

MARGINEA DE SIGURANȚĂ CHIRURGICALĂ OPTIMĂ PENTRU CARCINOAMELE BAZOCELULARE PRIMARE LA NIVELUL FEȚEI

OLIMPIU HÂRCEAGĂ, CORINA BAICAN, RODICA COSGAREA

Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

Rezumat

Obiective. Obiectivul principal al studiului este stabilirea marginii de siguranță chirurgicală optimă pentru carcinoamele bazocelulare primare nonsclerodermiforme mai mici de 2,3 cm localizate la nivelul feței. Marginea de siguranță chirurgicală recomandată pentru excizia carcinoamelor bazocelulare este de 4 mm, dar la nivelul feței tendința este de a se folosi o margine de siguranță mai mică, de 2-3 mm.

Material și metodă. Au fost incluși în studiu 38 de pacienți care au prezentat 40 de carcinoame bazocelulare la nivelul pielii feței. Au fost incluse în studiu carcinoame bazocelulare primare, cu diametrul sub 2,3 cm, nonsclerodermiforme. Tumorile au fost excizate cu o margine de siguranță inițială de 2-3 mm, iar piesele au fost evaluate histologic prin metoda Mohs. Dacă marginile au fost găsite pozitive s-a completat excizia cu 2 mm în periferie sau în profunzime. Secvența excizie - evaluare histologică s-a reluat până la obținerea unor margini libere. S-au evaluat marginile de siguranță; de 2-3 mm și cele de 4-5 mm în privința eficienței tratamentului și conservării țesutului sănătos. Pentru analiza statistică s-a utilizat testul chi-pătrat și analiza de regresie statistică.

Rezultate. După prima excizie, 35% din tumori au fost excizate în totalitate, iar 65% dintre tumori au prezentat extensie care depășea limita de siguranță precizată. După a doua excizie, care a însumat o margine de siguranță de 4-5 mm, 92,5% dintre tumori au fost excizate în totalitate. Folosind o margine de 4-5 mm se excizează o cantitate de țesut sănătos apropiată de cantitatea de țesut tumoral, 49,55% vs. 50,45%, însă această margine de siguranță determină eliminarea tumorii în 92,5% din cazuri.

Concluzii. Marginea de siguranță chirurgicală de 2-3 mm pentru carcinoamele bazocelulare primare cu diametrul mai mic de 2,3 cm la nivelul feței este neadecvată. În cazul în care nu este disponibilă o tehnică histologică de examinare în totalitate a marginilor, recomandăm folosirea unei margini de siguranță de 4-5 mm pentru carcinoamele bazocelulare de la nivelul feței.

Cuvinte cheie: carcinoame bazocelulare, margine de siguranță chirurgicală, chirurgie Mohs.

OPTIMAL SURGICAL SAFETY MARGIN FOR FACIAL BASAL CELL CARCINOMA

Abstract

Objectives. The major objective of this study is to establish optimal surgical margin for facial primary basal cell carcinoma smaller than 2.3 cm in diameter. Recommendations for this type of skin tumors are for 4 mm surgical margin, but on the face there is a tendency to use smaller margins, for example 2-3 mm.

Material and Method. 38 patients with 40 primary facial basal cell carcinoma of less than 2.3 cm in diameter, nonsclerodermiform types, were included in the study. All tumors were initially excised with 2-3 mm surgical margin and all specimens were histologically evaluated using a total margin assessment method. If margins were found, positive reexcision was performed with an additional 2 mm margin. This process of reexcision and histological evaluation was performed until tumor free margins were

obtained. Evaluation of tumor clearance and healthy tissue sparing was performed for both 2-3 and 4-5 mm safety surgical margins. For the statistical analysis the chi square test and statistical regression analysis were used.

Results. *After the first excision, with 2-3 mm margins, 35% patients were free of tumor and 65% still had tumor infiltration of the margins. After the second excision, which meant a total of 4-5 mm of surgical excision margin, 92.5% patients were free of tumor. Excising a tumor with 4-5 mm surgical margin resulted in 49.55% healthy tissue and 50.45 % tumor tissue removal of the total excised tissue.*

Conclusion. *A surgical margin of 2-3 mm for primary non-complicated facial basal cell carcinoma of less than 2.3 cm in diameter is not recommended because of low tumor clearance and a high risk of recurrence. If a total margin assessment method is not available, then a 4-5 mm surgical margin should be used when treating primary, non-complicated facial basal cell carcinoma.*

Keywords: basal cell carcinoma, surgical safety margin, Mohs surgery.

