



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΝΟΣΩΝ**

**ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ
ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑ ΜΟΗΣ**

**ΕΞΑΔΑΚΤΥΛΟΥ ΔΕΣΠΟΙΝΑ του ΑΝΔΡΕΑ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΣ - ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΝΟΣΩΝ**

**ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ
ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑ ΜΟΗΣ**

**ΕΞΑΔΑΚΤΥΛΟΥ ΔΕΣΠΟΙΝΑ του ΑΝΔΡΕΑ
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΣ - ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2.

Ημερομηνία αίτησης της κ. Εξαδακτύλου Δέσποινας: 11-5-2004

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 534α/8-6-2004

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Μπασούκας Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Χατζής Ιωάννης, Καθηγητής Δερματολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Λυκούδης Ευστάθιος, Επίκουρος Καθηγητής Πλαστικής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 11-10-2004

«Ποσοτική και ποιοτική αξιολόγηση των παραμέτρων της μικρογραφικής Χειρουργικής κατά Mohs»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 970^α/29-6-2021

1. Μπασούκας Ιωάννης, Καθηγητής Δερματολογίας με έμφαση στην Ογκολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Χατζής Ιωάννης, Ομότιμος Καθηγητής Δερματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Λυκούδης Ευστράτιος, Καθηγητής Πλαστικής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Σερέτης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Πλαστικής Χειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Λάμπρη Ευαγγελή, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Αλεξίου Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Βακιρλής Ευστράτιος, Επίκουρος Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του ΑΠΘ

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 15-7-2021

Ιωάννινα 15-11-2021

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Η διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε σε δύο φάσεις. Αρχικά αναλύθηκαν αναδρομικά τα αρχεία από επεμβάσεις με Mohs Μικρογραφική Χειρουργική (MMX) στο Τμήμα Ογκολογίας Δέρματος, Δερματοχειρουργικής και Λέιζερ στο Ινστιτούτο St Johns', νοσοκομείο St Thomas', Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο. Κατόπιν αναλύθηκαν τα στοιχεία βλαβών οι οποίες είχαν αφαιρεθεί με συμβατική χειρουργική αφαίρεση, στα ιστολογικά παρασκευάσματα, στο Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Η αρχική ιδέα και ο σχεδιασμός οφείλονται στον Επιβλέποντα Καθηγητή Δερματολογίας με έμφαση στην Ογκολογία κ. Ιωάννη Μπασούκα. Οι ευχαριστίες, δεν είναι αρκετές για να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου προς τον λαμπρό δάσκαλο που σε όλη τη διάρκεια της διατριβής με υπομονή, με ενθάρρυνε διαρκώς, με βοηθούσε και με καθοδηγούσε με ουσιαστικές παρεμβάσεις, σε κάθε δυσκολία που συνάντησα. Η έναρξη και η ολοκλήρωση της διατριβής, θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη βοήθειά του.

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον αείμνηστο Σταύρο Τζίνα, διευθυντή της Χειρουργικής κλινικής στο ΓΝΝ Νάουσας. Είχα την τύχη να υπηρετήσω εκεί, στα πρώτα βήματα της ιατρικής μου πορείας, ως υπεράριθμη ειδικευόμενη στη γενική χειρουργική και επί δύο έτη μου δίδαξε τις βασικές αρχές της τέχνης της χειρουργικής.

Επίσης, ευχαριστώ τον εξέχοντα δάσκαλό μου στη χειρουργική δέρματος, τον Richard Barlow, διευθυντή στο Τμήμα Ογκολογίας Δέρματος, Δερματοχειρουργικής και Λέιζερ στο Ινστιτούτο St Johns'. Το υλικό για το πρώτο μέρος της διατριβής, συγκεντρώθηκε κατά τη θητεία μου σε έμμισθη μετεκπαιδευτική θέση ειδικευμένου Δερματολόγου με βαθμό Specialist Registrar στην Δερματοχειρουργική και την Κλινική Ογκολογία. Με τη συνεχή επίβλεψη και τη λεπτομερή εκπαίδευση του Dr. Barlow, εξειδικεύτηκα όχι μόνο στη χειρουργική Mohs, αλλά και σε συνήθεις χειρουργικές επεμβάσεις του δέρματος και των βλεννογόνων, στις εφαρμογές των Lasers και στη Φωτοδυναμική θεραπεία. Τον ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου και μου ανέθεσε 310 επεμβάσεις χειρουργικής Mohs, τις οποίες επιτέλεσα ως ο υπεύθυνος Mohs χειρουργός.

Το δεύτερο μέρος της μελέτης, βασίστηκε στη μικροσκοπική μελέτη και μέτρηση των ιστολογικών παρασκευασμάτων, στο Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Ευχαριστώ το Διευθυντή και όλο το προσωπικό του εργαστηρίου για την άψογη συνεργασία και την πολύτιμη βοήθειά τους.

Τις ευχαριστίες μου θα ήθελα να απευθύνω στον Ομότιμο Καθηγητή Δερματολογίας κ. Ιωάννη Χατζή, που δέχθηκε να συμμετέχει ως μέλος της τριμελούς επιτροπής για τις καίριες επισημάνσεις και τη γενικότερη συμβολή του ώστε να ευδοκιμήσει αυτή η προσπάθεια.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Ευστάθιο Λυκούδη, Καθηγητή Πλαστικής Χειρουργικής ο οποίος επίσης δέχθηκε να συμμετέχει ως μέλος της τριμελούς επιτροπής, για τις εποικοδομητικές συμβουλές και την πολύτιμη βοήθειά του στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Τις ευχαριστίες μου θα ήθελα να εκφράσω και προς τα υπόλοιπα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, που με τίμησαν με τη συμμετοχή και τη συμβολή τους στη διαδικασία βελτίωσης της παρούσας διατριβής.

Στους δασκάλους μου

Στους γονείς μου

Στο γιο μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs (Mohs micrographic surgery - MMS, Mohs Μικρογραφική Χειρουργική - MMX), είναι εξειδικευμένη τεχνική για την αντιμετώπιση των καρκίνων του δέρματος & των βλεννογόνων. Η τεχνική έχει ονομαστεί Mohs από τον Frederic Mohs ο οποίος την ανέπτυξε. Βασίζεται στην χειρουργική αφαίρεση λεπτών οριζόντιων τομών και την ταυτόχρονη παθολογοανατομική εξέταση των ορίων της βλάβης σε διαδοχικά στάδια. Εφαρμόζεται σε νεοπλάσματα τα οποία αναπτύσσονται κατά συνέχεια ιστών και σε σύγκριση με άλλες θεραπείες έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει υψηλά ποσοστά ίασης¹.

Η ανακάλυψη της MMX βασίστηκε στην ιδέα της χειρουργικής αφαίρεσης ελάχιστων ορίων υγιούς δέρματος γύρω από τους όγκους. Αυτό επιτυγχάνεται με την ταχεία ιστολογική εξέταση του αφαιρούμενου ιστού σε τομές κατ' εφαπτομένη ενώ ο ασθενής παραμένει στο χώρο του χειρουργείου. Με αυτό τον τρόπο, ο χειρουργός Mohs είναι σε θέση να εξετάσει άμεσα ολόκληρο το χειρουργικό όριο με στόχο τη διατήρηση του μέγιστου ορίου υγιούς ιστού και την πλήρη αφαίρεση του όγκου. Όταν κατά την ιστολογική εξέταση παρατηρείται υπολειπόμενος όγκος, η διαδικασία επαναλαμβάνεται με διαδοχικές χειρουργικές αφαιρέσεις και ταυτόχρονη παθολογοανατομική εξέταση μέχρι την πλήρη αφαίρεση του νεοπλάσματος. Κατά την πρωτότυπη MMX, πριν τη χειρουργική αφαίρεση γινόταν μονιμοποίηση του ιστού στην περιοχή της βλάβης (*in situ* tissue fixation). Στη σύγχρονη εκδοχή της MMX εφαρμόζεται σχεδόν αποκλειστικά η τεχνική του νωπού ιστού (*fresh tissue technique*)^{1,2}.

Για ορισμένους όγκους του δέρματος και των βλεννογόνων, η MMX θεωρείται μία από τις πιο αποτελεσματικές, σήμερα γνωστές θεραπείες. Ειδικότερα, η MMX θεωρείται θεραπεία εκλογής για όγκους που έχουν υποτροπιάσει, για επιθετικούς όγκους, για βλάβες οι οποίες εντοπίζονται στις υψηλού κινδύνου ανατομικές περιοχές όπως η 'Η' ζώνη του προσώπου ή σε λειτουργικά σημαντικές περιοχές όπως π.χ. τα δάκτυλα, τα γεννητικά όργανα κ.α.^{1,2}

Οι τοπικά διηθητικοί κακοήθεις όγκοι του δέρματος μπορούν να αντιμετωπιστούν με ποικίλες θεραπευτικές επιλογές. Αυτές περιλαμβάνουν την χειρουργική αφαίρεση, την κρυοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία, τη φωτοδυναμική θεραπεία και το συνδυασμό δερμοαπόξεσης με ηλεκτροκαυτηριασμό. Άλλες μέθοδοι για την εκρίζωση αυτών των νεοπλασμάτων είναι η τοπική εφαρμογή 5-φθοριοουρακίλης με μορφή κρέμας ή με ενδοβλαβική έγχυση, η κρέμα ιμικουϊμόδης η οποία έχει ανοσοτροποποιητική δράση και

έχει δοκιμασθεί και σε συνδυασμό με κρυοθεραπεία, ενώ έχουν αναφερθεί η ενδοβλαβική έγχυση ιντερφερόνης, η χημειοθεραπεία και η χορήγηση αναστολέων της οδού Hedgehog.³⁻¹¹

Είναι γνωστό ότι και οι παραπάνω μέθοδοι έχουν εξαιρετικά αποτελέσματα σε κάποιες περιπτώσεις. Δεν έχουν, όμως, τα πλεονεκτήματα της MMX: τον πλήρη και με ακρίβεια καθορισμό των ορίων του νεοπλάσματος και τη διατήρηση υγιούς ιστού. Η MMX είναι τεχνική με την οποία αφαιρούνται οι καρκίνοι του δέρματος με ανελλιπή και τρισδιάστατο μικροσκοπικό έλεγχο όλων των χειρουργικών ορίων με ταχεία βιοψία. Η αφαίρεση διαδοχικών στρωμάτων ιστού κατ' εφαπτομένη επιτρέπει την ιστολογική εξέταση συνολικά του εν τω βάθει και του περιφερικού (επιδερμидικού) ορίου με αποτέλεσμα την ανίχνευση και αφαίρεση των υποκλινικών προεκτάσεων του όγκου¹²⁻¹⁷.

Η προσέγγιση αυτή είναι ιδανική για τους κακοήθεις όγκους του δέρματος γιατί οι περισσότεροι από αυτούς αναπτύσσονται κατά συνέχεια ιστού. Με την ιστολογική εξέταση ολόκληρου του χειρουργικού ορίου γίνεται ανίχνευση και αναγνωρίζεται η έκταση των μικροσκοπικών προεκτάσεων οι οποίες μπορεί να επεκτείνονται πέρα από τα κλινικά όρια του νεοπλάσματος. Η ακρίβεια της MMX επιτρέπει επίσης την μέγιστη διατήρηση υγιούς ιστού γιατί αποφεύγεται η αφαίρεση προκαθορισμένων ορίων κλινικά φυσιολογικού δέρματος¹⁸⁻¹⁹.

Η συχνότητα τοπικών υποτροπών είναι στατιστικά σχετικά υψηλότερη για ορισμένους ιστολογικούς τύπους όγκων του δέρματος καθώς και για νεοπλάσματα τα οποία αναπτύσσονται σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην επέκταση των όγκων μέσα στους ιστούς με τρόπο ασύμμετρο και συχνά μη αναμενόμενο. Ειδικότερα, μπορεί να αναπτύσσονται απρόβλεπτες προεκτάσεις του νεοπλάσματος 'σαν πλοκάμια' εν τω βάθει ή πλαγίως, σε μεγαλύτερη έκταση από την κλινικά εμφανή βλάβη.^{20,21}

Οι όγκοι κατά την ανάπτυξή τους μπορεί να ακολουθήσουν την πορεία νεύρων, να επεκταθούν κατά μήκος οστού ή/και χόνδρου, ή να διηθήσουν τους ιστούς κατά μήκος των εμβρυικών γραμμών σύγκλισης. Πρόκειται για τις θεωρητικές γραμμές οι οποίες δημιουργούνται από την σύντηξη των επιθηλιακών επιφανειών κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η υπόθεση της ύπαρξης των εμβρυικών γραμμών σύγκλισης ενισχύεται από το γεγονός ότι οι όγκοι συνήθως διηθούν βαθύτερα και πιο εκτεταμένα τους ιστούς όταν εντοπίζονται στη μέση γραμμή του προσώπου. Παρόλα αυτά, όμως, η ύπαρξη των εμβρυικών γραμμών σύγκλισης δεν έχει αποδειχθεί με ιστολογικά ευρήματα.^{1,22}

Οι κακοήθεις όγκοι του δέρματος συνήθως δημιουργούν προεκτάσεις σε μικροσκοπικό επίπεδο οι οποίες δεν είναι κλινικά εμφανείς ούτε ψηλαφητές. Για τον υπολογισμό του επαρκούς χειρουργικού ορίου αφαίρεσης έχουν προταθεί διάφορες εμπειρικές μέθοδοι οι οποίες βασίζονται σε παραμέτρους όπως το μέγεθος, το ιστορικό ανάπτυξης και ο ιστολογικός τύπος του όγκου. Οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι για τις κακοήθειες του δέρματος δεν παρουσιάζουν την ακρίβεια που χαρακτηρίζει τη μικροσκοπική εξέταση των οριζόντιων νωπών τομών και γι' αυτό δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τον προσδιορισμό του μεγέθους και του μοντέλου ανάπτυξης των τοπικά διηθητικών νεοπλασμάτων. Συνήθως ο θεράπων ιατρός προσπαθεί να συμβιβάσει τις δύο πιο σημαντικές παραμέτρους της αντιμετώπισης των όγκων: το ποσοστό ίασης της νεοπλασίας και τη διατήρηση υγιούς ιστού στη συγκεκριμένη ανατομική περιοχή. Τα εμπειρικά όρια χειρουργικής εκτομής που αναφέρονται ως απαραίτητα για την επίτευξη υψηλών ποσοστών ίασης μπορεί να οδηγήσουν σε μη αποδεκτά αισθητικά ή λειτουργικά αποτελέσματα ιδιαίτερα στις περιοχές του προσώπου οι οποίες αποτελούν συνήθη ανατομική εντόπιση για τους καρκίνους του δέρματος.¹

Όταν ένας όγκος αφαιρεθεί χειρουργικά, το υλικό εκτομής αποστέλλεται στο παθολογοανατομικό εργαστήριο για την ιστοπαθολογική διάγνωση και την εξέταση των χειρουργικών ορίων ώστε να επιβεβαιωθεί η πλήρης ή μη αφαίρεσή του. Η ιστολογική εξέταση του υλικού εκτομής γίνεται σε μία σειρά τομών εν είδει 'φρατζόλας'. Η τεχνική αυτή βασίζεται στη λήψη αντιπροσωπευτικών κάθετων τομών μέσα στο δείγμα σε μεσοδιαστήματα από 2 έως 4 χιλιοστά του μέτρου (mm). Αυτό συνήθως επαρκεί για όγκους με σαφή όρια αλλά θεωρητικά ένας όγκος με ασύμμετρη υποκλινική ανάπτυξη μπορεί να έχει προεκβολές στα μεσοδιαστήματα των 2 ή 4 mm στα οποία δεν λαμβάνεται δείγμα. Ένας όγκος με μικροσκοπικές προεκτάσεις ο οποίος με τη συμβατική ιστολογική εξέταση έχει χαρακτηριστεί ότι αφαιρέθηκε πλήρως, ουσιαστικά μπορεί να έχει αφήσει υπολειπόμενο ιστό, το οποίο και να οδηγήσει σε υποτροπή. Αυτή είναι η πιθανότερη εξήγηση για τις τοπικές υποτροπές των όγκων μετά από 'πλήρη χειρουργική αφαίρεση'. Εναλλακτικά, μια πιθανή πηγή υποτροπής μπορεί να είναι η ύπαρξη μικρομεταστάσεων στο μέτωπο επέκτασης των νεοπλασμάτων και το φαινόμενο ανάπτυξης του όγκου με πρότυπο μη συνέχειας ιστών – φαινόμενα ασυνήθη για τους περισσότερους πρωτοπαθείς μη μελανωτικούς καρκίνους του δέρματος.^{1,3}

Η MMX είναι μία χειρουργική μέθοδος η οποία προσφέρει υψηλά ποσοστά ίασης για τους τοπικά διηθητικούς, κακοήθεις όγκους του δέρματος ενώ συγχρόνως περιορίζει την αφαίρεση υγιούς ιστού. Τα όρια του όγκου προσδιορίζονται αποτελεσματικά καθώς το νεόπλασμα αφαιρείται σε διαδοχικά στάδια. Η ιστολογική εξέταση των ορίων σε τρεις

διαστάσεις ταυτοποιεί με ακρίβεια την εντόπιση υπολειπόμενου όγκου για την διαδοχική αφαίρεσή του. Οι πιθανές υποκλινικές προεκτάσεις του όγκου ακολουθούνται μέχρι την πλήρη αφαίρεση του νεοπλάσματος ενώ οι ιστοί που δεν έχουν προσβληθεί διατηρούνται. Η MMX θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως μία εξειδικευμένη τεχνική ταχείας βιοψίας η οποία προσδιορίζει τα όρια των καρκίνων του δέρματος σε οριζόντιες τομές. Ο ίδιος χειρουργός εκτελεί τη χειρουργική αφαίρεση και τη μικροσκοπική εξέταση. Η διαδικασία περιλαμβάνει χειρουργική εκτομή υπό γωνία (beveled) καθώς και ένα σύστημα χαρτογράφησης που επιτρέπει την πλήρη αφαίρεση του όγκου. Οι οριζόντιες τομές στον κρυοστάτη περιλαμβάνουν το σύνολο του περιφερικού και του εν τω βάθει ορίου του ιστού που εξετάζεται. Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατό να πιστοποιηθεί ότι το 100% των ορίων εκτομής είναι ελεύθερα όγκου σε μικροσκοπικό επίπεδο. Ο κάθε διαδοχικός κύκλος χειρουργικής αφαίρεσης και μικροσκοπικής εξέτασης διαρκεί περίπου 1 ώρα και μέσα σε λίγες μόνο ώρες εξασφαλίζεται η πλήρης θεραπεία των περισσότερων όγκων που αντιμετωπίζονται με MMX. Η προσεκτική μελέτη των λεπτομερειών έχει ως αποτέλεσμα για την πλειοψηφία των όγκων ποσοστά ίασης που υπερβαίνουν το 98%.^{1,23-27}

Στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν χιλιάδες αναφορές για τη MMX. Σε προσεκτική ανάλυση, όμως, διαπιστώνουμε ότι δεν υπάρχουν υψηλής ποιότητας μελέτες. Όλες οι παράμετροι της MMX, όπως οι ενδείξεις, οι εφαρμογές, η αποτελεσματικότητα, η διατήρηση υγιούς ιστού, το κόστος κλπ. δεν έχουν αναλυθεί με αξιόπιστες τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες.

Η παρούσα μελέτη έχει διεξαχθεί σε δύο φάσεις και αφορά σε δύο ομάδες ασθενών.

Η πρώτη φάση αφορά την πρώτη ομάδα ασθενών η οποία ορίστηκε ως Ομάδα Α και περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν για αντιμετώπιση νεοπλασμάτων του δέρματος με την Mohs Μικρογραφική Χειρουργική (MMX) στο Τμήμα Ογκολογίας Δέρματος, Δερματοχειρουργικής και Λέιζερ στο Ινστιτούτο St Johns', νοσοκομείο St Thomas', Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο. Οι ασθενείς προσήλθαν σε διάστημα ενός έτους, με παραπομπή από άλλο Δερματολογικό Τμήμα και πληρούσαν τα κριτήρια εφαρμογής της τεχνικής MMX.

