47
6 DISCUSSÃO	50
6.1 Aspectos clínicos	52
6.1.1 Duração das lesões	52
6.1.2 Localização das lesões	52
6.1.3 Tamanho, limites e morfologia das lesões	53
6.1.4 Condição de recidiva dos tumores pré-CMM	53
6.2 Aspectos histológicos	54
6.3 Aspectos da cirurgia micrográfica de Mohs	54
6.4 Acompanhamento pós-operatório dos doentes	55
6.4.1 Tempo de acompanhamento pós-CMM	55
6.4.2 Recidivas e metástases pós-CMM	56
6.5 Análise estatística univariada dos fatores preditivos do número de fases da CMM	56
6.5.1 Condição de recidiva dos tumores e número de fases da CMM	56
6.5.2 Duração do tumor até a data da cirurgia e número de fases da CMM	58
6.5.3 Tamanho do tumor e número de fases da CMM	58
6.5.4 Grau de diferenciação histológica e número de fases da CMM .	59
6.5.5 Localização do tumor e número de fases da CMM	59
6.5.6 Limite pré-operatório do tumor e número de fases da CMM	60
6.5.7 Morfologia do tumor e número de fases da CMM	60
6.6 Análise estatística multivariada dos fatores preditivos do número de fases da CMM	61
6.6.1 Estimativas de máxima verossimilhança	61
6.6.2 Estimativas da razão de chances	61
6.6.3 Comentários da análise multivariada	64
7 CONCLUSÕES	65
8 ANEXOS	67
Anexo 1 – Prontuário do Ambulatório da CMM	68
Anexo 2 – Planilha dos pacientes submetidos à CMM	70
Anexo 3 – Planilha dos locais anatômicos dos tumores	72
9 REFERÊNCIAS	73

LISTAS

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 Duração dos tumores submetidos à CMM até a data da cirurgia (meses)	35
Tabela 2 Distribuição dos tumores submetidos à CMM, segundo a sua localização anatômica	36
Tabela 3 Distribuição dos tumores submetidos à CMM, segundo o seu tamanho (cm)	36
Tabela 4 Distribuição dos tumores submetidos à CMM, segundo seus limites pré-operatórios	37
Tabela 5 Distribuição dos tumores submetidos à CMM, segundo sua condição de recidiva pré-operatória	37
Tabela 6 Distribuição dos tumores submetidos à CMM, segundo sua morfologia	38
Tabela 7 Distribuição dos tumores submetidos à CMM, segundo o grau de diferenciação histológica (broders e acantólise)	39
Tabela 8 Distribuição das CMM para os pacientes com CEC, segundo o número de fases	39
Tabela 9 Distribuição dos doentes submetidos à CMM para CEC, segundo o acompanhamento pós-operatório (meses)	40
Tabela 10 Distribuição dos tumores segundo a duração até o momento da cirurgia (meses) e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs	42
Tabela 11 Distribuição dos tumores segundo sua condição de recidiva e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs	42
Tabela 12 Distribuição dos tumores segundo o grau de diferenciação histológica (broders e acantólise) e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs	43
Tabela 13 Distribuição dos tumores segundo a sua localização e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs	44
Tabela 14 Distribuição dos tumores segundo os limites pré-operatórios e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs	44
Tabela 15 Distribuição das lesões segundo a morfologia e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs	45

Tabela 16	Distribuição das lesões segundo o tipo morfológico ulcerado e não ulcerado e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs	45
Tabela 17	Comparação do tamanho do tumor segundo o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs. Medidas descritivas (média, mínimo e máximo) do tamanho da lesão (cm)	46
Tabela 18	Distribuição das lesões segundo o tamanho e o número de fases da CMM, agrupando o tamanho da lesão em duas categorias (≤ 1 cm e > 1 cm)	47
Tabela 19	Estimativas de máxima verossimilhança para determinar fatores preditivos do número de fases da CMM entre as variáveis estudadas	48
Tabela 20	Estimativas da razão de chances entre as variáveis com relação à necessidade de maior número de fases na CMM	49

LISTA DE FIGURAS

		página
Figura 1	As áreas em cinza correspondem ao “H” da face, locais com maior risco de recidiva para os carcinomas basocelulares e que merecem consideração para o tratamento pela cirurgia micrográfica de Mohs	12
Figura 2	Desenhos esquemáticos da técnica de Cirurgia Micrográfica de Mohs	15

RESUMO

TERZIAN LR. *Estudo retrospectivo da cirurgia micrográfica de Mohs nos portadores de carcinoma espinocelular cutâneo da cabeça para determinação de fatores preditivos do número de fases cirúrgicas, acompanhados no ambulatório de cirurgia dermatológica da Divisão de Dermatologia do HC da FMUSP/SP* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 82p.

A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) é realizada em fases sucessivas de retirada tumoral. Cada fase demora de uma a duas horas, dependendo do tamanho da lesão; portanto, é muito importante conseguir prever o número de fases da cirurgia a fim de poder programar melhor o tempo de uso da sala cirúrgica e da equipe cirúrgica, o uso de anestésicos, os custos da cirurgia, melhor orientar o paciente e assegurar a remoção completa do tumor. Com o intuito de encontrar fatores preditivos do número de fases da CMM no tratamento do carcinoma espinocelular da cabeça, realizou-se o levantamento dos prontuários de 44 pacientes submetidos a 51 CMM no ambulatório de cirurgia dermatológica da Divisão de Dermatologia do HC-FMUSP/SP, de 1994 a 2003. Foram constituídos três grupos quanto ao número de fases da CMM: uma fase, duas fases e três ou mais fases. Os grupos foram comparados em relação às variáveis: duração da lesão até a cirurgia, morfologia, tamanho e limites da lesão, tumor primário ou recidivado, grau de diferenciação histológica do tumor e localização anatômica do tumor. Identificou-se um único fator significativo na análise univariada: a distribuição dos tumores recidivados segundo o número de fases da cirurgia e que diferiu da distribuição dos tumores primários ($p=0,081$, teste exato de Fisher), sendo maior o número de fases para os tumores recidivados. Na análise multivariada, não houve fatores estatisticamente significantes que pudessem estar associados ao número de fases da cirurgia. Na análise da razão de chances, observou-se maior chance de apresentar maior número de fases para as variáveis: limites clínicos imprecisos, tumor ulcerado, tumor recidivado, tumor mais agressivo histologicamente e tumor maior que 1 cm.

Descritores: 1. LITERATURA DE REVISÃO 2. CIRURGIA DE MOHS/tendências 3. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS/cirurgia 4. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS/classificação 5. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS/epidemiologia 6. NEOPLASIAS DE CABEÇA E PESCOÇO/cirurgia 7. CIRURGIA DE MOHS/estatística & dados numéricos 8. REGISTROS MÉDICOS/estatística & dados numéricos 9. ESTUDOS RETROSPECTIVOS.

SUMMARY

TERZIAN LR. *Retrospective study of Mohs micrographic surgery for patients with skin squamous cell carcinoma of the head attended in the dermatologic surgical facility of the Dermatological Division of the HC from FMUSP/SP, to establish predictive factors for the number of surgical* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 82 p.

Mohs micrographic surgery (MMS) is proceeded in successive stages of cancer removal. Each stage lasts from 1 to 2 hours, depending on the tumor size. So it is very important to predict the number of phases of the surgery so that one can plan better the time of the surgical room use, the time of the surgeon and his team, the use of anaesthetics, the surgical costs, to give the patient better orientations about his surgery and to ensure complete tumor eradication. With the intention to find predictive factors of the number of stages of MMS in the treatment of squamous cell carcinoma, we reviewed the record of 44 patients on a total of 51 surgeries proceeded in the dermatologic surgical clinic of the Dermatological Division of HC-FMUSP/SP from 1994 to 2003. For the number of stages in the MMS we established 3 groups: 1 stage, 2 stages and 3 or more stages. These groups were compared with regard to this variables: continuance of the lesion until the surgery, morphology and size of the lesion, lesion limits, primary or recurrent cancer, histological grade (Broders) and anatomic localization. In the univariate analysis one single factor was significant: the distribution of the recurrent cancers related to the number of stages of the surgery that was different from the distribution of the primary ones ($p=0.081$, Fisher's exact test), been higher the number of stages for the recurrent cancers. In the multivariate analysis, there were no statistically significant factors associated with higher number of stages of the surgery. In the analysis of the odds ratio, we noted a higher chance of a higher number of stages for the variables: inaccurate clinical limits, ulcerated lesions, recurrent cancer, higher aggressive histology and tumor bigger than 1 cm.

Keywords: 1. REVIEW ARTICLE 2. MOHS SURGERY/tendency 3. SQUAMOUS CELL CARCINOMA/surgery 4. SQUAMOUS CELL CARCINOMA/classification 5. SQUAMOUS CELL CARCINOMA/epidemiology 6. HEAD AND NECK NEOPLASMS/surgery 7. MOHS SURGERY/statistics and numeric data 8. MEDICAL FILES/statistics and numeric data 9. RETROSPECTIVE STUDIES.

1 INTRODUÇÃO

A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) é uma modalidade terapêutica cirúrgica utilizada para o tratamento de neoplasias malignas cutâneas.

Trata-se de uma técnica que oferece os maiores índices de cura para inúmeras neoplasias cutâneas, como, dentre outras, o carcinoma espinocelular (CEC), e o carcinoma basocelular (CBC), permitindo remover o tumor com o mínimo de tecido sadio ao seu redor, gerando menor ferida cirúrgica e menos danos funcionais e estéticos ⁽¹⁻¹⁰⁾. Por meio dessa cirurgia, o tumor é retirado e as margens laterais e profundas são mapeadas histologicamente por congelação a fim de se identificar a presença de tumor residual e a sua exata localização ⁽¹⁰⁾. Nesse caso, uma nova fase cirúrgica é realizada removendo-se apenas os locais acometidos, e o material é analisado. Se ainda houver tumor, novas fases serão realizadas até a remoção completa da neoplasia ⁽¹⁰⁾. A CMM é um procedimento mais demorado que a cirurgia convencional, sendo indicada para tumores agressivos, recidivados, em locais anatômicos com altos índices de recidiva e para preservar tecido sadio em áreas funcional e esteticamente mais delicadas ⁽¹⁻¹⁰⁾.

O CEC corresponde a 20% das neoplasias malignas cutâneas. É originário das células da camada espinhosa da epiderme e tem potencial para gerar metástases ^(1,11,12). Sua etiologia é multifatorial, sendo importantes a exposição às radiações ultravioleta solares, a imunossupressão, o traumatismo crônico, a infecção por vírus oncogênicos e as alterações genéticas ^(1,13-17).

São escassos os trabalhos na literatura sobre a CMM para o tratamento do CEC, e não há nenhum que destaque os fatores preditivos do número de fases cirúrgicas. Apenas dois artigos se aproximam desse tema: um⁽¹⁸⁾ estuda conjuntamente os tumores não melanoma (CBC e CEC) e procura encontrar fatores clínicos e histológicos que sejam preditivos da presença de grandes extensões subclínicas nessas neoplasias; o outro⁽¹⁹⁾ determina as margens de excisão ideais para os CEC primários e cita fatores que levam à sua maior extensão subclínica.

No presente trabalho, realizou-se a revisão dos prontuários dos pacientes portadores de CEC submetidos à CMM no ambulatório de cirurgia dermatológica da Divisão de Dermatologia do HC da FMUSP/SP, no período de 1994 a 2003 e procurou-se encontrar fatores preditivos do número de fases da CMM. Foram registrados dados pré, intra e pós-operatórios referentes ao total de 51 lesões de CEC submetidas à CMM.