INTRODUCERE ȘI SCOP

Cancerul de piele este cea mai frecventă tumoră ca și incidență. Tumorile maligne cutanate nonmelanocitare sunt de multiple tipuri, însă 95% sunt carcinoame bazo- și spinocelulare [1].

Carcinomul bazocelular (CBC) este o tumoră cutanată cu creștere lentă, care invadează local țesuturile și se corelează cu expunerea la radiația ultravioletă (UV). Există mai mulți factori care cresc riscul unui pacient pentru a dezvolta CBC, cei mai importanți fiind expunerea la UV pe parcursul vieții și imunosupresia [2].

Există mai multe subtipuri histologice de CBC: superficial, nodular, micronodular și morfeiform. Aceste subtipuri histologice predicționează agresivitatea tumorii și dictează conduita tratamentului. Tipurile histologice agresive de (CBC) sunt: micronodular, infiltrativ, morfeiform. Altă formă agresivă este carcinomul bazoscuamos sau metatipic, care are o rată de metastazare până la 7,4% [3].

Pentru carcinomul CBC există mai multe metode de tratament. Cele mai eficiente metode de tratament, cu rata recurenței cea mai mică, sunt metodele chirurgicale, chirurgia controlată microscopic fiind cu cele mai mici rate de recurență raportate, de aproximativ 1% la 5 ani [4,5].

Scopul tratamentului chirurgical pentru CBC este excizia în totalitate a tumorii. Evaluarea marginii tumorii pre-operator se face de cele mai multe ori doar clinic la nivelul pielii. Metodele paraclinice de evaluare a marginii CBC, ecografia, fotodiagnosticul cu acid alfa-aminolevulinic (ALA), microscopia confocală atât la nivelul epidermului cât și subepidermic, nu au dat până în acest moment rezultate care pot fi folosite în practica clinică [6]. Fiindcă CBC prezintă extensii tumorale subepidermice [7], care nu pot fi evaluate prin observație clinică, se excizează împreună cu tumora o cantitate de țesut periferic, aparent clinic sănătos, care constituie marginea de siguranță chirurgicală.

Marginea de siguranță chirurgicală are o importanță deosebită pentru tratamentul chirurgical, mărimea ei trebuie să fie suficientă pentru a rezulta excizia tumorii în totalitate.

Un termen important care trebuie definit împreună de anatomopatolog și de chirurg este termenul de margine de siguranță chirurgicală **apropiată** de marginea histologică a tumorii. Există mai multe accepțiuni ale termenului „apropiat”: de la implicarea câtorva celule la 0,1 mm până la 5 mm distanță față de marginea tumorii [8]. Importanța termenului de „apropiat” rezidă în faptul că dacă se consideră marginea de excizie, examinată histopatologic, apropiată de tumoră (conform protocolului laboratorului respectiv) acest lucru determină reexcizia pentru carcinomul spinocelular (CSC), dar nu și pentru CBC. Existența infiltratului tumoral al marginii de excizie impune însă reexcizia pentru ambele tipuri de carcinoame [8].

La nivelul feței, marginea de siguranță chirurgicală este sub presiunea continuă a micșorării ei, cu creșterea consecutivă a riscului de a avea margine de excizie infiltrată tumoral. Pentru chirurgia clasică riscul de recidivă este de 3-14% la 5 ani [9]. În serviciile chirurgicale unde chirurgia controlată microscopic pentru tumorile cutanate nu este disponibilă, este important ca protocolul chirurgical să prevadă o excizie cu margini de siguranță chirurgicale suficiente, astfel încât tumora să fie excizată în totalitate.

SCOPUL STUDIULUI

Studiul de față urmărește stabilirea marginii de siguranță chirurgicală optimă pentru carcinoamele bazocelulare primare mai mici de 2,3 cm de la nivelul feței. S-a pornit de la premiza că 2-3 mm [10] sunt suficienți ca margine de siguranță chirurgicală pentru excizia în totalitate a unui carcinom CBC la nivelul feței, excluzând formele recurente și sclerodermiforme diagnosticate clinic. Aceste margini de siguranță sunt utilizate de mulți chirurghi și sunt prezentate în literatură ca fiind eficiente pentru forme primare non sclerodermiforme [11,12]. Recomandările NCCN 2012 sunt de 4 mm margine chirurgicală

pentru CBC la nivelul feței și gâtului [13]. Există însă și autori care spun că o margine de 3 mm poate fi potrivită, luându-se în considerare faptul că 95% din leziuni sunt excizate în totalitate folosind marginea de 3 mm și că doar 27% dintre tumorile cu margini pozitive, vor recidiva [10].