Η δεύτερη φάση της μελέτης, αφορά σε ασθενείς οι οποίοι ορίστηκαν ως Ομάδα Β οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική αφαίρεση για καρκινώματα του δέρματος στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Οι ασθενείς προσήλθαν επίσης σε διάστημα ενός έτους, παρουσίαζαν καρκινώματα στην περιοχή της κεφαλής και ήταν ηλικίας μικρότερης των 70 ετών. Η συλλογή των στοιχείων έγινε αναδρομικά από τα ιστολογικά παρασκευάσματα των βλαβών οι οποίες είχαν αφαιρεθεί και αποσταλεί για ιστολογική εξέταση.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	5
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ	7
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
1. Ιστορική αναδρομή της MMX	13
2. Διαφορετικές ονομασίες της χειρουργικής κατά Mohs	20
3. Περιγραφή της τεχνικής.....	22
4. Σύγκριση της τεχνικής της MMX με την παραδοσιακή ιστολογική τεχνική.	33
5. Τροποποιήσεις της τεχνικής του νωπού ιστού.....	35
6. Άλλες τεχνικές εκτίμησης των περιφερικών ορίων χειρουργικής εκτομής.....	37
7. Ενδείξεις της MMX	39
8. Εφαρμογές της MMX	48
9. Περιορισμοί της MMX	62
10. Αποκατάσταση.....	65
11. Η διεπιστημονική προσέγγιση στην αντιμετώπιση των καρκίνων του δέρματος.....	67
12. Χειρουργική πρόκληση της Μικρογραφικής Χειρουργικής κατά Mohs.....	70
13. Επιπλοκές.....	73
14. Μελλοντικές προοπτικές της Μικρογραφικής Χειρουργικής κατά Mohs και Επίλογος Γενικού Μέρους.....	74
Επίλογος Γενικού Μέρους	75
15. Σκοπός της ερευνητικής εργασίας	82
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	83
16. Υλικά και Μέθοδοι	83
17. Αποτελέσματα.....	85
17α. Στατιστική Ανάλυση Ομάδας Α -Mohs Μικρογραφική Χειρουργική (MMX) ...	85
17β. Στατιστική Ανάλυση Ομάδας Β: Συμβατική χειρουργική αφαίρεση με προκαθορισμένα όρια εκτομής.....	117
17γ. Σύγκριση Ομάδων Α και Β	132
17δ. Ανάλυση Ομάδας Α1 και Ομάδας Β1.	135
17ε. Σύγκριση της χειρουργικής Mohs (Ομάδα Α1) με την συμβατική χειρουργική (Ομάδα Β1).....	158
18. Συζήτηση.....	165

Περίληψη.....	169
Abstract	171
Βιβλιογραφία.....	173

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Υποτροπιάζον βασικοκυτταρικό καρκίνωμα αριστερής παρειάς.....	30
Εικόνα 2: Σχηματική απεικόνιση του όγκου.....	30
Εικόνα 3: Απόξεση της βλάβης.....	30
Εικόνα 4: Χειρουργική εκτομή πρώτου σταδίου.	31
Εικόνα 5: Σχηματικό διάγραμμα πρώτου δείγματος της χειρουργικής εκτομής.	31
Εικόνα 6: Χαρτογράφημα πρώτου σταδίου της MMX.....	31
Εικόνες 7&8: Χαρτογράφημα χειρουργικής εκτομής του πρώτου σταδίου της MMX.	32
Εικόνα 9: Χαρτογράφημα με σημείωση του υπολειπόμενου όγκου.....	32
Εικόνα 10: Χειρουργική αφαίρεση υπολειπόμενου όγκου.	32
Εικόνα 11. ‘Εμβρυϊκές γραμμές σύγκλισης’	42
Εικόνα 12: Η ‘περιοχή-Η’ του προσώπου.....	43
Εικόνα 13: Διάγραμμα Κατανομής Ασθενών Ομάδας Α ανά Φύλο (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)......	85
Εικόνα 14: Διάγραμμα Ποσοστιαίας Κατανομής Φύλου ανά Ηλικιακή Ομάδα (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)......	86
Εικόνα 15: Διάγραμμα Αριθμού Καρκινωμάτων ανά Ασθενή (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)......	87
Εικόνα 16: Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Καρκινωμάτων (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)......	88
Εικόνα 17α: Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)......	89
Εικόνα 17β: Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος Αναλυτικά (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)......	89
Εικόνες 18α και 18β: Διαγράμματα Κατανομής Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος ανά Φύλο (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)......	90
Εικόνες 19α και 19β: Διαγράμματα Κατανομής Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος ανά Ηλικιακή Ομάδα (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).	91
Εικόνα 20: Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Όγκου ανά Ανατομική Εντόπιση (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)......	92

Εικόνα 21: Διάγραμμα Είδους Νεοπλασματος (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)	93
Εικόνα 22: Διάγραμμα Είδους Καρκινώματος ανά Ιστολογικό Τύπο (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)	94
Εικόνα 23: Διάγραμμα Είδους Όγκου ανά Ηλικία (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)	95
Εικόνα 24: Διάγραμμα Είδους Όγκου ανά Ανατομική Εντόπιση (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)	96
Εικόνα 25: Διάγραμμα Αριθμού σταδίων της MMX (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)	97
Εικόνα 26α: Διάγραμμα Αριθμού Τεμαχίων της MMX (συνολικά σε όλα τα στάδια) (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)	98
Εικόνα 26β: Διάγραμμα Αριθμού Τεμαχίων της MMX - Αναλυτικά (συνολικά σε όλα τα στάδια: Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)	98
Εικόνα 27: Διάγραμμα Μεθόδου Αποκατάστασης σε Κλίμακα 1-5 (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)	112
Εικόνα 28: Διάγραμμα Μεθόδου Αποκατάστασης ανά Ιστολογικό Τύπο (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)	113
Εικόνα 29: Διάγραμμα Μεθόδου Αποκατάστασης ανά Είδος Όγκου (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)	114
Εικόνα 30α: Ομάδα Β. Διάγραμμα Συνόλου Ασθενών - Κατανομή ανά Φύλο	117
Εικόνα 30β: Ομάδα Β. Διάγραμμα Ασθενών με Πλήρη Στοιχεία - Κατανομή ανά Φύλο	118
Εικόνα 31α: Σύνολο Ασθενών - Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος (Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %)	118
Εικόνα 31β: - Ασθενείς με Πλήρη Στοιχεία - Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος (Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %)	119
Εικόνα 32α: Σύνολο Ασθενών - Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος ανά Φύλο (Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %)	119
Εικόνα 32β: Ασθενείς με Πλήρη Στοιχεία - Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος ανά Φύλο (Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %)	120
Εικόνα 33α: Σύνολο Ασθενών - Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Όγκων (Όλοι οι Ιστολογικοί Τύποι, Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %)	120
Εικόνα 33β: Ασθενείς με Πλήρη Στοιχεία - Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Όγκων (Όλοι οι Ιστολογικοί Τύποι, Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %).	121

Εικόνα 34α: Σύνολο Ασθενών - Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Όγκων ανά Φύλο (Όλοι οι Ιστολογικοί Τύποι, Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %).	122
Εικόνα 34β: Ασθενείς με Πλήρη Στοιχεία - Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Όγκων ανά Φύλο (Όλοι οι Ιστολογικοί Τύποι, Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %).	123
Εικόνα 35α: Σύνολο Ασθενών - Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Όγκων ανά Ιστολογικό Τύπο (Όλοι οι Ιστολογικοί Τύποι, Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %).	124
Εικόνα 35β: Ασθενείς με Πλήρη Στοιχεία - Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Όγκων ανά Ιστολογικό Τύπο (Όλοι οι Ιστολογικοί Τύποι, Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %).	125
Εικόνα 36: Σχηματική Επεξήγηση της Κωδικοποίησης των Μετρήσεων των Διαστάσεων των Νεοπλασμάτων στα Ιστολογικά Παρασκευάσματα	126
Εικόνα 37: Διάγραμμα Ιστολογικών Μετρήσεων (Μεγέθη σε mm) ανά Φύλο - Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση ($MO \pm TA$).	128
Εικόνα 38: Διάγραμμα Ιστολογικών Μετρήσεων ανά Ιστολογικό Τύπο (Μεγέθη σε mm) - Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση ($MO \pm TA$).	130
Εικόνα 39: Θηκόγραμμα ακραίων τιμών PreOP_min ανά Ανατομική Εντόπιση META το α' στάδιο της MMX.	146
Εικόνα 40: Θηκόγραμμα ακραίων τιμών Post-OP_min ανά Ανατομική Εντόπιση META την ολοκλήρωση της MMX.	146
Εικόνα 41: Θηκόγραμμα ακραίων τιμών Ηλικίας ανά Είδος Όγκου. '1': πρωτοπαθή, '2': ατελώς εξαιρεθέντα, '3': υποτροπές.	150
Εικόνα 42: Θηκόγραμμα ακραίων τιμών fmean ανά Αριθμού Σταδίων της MMX.	157
Εικόνα 43: Θηκόγραμμα ακραίων τιμών fmean ανά Αριθμού Τεμαχίων (συνολικά σε όλα τα στάδια) της MMX.	157
Εικόνα 44: Ομάδα B1: Σχηματική επεξήγηση των Μετρήσεων των Διαστάσεων στα Ιστολογικά Παρασκευάσματα	159
Εικόνα 45: Θηκόγραμμα Σύγκρισης Σχέσης Χειρουργικού Ελλείματος – Διαστάσεων Όγκου ανάμεσα σε MMX και Συμβατική Χειρουργική.	160
Εικόνα 46: Γραμμική Συνάρτηση Ρυθμού Μεταβολής του Απόλυτου Ορίου Εκτομής με το Κλινικό Μέγεθος του Όγκου της MMX.	162
Εικόνα 47: MMX: Σχέση Αναλογικών Ορίων Εκτομής με τα Απόλυτα Όρια Εκτομής σε Πρωτοπαθή ΒΚΚ Κεφαλής.	163
Εικόνα 48: Θηκόγραμμα Σύγκρισης Αναλογικών Ορίων Εκτομής ανάμεσα σε MMX και Συμβατική Χειρουργική	163

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κριτήρια επιλογής για την εφαρμογή της MMX.....	40
Πίνακας 2: Όγκοι οι οποίοι έχουν ένδειξη για αντιμετώπιση με τη MMX.....	50
Πίνακας 3: Σπάνιοι όγκοι οι οποίοι έχουν ένδειξη για θεραπευτική αντιμετώπιση με τη MMX.....	60
Πίνακας 4: Ομάδα Α - Ηλικία ανά Φύλο των ασθενών με χειρουργική Mohs (Απόλυτος Αριθμός & Μέσος όρος)	86
Πίνακας 5: Ποσοστιαία Κατανομή Φύλου ανά Ηλικιακή Ομάδα (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).	86
Πίνακας 6: Στάδια της MMX ανά Ιστολογικό Τύπο (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %). 100	
Πίνακας 7: Τεμάχια της MMX (συνολικά σε όλα τα στάδια) ανά Ιστολογικό Τύπο (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).	101
Πίνακας 8: Αριθμός Σταδίων & Αριθμός Τεμαχίων της MMX ανά Ιστολογικό Τύπο	103
Πίνακας 9α: Αριθμός Σταδίων & Αριθμός Τεμαχίων της MMX ανά Είδος Όγκου	103
Πίνακας 9β: Αριθμός Σταδίων & Αριθμός Τεμαχίων της MMX ανά Είδος Όγκου Αναλυτικά.....	105
Πίνακας 10: Διαστάσεις των Όγκων Προ & Μετά τη MMX Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση ($MO \pm TA$).	106
Πίνακας 11: Συσχέτιση Μεταβλητών της MMX.	107
Πίνακας 12: Μεταβλητές ανά Ιστολογικό Τύπο Καρκινώματος Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση ($MO \pm TA$).	108
Πίνακας 13: Μεταβλητές ανά Ανατομική Εντόπιση Καρκινώματος Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση ($MO \pm TA$)	109
Πίνακας 14: Μεταβλητές ανά Είδος Όγκου (Πρωτοπαθής- Δευτεροπαθής) Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση ($MO \pm TA$).	111
Πίνακας 15: Χαρακτηριστικά της εκτομής του όγκου και μέθοδος αποκατάστασης του χειρουργικού ελλείμματος Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση ($MO \pm TA$).	115
Πίνακας 16: Μεγέθη Ιστολογικών Μετρήσεων - Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση ($MO \pm TA$)	127
Πίνακας 17: Ομάδα Α1 - Είδος Όγκου ανά Φύλο.....	135

Πίνακας 18: Ομάδα A1 - Ανατομική Εντόπιση Καρκινωμάτων ανά Φύλο	136
Πίνακας 19: Ομάδα A1 - Είδος Όγκου ανά Ανατομική Εντόπιση	137
Πίνακας 20: Ομάδα A1 - Μεταβλητές της MMX ανά Φύλο	138
Πίνακας 21: Ομάδα A1 - Μεταβλητές της MMX ανά Ανατομική Εντόπιση Καρκινώματος. .	140
Πίνακας 22: Ομάδα A1 - Μεταβλητές της MMX ανά Είδος Καρκινώματος.....	147
Πίνακας 23: Ομάδα A1 - Αριθμός Σταδίων της MMX ανά Φύλο	151
Πίνακας 24: Ομάδα A1 - Αριθμός Σταδίων της MMX ανά Είδος Όγκου	152
Πίνακας 25: Ομάδα A1 -Αριθμός Σταδίων της MMX ανά Ανατομική Εντόπιση.....	152
Πίνακας 26: Ομάδα A1 - Μεταβλητές της MMX ανά Αριθμό Σταδίων	153
Πίνακας 27: Ομάδα A1 - Συσχέτιση fmean και Αριθμού Σταδίων της MMX.	156
Πίνακας 28: Ομάδα A1 - Συσχέτιση fmean και Αριθμού Τεμαχίων (συνολικά σε όλα τα στάδια) της MMX.	156
Πίνακας 29: Σύγκριση fc Ομάδας B1 με fmin, fmax & fmean Ομάδας A1	159
Πίνακας 30: Σύγκριση Αναλογικών Ορίων Εκτομής ανάμεσα σε MMX (Mohs) και Συμβατική Χειρουργική (CS)	164

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ιστορική αναδρομή της MMX

Η έννοια της ελεγχόμενης αφαίρεσης των όγκων σε διαδοχικά στάδια διατυπώθηκε αρχικά από τον Frederic Mohs ενώ εργαζόταν ως βοηθός ερευνητής κατά τη διάρκεια των ιατρικών σπουδών του στις αρχές της δεκαετίας του 1930.²⁸⁻²⁹

Τα χειρουργικά όρια εκτομής ενός όγκου ήταν αποκλειστικά αποτέλεσμα απόφασης του εκάστοτε χειρουργού τουλάχιστον μέχρι το 1907 όταν ο Handley για πρώτη φορά διατύπωσε την έννοια των επαρκών ορίων εκτομής για το μελάνωμα.³⁰

Η ιδέα της καταστροφής καρκινικών ιστών με χημικές ουσίες αναφέρεται για πρώτη φορά από τους αρχαίους Αιγύπτιους οι οποίοι χρησιμοποιούσαν το αρσενικό³¹.

Στην Ευρώπη αρχικά ο σερ Humphry Davy παρατήρησε την καυστική δράση του χλωριούχου ψευδάργυρου στους ιστούς και αργότερα κατά το 18^ο αιώνα ο Γάλλος Canquoïn και ο Βέλγος Bougard διερεύνησαν την χρήση της χημικής αυτής ουσίας για τη θεραπεία των ασθενών με καρκίνο. Κατά τη διάρκεια των επόμενων 150 ετών η χειρουργική με χημικό καυτηριασμό για την αντιμετώπιση του καρκίνου εξασκούνταν από σχετικά λίγους ιατρούς καθώς και από ‘ευκαιριακούς γενικούς ιατρούς’. Η πρώτη επίσημη αναφορά στη χρήση του χλωριούχου ψευδάργυρου για το χημικό καυτηριασμό του δέρματος έγινε από τον Pusey το 1910 στο Journal of American Medical Association. Όταν ο F. Mohs ανέπτυξε την τεχνική του οι περισσότεροι από τους ‘χημειοχειρουργούς’ ανήκαν σε μία ομάδα ιατρών οι οποίοι δεν έχαιραν ιδιαίτερης εκτίμησης, ενώ επιπλέον υπήρχαν άφθονες ιστορίες περιστατικών καυτηριασμού με χλωριούχο ψευδάργυρο ή άλλες χημικές ουσίες με καταστροφικά αποτελέσματα^{2,32}.

Ο Δρ Mohs ήταν ο βοηθός ερευνητής του Καθηγητή Michael Guyer ο οποίος ήταν γενετιστής και διευθυντής του τμήματος ζωολογίας του Παν/μιου του Ουϊσκόνσιν. Στο Δρ Mohs είχε δοθεί αρκετή ελευθερία στο να εκπονήσει οποιοδήποτε ερευνητικό πρωτόκολλο αρκεί να ήταν σχετικό με τον καρκίνο. Πραγματικά, ο Δρ Mohs και ο Δρ Guyer διερευνούσαν την επίδραση των ενέσεων πλατίνας και άλλων χημικών ουσιών σε εμφυτευμένους καρκίνους σε αρουραίους. Ειδικότερα τους ενδιέφερε η επίδραση που είχε στον καρκίνο η φλεγμονή που δημιουργούσαν αυτές οι χημικές ουσίες. Η τεχνική που χρησιμοποιούσαν περιλάμβανε την ένεση της χημικής ουσίας, την οριζόντια προς το δέρμα εκτομή των καρκινικών οζιδίων και κατόπιν την μικροσκοπική εξέταση κατά τον οριζόντιο άξονα. Μελετώντας την ερεθιστική

επίδραση της ένεσης διαλύματος 20% χλωριούχου ψευδάργυρου ο Δρ Mohs παρατήρησε ότι ο ιστός διατηρούσε την φυσιολογική μικροσκοπική αρχιτεκτονική του όπως εάν είχε βυθιστεί σε διάλυμα μονιμοποίησης. Με βάση αυτή την παρατήρηση, προχώρησε στην ιδέα της χημικής μονιμοποίησης των ιστών, την δισκοειδή χειρουργική εκτομή και τη μικροσκοπική εξέταση οριζόντιων τομών για την επιβεβαίωση αφαίρεσης των όγκων. Σε ηλικία 26 ετών, τρία χρόνια αφότου συνέλαβε την ιδέα της μικρογραφικής χειρουργικής, άρχισε να την εφαρμόζει σε ασθενείς με καρκίνους του δέρματος².

Η διαδικασία, η οποία ονομάστηκε χημειοχειρουργική από τον εμπνευστή της, ξεκινούσε το προηγούμενο βράδυ με την τοπική εφαρμογή χλωριούχου ψευδάργυρου σε μορφή πάστας στην περιοχή του καρκινώματος. Την επόμενη μέρα η αφαίρεση του δισκοειδούς δείγματος ιστού γινόταν ανώδυνα και σε αναίμακτο χειρουργικό πεδίο. Κατόπιν γινόταν επεξεργασία του δείγματος ώστε ολόκληρη η περιφέρεια του να βρίσκεται στο ίδιο οριζόντιο επίπεδο. Οι τομές λαμβάνονταν μετά από ψύξη του δείγματος γιατί αυτός ο τρόπος επέτρεπε καλύτερη εκτίμηση του χειρουργικού ορίου σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους. Η ακριβής χαρτογράφηση των ορίων του ιστού επέτρεπε στο χειρουργό την επιστροφή στην σωστή περιοχή όπου υπήρχε υπολειπόμενος όγκος. Γινόταν επανάληψη της από βραδύς εφαρμογής της αλοιφής χλωριούχου ψευδάργυρου και ένα δεύτερο, λεπτό, δισκοειδές τεμάχιο ιστού αφαιρούνταν μόνο από την περιοχή του υπολειπόμενου όγκου. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβανόταν μέχρι την συνολική απομάκρυνση του όγκου. Λίγες ημέρες μετά το τελευταίο στάδιο αφαίρεσης ο μονιμοποιημένος ιστός παρουσίαζε εσχαροποίηση και το τραύμα συνήθως επουλωνόταν κατά δεύτερο σκοπό^{2,31}.

Γύρω στο 1936 υπήρχε έντονος σκεπτικισμός για την τεχνική αυτή. Η αλοιφή χλωριούχου ψευδάργυρου είχε κατηγορηθεί με ιστορίες τρόμου από ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αντίστοιχες θεραπείες στις ‘κλινικές καρκίνου’ στις Ην. Πολιτείες. Επιπλέον, εκείνη την εποχή, υπήρχε η θεωρία ότι διατέμνοντας έναν όγκο προκαλείται η τοπική εξάπλωση ή η συστηματική διασπορά του. Η αφαίρεση των καρκινωμάτων ‘σε κομμάτια’ όπως την περιέγραφε ο Δρ Mohs θεωρήθηκε ως μη αποτελεσματική αν όχι και επικίνδυνη για τους ασθενείς. Για τους παραπάνω λόγους, τα πρώτα χρόνια είχε επιτραπεί στον Δρ Mohs να εφαρμόζει την τεχνική του μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς με εξαιρετικά προχωρημένους καρκίνους οι οποίοι θεωρούνταν ανίατοι. Παρόλο που θεωρητικά στα περιστατικά αυτά δεν υπήρχε ελπίδα βελτίωσης ο Δρ Mohs κατάφερε να θεραπεύσει τους περισσότερους ασθενείς^{2,31}.

Ο Δρ Mohs είχε την πρώτη επίσημη αναγνώριση της μεθόδου του το 1941. Το περιστατικό αφορούσε έναν ιατρό ηλικίας 34 ετών ο οποίος είχε αναπτύξει ένα προπαρωτιδικό όγκο κοντά στο δεξιό λοβό του ωτός. Η βιοψία έδειξε ότι επρόκειτο για βλεννοεπιδερμοϊδικό καρκίνωμα της παρωτίδας. Ο ασθενής απευθύνθηκε στους πιο γνωστούς χειρουργούς κεφαλής και τραχήλου στην κλινική Mayo και στα νοσοκομεία του Σικάγο. Όλοι συμφώνησαν ότι ο όγκος είχε διηθήσει το προσωπικό νεύρο το οποίο έπρεπε να θυσιαστεί κάτι που ο νεαρός ασθενής θεώρησε απαράδεκτο. Παρόλο που οι πιθανότητες επιτυχίας ήταν ελάχιστες ο Δρ Mohs αποφάσισε να εφαρμόσει τη χημειοχειρουργική σε αυτόν τον ασθενή. Ο Δρ Mohs ήταν ο μόνος ιατρός ο οποίος προσπάθησε την αφαίρεση του παρωτιδικού όγκου και την ταυτόχρονη διάσωση του προσωπικού νεύρου. Τελικά ο όγκος αφαιρέθηκε σε 4 μικροσκοπικά στάδια και το τραύμα επουλώθηκε κατά δεύτερο σκοπό χωρίς επιπλοκές. Ο ασθενής ουδέποτε παρουσίασε παράλυση του προσωπικού νεύρου και δεν υπήρξε υποτροπή του όγκου σε 17 έτη παρακολούθησης μετά τη χειρουργική αφαίρεση. Ο ασθενής έμεινε τόσο ευχαριστημένος ώστε αποτέλεσε έναν από τους πιο ένθερμους υποστηρικτές του Δρ Mohs³¹.

Η τεχνική του Δρ Mohs επιτύγχανε αξιοσημείωτα υψηλά ποσοστά ίασης αλλά υπήρχαν σημαντικά μειονεκτήματα. Πρώτο, η εφαρμογή της αλοιφής χλωριούχου ψευδάργυρου ήταν επώδυνη για τον ασθενή. Δεύτερο, η διαδικασία απαιτούσε αρκετό χρόνο αφού μπορούσε να ολοκληρωθεί ένα και μοναδικό στάδιο κάθε μέρα. Τρίτο, η υποχρεωτική εσχαιοποίηση του μονιμοποιημένου ιστού δεν επέτρεπε την άμεση αποκατάσταση του τραύματος. Ο Δρ Mohs τηρούσε λεπτομερή αρχεία και δημοσίευσε για πρώτη φορά το 1941 τα στοιχεία που διέθετε για την τεχνική του²⁸.

Παρά τις αρχικές επιτυχίες η μέθοδος αντιμετωπιζόταν ακόμη με μεγάλη επιφύλαξη επειδή ήταν πολύ διαφορετική από την μέχρι τότε αποδεκτή διαδικασία χειρουργικής αφαίρεσης των νεοπλασμάτων. Οι ιατροί ήταν επιφυλακτικοί απέναντι στο εκτεταμένο ερύθημα, οίδημα, εσχαιοποίηση και διαπύση των ανοιχτών τραυμάτων που επουλώνονταν αργά με την ανάπτυξη κοκκιωματώδους ιστού ενώ για τους ασθενείς ο πόνος ήταν το βασικότερο μειονέκτημα της μεθόδου. Με την πάροδο του χρόνου, όμως, ο συνδυασμός των υψηλών ποσοστών ίασης με τα αποδεκτά αισθητικά αποτελέσματα της επούλωσης κατά δεύτερο σκοπό βελτίωσαν την εντύπωση της ιατρικής κοινότητας για την τεχνική του Mohs. Ο Δρ Mohs είχε επίσημα εκπαιδευτεί στη γενική χειρουργική και έτσι απεύθυνε τις πρώτες αναφορές για την τεχνική του στους συναδέλφους του χειρουργούς. Το 1946 κίνησε το ενδιαφέρον των δερματολόγων με την παρουσίασή της τεχνικής του στην ετήσια συνάντηση

της Αμερικάνικης Ακαδημίας Δερματολογίας στο Σικάγο. Τα 'Αρχεία της Δερματολογίας' (*Archives of Dermatology*) δημοσίευσαν το άρθρο του για τον καρκίνο του προσώπου το 1947. Εκείνο που τον έπεισε, όμως, ότι για την τεχνική του ενδιαφερόταν περισσότερο οι δερματολόγοι και όχι οι χειρουργοί ήταν η ενθουσιώδης ανταπόκριση των συνέδρων στην ομιλία του στο Δερματολογικό Τμήμα της Ιατρικής Ένωσης της Καλιφόρνια³³⁻³⁴.

