

CHIRURGIA MICROGRAFICĂ A TUMORILOR CUTANATE  
MALIGNE, INDICAȚII ȘI TEHNICI ACTUALEMICROGRAPHIC SURGERY OF MALIGN CUTANEOUS  
TUMORS. INDICATIONS AND CURRENTLY ACCEPTED  
TECHNIQUES

O.-I. HÂRCEAGĂ\*, RODICA COSGAREA\*\*

Cluj-Napoca

**Rezumat**

Chirurgia Micrografică Mohs (CMM) este o tehnică chirurgicală folosită pentru tratamentul tumorilor de piele și mucoase în situații care necesită maximă economie a țesutului sănătos. Metoda este utilizată de medici cu competență în acest domeniu. Scopul CMM este excizia completă a tumorii cu păstrarea țesutului normal. Tehnica este caracterizată de un control precis și complet al marginilor piesei excizate. Pentru carcinoame bazo și spino celulare agresive cu risc crescut de recurență majoritatea studiilor continuă să raporteze rate superioare de vindecare comparativ cu excizia chirurgicală standard sau cu alte metode nonchirurgicale de tratament. În ciuda unor studii favorabile, CMM pentru melanom continuă să suscite controverse în literatură, în principal fiindcă identificarea histologică în secțiuni la gheață a melanocitelor tumorale este dificilă chiar dacă s-au făcut progrese în domeniu. Această lucrare prezintă două tehnici de lucru și indicațiile curente pentru Chirurgia Micrografică Mohs.

**Cuvinte cheie:** Chirurgie micrografică Mohs, cancer de piele, carcinom bazocelular (BCC), carcinom spino-celular (SCC).

**Summary**

MMS (Mohs Micrographic Surgery) is a surgical technique used for the removal of both common and unusual tumors of the skin and mucous membranes and is utilized by physicians with special expertise. The goal of MMS is complete tumor removal with maximal preservation of normal tissue. It is characterized by precise margin control that allows complete examination of all margins of tissue removed. For high-risk basal cell and squamous cell carcinomas, studies continue to report superior cure rates with Mohs surgery compared with non-Mohs modalities such as standard surgical excision. Despite several supporting studies, Mohs surgery for melanoma continues to be controversial in the literature, as histological identification of melanoma with frozen sections remains challenging despite advances. In this paper we are reviewing two Mohs techniques and we discuss the current indications for Mohs micrographic surgery.

**Key words:** Mohs micrographic surgery, skin cancer, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma.

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 385-397

**Introducere**

Cancerle de piele sunt cele mai frecvente cancere în cadrul populației cauziene. Carcinoamele bazocelulare reprezintă 75% din total, cele spinocelulare 20%, celelalte 5% includ melanomul și alte tipuri mai rare. În ultimul

**Introduction**

Skin neoplasms are the most frequent type of cancer occurring in caucasian population. Basal cell carcinomas represent 73 per cent of the total, while squamous cell ones account for 20 per cent and the remaining five per cent include

\* Clinical Emergency Hospital, Cluj-Napoca, Clinic of Dermatology and Venereal Diseases .

\*\* University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, Clinic of Dermatology.

deceniu a fost remarcată o creștere a incidenței cancerelor cutanate. În ciuda acestui lucru mortalitatea a scăzut datorită campaniilor de sensibilizare a publicului larg cu privire la protecția solară adecvată, datorită terapiilor noi dezvoltate și accesului mai facil al pacienților la servicii medicale dar și importanței mai mari acordate de medici problemei cancerelor cutanate.

Există mai multe modalități de tratament non chirurgical pentru cancerul cutanat incluzând radioterapie, crioterapie, chiuretaj plus electrocauterizare, terapie fotodinamică, terapii imunologice și citostatice topice sau intralezionale. Majoritatea acestor terapii necesită evaluarea clinică corectă a marginilor tumorii pentru ca tratamentul să fie adresat întregii leziuni. Utilizând aceste terapii, medicul nu are posibilitatea evaluării histologice a marginilor sau a tumorii în întregime.<sup>33</sup> Excizia chirurgicală clasică și chirurgia Mohs sau micrografică au avantajul evaluării histopatologice a piesei excizate.

Diferența notabilă dintre cele două tehnici chirurgicale constă în procentul diferit, al marginii, evaluat histologic. În cazul tehnicii clasice mai puțin de 0.1 % din margine este evaluată de anatomopatolog. Tehnica Mohs permite evaluarea aproape în totalitate a marginii tumorii excizate asigurând astfel condiții de minimă șansă a recidivei tumorale.<sup>4</sup>

Chiar dacă tehnicile clasice asigură o rată mare de vindecare a tumorilor cutanate de dimensiuni mici și margini bine definite clinic, datele studiilor retrospective din ultimi 40 de ani arată că cea mai mare rată de vindecare pentru tumori primare sau recidivante o are chirurgia micrografică sau Mohs. (tabel 1)

Acesta este motivul pentru care în acest articol vom arăta indicațiile chirurgiei Mohs, acceptate în prezent, și vom detalia două tehnici folosite pentru prepararea pieselor.

Într-un alt studiu, extins pe o durată de 8 ani, au fost tratate prin chirurgie Mohs 365 BCC și 56 SCC. Pacienții tratați au fost urmăriți o perioadă medie de 3 ani timp în care nici un BCC nu a recidivat și doar un SCC (2%) a recidivat.<sup>1</sup>

melanomas and other rarer types. An increase in the incidence of cutaneous cancers has been noted in the last decade. Still, mortality rate has decreased as a result of campaigns meant at drawing public attention to adequate sun-protection methods, owing to newly developed therapies and to patients' easier access to health services, but also to the higher and higher importance paid by physicians to skin cancers.<sup>2</sup>

Several non-surgical treatment methods are now in use for skin cancers. Among them, radiotherapy, cryotherapy, curettage and electrocauterization, photodynamic therapy, immunological therapies and topical or intralesional therapies. Most of them require an adequate clinical evaluation of tumor margins so that the treatment be effective at the level of the whole lesion. By using such methods, the physician cannot histologically evaluate the margins or the tumor in its integrity.<sup>3</sup> In exchange, classical surgical excision and Mohs or micrographic surgery allow the histopathological examination of the excised tissue.

The most notable distinction between the two surgical procedures consists in the different histologically evaluated percentage of the margin. In classical surgery, less than 0.1% of the margin is evaluated by the anatomical pathologist. Mohs technique allows quasi-total evaluation of the margin of excised tumor and hence minimum recurrence rates. [RTF bookmark start: <sup>4</sup>

Even though classical techniques ensure high cure rates in small tumors with sharply clinically defined margins, data collected in the past 40 years show that the highest cure rate in the case of primary or recurring tumors is achieved by Mohs or micrographic surgery (Table 1).