MATERIAL ȘI METODĂ

Criterii de includere

Studiul a avut loc în Clinica de Dermatologie, Spitalul Clinic de Urgență Cluj-Napoca, începând cu iunie 2010 până în iunie 2012. Au fost selectați și incluși în studiu un număr de 38 de pacienți care au prezentat un număr de 40 de CBC, doi pacienți au prezentat două tumori. Dintre cei 38 de pacienți incluși, 57,9% au fost femei și 42,1% bărbați, cu vârsta cuprinsă între 34 și 79 de ani, vârsta medie a fost de 62 ani (tabel I).

Tabel I. Date epidemiologice ale pacienților cu carcinoame bazocelulare.

Sex	
M	16 (42,1%)
F	22 (57,9%)
Vârsta	
<40	3 (7,8%)
între 40-60	17 (44,7%)
>60	18 (47,3%)

Au fost incluse în studiu CBC la nivelul feței formele clinice: nodulară, nodular ulcerată, superficială. S-au exclus formele sclerodermiforme, fiindcă pentru aceste forme de obicei se aleg margini de siguranță mai largi sau se optează pentru tehnici de chirurgie controlată microscopic, cunoscându-se riscul mai mare de invazie subclinică al acestor tumori. S-au exclus, de asemenea, formele recurente de carcinoame bazocelulare, fiindcă în aceste situații marginea clinică este evaluată dificil, datorită cicatricii, post excizie sau post tratament inițial de alte tipuri. Dimensiunile tumorilor au fost cuprinse între 0,8 cm și 2,3 cm (diametrul cel mai mare). Nu au fost incluși pacienți aflați sub tratament imunosupresor sau cunoscuți cu imunodeficiențe. Tumorile au fost diagnosticate clinic ca și CBC, diagnosticul a fost confirmat ulterior în toate cazurile prin examenul histopatologic.

Metodă

Toate tumorile au fost fotografiate și s-au măsurat diametrele pe axele orizontale și verticale. Măsurătorile și marcajele marginilor clinice și chirurgicale au fost efectuate de aceeași persoană care ulterior a excizat leziunile.

În acest studiu metoda de precizare preoperatorie a marginilor tumorale a fost observația clinică.

S-a marcat marginea clinică a tumorii folosin-

du-se violet de gențiana și apoi marginea de siguranță chirurgicală la distanța de 2-3 mm. Alegerea marginii chirurgicale de 2 sau 3 mm s-a făcut cu scopul de a nu avea o margine mai mică de 2 mm sau mai mare de 3 mm. Tehnic este dificil ca excizia să se facă exact cu aceeași margine chirurgicală pe toată circumferința tumorii, de aceea am considerat realist să prezentăm marginea de siguranță chirurgicală ca fiind cuprinsă între 2 și 3 mm.

Tumorile au fost excizate în anestezie locală cu xilină 1% și adrenalină 1‰ (1:200.000). Excizia s-a făcut la nivelul marginii de siguranță chirurgicală marcată anterior. Piese excizate au fost marcate cu o incizie marginală care corespundea cu polul cranial *in vivo*, apoi au fost trimise în laboratorul de anatomie patologică pentru examinarea marginilor. Evaluarea marginilor s-a făcut folosind procedeul de examinare micrografică a marginilor la gheață [14]. Piese au fost preparate, colorate ținând cont de polul cranial indicat de chirurg și înghețate, secțiunile s-au făcut la criotom (Microm HM 520), apoi au fost colorate hematoxilină-eozină (H-E). Citirea lamelor s-a făcut de către același anatomopatolog și chirurgul care a excizat tumorile. S-a considerat margine pozitivă situația în care celulele tumorale atingeau marginile (laterale sau profunde) la prima secțiune sau unde celule tumorale grupate sunt foarte aproape de marginea de rezecție <0,5 mm la prima secțiune.

Dacă marginile au fost găsite pozitive s-a completat excizia cu 2-3 mm în periferie sau în profunzime. Procedeul de examinare a piesei a fost reluat. Secvența excizie-evaluare histologică s-a reluat până la obținerea unor margini libere. În cazul nostru procedeul a fost repetat de maxim trei ori. Conform protocolului de chirurgie micrografică după fiecare etapă chirurgicală s-a notat localizarea invaziei tumorale la nivelul marginilor.

Am evaluat cantitatea de țesut tumoral versus țesut sănătos excizat, pentru marginile de siguranță chirurgicală de 2-3 mm, 4-5 mm și 7 mm. Am creat un model geometric care aproximează volumul piesei excizate atribuind puncte volumului piesei excizate în fiecare din cele trei situații. Am atribuit tumorii delimitate de marginea clinică 3 puncte. Pentru excizia cu 2-3 mm am atribuit în plus 2 puncte marginii laterale și 1 punct profunzimii. Pentru excizia cu 4-5 mm am adăugat la volumul piesei excizate cu 2-3 mm: 3 puncte marginii laterale și 2 puncte pentru profunzime. Pentru excizia cu 7 mm am adăugat la volumul deja existent al piesei: 4 puncte marginii laterale și 3 puncte pentru profunzime (fig. 1). Implicarea tumorală segmentară a marginii laterale am aproximat-o la ½ din totalul marginii, iar implicarea tumorală a profunzimii am considerat-o ca implicare totală a profunzimii. Această aproximare am făcut-o din prisma exciziei chirurgicale a marginii infiltrate, care sacrifică mai mult țesut decât strict porțiunea de margine infiltrată tumoral.

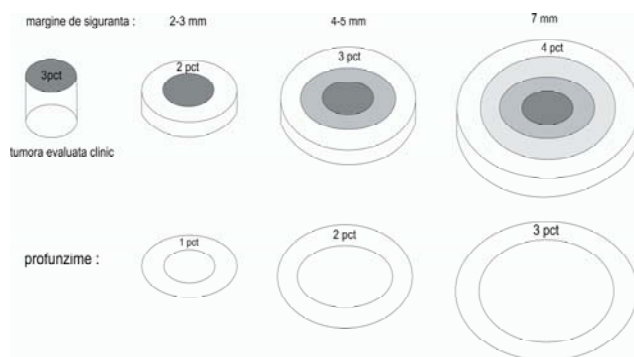


Fig. 1. Volumul de țesut excizat în funcție de marginea de siguranță folosită și de localizarea infiltratului tumoral.

În funcție de localizarea infiltratului tumoral (tabel II) pentru fiecare caz de CBC am calculat volumul de țesut sănătos și tumoral excizat pentru cele trei margini de siguranță chirurgicală 2-3, 4-5 și 7 mm. Am efectuat o sumă a volumului de țesut sănătos și tumoral pentru cele 40 de tumori și pentru cele trei margini de siguranță chirurgicală.

Analiza statistică

Au fost calculate frecvențele pentru caracteristicile socio-demografice ale pacienților, caracteristicile clinice și histologice ale tumorilor excizate și starea marginilor piesei excizate după fiecare etapă chirurgicală.

S-a folosit analiza de regresie logistică pentru a aprecia posibilele corelații între starea histologică a marginilor piesei excizate după prima etapă chirurgicală (0 - margine liberă, 1 - margine infiltrată) și diferite caracteristici socio-demografice (vârstă, sex, diametrul tumoral).

Am folosit testul χ^2 pentru a aprecia semnificația statistică a diferențelor observate în ceea ce privește starea histologică a marginilor piesei excizate între pacienții care

au beneficiat de o etapă de excizie, adică margine de 2-3 mm și cei care au necesitat două etape de excizie, însumând 4-5 mm margine de siguranță.

REZULTATE

Localizarea leziunilor la nivelul feței poate fi consultată în tabelul III, localizarea cea mai frecventă a fost la nivelul piramidei nazale. Dimensiunea medie a diametrului tumorilor a fost de 1,49 cm și a fost cuprinsă între 0,8 cm și 2,3 cm.

Rezultatele după prima excizie au fost: 35% tumori au fost excizate complet, iar 65% au prezentat invazia marginilor periferice și profunde. Dintre pacienții care au prezentat invazie tumorală după prima excizie, 10% au avut implicarea marginii în totalitate, iar ceilalți au avut implicarea segmentară a marginii, majoritatea având mai puțin de jumătate din lungimea totală a marginii. În tabelul II este prezentată distribuția invaziei tumorale la nivelul marginilor. După prima excizie, se observă că marginea laterală infiltrată parțial este cea mai frecventă margine infiltrată tumoral. 12% din cazuri au prezentat doar infiltrat tumoral în profundime, marginile cutanate fiind libere.

65% din totalul carcinoamelor au necesitat o a doua excizie, în urma căreia 92,5% au avut margini libere și 7,5% au avut în continuare margini infiltrate, necesitând o a treia excizie.

Pacienții care au avut două excizii, adică 4-5 mm margine de siguranță excizată, au prezentat margini libere de tumoră într-un procent mult mai mare decât cei care au fost excizați cu 2-3 mm margine de siguranță într-o singură etapă ($p < 0,0001$). Doi pacienți au necesitat o a treia excizie, adică excizia a 7 mm de țesut peritumoral, ei fiind liberi de tumoră după a treia excizie.

Volumele de țesut tumoral și sănătos excizate cu cele trei margini de siguranță chirurgicală folosite în studiu sunt exprimate procentual în tabelul IV.

Tabel II. Localizarea infiltratului tumoral la nivelul marginilor pieselor excizate.

	Profundzime	Margini laterale parțial 1/2	Profundzime + margine parțial 1/2	Profundzime + margini 100%	Liber de tumoră
Prima excizie 2-3 mm	6 piese	12 piese	4 piese	4 piese	14 piese
A doua excizie 4-5 mm	1 piese	2 piese	-	-	13 piese
A treia excizie 7 mm	-	-	-	-	3 piese

Tabel III. Dimensiunile și localizarea carcinoamelor bazocelulare.

Dimensiuni			Localizare						
≤ 1 cm	1-2 cm	≥ 2 cm	nas	șanț nazo-labial	pleoapa inferioară	obraz	ureche	frunte	cant intern
15 (37,5%)	20 (50%)	5 (12,5%)	21	4	1	7	2	2	3

Tabel IV. Volumul tumoral și volumul de țesut sănătos pentru carcinoame bazocelulare dacă ar fi excizate clasic cu 2-3 mm, 4-5 mm și 7 mm margine de siguranță chirurgicală.

Marginea de siguranță chirurgicală	2-3 mm	4-5 mm	7 mm
Tumora	65,8%	50,45%	31,8%
Țesut sănătos	34,8%	49,55%	68,2%

DISCUȚII

Scopul tratamentului pentru CBC este distrucția în totalitate a tumorii, tratamentul chirurgical având cele mai bune rezultate în privința recurențelor [15]. Se cunoaște faptul că CBC prezintă extensii subclinice, lucru care impune rezecția împreună cu tumora a unei fâșii de țesut aparent sănătos, adică a marginii de siguranță oncologică sau chirurgicală. Există multe discuții referitoare la cea mai potrivită margine de siguranță chirurgicală pentru CBC la nivelul feței, opiniile oscilând cu +/- 1-2 mm. Zitelli et al. recomandă margini de 4 mm pentru CBC sub 2 cm cu margini clinice clare aflate la primul tratament [7]. Într-un studiu mai recent, care face o metaanaliză a unui număr de 89 de studii din literatură pe această temă și include un număr de 16.066 cazuri, Gastmann et al. arată că o margine de 3 mm produce rezecția completă în 95% din cazuri pentru leziuni mai mici de 2 cm [10]. Scopul acestui studiu a fost de a arăta care este marginea de siguranță chirurgicală potrivită pentru CBC primare necomplicate mai mici de 2,3 cm diametru de la nivelul feței tratate prin excizie chirurgicală clasică. Am comparat marginile de 3 mm și 4 mm în privința eficienței exciziei țesutului tumoral și a conservării țesutului sănătos.

Pentru marginea de excizie de 2-3 mm 65% dintre piesele excizate au prezentat infiltrat tumoral al marginilor. Cantitatea de țesut sănătos excizat este de 34,2%, iar de țesut tumoral 65,8%, deci sacrificiul țesutului sănătos este redus. Chiar dacă considerăm că doar 27% [10] dintre tumorile cu margini pozitive vor recidiva, rezultă că un procent de 17,5% din totalul de 40 CBC vor recidiva. Acest număr este inacceptabil de mare dacă considerăm că numărul de cazuri vindecate prin chirurgie simplă este în jurul valorii de 90%, raportat de diverse studii din literatură pentru CBC primare necomplicate [9].

Analizele de regresie logistică au arătat că prezența infiltratului tumoral la nivelul marginilor, după prima excizie, nu a fost influențată de sex sau vârstă, date conforme cu alte studii din literatură [16,17].

În literatură există mai multe studii care au arătat o relație direct proporțională între diametrul tumorii și agresivitate [7,10]. În studiul nostru nu am reușit să dovedim o astfel de corelație, probabil datorită numărului mic de cazuri.

Pentru excizia în totalitate a tumorii în 92,5% din cazuri este nevoie de o margine de siguranță de 4-5 mm. Datele obținute la testul χ^2 cu un $p < 0,0001$ confirmă acest lucru. Folosind marginea de 4-5 mm se excizează și țesut sănătos, însă posibilitățile de diagnostic preoperator al marginii reale nu permit precizarea exactă a locului extensiilor tumorale subepidermice. Din totalitatea țesutului excizat, 50,45% este țesut tumoral, iar 49,55% este țesut sănătos (tabel IV).

Dacă presupunem că am exciza de la început toate tumorile cu margine de siguranță 7 mm pentru a obține 100% distrucția tumorii atunci 68,2% din totalitatea țesutului

excizat ar fi țesut sănătos, iar 31,8% ar fi țesut tumoral. Această margine de rezecție, chiar dacă produce distrucția în totalitate a tumorii, determină sacrificiul unei cantități mari de țesut sănătos. Pentru acest motiv considerăm că nu este oportun să folosim această margine de rezecție pentru CBC necomplicate la nivelul feței.

Rezecția cu marginea de siguranță 4-5 mm determină excizia în totalitate a tumorii în 92,5% din cazuri. Aceste rezultate sunt asemănătoare celor prezentate în literatură de Zitelli et al., 95% excizie completă cu margini de siguranță chirurgicală de 4 mm [7]. Cantitatea de țesut sănătos excizat ar fi 49,5 % și de țesut tumoral ar fi 50,45%. Pentru această margine de rezecție cantitatea de țesut sănătos excizat este mai mică decât cantitatea de țesut tumoral excizat. Ținând cont că 92,5% din tumori sunt excizate în totalitate și că dintre cazurile cu margini pozitive numai 27% [10] vor recidiva, marginea de 4-5 mm este o bună indicație pentru CBC primare necomplicate ale feței.

CONCLUZII

Considerăm că marginea de siguranță chirurgicală de 4-5 mm ar trebui utilizată în tratamentul chirurgical al CBC primare de dimensiuni mai mici de 2,3 cm la nivelul feței în centrele unde chirurgia Mohs sau altă tehnică histologică de examinare în totalitate a marginilor nu este disponibilă. Mărirea marginii trebuie însă adaptată localizării și condiției pacientului. Marginea de 2-3 mm este inadecvată pentru CBC primare de la nivelul feței datorită riscului mare de recurență.

Bibliografie

1. Lane JE, Kent DE. Surgical margins in the treatment of non-melanoma skin cancer and mohs micrographic surgery. *Curr Surg*, 2005; 62(5):518-526.
2. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandembroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*, 1990; 49:506-509.
3. Bowman PH, Ratz JL, Knoepf TG, Barnes CJ, Finley EM. Basosquamous carcinoma. *Dermatol Surg*, 2003; 29:830-832.
4. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*, 1999; 135:1177-1183.
5. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol*, 1989; 15:315-328.
6. Jambusaria-Pahlajani A, Schmults CD, Miller CJ, et al. Test characteristics of high-resolution ultrasound in the preoperative assessment of margins of basal cell and squamous cell carcinoma in patients undergoing Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*, 2009; 35(1):9-15; discussion 15-16.
7. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*, 1987; 123:340-344.
8. Abide JM, Nahai F, Bennett RG. The meaning of surgical margins. *Plast Reconstr Surg*, 1984; 73:492-496.
9. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch*

Dermatol, 1999; 135:1177-1183.

10. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg*, 2010; 126(4):1222-1231.

11. David DB, Gimblett ML, Potts MJ, Harrad RA. Small margin (2 mm) excision of peri-ocular basal cell carcinoma with delayed repair. *Orbit*, 1999; 18(1):11-15.

12. Hsuan JD, Harrad RA, Potts MJ, et al. Small margin excision of periocular basal cell carcinoma: 5 year results. *Br J Ophthalmol*, 2004; 88:358-360.

13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Basal Cell

and Squamous Cell Skin Cancer, version 1.2012

14. Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, Wagner RF Jr. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*, 1998; 39(1):79-97.

15. Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ*, 2004; 329(7468):705.

16. Milroy CJ, Horlock N, Wilson GD, Sanders R. Aggressive basal cell carcinoma in young patients: fact or fiction? *Br J Plast Surg*, 2000; 53(5):393-396.

17. Roudier-Pujol C, Auperin A, Nguyen T, Duvillard P, Benhamou E. Basal cell carcinoma in young adults: not more aggressive than in older patients. *Dermatology*, 1999; 199(2):119-123.