Σχεδόν 30 έτη πέρασαν από την πρώτη φορά που εφαρμόστηκε η μικροσκοπικά ελεγχόμενη χειρουργική μέχρι το 1965 όταν ο Δρ Mohs συναντήθηκε με μία ομάδα 12 χημειοχειρουργών και αποφάσισαν ότι ήταν αρκετοί για να προχωρήσουν στη σύσταση ένωσης. Το 1967 στο Παγκόσμιο Συνέδριο Δερματολογίας στο Μόναχο τα σχέδια οριστικοποιήθηκαν και συμφωνήθηκε το αντίστοιχο καταστατικό. Το 1967 στην ετήσια συνάντηση της Αμερικανικής Ακαδημίας Δερματολογίας στο Σικάγο πραγματοποιήθηκε και η πρώτη επίσημη συνάντηση των χημειοχειρουργών περιλαμβάνοντας 23 μέλη³⁴.

Σε μία εκπαιδευτική ταινία το 1953 ο Δρ Mohs παρουσίαζε μία τεχνική που χρησιμοποιούσε διχλωροξικό οξύ για την επίτευξη αιμόστασης κατά την απόξεση του όγκου πριν την χειρουργική αφαίρεση. Τα μηχανήματα και το συνεργείο κινηματογράφησης ήταν διαθέσιμα μόνο για μία ημέρα κατά τη διάρκεια της οποίας έπρεπε να ολοκληρώσει μία σειρά πολλαπλών σταδίων αφαίρεσης για ένα βασικοκυτταρικό καρκίνωμα εντοπισμένο στο βλέφαρο^{2,3}.

Για να ολοκληρώσει γρήγορα την ταινία δεν χρησιμοποίησε τη μονιμοποίηση με χλωριούχο ψευδάργυρο αλλά προχώρησε σε τοπική αναισθησία για να αφαιρέσει το νεόπλασμα. Κωδικοποίησε με ειδικές βαφές τα χειρουργικά όρια των δειγμάτων, προχώρησε στη χαρτογράφηση με το συνήθη τρόπο αλλά προετοίμασε και εξέτασε μικροσκοπικά νωπό ιστό σε ψύξη. Ο Δρ Mohs παρατήρησε ότι η τεχνική αυτή ήταν εξίσου αποτελεσματική, απλούστερη και λιγότερο χρονοβόρα και ξεκίνησε να χρησιμοποιεί την 'τεχνική νωπού ιστού' για την αφαίρεση μικρότερων όγκων ιδιαίτερα όταν αυτοί εντοπίζονταν στην περιοχή των βλεφάρων. Επιπλέον, με αυτό τον τρόπο απέφευγε τον ερεθισμό που προκαλούσε η χρήση του διαλύματος χλωριούχου ψευδάργυρου στην περιοχή του οφθαλμού. Το 1969 στην τρίτη συνεδρίαση του Αμερικανικού Κολλεγίου Χημειοχειρουργικής παρουσίασε τα αποτελέσματα της χειρουργικής αφαίρεσης με την τεχνική του νωπού ιστού 70 καρκινωμάτων τα οποία εντοπίζονταν στην περιοχή των βλεφάρων. Το σύνολο των 66 BCC και 4 SCC δεν παρουσίασαν υποτροπές κατά τα πέντε έτη παρακολούθησης μετά την αφαίρεση^{29,35-36}.

Με αφορμή τα περιστατικά που παρουσίασε ο Δρ Mohs, ο Δρ Tromovitch ξεκίνησε προσεκτικά να εφαρμόζει την τεχνική του νωπού ιστού για την αντιμετώπιση όγκων και σε άλλες ανατομικές περιοχές. Ο Δρ Tromovitch θεωρούσε ότι η εφαρμογή της χημειοχειρουργικής περιοριζόταν λόγω του σημαντικού πόνου που προκαλούσε στους ασθενείς του. Ο συνδυασμός της έντονης φλεγμονής από την από βραδύς εφαρμογή του χλωριούχου ψευδάργυρου και η μακρά διάρκεια της θεραπείας η οποία συχνά συνεχιζόταν για αρκετές ημέρες ήταν ο κύριος λόγος δυσφορίας των ασθενών του. Ο Δρ Tromovitch θεώρησε ότι εάν ο Δρ Mohs μπορούσε να αφαιρέσει ένα βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του βλεφάρου χωρίς τη φλεγμονή από την τοπική εφαρμογή του χλωριούχου ψευδάργυρου σε μία μόνο ημέρα και ο ίδιος θα μπορούσε να αφαιρέσει το σύνολο των καρκίνων του δέρματος με την ίδια τεχνική. Αρχικά δίσταζε να χρησιμοποιήσει την τεχνική του νωπού ιστού με την επιφύλαξη ότι μπορεί να μην ήταν τόσο αποτελεσματική. Κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους την εφάρμοσε μόνο σε τέσσερις ασθενείς οι οποίοι κατόπιν προσεκτικής παρακολούθησης δεν παρουσίασαν σημεία υποτροπής ή ανεπιθύμητες ενέργειες. Το βασικό πλεονέκτημα της τεχνικής του νωπού ιστού ήταν ότι οι ασθενείς ένιωθαν σημαντικά λιγότερο πόνο και δυσφορία. Καθώς ο Δρ Tromovitch διαπίστωνε την αποτελεσματικότητα της μεθόδου διέκοψε σταδιακά την εφαρμογή της τεχνικής του μονιμοποιημένου ιστού εντελώς^{2,3,37}.

Τα πλεονεκτήματα της εφαρμογής της τεχνικής του νωπού ιστού παρουσιάστηκαν στην επόμενη συνεδρίαση του Αμερικανικού Κολλεγίου Χημειοχειρουργικής το 1970 όταν οι Δρ Tromovitch και Δρ Stegmen παρουσίασαν μία σειρά 75 καρκινωμάτων τα οποία είχαν αντιμετωπιστεί επιτυχώς με αυτή την τεχνική. Η παρουσίαση τους αντιμετωπίστηκε με σκεπτικισμό και με κάποια εχθρότητα από αρκετούς χημειοχειρουργούς. Τα στοιχεία, όμως, επιβεβαίωναν ότι οι καρκίνοι του δέρματος μπορούσαν αποτελεσματικά και με ασφάλεια να αφαιρεθούν με την τεχνική του νωπού ιστού. Ακόμη υπογράμμισαν το γεγονός ότι ο πραγματικός λόγος για την επιτυχία της μεθόδου ήταν ο μικροσκοπικός έλεγχος και όχι η μονιμοποίηση του ιστού. Σε σύντομο διάστημα, η σχετική απουσία πόνου και το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς μπορούσαν να αντιμετωπιστούν σε μία μόνο ημέρα, οδήγησαν τους περισσότερους χειρουργούς Mohs στην εφαρμογή της τεχνικής του νωπού ιστού. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα ήταν ότι μπορούσαν να επιτευχθούν ακόμη πιο συντηρητικά όρια υγιούς ιστού. Η εν τω βάθει νέκρωση των ιστών ήταν δύσκολο να ελεγχθεί στην τεχνική του μονιμοποιημένου ιστού με χλωριούχο ψευδάργυρο. Δεν ήταν ασύνηθες η τελική εν τω βάθει

νέκρωση να εκτείνεται σημαντικά πέρα από την περιοχή που είχε αφαιρεθεί χειρουργικά. Σε αντίθεση, το τελικό τραύμα με την τεχνική του νωπού ιστού είχε έκταση ανάλογη με την περιοχή της χειρουργικής εκτομής^{1,2,29,38,39}.

Παρόλο που έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι η πιθανότητα αιματογενούς διασποράς των όγκων είναι μειωμένη με την τεχνική του μονιμοποιημένου ιστού με χλωριούχο ψευδάργυρο, καμία μελέτη δεν απέδειξε ότι υπάρχει αυξημένη συχνότητα μεταστάσεων με την τεχνική του νωπού ιστού. Τα ποσοστά ίασης και με τις δύο τεχνικές έχουν αποδειχθεί συγκρίσιμα¹.

Επιπλέον με τη μετάβαση στην τεχνική του νωπού ιστού έγινε δυνατό να αντιμετωπίζονται και μικρότεροι όγκοι με τη MMX. Η παλαιότερη αντίληψη ήταν ότι με την τεχνική του μονιμοποιημένου ιστού με χλωριούχο ψευδάργυρο έπρεπε να αντιμετωπίζονται μεγάλοι και δύσκολοι όγκοι για να αιτιολογείται η μακρά και επίπονη τεχνική. Οι επιφυλάξεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα της τεχνικής του νωπού ιστού υποχώρησαν καθώς ουσιαστικά βελτιώθηκαν τα ποσοστά ίασης. Αυτό ίσως επιτεύχθηκε από το γεγονός ότι με την τεχνική του νωπού ιστού ήταν δυνατός ο συνδυασμός της μικροσκοπικά υποβοηθούμενης αφαίρεσης των όγκων με μία μη χρονοβόρα διαδικασία η οποία περιλάμβανε την άνεση και απουσία πόνου στους ασθενείς. Ένα επιπλέον σημαντικό πλεονέκτημα για τους χειρουργούς Mohs ήταν ότι το χειρουργικό τραύμα που δημιουργούνταν από την αφαίρεση του όγκου μπορούσε να αποκατασταθεί με ευκολία. Επιπλέον, η αποκατάσταση της χειρουργικής βλάβης μπορούσε να γίνει στην ίδια ημέρα με την αφαίρεση. Προτού εφαρμοστεί η τεχνική του νωπού ιστού, τα περισσότερα τραύματα δεν μπορούσαν να αποκατασταθούν άμεσα λόγω της φλεγμονής των ιστών από τον χλωριούχο ψευδάργυρο. Έτσι λοιπόν η κάθε αποκατάσταση είτε γινόταν καθυστερημένα είτε το τραύμα επουλωνόταν κατά δεύτερο σκοπό. Σχετικά αναπάντεχα, η τροποποίηση της τεχνικής που πρότεινε ο Δρ Tromovitch είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενός άλλου τομέα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τους δερματοχειρουργούς- αυτόν της χειρουργικής αποκατάστασης¹.

Η πρακτικότητα της τεχνικής του νωπού ιστού και η γοητεία της τεχνικής της χειρουργικής αποκατάστασης ήταν οι κύριοι λόγοι που η τεχνική Mohs έγινε τόσο δημοφιλής. Κατά τη διάρκεια της επόμενης δεκαετίας τα μέλη του Αμερικανικού Κολλεγίου της Χημειοχειρουργικής ξεπέρασαν τα 100. Θεωρείται ότι η ονομασία 'Μικρογραφική Χειρουργική' τέθηκε αρχικά το 1974 από τον Δρ Daniel Jones, έναν από τους εκπαιδευόμενους του Δρ Mohs. Ο όρος αυτός άρχισε να χρησιμοποιείται σε μία προσπάθεια να δοθεί έμφαση στον πλήρη μικροσκοπικό έλεγχο της χειρουργικής αφαίρεσης ο οποίος επιτυγχάνεται με τη χρήση του μικροσκοπίου και την χαρτογράφηση^{1,2}.

Το 1986, εκφράζοντας την αποδοχή της τεχνικής του νωπού ιστού, το Αμερικάνικο Κολλέγιο της Χημειοχειρουργικής μετονομάστηκε σε Αμερικανικό Κολλέγιο της Μικρογραφικής Χειρουργικής κατά Mohs. Η ονομασία άλλαξε ξανά το 1987 σε Αμερικανικό Κολλέγιο της Μικρογραφικής Χειρουργικής κατά Mohs και Δερματολογικής Ογκολογίας για να εκφράζει με μεγαλύτερη ακρίβεια το φάσμα της κλινικής εμπειρίας και πρακτικής των μελών. Η εξέλιξη και ανάπτυξη του συγκεκριμένου τομέα είχε ως αποτέλεσμα να τεθούν οι προϋποθέσεις για τα αντίστοιχα εκπαιδευτικά προγράμματα. Αυτό έγινε ώστε να εξασφαλιστεί ένα ελάχιστο επίπεδο εκπαίδευσης και εμπειρίας για τη διεκδίκηση της ιδιότητας του μέλους του Αμερικανικού Κολλεγίου της Μικρογραφικής Χειρουργικής κατά Mohs και Δερματολογικής Ογκολογίας (*American College of Mohs Micrographic Surgery and Cutaneous Oncology (ACMMSO)*)^{1,2,29}.

Ιστορική αναδρομή των σημαντικότερων γεγονότων της εξέλιξης της MMX

- 1933- Γεννιέται η ιδέα της Χημειοχειρουργικής
- 1936- Η Χημειοχειρουργική εφαρμόζεται για πρώτη φορά σε ασθενή με καρκίνο του δέρματος
- 1941- Ο Δρ Mohs δημοσιεύει τα επιτυχημένα αποτελέσματα της Χημειοχειρουργικής σε 440 ασθενείς με καρκίνους του δέρματος
- 1953- Ο Δρ Mohs χρησιμοποιεί για πρώτη φορά την τεχνική του νωπού ιστού
- 1956- Το πρώτο βιβλίο αναφοράς για τη Χημειοχειρουργική κατά Mohs
- 1966- Θεσπίζεται από τον Perry Robbins η πρώτη μετεκπαίδευση διάρκειας ενός έτους στη Χημειοχειρουργική κατά Mohs
- 1968- Ίδρυση του Αμερικανικού Κολλεγίου της Χημειοχειρουργικής
- 1969- Ο Δρ Mohs παρουσιάζει περιστατικά και αποτελέσματα παρακολούθησης μετά την εκτομή με την τεχνική του νωπού ιστού για καρκινώματα στο βλέφαρο
- 1970- Ο Δρ Tromovitch δημοσιεύει την γενικευμένη εφαρμογή της τεχνικής του νωπού ιστού
- 1974- Εμφανίζεται η ονομασία ‘Μικρογραφική Χειρουργική’
- 1975- Καθιερώνεται το περιοδικό της Δερματολογικής Χειρουργικής και Ογκολογίας
- 1983- Η μετεκπαίδευση διάρκειας ενός έτους καθιερώνεται από το Αμερικανικό Κολλέγιο της Χημειοχειρουργικής
- 1985- Η ονομασία του Αμερικανικού Κολλεγίου της Χημειοχειρουργικής αλλάζει σε Αμερικανικό Κολλέγιο της Μικρογραφικής Χειρουργικής κατά Mohs και Δερματολογικής Ογκολογίας. Ο όρος ‘Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs’ εμφανίζεται στη βιβλιογραφία.
- 1991- Καθιέρωση του Αμερικανικού Board της Μικρογραφικής Χειρουργικής κατά Mohs και Δερματολογικής Ογκολογίας.

2. Διαφορετικές ονομασίες της χειρουργικής κατά Mohs

1. Χημειοχειρουργική

Η Χημειοχειρουργική ορίζεται ως η εφαρμογή της αλοιφής χλωριούχου ψευδάργυρου η οποία ακολουθείται από την χειρουργική εκτομή του όγκου σε επίπεδες τομές και την μικροσκοπική εξέταση οριζόντιων τομών σε ψύξη. Η λέξη ‘Χημειοχειρουργική’ προέρχεται από το συνδιασμό των λέξεων ‘χημειο-’ που σημαίνει χημική και την ‘χειρουργική’ που ορίζει την εκτομή του ιστού και δυστυχώς δεν περιλαμβάνει το μικροσκόπιο το οποίο είναι θεμελιώδες για τη μέθοδο του Mohs. Η Χημειοχειρουργική είναι επίσης γνωστή και ως μέθοδος του μονιμοποιημένου ιστού. Αυτός ο όρος τονίζει ότι η επεξεργασία του ιστού ακολουθεί τη μονιμοποίηση ή τη διατήρησή με αλοιφή χλωριούχου ψευδαργύρου. Αντίθετα, στην τεχνική του νωπού ιστού το δείγμα διηθείται με τοπικό αναισθητικό, αφαιρείται χειρουργικά και εξετάζεται με το μικροσκόπιο. Αυτή η τροποποίηση της μεθόδου εφαρμόστηκε αρχικά από τον ίδιο το Mohs το 1953, διαδόθηκε από τον Theodore Tromovitch στα τέλη της δεκαετίας του ’70 και είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται σήμερα^{31,37}.

2. Μικροχειρουργική κατά Mohs

Η αρχική ονομασία που επέλεξε ο Δρ Mohs για τη μέθοδό του ήταν η ‘Μικροχειρουργική’ ώστε να δίνεται έμφαση στο συνθετικό ‘μικρο-’ που αναφέρεται στο μικροσκόπιο το οποίο είναι το πιο σημαντικό εργαλείο για την ανίχνευση των υποκλινικών προεκτάσεων των καρκίνων του δέρματος. Μερικά χρόνια νωρίτερα, όμως, ο όρος ‘Μικροχειρουργική’ είχε ήδη χρησιμοποιηθεί στην πλαστική χειρουργική για να προσδιορίσει την μικροεκτομή. Στο μεσοδιάστημα αυτό, όμως, η Χημειοχειρουργική έτυχε να τραβήξει την προσοχή της ιατρικής κοινότητας με αποτέλεσμα να καθιερωθεί το συγκεκριμένο όνομα. Στις μέρες μας, αρκετοί Mohsχειρουργοί χειρουργούν χρησιμοποιώντας συστηματικά την οπτική μεγέθυνση και επίσης εξετάζουν τις τομές του κρυοστάτη με το μικροσκόπιο. Έτσι λοιπόν, ο όρος ‘Mohs Μικροχειρουργική’ φαίνεται να είναι ένας κατάλληλος σύγχρονος ορισμός ο οποίος περιλαμβάνει και τη μικροσκοπική χειρουργική και την εξέταση των μικροτομών του κρυοστάτη^{40,41}.

3. Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs. Η πιο αποδεκτή ονομασία για τη μέθοδο είναι η ‘Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs’ (MMX) η οποία συνδυάζει τον όρο ‘μικρο-’ που αναφέρεται στο μικροσκόπιο και τον όρο ‘-γραφική’ που αναφέρεται στη χαρτογράφηση

του καρκινώματος ή στο γράφημα της εκτομής του όγκου. Παρόλο που ο όρος ‘Μικρογραφική Χειρουργική’ είναι ο πιο ακριβής, είναι μεγάλος και όχι εύχρηστος για τους περισσότερους ασθενείς και ιατρούς. Η ονομασία ‘Χειρουργική Mohs’ η οποία εναλλακτικά χρησιμοποιείται είναι επίσης κατάλληλη⁴¹.

4. Τροποποιημένη Χειρουργική κατά Mohs

Η Τροποποιημένη Χειρουργική κατά Mohs είναι μία παραλλαγή της μεθόδου η οποία διαφέρει από τη διαδικασία η οποία ακολουθείται από τα μέλη του Αμερικανικού Κολλεγίου της Μικρογραφικής Χειρουργικής κατά Mohs και Δερματολογικής Ογκολογίας. Η Τροποποιημένη Χειρουργική κατά Mohs διαφέρει σε αρκετά σημεία από την κλασσική τεχνική κατά Mohs. Αυτές οι διαφορές περιλαμβάνουν τον τύπο της εκτομής (π.χ. κάθετες αντί για υπό γωνία εκτομές), το χώρο επεξεργασίας των δειγμάτων (το εργαστήριο μπορεί να βρίσκεται σε ξεχωριστό χώρο από το χειρουργείο) και τη μικροσκοπική εκτίμηση (τα παρασκευάσματα εξετάζονται στο μικροσκόπιο από παθολογοανατόμο και όχι από το Mohs χειρουργό). Για τους παραδοσιακούς Mohs χειρουργούς οι οποίοι κατανοούν και εξασκούν τη θεμελιώδη αρχή της τεχνικής (μικροσκοπική εξέταση οριζόντιων τομών στον κρυοστάτη) οι παραλλαγές αυτές θεωρούνται ότι πιθανώς διακινδυνεύουν την ποιότητα και το αποτέλεσμα⁴¹.

3. Περιγραφή της τεχνικής

Στις μέρες μας, η τεχνική του μονιμοποιημένου ιστού χρησιμοποιείται σπάνια και κάτω από ιδιαίτερες συνθήκες. Για παράδειγμα, το αναίμακτο χειρουργικό πεδίο που δημιουργεί η τεχνική του μονιμοποιημένου ιστού προσφέρει καλύτερες συνθήκες επέμβασης όταν πρόκειται για αγγειοματώδεις όγκους οι οποίοι εντοπίζονται σε ανατομικές περιοχές με πλούσια αγγείωση. Η τεχνική του μονιμοποιημένου ιστού επίσης έχει εφαρμοστεί στη θεραπεία της οστεομυελίτιδας αλλά και σε όγκους οι οποίοι έχουν διηθήσει οστική μάζα^{1,15,42}.

Τα ανάλογα υψηλά ποσοστά ίασης τα οποία επιτυγχάνονται και με τις δύο μεθόδους οφείλονται στον κοινό παρονομαστή του μικροσκοπικού ελέγχου των χειρουργικών ορίων και όχι στην μονιμοποίηση του ιστού.

Η τεχνική του νωπού ιστού είναι η πιο διαδεδομένη μορφή της Μικρογραφικής Χειρουργικής κατά Mohs και εφαρμόζεται σχεδόν αποκλειστικά σε εξωτερικούς ασθενείς με τοπική αναισθησία^{43,44}.

Ο κύριος λόγος για ενδεχόμενη εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο είναι η πιθανότητα εκτεταμένης χειρουργικής επέμβασης ή η συνεργασία με ιατρούς άλλων ειδικοτήτων- για παράδειγμα με πλαστικούς χειρουργούς ή οφθαλμιάτρους κατά τη διαδικασία της Mohs⁴⁵⁻⁴⁸.

Η τεχνική του νωπού ιστού έχει περιγραφεί εκτενώς στη βιβλιογραφία^{1,3,49}.

Η σύγχρονη ιατρική ορολογία η οποία χρησιμοποιείται στην MMX είναι πολύπλοκη λόγω των διαφορετικών χειρουργικών τεχνικών οι οποίες μπορεί να εφαρμοστούν κατά τη διαδικασία: π.χ. απομάκρυνση της επιφάνειας του όγκου με δερμοαπόξεση ή με τη χειρουργική λεπίδα (debulking), αρχική χειρουργική εκτομή, επανειλημμένες χειρουργικές εκτομές σε μία ή περισσότερες ημέρες για τον ίδιο όγκο και η συμμετοχή της παθολογοανατομικής εξέτασης. Παρόλο που υπάρχουν μικρές διαφορές στον τρόπο εφαρμογής, πάντα η MMX ξεκινά με την εκτίμηση και τη σημείωση των κλινικών ορίων του όγκου- αν και εξ ορισμού, οι περισσότεροι όγκοι που αντιμετωπίζονται με τη MMX έχουν ασαφή κλινικά όρια. Επίσης, υπάρχουν μικροδιαφορές στον τρόπο χαρτογράφησης και επεξεργασίας των δειγμάτων από τους Mohs χειρουργούς και τους τεχνικούς του παθολογοανατομικού εργαστηρίου. Όσο διατηρείται, όμως, η συνοχή κάθε σταδίου της χαρτογράφησης και της επεξεργασίας διατηρούνται τα υψηλά ποσοστά ίασης που επιτυγχάνει η τεχνική^{50,51}.

Η τεχνική Mohs περιλαμβάνει μία σειρά από βασικές αρχές:

- Χειρουργική αφαίρεση του καρκίνου του δέρματος σε διαδοχικά στάδια.
- Υποδιαίρεση του κάθε δείγματος ώστε η εν τω βάθει επιφάνεια να είναι επίπεδη.
- Κωδικοποίηση των χειρουργικών ορίων με βαφές ώστε να είναι καθορισμένος ο προσανατολισμός των δειγμάτων.
- Δημιουργία σχηματοποιημένου χάρτη σε κάθε στάδιο ώστε να είναι εμφανής η προέλευση των δειγμάτων.
- Εξειδικευμένη επεξεργασία με τομές στον κρυοστάτη σε εργαστήριο το οποίο βρίσκεται σε χώρο κοντά στο χειρουργείο.
- Μικροσκοπική εξέταση των τομών του κρυοστάτη μέχρι να διαπιστωθεί ότι οι ιστοί είναι ελεύθεροι όγκου.

Στην περίπτωση που διαπιστωθεί η παρουσία υπολειπόμενου όγκου, επαναλαμβάνονται όλα τα παραπάνω στάδια μέχρι να επιτευχθεί το μικροσκοπικά ελεύθερο όγκου χειρουργικό πεδίο. Η χειρουργική βλάβη που απομένει αντιμετωπίζεται είτε με επούλωση κατά β' σκοπό ή με χειρουργική αποκατάσταση. Σε ιδανικές συνθήκες εφαρμογής της χειρουργικής Mohs ο χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωση κάθε κύκλου της Mohs είναι περίπου 1 έως 1,5 ώρα ο οποίος περιλαμβάνει περίπου 30 min χειρουργικής επέμβασης και 1 ώρα για την επεξεργασία στο εργαστήριο.

Η τεχνική του νωπού ιστού συνήθως εφαρμόζεται όπως περιγράφεται παρακάτω.

1. Ο ασθενής ενημερώνεται για τα πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα και πιθανές επιπλοκές της τεχνικής, υπογράφει τη συναίνεσή του για την επέμβαση και οδηγείται στο χώρο του χειρουργείου. Στην ανατομική περιοχή που θα γίνει η επέμβαση, εφαρμόζεται αναισθησία συνήθως με τοπική διήθηση αλλά και με διήθηση πεδίου ή με διήθηση νεύρων. Το τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται είναι το διάλυμα λιδοκαΐνης 1%. Όπου είναι δυνατό, η λιδοκαΐνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με επινεφρίνη 1:100.000 για την επίτευξη καλύτερης αγγειοσυστολής. Μετά την ολοκλήρωση κάθε σταδίου, μπορεί επιπλέον να χορηγηθεί ένα τοπικό αναισθητικό μακράς δράσης όπως η μπουπιβακαΐνη 0,5% για ακόμη καλύτερη αγγειοσυστολή. Το οίδημα που δημιουργείται από την έγχυση του τοπικού αναισθητικού μπορεί να διαταράξει τη μορφολογία της συγκεκριμένης ανατομικής περιοχής και να διαφοροποιήσει τα κλινικά όρια του όγκου. Γι' αυτό, κάποιοι χειρουργοί θεωρούν χρήσιμο πριν τη διήθηση με το τοπικό αναισθητικό να σχεδιάσουν το περίγραμμα των κλινικών ορίων του όγκου είτε με ιώδες της γεντιανής ή με ειδικό χειρουργικό μαρκαδόρο.

2. Μετά την έγχυση του τοπικού αναισθητικού ακολουθεί αναμονή τουλάχιστον 10 min για την επίτευξη της μέγιστης αναισθησίας και αγγειοσυστολής στην περιοχή. Κατόπιν χρησιμοποιείται το ξέστρο για την απομάκρυνση της μαλακής μάζας του όγκου. Αυτό επιτρέπει στο χειρουργό αρχικά να έχει την ‘αίσθηση’ των πιθανών επεκτάσεων του καρκινώματος και κατόπιν να αφαιρέσει λεπτότερα δείγματα κατά τις χειρουργικές τομές των οποίων η επεξεργασία στο εργαστήριο είναι ευκολότερη. Όταν αντιμετωπίζονται σκληροδερμοειδικά BCC, καρκίνοι οι οποίοι έχουν υποτροπιάσει σε προηγούμενες χειρουργικές ουλές ή άλλοι μη εύθρυπτοι όγκοι η απόξεση είναι αναποτελεσματική και δεν αποκαλύπτει την έκταση του νεοπλάσματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις η μάζα του όγκου απομακρύνεται με τη χειρουργική λεπίδα. Δεν είναι απαραίτητη η παθολογοανατομική εξέταση της μάζας του όγκου αν έχει προηγηθεί χειρουργική βιοψία για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

3. Η προγραμματισμένη χειρουργική εκτομή ξεκινά με στενά όρια υγιούς δέρματος (περίπου 2-3mm) γύρω από την περιοχή της απόξεσης. Τα όρια του υγιούς δέρματος που θα αφαιρεθούν και θα περιλαμβάνονται στο κάθε στάδιο ποικίλουν ανάλογα με το είδος του νεοπλάσματος που αντιμετωπίζεται. Για βασικοκυτταρικά καρκινώματα, ειδικά σε ανατομικές περιοχές στις οποίες είναι σημαντική η διατήρηση υγιούς ιστού (π.χ. στη περιοχή των βλεφάρων), αφαιρείται ένα ελάχιστο όριο 1-2mm και το δείγμα διατηρείται όσο το δυνατό πιο λεπτό. Αντίθετα, σε μεγάλους, υποτροπιάζοντες ή επιθετικούς όγκους (ειδικά σε ακανθοκυτταρικά καρκινώματα) προτεραιότητα είναι η ακριβής και πλήρης αφαίρεση του καρκινώματος και συνήθως αφαιρείται ένα ευρύτερο όριο υγιούς ιστού 5-6mm καθώς και παχύτερα - βαθύτερα δείγματα.

Κατά μέσο όρο ένα τυπικό δείγμα της MMX περιλαμβάνει 2-3mm επιδερμικού ορίου και έχει πάχος επίσης 2-3mm. Από την πλευρά του τεχνικού της Mohs, αν τα δείγματα είναι πολύ λεπτά μπορεί να κατακερματιστούν κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας τους. Αντίστοιχα αν τα δείγματα είναι πολύ ογκώδη είναι δύσκολος ο χειρισμός τους, ο διαχωρισμός σε μικρότερα τεμάχια και γενικά η ικανοποιητική επεξεργασία τους. Μερικοί Mohs χειρουργοί αφαιρούν τα δείγματα σε διαδοχικά τεμάχια. Οι περισσότεροι, πάντως, αφαιρούν στο κάθε στάδιο το δείγμα σε ένα τεμάχιο επειδή με αυτό τον τρόπο ελαχιστοποιείται η πιθανότητα λάθους προσανατολισμού. Ο προσανατολισμός είναι πολύ σημαντικός και διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της τεχνικής. Ξεκινά με τη δημιουργία σημείων αναφοράς τα οποία ονομάζονται ‘εγκοπές της Mohs’ και γίνονται στο δέρμα με τη χρήση της χειρουργικής λεπίδας ξεκινώντας συνήθως από το άνω όριο (κεφαλικά προς τον

ασθενή), κατόπιν στο κάτω όριο και τουλάχιστο στη μία πλευρά. Αυτά τα σημεία αναφοράς είναι εμφανή στο δείγμα που αποστέλλεται στο εργαστήριο αλλά αντίστοιχα και στη χειρουργική βλάβη του ασθενούς. Ο σχεδιασμός τους είναι εσκεμμένα ασύμμετρος ώστε αν το δείγμα κατά λάθος αλλάξει θέση κατά τη μεταφορά ή την επεξεργασία του, να υπάρχει μόνο ένας τρόπος αντιστοιχίας προς τη χειρουργική βλάβη. Η δημιουργία των σημείων αναφοράς μπορεί να γίνει εκτός από νυγμούς με τη χειρουργική λεπίδα, με τη χρήση ράμματος, συρραπτικού ή ακόμη και με επιφανειακό τατουάζ.

4. Η χειρουργική εκτομή ξεκινά σε γωνία 45° προς την επιφάνεια του δέρματος. Για μικρούς όγκους χρησιμοποιούμε χειρουργική λεπίδα Νο 15 ή μικρότερη ενώ για μεγαλύτερους όγκους η λεπίδα Νο 10 είναι περισσότερο κατάλληλη.

Το πρώτο δείγμα της Mohs αφαιρείται. Σε αυτή και σε όλες τις επόμενες στιβάδες οι επιδερμидικές τομές γίνονται κρατώντας το χειρουργικό λεπιδοκάτοχο σε γωνία περίπου 45° . Με αυτή την τεχνική διευκολύνεται η επεξεργασία των δειγμάτων του ιστού και περιλαμβάνεται το σύνολο του επιδερμидικού ορίου στις οριζόντιες τομές του κρυοστάτη. Η εκτομή περιλαμβάνει το σύνολο της περιφέρειας της επιφάνειας του όγκου σε γωνία 45° μοιρών και συνεχίζεται κάτω από την επιφάνεια του δέρματος και παράλληλα προς την επιφάνεια ώστε ο ιστός ο οποίος θα αφαιρεθεί να είναι ενιαίος και να έχει κατά κάποιο τρόπο δισκοειδές σχήμα. Αυτός ο τρόπος χειρουργικής εκτομής επιτρέπει στον παθολογοανατόμο να επιπεδώσει την κάτω επιφάνεια του δείγματος και να επιτύχει ένα ομοιόμορφο οριζόντιο επίπεδο.

Σχεδιάζουμε ένα δισδιάστατο χάρτη της χειρουργικής βλάβης ως σημείο μελλοντικής αναφοράς. Ο τυπικός χάρτης της Mohs λειτουργεί ως δύο χάρτες. Πρώτα, είναι το περίγραμμα του ιστού ο οποίος αφαιρείται χειρουργικά με την αριθμοποίηση της χρωματικής κωδικοποίησης. Δεύτερο, είναι το περίγραμμα της χειρουργικής βλάβης η οποία επίσης αποτυπώνεται σε αυτό τον χάρτη. Στις περισσότερες περιπτώσεις το περίγραμμα της στιβάδας η οποία αφαιρείται σε κάθε στάδιο είναι περίπου ίδιο με το περίγραμμα της χειρουργικής βλάβης ώστε χρειάζεται να σχεδιάσουμε μόνο ένα χάρτη. Μερικές φορές όμως, το δείγμα το οποίο αφαιρείται μπορεί να είναι σημαντικά μικρότερο από τη χειρουργική βλάβη επειδή η στιβάδα η οποία έχει αφαιρεθεί περιέχει ουλώδη ιστό ο οποίος συστέλλεται μετά την εκτομή ή η χειρουργική βλάβη διαστέλλεται ή ο ιστός ο οποίος περιβάλλει τη βλάβη συστέλλεται μετά την εκτομή του δείγματος (π.χ. στα βλέφαρα, στο βλεννογόνο των χειλέων, κ.α.). Για μικρότερα δείγματα (<1 cm σε διάμετρο), ο ιστός ο οποίος αφαιρείται χειρουργικά συνήθως σχεδιάζεται σε περίπου διπλάσιο μέγεθος από το

πραγματικό ώστε να υπάρχει χώρος για την αριθμοποίηση των δειγμάτων και τα σύμβολα τα οποία αντιστοιχούν στην κωδικοποίηση με το χρωματισμό των ορίων του ιστού. Διαφορετικά, ο ιστός ο οποίος αφαιρείται χειρουργικά χαρτογραφείται σε αντίστοιχο μέγεθος με το φυσιολογικό.

Η αιμόσταση επιτυγχάνεται με ηλεκτροκαυτηριασμό, οι ιστοί διηθούνται με ένα μακράς δράσης τοπικό αναισθητικό, τοποθετείται μία προσωρινή επίδεση, εφαρμόζεται ένας κατάλληλος πιεστικός επίδεσμος και ο ασθενής οδηγείται στην αίθουσα αναμονής.

5. Καθώς αφαιρείται χειρουργικά η πρώτη στιβάδα ή αφού έχει ολοκληρωθεί η πρώτη χειρουργική αφαίρεση, ο ιστός υποδιαιρείται σε δείγματα τα οποία έχουν αρκετά μικρό μέγεθος ώστε να προσαρμόζονται στις καλυπτρίδες του μικροσκοπίου. Διατηρώντας τον προσανατολισμό σε αντιστοιχία με την περιοχή της χειρουργικής εκτομής κάθε δείγμα αριθμείται με αραβικούς χαρακτήρες και η υποδιαίρεση σε δείγματα καταγράφεται στο χαρτογράφημα. Ο σωστός προσανατολισμός διατηρείται με τον προσεκτικό χειρισμό των δειγμάτων και με τη χρήση των ειδικών βαφών οι οποίες παραμένουν κατά την επεξεργασία του ιστού. Προσοχή χρειάζεται ώστε να μη χρησιμοποιείται υπερβολική ποσότητα βαφής η οποία θα παρεμποδίσει την αναγνώριση των στοιχείων του όγκου.

Η χρήση των χρωμάτων στα όρια του κάθε δείγματος εξυπηρετεί δύο σκοπούς. Πρώτο, διαχωρίζει το δεξί από το αριστερό όριο της εκτομής για το χειρουργό Mohs. Δεύτερο, βοηθά στον προσδιορισμό του ακριβούς ορίου του δείγματος για τον τεχνικό του εργαστηρίου. Έτσι μπορεί να πιστοποιεί ότι το σύνολο του εν τω βάθει ορίου του ιστού περιλαμβάνεται στην επεξεργασία του δείγματος.

Η εφαρμογή των βαφών διαφοροποιείται ανάλογα με τα δείγματα στα οποία πρέπει να υποδιαιρεθεί το δείγμα της Mohs ώστε να επιταχυνθεί η επεξεργασία στον κρυοστάτη. Αυτό το αποφασίζει καλύτερα ένας έμπειρος Mohs τεχνικός. Αν το δείγμα είναι αρκετά μικρό ώστε να γίνει η επεξεργασία με ένα μόνο τεμάχιο, η πρακτική είναι να τοποθετείται βαφή μπλέ χρώματος στον ανώτερο νυγμό της Mohs, καμία βαφή στον κατώτερο νυγμό και ερυθρή βαφή στον πλάγιο νυγμό. Αν το δείγμα υποδιαιρείται σε περισσότερα τεμάχια ή αν ένα επόμενο δείγμα αντιπροσωπεύει ένα μόνο τμήμα της χειρουργικής βλάβης, η βαφή εφαρμόζεται μόνο στις περιοχές διατομής και όχι στο επιδερμικό όριο ή στα σημεία των νυγμών. Εκτός από τον ακριβή προσανατολισμό και την εντόπιση υπολειπόμενου όγκου, οι βαφές επιτρέπουν τη μικροσκοπική εκτίμηση της ολοκλήρωσης του κάθε σταδίου της Mohs.

Η συνήθης πρακτική περιλαμβάνει την καταγραφή των βαφών ως μία σειρά από τελείες, παύλες, σταυρούς κ.α. σε επεξηγηματική αναφορά στο χάρτη. Οι βαφές που χρησιμοποιούμε συνήθως είναι η μερβρομίνη (ερυθρό), σιδηροκυανίδη (ferrous cyanide - μπλέ) και μελάνι Ινδίας (India ink -μαύρο).

6. Μετά την κωδικοποίησή τους τα δείγματα μεταφέρονται στο ‘εργαστήριο Mohs’ το οποίο υπό ιδανικές συνθήκες βρίσκεται σε χώρο παρακείμενο του χειρουργείου. Πρόκειται για μικρό παθολογοανατομικό εργαστήριο με κρυοστάτη στον οποίο γίνονται οι οριζόντιες τομές του ιστού υπό ψύξη. Τα δείγματα τοποθετούνται ανάποδα στον κρυοστάτη με λίγες σταγόνες OCT. Το OCT είναι υδρόφιλο μείγμα από γλυκόλες και ρητίνες το οποίο δημιουργεί ιδανικό στρώμα για τις τομές των ιστών στον κρυοστάτη σε θερμοκρασίες – 10°C και χαμηλότερες. Δεν αφήνει κατάλοιπα στις καλυπτρίδες κατά τη μικροσκοπική εξέταση.

Αρχικά γίνεται επιπέδωση του δείγματος ώστε να είναι δυνατή η λήψη οριζόντιων τομών στον κρυοστάτη από ένα ιστοτεμάχιο το οποίο έχει δισκοειδές σχήμα κατά την εκτομή του. Για να το πετύχει αυτό ο τεχνικός κρατά την επιφανειακή πλευρά του δείγματος σε άμεση επαφή με το OCT και έλκει ελαφρά τα περιφερικά άκρα προς τα πάνω ώστε τελικά η εξωτερική πλευρά του δείγματος να βρεθεί στο ίδιο επίπεδο με τον εν τω βάθει ιστό. Η επιπέδωση του δείγματος είναι σημαντική και όχι πάντα εύκολη. Παραδείγματα ιστών οι οποίοι επιπεδώνονται με δυσκολία είναι οι χόνδροι του ωτός και της ρινός, το δέρμα της ράχης με το ιδιαίτερα παχύ χόριο και ο ταρσός των βλεφάρων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, αν δε διαιρεθεί το δείγμα σε μικρότερα ιστοτεμάχια, οι ιστοί διατηρούν την αρχική τους καμπυλότητα και δεν επιπεδώνονται.

Κατόπιν το δείγμα ψύχεται μερικώς με τη χρήση φρέον ή υγρού αζώτου ώστε να διατηρήσει την επιπέδωσή του και αμέσως μεταφέρεται στον κρυοστάτη για πλήρη ψύξη. Εκεί λαμβάνονται οριζόντιες τομές σε μεσοδιαστήματα 5 με 7μm οι οποίες επιτρέπουν την απεικόνιση της κατώτερης και της εξωτερικής πλευράς του δείγματος. Ειδικότερα, οι τομές του μικροτόμου γίνονται στα 4 - 6 μm για όγκους στους οποίους πρέπει να είναι ορατές οι λεπτομέρειες των κυττάρων, όπως το μελάνωμα και η νόσος Paget. Ενώ για τα βασικοκυτταρικά και ακανθοκυτταρικά καρκινώματα οι πολυκυτταρικές φωλεές είναι συνήθως αναγνωρίσιμες και σε τομές των 5 - 10 μm. Οι παχύτερες τομές απορροφούν σχετικά μεγαλύτερες ποσότητες χρωστικών (αιματοξυλίνη και εωσίνη, H&E) και επιτρέπουν την καλύτερη απεικόνιση των κυττάρων. Οι σύγχρονοι κρυοστάτες επιτρέπουν επίσης την ρύθμιση της θερμοκρασίας τομής. Είναι γνωστό ότι τομές από την επιδερμίδα και το χόριο

λαμβάνονται καλύτερα στους -15°C έως -22°C ενώ τα δείγματα με λιπώδη ιστό είναι μαλακότερα και γι' αυτό τέμνονται καλύτερα σε χαμηλότερη θερμοκρασία -22°C έως -35°C και με πάχος 15 - 25 μm .

Ο τεχνικός αγνοεί τις αρχικές τομές στον κρυοστάτη και συνεχίζει την επεξεργασία μέχρι να λάβει τομές στις οποίες περιλαμβάνεται το σύνολο των χειρουργικών ορίων. Οι πλήρεις αυτές τομές μεταφέρονται σε καλυπτρίδες μικροσκοπίου, αριθμοποιούνται και κατόπιν γίνεται χρώση αιματοξυλίνης – εωσίνης. Μερικοί Mohs χειρουργοί προτιμούν τη χρώση με μπλε της τολουιδίνης σε περιπτώσεις βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων.

Παρόλο που η λήψη των τομών στον κρυοστάτη είναι ευθύνη του τεχνικού, ο χειρουργός Mohs πρέπει επίσης να έχει λεπτομερή γνώση του τρόπου επεξεργασίας των μικροτομών και των συνθηκών οι οποίες είναι απαραίτητες για να μπορέσει ο τεχνικός να λάβει πλήρεις οριζόντιες τομές των επιδερμικών ορίων. Η προετοιμασία των τομών για τη μικροσκοπική εξέταση της Mohs απαιτεί ταλέντο και εμπειρία. Υπάρχουν πολλές παραλλαγές της τεχνικής αλλά οι βασικές αρχές παραμένουν ίδιες.

7. Οι τομές του δείγματος μετά τη χρώση (συνήθως με αιματοξυλίνη-εωσίνη) παραδίδονται στο χειρουργό Mohs για ιστολογική εξέταση. Η συνήθης πρακτική στα περισσότερα εργαστήρια Mohs είναι να προετοιμάζονται τουλάχιστον δύο ομάδες τομών του δείγματος οι οποίες αντιπροσωπεύουν τις επιφανειακές «Α» και τις βαθύτερες «Β» τομές. Με αυτό τον τρόπο προετοιμασίας μπορούμε να εκτιμήσουμε καλύτερα το κατά πόσο περιλαμβάνεται το σύνολο των χειρουργικών ορίων στις τομές καθώς και να αναγνωριστούν ευκολότερα οι διαφορές μεταξύ του όγκου και καλοήθων στοιχείων του δέρματος όπως οι τριχικοί θύλακοι σε εγκάρσια τομή. Αν υπάρχει παρουσία όγκου μέχρι ή κοντά στο χειρουργικό όριο, θα επιβεβαιωθεί καθώς θα εξετάζονται οι βαθύτερες τομές. Εάν, δηλαδή, υπάρχει παρουσία όγκου στις επιφανειακές τομές «Α» αυτή θα είναι περισσότερο εμφανής στις βαθύτερες τομές «Β». Αντίθετα αν υπάρχει όγκος στις τομές «Β» και ή ακόμη και στις τομές «Γ» αλλά δεν υφίσταται όγκος στις τομές «Α» (με δεδομένο ότι οι τομές «Α» είναι καλής ποιότητας), τότε το τελικό χειρουργικό όριο θεωρείται ότι είναι ελεύθερο όγκου. Αυτό ισχύει για τα περισσότερα βασικοκυτταρικά καρκινώματα ενώ για επιθετικούς ή υποτροπιάζοντες όγκους, (ιδιαίτερα για ακανθοκυτταρικά καρκινώματα) ή εάν υπάρχει αμφιβολία σχετικά με την ποιότητα των εξεταζόμενων τομών, αρκετοί χειρουργοί Mohs αφαιρούν ένα επιπλέον στρώμα ιστού. Αυτό το επιπλέον στρώμα ή το τελευταίο στρώμα το οποίο αφαιρέθηκε κατά την τυπική διαδικασία, αποστέλλεται για την προετοιμασία μόνιμων τομών παραφίνης ώστε να επιβεβαιωθεί περαιτέρω η πλήρης αφαίρεση του καρκινώματος.

Ο υπολειπόμενος όγκος ο οποίος θα βρεθεί κατά τη μικροσκοπική εξέταση σημειώνεται στο Mohs χάρτη συνήθως με κόκκινο χρώμα. Με αυτό τον τρόπο, όταν πιστοποιηθεί ιστολογικά η παρουσία υπολειπόμενου όγκου το σύστημα των ειδικών βαφών, των νυγμών και της χαρτογράφησης καταδεικνύει την εντόπισή του στη χειρουργική βλάβη. Αυτό επιτρέπει στο χειρουργό Mohs να επιστρέψει στην ακριβή θέση του όγκου για περαιτέρω χειρουργική εκτομή.

Η ιστολογική εικόνα η οποία παρατηρείται στις τομές του κρυοστάτη συνήθως δεν είναι τόσο καλής ποιότητας όσο εκείνη των τομών παραφίνης. Εγκάρσιες τομές των θηλών του χορίου ή των εξαρτημάτων του δέρματος μπορεί να προσομοιάζουν με τον κακοήγη ιστό. Με την εμπειρία, πάντως, ο καρκινοματώδης ιστός αναγνωρίζεται τις περισσότερες φορές εύκολα. Κάποιες φορές μία έντονη φλεγμονώδης διήθηση μπορεί να συγκαλύψει μεμονωμένα κύτταρα ή μικρές ομάδες καρκινικών κυττάρων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ανοσοϊστοχημεία έχει αναφερθεί ότι ανιχνεύει κακοήγη κύτταρα τα οποία δεν ήταν εμφανή στις συνήθεις χρώσεις. Οι τεχνικές της ανοσοϊστοχημείας έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία στα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα, στα βασικοκυτταρικά καρκινώματα, στη νόσο του Paget, στην κακοήγη φακή, στο λεμφοεπιθηλιωματώδες καρκίνωμα του δέρματος και στο επηρμένο δερματοϊνοσάρκωμα. Εναλλακτικά, ο παραδοσιακός τρόπος ο οποίος εφαρμόζεται στη MMX για την αναγνώριση περιοχών πυκνής φλεγμονής από παρουσία καρκινώματος είναι με βαθύτερες τομές ή με μόνιμες τομές παραφίνης οι οποίες προσφέρουν καλύτερη ανάλυση και σωστότερη εκτίμηση του ιστού.

Είναι επίσης σημαντικό ο Mohs χειρουργός να γνωρίζει ότι τα ιστολογικά δείγματα σε κάποιο βαθμό συρρικνώνονται κατά την επεξεργασία στον κρυοστάτη. Το τελικό δείγμα το οποίο εξετάζεται μικροσκοπικά μπορεί να εμφανίζεται μικρότερο από τον ιστό ο οποίος αφαιρέθηκε χειρουργικά αλλά παρόλα αυτά αντιπροσωπεύει το σύνολο των πλάγιων και εν τω βάθει χειρουργικών ορίων.

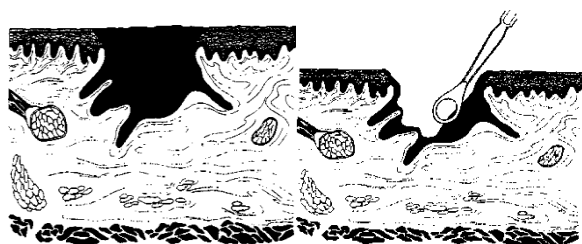
8. Μετά τη μικροσκοπική εξέταση των δειγμάτων και εφόσον διαπιστωθεί η παρουσία υπολειπόμενου όγκου ο ασθενής οδηγείται πίσω στο χειρουργείο και του χορηγείται, εάν χρειάζεται, επιπλέον τοπική αναισθησία. Οι περιοχές της χειρουργικής βλάβης στις οποίες αναγνωρίστηκε η παρουσία όγκου εκτέμνονται με τρόπο παρόμοιο της χειρουργικής εκτομής του πρώτου σταδίου. Η σημαντική διαφορά είναι ότι δεν αφαιρείται ολόκληρο το στρώμα του ιστού εάν ο όγκος περιορίζεται σε μία περιοχή της βλάβης αλλά αφαιρείται μόνο η συγκεκριμένη περιοχή. Ολόκληρος ο κύκλος διαδικασίας της MMX επαναλαμβάνεται μέχρι να βρεθεί ελεύθερο όγκου το σύνολο των χειρουργικών ορίων.

Με αυτό τον τρόπο ο φυσιολογικός ιστός διατηρείται καθώς ο όγκος σταδιακά αφαιρείται. Ο λεπτομερής χάρτης του κάθε σταδίου της MMX με ακρίβεια καταγράφει τη χειρουργική επέμβαση και διατηρείται ως τμήμα του αρχείου του ασθενούς.



Εικόνα 1: Υποτροπιάζον βασικοκυτταρικό καρκίνωμα αριστερής παρειάς.

Η διακεκομμένη γραμμή αντιπροσωπεύει την περιοχή η οποία απεικονίζεται σε εγκάρσια τομή στην Εικ. 2.



Εικόνα 2

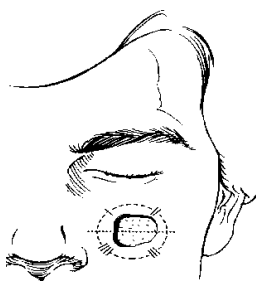
Εικόνα 3

Εικόνα 2: Σχηματική απεικόνιση του όγκου.

Ο καρκινικός ιστός απεικονίζεται ως έντονα μαύρη περιοχή με μικροσκοπικές προεκτάσεις μακριά από την κύρια μάζα του όγκου.

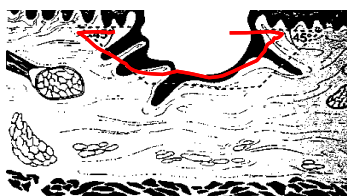
Εικόνα 3: Απόξεση της βλάβης.

Προηγείται της εκτομής για την απομάκρυνση της κλινικά εμφανούς μάζας του όγκου. Με την απόξεση ο Mohs χειρουργός οδηγείται στο σωστότερο προγραμματισμό της εκτομής του πρώτου σταδίου.



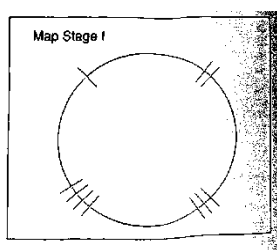
Εικόνα 4: Χειρουργική εκτομή πρώτου σταδίου.

Η εκτομή του πρώτου σταδίου, (διακεκομμένος κύκλος), περιλαμβάνει τη δημιουργία νυγμών για την ακριβή χαρτογράφηση του όγκου. Η εγκάρσια διακεκομμένη γραμμή δείχνει την εντόπιση της εικόνας 3.



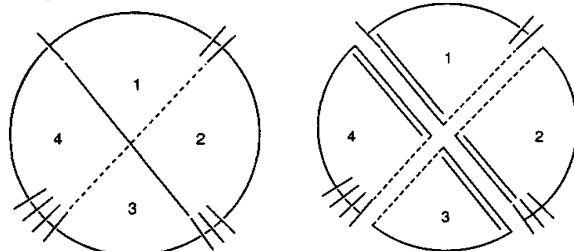
Εικόνα 5: Σχηματικό διάγραμμα πρώτου δείγματος της χειρουργικής εκτομής.

Παρόλο που το επιφανειακό όριο εμφανίζεται ως επαρκές, στο εν τω βάθει όριο παρατηρούμε τέσσερις μη παρακείμενες περιοχές υπολειπόμενου όγκου.

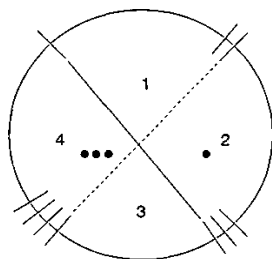


Εικόνα 6: Χαρτογράφημα πρώτου σταδίου της MMX

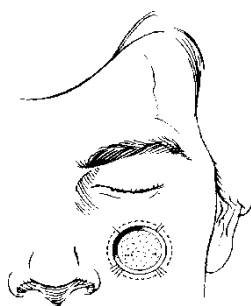
Το χαρτογράφημα αντιστοιχεί στο περίγραμμα της χειρουργικής βλάβης μετά την εκτομή του δείγματος.

Map Stage I**Εικόνες 7&8: Χαρτογράφημα χειρουργικής εκτομής του πρώτου σταδίου της MMX.**

Ο ιστός έχει διαχωριστεί σε τέσσερα δείγματα με δύο χειρουργικά όρια το καθένα, στα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί κόκκινη και μπλε βαφή ιστού αντίστοιχα. Ο Mohs χάρτης περιλαμβάνει επίσης τα ίδια χρώματα σε αντιστοιχία.

**Εικόνα 9: Χαρτογράφημα με σημείωση του υπολειπόμενου όγκου.**

Οι περιοχές στις οποίες αναγνωρίστηκε μικροσκοπικά η παρουσία υπολειπόμενου όγκου έχουν σημειωθεί στο χάρτη του Α' Σταδίου με μαύρες τελείες.

**Εικόνα 10: Χειρουργική αφαίρεση υπολειπόμενου όγκου.**

Σχηματική απεικόνιση της περιοχής της χειρουργικής βλάβης στην οποία εντοπίζεται υπολειπόμενος όγκος (μαύρη γραμμή). Η πλήρης αφαίρεση (διακεκομμένος κύκλος) δεν είναι απαραίτητη επειδή η MMX κατέδειξε την ακριβή εντόπιση του όγκου.

4. Σύγκριση της τεχνικής της MMX με την παραδοσιακή ιστολογική τεχνική.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία τα νεοπλάσματα τα οποία έχουν ένδειξη για αντιμετώπιση με τη MMX είναι:

- 1) όγκοι οι οποίοι αναπτύσσονται κατά συνέχεια ιστού,
- 2) όγκοι οι οποίοι παραμένουν εντοπισμένοι στην αρχική τους εστία για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς να δημιουργούν μεταστάσεις και
- 3) όγκοι οι οποίοι αποτελούνται από καρκινικά κύτταρα τα οποία εύκολα ταυτοποιούνται με τις χρώσεις H&E ή μπλε της τολουιδίνης.

Στην δερματολογική πράξη, όγκοι με αυτά τα χαρακτηριστικά είναι τα βασικοκυτταρικά (BKK) και ακανθοκυτταρικά καρκινώματα (AKK), η κακοήθης φακή και κάποιοι σπάνιοι όγκοι όπως το επηρμένο δερματοϊνοσάρκωμα, το μικροκυστικό καρκίνωμα των εξαρτημάτων και άλλα⁴¹.

Τα υψηλά ποσοστά ίασης, ιδιαίτερα όταν αντιμετωπίζονται υποτροπιάζοντες όγκοι και η διατήρηση του μεγαλύτερου δυνατού ποσοστού φυσιολογικού ιστού, είναι αποτελέσματα της ακρίβειας του ελέγχου των χειρουργικών ορίων και είναι μοναδικά για τη MMX. Η επιτυχία της MMX εξαρτάται από την ανάπτυξη του όγκου κατά συνέχεια ιστού ώστε να είναι δυνατή η αφαίρεση όλων των μεμονωμένων προεκτάσεων του νεοπλάσματος. Αυτό το δεδομένο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν πρόκειται να αντιμετωπιστεί όγκος ο οποίος αναπτύσσεται με ενδιάμεσες φυσιολογικές περιοχές ή με δορυφόρες βλάβες ή είναι πολυεστιακός. Αυτό δεν σημαίνει ότι η MMX έχει απόλυτη αντένδειξη στην αντιμετώπιση αυτών των νεοπλασμάτων –άλλωστε η MMX εμφανίζει υψηλά ποσοστά επιτυχίας στα υποτροπιάζοντα καρκινώματα τα οποία μπορούν να αναπτυχθούν ως πολυεστιακοί όγκοι^{25,52-53}.

Ανάπτυξη κατά συνέχεια ιστού σημαίνει ότι τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται σχεδόν όπως οι κρίκοι σε μία αλυσίδα. Η MMX μπορεί να ξεκινήσει σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος της αλυσίδας και να αναγνωρίσει τον καρκινικό ιστό ανά κύτταρο ακολουθώντας το νεόπλασμα ώστε να αφαιρεθεί στο σύνολο του εφόσον δεν υπάρχει διακοπή της αλυσίδας. Εάν όμως, για παράδειγμα, έχει προηγηθεί χειρουργική επέμβαση μπορεί να υπάρξει μία διακοπή της αλυσίδας από την ανάπτυξη ουλώδους ιστού η οποία δημιουργεί δύο μη συνεχόμενες εστίες υποτροπιάζοντος BKK. Σε αυτή την περίπτωση, εάν μόνο μία εστία του όγκου ο οποίος έχει υποτροπιάσει είναι κλινικά εμφανής η MMX μπορεί να αναγνωρίσει και να αφαιρέσει μόνο αυτή. Ο ουλώδης συνδετικός ιστός αναγνωρίζεται μικροσκοπικά ως μη καρκινική περιοχή. Η MMX σταματά σε εκείνο το σημείο και δε θα προχωρήσει στην αφαίρεση της δεύτερης νεοπλασματικής εστίας ακόμη και αν αυτή βρίσκεται σε συνέχεια

ιστού με τον ουλώδη ιστό. Παρόμοια προβλήματα δημιουργούνται επίσης σε καρκινώματα όπως το μορφεϊκό ή σκληρωτικό BCC όπου η ανάπτυξη του νεοπλάσματος επίσης δε γίνεται κατά συνέχεια ιστού^{14,52-53}.

Όταν αφαιρείται χειρουργικά ένας όγκος οι παραδοσιακές μέθοδοι οι οποίες χρησιμοποιούνται για την παθολογοανατομική εξέταση του δείγματος (μέθοδος ‘φρατζόλας’) δεν μπορούν να εκτιμήσουν το 100% των χειρουργικών ορίων όπως η MMX. Οι κάθετες τομές που εξετάζονται στο δείγμα λαμβάνονται σε τυχαία διαστήματα. Με αυτό τον τρόπο οι μεγαλύτερες περιοχές των χειρουργικών ορίων δεν εξετάζονται και έτσι μπορεί να διαφύγει της ιστολογικής εξέτασης πιθανός υπολειπόμενος όγκος. Το αποτέλεσμα είναι ότι μπορεί να εμφανιστεί τοπική υποτροπή του νεοπλάσματος ενώ έχει προηγηθεί παθολογοανατομική έκθεση η οποία βεβαιώνει πλήρη αφαίρεση⁵⁴⁻⁵⁶.

Στη MMX εξετάζεται ιστολογικά το 100% των χειρουργικών ορίων με συνέπεια τα ποσοστά ίασης με τη MMX να βελτιώνονται σε σύγκριση με άλλες τεχνικές αντιμετώπισης των νεοπλασμάτων. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται απόπειρες τροποποίησης της παθολογοανατομικής εξέτασης στην MMX οι οποίες αποδείχθηκαν περισσότερο περίπλοκες, χρονοβόρες και δεν κατάφεραν να γίνουν ευρέως αποδεκτές. Η MMX παραμένει η θεραπεία εκλογής για περιστατικά τα οποία χρήζουν εξέτασης των χειρουργικών ορίων εκτομής με ακρίβεια^{23,53-58}.

5. Τροποποιήσεις της τεχνικής του νωπού ιστού

Οι περισσότερες παραλλαγές της παθολογοανατομικής εξέτασης όπως αυτή εφαρμόζεται στη MMX, αφορούν είτε την εξέταση τομών μετά τη μονιμοποίηση του δείγματος (αντί των τομών στον κρυοστάτη) ή την εφαρμογή τεχνικών με ειδικές βαφές σε τομές νωπού ή μονιμοποιημένου ιστού.

Για κάποιους όγκους του δέρματος η παθολογοανατομική εξέταση είναι περισσότερο αξιόπιστη όταν γίνεται σε δείγμα ιστού μονιμοποιημένο σε παραφίνη. Σε αυτή την παραλλαγή της MMX το δείγμα αφαιρείται χειρουργικά και κωδικοποιείται όπως στην κλασσική MMX. Κατόπιν μονιμοποιείται σε φορμαλίνη και τοποθετείται σε κύβο παραφίνης. Οι τομές στο δείγμα λαμβάνονται με τον ίδιο τρόπο όπως στην κλασσική MMX, δηλαδή κατά τον οριζόντιο άξονα. Αυτή η παραλλαγή της MMX είναι χρήσιμη στην κακοήγη φακή και σε κάποιους σχετικά σπάνιους δερματικούς όγκους όπως το επηρμένο δερματοϊνοσάρκωμα, το μικροκυστικό καρκίνωμα των εξαρτημάτων, το καρκίνωμα των σμηγματογόνων αδένων, το καρκίνωμα των κυττάρων Merkel, κ.α.^{41,59}

Η επιλογή της εφαρμογής της μονιμοποίησης ιστού δε σημαίνει απαραίτητα ότι σε τομές στον κρυοστάτη δεν είναι δυνατή η αναγνώριση των συγκεκριμένων καρκινικών κυττάρων. Έχει αναφερθεί ότι τόσο το επηρμένο δερματοϊνοσάρκωμα όσο και το μικροκυστικό καρκίνωμα των εξαρτημάτων εμφανίζουν πολύ χαμηλά ποσοστά υποτροπής όταν αντιμετωπίζονται με τη MMX με τομές στον κρυοστάτη σε σύγκριση με την κλασσική ευρεία χειρουργική εκτομή. Το βασικό πλεονέκτημα της μονιμοποίησης του δείγματος (σε σύγκριση με τις τομές στον κρυοστάτη) είναι ότι μπορούν να εφαρμοστούν περισσότερα μονοκλωνικά αντισώματα και ειδικές βαφές με αποτέλεσμα την καλύτερη αναγνώριση των καρκινικών κυττάρων. Το μειονέκτημα είναι ότι αν ο χρόνος μονιμοποίησης στη φορμαλίνη υπερβεί τις 48 ώρες δημιουργούνται κυτταρικά ‘πλασματικά ευρήματα’ (artifacts) τα οποία δυσχεραίνουν την ερμηνεία των παθολογοανατομικών αποτελεσμάτων^{41,55}.

Στην τροποποίηση της τεχνικής του νωπού ιστού, κατά την επεξεργασία ιστού μονιμοποιημένου με φορμόλη σε μπλοκ παραφίνης, οι τομές στο δείγμα λαμβάνονται οριζόντια και διατηρείται ο προσανατολισμός με τον ίδιο ακριβώς τρόπο που περιγράψαμε προηγουμένως στην τεχνική του νωπού ιστού. Αυτός ο τρόπος επεξεργασίας είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός όταν ο όγκος ανιχνεύεται καλύτερα σε μονιμοποιημένες τομές – όπως για παράδειγμα στο επηρμένο δερματοϊνοσάρκωμα και στην κακοήγη φακή. Όσον αφορά τους αμελανωτικούς κακοήθεις όγκους του δέρματος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη η διατήρηση

μονιμοποιημένων τομών ως εφεδρεία (backup) μετά την εκρίζωση με την τεχνική του νωπού ιστού. Αυτό θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ακανθοκυτταρικά καρκινώματα ειδικά όταν πρόκειται για υποτροπιάζων ΑΚΚ ή όταν παρατηρείται περινευρική εξάπλωση⁶⁰⁻⁶³.

Ομοίως, η ανοσοϊστοχημεία ή άλλες ειδικές τεχνικές χρώσεων μπορούν να εφαρμοστούν σε τομές νωπού και μονιμοποιημένου ιστού και να βοηθήσουν στην ανίχνευση συγκεκριμένων ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων, κακοήθους φακής, επηρμένου δερματοϊνοσαρκώματος και εξωμαζικής νόσου του Παζέ⁶⁴⁻⁶⁸.

Η χειρουργική αφαίρεση με ελλειψοειδείς τομές είναι μία συχνή θεραπευτική αντιμετώπιση για τα δερματικά νεοπλάσματα αλλά η συνήθης παθολογοανατομική εξέταση έχει ως αποτέλεσμα τον ανεπαρκή ιστολογικό έλεγχο των χειρουργικών ορίων. Ο πλήρης παθολογοανατομικός έλεγχος των χειρουργικών ορίων σε ελλειψοειδείς τομές έχει δοκιμαστεί σε 100 διαδοχικούς αμελανωτικούς καρκίνους του δέρματος στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου. Η ελλειψοειδής εκτομή σε συνδυασμό με την τεχνική του πλήρους ιστολογικού ελέγχου των χειρουργικών ορίων προσφέρει μία απλή και αποτελεσματική μέθοδο για την χειρουργική αντιμετώπιση των καρκίνων του δέρματος και αποτελεί μία εναλλακτική τροποποίηση της MMX για επιλεγμένους όγκους⁶⁹.

6. Άλλες τεχνικές εκτίμησης των περιφερικών ορίων χειρουργικής εκτομής

Η μικροσκοπική εξέταση των περιφερικών ορίων της χειρουργικής εκτομής δεν είναι μία καινούρια έννοια. Οι δύο παραδοσιακές τεχνικές που εφαρμόζονται συνήθως βασίζονται σε τυχαία δειγματοληψία και είναι η μέθοδος των τομών ‘δίκην φρατζόλας ψωμιού’ και ‘των τεσσάρων τεταρτημορίων’ ("sliced bread loaf" and "four-quadrant"). Άλλες μέθοδοι οι οποίες έχουν δοκιμαστεί σε αντιστοιχία με τη MMX είναι η περιφερική κατά συνέχεια ιστού και η μετεγχειρητική εκτίμηση των χειρουργικών ορίων. Γενικά, σε σύγκριση με την MMX, αυτές οι τεχνικές απαιτούν περισσότερο χρόνο επεξεργασίας στο εργαστήριο, στερούνται της χρήσης σχηματικού χάρτη για τον προσανατολισμό των δειγμάτων και συχνά αποτυγχάνουν να εξετάσουν πλήρως το σύνολο του ιστού ο οποίος έχει αφαιρεθεί χειρουργικά. Επίσης, αυτές οι μέθοδοι συνήθως απαιτούν την απασχόληση περισσότερων από έναν ιατρών. Ο διαχωρισμός της ευθύνης της χειρουργικής εκτομής και της μικροσκοπικής εξέτασης σε περισσότερους από έναν ιατρούς συνδέεται με την πιθανότητα δυσχέρειας στην επικοινωνία η οποία μπορεί να διακινδυνεύσει το ποσοστό ίασης και να αυξήσει το κόστος θεραπείας^{41,51}.

Τεχνική των τομών ‘δίκην φρατζόλας ψωμιού’

Στην τεχνική αυτή, είτε

1. λαμβάνονται πολλαπλές τομές ‘κατά βήματα’ (‘stepped’) ή κάθε λίγα χιλιοστά μέσα στο μπλοκ παραφίνης ή
2. λαμβάνονται αντιπροσωπευτικές τομές από το κέντρο και τα δύο άκρα του δείγματος οι οποίες εξετάζονται μικροσκοπικά.

Με αυτό τον τρόπο εξέτασης πρακτικά διαφεύγουν περιοχές οι οποίες δυνητικά μπορεί να περιέχουν υπολειπόμενο όγκο.

Τεχνική των τεσσάρων – τεταρτημορίων

Στην τεχνική των τεσσάρων – τεταρτημορίων, λαμβάνονται δείγματα ιστού απλά από τις θέσεις 3, 6, 9 και 12 κατά την φορά των δεικτών ωρολογίου και εξετάζονται ιστολογικά. Δεν εφαρμόζεται, επομένως, μικροσκοπική εξέταση στη βάση του δείγματος και στο περιφερικό όριο το οποίο αντιπροσωπεύει τις υπόλοιπες θέσεις των δεικτών ωρολογίου: (1, 2, 4, 5, 7, 8, 10 και 11)^{41,51}.

Περιφερική χειρουργική αφαίρεση κατά συνέχεια ιστού – Peripheral in-continuity excision (PITE)

Κατά την τεχνική αυτή ο χειρουργός αφαιρεί τους καρκινικούς ιστούς οι οποίοι υποβάλλονται σε εξέταση με την τεχνική του νωπού ιστού από άλλον ιατρό. Επίσης, αφαιρεί κάθετες βαθιές τομές μέχρι το υποδόριο λίπος από τα περιφερικά χειρουργικά όρια και επιπλέον λαμβάνει δείγμα από τη βάση της βλάβης για να εξεταστεί το εν τω βάθει χειρουργικό όριο. Η τελική διαμόρφωση της χειρουργικής βλάβης προσομοιάζει με ένα κεντρικό νόμισμα το οποίο περιβάλλεται από δακτυλιοειδή περιφέρεια.

Αυτή η διαδικασία, όπως η MMX, επιτυγχάνει τη διατήρηση μέγιστου ορίου υγιούς ιστού και συγχρόνως την πλήρη αφαίρεση του όγκου.

Τα βασικά μειονεκτήματα αυτής της τεχνικής είναι:

- 1) Λύση της συνέχειας ιστού στο περιφερικό όριο. Ειδικότερα, στο σημείο όπου το περιφερικό ενώνεται με το εν τω βάθει όριο μπορεί να διαφύγει της διάγνωσης υπολειπόμενος όγκος και
- 2) Η ερμηνεία των μικροσκοπικών ευρημάτων γίνεται από άλλον ιατρό με αποτέλεσμα το διαχωρισμό ευθύνης για την αφαίρεση του όγκου^{41,57,70}.

Μετεγχειρητική εκτίμηση των χειρουργικών ορίων – Postoperative margin assessment (POMA)

Η μετεγχειρητική εκτίμηση των χειρουργικών ορίων περιλαμβάνει τη λήψη δειγμάτων από το περιφερικό όριο εκτομής. Η επαρκής εκτίμηση των ορίων του όγκου επομένως εξαρτάται από την επιμέλεια την οποία θα επιδείξει ο χειρουργός για την ανίχνευση των καρκινικών εστιών. Η τεχνική αυτή συχνότερα περιορίζεται σε τυχαίες βιοψίες και μικροσκοπική εκτίμηση από διαφορετικούς ιατρούς και δεν μπορεί να εξασφαλίσει την πλήρη αφαίρεση του όγκου⁴¹.

7. Ενδείξεις της MMX

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, προκύπτουν πολυάριθμες αναφορές για τις εφαρμογές της MMX σε καρκινώματα του δέρματος και των βλεννογόνων. Ωστόσο παρά την πληθώρα μελετών δεν υπάρχουν αξιόπιστες τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες και για αυτό το λόγο είναι δυσχερής η θέσπιση τεκμηριωμένων κριτηρίων (evidence-based) για την εφαρμογή της.

Στην παρούσα μελέτη, παρουσιάζονται οι ενδείξεις που αναφέρονται στην πλειοψηφία των αναφορών της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Από την ανακάλυψή της πριν από περισσότερα από 40 χρόνια, η MMX εφαρμόστηκε για την αντιμετώπιση ενός ευρέος φάσματος νεοπλασμάτων του δέρματος. Καθώς αυξανόταν η εμπειρία στην εφαρμογή της έγιναν περισσότερο σαφείς οι ενδείξεις και οι περιορισμοί της τεχνικής. Επιπλέον, έγινε σαφές ότι συγκεκριμένες περιπτώσεις δερματικών όγκων χρήζουν διεπιστημονικής αντιμετώπισης κατά την οποία συνδυάζονται οι ικανότητες του χειρουργού Mohs με τις ικανότητες ιατρών άλλων ειδικοτήτων⁷¹.

Η χειρουργική Mohs αναφέρεται ως τόσο αποτελεσματική για την αντιμετώπιση των καρκίνων του δέρματος προσφέροντας το χαμηλότερο ποσοστό υποτροπής ώστε συχνά ο χειρουργός Mohs δυσκολεύεται να μην την εφαρμόσει και σε απλά περιστατικά. Αντίθετα, ο ιατρός ο οποίος δεν ασχολείται με τη MMX δυσκολεύεται να επιλέξει ποιοι όγκοι χρήζουν αντιμετώπισης με τη τεχνική Mohs. Αρκετοί ειδικοί έχουν αποπειραθεί να καθιερώσουν χρήσιμες οδηγίες οι οποίες θα τηρούν τις ισορροπίες ανάμεσα στη σωστή αντιμετώπιση των καρκινωμάτων, τις ανάγκες του ασθενούς, το στόχο του θεράποντος ιατρού και τον περιορισμό του κόστους θεραπείας. Ανάμεσα στις σημαντικές παραμέτρους οι οποίες καθορίζουν την επιλογή περιστατικών για αντιμετώπιση με MMX περιλαμβάνονται η ανατομική εντόπιση, το μέγεθος και ο ιστολογικός τύπος του όγκου, οι προηγούμενες θεραπείες και η κληρονομικότητα⁷²⁻⁷³.

Πολλές παράμετροι αξιολογούνται κατά την εκτίμηση ενός ασθενούς ο οποίος θα υποβληθεί στη MMX.

Ειδικότερα, τα κριτήρια που πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν είναι: η κλινική εικόνα, ο ιστολογικός τύπος, το μέγεθος του όγκου, ο βαθμός διήθησης, η ανατομική εντόπιση, η ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς και η υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία (Πίνακας 1)^{3,45,73-78}.

Πίνακας 1. Κριτήρια επιλογής για την εφαρμογή της MMX

1. Όγκοι οι οποίοι έχουν υποτροπιάσει μετά από οποιαδήποτε θεραπεία
2. Όγκοι οι οποίοι εντοπίζονται σε ανατομικές περιοχές οι οποίες συνδέονται με υψηλά ποσοστά υποτροπής (π.χ. ρινοπαρειακή αύλακα, πτερύγιο ωτός, έσω και έξω κανθός, περιωτιαία περιοχή)
3. Όγκοι οι οποίοι εντοπίζονται στις εμβρυϊκές γραμμές σύγκλεισης
4. Όγκοι οι οποίοι εντοπίζονται σε ανατομικές περιοχές στις οποίες είναι σημαντική η διατήρηση μεγίστου ορίου υγιούς ιστού και η επίτευξη υψηλού ποσοστού ίασης
5. Επιθετικοί όγκοι
6. Όγκοι μεγάλου μεγέθους
7. Όγκοι με ασαφή κλινικά όρια
8. Όγκοι στους οποίους δεν έχει γίνει πλήρης χειρουργική αφαίρεση
9. Όγκοι οι οποίοι αναπτύσσονται σε περιοχές προηγούμενης ακτινοθεραπείας
10. Όγκοι με περινευρική ανάπτυξη
11. Όγκοι οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για μεταστάσεις
12. Όγκοι σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς

1. Υποτροπιάζοντες όγκοι

Όγκοι οι οποίοι έχουν υποτροπιάσει μετά από οποιαδήποτε θεραπεία θα πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή εφαρμογή της MMX. Οι κακοήθεις όγκοι του δέρματος μπορούν να αναπτυχθούν κατά μήκος των γραμμών ελαττωμένης ιστικής αντίστασης. Στους υποτροπιάζοντες όγκους μπορεί να παρουσιαστούν παράξενα και μη αναμενόμενα μοντέλα ανάπτυξης. Η ίνωση η οποία παρατηρείται μετά από προηγούμενη χειρουργική αφαίρεση ή ακτινοθεραπεία μπορεί να αλλοιώσει το μοντέλο συμμετρικής ανάπτυξης και να αναπτυχθούν ασύμμετρες προσεκβολές ή φωλέες με καρκινικά κύτταρα μέσα στον ουλώδη ιστό^{3,76,79-82}.

Σε προηγούμενη χειρουργική αφαίρεση η κινητοποίηση των χειρουργικών ορίων για την αποκατάσταση της χειρουργικής βλάβης δημιουργεί εγκάρσιες γραμμές ελαττωμένης ιστικής αντίστασης για την ανάπτυξη του όγκου. Όταν η αποκατάσταση της χειρουργικής βλάβης έχει γίνει με δερματικό μόσχευμα ή με κρημνό δημιουργούνται πολλαπλές τέτοιες γραμμές οι οποίες ευνοούν την ανάπτυξη ασύμμετρων προσεκβολών του όγκου. Όγκοι οι οποίοι υποτροπιάζουν όταν η προηγούμενη αποκατάσταση έχει γίνει με πολύπλοκους κρημνούς μπορεί να αποδειχθούν ιδιαίτερα δύσκολοι στην εκρίζωσή τους^{76,83}.

Η χειρουργική Mohs επιτυγχάνει την τρισδιάστατη χαρτογράφηση του υποτροπιάζοντος όγκου. Όσο ο όγκος αναπτύσσεται κατά συνέχεια ιστού, οι κακοήθεις προσεκβολές του ανιχνεύονται με το μικροσκοπικό έλεγχο στις οριζόντιες τομές μέχρι την πλήρη αφαίρεσή του^{1,76}.

2. Όγκοι οι οποίοι εντοπίζονται σε ανατομικές περιοχές οι οποίες συνδέονται με υψηλά ποσοστά υποτροπής

Όγκοι οι οποίοι εντοπίζονται σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές εμφανίζουν συχνότερα υποκλινικές προεκτάσεις και γι' αυτό το λόγο συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής. Στις περιοχές με υποκείμενο χόνδρο όπως το περύγιο του ωτός, τα περύγια και η κορυφή της ρινός, ο όγκος μπορεί να διεισδύσει στο περιχόνδριο και κατόπιν να αναπτυχθεί εγκάρσια κατά μήκος των γραμμών ελαττωμένης ιστικής αντίστασης με αποτέλεσμα να προσβάλλει σημαντικά μεγαλύτερη περιοχή από αυτή που παρατηρείται κλινικά. Σε αυτήν την περίπτωση η οποία ονομάζεται φαινόμενο της 'κορυφής του παγόβουνου' ο όγκος είναι πολύ μεγαλύτερος από τα εμφανή κλινικά του όρια. Όταν η θεραπευτική αντιμετώπιση γίνεται με τη MMX η τελική χειρουργική βλάβη μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτερη από το αναμενόμενο^{3,71,84}.

Ομοίως, στις περιοχές με υποκείμενο οστό όπως στην περιοχή του τριχωτού της κεφαλής, στην κροταφική περιοχή, στη μετωπιαία περιοχή, στο ζυγωματικό, στον έξω ακουστικό πόρο και στη ράχη της ρινός, ο όγκος μπορεί να διεισδύσει στο περίοστεο και κατόπιν να αναπτυχθεί εγκάρσια σε περιοχή σημαντικά μεγαλύτερη από τα αρχικά κλινικά του όρια⁸⁶⁻⁸⁹. Στην περιοχή του τριχωτού της κεφαλής τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα δημιουργούν εν τω βάθει φωλέες κυττάρων στους τριχικούς θυλάκους με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη η απομάκρυνσή τους με την τεχνική της απόξεσης – ηλεκτροκαυτηριασμού. Λόγω της αυξημένης αγγείωσης στο τριχωτό της κεφαλής είναι επίσης δύσκολο να επιτευχθεί επαρκής ψύξη κατά την κρυοθεραπεία ώστε να γίνει αξιόπιστη καταστροφή του όγκου⁷¹.

Στα περύγια της ρινός τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα μπορεί επιπλέον να δημιουργήσουν φωλέες καρκινικών κυττάρων στις τριχοσμηγματογόνους μονάδες και με αυτό τον τρόπο να διαφεύγουν της θεραπείας με απόξεση – ηλεκτροκαυτηριασμό⁷¹.

Η περιοφθαλμική περιοχή είναι περιοχή στην οποία οι όγκοι υποτροπιάζουν συχνά για αρκετούς λόγους:

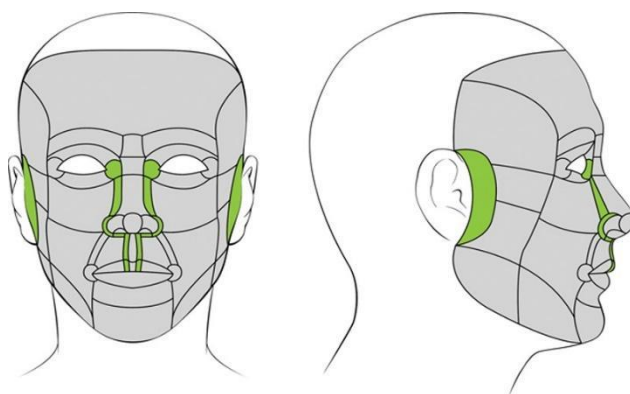
- 1) Ο έσω κανθός είναι μία από τις εμβρυϊκές γραμμές σύγκλισης και θεωρείται οδός ελαττωμένης ιστικής αντίστασης στην οποία ο όγκος μπορεί να επεκταθεί υποκλινικά, εν τω βάθει στο περίοστεο κατά μήκος του έσω τοιχώματος του οφθαλμικού κόγχου,
- 2) Στην περιοχή των βλεφάρων η υποκλινική επέκταση του όγκου μπορεί να γίνει κατά μήκος του πετάλου του ταρσού, και

3) Υπάρχει η τάση να γίνεται πολύ συντηρητική αφαίρεση του όγκου γιατί τα βλέφαρα έχουν σημαντικό λειτουργικό και κοσμητικό ρόλο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή θεραπευτική αντιμετώπιση του όγκου με καταστροφικά επακόλουθα μερικές φορές. Η Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs με την υπεροχή της μικροσκοπικής εξέτασης και τη δυνατότητα να διατηρεί το μέγιστο όριο υγιούς ιστού προσφέρει σε ασθενείς με όγκους στην περιοφθαλμική περιοχή την μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχούς θεραπείας καθώς και καλό κοσμητικό και λειτουργικό αποτέλεσμα^{71,85,88}.

3. Όγκοι οι οποίοι εντοπίζονται στις εμβρυϊκές γραμμές σύγκλισης

Οι εμβρυϊκές γραμμές σύγκλισης είναι οι θεωρητικές γραμμές οι οποίες δημιουργούνται από την σύντηξη των επιθηλιακών επιφανειών κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η ύπαρξη τους δεν έχει αποδειχθεί με ιστολογικά ευρήματα αλλά στη θεωρία πρόκειται για νοητές γραμμές οι οποίες διατρέχουν κατά μήκος της προωτιαίας περιοχής, της οπισθοωτιαίας αύλακας, στη ρινοπαραρρινική αύλακα, στον έσω κανθό και στο φίλτρο^{1,22}. (Εικόνα 11).

Οι εμβρυϊκές γραμμές σύγκλεισης είναι περιοχές οι οποίες παρουσιάζουν ελαττωμένη ιστική αντίσταση με αποτέλεσμα εκτεταμένη διείσδυση και εξάπλωση του όγκου. Σε αυτές τις περιοχές, επομένως, οι όγκοι εμφανίζουν εκτεταμένη υποκλινική επέκταση με αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά υποτροπής όταν εφαρμόζονται οι κλασσικές θεραπευτικές μέθοδοι. Η MMX επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά ίασης αλλά η τελική χειρουργική βλάβη συχνά είναι πολύ μεγαλύτερη από την αναμενόμενη με βάση την αρχική κλινική εικόνα^{71,85}.



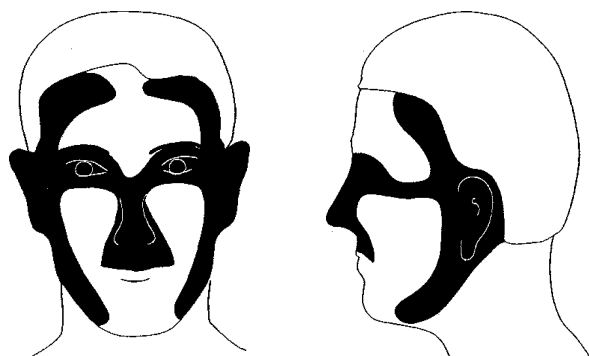
Εικόνα 11. ‘Εμβρυϊκές γραμμές σύγκλισης’

Σχεδιάγραμμα του προσώπου. Ανατομικές μονάδες και εμβρυϊκές γραμμές σύγκλεισης οι οποίες επισημαίνονται με πράσινο χρώμα: έσω κανθός, παραρινικά, ρινικές πτυχές, φίλτρο, άνω χείλος και προωτιαία.

4. Όγκοι οι οποίοι εντοπίζονται σε ανατομικές περιοχές στις οποίες είναι σημαντική η διατήρηση μεγίστου ορίου υγιούς ιστού.

Ανατομικές περιοχές στις οποίες είναι σημαντική η διατήρηση μεγίστου ορίου υγιούς ιστού όπως η περιοχή των ώτων και των χειλέων είναι επίσης περιοχές στις οποίες είναι αυξημένος ο κίνδυνος μεταστάσεων για κάποιους όγκους.

Η ‘περιοχή – Η’ του προσώπου (βλ. Εικόνα 12) περιλαμβάνει ζωτικής κοσμητικής και λειτουργικής σημασίας ανατομικές περιοχές όπως τα πτερύγια της ρινός, το ρινικό διάφραγμα, τον έσω και έξω κανθό, την προ- και οπισθοωτιαία περιοχή, το φίλτρο και το βλεννογονοδερματικό όριο των χειλέων. Άλλες περιοχές στις οποίες είναι πολύ σημαντική η διατήρηση μεγίστου ορίου υγιούς ιστού είναι τα δάκτυλα και η πρωκτογεννητική περιοχή^{3,71,83,85}.



Εικόνα 12: Η ‘περιοχή-Η’ του προσώπου

Ειδικότερα, στην περιοχή των βλεφάρων, υποτροπιάζοντα ή με ασαφή κλινικά όρια βασικοκυτταρικά καρκινώματα έχουν ένδειξη για αντιμετώπιση με MMX. Σε αυτούς τους όγκους είναι δύσκολο να ανιχνευθούν οι υποκλινικές προεκτάσεις τους ακόμα και αν πρόκειται για λιγότερο επιθετικά καρκινώματα όπως τα επιφανειακά επεκτεινόμενα ή τα οζώδη/μικροοζώδη BKK⁹¹.

5. Επιθετικοί όγκοι

Ένδειξη για αντιμετώπιση με MMX έχουν συγκεκριμένοι ιστολογικοί τύποι όγκων οι οποίοι συμπεριφέρονται επιθετικά ή εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για υποτροπή όπως ορισμένοι υποτύποι των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων: σκληροδερμοειδικά, μικροοζώδη, μετατυπικά. Επίσης κάποιοι σπάνιοι όγκοι όπως το μικροκυστικό καρκίνωμα των εξαρτημάτων, το αδενοκυστικό καρκίνωμα, το επηρμένο δερματοϊνοσάρκωμα και το άτυπο ινοζάνθωμα τα οποία είναι γνωστό ότι εμφανίζουν επιθετική συμπεριφορά τοπικά και

υψηλά ποσοστά υποτροπών. Τα αυξημένα ποσοστά υποτροπής αυτών των όγκων οφείλονται στην εκτεταμένη υποκλινική επέκταση η οποία δεν ανιχνεύεται επαρκώς με τη συνήθη παθολογοανατομική εξέταση^{1,71}.

Παρόλο που αποτελούν αντικρουόμενη έννοια, τα μετατυπικά βασικοκυτταρικά καρκινώματα φαίνεται ότι είναι μία ασυνήθης αλλά ξεχωριστή κατηγορία ΒΚΚ τα οποία συχνά είναι επιθετικά τοπικά και επιπλέον έχουν αυξημένη πιθανότητα μεταστάσεων σε σύγκριση με τους συνηθισμένους τύπους ΒΚΚ. Τα μετατυπικά βασικοκυτταρικά καρκινώματα συχνά παρουσιάζουν εκτεταμένη υποκλινική επέκταση και γι αυτό αντιμετωπίζονται καλύτερα με τη ΜΜΧ^{71,92-96}.

Τα μορφεϊκά ή σκληροδερμοειδικά βασικοκυτταρικά καρκινώματα είναι μία ξεχωριστή κλινική και παθολογοανατομική οντότητα. Κλινικά παρουσιάζονται ως λευκή διηθημένη πλάκα η οποία προσομοιάζει με ουλώδη ιστό. Μικροσκοπικά παρατηρείται ένα ινώδες στρώμα στο οποίο περιλαμβάνονται μικρές, συχνά ταινιοειδείς, φωλές καρκινικών κυττάρων. Αυτός ο υποτύπος βασικοκυτταρικού καρκινώματος συχνά παρουσιάζεται με εκτεταμένες υποκλινικές προεκτάσεις και οι μικροσκοπικές αυτές εστίες είναι πιθανό να διαφύγουν της εξέτασης με τη συνήθη παθολογοανατομική εξέταση στην χειρουργική αφαίρεση ρουτίνας^{18,97}.

Άλλος υποτύπος βασικοκυτταρικού καρκινώματος, ο οποίος παρουσιάζει αυξημένα ποσοστά υποτροπών είναι το επιφανειακό πολυκεντρικό ΒΚΚ. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτή η οντότητα αντιμετωπίζεται με επιτυχία με θεραπευτικές επιλογές οι οποίες προκαλούν καταστροφή των επιφανειακών ιστών όπως η 5-φθοριουρακίλη τοπικά, η κρυοθεραπεία και η απόξεση με ηλεκτροκαυτηριασμό. Σε κάποιες περιπτώσεις όμως, αυτοί οι όγκοι εμφανίζουν εκτεταμένη υποκλινική επέκταση και/η προσβολή των τριχικών θυλάκων και τότε η ΜΜΧ αποτελεί τη θεραπεία εκλογής γιατί προσφέρει πληρέστερη μικροσκοπική διάγνωση^{71,98}.

6. Όγκοι μεγάλου μεγέθους

Η ΜΜΧ πρέπει να αποτελεί θεραπεία εκλογής για ευμεγέθη καρκινώματα σε κάθε ανατομική περιοχή γιατί αυτή η κατηγορία νεοπλασμάτων υποτροπιάζει συχνότερα όταν αντιμετωπιστεί με τις συμβατικές θεραπευτικές μεθόδους. Το φαινόμενο αυτό εξηγείται γιατί οι ευμεγέθεις, επιθετικοί όγκοι έχουν την τάση να αναπτύσσουν σημαντικές υποκλινικές προεκτάσεις. Η μη αναμενόμενη υποκλινική επέκταση έχει παρατηρηθεί για βασικοκυτταρικά καρκινώματα με διάμετρο μεγαλύτερη από 2 εκατοστά^{18,71,99-101}.

7. Όγκοι με ασαφή κλινικά όρια

Καρκινώματα του δέρματος με ασαφή κλινικά όρια πρέπει να αντιμετωπίζονται με τη MMX. Οι όγκοι αυτοί συχνά εμφανίζουν υποκλινική επέκταση με ταινιοειδείς προσεκβολές καρκινικών κυττάρων οι οποίες προσβάλλουν τους ιστούς σε μεγαλύτερη έκταση από τα κλινικά όρια του νεοπλάσματος. Στη χειρουργική αφαίρεση ρουτίνας πρέπει να αφαιρεθεί μεγάλη περιοχή υγιούς ιστού για να αποφευχθεί η πιθανή υποτροπή. Επιπλέον, η συμβατική παθολογοανατομική εξέταση μπορεί να μην ανιχνεύσει μικρές φωλές καρκινικών κυττάρων οι οποίες εκτείνονται πέρα από το δείγμα το οποίο λαμβάνεται από το χειρουργικό όριο^{71,84}.

Σε σύγκριση με την χειρουργική αφαίρεση η MMX έχει το πλεονέκτημα ότι επιτυγχάνει αυξημένη πιθανότητα πλήρους αφαίρεσης με διατήρηση του μέγιστου ορίου υγιούς ιστού. Η πιθανότητα υποτροπής επομένως είναι περιορισμένη, η χειρουργική βλάβη είναι μικρότερη και έτσι επιτυγχάνεται καλή μετεγχειρητική πορεία και καλό κοσμητικό αποτέλεσμα¹.

8. Όγκοι στους οποίους δεν έχει γίνει πλήρης χειρουργική αφαίρεση

Άλλη ένδειξη για τη MMX αποτελεί η ατελής χειρουργική αφαίρεση. Όταν δηλαδή η ιστολογική εξέταση δείγματος από όγκο ο οποίος έχει αφαιρεθεί με κλασσική χειρουργική αφαίρεση δείχνει ότι το νεόπλασμα δεν έχει αφαιρεθεί πλήρως. Αν η χειρουργική αφαίρεση έγινε με επαρκώς ευρέα όρια υγιούς ιστού η προσβολή του χειρουργικού ορίου αποτελεί ένδειξη ότι το πραγματικό μέγεθος του όγκου είναι σημαντικά μεγαλύτερο από τα κλινικά του όρια. Επιπλέον, είναι πιθανό η αρχική απόπειρα αφαίρεσης να δημιουργήσει λύση της συνέχειας ιστού στο καρκίνωμα με αποτέλεσμα η μελλοντική αντιμετώπιση να είναι περισσότερο πολύπλοκη^{1,71}.

Παρόλο που μικροί ή ευμεγέθεις όγκοι οι οποίοι δεν έχουν αφαιρεθεί πλήρως μπορούν να αφαιρεθούν ξανά με απλή χειρουργική αφαίρεση, το δεδομένο ότι υπήρξε προσβολή του χειρουργικού ορίου είναι ένδειξη σημαντικής υποκλινικής διασποράς. Η υποκλινική επέκταση μπορεί να οφείλεται στον ιστολογικό τύπο ή στην ανατομική εντόπιση του όγκου και η MMX αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Εάν όμως η ατελής χειρουργική αφαίρεση φαίνεται ότι οφείλεται σε συντηρητική αντιμετώπιση από το χειρουργό και/ή σε κακή προεγχειρητική εκτίμηση του όγκου, τότε μπορεί ο όγκος να αφαιρεθεί ξανά με συμβατική χειρουργική αφαίρεση. Ειδικότερα όσον αφορά καρκίνους του δέρματος στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου οι οποίοι δεν έχουν αφαιρεθεί πλήρως, συστήνεται προεγχειρητική διαγνωστική βιοψία. Αν σε αυτή παρατηρηθεί υπολειπόμενος όγκος, ο ασθενής έχει ένδειξη για να υποβληθεί σε MMX¹⁰².

9. Όγκοι οι οποίοι αναπτύσσονται σε περιοχές προηγούμενης ακτινοθεραπείας

Τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα τα οποία αναπτύσσονται σε περιοχές στις οποίες έχει εφαρμοστεί προηγουμένως ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) εμφανίζουν διαφορετικό μοντέλο ανάπτυξης. Η ΑΚΘ έχει ως αποτέλεσμα το διαχωρισμό των υποκλινικών προεκτάσεων από τη κυρίως μάζα του όγκου και οι επακόλουθες υποτροπές εμφανίζονται ως ξεχωριστά ‘πρωτοπαθή’ ΒΚΚ. Η MMX αποτελεί τη θεραπεία εκλογής ανεξάρτητα από την παθογένεση του νεοπλάσματος παρόλο που συνδέεται με μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής σε αυτές τις περιπτώσεις λόγω της πολυεστιακότητας του όγκου. Η τελική χειρουργική βλάβη (ή βλάβες) απαιτεί συντηρητική αντιμετώπιση με επούλωση κατά β’ σκοπό ή μερικού πάχους δερματικό μόσχευμα. Η αποκατάσταση με τοπικούς κρημνούς περιλαμβάνει το κίνδυνο να συγκαλυφθεί ο όγκος και/ή να μεταφερθούν καρκινικά κύτταρα σε υγιή ιστό^{71,103}.

10. Όγκοι με περινευρική ανάπτυξη

Η περινευρική ανάπτυξη των όγκων είναι ασυνήθης και παρατηρείται συχνότερα στα ακανθοκυτταρικά αλλά και στα βασικοκυτταρικά καρκινώματα. Όταν εκδηλώνεται συνήθως υποδηλώνει εκτεταμένη υποκλινική επέκταση του όγκου, προσβολή ζωτικών νεύρων, υψηλό κίνδυνο υποτροπών και τοπικές μεταστάσεις. Επιπλέον, ο όγκος μπορεί μέσω της περινευρικής επέκτασης να διεισδύσει στα κρανιακά τρήματα και σε αυτή την περίπτωση αν είναι δυνατή τεχνικά η αφαίρεσή του απαιτείται διεπιστημονική αντιμετώπιση¹⁰⁴⁻¹⁰⁹.

Τα ευμεγέθη ακανθοκυτταρικά καρκινώματα εμφανίζουν ιδιαίτερη τάση για περινευρική επέκταση. Το 64% των SCC με διάμετρο μεγαλύτερη ή ίση με 2,5 εκατοστά παρουσιάζουν περινευρική εξάπλωση ενώ μόνο το 11% των SCC με διάμετρο μικρότερη από 2,5 εκατοστά εμφανίζουν το φαινόμενο αυτό. Με την κλασσική χειρουργική αφαίρεση τα SCC τα οποία εμφανίζουν περινευρική επέκταση έχουν στατιστικά σημαντικό αυξημένο ποσοστό υποτροπής σε σύγκριση με τα SCC τα οποία δεν εμφανίζουν περινευρική επέκταση. Η MMX είναι η μέθοδος η οποία επιτυγχάνει το χαμηλότερο ποσοστό τοπικής υποτροπής όταν εφαρμόζεται σε SCC με περινευρική επέκταση¹¹⁰⁻¹¹⁴.

Όταν αντιμετωπίζεται όγκος με περινευρική επέκταση η τεχνική Mohs πρέπει να τροποποιείται. Σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται:

- 1) η αφαίρεση επιπλέον ιστού από τη χειρουργική βλάβη μετά την ολοκλήρωση της MMX και/ή
- 2) η αφαίρεση μεγαλύτερων δειγμάτων κατά τη MMX.

Με αυτούς τους τρόπους αντισταθμίζεται η πιθανότητα το προσβεβλημένο νεύρο (ή νεύρα) να έχει διαφορετική πορεία στους ιστούς και αυξάνεται η πιθανότητα να ανιχνευθούν καρκινικές προεκτάσεις σε παράπλευρους κλάδους του κυρίως νεύρου¹⁰⁷.

Επιπλέον, επειδή τα χειρουργικά όρια των SCC με περινευρική εξάπλωση δεν είναι αξιόπιστα και η περινευρική υποτροπή του όγκου συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, συχνά συστήνεται συμπληρωματική ΑΚΘ μετά την αποκατάσταση της χειρουργικής βλάβης^{112-113,115-118}.

Ακόμη και όταν υπάρχει ανάγκη τροποποίησης της MMX και συμπληρωματικής ΑΚΘ, η MMX εξακολουθεί να αποτελεί την πιο αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης καρκινωμάτων με περινευρική επέκταση^{1,111-114}.

11. Όγκοι οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για μεταστάσεις

Ένδειξη για την εφαρμογή της MMX έχουν, επίσης, τα καρκινώματα τα οποία παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για μεταστάσεις.

Η πιθανότητα μετάστασης συνδέεται:

- 1) με τον ιστολογικό τύπο του όγκου (π.χ. σπάνια μη μελανωτικά καρκινώματα),
- 2) με την ανατομική εντόπιση του νεοπλάσματος (π.χ. στην περιοχή των χειλέων),
- 3) με το μέγεθος του όγκου (π.χ. σε ακανθοκυτταρικά καρκινώματα με διάμετρο μεγαλύτερη από 3 εκατοστά) και
- 4) σε μειωμένη ανοσολογική απάντηση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς^{25,39,119}.

8. Εφαρμογές της MMX

Η Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs έχει εφαρμοστεί για τη θεραπεία των βασικοκυτταρικών και ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων αλλά και για άλλους μη μελανωτικούς όγκους του δέρματος. Οι παράμετροι που θα πρέπει να αξιολογηθούν όταν επιλέγεται η θεραπεία για ένα καρκίνωμα του δέρματος περιλαμβάνουν την εντόπιση, το μέγεθος, το μοντέλο ανάπτυξης και τον κίνδυνο υποτροπής. Είναι σημαντικό να αξιολογηθεί το γεγονός ότι μερικές φορές η υψηλού κινδύνου συμπεριφορά του νεοπλάσματος είναι περισσότερο σημαντική από την ανάγκη για διατήρηση υγιούς ιστού. Οι παραλλαγές της MMX συνήθως εφαρμόζονται για να εξασφαλίσουν τη διαγνωστική ακρίβεια και την πλήρη αφαίρεση της βλάβης (π.χ. με ανοσοϊστοχημικές μελέτες και με τομές σε παραφίνη)¹².

Στον **Πίνακα 2** καταγράφονται οι όγκοι του δέρματος και των βλεννογόνων για τους οποίους έχει αναφερθεί ότι αντιμετωπίζονται επιτυχώς με τη MMX. Σε κάποιες περιπτώσεις υπάρχει μεγάλη εμπειρία με εξαιρετική στατιστική ανάλυση η οποία υποστηρίζει τα υψηλά ποσοστά ίασης τα οποία επιτυγχάνονται με τη MMX. Για άλλους όγκους η εμπειρία είναι περισσότερο περιορισμένη και σε ορισμένες περιπτώσεις περιορίζεται σε μικρό αριθμό ασθενών ή σε μεμονωμένες ανακοινώσεις περιστατικών. Παρόλα αυτά, καθώς στοιχεία εξακολουθούν να συγκεντρώνονται για λιγότερα συνηθισμένα είδη όγκων όπως το μικροκυστικό καρκίνωμα των εξαρτημάτων και το επηρμένο δερματοϊνοσάρκωμα, η MMX φαίνεται ότι επιτυγχάνει ποσοστά ίασης όμοια ή ανώτερα από αυτά που επιτυγχάνουν οι παραδοσιακές θεραπείες^{71,120-121}.

Σε μία γρήγορη επισκόπηση του **Πίνακα 2** παρατηρούμε ότι αρκετοί από τους όγκους αυτούς έχουν κοινά χαρακτηριστικά.

Ειδικότερα οι όγκοι αυτοί εμφανίζουν:

- 1) την τάση να παραμένουν εντοπισμένοι και να μεθίστανται αργά ή και καθόλου και
- 2) την τάση συνήθως να επεκτείνονται εκτεταμένα υποκλινικά η οποία έχει ως αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά υποτροπής όταν αυτοί οι όγκοι αντιμετωπίζονται με τις συνήθεις θεραπευτικές μεθόδους όπως η παραδοσιακή χειρουργική αφαίρεση, η κρυοθεραπεία, η απόξεση με ηλεκτροκαυτηριασμό και η ακτινοθεραπεία.

Η αποτελεσματικότητα της MMX βασίζεται στην ανάπτυξη του όγκου κατά συνέχεια ιστού επομένως η τεχνική αποτυγχάνει όταν οι όγκοι παρουσιάζουν τα φαινόμενα της

δορυφόρωσης και της πολυεστιακότητας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, όμως, αποτυγχάνει και η παραδοσιακή χειρουργική αφαίρεση, με επιπλέον απώλεια συχνά και περισσότερου υγιούς ιστού^{71,122}.

Το διηθητικό μελάνωμα και το καρκίνωμα των κυττάρων Μέρκελ συχνά παρουσιάζουν το φαινόμενο της δορυφόρωσης και επιπλέον εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για μεταστάσεις. Για αυτούς τους λόγους η MMX δε θεωρείται θεραπεία εκλογής για αυτά τα νεοπλάσματα. Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των όγκων συστήνεται η χειρουργική αφαίρεση ευρέων ορίων υγιούς ιστού ώστε να αυξάνεται η πιθανότητα να αφαιρεθούν παρακείμενες μεταστάσεις ή δορυφόρες εστίες καρκινικών κυττάρων και να αυξηθεί το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς. Αυτή η θεωρία, πάντως, δεν έχει πλήρως αποδειχθεί. Δεν έχει εδραιωθεί απόλυτα το εύρος του χειρουργικού ορίου εκτομής ώστε να περιλαμβάνονται οι περισσότερες δορυφόρες εστίες και είναι επιπλέον γνωστό ότι ασθενείς με καρκινώματα τα οποία εμφανίζουν το φαινόμενο της δορυφόρωσης είναι πιθανό να έχουν ήδη παρουσιάσει επιχώριες ή συστηματικές μεταστάσεις κατά τη χρονική στιγμή της χειρουργικής αφαίρεσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, επομένως, ακόμη και αν ο χειρουργός καταφέρει να αφαιρέσει τις δορυφόρες εστίες του καρκινώματος η συνολική πρόγνωση δύσκολα θα επηρεαστεί. Η MMX επιτυγχάνει ιδανικό παθολογοανατομικό έλεγχο για την αφαίρεση όγκων οι οποίοι αναπτύσσονται κατά συνέχεια ιστού και αυτή η συντηρητική προσέγγιση στη θεραπευτική αντιμετώπιση του μελανώματος παλαιότερα θεωρήθηκε ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε κάποιες περιπτώσεις. Στα πρόσφατα πρωτόκολλα αντιμετώπισης του μελανώματος, όμως, συστήνεται η ευρεία χειρουργική εκτομή και αν εφαρμοστεί η MMX σε μεμονωμένες περιπτώσεις θα πρέπει να τροποποιηθεί η μέθοδος δίνοντας μικρότερη έμφαση στη διατήρηση υγιούς ιστού και μεγαλύτερη προσοχή στην πλήρη αφαίρεση του όγκου¹²³⁻¹²⁹.

Πίνακας 2: Όγκοι οι οποίοι έχουν ένδειξη για αντιμετώπιση με τη MMX

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα	Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα	Κακήθης Σβάννωμα
Αγγειοενδοθηλίωμα	Ερυθροπλακία του Queyrat	Καρκίνωμα των Αποκρινών αδένων
Αγγειοσάρκωμα	Εξωμαζική νόσος του Paget	Καρκίνωμα των Σμηγματογόνων αδένων
Αδενικό καρκίνωμα	Επλημένο Δερματοϊνοσάρκωμα	Καρκίνωμα του Λάρυγγα
Άτυπο Ινοξάνθωμα	Κακήθης μελάνωμα (Κακήθης φακή)	Μικροκυστικό καρκίνωμα των Εξαρτημάτων
Αιμαγγειοενδοθηλίωμα	Καρκίνωμα των κυττάρων του Μέρκελ	Μποβеноειδής βλατίδωση
Αιμαγγειοσάρκωμα	Κακήθης Ινώδες Ιστιοκύττωμα	Νόσος του Bowen (SCC <i>in situ</i>)
Αδενοκαρκίνωμα των Εκκρινών αδένων	Κακήθης Κυλίνδρωμα	Λειομυοσάρκωμα
Αδενοκυστικό καρκίνωμα	Κυλίνδρωμα	Λεμφοεπιθηλιοματώδες καρκίνωμα του δέρματος
Ακροχορδονώδες καρκίνωμα	Οστεομυελίτιδα	Κερατοακάνθωμα

Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC- BKK)

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ο πιο συχνός καρκίνος του δέρματος στην καυκάσια φυλή και η συχνότητα του αυξάνεται συνεχώς. Τα νεοπλάσματα αυτά σπάνια δίνουν μεταστάσεις αλλά κάποια BKK ειδικά τα ευμεγέθη, παραμελημένα, υποτροπιάζοντα ή εκείνα τα οποία δεν έχουν αφαιρεθεί πλήρως προκαλούν σημαντική νοσηρότητα έως ακόμη και θνητότητα. Σημαντικοί παράγοντες για την επιλογή θεραπείας για τα BKK τα οποία κυρίως εντοπίζονται στην περιοχή του προσώπου είναι η πλήρης αφαίρεση του όγκου για την αποφυγή υποτροπής, η διατήρηση του μεγίστου ορίου υγιούς ιστού, το αισθητικό αποτέλεσμα και το κόστος της θεραπείας¹³⁰⁻¹³⁴.

Παλαιότερη μελέτη έδειξε ότι η χειρουργική αφαίρεση είναι προτιμότερη από την ακτινοθεραπεία και η πλειοψηφία των BKK παγκοσμίως αντιμετωπίζεται με χειρουργική αφαίρεση. Η Μικρογραφική χειρουργική κατά Mohs, όμως, επιτυγχάνει υψηλότερα ποσοστά ίασης σε σύγκριση με τις υπόλοιπες μεθόδους όπως η χειρουργική αφαίρεση, η ακτινοθεραπεία και η κρυοθεραπεία όπως φαίνεται σε μη-συγκριτικές μελέτες^{23,53,135-138}.

Τα βασικοκυτταρικά καρκινώματα αποτελούν την πλειοψηφία των όγκων οι οποίοι αντιμετωπίζονται με MMX. Για τα πρωτοπαθή BKK το τελικό ποσοστό ίασης στην πενταετία είναι μεγαλύτερο από 99% και το αντίστοιχο ποσοστό για τα υποτροπιάζοντα BCC είναι 96%. Οι υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές δεν επιτυγχάνουν τόσο υψηλά ποσοστά: 1) για τη χειρουργική αφαίρεση αναφέρεται ποσοστό ίασης στην πενταετία: 89,9% για τα πρωτοπαθή και 82,6% για τα υποτροπιάζοντα, 2) για την απόξεση και ηλεκτροκαυτηριασμό 92,3% και 60% και 3) για την ακτινοθεραπεία 91,3% και 90,2% αντίστοιχα^{24-25,119}.

Τα ποσοστά ίασης τα οποία επιτυγχάνονται με τη MMX ποικίλλουν ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο του BKK, το μέγεθος, την εντόπιση και το κατά πόσο ο όγκος είναι πρωτοπαθής ή υποτροπιάζων. Για BKK με διάμετρο μικρότερη από 3 εκατοστά το ποσοστό ίασης με τη MMX στην πενταετία είναι μεγαλύτερο από 99% ενώ για BCC με διάμετρο μεγαλύτερη από 3 εκατοστά το αντίστοιχο ποσοστό μειώνεται σε 93%. Τα BCC τα οποία εντοπίζονται στην περιστοματική και περιοφθαλμική περιοχή εμφανίζουν ποσοστά ίασης μεγαλύτερα από 98% τα οποία είναι μικρότερα από αυτά τα οποία επιτυγχάνονται με τη MMX σε άλλες εντοπίσεις αλλά είναι υψηλότερα από αυτά τα οποία επιτυγχάνονται με άλλες μεθόδους στις ίδιες ανατομικές περιοχές²⁴⁻²⁵.

Οι ιστολογικοί τύποι των BKK οι οποίοι εμφανίζουν επιθετική βιολογική συμπεριφορά αντιμετωπίζονται καλύτερα με τη MMX¹³⁹.

Τα σκληροδερμοειδικά ή μορφεϊκά BKK κλινικά συχνά προσομοιάζουν με ουλώδη ιστό. Ιστολογικά παρατηρούνται πολλαπλές επιμήκεις ταινίες καρκινικών κυττάρων οι οποίες περιβάλλονται από πυκνό ινώδες στρώμα. Οι όγκοι αυτοί εμφανίζουν συχνά εκτεταμένη υποκλινική επέκταση. Σε μελέτη με 51 μορφεϊκά BKK, ο μέσος όρος υποκλινικών προεκτάσεων βρέθηκε να είναι 7,2 χιλιοστά πέρα από τα κλινικά όρια των όγκων. Σε αυτές τις περιπτώσεις μετά από συμβατική χειρουργική αφαίρεση έχει βρεθεί ότι μικρές εστίες καρκινικών κυττάρων στα χειρουργικά όρια συχνά διαφεύγουν της διάγνωσης με την παθολογοανατομική εξέταση ρουτίνας⁷¹⁻⁹⁷.

Τα διηθητικά BKK επίσης παρουσιάζουν επιμήκεις ταινίες καρκινικών κυττάρων με πάχος μόλις λίγων κυττάρων αλλά χωρίς την παρουσία πυκνού ινώδους στρώματος. Αυτοί οι όγκοι αποτελούνται από πολλές ασύμμετρες φωλές κυττάρων με ακανθώδεις προσεκβολές. Κλινικά τα καρκινώματα αυτά είναι ασαφώς αφοριζόμενα, προσβάλλουν συχνά τους εν τω βάθει ιστούς και μπορεί να βρεθεί περινευρική διήθηση στην ιστολογική εξέταση. Σε μελέτη 47 ασθενών με 51 υποτροπιάζοντα BKK η αναδρομική εξέταση των ιστολογικών δειγμάτων

των αρχικών όγκων έδειξε ότι το 65% εμφάνιζε λίγα πασαλοειδή κύτταρα και διηθητική ή μικροοζώδη σύσταση. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε άλλες μελέτες και η MMX αποτελεί εξαιρετική θεραπευτική επιλογή για τα διηθητικά BKK^{39,139-141}.

Ο μικροοζώδης τύπος βασικοκυτταρικού καρκινώματος συχνά εμφανίζεται κλινικά ως ασαφώς αφοριζόμενη βλάβη με μορφή η οποία προσομοιάζει περισσότερο με πλάκα παρά με οζίδιο. Ιστολογικά, σε σύγκριση με το οζώδες BKK, το μικροοζώδες παρουσιάζει μικρότερο μέγεθος του πυρήνα του καρκινώματος αλλά περισσότερο διασκορπισμένο μοντέλο ανάπτυξης στην περιφέρεια. Μετά από απλή χειρουργική αφαίρεση παρατηρείται συχνότερα υπολειπόμενος όγκος στο χειρουργικό όριο, στα μικροοζώδη BKK (18,6%) σε σύγκριση με τα οζώδη BKK (6,4%). Σε αναδρομική μελέτη με 69 μικροοζώδη BKK και ομάδα ελέγχου με 69 οζώδη BKK αναφέρεται ότι η υποκλινική επέκταση του όγκου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα μικροοζώδη BKK¹⁴².

Τα μετατυπικά ή βασικοακανθοκυτταρικά BKK εμφανίζουν ιστολογικά χαρακτηριστικά βασικοκυτταρικών και ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων. Αυτός ο τύπος BKK παρουσιάζει σε αυξημένη συχνότητα επιθετική συμπεριφορά και υποτροπιάζει συχνότερα όταν εφαρμοστεί κάποια από τις συμβατικές θεραπείες. Όπως το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα έτσι και το μετατυπικό BCC μπορεί να δώσει μεταστάσεις σε ποσοστό το οποίο έχει υπολογιστεί περίπου στο 9,7%^{92,94,143-144}.

Το επιφανειακά επεκτεινόμενο BKK παρόλο που συνήθως δεν εμφανίζει επιθετική συμπεριφορά συχνά υποτροπιάζει μετά από απλή χειρουργική αφαίρεση. Ιστολογικά, σε αυτό τον τύπο, παρατηρούνται εστίες άτυπων βαθυχρωματικών κυττάρων σε οριζόντια διάταξη στο θηλώδες χόριο με ευρείας βάσης συνδέσεις προς την επιδερμίδα. Οι εστίες αυτές συχνά επεκτείνονται πέρα από το κλινικά εμφανές όριο του όγκου. Η συχνότητα υποτροπής για το επιφανειακά επεκτεινόμενο BKK έχει υπολογιστεί ότι είναι μεγαλύτερη από ό,τι για οποιοδήποτε άλλο ιστολογικό τύπο βασικοκυτταρικού καρκινώματος⁹⁸.

Το πολυεστιακό (field-fire) είναι τύπος βασικοκυτταρικού καρκινώματος το οποίο χαρακτηρίζεται από ασύνδετες εστίες καρκινικών κυττάρων. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα πολυεστιακής υποτροπής μετά από ατελή θεραπεία πρωτοπαθούς BKK ή να πρόκειται για πολλαπλούς πρωτοπαθείς όγκους οι οποίοι εκδηλώνονται σε περιοχή όπου έχει εφαρμοστεί ακτινοθεραπεία ή έχει εκτεθεί σε άλλο καρκινογόνο παράγοντα. Τα κλινικά όρια του όγκου είναι δύσκολο να προσδιοριστούν και η MMX επιτυγχάνει να ανιχνεύσει την πραγματική έκταση του όγκου^{3,71,145}.

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (SCC- AKK)

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ο δεύτερος σε συχνότητα όγκος στον οποίο εφαρμόζεται η MMX. Σε μελέτη της κλινικής Mayo η οποία περιλάμβανε 3.355 όγκους οι οποίοι είχαν αντιμετωπιστεί με MMX, το 21% των όγκων ήταν AKK. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ακανθοκυτταρικών συχνά είναι περισσότερο δύσκολη από την αντίστοιχη των βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων. Ο βασικότερος λόγος είναι ότι τα AKK εμφανίζουν συχνότερα τοπικές μεταστάσεις δημιουργώντας εστίες καρκινικών κυττάρων οι οποίες δεν έχουν συνοχή με την κυρίως μάζα του νεοπλάσματος. Οι τοπικές μεταστάσεις εκδηλώνονται συχνότερα όταν ο όγκος υποτροπιάζει μετά από ανεπιτυχή θεραπεία. Οι τοπικές και οι απομακρυσμένες μεταστάσεις μειώνουν την πιθανότητα πλήρους εκρίζωσης του όγκου ακόμα και με τη MMX, γιατί η τεχνική Mohs ανιχνεύει αποτελεσματικά νεοπλάσματα τα οποία αναπτύσσονται κατά συνέχεια ιστού. Σε μεγάλη μελέτη με ακανθοκυτταρικά καρκινώματα τα οποία αντιμετωπίστηκαν με MMX το ποσοστό ίασης στην πενταετία σε ασθενείς με μεταστάσεις ήταν 16% ενώ σε ασθενείς χωρίς μεταστάσεις ήταν 98%. Γενικά, το ποσοστό μετάστασης των πρωτοπαθών AKK του δέρματος έχει υπολογιστεί ότι είναι περίπου 2% έως 3%. Οι μεταστάσεις αυτές συνήθως προσβάλλουν τους επιχώριους λεμφαδένες και η αιματογενής διασπορά σε απομακρυσμένα όργανα αναφέρεται ότι φτάνει έως το 5% με 10%. Η συχνότητα των μεταστάσεων επηρεάζεται από την ανατομική εντόπιση του AKK, το βαθμό διαφοροποίησης ιστολογικά, το μέγεθος του όγκου και από υποκείμενες παθήσεις¹⁴⁶⁻¹⁵⁰.

Τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα τα οποία αναπτύσσονται σε δέρμα το οποίο παρουσιάζει φωτογήρανση σπανίως μεθίστανται. Το ποσοστό μετάστασης έχει υπολογιστεί ότι είναι περίπου 0,5% σε αυτούς τους ασθενείς. Τα δερματοβλεννογόνια AKK εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση για δημιουργία μεταστάσεων. Σε μελέτη με δερματοβλεννογόνια AKK το 11% των ασθενών παρουσίασε μεταστάσεις^{149,151}.

Ακανθοκυτταρικά καρκινώματα τα οποία αναπτύσσονται σε περιοχές με χρόνια φλεγμονή επίσης μεθίστανται με αυξημένη συχνότητα. Για τα πρωτοπαθή AKK τα οποία αναπτύσσονται σε περιοχή προηγούμενου εγκαύματος αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι το ποσοστό μετάστασης είναι 18% και για τα AKK τα οποία εμφανίζονται σε χρόνια οστεομυελίτιδα το αντίστοιχο ποσοστό μετάστασης είναι 31%. Τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα τα οποία εκδηλώνονται σε περιοχή προηγούμενης ακτινοθεραπείας το ποσοστό μετάστασης υπολογίζεται στο 20% και για AKK τα οποία αναπτύσσονται σε περιοχή προσβεβλημένη από δισκοειδή ερυθρηματώδη λύκο το αντίστοιχο ποσοστό μετάστασης είναι 30%¹⁴⁷.

Η περινευρική διήθηση παρατηρείται συχνότερα στα ακανθοκυτταρικά από ό,τι στα βασικοκυτταρικά καρκινώματα. Τα ΑΚΚ τα οποία παρουσιάζουν περινευρική διήθηση συχνά επεκτείνονται κατά εκατοστά μέσα στους ιστούς πέρα από την αρχική εστία της περινευρικής διείσδυσης του όγκου. Η περινευρική διήθηση παρατηρείται σε ποσοστό 36% των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων. Τα ευμεγέθη ΑΚΚ εμφανίζουν συχνότερα περινευρική διήθηση: οι όγκοι με διάμετρο μεγαλύτερη ή ίση με 2,5 εκατοστά αναφέρεται ότι εμφανίζουν περινευρική διήθηση σε ποσοστό 64% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για όγκους με διάμετρο μικρότερη από 2,5 εκατοστά είναι 11%¹. Τα μέσης και χαμηλής διαφοροποίησης ΑΚΚ επίσης εκδηλώνουν συχνότερα περινευρική διήθηση^{111,152-153}.

Η MMX επιτυγχάνει τα χαμηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής όταν εφαρμόζεται σε ΑΚΚ τα οποία έχουν εμφανίσει περινευρική διήθηση^{111,113,154}.

Τα ποσοστά ίασης τα οποία παρατηρούνται γενικότερα σε ΑΚΚ στα οποία εφαρμόζεται η MMX είναι εντυπωσιακά. Σε μελέτη 183 ασθενών με ΑΚΚ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε MMX, στο 97% των ασθενών καταγράφηκε ίαση. Το ποσοστό τοπικής υποτροπής ήταν 4% ενώ 7% των ασθενών ήδη είχαν ή εμφάνισαν μετά τη θεραπεία μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ανώτερα από εκείνα τα οποία καταγράφονται σε μελέτες ασθενών με δερματικά ΑΚΚ τα οποία αντιμετωπίστηκαν με άλλες χειρουργικές τεχνικές¹⁵⁵.

Ο ιστολογικός τύπος του ΑΚΚ επίσης επηρεάζει το ποσοστό ίασης. Τα τέσσερα στάδια των ΑΚΚ τα οποία έχουν καθοριστεί αρχικά από τον Broders το 1921 βασίζονται στο βαθμό κυτταρικής διαφοροποίησης. Το ποσοστό ίασης στην πενταετία για τα περισσότερα διαφοροποιημένα σταδίου 1 και σταδίου 2 ακανθοκυτταρικά καρκινώματα βρέθηκε 99% και 94% αντίστοιχα ενώ για τα λιγότερο διαφοροποιημένα σταδίου 3 και σταδίου 4 ήταν 74% και 45% αντίστοιχα. Τα μικρότερα ποσοστά ίασης τα οποία καταγράφηκαν για τα ευμεγέθη και χαμηλότερης διαφοροποίησης ΑΚΚ οφείλονται κυρίως στην παρουσία ή εμφάνιση μεταστάσεων και στην επέκταση σε ζωτικές δομές. Αξίζει να σημειωθεί, όμως, ότι αρκετά από τα ΑΚΚ τα οποία ιάθηκαν με τη MMX είχαν θεωρηθεί μη-ιάσιμα με άλλες μεθόδους^{25,156}.

Το Μυρμηκιώδες (Verrucous) καρκίνωμα είναι καλής διαφοροποίησης ΑΚΚ αλλά μπορεί να διεισδύσει εν τω βάθει στους ιστούς. Τα πιο συχνά καρκινώματα αυτού του τύπου εντοπίζονται στη στοματική κοιλότητα (oral florid papillomatosis), στα πόδια ως σπαραγγώδες επιθηλίωμα (epithelioma cuniculatum) και στο πέος ως γιγαντιαίο κονδύλωμα

του Buschke-Loewenstein. Ειδικότερα για τους όγκους του άκρου ποδός και του πέους η MMX με το πλεονέκτημα της διατήρησης υγιούς ιστού μπορεί να επιτύχει αφαίρεση του νεοπλάσματος και αποφυγή του ακρωτηριασμού¹⁵⁷⁻¹⁶¹.

Το ακανθοκυτταρικό ενδοεπιδερμικό καρκίνωμα του οφθαλμικού κόγχου χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη υποκλινική επέκταση ενώ δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά των πρωτοπαθών και δευτεροπαθών όγκων. Σε μελέτη με περιοφθαλμικά ακανθοκυτταρικά ενδοεπιδερμικά καρκινώματα στα οποία εφαρμόστηκε η MMX καταγράφηκε στην πενταετία ποσοστό υποτροπής 5% για τους πρωτοπαθείς και 12% για τους υποτροπιάζοντες όγκους. Τα ποσοστά αυτά είναι χαμηλότερα από τα αντίστοιχα τα οποία αναφέρονται σε άλλες μελέτες και δείχνουν τη σημασία της μικρογραφικής χειρουργικής για την αντιμετώπιση αυτών των καρκινωμάτων¹⁶².

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα *in situ*

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα *in situ* είναι όγκος ο οποίος μπορεί να παρουσιάσει αρκετές διαφορετικές κλινικές μορφές. Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα *in situ* του δέρματος ή νόσος Bowen, συνήθως εμφανίζεται ως αργά αναπτυσσόμενη ερυθριματώδης πλάκα με επιφανειακή απολέπιση και σαφώς αφοριζόμενα ακανόνιστα κλινικά όρια. Αναπτύσσεται συχνότερα στις φωτοεκτεθειμένες περιοχές του δέρματος. Στους βλεννογόνους, το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα *in situ* ή ερυθροπλακία του Queyrat, τυπικά εμφανίζεται ως έντονα ερυθρή, ‘βελούδινη’ πλάκα στο βλεννογόνο της βάλανου του πέους ή στην εσωτερική επιφάνεια της ακροποσθίας σχεδόν πάντα σε άνδρες στους οποίους δεν έχει γίνει περιτομή. Η Μποβеноειδής βλατίδωση (Bowenoid papulosis) παρουσιάζεται ως εξωφυτική θηλωματώδης βλάβη η οποία έχει τα ιστολογικά χαρακτηριστικά ακανθοκυτταρικού καρκινώματος *in situ*. Στους άνδρες, οι βλάβες εντοπίζονται στην ακροποσθία ή στη βάλανο ενώ στις γυναίκες προσβάλλονται η περιοχή του αιδοίου και του περινέου^{84,157-158,163-164}.

Η απλή χειρουργική αφαίρεση είναι συνήθως αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των περισσότερων ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων *in situ*. Άλλες θεραπευτικές μέθοδοι οι οποίες εφαρμόζονται περιλαμβάνουν την κρυοχειρουργική, την εφαρμογή 5-φθοριουρακίλης, την ακτινοθεραπεία, την χειρουργική με λέιζερ και το συνδυασμό δερμοαπόξεσης – ηλεκτροκαυτηριασμού. Όγκοι οι οποίοι είναι εκτεταμένοι ή έχουν ασαφώς αφοριζόμενα κλινικά όρια μπορεί να αναπτύξουν σημαντικές υποκλινικές προεκτάσεις. Η MMX έχει ένδειξη στην αντιμετώπιση τέτοιων βλαβών ιδιαίτερα όταν είναι

ζωτικής σημασίας η διατήρηση του μεγίστου δυνατού ορίου υγιούς ιστού όπως συμβαίνει στα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα *in situ* τα οποία εντοπίζονται στην περιοχή των γεννητικών οργάνων^{84,157,163,164}.

Κερατοακάνθωμα (ΚΑ)

Τα κερατοακανθώματα (ΚΑ) είναι όγκοι του δέρματος οι οποίοι παρουσιάζουν χαρακτηριστικά ταχεία ανάπτυξη και έχουν ιστολογικά ευρήματα παρόμοια με τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα. Τα κερατοακανθώματα, αντίθετα με τα υπόλοιπα καρκινώματα του δέρματος, μπορεί να παρουσιάσουν αυτόματη υποχώρηση σε διάστημα περίπου έξι μηνών αφήνοντας μία ατροφική ουλή. Κάποια κερατοακανθώματα, όμως μπορεί να παραμείνουν στο δέρμα για πολύ περισσότερο όπως για παράδειγμα τα πολλαπλά επίμονα ΚΑ τα οποία μπορεί να εμμένουν έως και για 35 έτη.

Συχνά δεν είναι εύκολη η ιστολογική διαφοροποίηση μεταξύ ακανθοκυτταρικού καρκινώματος και κερατοακανθώματος. Σε μία μελέτη με τριάντα εννέα (39) κερατοακανθώματα, τα έξι (6) παρουσίασαν περινευρική διήθηση και ένα (1) διήθηση των αγγείων. Και στις τριάντα εννέα περιπτώσεις, όμως, δεν παρουσιάστηκαν μεταστάσεις μετά από επαρκή χειρουργική αφαίρεση¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

Η MMX έχει ένδειξη για την αντιμετώπιση κερατοακανθωμάτων τα οποία είναι επιθετικά ή καταστρέφουν τοπικά ζωτικές ανατομικές μονάδες. Τα υποτροπιάζοντα κερατοακανθώματα είναι δυνητικά επικίνδυνα γιατί συχνά εμφανίζουν επιθετικό μοντέλο ανάπτυξης και έχουν την ικανότητα να δώσουν μεταστάσεις. Τα γιγαντιαία ΚΑ μπορεί να καταστρέψουν τοπικά τους ιστούς σε μεγάλο βαθμό. Μπορούν να αναπτυχθούν σε μέγεθος εκατοστών και σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί τοπικά να διηθήσουν εν τω βάθει τους ιστούς. Όταν εντοπίζονται στο πρόσωπο ή σε άλλες ζωτικής σημασίας ανατομικές περιοχές τα γιγαντιαία κερατοακανθώματα μπορεί να προκαλέσουν σημαντικές λειτουργικές βλάβες. Δυστυχώς, δεν είναι δυνατό με βάση την κλινική εικόνα ή τα ιστολογικά χαρακτηριστικά να προβλεφθεί κατά πόσο ένα ΚΑ μπορεί να εξελιχθεί σε γιγαντιαίο ΚΑ^{84,165,168-169}.

Το φυγόκεντρο κερατοακάνθωμα (ΚΑ centrifugum), είναι όγκος παρόμοιος με το γιγαντιαίο ΚΑ, ο οποίος αναπτύσσεται περιφερικά φτάνοντας έως και τα είκοσι εκατοστά σε διάμετρο ενώ παρουσιάζει κεντρική υποστροφή. Στην τυπική τους μορφή, οι βλάβες αυτές υποχωρούν σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, από έξι έως δώδεκα μήνες, ενώ κάποιες μπορεί να μην υποχωρήσουν χωρίς θεραπευτική παρέμβαση¹⁶⁵.

Η MMX έχει ένδειξη εφαρμογής σε κάποιες περιπτώσεις ΚΑ, ειδικά όταν αυτά εντοπίζονται σε ζωτικές ανατομικές περιοχές, λόγω της δυνητικά καταστροφικής φύσης, τη δυσκολία πρόβλεψης της αυτόματης υποστροφής και την δυσκολία διαχωρισμού με βάση την κλινική εικόνα από τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα¹⁶⁶⁻¹⁶⁹.

Μικροκυστικό καρκίνωμα των εξαρτημάτων (MAC- MKE)

Το Μικροκυστικό καρκίνωμα των εξαρτημάτων (MAC- MKE) είναι ένας σπάνιος επιθετικός όγκος των εξαρτημάτων ο οποίος διηθεί εν τω βάθει τους ιστούς. Η συχνότερη εκδήλωσή του είναι στο άνω χείλος, σε γυναίκες. Στη βιβλιογραφία έχει σπάνια αναφερθεί η μετάσταση του όγκου ενώ είναι συχνή η περινευρική διήθηση. Το Μικροκυστικό καρκίνωμα των εξαρτημάτων παρουσιάζει υψηλά ποσοστά υποτροπής μετά από συμβατική χειρουργική αφαίρεση. Το MKE εμφανίζει την τάση να διηθεί εν τω βάθει τους μαλακούς ιστούς και έχει ιδιαιτέρως την προδιάθεση για περινευρική διήθηση. Η MMX είναι ενδεικνυόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση για τα MKE γιατί είναι η τεχνική η οποία έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύσει με ακρίβεια τα όρια του όγκου σε καρκινώματα τα οποία αναπτύσσονται κατά συνέχεια ιστού^{39,83,84,170-172}.

Επηρμένο Δερματοϊνοσάρκωμα (DFSP- ΕΔΙΣ)

Το Επηρμένο Δερματοϊνοσάρκωμα είναι ένας ινοϊστιοκυτταρικός δερματικός όγκος ο οποίος αναπτύσσεται αργά και τυπικά εντοπίζεται στον κορμό και την εγγύς περιοχή των άκρων. Η συχνότητα μεταστάσεων είναι μικρή αφού ο όγκος μεθίσταται μόνο στο 3% των ασθενών αλλά τοπικά το ΕΔΙΣ συνήθως συμπεριφέρεται επιθετικά με εκτεταμένη διήθηση των ιστών. Οι απομακρυσμένες υποκλινικές προεκτάσεις του όγκου είναι συχνές και είναι δύσκολο να ανιχνευθούν στην ιστολογική εξέταση αφού η περιφέρεια του όγκου παρουσιάζει ιστολογική εικόνα παρόμοια με αυτή του φυσιολογικού συνδετικού ιστού^{84,158,173}.

Με τη συμβατική χειρουργική αφαίρεση, παρόλο που ιστολογικά θεωρούνται ελεύθερα όγκου τα χειρουργικά όρια εκτομής, η συχνότητα υποτροπής του επηρμένου δερματοϊνοσαρκώματος είναι περίπου 49%. Ακόμη και όταν αντιμετωπίζεται με ευρεία εκτομή εν τω βάθει και με 3 εκατοστά περιφερικό όριο η συχνότητα υποτροπής του ