

Cirugía micrográfica de Mohs y técnica del espagueti para melanoma in situ de cabeza y cuello

Melanoma in situ of the head and neck treated with Mohs surgery or “spaghetti technique”

Daniela Hansman,¹ Abel González,² Carolina Spinelli Arizmendi,¹ Dardo Etchichury,³
Mercedes Creydt,⁴ Mariana Boó,¹ Mario Rivero⁵ y Celeste Ferrúa¹

RESUMEN

Antecedentes: el lentigo maligno (LM) es un subtipo de melanoma in situ (MMis) que ocurre en áreas fotoexpuestas de cabeza y cuello (CC) de pacientes añosos. El margen quirúrgico necesario para su resección no fue confirmado por estudios controlados-randomizados. Existen distintas técnicas para el estudio histológico exhaustivo de márgenes: cirugía de Mohs (CMM), slow Mohs (SM), staged excision (SE) y técnica del espagueti (TE).

Objetivo: describir las características epidemiológicas, clínicas, tratamiento y evolución de pacientes con MMis-CC tratados por nuestro grupo con CMM y TE.

Diseño: estudio descriptivo, observacional y retrospectivo.

Métodos: se analizó edad, sexo, histología, tratamiento y evolución de 103 MMis-CC en 102 pacientes, tratados entre 6/1996 y 6/2014.

Resultados: edad promedio: 66 años. Mujeres: 54,4%. Anatomía patológica: LM: 63 y MMis: 40. Tratamiento previo: 25,2%. En 36 casos se empleó CMM (los primeros 20 en tejidos frescos y desde diciembre de 2009 en parafina (SM)). Desde mayo de 2011 (67 casos) se empleó TE. En el 86,4% fue necesaria 1 capa de Mohs, en 10 pacientes: 2 capas, en 3: 3 y en 1: 4. Se conoce la evolución de 101/102 pacientes, media de seguimiento: 27,7 meses. A un paciente con lesión muy extensa que no completó la cirugía se lo excluyó del análisis de recidivas. Observamos 1 (0,99%) recidiva. Tasa de control de la enfermedad: 99%.

Conclusiones: las técnicas con control exhaustivo de márgenes para el tratamiento del MMis-CC son altamente eficaces, permiten preservar tejido sano en zonas de gran importancia funcional y estética (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (4): 277- 283).

Palabras clave:

*melanoma in situ,
lentigo maligno,
cirugía de Mohs,
técnica del espagueti.*

¹. Dermatólogo/a

². Jefe de Unidad. Cirujano de cabeza y cuello

³. Cirujano

⁴. Cirujana plástica

⁵. Anatomopatólogo

Unidad de Oncología Cutánea, Instituto Alexander Fleming, Cramer 1180, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Abel González. abelgo@gmail.com

ABSTRACT

Background: lentigomaligna (LM) is a subtype of in situ melanoma (isMM) debería ser MIS. It usually occurs in sun-exposed areas of the head and neck (HN) of elderly patients. Safe surgical margins after removal were not confirmed by randomized and controlled studies. There are different techniques for histological study of margins: Mohs surgery (MS), slow Mohs (SM), "staged excision" (SE) and spaghetti technique (ST).

Objective: to describe epidemiological, clinical, treatment and outcome of patients with isMM-HN treated by our group using MS and ST.

Design: descriptive, observational and retrospective study.

Methods: we analyzed age, sex, histology, treatment and outcome of 103 isMM-HN in 102 patients treated between 6/96 and 6/14.

Results: mean age: 66 years. Women: 54.4%. Pathology: LM: 63 and isMM: 40. Previous-treatment: 25.2%. MS in 36 cases (the first 20 with fresh tissue technique, and since 12/09 with paraffin sections (SM)). Since 5/11 (67 cases) ST was preferred. In 86.4%, 1 layer was necessary, 2 layers: 10, 3 layers: 3 and 4 layers: 1 patients. Known evolution: 99% (102/103) with a median follow up of 27.7 months. A patient with an extensive lesion did not complete the surgery, and was excluded from the recurrence analysis. We observed 1 (0.99%) recurrence. Control of disease rate: 99%.