2 OBJETIVOS

Os objetivos do estudo foram:

- 1- Levantar - nos prontuários dos doentes do ambulatório de CMM da Divisão de Dermatologia do HC da FMUSP/SP, de 1994 a 2003 - as características clínicas pré-operatórias dos tumores e o número de fases das cirurgias micrográficas de Mohs realizadas para o tratamento dos CEC cutâneos da cabeça e analisar, estatisticamente, os dados coletados para definir fatores preditivos do número de fases cirúrgicas necessárias para a remoção do CEC cutâneo da cabeça na CMM.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

3.1.1 Histórico

A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) foi criada pelo médico americano Dr. Frederic Mohs na década de 1930, tendo seu primeiro trabalho publicado em 1941, o qual relata o tratamento de 440 pacientes com tumores cutâneos com altos índices de cura. Era usada uma pasta de cloreto de zinco *in vivo* 24 horas antes da cirurgia para fixar o tecido, donde o nome inicial de quimiocirurgia. Após a remoção da primeira fase, desenhava-se um mapa do tecido removido, que era codificado por cores para identificar as áreas a serem examinadas. Em seguida, realizava-se o exame histológico desse tecido com cortes horizontais que permitiam a visualização de 100% das margens da peça cirúrgica. Se houvesse tumor residual, sua localização seria marcada no mapa e novas fases seriam realizadas até a extirpação total do tumor. As desvantagens eram a dor associada ao uso da pasta de zinco e o tempo requerido para cada fase da cirurgia.

Em 1953, o Dr. Mohs começou a utilizar a técnica de tecido a fresco congelado para remover tumores das pálpebras, pois a pasta de cloreto de zinco era irritativa para os olhos. Em 1956, o Dr. Mohs escreveu seu primeiro livro sobre a técnica de quimiocirurgia e publicou o primeiro trabalho sobre a técnica de tecido a fresco.

Houve muita resistência ao uso da técnica a fresco mesmo com diversos trabalhos publicados, até que, em 1970, no *meeting of the American College of Chemosurgery*, o Dr. Tromovitch expôs seu trabalho com 75 pacientes tratados por essa técnica e acompanhados durante cinco anos, com resultados promissores.

Em 1974, os doutores Tromovitch e Stegman publicaram um trabalho com 85 pacientes apresentando 102 carcinomas basocelulares tratados pela técnica de tecido a fresco, demonstrando índice de cura, em cinco anos, de 99% dos casos.

Em 1976, a técnica a fresco foi consagrada após a publicação de um estudo com 3466 pacientes, realizado pelo Dr. Mohs, que mostrou índice de cura, em cinco anos, de 99,8% dos casos.

Desde então, essa técnica praticamente substituiu a técnica de fixação com cloreto de zinco, mostrando resultados equivalentes, com maior rapidez na realização da cirurgia e menor desconforto para os pacientes^(4,9,10).

3.1.2 Tipos de tumor tratáveis pela cirurgia micrográfica⁽¹⁰⁾

A CMM é utilizada para o tratamento dos seguintes tumores: carcinoma basocelular; carcinoma espinocelular; melanoma maligno;

tumores na síndrome do nevo basocelular; doença de Bowen da genitália; dermatofibrossarcoma *protuberans*; queratoacantoma mutilante, agressivo ou recorrente; fibro-histiocitoma maligno; fibroxantoma atípico; carcinoma verrucoso; carcinoma anexial microcístico; carcinoma sebáceo; doença de Paget extramamária; leiomiossarcoma; carcinoma cístico adenóide das glândulas écrinas; carcinoma das células de Merkel; carcinomas apócrinos da pele.

3.1.3 Indicações gerais da cirurgia micrográfica de Mohs ⁽¹⁰⁾

A CMM propicia grandes vantagens em diversas situações e constitui o método de preferência em: tumores recidivados que geralmente apresentam extensões subclínicas; tumores removidos de forma incompleta e nos quais é necessário localizar o tumor residual e removê-lo; subtipos histológicos agressivos (extensão subclínica profunda e lateral); locais anatômicos com altos índices de recidivas ou de metástases (remoção total da neoplasia, minimizando as complicações); locais que requerem máxima preservação de tecido (melhor resultado funcional e estético, poupando o máximo possível de tecido são); pacientes jovens, especialmente mulheres, e lesões na face (estético); tamanho maior que 2 centímetros (extensão subclínica imprevisível); lesões com longa evolução (extensão subclínica imprevisível); margens clínicas mal definidas (localizar histologicamente com acurácia e remover apenas o tecido necessário); comportamento tumoral

com crescimento rápido ou agressivo (extensão subclínica imprevisível); lesões que crescem em áreas submetidas à radioterapia prévia (para localizar adequadamente os limites laterais e profundos da lesão na pele alterada); tumores em pacientes imunossuprimidos (mais agressivos e freqüentes); pacientes com a síndrome do nevo basocelular e com xeroderma pigmentoso (múltiplas lesões, permite poupar tecido) ⁽¹⁰⁾ .

3.1.4 Indicações quanto ao subtipo histológico ⁽¹⁰⁾

A Cirurgia Micrográfica de Mohs é a técnica que permite rastrear o tumor até sua remoção total e, por isso, está indicada para os subtipos tumorais mais agressivos e infiltrativos, uma vez que eles apresentam maiores riscos de metástases e extensões subclínicas imprevisíveis, podendo ir muito além das margens clínicas. Em muitos desses casos, a remoção da mesma neoplasia pela técnica cirúrgica convencional (não Mohs) com as margens de segurança preconizadas não retiraria totalmente o tumor, gerando maiores índices de recidiva. Os subtipos mais agressivos para os carcinomas baso e espinocelulares são os abaixo indicados:

Carcinomas Basocelulares: esclerodermiformes (morfeiformes) - especialmente na face e couro cabeludo; com padrões de crescimento perineural ou infiltrativo; metatípicos; micronodulares.

Carcinomas Espinocelulares: indiferenciados, mal diferenciados; acantolíticos; de células fusiformes; com invasão perineural ou perivascular.

3.1.5 Indicações quanto às áreas anatômicas ⁽¹⁰⁾

A CMM está indicada para os tumores em locais com altos índices de recidivas e/ou metástases como, por exemplo, áreas de fendas embrionárias; áreas com pele adjacente à cartilagem ou ao osso; no “H” da face (figura 1) que inclui: sulcos naso-genianos, lábio superior, vermelhão, columela, ponta nasal, dorso e paredes laterais do nariz, asa e sulcos alares, epicantos mediais e laterais dos olhos, pálpebras inferiores, têmporas, regiões pré e retro auriculares, hélices, tragus, conchas e canais auditivos; áreas periorbitais; membranas mucosas; lábios; couro cabeludo; unidade ungueal; extremidades inferiores; áreas cosmética e funcionalmente importantes (para poupar tecido sadio); nariz (principalmente asa, columela e ponta); pavilhões auriculares (principalmente hélice e canal); pálpebras; regiões genitais, anais e perineais; mãos e pés, especialmente dedos.

Figura 1 - As áreas em cinza correspondem ao “H” da face, locais com maior risco de recidiva para os carcinomas basocelulares e que merecem consideração para o tratamento pela cirurgia micrográfica de Mohs. (Fonte: Gross, K.G., Steinman, H.K., Rapini, R.P. *Mohs Surgery: fundamentals and techniques*. Mosby, 1999. p.12.)
(10)

3.1.6 Avaliação pré-operatória

A Cirurgia Micrográfica de Mohs é, geralmente, realizada sob anestesia local com vasoconstrictor. Apesar de envolver poucos riscos, esse procedimento exige uma boa avaliação pré-operatória dos pacientes, com histórico e exame físico detalhados, bem como os exames complementares necessários para cada caso.

3.1.7 Técnica

A técnica da Cirurgia Micrográfica de Mohs requer muita atenção em relação a todos os detalhes para que o objetivo de analisar 100% das margens cirúrgicas da lesão seja atingido. O cirurgião de Mohs deve ter bons conhecimentos de cirurgia, oncologia e histopatologia dos tumores cutâneos, além de dominar todas as etapas da CMM. Iniciar o procedimento com assepsia, colocação dos campos cirúrgicos e marcação das margens clínicas da lesão; a seguir realizar a infiltração do anestésico. Como a cirurgia pode ser demorada, é possível optar pelo uso de uma solução com anestésicos de rápido efeito e curta duração (lidocaina 2% – 10 ml) associado a outro de efeito prolongado (bupivacaína 0,5% – 5 ml), acrescentar epinefrina (1:1000 – 0,5 ml), soro fisiológico 0,9% (30 ml) e bicarbonato de sódio 8,4% (5 ml). É uma solução que permite anestesiá-las grandes áreas, oferece segurança quanto à toxicidade, pois os anestésicos estão diluídos, e gera uma anestesia duradoura, com mínima ou nenhuma dor quando se realizar nova infiltração para outra fase da cirurgia ou para a reconstrução.

A curetagem do tumor é realizada para melhor definição das suas margens (figura 2.1). Se não tiver em mãos a lâmina da biopsia pré-operatória, o cirurgião pode fazer uma biopsia de congelação de uma saucerização (retirada em pires) da lesão e que, na análise das lâminas na CMM, será utilizada como referência quanto ao tipo histológico e à invasão do tumor. Após definir as bordas da lesão com a cureta, desenha-se uma

margem cirúrgica de 2 a 3 mm ao redor da lesão e realizam-se marcas de referência no tecido sadio e na lesão, com cortes de bisturi, para a futura orientação dos fragmentos (figura 2.2 a).

Em seguida, procede-se à retirada cirúrgica através do corte da pele com o bisturi inclinado 45° na direção da profundidade do tumor (para poder colocar as margens epidérmica e profunda da peça num mesmo plano de corte) (figura 2.2 a). Ao atingir a profundidade desejada, deve-se cortar a margem profunda paralelamente à superfície para a remoção da peça cirúrgica (figura 2.2b).

Deve-se dividir a peça nos fragmentos pré-marcados e codificar suas margens através de cores, mantendo-se sua orientação. A seguir, desenha-se com precisão o mapa da ferida operatória, mostrando sua localização, forma e tamanho reais, orientação anatômica, divisões dos fragmentos (numerá-los) e sua codificação com cores (figura 2.3). O passo seguinte é o preparo de cada fragmento de forma que as margens laterais e profundas fiquem no mesmo plano; os fragmentos devem ser congelados e cortados no criostato, com 4 a 6 µm de espessura (figura 2.4). Realizam-se seis cortes de cada fragmento para maior segurança na sua análise. Os cortes devem ser colocados nas lâminas devidamente identificadas e corados pela hematoxilina-eosina ou azul de toluidina (fig 2.5 b). Analisam-se as lâminas ao microscópio e marcam-se as áreas comprometidas pelo tumor (se houver) no mapa (figura 2.5 a). Deve-se remover novo fragmento de pele nas áreas ainda comprometidas pelo tumor, mapear, congelar, cortar, corar

e analisar. Repete-se o processo até obter margens livres de neoplasia. Deixa-se cicatrizar por segunda intenção ou realiza-se reparo da ferida operatória com enxerto, sutura direta ou retalho.

Figura 2 – Desenhos esquemáticos da técnica de Cirurgia Micrográfica de Mohs. (Modificado de Ratz JL, *Textbook of Dermatol Surg*, 1998, p.422)⁽¹⁰⁾.

3.1.8 Falhas da CMM

A dificuldade técnica do preparo e de leitura das lâminas histológicas na CMM pode não permitir a visualização de 100% das margens, sendo motivo de recidivas. As maiores chances da CMM falhar ocorrem quando é utilizada para tumores com crescimento descontínuo^(2,20).

3.2 CARCINOMA ESPINOCELULAR

3.2.1 Etiopatogenia

O carcinoma espinocelular (CEC) é uma neoplasia maligna cutânea originada das células da camada espinhosa da epiderme, com potencial para gerar metástases^(1,11,12).

Corresponde a cerca de 20% dos tumores cutâneos malignos, sendo que é o de maior incidência na raça negra e o segundo mais incidente nos caucasianos. Atinge mais homens que mulheres e é mais prevalente nos idosos^(1,4,11,21-23).

A incidência do CEC aumentou de 50 a 200% nos últimos dez a trinta anos e dobra a cada faixa de 8 a 10 graus de latitude em direção ao Equador^(4,15). A incidência ajustada para a idade é de 100 a 150 por 100.000 habitantes por ano⁽¹⁴⁾, sendo dez vezes maior entre os que têm mais de 75 anos de idade. Causa cerca de 2.500 mortes por ano nos Estados Unidos⁽¹⁴⁾. O fator comportamental mais importante é a história de queimaduras solares na infância⁽¹¹⁾. Sua etiologia é multifatorial e os mecanismos exatos que levam ao CEC ainda são desconhecidos. O fator indiscutivelmente mais importante é a radiação solar, em particular a ultravioleta B⁽¹⁵⁾. Outros fatores, como radiações ionizantes, genodermatoses, infecções pelo papilomavírus humano (HPV) oncogênico^(11,17), agentes químicos, imunossupressão, dermatoses e lesões crônicas também são citados^(1,14,16).

Existem lesões precursoras do CEC, sendo a queratose actínica a mais comum. A doença de Bowen, considerada CEC *in situ*, as ulcerações crônicas, as verrugas genitais por HPV oncogênicos e as áreas submetidas à radiação ou exposição a agentes químicos carcinogênicos são outros exemplos. Para os indivíduos com múltiplas queratoses actínicas, o risco de desenvolver ao menos um CEC ao longo da vida é de 6 a 12%^(1,14,16,24). Pacientes que tiveram um CEC têm 30% de chance de desenvolver outro CEC em cinco anos⁽²⁵⁾.

3.2.2 Características clínicas e histológicas

Clinicamente, o CEC apresenta-se na forma de pápulas, nódulos, placas endurecidas e úlceras, podendo adquirir aspecto vegetante ou verrucoso. Com maior frequência, acomete áreas fotoexpostas cronicamente como face, orelhas, lábio inferior e face de extensão dos membros superiores. A confirmação diagnóstica é feita através do exame histológico, no qual se nota proliferação de células atípicas da camada espinhosa de padrões variados, de caráter invasivo e em diversos graus de diferenciação⁽⁴⁾. É muito utilizada, para determinar os graus de diferenciação celular, conforme sua queratinização, a classificação de Broders. Nela, o grau I indica mais que 75% das células bem diferenciadas e queratinizadas; o grau II, de 50 a 75% bem diferenciadas; o grau III, de 25 a 50% bem diferenciadas; o grau IV, menos que 25% das células tumorais bem diferenciadas.

Alguns fatores histológicos do CEC são associados ao aumento do risco de metástases e ao maior grau de agressividade tumoral⁽²¹⁾. Entre eles, citam-se o nível de invasão tumoral em profundidade, o grau de diferenciação de Broders, infiltração isolada de pequenos ninhos ou de células tumorais (micrometástases), cordões celulares infiltrativos, invasão perineural, padrão acantolítico e tumor recidivado^(11,26). A ulceração e a inflamação não foram associadas à maior incidência de metástases⁽²⁶⁾.

3.2.3 Fatores de risco associados a pior prognóstico

É importante o conhecimento dos fatores de risco que influenciam o comportamento biológico do CEC e determinam maior número de recidivas e de metástases^(6,14,16,18,22,27,28,29).

Fazem parte desse grupo: o tamanho, sendo que os maiores que 2 cm têm duas vezes mais chances de recidivar (15%) e três vezes mais de metastatizar (30%)^(1,11,30); a diferenciação histológica, os indiferenciados têm duas vezes mais chances de recidivar e três vezes mais de metastatizar⁽¹⁾; a espessura do tumor⁽³⁰⁾; a velocidade de seu crescimento; tumor na área de lesões crônicas (queimaduras, cicatrizes, irradiações, úlceras) apresentam um risco de 40% de metastatizar^(1,11), sendo que o diagnóstico tardio da transformação maligna aumenta a mortalidade⁽³¹⁾; os fatores etiológicos; o local anatômico acometido, como lábio, orelha e áreas não fotoexpostas; o fato do portador ser imunossuprimido; a invasão perineural do tumor⁽³²⁾; o método terapêutico utilizado anteriormente; o fato do tumor ser recidivado.

A sobrevida de dez anos para pacientes com metástases ganglionares é menor que 20% e, para aqueles com metástases à distância, é menor que 10%^(4,11).

Através da avaliação desses parâmetros, é possível traçar a abordagem terapêutica mais efetiva.

3.2.4 Tratamentos

Alguns princípios, indicados a seguir, devem nortear o tratamento do CEC.

Identificar os pacientes de alto risco para se realizar o tratamento adequado, evitando-se complicações. Remover completamente o tumor. Fazer um seguimento pós-operatório cuidadoso para detectar e tratar precocemente as recidivas⁽⁵⁾.

O tratamento do CEC se faz através da remoção cirúrgica ou destruição do tumor. Dependendo da avaliação prévia, poderão ser utilizados inúmeros métodos terapêuticos, como a curetagem com eletrocoagulação, criocirurgia, radioterapia, aplicação de *laser*, exérese com margens de segurança, excisão com congelação simples e cirurgia micrográfica de Mohs.

Quando o tumor for primário, bem delimitado e pequeno (≤ 1 cm), a curetagem (CTG) com eletrocoagulação (ECG) oferece cura de 96%, semelhante à exérese simples e à criocirurgia⁽¹¹⁾.

Para os tumores bem diferenciados, menores que 2 cm de diâmetro, que não acometem nariz, orelha, lábio, pálpebra ou couro cabeludo, preconiza-se a exérese simples com margens de 4 mm. São as chamadas lesões de baixo risco, nas quais a chance de recidiva é de 5 a 8%. Para os tumores maiores que 2 cm, que acometem até o subcutâneo em

profundidade, ou localizados nas áreas de maior risco de recidivas (“H” da face), recomenda-se exérese com margens de 6 mm. Em relação a esses tumores, a chance de recidiva é de 15,7%^(11,19).

Nos doentes sem condições clínicas de se submeter à cirurgia, pode-se proceder à criocirurgia ou à radioterapia, as quais não necessitam de ambiente cirúrgico para sua realização.

A técnica que oferece os maiores índices de cura é a CMM, pois, nos tumores primários, apresenta índices de sucesso de 96,9% contra 92,1% das outras técnicas e, nos recidivados, cura de 90% a 93,3% contra 76,7% pela exérese simples^(6,11).

A doença nodal deve ser tratada com radioterapia e esvaziamento ganglionar, e a doença metastática, com quimioterapia^(11,16). Porém, quando há metástases em linfonodos de cabeça e pescoço, mesmo com esvaziamento e radioterapia, tem-se uma sobrevida de 33% dos casos em dois anos e de 22% dos casos em cinco anos⁽³³⁾.

3.2.5 Seguimento

É importante o acompanhamento cuidadoso no pós-operatório, pois a chance do paciente desenvolver um novo CEC, após o tratamento do primeiro, é de 30% em cinco anos, e a de desenvolver outro tumor de pele é

de 52%. Por essa razão, sugere-se o acompanhamento trimestral no primeiro ano e semestral desde então, por pelo menos quatro anos.⁽²⁵⁾

Em um seguimento de cinco anos de uma série de 365 CEC operados pela CMM, foram encontrados 7,4% de casos de metástases e notou-se que os tumores localizados no dorso das mãos, têmporas e lábios apresentaram maior incidência de metástases⁽³⁴⁾.

Em uma revisão de pacientes com CEC, observou-se que, em todos os pacientes que tiveram recidiva, o tumor inicial invadia no mínimo a derme reticular⁽³⁵⁾.

Para os tumores de alto risco, onde pode haver micrometástases ganglionares, sugeriu-se a realização de biopsia do linfonodo sentinela⁽³⁶⁾.

3.3 CMM PARA O TRATAMENTO DO CEC E VALOR PROGNÓSTICO

3.3.1 Artigos relacionando o CEC com a CMM

A CMM é considerada o melhor método terapêutico para o CEC pois, ao mesmo tempo em que se retira o tumor, mapeiam-se histologicamente todas as suas margens laterais e profundas, que são removidas em fases sucessivas até que o tumor seja completamente extirpado. Desse modo,

conseguem-se maiores índices de cura, além de poupar o máximo de tecido sadio ao redor do tumor ^(1,2,4,6,14,19,22,37).

A CMM é uma cirurgia mais demorada e de custo mais elevado que a exérese convencional, sendo preconizada em situações especiais. São exemplos da indicação da CMM: CEC com padrão histológico agressivo, invasão perineural⁽³²⁾ em áreas de maior risco de recorrência, em locais anatômicos onde a retirada convencional levaria a maior dano estético ou funcional, como nas pálpebras ⁽³⁸⁾, e para os tumores incompletamente excisados ou recidivados ^(5,6,8,9,39-43). Demonstrou-se que a CMM é custo-efetiva para o tratamento desses tumores, quando comparada com as outras modalidades terapêuticas^(2,44).

Em uma extensa revisão da literatura de 1940 a 1992, Rowe *et al.* compararam a CMM com as outras modalidades terapêuticas para o tratamento do CEC e demonstraram que ela assegura os menores índices de recidiva. Exemplos: CEC primário de pele e lábio (recidiva de 3,1% com a CMM x 10,9% com outras técnicas); CEC de orelha (5,3% x 18,7%); CEC recidivado (10% x 23,3%); CEC com invasão perineural (0% x 47%); CEC maior que 2 cm (25,2% x 41,7%); CEC mal diferenciado (32,6% x 53,6%)⁽⁶⁾.

Foram obtidos bons resultados com a CMM para o CEC da unidade ungueal que não afeta o osso, com índice de cura de 92% a 100%, evitando-se a amputação. Outra opção terapêutica era a eletrocoagulação, que tinha índice de cura de apenas 25% ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

A CMM também se mostrou muito eficaz para o tratamento do CEC de lábio, geralmente associado à queilite: de 94% a 100% de sobrevida de cinco anos para CMM contra 80% com exérese convencional e radioterapia (7,49,50).

No pênis, 95% dos tumores são CEC ⁽⁵¹⁾. Verificou-se índice de cura de 94% para o CEC do pênis com a CMM, evitando-se a penectomia ⁽⁵²⁾.

Para o CEC com invasão perineural, mostrou-se que a CMM pôde detectar, precocemente, as extensões tumorais subclínicas, aumentando a sobrevida dos pacientes de 30% para 88,7% a 100% ^(53,54).

Em uma revisão sistemática da literatura, em 2001, COOK demonstrou que as únicas técnicas operatórias com evidência fortemente comprovada para o tratamento das neoplasias cutâneas das pálpebras são a CMM e a exérese com controle histológico das margens ⁽³⁸⁾.

3.3.2 Artigos sobre fatores preditivos da CMM para o CEC

Não foram encontrados na literatura artigos que indicassem fatores preditivos do número de fases da CMM para o tratamento do CEC. Apresentam-se, a seguir, os que mais se aproximaram desse objetivo.

Batra e col., em 2002 ⁽¹⁸⁾, descreveram sobre os preditores de grandes extensões subclínicas (três ou mais fases na CMM) nos tumores

não melanoma tratados pela CMM. Nesse artigo, apresenta-se um estudo com 1131 pacientes, dos quais apenas 224 eram portadores de CEC. Na avaliação dos resultados, os CBC e os CEC foram incluídos no mesmo grupo, impedindo algumas conclusões específicas sobre os CEC. Pudemos obter que o tamanho pré-operatório do tumor, a partir de 1 cm de diâmetro (CEC + CBC), está diretamente relacionado com a maior chance de ter grandes extensões subclínicas (três ou mais fases de CMM). Outro dado importante é que os CEC recidivados apresentaram risco 4,2 vezes maior de ter grandes extensões subclínicas que os CBC nodulares (o risco dos CBC nodulares apresentarem grandes extensões subclínicas foi utilizado como base de comparação para os outros tumores), e foi o maior risco encontrado entre todos os tumores analisados. Logo, o fato do CEC ser recidivado pode ser considerado um fator indicativo da necessidade de três ou mais fases na CMM.