This is the reason why we intend to point out in this article the currently accepted indications for Mohs surgery as well as to detail two techniques used in the preparation of the specimens.

Another follow-up, extended over a period of eight years, consisted in Mohs 365 BCC and 56 SCC surgery. The patients were surveyed for an average period of three years, during which no BCC recurrence was registered and one single case of SCC (2 per cent) relapse has been reported.

Micrographic surgery was created by the American surgeon F. Mohs in 1941. In the

Tabelul I. Rata recurenței la 5 ani<sup>23</sup>

Modalitate de tratament	BCC Primar	BCC Recurent
Excizie chirurgicală clasică	10%	17%
Chiuretaj plus electrocauterizare	8%	40%
Radioterapie	9%	10%
Crioterapie	8%	>13%
Chirurgie micrografică Mohs	1%	6%

Chirurgia micrografică a fost introdusă în anul 1941 de către chirurgul american F. Mohs. La început metoda consta din aplicare de clorură de zinc 20% la nivelul leziunii timp de 24 ore, după care se realiza excizia tumorii și evaluarea piesei excizate prin secțiuni la gheață.<sup>5,6</sup>

Fixarea cu clorură de zinc avea avantajul unei sângerări reduse și excizii lipsite de durere. Pentru pacient însă exista un plus de durere și disconfort pe parcursul fixării in vivo cu clorură de zinc, iar ca și reconstrucție se opta de obicei pentru vindecarea întârziată datorită distrucției chimice a țesutului sănătos realizată de clorura de zinc. În anii '50 inventatorul tehnicii a renunțat la fixare cu clorură de zinc, pacientul era anesteziat local tumora era excizată și erau evaluate secțiunile orizontale la gheață completându-se excizia până la obținerea unui plan liber de tumoră. Această tehnică a fost preluată și îmbunătățită de Tromovitch și Stegmen care au prezentat în 1970 o serie de 75 de cazuri de BCC vindecate la 5 ani după aplicarea chirurgiei micrografice prin tehnica secțiunilor la imediate gheață.

În prezent există mai multe sinonime folosite pentru a denumi chirurgia Mohs: chirurgie controlată microscopic, chirurgie histografică, tehnica Mohs, chirurgie micrografică. Deși este consacrat termenul de chirurgie Mohs acesta poate fi considerat impropriu deoarece în esență este vorba de o tehnică histopatologică.

De-a lungul timpului au existat multiple variații ale tehnicii originale Mohs, care se poate traduce în esență prin studiu histopatologic tridimensional al marginii exterioare a țesutului excizat, și anume: tehnica perimetrului, procedura pătratului, histologia 3D, tehnica Breuninger în parafină etc.

Table I. Recurrence rate 5 years after surgery (compiled by Rowe and al.)<sup>23</sup>

Treatment	Primary BCC	BCC Recurrent
Classical surgical excision	10%	17%
Curettage and electrodesiccation	8%	40%
Radiotherapy	9%	10%
Cryotherapy	8%	>13%
Mohs micrographic surgery	1%	6%

beginning, the procedure consisted in the application of a 20% zinc chloride paste on the lesion for 24 hours, followed by excision of the tumor, after which the tissue removed and frozen was examined under the microscope by frozen section histopathology.<sup>5,6</sup>

Zinc chloride paste reduced bleeding and was a painless type of excision. However, patients claimed pains and a state of discomfort due to fixation in vivo by means of zinc chloride and the prevailing method used for reconstruction was delayed healing since zinc chloride chemically destroyed healthy tissues. In the fifties, the inventor of the technique gave up zinc chloride paste. Instead, local anesthetic was applied and tumor excision performed, followed by frozen section histopathology, with repeated removals of cancerous tissues until no further cancer was found. The procedure was later taken over and improved by Tromovitch and Stegmen, who presented in 1970 a follow-up on 75 BCC cases cured five years after applying micrographic surgery by immediately frozen section technique.

At present, several synonyms are used to define Mohs surgery: microscopically controlled surgery, histographic surgery, Mohs technique, micrographic surgery. While Mohs surgery is the term most commonly accepted, it can be considered as inaccurate, since it essentially refers in fact to a histopathological procedure.

Throughout the years, variations of the original technique have been developed, mainly related to the tridimensional histopathological examination of the outer margin of the excised tumor. Mention should be made in this regard to perimeter technique, the square technique, 3D histology, Breuninger's paraffin-based technique, etc.

## Indicații al chirurgiei Mohs

Mai multe variabile sunt luate în considerare pentru a trata un pacient cu tumoră cutanată folosind chirurgia Mohs. Această tehnică este indicată în mod special pentru tumori agresive local, dificil de tratat prin alte tehnici sau în cazul tumorilor localizate în zone estetice sau funcționale importante unde este importantă conservarea țesutului sănătos.

Tumorile recurente ar trebui să fie excizate întotdeauna prin chirurgie Mohs. Cancerele de piele se dezvoltă de-a lungul planurilor de minimă rezistență. Într-o tumoră recurentă aceste planuri de dezvoltare a tumorii pot fi bizare și nu pot fi anticipate astfel încât tumora se dezvoltă asimetric. Vechile planuri de disecție constituie planuri de minimă rezistență care facilitează extinderea tumorii. Reconstrucțiile cu lambou după excizia primară pot masca mult timp recidiva unei tumori în straturile profunde.<sup>8</sup>

Tumorile excizate și ale căror margini, examinate histopatologic prin tehnici de rutină, sunt pozitive sunt considerate a avea dimensiuni necunoscute chiar dacă s-au respectat marginile de siguranță recomandate.<sup>9</sup>

Anumite localizări ale tumorilor pot constitui o indicație importantă pentru Mohs. Tumorile de la nivelul pavilionului urechii pot apărea de dimensiuni mici clinic dar în cazul interesării cartilajului implică de fapt o cantitate mare de țesut. Tumori ale pielii care acoperă structuri osoase ca și scalpul, tâmpilele, rădăcina nasului sau fruntea și care implică periostul pot să fie extinse în arii mult mai largi. La nivelul vârfului nasului tumora poate penetra în adâncime printre cartilaje. Alte locații cu risc mare de recurență sunt: zona retroauriculară, șanțul retroauricular, șanțul nazolabial, cantusul intern, filtrul, buzele.