Conclusions: the detailed margin-control techniques for the treatment of LM are highly effective, enabling to preserve healthy tissue at high functional and aesthetic importance areas (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (4): 277-283).

Keywords:

*in situ melanoma,
lentigomaligna,
Mohs surgery,
spaghetti technique.*

Fecha de recepción: 15/05/2015 | **Fecha de aprobación:** 18/12/2015

Introducción

El lentigo maligno de Hutchinson (LMH) es un subtipo de melanoma (MM) in situ (MMis) que surge sobre piel con fotodaño crónico, en pacientes añosos. La localización más frecuente es en áreas fotoexpuestas de cabeza y cuello (CC). Se presenta como una mácula con diferentes tonos de marrón y negro, su contorno suele ser irregular y a veces difuso. También se han descrito formas amelanóticas. En su fisiopatología intervienen tanto factores genéticos como la exposición a la radiación ultravioleta, especialmente la exposición solar. Histológicamente se observa una proliferación de melanocitos atípicos confinada a la epidermis con disposición lentiginosa. En ocasiones puede presentar extensión por los anexos pero por definición siempre por arriba de la membrana basal. El contexto de efélides, queratosis actínicas pigmentadas, lentigos solares, etc., frecuentemente dificulta establecer el límite de la lesión. Asimismo el LMH puede tener

extensión subclínica.¹ El margen quirúrgico requerido para la extirpación completa del LMH-MMis no ha sido confirmado por ningún estudio controlado y randomizado.² En 1992 se publicó el Consenso del National Institute of Health (NIH) de Estados Unidos, que estableció un margen de 5 mm como estándar para MMis. Sin embargo, esta recomendación se basó en MMis de tronco y extremidades.³ Varios estudios posteriores coincidieron en señalar que estos márgenes eran inadecuados en CC hasta en el 50% de los casos.^{2,4}

Con el objetivo de disminuir recidivas y preservar tejido sano en esta región anatómica, de importancia funcional y estética, se han propuesto técnicas con estudio histológico completo de los márgenes quirúrgicos: cirugía micrográfica de Mohs (CMM), *slow Mohs* (SM), *staged excision* (SE) y técnica del espagueti (TE).⁵⁻⁷ El objetivo de este trabajo es describir las características epidemiológicas, clínicas, tratamiento y evolución de pacientes con MMis-CC tratados por nuestro grupo con CMM y TE.

Material y métodos

Se consultó nuestra base de datos (6/90 a 6/14: 1.225 pacientes con MM) y se identificaron los pacientes con diagnóstico de MMis-CC que fueron tratados por nuestro equipo con CMM y TE. Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Se analizó edad, sexo, localización, histología, tratamiento y evolución.

Resultados

Entre junio de 1996 y junio de 2014 se trataron 103 MMis-CC en 102 pacientes.

La edad promedio fue 66 años (rango 20 a 100). Predominó el sexo femenino: 56 pacientes (55%) y 46 (45%) correspondieron al sexo masculino.

La distribución anatómica de las lesiones fue: mejilla/malar 41 (39,80%), nariz 18 (17,47%), frente/temporal 14 (13,59%), cuero cabelludo 9 (8,73%), párpados 7 (6,79%), cuello 5 (4,85%), oreja/periauricular 4 (3,88%), labio 3 (2,91%) y surco nasogeniano 2 (1,94%).

La anatomía patológica informó LMH en 63 casos y MMis en 40.

Veintiséis casos (25,2%) habían recaído a algún tipo de tratamiento previo (foto 1).

Inicialmente se empleó la técnica habitual de CMM (primero en tejidos frescos y luego en diferido, con cortes en parafina).^{6,7} Posteriormente se empleó la TE, que analiza primariamente los márgenes laterales del tumor. La técnica reseca una tira o banda de piel (*espagueti*) de aproximadamente 2 mm de ancho, 3 mm por fuera del margen clínico de la lesión (5 mm en total). A diferencia de la CMM, que corta a 45°, este margen se obtiene con el bisturí a 90°. Una vez completada la resección, los bordes del defecto creado se suturan borde a borde. El estudio se efectúa en diferido, en cortes fijados en parafina y coloreados con hematoxilina y eosina. Se emplean gráficos en forma similar a la CMM para localizar los márgenes positivos y guiar la retoma de los mismos. Una vez obtenidos márgenes laterales negativos se procede a la extirpación del tumor central, que se estudia en forma diferida.^{6,7}

En los primeros 36 casos se empleó CMM (20 fueron con CMM en tejidos frescos, por congelación, y desde diciembre de 2009 con estudio diferido, en parafina (*slow Mohs*)).