Brodland e col., em 1992 ⁽¹⁹⁾, procuraram definir as margens necessárias para a remoção dos CEC primários, de acordo com fatores prognósticos pré-operatórios. Dividiram os CEC em um grupo de alto grau de malignidade (tamanho maior que 2 cm, localizados em áreas com maior chance de recidivas e metástases, histologicamente menos diferenciados, com profundidade de invasão até o subcutâneo) e um grupo de baixo grau de malignidade. Analisaram 141 CEC invasivos primários tratados pela CMM, e concluíram que, para a remoção de 95% dos CEC, foram necessários 4 mm de margens nos de baixo grau de malignidade, enquanto para os de alto grau foram necessários 6 mm de margens. Isso permite

concluir que os CEC primários de alto grau de malignidade têm maiores extensões subclínicas, sendo fatores preditivos o diâmetro da lesão maior que 2 cm, a localização do CEC, o grau histológico menos diferenciado (grau 2 ou mais de Broders) e a invasão do tecido celular subcutâneo. Como maiores extensões subclínicas correspondem a maior número de fases da CMM para se conseguir remover o tumor, pode-se fazer uma extrapolação e adotar esses fatores como preditivos de maior número de fases da CMM no tratamento dos CEC.

Este trabalho pretende identificar fatores preditivos do número de fases da CMM, necessários para a remoção dos CEC cutâneos da cabeça.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 PRONTUÁRIOS

Este trabalho foi realizado com base em dados dos prontuários de 44 doentes, portadores de 51 CEC, submetidos a tratamento através da cirurgia micrográfica de Mohs, no ambulatório de cirurgia dermatológica da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de 1994 a 2003.

4.2 MÉTODOS

O trabalho foi retrospectivo e a seleção dos casos foi feita através do levantamento de fichas protocolares específicas do Ambulatório de Cirurgia Micrográfica de Mohs (Anexo 1) de 44 doentes que tinham diagnóstico de carcinoma espinocelular no segmento cefálico, os quais foram submetidos à cirurgia micrográfica de Mohs.

A maioria dos doentes (39) foi submetida a apenas uma cirurgia, quatro foram submetidos a duas cirurgias e um foi submetido a quatro cirurgias, perfazendo, pois, o total de 51 cirurgias realizadas em 44 pacientes.

O estudo conjunto das fichas protocolares e dos prontuários levantados no arquivo médico do HCFMUSP permitiu a coleta dos dados clínicos e histológicos pré-operatórios, das informações sobre a cirurgia e acompanhamento pós-operatório. Os pacientes, cujos prontuários estavam incompletos ou desatualizados, foram convocados, por telefone ou por correspondência a comparecer ao ambulatório. No anexo 2, apresenta-se uma tabela com as características dos pacientes, dos tumores e das cirurgias.

4.2.1 Dados clínicos

Os dados referentes à *duração* do tumor até a data da cirurgia foram avaliados e divididos em três grupos: até 12 meses; de 12 a 36 meses; de 36 meses ou mais.

As lesões cutâneas foram classificadas em dois grupos quanto à *localização*: cabeça (exceto nariz) e nariz, para evitar a formação de vários pequenos grupos, o que impossibilitaria a análise estatística. O *tamanho pré-operatório* das lesões foi avaliado e classificado em quatro grupos: até 1 cm; de 1,1 a 2 cm; de 2,1 a 3 cm e maior que 3,1 cm. Os *limites pré-operatórios* dos tumores foram caracterizados como nítidos (quando os limites entre o tumor e o tecido sadio eram facilmente identificados) ou imprecisos. A *condição de recidiva* foi avaliada, e foram considerados recidivados os

tumores que haviam sido tratados previamente, por qualquer método terapêutico. Quanto à *morfologia*, os tumores foram classificados em endurecido (quando a lesão apresentava, predominantemente, aumento de volume e endurecimento), ulcerado (quando apresentava ulceração na superfície da pele, independente das outras características) e vegetante ou verrucoso (quando apresentava predominantemente vegetação ou verrucosidade na superfície).

Nenhum dos doentes desse estudo apresentava metástases de CEC até a data da CMM.

4.2.2 Dados histológicos

Todos os doentes submetidos à CMM tinham, previamente, o estudo histopatológico do tumor a ser retirado. Todos os dados que obtivemos são de laudos desses exames histológicos realizados no laboratório de dermatopatologia da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP e, por vezes, de outros serviços. Os casos duvidosos foram revistos no laboratório de histopatologia do HCFMUSP, para confirmação diagnóstica. Com base nesses laudos, dividimos os tumores, conforme a classificação de Broders, em grau 1 (mais que 75% das células tumorais bem diferenciadas); grau 2 (de 50 a 75% das células tumorais bem diferenciadas) e grau 3 (de 25 a 50% das células tumorais bem diferenciadas); e, ainda, nos grupos

acantolítico (tipo específico de CEC, com predomínio de células acantolíticas e tendência de pior prognóstico); neural (acometimento do nervo ou região perineural pelo tumor) e desconhecido (quando o laudo não apresentava o subtipo e a lâmina não pôde ser estudada).

4.2.3 Cirurgia micrográfica de Mohs

As cirurgias foram realizadas pela equipe de CMM nas salas cirúrgicas do HCFMUSP, destinadas à cirurgia dermatológica. A técnica utilizada foi a descrita na introdução (Figura 2). Após assepsia e anestesia local, o tumor foi curetado e removido com margens de 3 mm além da área curetada. O bloco retirado foi congelado, marcado com um código de cores e submetido a cortes histológicos para avaliação de 100% das margens cirúrgicas. Um mapa representando o local, o tamanho e a codificação de cores foi desenhado para a marcação da análise histológica. No caso de se observar alguma área comprometida pelo tumor, a área em questão era marcada no mapa e realizava-se uma nova fase de retirada cirúrgica, com mais 3 mm de margens (além da margem removida na fase anterior) apenas na região comprometida. Novas fases eram realizadas até a completa remoção do tumor.

As cirurgias foram classificadas em três grupos, de acordo com o número de fases: uma, duas e três ou mais fases.

4.2.4 Evolução pós-operatória

Após a cirurgia, os pacientes são acompanhados trimestralmente por dois anos, semestralmente por mais dois anos e anualmente por mais um ano no ambulatório de cirurgia dermatológica. Ao completarem cinco anos de acompanhamento, passam a ser acompanhados esporadicamente, retornando ao ambulatório caso notem nova lesão. Infelizmente, alguns pacientes não retornaram nas datas corretas ou não voltaram mais ao ambulatório após a cirurgia, o que dificultou muito a análise do pós-operatório, impedindo a obtenção de dados importantes, como o surgimento de recidivas ou metástases. O tempo de acompanhamento pós-operatório foi dividido em: nenhum (quando o paciente não retornou após a cirurgia); até 12 meses; de 12 a 36 meses; de 36 a 60 meses; e de 60 meses ou mais.

4.3 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os dados foram apresentados por meio de valores mínimo e máximo, média e desvio-padrão para variáveis contínuas e frequências, e porcentagens para variáveis classificatórias.

Constituíram-se três grupos para análise, de acordo com o número de fases da cirurgia: uma fase, duas fases e três ou mais fases. Esses grupos

foram comparados em relação às seguintes variáveis: duração da lesão até a cirurgia, condição de recidiva, grau de diferenciação histológica, localização do tumor, limites clínicos da lesão, morfologia da lesão e tamanho do tumor. Aplicaram-se o teste exato de Fisher, para variáveis classificatórias ou análise de variância, e o teste F, para variáveis contínuas. O modelo linear logístico foi ajustado para avaliar esse conjunto de variáveis como fatores preditivos do número de fases da cirurgia.

Usou-se o sistema SAS (Statistical Analysis System), versão 8.2, para a realização dos cálculos.

5 RESULTADOS

Os resultados apresentados a seguir referem-se aos tumores e às cirurgias. Uma planilha com os dados de todos os pacientes está no anexo 2.

5.1 ASPECTOS CLÍNICOS

Resultados quanto às características clínicas das 51 lesões.

5.1.1 Duração das lesões até o momento cirúrgico

Por ocasião da cirurgia, 84% dos tumores apresentavam mais de um ano de duração (tabela 1). O tempo mínimo de duração foi de dois meses e o máximo, de 180 meses.

Tabela 1 - Duração dos tumores submetidos à CMM até a data da cirurgia (meses)

Evolução	Frequência	%
< 12	8	15,69
12 - 36	21	41,18
≥36	22	43,14

5.1.2 Localização dos tumores

As lesões eram localizadas na cabeça e no nariz (tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos tumores submetidos à CMM, segundo a sua localização anatômica

Local	Frequência	%
Cabeça	28	54,90
Nariz	23	45,10

5.1.3 Tamanho dos tumores

A maioria das lesões (74,51%) apresentava tamanho inferior a 2 cm (tabela 3)

Tabela 3 - Distribuição dos tumores submetidos à CMM, segundo o seu tamanho (cm)

Tamanho da lesão	Frequência	%
$\leq 1,0$	19	37,25
1,0 - 2,0	18	35,29
2,0 - 3,0	9	17,65
> 3,0	5	9,80

5.1.4 Limites pré-operatórios dos tumores

Limites pré-operatórios imprecisos foram observados em 82% das lesões (tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos tumores submetidos à CMM, segundo seus limites pré-operatórios

Limites	Frequência	%
Imprecisos	42	82,35
Nítidos	9	17,65

5.1.5 Condição de recidiva dos tumores pré-CMM

Praticamente, a mesma porcentagem de tumores primários e recidivados foi analisada (tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição dos tumores submetidos à CMM, segundo sua condição de recidiva pré-operatória

Recidiva	Frequência	%
Não	26	50,98
Sim	25	49,02

5.1.6 Morfologia dos tumores

Quanto à morfologia, o tipo de lesão que predominou foi o endureado (49%) (tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos tumores submetidos à CMM, segundo sua morfologia

Morfologia da lesão	Frequência	%
Endurado	25	49,02
Ulcerado	14	27,45
Vegetante ou Verrucoso	12	23,53

5.2 ASPECTOS HISTOLÓGICOS

5.2.1 Características histológicas dos tumores no momento do diagnóstico

Cerca de 70% das lesões de CEC tinha grau histológico 1 e 2 da classificação de Broders (tabela 7). Os tipos acantolítico e neural são classificados à parte, pois têm características próprias. Quando o CEC compromete o nervo ou o perineuro, é classificado como neural, independentemente da sua diferenciação.

Tabela 7 - Distribuição dos tumores submetidos à CMM, segundo o grau de diferenciação histológica (broders e acantólise)

Diferenciação histológica	Frequência	%
Grau 1	24	47,06
Grau 2	12	23,53
Grau 3	9	17,65
Acantolítico	4	7,84
Neural	1	1,96
Desconhecido	1	1,96

5.3 CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

5.3.1 Número de fases da CMM

A distribuição dos pacientes, segundo o número de fases da cirurgia de Mohs, indicada na tabela 8. Quase metade das cirurgias (45%) foi realizada em uma única fase.

Tabela 8 - Distribuição das CMM para os pacientes com CEC, segundo o número de fases

Fases	Frequência	%
Uma fase	23	45,10
Duas fases	16	31,37
Três ou mais fases	12	23,53

5.3.2 Evolução pós-operatória

Dos 44 pacientes, 29 (66%) foram acompanhados após a cirurgia por mais de um ano e 13 (30%), por mais de três anos. O tempo mínimo de evolução foi de três meses e o máximo, de 132 meses. Cinco doentes (11%) não foram acompanhados no pós-operatório (tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição dos doentes submetidos à CMM para CEC, segundo o acompanhamento pós-operatório (meses)

Acompanhamento	Frequência	%
Nenhum	5	11,36
≤11	10	22,73
12 - 35	16	36,36
36 - 59	5	11,36
≥ 60	8	18,18

5.3.3 Recidivas e metástases pós-operatórias

Dentre os 51 tumores tratados, não foram detectadas nenhuma metástase e nenhuma recidiva até o momento da realização deste trabalho.