Invazia perineurală a tumorilor crează planuri de minimă rezistență pentru extinderea tumorii. Carcinomul spinocelular (SCC) este asociat cel mai frecvent cu invazie perineurală, procentul de invazie printre SCC este direct proporțional cu mărimea tumorii. SCC mai mare sau egal cu 2.5 cm demonstrează o invazie perineurală de 64%, pe când la dimensiuni mai mici de 2,5 cm invazia este de 11%. La rândul ei invazia perineurală este în legătură directă cu procentul de recurență al SCC.<sup>10</sup>

## Mohs surgery indications

Several elements are to be taken into account when treating a patient suffering from skin tumor using Mohs surgery. Main indications for this procedure are local aggressive tumors, difficult to treat by other methods, or tumors localised in esthetic or functionally important areas of the body where conservation of healthy tissue is essential.

Recurrent tumors should always be excised by Mohs technique. Skin cancers evolve in tissues with minimum resistance. When dealing with a recurrent tumor these layers can show strange and hard to anticipate features and the tumors may grow asymmetrically. Old dissection sections constitute layers of minimum resistance which facilitate the spreading of the tumor. Reconstruction by means of rotation flap after primary excision can put aback for a long time the relapse of a tumor in the deep layers of the tissue.<sup>7</sup>

The margins of excised tumors that positively displayed cancer traces in routine histo-pathological examinations are considered to have unknown dimensions, even if recommended safety margins have been observed.<sup>8</sup>

Certain localisations of tumors are important indications in favour of Mohs surgery. Tumors in the ear pavilion may appear clinically as small, but when the cartilage is affected a big quantity of tissue is involved. Skin tumors which cover bone structures such as the scalp, temples, nose bridge or forehead, and hence the periosteum, can be in fact much more extensive. At the level of the tip of the nose the tumor can penetrate deeply amidst the cartilages. Other areas with high recurrence risk are the retro-auricular area, the retro-auricular bridge, the nasolabial folds, the inner canthus, the eye filter, the lips.

Perineural invasion of the tumors creates layers of minimum resistance that stimulate tumor extension. Spinocellular carcinoma (SCC) is most frequently associated with perineural invasion and the percentage of SCC invasion is directly related to the size of the tumor. An SCC higher or equal to 2.5 cm suggests a 64 percent perineural invasion, while in the case of sizes smaller than 2.5 cm the rate of invasion is 11 percent. In its turn, perineural invasion is directly related to the rate of SCC recurrence<sup>9</sup>

Tumorile de dimensiuni peste 2 cm au o rată mai mare de recurență în orice locație, în aceste cazuri fiind indicată chirurgia Mohs.

Tumori cu margini clinice slab delimitate sunt de asemenea indicate pentru Mohs. Aceste tumori se extind subclinic dincolo de ceea ce poate fi observat clinic. De obicei în aceste cazuri, când există dubii în privința marginilor clinice, se tentează o rezecție cu margini largi de siguranță. Acest lucru poate însemna sacrificarea, fără a fi necesar, a țesutului sănătos, lucru pe care chirurgia Mohs îl evită prin excizii seriate din aproape în aproape.<sup>11</sup>

Datorită avantajelor legate de conservarea țesutului sănătos și a controlului precis al marginilor chirurgia Mohs este indicată în zonele cu risc mare de recurență sau în zone estetice importante unde se dorește limitarea exciziei. Zona "H" de la nivelul feței include arii funcționale și cosmetice critice ca și aripile nazale, septul nazal, cantusul medial și lateral, filtrul, aria pre- și postauriculară și vermilionul. Alte arii în care conservarea țesutului este importantă sunt pleoapele, degetele, planta și zona anogenitală.

Chirurgia Mohs este indicată ca prim tratament și pentru tumori ale pielii cu risc crescut de metastazare. Riscul de metastazare este corelat cu tipul histologic (ex. BCC metatipic) cu localizarea (ex. SCC al buzei) cu dimensiunea tumorii (SCC  $\geq 3$ cm) sau cu imunocompetența pacientului. Tipuri histologice de BCC considerate ca fiind agresive sunt: morfeiform, micronodular, metatipic, infiltrativ.

Pacienții imunodeprimați, cei cu tratament posttransplant sunt considerați cu risc crescut de recurență și metastazare a tumorilor de piele fiind candidați la chirurgie Mohs.

Chirurgia Mohs este folosită cel mai frecvent pentru carcinoame bazocelulare și spinocelulare. Alte tumori pentru care se poate folosi sunt enumerate în tabelul II.

## Melanomul malign

Există o controversă în literatura de specialitate cu privire la folosirea tehnicii Mohs pentru melanomul malign. Există studii pro și contra chirurgiei Mohs în melanom. Într-o serie de 5 ani publicată de Mohs rata vindecării în funcție de

Tumors over 2 cm in size have a higher rate of recurrence, irrespective of their localisation, and in all such cases Mohs surgery is the basic indication.

Tumors with less defined clinical margins also qualify for Mohs surgery. These tumors extend subclinically beyond what can be clinically perceived. Usually, when encountering such cases, a resection within large safety margin limits is attempted. This may lead to the unnecessary destruction of healthy tissues, which is avoided in Mohs surgery by step by step serial excisions.<sup>10</sup>

Owing to the advantages it offers in the conservation of healthy tissue and the precise control of margins, Mohs surgery is indicated for areas with high recurrence risk or in esthetically important parts of the body where excision must be limited in size. At face level, the "H" zone includes critically functional and cosmetic areas such as the nasolabial fold, nasal septum, medial and lateral canthus, filter pre- and post-auricular area and the vermilion border. Other areas where conservation of healthy tissue is important are the eyelids, the fingers, the foot and the anogenital area.

Mohs surgery is the treatment of prelevance in skin tumors with high metastization risk. The metastization risk is correlated with the histological type (e.g. BCC metatype), localisation (e.g. lip SCC), with the size of the tumor (SCC  $\geq 3$  cm) or with the patient's immunocompetence. BCC aggressive histological types are considered the morpheiform, micronodular, metatypic and the infiltrative ones.

Immunodepressive and post-transplant treated patients present a high recurrence and metastization and qualify for Mohs surgery.

Mohs surgery is most frequently applied for basal cell and spinocellular carcinomas. Other tumors that can be excised by Mohs procedure are presented in Table II.

## Malign melanoma

The use of Mohs technique in the treatment of malign melanoma is a controversial topic among specialists. In a five-year follow-up reported by Mohs, the cure rate as related to Clark level

*Tablelul II. Aplicații ale Chirurgiei Mohs*

Carcinom adenocistic	Hemangioendoteliom
Angioendoteliom	Hemangiosarcom
Angiosarcom	Keratoacantom
Carcinom apocrin	Leiomiomasarcom
Fibroxiantom atipic	Carcinom laringean
Carcinom bazocelular	Cilindrom malign
Boala Bowen	Histiocitom fibros malign
Papuloza Bowenoida	Melanom malign
Cilindrom	Schwanom malign
Dermatofibrosarcom protuberans	Carcinom cu celule Merkel
Adenocarcinom ecrin	Carcinomul microchistic anexial
Eritroplasia Queyrat	Carcinom al glandelor sebacee
Boala Paget extramamara	Carcinom spinocelular
Carcinom glandular	Carcinom verucos

*Table II. Applications of Mohs surgery*

Adenocystic carcinoma	Glandular carcinoma
Angioendothelioma	Hemangioendothelioma
Angiosarcoma	Hemangiosarcoma
Apocrine carcinoma	Keratoacanthoma
Atypical fibroxanthoma	Leiomyosarcoma
Basal cellular carcinoma	Laryngeal carcinoma
Bowen disease	Malign cylindroma
Bowenoid papulosis	Malign fibrous histiocytoma
Cylindroma	Malign melanoma
Dermatofibrosarcoma protuberans	Malign Schwannom
Eccrine adenocarcinoma	Carcinoma with Merkel cells carcinoma
Queyrat erythroplasia	Microcystic adnexal carcinoma
Extramammary Paget disease	Sebaceous glands carcinoma
	Spino cellular carcinoma
	Verrucous carcinoma

nivelul Clark este: Clark II- 100%, Clark III- 92%, Clark IV- 64%, și V- 33%.<sup>12</sup>

Marginea de excizie actuală folosită pentru excizia convențională este largă (între 0.5 – 3cm) depinzând de grosimea tumorii și localizare.<sup>13</sup>

Chirurgia Mohs este folosită în a delimita extensia tumorilor cu margine clinică slab delimitată ca și în melanomul lentiginos malign (MLM) sau lentigo malign (LM).<sup>14</sup>

De obicei aceste leziuni apar în zonele expuse la soare de la nivelul feței unde este important să păstrăm cât mai mult țesut sănătos.

Există cel puțin două controverse privind utilizarea chirurgiei Mohs pentru tratamentul tumorilor pigmentare. Prima dintre ele se referă la acuratețea secțiunilor la gheață în detecția melanocitelor atipice de la marginea tumorii. Detecția corectă a celulelor tumorale poate fi împiedicată de tehnica de preparare și de modificările histologice observate în pielea expusă la soare.<sup>15</sup>

A doua controversă la folosirea tehnicii Mohs este, caracteristica de creștere a LM și MLM care poate fi discontinuă. Pentru a îmbunătăți detecția melanocitelor atipice s-au propus colorații imunohistochimice, utilizarea secțiunilor rapide la parafină în locul celor la gheață și excizia unei margini adiționale după ce s-a ajuns într-un plan liber de tumoră.<sup>16</sup>

Într-un studiu prospectiv pe 167 de pacienți cu melanom in situ *Bene et al.* a urmărit acuratețea în interpretarea secțiunilor la gheață, realizate prin tehnica Mohs. Toți pacienții au fost tratați prin tehnica Mohs până când a fost obținut

yielded the following results: Clark II – 100%, Clark III – 92%, Clark IV – 64% and Clarke V – 33%.<sup>11</sup>

At present, the excision margin used in conventional excision varies within large limits (0.5 up to 3 cm), depending on the thickness and localisation of the tumor.<sup>12</sup>

Mohs surgery helps in limiting the extension of tumors with ill-defined clinical margins, as well as in malignant lentiginous melanoma (MLM) or in lentigo maligna (LM).<sup>13</sup>

These lesions usually grow in facial areas exposed to sunlight, where conservation of healthy tissue is extremely important.

At least two controversies have developed as to the use of Mohs surgery in the treatment of pigmentary tumors. The former refers to the question of the accuracy of frozen sections in the detection of atypical melanocytes situated on the border of the tumor. Accurate detection of tumoral cells can be hindered by the preparation technique and the histological modifications noted in the sunlight-exposed skin.<sup>14</sup>

The latter controversy refers to the growth characteristic in LM and MLM, which can be discontinuous. In order to improve atypical melanocytes detection, several methods have been suggested, such as immunohistochemical coloration, use of rapid paraffin-based sections instead of frozen ones, and an additional excision after reaching a tumor-free level.<sup>15</sup>

In a prospective study on 167 patients with melanoma in situ, *Bene et al.* have pursued the

un plan liber de tumoră. O secțiune adițională a fost trimisă pentru fixare definitivă la parafină pentru verificarea interpretării secțiunilor realizate la gheață. Rata exciziei complete a fost de 95,1% pe secțiuni la gheață pentru LM și MLM utilizând tehnica Mohs. Urmărirea a 110 pacienți din lot s-a efectuat pe parcursul a 63 de luni și rata vindecării a fost de 98,2%, dintre pacienții a căror margini au fost libere de tumoră în urma aplicării tehnicii Mohs. Important de menționat că secțiunile au fost colorate simplu hematoxilina – eozină (H-E), fără folosirea imunohistochimiei.<sup>17</sup>

În primul studiu care a comparat rata recurenței pentru LM și MLM excizate prin tehnica Mohs vs excizie în etape cu fixare definitivă în parafină Walling *et al.* a găsit o rată a recurenței semnificativ mai mică în grupul cu fixare în parafină 7,3% vs secțiuni la gheață 33%. Urmărirea medie a pacienților în acest studiu a fost 117 luni în grupul Mohs și 95 luni în grupul exciziei în etape cu fixare în parafină.<sup>18</sup>

Controversele în acest domeniu continuă. Se știe că succesul în tratamentul unor tipuri de melanom prin tehnica Mohs depinde de îndemânarea și experiența tehnicianului de laborator care prepară lamele și de experiența „chirurgului Mohs”. Folosirea tehnicilor de fixare în parafină este mai exactă decât fixarea la gheață pentru tratarea melanomului, indiferent dacă se utilizează tehnica secțiunilor Mohs sau secțiunile convenționale.

De la tehnica originală Mohs s-au dezvoltat de-a lungul timpului și alte tehnici, toate având la bază intenția de examinare microscopică în totalitate a marginilor piesei excizate. Vom prezenta două tehnici de lucru pe care noi le utilizăm în Clinica Dermatologică din Cluj-Napoca. Prima dintre ele este tehnica Mohs cu secțiuni imediate la gheață, a doua este tehnica Brueninger cu secțiuni la gheață sau în parafină.

### **Tehnica Mohs, prin secțiuni imediate la gheață.**

Se începe prin delimitarea grafică, desenarea marginile clinice ale tumorii, apoi se efectuează anestezia. Cei mai mulți adepți ai chirurgiei Mohs chiuretează suprafața tumorală vizibilă clinic. Țesutul obținut prin chiuretare se pune într-un recipient cu formol pentru a fi examinat în

accuracy in the interpretation of frozen sections by Mohs surgery. All patients were treated by Mohs technique until a tumor-free level was obtained. An additional section was sent for eventual paraffin fixation in order to check the interpretation of frozen sections. The rate of complete excision was of 95.1 per cent on frozen sections for LM and MLM using Mohs technique. 110 patients were surveyed for 63 months and the cure rate was 98.2 per cent in patients where margins were tumor-free after application of Mohs technique. Mention should be made that the sections were simply colored using hematoxylin-eosin (H-E), without appealing to immunohistochemistry.<sup>13, 15, 17</sup>

In the first follow-up in which the rate of recurrence in LM and MLM excised by Mohs technique was compared to gradual excision with paraffin fixation, Walling *et al.* have reported a rate of recurrence significantly lower in the group with paraffin fixation (7.3 per cent) vs. frozen section (33 per cent). Patients were surveyed for 117 months as an average in the Mohs group and for 95 months in the group with gradual paraffin fixation.<sup>16</sup>

Controversies in this field still persist. It is known that the success in the treatment of melanoma by Mohs technique depends on the skills and expertise of the lab technician that prepares the samples, as well as on the experience of the “Mohs surgeon”. Paraffin fixation techniques are more accurate than frozen sections ones in the treatment of melanomas, no matter whether Mohs sections or conventional sections are used.

Other techniques have developed throughout the years based on Mohs surgery, all of them relying on the necessity of full microscopic examination of the excised margins. In the following we shall present two of the techniques we currently use in The Dermatological Clinic in Cluj-Napoca. The former is the Mohs surgery and frozen sections histology, the latter is Brueninger technique of frozen or paraffin-based sections.

### **Mohs Technique by immediate preparation of frozen sections for examination**

It begins by topographic marking, drawing of clinical margins of the tumor and anesthesia. Most Mohs surgeons remove the clinically visible

parafină prin tehnica clasică. Excizia se face în periferia suprafeței chiuretate cu o limită de siguranță de 2-3 mm pentru tumorile cutanate nonmelanocitare. După incizia pielii se marchează cu un fir de sutură ora 12 care corespunde in vivo polului cranial al piesei. Excizia piesei se face la 45 grade față de planul pielii acest lucru fiind un aspect important al tehnicii. Piesa rezultată este cu aspect de trunchi de con cu planul profund mai mic decât suprafața pielii (fig.1). Piesa cu această formă permite coborârea marginilor laterale în același plan cu suprafața profundă, astfel încât secțiunile orizontale vor cuprinde marginile laterale împreună cu planul profund.<sup>19</sup>

Prelucrarea piesei în laborator începe prin suprimarea firului de marcaj; ora 12 se indică cu un punct de tuș. Piesele care depășesc mărimea suportului criotomului se secționează astfel încât să poată fi prelucrate optim. În acest caz marginile sunt colorate realizându-se o hartă cu piesa și culorile corespunzătoare fiecărei secțiuni. Pe această hartă urmează să fie notată și tumora reziduală. Piesa se așează pe suportul criotomului astfel încât secțiunile să se realizeze începând cu planul profund și continuând spre suprafața epidermului. Secțiunile se realizează cu grosimea de 6-10 microni.

Lamele se colorează hematoxilină-eozină sau albastru toluidină. Citirea lamelor se realizează de către dermatologul chirurg, de preferință, pentru a reduce la minim riscul erorilor. Dacă se identifică celule tumorale pe o anumită secțiune, acestea vor fi marcate pe harta realizată în prealabil. În felul acesta se va face reexcizia unei zone limitate în care s-au vizualizat celule tumorale. Un ciclu Mohs durează aproximativ 45 minute. Procesul de excizie, colorare, citire se reia până când histopatologic se obțin margini libere. Reconstrucția defectului rezultat se face în aceeași zi, sau la distanță.

### **Tehnica Breuninger. Secțiuni imediate la gheață, sau în parafină după 24 h**

Cea de-a doua metodă prezentată, folosită pentru prepararea secțiunilor în cadrul chirurgiei micrografice, este tehnica lui Breuninger dezvoltată în anul 1982. Această tehnică folosește secțiuni în parafină, piesa fiind inclusă în parafină, sau secțiuni la gheață. Ambele variante sunt posibile cu precizarea că includerea în parafină oferă secțiuni de o calitate mai bună

tumored area. The tissue obtained by curettage is then placed in a recipient of formol to be later on examined on paraffin by classical technique. The excision is performed at the periphery of the curetted area with a safety margin of 2-3 mm for non-melanocytic cutaneous tumors. After skin incision a suture thread is used to mark 12 o'clock in relation to the body axis. Sample excision is performed at an angle of 45 degrees as to skin level, an important step in the procedure. The resulting sample has the shape of a frustrum of a cone, with the deeper layer smaller than the surface of the skin (Fig. 1), allowing thus the levelling of lateral margins with respect to the deep surface, so that horizontal sections will comprise lateral margins as well as the deep layer.<sup>17</sup>

Sample lab processing starts by removing the suture thread; the 12 o'clock point is marked as an inked spot. Samples that surpass the size of cryotome support are sectioned in such a way as to be optimally processed. In this case margins are colored by mapping the sample and coloring each section. The residual tumor shall be marked on the map. The sample is placed on the cryotome support in such a way that sections are obtained starting with the deep layer and continuing up to the skin surface. Sections should have 6-10 microns in width.

Samples are colored either by hematoxylin-eosin or in blue, by toluidine. Samples interpretation is preferably made by the dermatological surgeon in order to reduce the risk of error. If tumoral cells are identified on a certain section, they will be marked on the previously drawn map. Thus, reexcision shall be performed on limited areas where tumoral cells have already been noticed. Mohs surgical procedure lasts for approximately 45 minutes. Excision, coloration and interpretation process is repeated until tumor-free margins are obtained. Defect reconstruction is performed the same day or later.

### **Breuninger technique. Immediate preparation of frozen sections or post-24 hrs paraffin-based technique**

We present the second surgical procedure for sections preparation, Breuninger technique, developed in 1982. It uses paraffin-based sections, the piece being included in the paraffin, or frozen sections. Both variants are possible,



fiind de preferat pentru subtipuri histologice agresive.<sup>20</sup>

Desenarea, chiuretarea și marcarea orei 12 se fac la fel ca în cazul tehnicii Mohs. Incizia se face perpendicular pe planul pielii, iar piesa se transportă la laborator pe ser fiziologic (dacă secțiunile se fac în parafină atunci se transportă în formol). În laborator se îndepărtează firul de la ora 12 care se marchează cu un punct de tuș pe epiderm; apoi piesa se măsoară. Marginile piesei se izolează prin secțiune față de centrul piesei, rezultând două fâșii de țesut late de 2-3 mm, marginea dreaptă și cea stângă, adică lungimea de la ora 12 la ora 6. Avem 3 piese; 2 margini și centrul piesei. Marginile se colorează cu tuș închis la culoare, pe partea lor laterală și inferioară. Centrul se secționează paralel cu planul epidermului, iar partea superficială a piesei va fi prelucrată în mod clasic cu parafină. Partea inferioară sau profundă, se marchează cu vopsea închisă la culoare iar în continuare va fi tratată împreună cu marginile. Cele 2 margini și planul profund vor fi înghețate din ele urmând să se realizeze secțiuni seriate. Se așează pe suportul criotomului:

- a) marginile se așează astfel încât secțiunile vor merge dinspre planul medial spre lateral pe toată grosimea piesei (secțiunile din margini au toate planurile pielii). Pe suportul criotomului marginile vor avea următoarea orientare în spațiu: planul profund, colorat, va deveni prin așezare planul medial (marginea trebuie privită ca un paralelipiped) iar marginea laterală colorată și ea va deveni marginea inferioară pe suport;
- b) partea centrală a piesei, colorată și ea pe partea inferioară, se așează astfel încât secțiunile să înceapă superficial mergând spre profunzime. În esență tumora va începe să dispară de pe secțiuni, dacă vom urmări sub microscop lamele în ordine consecutivă. Colorarea se realizează cu H-E, după care citirea și interpretarea rezultatelor se face de preferință de către chirurg. Secvența se reia până la obținerea unui plan liber de tumoră. Reconstrucția se realizează în aceeași zi sau la distanță.

although mention should be made that paraffin-based technique offers sections of higher quality and is a better indication for histologically aggressive subtypes.<sup>4, 19, 20</sup>

Mapping, excision and marking of 12 o'clock point are similar to those in Mohs technique. Incision is made perpendicularly on skin level and the piece is taken to the lab in physiological serum (if sections are paraffin-based, in formol). In the lab the thread that marks the 12 o'clock point is removed and an ink pot is drawn on the epidermis, then the piece is measured. The margins are isolated by sectioning and removal from the centre of the piece, and two stretches of tissue are obtained, of 2-3 mm in width, the right and the left margin, i.e. covering the length from 12 to 6 o'clock. So, three pieces are obtained: two margins and the central one. Margins are colored in dark ink on their lateral and lower side. The centre is cut parallel with the epidermis level and the superficial part is conventionally processed using paraffin. The lower or deep side shall be marked in dark ink and subsequently treated together with the margins. The two margins and the deep layer shall then be frozen and serial sections will be cut. They are placed on the cryotome support:

- a) margins shall be positioned starting from the medial plan to the lateral, along the whole width of the piece (margin sections comprise all skin levels). On the cryotome support margins shall have the following orientation in space: the deep, colored layer will become the medial layer (the margin shall be viewed as a parallelipiped) and the lateral margin, also colored, will become on the support the lower one;
- b) the central piece, also colored on the lower side, is placed so that the sections start from the superficial and continue to the deep level. Basically, the tumor will begin to disappear from the sections if lamellae are seen under the microscope in consecutive order. Coloration is made with H-E and reading and interpretation of results are preferably made by the surgeon. The sequence is repeated until a tumor-free level is obtained. Reconstruction can be made the same day or later.

## Avantaje ale tehnicilor chirurgicale Mohs

În cazul tehnicilor histopatologice țesutul poate fi examinat în plan vertical, orizontal sau oblic. Tehnicile tradiționale implică examinarea în plan vertical asemănătoare unei felii dintr-o pâine. Examinarea în plan oblic sau orizontal este folosită în tehnica Mohs (fig. 1) sau tehnici înrudite. Avantajul acestei metode este că evaluează 100 % marginile piesei. Evaluarea histopatologică standard (vezi fig.2) care realizează secțiuni verticale în parafină sau extemporanee, mai puțin de 0,1% din margine este evaluată. Prin evaluarea în totalitate a marginilor piesei riscul de a rămâne tumoră nerezecată se reduce foarte mult consecutiv cu reducerea ratei recidivei.

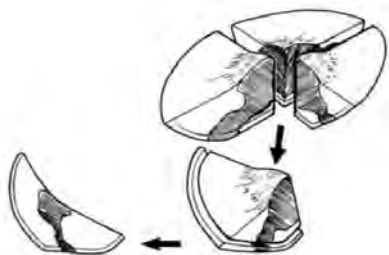


Figura 1. Realizarea secțiunilor prin tehnica clasică  
Figure 1. Sectioning by Mohs technique

Există multiple studii în literatură care demonstrează că nu toate BCC excizate incomplet recidivează (30-41% nu recidivează). Atunci se pune întrebarea dacă toate tumorile excizate incomplet trebuie reexcizate, sau chirurgul ar trebui să aștepte până la apariția recurenței? Tratamentul recurenței duce la un defect mai mare, la un risc de recurență mai crescut decât la început și la agresivitate crescută (invazie locală extinsă sau chiar metastazare). De aceea credem că o reexcizie directă ar trebui efectuată imediat dacă excizia inițială a fost incompletă.

## Dezavantajele metodei

Dezavantajele relative ale metodei sunt faptul că este consumatoare de timp și necesită un volum mare de muncă de laborator. Calitatea

## Advantages of Mohs surgical techniques

In histopathological methods the tissue can be examined vertically, horizontally or obliquely. Traditional techniques imply vertical examination resembling a slice of bread. Oblique or horizontal examination are used in Mohs technique (Fig. 1) or related procedures. Its advantage consists in 100 per cent evaluation of the margins of the piece. In standard histopathological examination (Fig. 2), made on vertical paraffin-based or extemporaneous sections, less than 0.1 per cent of the margin is evaluated. By thorough examination of the margins, the risk of unincised tumor falls significantly, alongside with a decrease in recurrence rate.

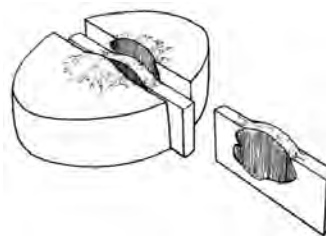


Figura 2. Realizarea secțiunilor prin tehnica Mohs  
Figure 2. Sectioning by classical technique

Numerous follow-ups have shown that not all incompletely excised BCC's relapse (in fact, 30-41 per cent do not). Consequently, one may ask whether tumors incompletely excised must be reexcised or the surgeon should wait until the recurrence. Recurrence treatment leads to a larger defect, a higher recurrence risk than previously and an increased aggressiveness (extended local invasion or even metastazation). These are the reasons why we consider that a direct reexcision should be performed immediately if initial excision has been incomplete.<sup>8</sup>

## Disadvantages of Mohs technique

Relative disadvantages of this technique refer to its time consuming feature and the high volume of laboratory work required. The

examinării este dependentă de îndemânarea chirurgului Mohs, a histopatologului (care ideal este același cu chirurgul) și a histotehnicianului din laborator care prepară piesa. Tehnicianul are o muncă grea de făcut, procesarea grăsimii sau a cartilajului necesitând modificarea tehnicii standard de laborator. Interpretarea secțiunilor la gheață poate fi mai dificilă decât a celor la parafină, un infiltrat inflamator poate fi confundat cu celule tumorale sau poate masca prezența acestor celule. Secțiunile la gheață conțin artefacte care pot induce în eroare.<sup>22</sup>

Costul financiar mai ridicat decât al tehnicii clasice nu e de fapt un dezavantaj al chirurgiei Mohs dacă privim lucrurile pe termen lung și dacă comparăm cu alte posibilități de tratament ca și radioterapia și excizia cu examene temporanee din tumoră. Toate studiile retrospective efectuate arată reducerea ratei recurenței tumorilor cutanate tratate prin chirurgie Mohs vs tratament chirurgical clasic. Faptul că reconstrucția se realizează în același timp generează costuri materiale mai mici, mai ales dacă se tratează tumori recurente agresive histologic.

### **Limite ale tehnicilor de chirurgie micrografică**

Există un număr de factori care limitează eficacitatea acestui tratament, cel mai important fiind creșterea discontinuă a tumorilor și greșeli tehnice. Tumorile care au caractere de creștere discontinuă adică sunt multifocale sunt mai puțin tratabile prin chirurgie micrografică. Multifocalitatea în cancerle cutanate poate fi indusă de tratamente anterioare astfel încât excizia în aceste cazuri trebuie să fie mai largă și să includă toată zona tratată anterior nu numai zona de recurență observată clinic.<sup>23</sup>

O atenție deosebită trebuie acordată detaliilor tehnice în încercarea de a reduce examinările fals negative. Cea mai grea etapă este realizarea unor secțiuni care să conțină marginile laterale și profundă în același plan. În cazul pieselor mai groase se pot practica incizii de relaxare în planul superficial. Piesele cu suprafața mare sunt greu de orientat paralel cu cuțitul criotomului. Țesutul adipos este greu de prelucrat la gheață, în aceste cazuri parafina fiind de preferat. Anatomomo-

examination quality depends on the skills of the Mohs surgeon, of the histopathologist (ideally, this should be one and the same as the surgeon) and of the technician who prepares the piece. The technician's job is a very difficult one, fats or cartilages processing implying changes in standard lab techniques. Interpretation of frozen sections can be harder than that of paraffin-based ones; an inflammatory infiltrate can be mistaken for tumoral cells or mask the presence of such cells. Frozen sections may contain misleading artefacts.<sup>18</sup>

Costs higher than those implied in classical technique are actually not a disadvantage of Mohs procedure if things are long-termed considered and a comparison is drawn with other treatment variants such as radiotherapy and excision with extemporaneous examinations of the tumor. All follow-ups have shown the decrease in recurrence rate in the case of cutaneous tumors treated by Mohs technique vs. classical surgery. Also, the fact that reconstruction is simultaneously achieved generates lower costs, especially in histologically aggressive recurrent tumors.<sup>1, 22</sup>

### **Limits of micrographic surgical techniques**

Several factors limit the efficacy of this type of treatment, most importantly the discontinuous increase of tumors and the technical errors. Tumors with discontinuous increase tendencies are multifocussed or less treatable by micrographic surgery. The multifocal aspect can be induced by previous treatments, and excision in such cases should be larger in size, so that to include the whole previously treated area, not only the clinically noticed recurrent one.<sup>19</sup>

Special attention should be paid to technical details in order to prevent the risk of fake negative examinations. The hardest step is the obtainment of sections that contain lateral and deep margins at the same level. In thicker pieces relaxation incisions can be made in the superficial layer. Large size pieces are harder to orientate parallel with the cryotome scalpel. Fat tissue is hard to process when frozen, and paraffin-based

patologul care este mai puțin obișnuit cu examinarea secțiunilor orizontale la nivelul pielii poate avea probleme în identificarea corectă a foliculilor piloși, a glandelor sudoripare sau a vaselor de sânge care pot semăna cu BCC.<sup>24</sup>

Eroarea umană poate interveni în multe dintre etape, de aceea este de preferat ca o singură persoană să realizeze excizia și interpretarea lamelor, dar să și supravegheze etapele realizate de histotehnician.<sup>25, 26</sup>

Chiar dacă scopul tehnicii este de a obține vindecarea cu minimul de sacrificiu al țesutului sănătos, este posibil să se obțină defecte largi în cazul în care tehnicianul nu poate realiza o secțiune completă, cât mai profund, în piesa examinată. Se obțin astfel rezultate fals pozitive care obligă chirurgul să realizeze încă o recupă, sacrificând țesut sănătos.<sup>27</sup>

## Concluzii

Dintre toate modalitățile de tratament pentru cancerul de piele chirurgia micrografică Mohs are rata de vindecare cea mai mare, datorită evaluării histologice complete a marginilor. Teoretic, metoda evaluează aproape 100% marginile tumorale, în comparație cu evaluarea aleatorie a unei porțiuni din margine prin metoda histologică clasică.

Pentru tumori recurente sau tumori mari, subtipuri histologice agresive, tumori excizate incomplet, tumori în zone estetice importante sau în zone cu risc crescut de recurență, valoarea tehnicilor de chirurgie micrografică este bine stabilită fiind tratamentul de elecție. Pentru celelalte cazuri dar și pentru melanom sunt necesare studii prospective efectuate pe loturi mari de pacienți cu o durată de urmărire de minim 5 ani.<sup>8, 10</sup>

technique is preferable. An anatomical pathologist less familiar with the examination of horizontal sections can encounter problems in the adequate identification of hair follicles, sebaceous glands or blood vessels that resemble BCC.<sup>20</sup>

Human error can intervene in many phases, so it is better that one single person should excise and read the samples and supervise the work of the technician as well.<sup>21, 22</sup>

Even though the purpose of micrographic technique is healing of tumor and sparing of healthy tissue, large size defects can appear when the technician cannot obtain a complete, deep section in the piece under examination. Fake positive results can thus be presented to the surgeon, consequently forced to excise again, sacrificing healthy tissue.<sup>23</sup>

## Conclusions

As compared to all other treatment techniques used in skin cancer treatment, Mohs micrographic surgery has yielded best healing results, owing to complete histological examination of the margins. Theoretically, it allows for almost 100 per cent evaluation of tumoral margins, as compared with random evaluation of one margin portion by classical histology.

Micrographic methods are well established as main indication for recurrent tumors or large tumors, histologically aggressive subtypes, incompletely excised tumors, tumors localised in esthetically important parts of the body or in areas with increased recurrence risk. For other cases and for melanoma, prospective studies should be undertaken on a big number of patients and with minimum five-year follow-up period.<sup>8, 10</sup>

Intrat în redacție: 18.10.2010

Received: 18.10.2010

## Bibliografie/Bibliography

1. Vuyk H.D., Lohuis P.J.F.M. Mohs micrographic surgery for facial skin cancer. *Clin Otorinolaringol* 2001;26:265-273.
2. Shriner DL, Danny K, Goldberg DJ, Richard F, Wagner RF. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 79-97.
3. Miller B.H., Shavin J.S., Cognetta A., Taylor R.J., Salasche S., Korey A., et al. Nonsurgical treatment of basal cell carcinomas with intralesional 5-fluorouracil/epinephrine injectable gel. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 72-7.
4. Moehrle M., Breuninger H., Röcken M. A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumor margins. *JEADV* 2007; 21, 591-595.

5. Rowe D.E., Carroll R.J., Daz C.L. Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma; implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989; 26(6):976-90.
6. Sei J.F., Chaussade V., Zimmermann U., Tchakerian A., Clerici T., Franc B., Saiag P. Mohs micrographic surgery: history, principles, critical analysis of its efficacy and indications. *Ann Dermatol Venerol* 2004; 131:173-82.
7. Rowe D.E., Carroll R.J., Daz C.L. Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip, implications for treatment modalitz selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26(6):976-90.
8. Minton T.J. Contemporary Mohs surgery applications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16:376-380.
9. Ellis J.L., Khrom T., Wong A., Gentile M.O., Siegel D.M. Mohs math-where the error hides. *BMC Dermatol* 2006; 6: 6: 10.
10. Leibovitch I., Huilgol S.C., Selva D., et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia II. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):261-6.
11. Drake L.A., Dinehart S.M., Goltz R.W., Graham G.F., Hordinsky M.K., Lewis C.W., et al. Guidelines of care for Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:271-8.
12. Cook J. Surgical margins for resection of primary cutaneous melanoma. *Clin Dermatol* 2004; 22: 228-33.
13. Zitelli J.A., Brown C., Hanusa B.H. Mohs micrographic surgery for the treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:236-245.
14. Huilgol S.C., Selva D., Chen C., Hill D.C., James C.L., Gramp A., Malhotra R. Surgical margins for lentigo maligna melanoma: the technique of mapped serial excision. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1087-92.
15. Manstein M.E., Manstein C.H., Smith R. How accurate is frozen section for skin cancers? *Ann Plast Surg* 2003; 50:607-609.
16. Prieto V.G., et al. Are en face frozen sections accurate for diagnosing margin status in melanocytic lesions?. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 203-8.
17. Bene N.I., et al. Mohs micrographic surgery is accurate 95.1% of the time for melanoma in situ: a prospective study of 167 cases. *Dermatol Surg.* 2008;34(5):660-4.
18. Walling H.W., Scupham R.K., Bean A.K., Ceilley R.I. Staged excision versus Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 659-664.
19. Lane J.E., Kent D.E. Surgical margins in the treatment of nonmelanoma skin cancer and mohs micrographic surgery. *Curr Surg* 2005; 62:518-526.
20. Moehrle M., Breuninger H. The Muffin technique - an alternative to Mohs' micrographic surgery. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 1080-1084.
21. Bowen G.M., White G.L. Jr, Gerwels J.W. Mohs micrographic surgery. *Am Fam Physician* 2005; 1; 72(5):845-8.
22. Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, et al. Cost-effectiveness of Mohs micrographic surgery vs surgical excision for basal cell carcinoma of the face. *Arch Dermatol* 2006; 142:187-194.
23. Huang C.C., Boyce S., Northington M., et al. Randomized, controlled surgical trial of preoperative tumor curettage of basal cell carcinoma in Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:585-591.
24. Kaplan A.L., Weitzul S.B., Taylor R.S. Longitudinal diminution of tumor size for basal cell carcinoma suggests shifting referral patterns for Mohs surgery. *Dermatol Surg* 2008; 34:15-19.
25. Stranahan D., Cherpelis B.S., Glass L.F., Ladd S., Fenske N.A. Immunohistochemical stains in Mohs surgery: a review. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1023-34.
26. Strong J.W., Worsham G.F., Hagerty R.C. Peripheral in-continuitz tissue examination: a modification of Mohs micrographic surgery. *Clin Plast Surg* 2004; 31: 1-4.
27. Smith-Zagone M.J., Schwartz M.R. Frozen section of skin specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1543-43.

Adresă de corespondență:

Dr. Olimpiu Hârceaga  
tel.0745169946 fax.0264592394 email: olimpiu.harceaga@gmail.com  
Clinica de Dermatologie și Venerologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență  
Str. Clinicilor 3-5 400006 Cluj-Napoca

Correspondence adress:

Dr. Olimpiu Hârceaga  
tel.0745169946 fax.0264592394 email: olimpiu.harceaga@gmail.com  
Clinica de Dermatologie și Venerologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență  
Str. Clinicilor 3-5 400006 Cluj-Napoca