Desde mayo de 2011 (67 casos) se empleó TE (fotos 2, 3, 4 y 5).

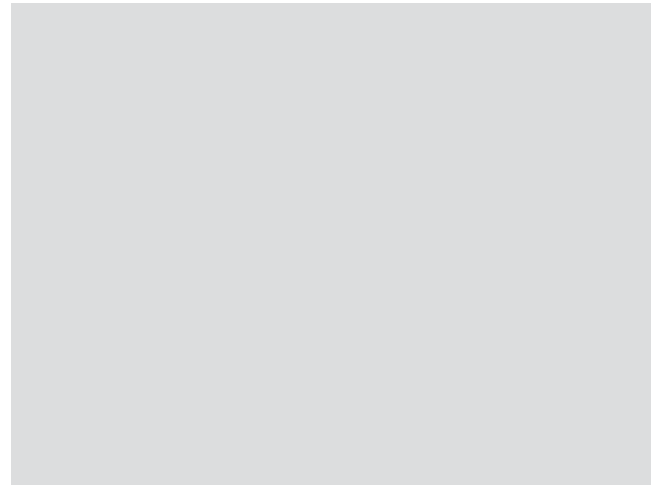


FOTO 1. Ejemplo de recidiva de LMH tras cirugía convencional. Se aprecia cicatriz previa y dos focos de recidiva.

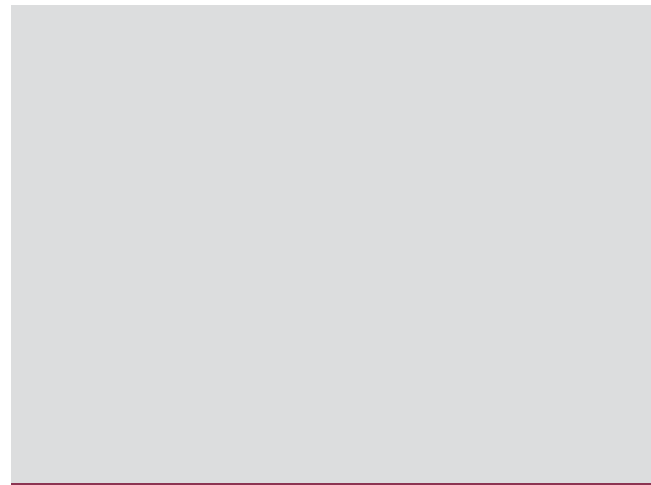


FOTO 2. Lesión clínica.

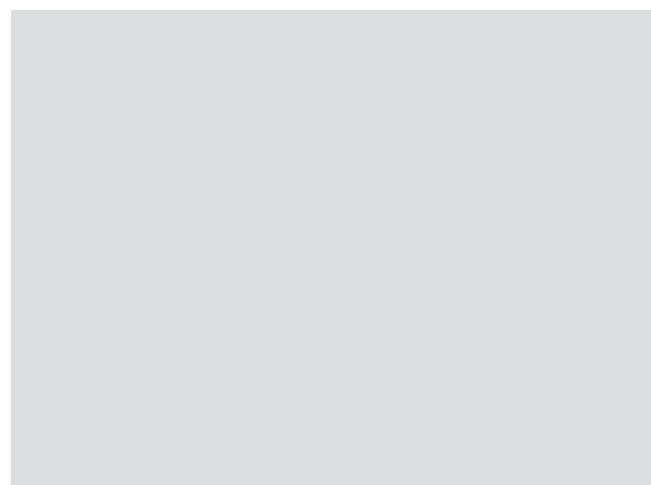


FOTO 3. Margen de 5 mm por fuera del borde clínico de la lesión.