5.4 FATORES PREDITIVOS DO NÚMERO DE FASES DA CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS - ANÁLISE UNIVARIADA

Realizaram-se análises exploratórias com o objetivo de avaliar se variáveis aferidas antes da cirurgia podem ser indicativas do número de fases da CMM. Examinaram-se a duração da lesão, a condição de recidiva do tumor, o grau de diferenciação histológica, a localização anatômica do tumor, os limites clínicos da lesão, a morfologia e o tamanho da lesão. Análises univariadas, empregando-se o teste exato de Fisher, foram realizadas para comparar a distribuição da variável entre as diversas fases da cirurgia de Mohs. Os resultados estão indicados nas tabelas de 10 a 18. Identificou-se um único fator de tendência: a distribuição dos tumores recidivados segundo o número de fases da cirurgia que diferiu da distribuição dos tumores primários ($p=0,081$), sendo maior o número de fases para os tumores recidivados (tabela 11). Para as demais variáveis, não foram identificadas diferenças significativas.

5.4.1 Distribuição das lesões segundo a duração até o momento cirúrgico e o número de fases da CMM

Não houve correlação estatisticamente significativa entre a duração da lesão e o número de fases da cirurgia de Mohs (tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição dos tumores segundo a duração até o momento da cirurgia (meses) e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs

Evolução pré-operatória	Número de fases da cirurgia de Mohs						p
	Uma fase		Duas fases		Três ou mais fases		
	n	%	n	%	n	%	
< 12	3	37,50	3	37,50	2	25,00	0.211
12 - 36	13	61,90	6	28,57	2	9,52	
≥ 36	7	31,82	7	31,82	8	36,36	

5.4.2 Distribuição dos tumores quanto à sua condição de recidiva e o número de fases da CMM

A correlação entre tumores recidivados x tumores primários e o número de fases foi a que apresentou a maior tendência (**p=0.081**), sendo que a distribuição dos tumores recidivados apresentou maior número de fases na CMM (tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição dos tumores segundo sua condição de recidiva e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs

Recidiva do tumor	Número de fases da cirurgia de Mohs						p
	Uma fase		Duas fases		Três ou mais fases		
	n	%	n	%	n	%	
Primário	12	46,15	11	42,31	3	11,54	0.081
Recidivado	11	44,00	5	20,00	9	36,00	

5.4.3 Distribuição dos tumores segundo o grau de diferenciação histológica e o número de fases da CMM

Não se observaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (tabela 12). Nessa análise, incluíram-se cinquenta dos 51 tumores, pois, para um deles, não foi possível a identificação do tipo histológico.

Tabela 12 - Distribuição dos tumores segundo o grau de diferenciação histológica (broders e acantólise) e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs

Grau de diferenciação	Número de fases da cirurgia de Mohs						p
	Uma fase		Duas fases		Três ou mais fases		
	n	%	n	%	n	%	
Grau 1	10	41,67	8	33,33	6	25,00	0,543
Grau 2	7	58,33	4	33,33	1	8,33	
Grau 3	3	33,33	4	44,44	2	22,22	
Acantolítico e neural	3	60,00	-	-	2	40,00	

5.4.4 Distribuição dos tumores segundo a sua localização e o número de fases da CMM

Não houve correlação estatisticamente significativa entre a localização dos tumores e o número de fases da CMM (tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição dos tumores segundo a sua localização e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs

Localização do tumor	Número de fases da cirurgia de Mohs						p
	Uma fase		Duas fases		Três ou mais fases		
	n	%	n	%	n	%	
Cabeça	14	50,00	6	21,43	8	28,57	0,262
Nariz	9	39,13	10	43,48	4	17,39	

5.4.5 Distribuição dos tumores segundo os limites pré-operatórios e o número de fases da CMM

Não foram observadas correlações estatisticamente significantes entre os limites das lesões e o número de fases da CMM (tabela 14)

Tabela 14 - Distribuição dos tumores segundo os limites pré-operatórios e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs

Limites da lesão pré-operatória	Número de fases da cirurgia de Mohs						p
	Uma fase		Duas fases		Três ou mais fases		
	n	%	n	%	n	%	
Impreciso	17	40,48	14	33,33	11	26,29	0,448
Nítido	6	66,67	2	22,22	1	11,11	

5.4.6 Distribuição dos tumores segundo a morfologia e o número de fases da CMM

Não se observaram correlações estatisticamente significantes entre as diferentes morfologias e o número de fases da CMM (tabela 15), nem quando foi feita a divisão em apenas duas categorias - ulcerado e não ulcerado - com o objetivo de destacar o tipo ulcerado que, segundo a literatura, tende a ser mais agressivo e, conseqüentemente, a ter a maior número de fases na CMM (tabela 16).

Tabela 15 - Distribuição das lesões segundo a morfologia e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs

Morfologia	Número de fases da cirurgia de Mohs						p
	Uma fase		Duas fases		Três ou mais fases		
	n	%	n	%	n	%	
Endurado	11	44,00	7	28,00	7	28,00	0,756
Ulcerado	5	35,71	6	42,86	3	21,43	
Vegetante ou Verrucoso	7	58,33	3	25,00	2	16,67	

Tabela 16 - Distribuição das lesões segundo o tipo morfológico ulcerado e não ulcerado e o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs

Morfologia	Número de fases da cirurgia de Mohs						P
	Uma fase		Duas fases		Três ou mais fases		
	n	%	n	%	n	%	
Não-ulcerado	18	48,65	10	27,03	9	24,32	0,568
Ulcerado	5	35,71	6	42,86	3	21,43	

5.4.7 Distribuição dos tumores segundo o seu tamanho e o número de fases da CMM

As correlações não foram estatisticamente significantes (tabela 17). Realizou-se uma subdivisão em apenas dois grupos - menor ou igual a 1 cm e maior que 1 cm - para observar se o comportamento dos tumores pequenos (≤ 1 cm) seria, estatisticamente, distinto daquele dos tumores maiores quanto ao número de fases da CMM. Essa divisão baseou-se na literatura que mostra menor agressividade (e, paralelamente, menor número de fases) dos tumores pequenos (≤ 1 cm) em relação aos maiores. Foi possível observar que, no grupo dos tumores menores, houve maior percentual de casos submetidos a apenas uma fase da CMM (tabela 18); porém, tal diferença não foi estatisticamente significativa.

Tabela 17 - Comparação do tamanho do tumor segundo o número de fases da cirurgia micrográfica de Mohs. Medidas descritivas (média, mínimo e máximo) do tamanho da lesão (cm)

Fases	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	p
1	23	1,76	1.01	0,50	4,00	0,591
2	16	1,88	0.81	1,00	4,00	
3	12	2,13	1.17	0,50	4,00	

Tabela 18 - Distribuição das lesões segundo o tamanho e o número de fases da CMM, agrupando o tamanho da lesão em duas categorias (≤ 1 cm e > 1 cm)

Tamanho	Número de fases da cirurgia de Mohs						p
	Uma fase		Duas fases		Três ou mais fases		
	n	%	n	%	n	%	
≤1cm	11	57,89	4	21,05	4	21,05	0,344
> 1 cm	12	37,50	12	37,50	8	25,00	

5.5 FATORES PREDITIVOS DO NÚMERO DE FASES DA CIRURGIA DE MOHS - ANÁLISE MULTIVARIADA

Com o objetivo de encontrar um modelo preditivo do número de fases da cirurgia, utilizou-se um método estatístico denominado modelo linear logístico, que foi ajustado considerando-se o número de fases da cirurgia - tido como variável resposta - e os dados clínicos e histológicos dos tumores - tidos como variáveis independentes. No modelo, foram consideradas as variáveis: condição de recidiva, tipo histológico, morfologia, tamanho e limites clínicos do tumor. Os resultados do modelo ajustado estão apresentados na tabela 19. A análise não trouxe nenhuma evidência de que as variáveis estudadas são preditivas do número de fases da CMM.

Também foi feita uma estimativa da razão de chances de determinada variável, em comparação com outra do mesmo grupo, apresentar maior número de fases na CMM (tabela 20). Compararam-se os riscos relativos de tumor primário *versus* recidivado; tipos histológicos menos agressivos (grau 1 e 2 de Broders) *versus* mais agressivos (grau 3 e acantolítico e neural);

tumor não ulcerado *versus* ulcerado; tamanho do tumor até 1 cm *versus* mais de 1 cm; limite clínico do tumor nítido *versus* impreciso. O maior risco relativo diz respeito ao limite clínico da lesão: há um risco 3,0 vezes maior dos CEC com limites imprecisos necessitarem de maior número de fases na CMM do que aqueles com limites nítidos. Verificaram-se ainda: risco 2,1 vezes maior dos CEC ulcerados em relação aos não ulcerados; risco 1,7 vezes maior dos CEC recidivados em relação aos primários; risco 1,6 vezes maior dos CEC mais agressivos histologicamente em relação aos menos agressivos.

Tabela 19 - Estimativas de máxima verossimilhança para determinar fatores preditivos do número de fases da CMM entre as variáveis estudadas

Parâmetros	Categoria	Estimativa	Erro-padrão	p
Intercepto 1	1	-0,0331	0,4606	0,9428
Intercepto 2	2	1,4441	0,5006	0,0039
Recidivado	primário	0,2694	0,2836	0,3421
Histologia	menos agressivo grau ≤ 2	0,2362	0,3093	0,4451
Morfologia	não ulcerado	0,3614	0,3249	0,2660
Tamanho	≤ 1 cm	0,1717	0,3053	0,5737
Limites	nítido	0,5481	0,4021	0,1728

Intercepto – constante calculada para a realização deste modelo estatístico.

Estimativa – dos coeficientes de cada variável incluída no modelo.

Erro-padrão – medida de precisão.

P-valor – nível descritivo da probabilidade para o teste da hipótese do coeficiente = 0 (zero). Há evidência estatística quando $p < 0,05$.

Tabela 20 - Estimativas da razão de chances entre as variáveis com relação à necessidade de maior número de fases na CMM

Efeito	Estimativa	Intervalo de confiança (95%)	
Tumor primário vs recidivado	1,714	0,564	5,210
Menos agressivo vs mais agressivo	1,604	0,477	5,393
Tumor não ulcerado vs ulcerado	2,060	0,576	7,364
Tamanho até 1 cm vs mais de 1 cm	1,410	0,426	4,655
Limite nítido vs impreciso	2,993	0,619	14,47

6 DISCUSSÃO

A cirurgia micrográfica de Mohs é o método que oferece os maiores índices de cura para o tratamento dos carcinomas espinocelulares, tendo a vantagem de poupar tecido são e, muitas vezes, facilitar a reconstrução da ferida cirúrgica, com menor dano funcional e estético ^(1,2,4,6,14,19,22,37). É uma cirurgia mais demorada, mais trabalhosa e requer cirurgião especializado, quando comparada com as demais técnicas disponíveis. Em vista disso, está indicada para os tumores mais agressivos ou localizados nas áreas anatômicas onde a preservação do tecido são peritumoral é muito importante ^(5,6,8,9,39,-43).

O tempo cirúrgico depende diretamente do número de fases da CMM; logo, é muito importante tentar prevê-lo para poder programar adequadamente a duração da cirurgia, as orientações e o preparo do paciente, a agenda do cirurgião e da sua equipe e o tipo de anestesia a ser utilizado. Prever quais CEC terão maior número de fases na CMM é igualmente importante para assegurar sua remoção completa, pois aqueles que necessitam de maior número de fases da CMM têm comportamento biológico mais agressivo e requerem uma análise ainda mais atenta das lâminas de histologia intra-operatórias na busca de células tumorais.

Neste estudo, realizamos o levantamento dos prontuários de 44 doentes portadores de CEC, submetidos a 51 CMM, no ambulatório de cirurgia dermatológica da Divisão de Dermatologia do HC da FMUSP/SP, no período de 1994 a 2003. Através da análise dos dados coletados,

procuramos identificar fatores pré-operatórios que pudessem predizer o número de fases da CMM.

6.1 ASPECTOS CLÍNICOS

6.1.1 Duração das lesões

Quanto à duração das lesões, 84% das cirurgias foram realizadas em tumores com mais de um ano de evolução entre seu surgimento e a realização da cirurgia, sendo que 43% tinham evolução superior a três anos (tabela 1), com variações entre dois e 180 meses. Foi um período mais longo que o esperado e ocorreu devido às dificuldades do paciente para reconhecer o tumor e chegar ao tratamento.

6.1.2 Localização das lesões

Selecionaram-se apenas as lesões no segmento cefálico para assegurar maior homogeneidade da amostra. O fato das cirurgias terem sido realizadas na cabeça, sendo 45% no nariz (tabela 2), explica-se pela indicação da técnica de CMM para tumores localizados em áreas em que é muito importante poupar tecido são e em que a incidência de recidiva tumoral é grande^(5,6,8,38,40-43).

6.1.3 Tamanho, limites e morfologia das lesões

A maior parte das lesões (73%) tinha tamanho inferior a 2 cm (tabela 3), dado comparável ao estudo de Brodland, no qual 79% dos CEC eram menores que 2 cm, apresentavam menores extensões subclínicas e necessitavam de menores margens cirúrgicas para sua remoção⁽¹⁹⁾. Esses tumores foram encaminhados para a CMM devido à sua localização ou condição de recidiva, pois, com base no tamanho, a indicação da CMM é feita para tumores maiores que 2 cm^(1,11,18,30).

Limites imprecisos entre o tumor e a pele ao seu redor foram observados em 82% das lesões (tabela 4). Para a identificação histológica dos limites e remoção adequada desses CEC, reduzindo as chances de recidivas, está indicada a CMM⁽³⁷⁾.

O tipo morfológico mais encontrado foi o endurecido, que correspondeu a 49% das lesões analisadas (tabela 6).

6.1.4 Condição de recidiva dos tumores pré-CMM

Os CEC primários da pele recidivam em cerca de 10 a 23% dos casos⁽⁸⁾. Neste trabalho, a metade dos tumores (49%) era recidivada (tabela 5), um número mais elevado que ocorreu por ser a recidiva uma das indicações da CMM que, no tratamento desses tumores, apresenta índices de cura em cinco anos maiores que as outras técnicas (90% vs 76,7%)⁽⁶⁾.

6.2 ASPECTOS HISTOLÓGICOS

Segundo a literatura, de 3 a 13,7% dos CEC são mal diferenciados^(6,19). Neste estudo, encontramos 28% dos tumores nessa situação (Broders 3, acantolítico e neural) (tabela 7), o que se deve ao fato da casuística ser constituída por pacientes submetidos à CMM, que está indicada para os CEC mais agressivos histologicamente^(11,21,26).

6.3 ASPECTOS DA CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

Dos 51 CEC, 24% apresentaram grandes extensões subclínicas (três ou mais fases na CMM) (tabela 8). Tais dados são compatíveis com os de Batra e col.⁽¹⁸⁾ que observaram mais de três fases em 21,6% das CMM de 1131 casos de CBC e CEC.

O número de fases da CMM representa as extensões subclínicas do tumor^(18,19), pois é uma cirurgia realizada por meio da remoção de fases sucessivas de tecido, com 3 mm cada, a partir das margens clínicas (e curetáveis) do tumor, até a retirada completa da neoplasia. Portanto, se a CMM tiver três fases, isso significará que a lesão tratada tinha entre 6 e 9 mm de extensão subclínica, pois a remoção de duas fases (6 mm) foi insuficiente e a de três fases (9 mm) foi suficiente para a sua extirpação.

Para a realização de cada fase da CMM, no nosso ambulatório, necessita-se de cerca de uma hora, com variações conforme o tipo de tecido (gordura demora mais para congelar), a espessura e o tamanho da peça

cirúrgica. Se conseguirmos prever o número de fases da CMM, poderemos ter uma boa idéia da sua duração e otimizar a agenda da equipe e das salas cirúrgicas.

6.4 ACOMPANHAMENTO PÓS-OPERATÓRIO DOS DOENTES

6.4.1 Tempo de acompanhamento pós CMM

Na literatura, os índices de recidivas e de metástases no tratamento dos CEC são valorizados após cinco anos do tratamento, período em que já ocorreram 95% das recidivas e 96% das metástases ⁽⁶⁾.

Infelizmente, temos apenas 18% (8) dos doentes acompanhados por mais de cinco anos após a cirurgia (tabela 9) e uma casuística pequena (44 doentes), o que não nos permite obter dados estatísticos suficientes sobre os índices de cura alcançados no nosso estudo, para poder compará-los aos da literatura.

A falta de maior percentual de pacientes acompanhados por longo período (de sessenta meses em diante) se deve ao abandono do acompanhamento pelo paciente, à negligência dos pacientes que faltam aos retornos marcados e à realização da cirurgia em data próxima à coleta dos dados.

6.4.2 Recidivas e metástases pós CMM

Até o momento da realização deste trabalho, não houve nenhum caso de recidiva ou de metástase de CEC nos pacientes estudados.

O acompanhamento pós-operatório da CMM para os CEC de alto risco deve ser feito com maior frequência e atenção, o que permite detectar precocemente e tratar as metástases e recidivas, que são mais freqüentes.

Na literatura, o índice de recidiva dos CEC tratados pela CMM é de 3,1% ⁽³²⁾ e o índice geral de metástases do CEC é de 0,5 a 16% ⁽²⁶⁾.

6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA UNIVARIADA DOS FATORES PREDITIVOS DO NÚMERO DE FASES DA CMM

6.5.1 Condição de recidiva dos tumores e número de fases da CMM

O fator mais indicativo na análise univariada foi a condição de recidiva do tumor (tabela 11), sendo que os tumores recidivados apresentaram maior número de fases na CMM que os primários ($p = 0,081$). Apesar do “p” não ser $< 0,05\%$, está muito próximo disso, indicando uma forte tendência estatística que, associada à importante correlação clínica, torna esse fator significativo.

Inúmeros trabalhos da literatura mostram que os tumores recidivados são mais agressivos e apresentam maiores índices de metástases e de nova

recidiva ^(6,14,16,18,27,28,29). Não foram encontrados trabalhos que tivessem como objetivo identificar fatores preditivos do número de fases da CMM para o tratamento do CEC; entretanto, alguns se referem aos fatores relacionados com a maior extensão subclínica do CEC, a qual está diretamente relacionada com um número maior de fases da CMM ^(18,19,55,56). A maioria desses estudos associa os CEC aos CBC chamando-os de tumores não melanoma, o que impede uma avaliação mais precisa dos dados exclusivamente sobre os CEC. Nesses estudos, os índices descritos como preditivos para maior extensão subclínica dos tumores foram o tamanho (> 1cm / > 2cm), o tipo histológico (indiferenciado), a localização anatômica (áreas sobre osso ou cartilagem / áreas de risco) e a condição de recidiva do tumor (recidivados).

Os tumores recidivados crescem em uma área que tem tecido cicatricial, oriundo do tratamento prévio. Como a cicatriz é pouco irrigada e o tumor necessita de boa vascularização para seu crescimento, ele tende a se expandir sob a área cicatricial, no tecido mais irrigado. Por essa razão, sua tendência é crescer pelos tecidos profundos, sendo imperceptível até que apresente extensão para a superfície da pele, quando do diagnóstico. Esses dados explicam porque o tumor recidivado tende a apresentar grandes extensões subclínicas, muito além do local da recidiva detectada clinicamente, justificando a necessidade de maior número de fases da CMM para a sua completa remoção.

Outra explicação para a necessidade de maior número de fases da CMM nos CEC recidivados é que, durante o ato cirúrgico, poderia ocorrer a

implantação de células tumorais iatrogenicamente nas regiões perilesionais (por exemplo, pelo descolamento das margens para o fechamento da ferida operatória), ampliando sua área de invasão e, por conseguinte, aumentando o número de fases da CMM necessárias para a sua remoção.

Nenhum dos outros fatores analisados foi significativo enquanto indicador de maior número de fases da CMM.

6.5.2 Duração do tumor até a data da cirurgia e número de fases da CMM

Os pacientes com lesão de duração igual ou maior que 36 meses (tabela 10) tiveram o maior percentual de cirurgias com três ou mais fases (36%). Apesar de não ser significativo, esse dado pode indicar que o maior tempo de duração dos tumores leva ao desenvolvimento de maiores extensões subclínicas.

6.5.3 Tamanho do tumor e número de fases da CMM

Observamos que 58% dos pacientes que tinham tumores pequenos (≤ 1 cm) apresentaram apenas uma fase na CMM (tabela 18), indicando que os tumores pequenos têm menores extensões subclínicas e podem ser extirpados com número menor de fases da CMM. Tais dados, apesar de não serem estatisticamente significantes, são concordantes com os da literatura

que indicam maior agressividade e maiores extensões subclínicas (e maior número de fases na CMM) nos CEC com maior tamanho^(1,6,11,19,30).

6.5.4 Grau de diferenciação histológica e número de fases da CMM

Nossos dados, quanto ao grau de diferenciação histológica e o número de fases da CMM, não foram estatisticamente significantes e não nos permitiram nenhuma observação de tendência, provavelmente devido ao pequeno número de doentes estudados (tabela 12)

Na literatura, observamos a ocorrência de maior número de fases na CMM para o tratamento dos CEC histologicamente mais agressivos e indiferenciados^(1,18,19,55).

6.5.5 Localização do tumor e número de fases da CMM

A localização do tumor na região do lábio, da orelha e da face é um índice relatado na literatura como indicativo de maior agressividade tumoral^(18,19,55). Nosso estudo não demonstrou diferença significativa, do ponto de vista estatístico, entre os grupos nariz e cabeça. Praticamente, todas as lesões foram encaminhadas para a CMM por estarem localizadas em áreas de risco (tabela 13).

6.5.6 Limite pré-operatório do tumor e número de fases da CMM

Dos tumores com limites nítidos, 67% tiveram uma fase e 11%, três ou mais fases, enquanto que, naqueles com limites imprecisos, 40% tiveram uma fase e 26%, três ou mais fases da CMM (tabela 14).

Esses dados, que não são estatisticamente significantes, indicam que os CEC mal delimitados têm tendência a necessitar de maior número de fases da CMM para sua remoção, quando comparados com os bem delimitados. A dificuldade em delimitar adequadamente as margens clínicas do tumor, mesmo com o auxílio da curetagem, não permite a marcação da retirada da primeira fase da CMM, com mais chances de não se remover todo o tumor nessa etapa, o que leva a um maior número de fases da CMM.

6.5.7 Morfologia do tumor e número de fases da CMM

O tipo clínico vegetante ou verrucoso foi o que apresentou o maior percentual de cirurgias com uma fase, ou seja, 58%, e os ulcerados apresentaram o menor percentual de cirurgias com uma fase, ou seja, 36% (tabela 15). Tais dados não são significativos e, na literatura, não está claro se o CEC ulcerado é mais agressivo ⁽²⁶⁾.

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA MULTIVARIADA DOS FATORES PREDITIVOS DO NÚMERO DE FASES DA CMM

6.6.1 Estimativas de máxima verossimilhança

Na análise multivariada, fez-se um modelo linear logístico, intitulado estimativas de máxima verossimilhança (tabela 19), considerando-se o número de fases como variável resposta e os fatores condição de recidiva, tipo histológico, morfologia, tamanho e limites clínicos do tumor como variáveis independentes, para tentar encontrar um modelo preditivo do número de fases da CMM. Esse modelo estatístico não apontou nenhuma evidência de que as variáveis estudadas são preditivas do número de fases da CMM. Trata-se de uma análise exploratória, dado que o número de cirurgias é pequeno para permitir resultados conclusivos.

6.6.2 Estimativas da razão de chances

Na avaliação da razão de chances dos fatores avaliados terem maior número de fases, observamos (tabela 20) o exposto abaixo.

a- Limites clínicos do tumor

O maior risco relativo verificado foi em relação aos limites clínicos da lesão, em que se constatou uma chance 3,0 vezes maior dos CEC com limites imprecisos necessitarem de maior número de fases da CMM, em comparação com aqueles de limites nítidos. A imprecisão dos limites clínicos

do tumor dificulta a marcação da retirada da primeira fase da CMM que, em tal situação, é feita próxima ao tumor para que se possa identificar com maior precisão essas margens na análise histológica dos fragmentos e ampliar as margens nas fases seguintes apenas nas áreas onde ainda houver tumor. Isso permite maior segurança na retirada completa do tumor com remoção do mínimo de tecido são peritumoral, constituindo uma indicação precisa da técnica de CMM. Espera-se que, devido aos detalhes da técnica utilizada nessa situação, os tumores com limites clínicos imprecisos apresentem maior número de fases na CMM, e tal explicação coincide com os dados obtidos na nossa análise.

b- Morfologia do tumor

Há uma chance 2,1 vezes maior dos CEC ulcerados em relação aos não ulcerados, necessitarem de maior número de fases na CMM. A ulceração ocorre nos CEC devido à destruição tecidual com falta de irrigação, e é a demonstração clínica de um tumor mais agressivo, quando comparado ao não ulcerado. A maior agressividade tumoral está associada a maiores extensões subclínicas e, conseqüentemente, a um maior número de fases na CMM.

c- Condição de recidiva do tumor

Existe uma chance 1,7 vezes maior dos CEC recidivados necessitarem de maior número de fases na CMM em relação aos primários. Obtivemos também (tabela 11) que, na análise univariada, houve forte

tendência ($p=0,08$) na correlação entre tumores recidivados vs primários e o número de fases da CMM, sendo maior o número de fases para os recidivados. Esses dados foram discutidos no item 6.5.1 e estão de acordo com os da literatura, os quais demonstram maior agressividade tumoral e maiores extensões subclínicas nos tumores recidivados ^(6,14,16,18,27,28,29).

d-.Grau de diferenciação histológico

Uma chance 1,6 vezes maior dos CEC mais agressivos histologicamente (grau 3 de Broders, acantolítico e neural), em relação aos menos agressivos (graus 1 e 2 de broders), necessitarem de maior número de fases na CMM. Os CEC histologicamente mais agressivos e indiferenciados apresentam maior potencial de metástases e de recidivas e têm maiores extensões subclínicas ^(1,18,19,55), o que os leva a terem mais chance de um número maior de fases na CMM.

e- Tamanho do tumor

Uma chance 1,4 vez maior dos CEC com mais de 1 cm, em relação aos ≤ 1 cm, necessitarem de um número maior de fases na CMM. Os CEC crescem tanto em extensão lateral quanto em profundidade; logo, quanto maior o tamanho do tumor (a medida que realizamos é a da superfície), mais chance tem ele de ter crescido em profundidade e apresentar extensões subclínicas, necessitando de maior número de fases da CMM para sua remoção ^(1,6,11,19,30).

6.6.3 Comentários da análise multivariada

Os modelos logísticos da análise multivariada, entretanto, não apontaram nenhuma evidência de que as variáveis estudadas são preditivas do número de fases da cirurgia de Mohs. Cabe ressaltar que essa análise é exploratória, uma vez que o número de cirurgias estudadas é pequeno para se chegar a resultados conclusivos.

Sugerimos a realização de outros trabalhos, com maior número de doentes, para que fatores prognósticos preditivos do número de fases da CMM para o tratamento do CEC possam ser identificados e comprovados. Isso facilitará o preparo da cirurgia, do paciente, do cirurgião e da sua equipe, do tempo de uso da sala cirúrgica, do volume e tipo de anestésico a ser utilizado e orientará uma abordagem mais racional dos CEC com chances de apresentarem maior número de fases da CMM, visando a um cuidado mais minucioso com esses tumores a fim de se chegar a índices de cura mais elevados.

7. CONCLUSÕES

1. O único fator significativo como preditivo do número de fases da CMM foi a condição de recidiva do tumor, sendo que os tumores recidivados tiveram maior número de fases que os tumores primários.
2. Alguns fatores clínicos representaram maior risco relativo no que diz respeito ao maior número de fases da CMM: limites clínicos imprecisos (3,0); morfologia ulcerada (2,1); tumores recidivados (1,7); histologia mais agressiva (1,6); tamanho maior que 1 cm (1,4).

8 ANEXOS

Anexo 1 – PRONTUÁRIO DO AMBULATÓRIO DA CMM

CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

UNID: ADED 230 EM: 23/08/01
ID. PAC: 1531736
31710158 DN: 19/10/1932

Nº 110/01
Data (Cirurgia): 30/10/01

NOME..... IDADE..... SEXO M() F()

REG. HC..... PROFISSÃO.....

END: 1) 45137237 - Renê Antônio
2) R. Manoel Francisco 834 Fel Ameliet
Paulo - gmo 4512 1327 Inácia / SP

1) FENÓTIPOS

- ☒ (X) Pele clara
☐ () Pele escura
☒ (X) Cor branca
☐ () Cor preta
☐ () Cor parda
☐ () Olho escuro
☒ (X) Olho claro

6) ANT. CLÍNICOS

- ☐ () Não
☐ () Cardiopatia
☐ () Hipertensão
☒ (X) Diabetes
☐ () Hepatite
☐ () AIDS
☐ () Coagulopatia
☐ () Pneumopatia
☐ () Transplantes

8) LOCALIZAÇÃO

- 01 - Occipital
02 - Parietal
03 - Temporal
04 - Frontal
05 - Supercílio
06 - Pálpebra sup.
07 - Pálpebra inf.
08 - Canto interno
09 - Canto externo
10 - Nariz
11 - Malar
12 - Pré auricular
13 - Pavilhão ext.
14 - Retro auricular
☒ (15) Lábio superior
16 - Lábio inferior
17 - Mento
18 - Mandibular
19 - Submentoniana
20 - Cervical
21 - Tórax
22 - Braço
23 - Antebraço
24 - Mão
25 - Coxa
26 - Perna
27 - Pé
28 - Inguinal
29 - Sulco ng
30 - Dorso
31 - Abdome

2) TIPO DE PELE

- ☐ () I
☒ (X) II
☐ () III
☐ () IV
☐ () V

7) MEDICAÇÕES EM USO

- ☐ () Não
☐ () Anticoagulante
☐ () Imunossupressor
☐ () Diuréticos
☐ () Propanolol
☐ () Anti-inflamatório
☐ () Neurolépticos
☐ () AAS
☐ () Corticóides
☐ () Outros

Dialinex

3) HIST. PREGRESSA CA

- ☒ (X) Cut
☐ () Extra Cut
☐ () Não

4) EXPOSIÇÃO RUV

- ☒ (X) Prolongada
☐ () Esporádica
☐ () Rara

5) ANT. ALÉRGICOS

- ☐ () Não
☐ () Anestésico
☐ () Antibiótico
☐ () Analgésico
☐ () Outros

9) DESC. DAS LESÕES

- ☐ Mac.
☐ Mac. Querat.
☐ Pap.
☐ Nód. íntegro
☐ Nód. ulcerado
☐ Veget.
☐ Úlcera
☐ Infiltração
☐ Atrofia
☐ Esclerose
☐ Outros

14) TRATAMENTO ANTERIOR

- ☐ 1 - Nenhum
☒ 2 - Cirurgia
☐ 3 - Eletrocoag.
☐ 4 - Radioterapia
☐ 5 - Quimioterapia
☐ 6 - Imunot.
☐ 7 - Criocirurgia
☐ 8 - CMM
☐ 9 - Outros

he 5 anos antes sem w
Hospital
Heliospolis

10) LIMITES DA LESÃO

- ☐ Nítido
☒ Impreciso

15) NÚM. DE TRAT. ANTERIORES

- ☒ Um
☐ Dois
☐ Três
☐ Quatro ou mais

11) TAMANHO DA LESÃO

- ☐ 0 - 1 cm
☒ 1 - 2 cm
☐ 2 - 3 cm
☐ 3 - 5 cm
☐ 5 - 7 cm
☐ maior 7 cm

16) BIÓPSIA ANTERIOR

- ☐ Sim
☐ Não

Nº HC *3038/01*

DIAG: 1. ☐ CBC

- 1a. ☐ Esclerod.
 1b. ☐ Sólido
 1c. ☐ Superficial
 1d. ☐ Adenóide
 1e. ☐ Micronodular
 1f. ☐ Infiltrativo
 1g. ☐ Misto
 1h. ☐ Outro.....

12) INSP. GANGLIONAR

- ☒ Ausentes
☐ Regional
☐ Não regional

2. ☒ CEC *G.I Superficial*
 3. ☐ BOWEN *invasivo*
 4. ☐ DFS
 5. ☐ Outro

13) DURAÇÃO DA LESÃO

Houve alteração do diag. ou subtipo histológico?

Sim ☐

Não ☐

Qual?

CIRURGIÃO

AUXILIAR (1)

AUXILIAR (2)

(Verso)

Anexo 2 - PLANILHA DOS PACIENTES SUBMETIDOS À CMM

(Parte 1)

	Iniciais	idade	sexo	pré-op (m)	pele	localização	tamanho	limites	recidivado	clínica	histologia	fases
1	JFLN	75	M	12	3	4	1	n	s	1	2	1
2	JFP	77	F	24	2	10	3	i	s	3	2	1
3	IE	78	F	18	2	10	1	i	s	3	4	1
4	FMS	66	F	12	3	10	2	i	n	2	4	1
5	EHS	72	F	12	2	10	1,5	i	s	2	2	1
6	DM	52	M	48	1	10	1	i	s	1	3	1
7	DM	67	M	60	2	12	0,5	i	n	1	2	1
8	BJT*	78	M	24	2	2	2	i	s	3	1	1
9	BJT*	78	M	18	2	2	1	i	n	3	1	1
10	AO	47	F	12	3	6	0,5	n	n	3	1	1
11	AAD	76	F	120	2	10	2,5	i	s	1	3	1
12	AD	70	m	3	2	18	3,5	n	n	3	4	1
13	AC	83	m	18	2	10	2	i	n	2	2	1
14	JS*	64	m	2	2	3	2,5	n	n	2	1	1
15	JT*	68	m	48	2	3	3	i	s	1	3	1
16	SFM	70	m	36	2	13	1	n	n	2	2	1
17	PFS	46	m	36	3	3	3	n	n	3	2	1
18	OAO	83	m	24	2	2	4	i	s	1	1	1
19	MFS*	33	f	36	3	10	1	i	s	1	1	1
20	MJM	76	f	12	2	10	1	i	n	1	1	1
21	MLT	67	m	12	2	5	1	i	s	1	1	1
22	LMS	66	f	4	2	11	1	i	n	1	1	1
23	ASF	71	f	24	1	11	1,5	i	n	1	1	1
24	JDA	62	m	12	3	10	1	i	n	1	3	2
25	GLP	63	m	6	2	13	1,5	i	n	2	2	2

Idade: idade do paciente na data da cirurgia (em anos)

Sexo: m – masculino f – feminino;

Pré-op(m): evolução pré-operatória em meses - 3 grupos: 1- ate 11 meses, 2- 12 a 35 meses, 3- 36 meses em diante;

Pele: tipo de pele (classificação de Fitzpatrick) 1- tipo 1, 2- tipo 2, 3- tipo 3;

Localização: localização do tumor (baseado na ficha de Mohs – anexo 1) 2 grupos - 1- cabeça (exceto nariz) (2,3,4,5,6,7,8,11,12,13,15,18), 2- nariz (10); detalhado no **anexo 3**;

Tamanho: tamanho da lesão em cm - 3 grupos: 1- ate 1 cm, 2- 1,1 a 2,0 cm, 3- 2,1 a 3 cm e 4 maior que 3,1 cm

Limites: limites da lesão i- impreciso, n- nítidos

Recidivado: se o tumor é recidivado: s- recidivado, n- primário

Clínica: morfologia da lesão - 3 grupos: 1- Infiltrado, 2- Ulcerado, 3- vegetante ou verrucoso

Histologia: grau de diferenciação histológico: pré-operatório (Broders 1 a 3) 4 grupos: 1- grau I, 2- grau II, 3- grau III, 4- outros (acantolítico e neural), ?- desconhecido

Fases: número de fases da CMM

* - Pacientes submetidos a mais de uma CMM para diferentes CEC

PLANILHA DOS PACIENTES SUBMETIDOS À CMM (parte2)