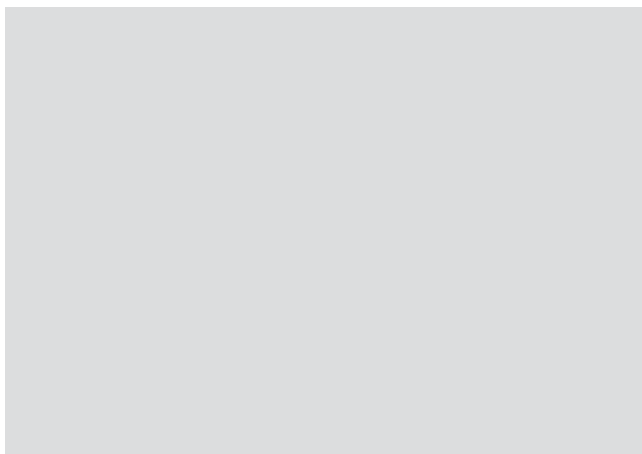


FOTO 4. Bordes del defecto suturados; se muestra marcado entre horas 6 a 12, margen a retomar por estudio histológico positivo.

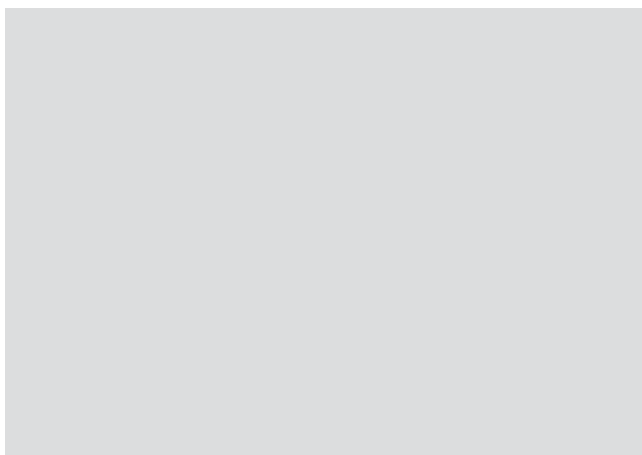


FOTO 5. Reconstrucción.



FOTO 6. Recidiva de LMH luego de CC y CMM.

Sólo 2 casos requirieron tinción con inmunohistoquímica. En 89 (86,4%) casos sólo fue necesaria 1 capa de CMM o TE, en 10 casos 2 capas, en 3 casos 3 capas, y sólo 1 paciente precisó 4 capas.

Todos los pacientes fueron operados con anestesia local, en forma ambulatoria. Ocasionalmente la reconstrucción se efectuó con anestesia general.

Se conoce la evolución de 101/102 (99%) de los pacientes, con una media de seguimiento de 27,7 meses (rango 2-146). En un caso, debido a la extensión de la enfermedad y complejidad de la resección propuesta que involucraba el párpado en forma completa, la paciente (85 años) decidió no continuar con la cirugía, razón por la cual fue excluida del análisis de recidivas.

En todos los casos la histología post operatoria confirmó el diagnóstico de LMH/MM in situ, se excluyó un MM invasor.

Sólo observamos 1 (0,99%) recidiva, que ocurrió en un LMH de cuero cabelludo, de 12 cm, recurrente a cirugía convencional (foto 6).

Comentarios

En nuestra serie de MMis-CC la edad y el sexo de los pacientes, así como la localización de las lesiones, no difieren de la bibliografía internacional.¹

Las características histopatológicas típicas del LMH son: una densidad aumentada de unidades solitarias de melanocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica, que puede extenderse a las estructuras anexas, especialmente a la porción infundibular del folículo piloso. Comúnmente hay nidos en la unión dermoepidérmica, unidades solitarias de melanocitos pueden alcanzar las capas más altas de la epidermis (dispersión pagetoide). Hay marcada elastosis solar y aplanamiento de las redes de crestas.⁸ La anatomía patológica en nuestra serie informó LMH en 63 casos y MMis en 40.

En el área de CC la cirugía convencional puede presentar márgenes de resección inadecuados hasta en el 50% de los casos.⁴

Respecto del tratamiento, nuestro grupo de oncología cutánea comenzó hace 16 años a realizar procedimientos con control histológico estricto de márgenes.

En la tabla 1 se resumen los estudios que evaluaron el porcentaje de LMH/MMis que requirieron márgenes mayores a 5 mm para su extirpación completa en CC.²⁻⁴

La CMM es una técnica quirúrgica para la extirpación de

TABLA 1. Márgenes en MMis-LMH²

Referencia	Margen requerido
Hill and Gramp, 1999	38% > 5 mm
Agarwal-Antal <i>et ál.</i> , 2002	42% > 5 mm
Malhotra <i>et ál.</i> , 2003	31% > 5 mm
Huilgol <i>et ál.</i> , 2004	30% > 5 mm
Bub <i>et ál.</i> , 2004	15% > 5 mm
Mahoney <i>et ál.</i> , 2005	45% > 5 mm
Jejurikar <i>et ál.</i> , 2007	Margen promedio: 10 mm
Hazan <i>et ál.</i> , 2008	Margen promedio: 7,1 mm
Demirci <i>et ál.</i> , 2008	Margen promedio: 13 mm
Bosbous <i>et ál.</i> , 2009	62,7% requirió > 10 mm
Moller <i>et ál.</i> , 2009	24% requirió > 5 mm
Kunishige <i>et ál.</i> , 2012	16,4% requirió > 6 mm

TABLA 2. CMM en MMis-LMH²

Referencia	Tasa de recidivas %	Promedio de seguimiento (meses)
Robinson <i>et ál.</i> , 1994	1/16 (6,25%)	60-108
Zitelli <i>et ál.</i> , 1997	In situ 1/184 (0,5%) Invasive 2/369 (0,5%)	60
Cohen <i>et ál.</i> , 1998	1/45 (2,2%)	58
Clayton <i>et ál.</i> , 2000	1/81 (1%)	22
Zalla <i>et ál.</i> , 2000	0/46 (0%)	16
Bienert <i>et ál.</i> , 2003	0/97 (0%)	33
Bricca <i>et ál.</i> , 2005	1/331 (0,3%)	58
Temple and Arlette, 2006	6/202 (3%)	29,8
Bhardwaj <i>et ál.</i> , 2006	1/200 (0,5%)	38,4
Walling <i>et ál.</i> , 2007	6/18 (33%)	117,5
Bene <i>et ál.</i> , 2008	2/143 (1,4%)	50

tumores cutáneos con control histopatológico completo de los márgenes, que analiza cortes de tejido fresco congelado en forma inmediata o en cortes diferidos en parafina.⁹ El corte en los márgenes se efectúa con un ángulo de 45°. Esto permite evertir el tejido en la platina del criostato y asegura cortes del 100% de la superficie de sección. El tejido se divide en fragmentos y se colorea para su orientación y procesamiento. Si se comprueba la presencia de tumor residual, la resección se continúa hasta obtener márgenes negativos. En la tabla 2 se resumen los estudios que evaluaron las tasas de recidiva con CMM en el abordaje del LMH, que van del 0 al 33%.²

El estudio histológico por congelación no es simple, y aun dermatopatólogos expertos encuentran dificultades al analizar tejido fresco, ya que los queratinocitos pueden presentar artefactos de técnica que los hace difíciles de diferenciar de los melanocitos.¹⁰ Por este motivo es frecuente que surjan discrepancias al comparar cortes en fresco y fijados con parafina.¹¹ Para evitar estas dificultades durante el estudio de los márgenes, algunos autores sugieren enviar la última capa de CMM para una fijación rápida en parafina y verificar su negatividad.^{12,13} Otros proponen emplear CMM en cortes de parafina (Mohs lento o *slow* Mohs). El tiempo de espera es variable (4 a 48 horas en función del centro de salud).⁹

Recientemente se han propuesto modificaciones a la CMM, que dos grupos denominaron de diferente manera, pero casi idénticas en su esencia. Una llamada por sus

autores *staged excision*^{6,14}, y otra técnica del *espagueti*.⁷ Ambas se basan en el estudio del margen lateral del tumor primariamente. La capa de resección se efectúa con el bisturí en un ángulo de 90°. La TE reseca una banda o espagueti de aproximadamente 2 mm de ancho, a 3 mm del margen clínico del tumor (total 5 mm). En el mismo momento se sutura el delgado defecto remanente. Esta capa se estudia en diferido, fijada en parafina. Se realizan las tinturas y reparos necesarios para identificar en un mapa la localización de aquellos márgenes que fueran positivos. El procedimiento se repite cuantas veces sea necesario. Finalmente se procede a la extirpación del tumor central con tejido adiposo completo, que se estudia en forma diferida. Esta técnica es muy confortable para el paciente ya que no deja heridas abiertas y permite realizar tareas cotidianas inmediatamente, incluso ducharse.

En la tabla 3 se resumen los estudios que evaluaron los resultados de SE en el abordaje del LMH, con recurrencias que van del 0 al 7%.² En tanto que el porcentaje de recidiva para la cirugía convencional fue informado entre el 8 y el 20%.²

A medida que estas técnicas se desarrollaron y dieron a conocer, nuestro equipo las adaptó progresivamente hasta realizar actualmente la TE. El número de recidivas de nuestra serie (0,99%) es comparable en conjunto a los números aportados por la bibliografía. Desde hace un tiempo preferimos este procedimiento por la simpleza y confort para el paciente.

TABLA 3. SE en MMis-LMH²

Referencia	Tasa de recidivas %	Seguimiento promedio (en meses)
Johnson <i>et ál.</i> , 1997	0/35 (0%)	--
Hill and Gramp, 1999	1/66 (1,5%)	25
Agarwal-Antal <i>et ál.</i> , 2002	0/92 (0%)	48
Malhotra <i>et ál.</i> , 2003	4/141 (3%)	32
Bub <i>et ál.</i> , 2004	3/62 (4,8%)	57
Huilgol <i>et ál.</i> , 2004	4/161 (2,5%)	38
Mahoney <i>et ál.</i> , 2005	0/11 (0%)	4,7
Jejurikar <i>et ál.</i> , 2007	0/51 (0%)	31,7
Walling <i>et ál.</i> , 2007	3/41 (7,3%)	95
Demirci <i>et ál.</i> , 2008	1/40 (2,5%)	8
Bosbous <i>et ál.</i> , 2009	1/59 (1,7%)	27
Moller <i>et ál.</i> , 2009	0/61 (0%)	14
Gaudy-Marqueste <i>et ál.</i> , 2011	1/21 (4,8%)	25,4

Consideramos que en el LMH o MMis-CC el estudio histológico fundamental es el de los márgenes laterales, y esta técnica los estudia en el 100%, los resultados por lo tanto debieran ser idénticos a los de la CMM.

La estadificación, de acuerdo con las guías del American Joint Committee on Cancer, y pronóstico están directamente relacionados con la profundidad de la invasión a la dermis, al igual que en los demás subtipos de MM.¹⁵ Si bien la mayoría de los casos son *in situ* y curables (estadio 0), la invasión en profundidad (estadios I/II) tiene potencial metastásico. Típicamente la lesión es de crecimiento lento con patrón de crecimiento centrífugo (fase de crecimiento radial), antes de progresar a la invasión (fase de crecimiento vertical). Si bien la mayoría de los LMH que recidivan tras cirugía lo hacen como MMis, un estudio mostró que aproximadamente el 23% de las recidivas lo hace como MM invasor con un promedio de Breslow de 0,9 mm con el consiguiente riesgo para el paciente.¹⁶

Aun en cortes en parafina es un desafío para los dermatólogos determinar el límite histopatológico de la lesión, debido a la dificultad en estipular qué melanocitos pertenecen al melanoma y cuáles presentan hiperplasia sólo debida al fotodaño crónico. En caso de ser necesario, los antígenos de diferenciación melanocítica detectados con inmunohistoquímica como Mart1/melan-A, tirosinasa, HMB 45 y S100 pueden facilitar la determinación de la densidad de melanocitos, especialmente en presencia de

un denso infiltrado inflamatorio.¹⁰ En nuestro estudio sólo 2 casos requirieron inmunohistoquímica.

La microscopia confocal (MC) es una técnica no invasiva, emergente en el campo de investigación clínica dermatológica que permite obtener imágenes en tiempo real de la epidermis y la dermis superficial con resolución a nivel celular; esto posibilita evaluar *in vivo* la morfología cutánea.¹⁷ La iniciativa de delimitar el LM con MC, previo a la cirugía, pareciera muy factible. En un estudio de Champin *et ál.* se pudo determinar una coincidencia en 28/33 LMH entre la delimitación de la MC y el estudio histopatológico intraoperatorio.¹⁸ Sin embargo, se han reportado casos de recidivas de LMH luego de delimitación con MC. Es posible que con la consolidación y generalización de este instrumento se pueda estandarizar su aplicación.¹⁹ Una limitación técnica del equipo es la profundidad que alcanza el láser, correspondiente a la dermis papilar, por lo que ni la profundidad de invasión de un tumor ni los procesos de la dermis reticular se pueden evaluar de manera fiable.¹⁹ Teóricamente, la mayor utilidad de la MC sería diagnosticar una extensión subclínica considerable, y en ese caso determinar una primera capa mayor de CMM, que permita ahorrar tiempo y número de capas. No disponemos de esta tecnología, y por lo tanto no tenemos experiencia con su empleo.

La cirugía con sus variantes mencionadas es el *gold estándar* para el tratamiento del MMis-CC. En casos excepcionales, debido a edad muy avanzada, comorbilidad inaceptable, polimedicación y/o tumor de gran extensión, es factible considerar otros tratamientos, como por ejemplo criocirugía, láser ablativo y radioterapia.² Las tasas de recurrencia de estos tratamientos son altas (20 al 100%).^{14, 19, 20} En una revisión sobre 1.351 pacientes con MMis con seguimiento a 5 años, los casos tratados con cirugía tuvieron una recurrencia de 6,8+/-1,3%, y aquellos tratados con métodos no quirúrgicos de 31,3 +/- 8,5%. Entre estos últimos la tasa de recidiva del láser ablativo fue la mayor: 42.9 +/-18,7%, en cambio aquellos que recibieron radioterapia tuvieron una tasa menor.²¹ El imiquimod 5% ha sido utilizado *off-label* para tratamiento del MM tipo lentigo maligno. Una serie de casos muestra una eficacia del 77% a los 49 meses; de todas formas los datos son limitados y la eficacia a largo plazo es desconocida.²² Se ha propuesto su empleo en LMH como adyuvante luego de cirugías con margen incompleto o dudoso.²⁴

Como conclusiones de nuestro trabajo, la mayoría de los casos de MMis-CC requirió únicamente una capa para el estudio histológico de los márgenes. Observamos sólo 1

(0,99%) recidiva, es evidente la alta tasa de control de la enfermedad (99%), con un seguimiento medio de 27,7 meses. Si bien la muestra no fue estudiada histológicamente en forma homogénea (congelación/parafina), podemos destacar como fortalezas de esta serie el número de casos, con una localización única, tratados por el mismo grupo médico y con un seguimiento conocido del 99% de los casos.

Las técnicas con control exhaustivo de márgenes empleadas para el tratamiento del LMH-MMis-CC son altamente eficaces (disminuyen las cirugías incompletas y las tasas de recidiva), permiten preservar tejido sano en zonas de gran importancia funcional y estética. Requieren un abordaje interdisciplinario donde participan dermatólogos, técnicos en histopatología, patólogos y cirujanos. Todos deben asumir el compromiso de trabajar coordinadamente en pos de la mejor opción para la curación y reconstrucción del paciente. Destacamos que si bien la mayoría de los LMH-MMis-CC que recidivan tras cirugía convencional lo hacen como MMis, su segundo tratamiento dejará grandes cicatrices. Asimismo, las recidivas que se presenten como MM invasor implican un riesgo para la salud del paciente. Dado que la incidencia de MM se encuentra en aumento y la expectativa de vida también, en el futuro tendremos cada vez más pacientes con esta patología en la práctica cotidiana. Es posible que en el futuro próximo nuevas tecnologías puedan ser de utilidad para delimitar el margen inicial de la cirugía.

Bibliografía

- Langley R.G.B. Neoplasias: melanoma cutáneo, en Fitzpatrick TB *et ál.*, *Dermatología en Medicina General*, 6° edición, Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 2005, 1034.
- McGuire LK, Disa J.J., Lee E.H., Busam K.J. *et ál.* Melanoma of the lentigo maligna subtype: diagnostic challenges and current treatment paradigms, *Plast. Reconstr. Surg.*, 2012, 129: 288-299.
- NIH Consensus Development Program. Diagnosis and treatment of early melanoma. *NIH Consensus Statement Online*, January 27-29, 1992, 10:1-26. Disponible en: <http://consensus.nih.gov/1992/1992Melanoma088html.htm>. Accessed January 21, 2011.
- Kunishige J.H., Brodland D.G., Zitelli J.A. Surgical margins for melanoma in situ, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012, 66: 438-444.
- Mohs F.E. Chemosurgery, a microscopically controlled method of cancer excision, *Arch. Surg.*, 1941, 42: 279-295.
- Tromovitch T.A., Stegman S.J. Microscopically controlled excision of skin tumors: chemosurgery (Mohs): fresh tissue technique, *Arch. Dermatol.*, 1974, 110: 231-232.
- Clayton B.D., Leshin B., Hitchcock M.G., Marks M. *et ál.* Utility of rush paraffin-embedded tangential sections in the management of cutaneous neoplasms, *Dermatol. Surg.*, 2000, 26: 671-678.
- Bosbous M.W., Dzwierzynski W.M., Neuburg M. Lentigo maligna: diagnosis and treatment, *Clin. Plast. Surg.*, 2010, 37: 35-46.
- Arnon O., Rapini R., Mamelak A., Goldberg L.H. Mohs micrographic surgery: current techniques, *Isr. Med. Assoc. J.*, 2010, 12: 431-435.
- Barlow R.J., White C.R., Swanson N.A. Mohs' micrographic surgery using frozen sections alone may be unsuitable for detecting single atypical melanocytes at the margins of melanoma in situ, *Br. J. Dermatol.*, 2002, 146: 290-294.
- Prieto V.G., Argenyi Z.B., Barnhill R.L., Duray P.H. *et ál.* Are en face frozen sections accurate for diagnosing margin status in melanocytic lesions?, *Am. J. Clin. Pathol.*, 2003, 120: 203-208.
- Cohen L.M., McCall M.W., Zax R.H. Mohs micrographic surgery for lentigo maligna melanoma: A follow-up study, *Dermatol. Surg.*, 1998, 24: 673-677.
- Cohen L.M., McCall M.W., Hodge S.J., Freedman J.D. *et ál.* Successful treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with Mohs' micrographic surgery aided by rush permanent sections, *Cancer*, 1994, 73: 2964-2970.
- Hazan C., Dusza S.W., Delgado R., Busam K.J. *et ál.* Staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: a retrospective analysis of 117 cases, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 58: 142-148.
- Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G. *et ál.* In. Melanoma of the skin. Eds., *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed., New York, Springer, 2010: 325-344.
- De Bloom J.R. II, Zitelli J.A., Brodland D.G. The invasive growth potential of residual melanoma and melanoma in situ, *Dermatol. Surg.*, 2010, 36: 1251-1257.
- Alarcón I., Carrera C., Puig S., Malvey J. Utilidad clínica de la microscopia confocal de reflectancia en el manejo del lentigo maligno melanoma, *Actas Dermosifiliogr.*, 2014, 105: 13-17.
- Champin J., Perrot J.L., Cinotti E., Labeille B. *et ál.* In vivo reflectance confocal microscopy to optimize the spaghetti technique for defining surgical margins of lentigo maligna, *Dermatol. Surg.*, 2014, 40: 247-256.
- McKenna J.K., Florell S.R., Goldman G.D., Bowen G.M. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: Current state of diagnosis and treatment, *Dermatol. Surg.*, 2006, 32: 493-504.
- Van Meurs T., Van Doorn R., Kirtschig G. Recurrence of lentigo maligna after initial complete response to treatment with 5% imiquimod cream, *Dermatol. Surg.* 2007, 33: 623-626.
- Zalaudek I., Horn M., Richtig E., Hodl S. *et ál.* Local recurrence in melanoma in situ: influence of sex, age, site of involvement and therapeutic modalities, *Br. J. Dermatol.*, 2003, 148: 703-708.
- Powell A.M., Robson A.M., Russell-Jones R., Barlow R.J. Imiquimod and lentigo maligna: a search for prognostic features in a clinic pathological study with long-term follow-up, *Br. J. Dermatol.*, 2009, 160: 994-998.