	Iniciais	Idade	sexo	pré-op (m)	pele	localização	tamanho	limites	recidivado	clinica	histologia	fases
26	DFB	77	f	24	2	10	1	i	s	3	1	2
27	AFL	54	f	12	3	10	1,5	i	n	1	2	2
28	AJPD	66	f	36	3	10	1	i	s	3	1	2
29	AMF	72	f	7	2	10	2	i	n	1	3	2
30	JS*	65	m	12	2	11	2	i	n	1	3	2
31	JS*	57	m	120	2	10	2,5	i	s	2	2	2
32	JT*	72	m	24	2	12	2	i	n	1	1	2
33	RU	41	m	48	1	10	2	i	s	1	1	2
34	OF	65	m	6	2	3	3	i	n	2	1	2
35	MDAS	34	f	36	2	10	2	n	n	3	1	2
36	MGDO	64	f	120	2	10	2	i	n	2	1	2
37	MPS	55	f	120	2	4	4	n	s	2	3	2
38	MG*	63	m	72	2	3	1,5	i	n	2	2	2
39	LHS	52	f	24	2	10	1	i	n	1	1	2
40	ENP	77	f	6	2	10	2	n	n	2	1	3
41	BSB	65	f	84	2	4	3	i	s	1	?	3
42	JS*	67	m	2	2	10	1	i	n	1	2	3
43	SL	86	m	24	2	8	1	i	s	1	1	3
44	POD	77	F	36	2	11	2	i	s	1	3	3
45	OF	71	m	120	2	10	2	i	s	2	1	3
46	MFS*	31	f	120	3	10	4	i	s	1	4	3
47	MG*	63	m	72	2	13	2	i	s	1	3	3
48	WT	60	m	84	2	15	1	i	s	3	1	4
49	OMC	68	f	72	2	15	3	i	s	3	1	4
50	MG	60	m	12	3	7	0,5	i	n	2	1	4
51	LCC	52	m	180	2	4	4	i	s	1	4	6

Idade: idade do paciente na data da cirurgia (em anos)

Sexo: m – masculino f – feminino;

Pré-op(m): evolução pré-operatória em meses - 3 grupos: 1- ate 11 meses, 2- 12 a 35 meses, 3- 36 meses em diante;

Pele: tipo de pele (classificação de Fitzpatrick) 1- tipo 1, 2- tipo 2, 3- tipo 3;

Localização: localização do tumor (baseado na ficha de Mohs – anexo 1) 2 grupos - 1- cabeça (exceto nariz) (2,3,4,5,6,7,8,11,12,13,15,18), 2- nariz (10); detalhado no **anexo 3**;

Tamanho: tamanho da lesão em cm - 3 grupos: 1- ate 1 cm, 2- 1,1 a 2,0 cm, 3- 2,1 a 3 cm e 4 maior que 3,1 cm

Limites: limites da lesão i- impreciso, n- nítidos

Recidivado: se o tumor é recidivado: s- recidivado, n- primário

Clinica: morfologia da lesão - 3 grupos: 1- Infiltrado, 2- Ulcerado, 3- vegetante ou verrucoso

Histologia: grau de diferenciação histológico: pré-operatório (Broders 1 a 3) 4 grupos: 1- grau I, 2- grau II, 3- grau III, 4- outros (acantolítico e neural), ?- desconhecido

Fases: número de fases da CMM

* - Pacientes submetidos a mais de uma CMM para diferentes CEC

**ANEXO 3 - PLANILHA DOS LOCAIS ANATÔMICOS DOS
TUMORES SEGUNDO REFERÊNCIA
NUMÉRICA.**

Número	Local Anatômico
2	Parietal
3	Temporal
4	Frontal
5	Supercílio
6	Pálpebra superior
7	Pálpebra inferior
8	Canto interno do olho
10	Nariz
11	Malar
12	Pré-auricular
13	Pavilhão auricular
15	Supralabial
18	Mandibular

Números referentes às localizações anatômicas, baseados na ficha de Mohs (anexo 1). Foram referidos no anexo 2, na coluna localização do tumor.

9. REFERÊNCIAS ¹

¹ De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

- 1 - Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2002;146:18-25.
- 2 - Vuyk HD, Lohuis PJFM. Mohs micrographic surgery for facial skin cancer. *Clin Otolaringol*. 2001;26(4):265-73.
- 3 - Turner RJ, Leonard N, Malcolm AJ, Lawrence CM, Dahl MGC. A retrospective study of outcome of Mohs` micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma using formalin fixed sections. *Br J Dermatol*. 2000;142(4):752-57.
- 4 - Anthony ML. Surgical treatment of nonmelanoma skin cancer. *AORN J*. 2000;71(3):550-70.
- 5 - Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer*. 1995;75(2):699-704.
- 6 - Rowe DE, Carrol 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):976-90.

-
- 7 - Mohs FE, Snow SN. Microscopically controlled surgical treatment for squamous cell carcinoma of the lower lip. *Surg Gynecol Obstet*. 1985;160(1):37-41.
 - 8 - Dzubow LM, Rigel DS, Robins P. Risk factors for local recurrence of primary cutaneous squamous cell carcinomas. Treatment by microscopically controlled excision. *Arch Dermatol*. 1982;118(11):900-2.
 - 9 - Tromovitch TA, Stegman SJ. Microscopic-controlled excision of cutaneous tumors: chemosurgery, fresh tissue technique. *Cancer*. 1978;41(2):653-8.
 - 10 - Gross KG, Steinman HK, Rapini RP. *Mohs Surgery: fundamentals and techniques*. 1 ed. St. Louis: Mosby, 1999. 369p.
 - 11 - Alam M, Ratner D. Primary care: cutaneous squamous cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001;344(13):975-83.
 - 12 - Sampaio SAP, Riviti EA. *Dermatologia*. 1ed. São Paulo: Artes Médicas, 1998. 1155p.
 - 13 - Yoneta A, Yamashita T, Jin H-Y, Iwasawa A, Kondo S, Jimbow K. Development of squamous cell carcinoma by two high-risk human papillomaviruses (HPVs), a novel HPV-67 and HPV-31 from bowenoid papulosis. *Br J Dermatol*. 2000;143(3):604-8.

-
- 14 - Goldman GD. Squamous cell cancer: a practical approach. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17(2):80-95.
- 15 - Gloster HM, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Derm. Surg.*, 1996;22(3):217-26.
- 16 - Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(6):467-84.
- 17 - Alam M, Caldwell JB, Eliezri YD. Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: literature review and report of 21 new cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(3):385-93.
- 18 - Batra SR, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs Micrographic Surgery. *Arch Dermatol.* 2002;138(8):1043-1051.
- 19 - Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(2):241-8.
- 20 - Hruza GJ. Mohs micrographic surgery local recurrences. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20(9):573-7.

-
- 21 - Petter G, Haustein U-F. Histologic subtyping and malignance assessment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2000;26(6):521-30.
- 22 - Bernstein SC, Lim KK, Brodland DG, Heidelber G KA. The many faces of squamous cell carcinoma. *Derm Surg.* 1996;22(3):243-54.
- 23 - Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1):S4-7.
- 24 - Glougau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1):S23-4.
- 25 - Frankel DH, Hanusa BH, Zitelli JA. New primary nonmelanoma skin cancer in patients with a history of squamous cell carcinoma of the skin. Implications and recommendations for follow up. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(5):720-6.
- 26 - Cherpelis BS, Marcussen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg.* 2002;28(3):268-73.
- 27 - Mohs F, Larson P, Iriondo M. Micrographic surgery for the microscopically controled excision of carcinoma of the external year. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:729-37.

-
- 28 - Roednigk RK. Mohs micrographic surgery. *Mayo Clin Proced.* 1988;63:175-83.
- 29 - Plasencia JD, Espinoza PR, Gamarra BG. Factores pronósticos de recurrencia y sobrevida em carcinoma epidermoide de piel. *Folia Dermatol Peru.* 1998;9(3):11-8.
- 30 - Griffiths RW, Feeley K, Suvarna SK. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery. *Br J Plast Surg.* 2002;55:287-92.
- 31 - Baldursson BT, Hedblad M-A, Beitner H, Lindelöf B. Squamous cell carcinoma complicating chronic venous leg ulceration: a study of the histopathology, course and survival in 25 patients. *Br J Dermatol.* 1999;140(6):1148-52.
- 32 - Osguthorpe JD, Abel CG, Lang P, Hochman M. Neurotropic cutaneous tumors of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(8):871-6.
- 33 - Kraus DH, Carew JF, Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:582-7.

-
- 34 - Dinehart SM, Pollack SV. Metastasis from squamous cell carcinoma of the skin and lip. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:241-8.
- 35 - Immerman SC, Scanlon EF, Christ M, Knox KL. Recurrent squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer*. 1983;51:1537-40.
- 36 - Weisberg NK, Bertagnolli MM, Becker DS. Combined sentinel lymphadenectomy and Mohs micrographic surgery for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(3):483-8.
- 37 - Drake LA, Dinehart SM, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, Lewis CW, Pariser DM, Salasche SJ, Skouge JW, Turner ML. Guidelines of care for Mohs micrographic surgery. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(2):271-8.
- 38 - Cook BE, Bartley GB. Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies: an evidence-based update. *Ophthalmology*, 2001;108(11):2088-98.
- 39 - Robins P, Dzubow LM, Rigel DS. Squamous cell carcinoma treated by Mohs' surgery: an experience with 414 cases in a period of 15 years. *J Dermatol Surg Oncol*. 1981;7(10):800-1.
- 40 - Baxter S. Indications for Mohs surgery. In: Gross, K.G.; Steinman, H.K.; Rapini, R.P., ed. *Mohs surgery: fundamentals and techniques*. St. Louis: Mosby, 1999. p.9-14.

-
- 41 - Bumsted R.M, Ceilley RI. Auricular malignant neoplasms. Identification of high risk lesions and selection of method of reconstruction. *Arch Otolaringol*. 1982;108:225-31.
- 42 - Swanson NA, Grekin RC, Baker SR. Mohs surgery: techniques, indications, and applications in head and neck surgery. *Head Neck Surg*. 1983;80:683-92.
- 43 - Lawrence N, Cottle WI. Squamous cell carcinoma with perineural invasion. *Fac Plast Surg Clin North Amer*. 1998;6:297-307.
- 44 - Cook J, Zitelli JA. Mohs micrographic surgery: a cost analysis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:698-703.
- 45 - Zaiac MN, Weiss E. Mohs micrographic surgery of the nail unit and squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2001;27(3):246-51.
- 46 - De Berker DA, Dahl MG, Malcolm AJ, Lawrence CM. Micrographic surgery for subungueal squamous cell carcinoma. *Br J Plast Surg*. 1996;49(6):414-9.
- 47 - Goldminz D, Bennett RG. Mohs micrographic surgery of the nail unit. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18(8):721-6.
- 48 - Albom AJ. Squamous-cell carcinoma of the finger and nail bed: a review of the literature and treatment by the Mohs' surgical technique. *J Dermatol Surg Oncol*. 1975;1(2): 43-8.

-
- 49 - Holmkvist KA, Roenigk RK. Squamous cell carcinoma of the lip treated with Mohs micrographic surgery: outcome at 5 years. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:960-6.
- 50 - Mehregan DA, Roenigk RK. Management of superficial squamous cell carcinoma of the lip with Mohs micrographic surgery. *Cancer*. 1990;66(3):463-8.
- 51 - Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE, Gayed MS, Touijer AK, Greene GF, Hanash KA. Multi institutional long term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. *J Urol*. 200;169(2):500-2.
- 52 - Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North America*. 1992;19(2):291-304.
- 53 - Lawrence N, Cotel WI. Squamous cell carcinoma of the skin with perineural invasion. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(1):30-3.
- 54 - Cotel WI. Perineural invasion by squamous-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1982;2:46-57.
- 55 - Madane S, Huilgol SC, Carruthers A. Unplanned incomplete Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(5):814-9.

-
- 56 - Batra RS, Kelley LC. A risk scale for predicting extensive subclinical spread of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2002;28(2):107-12.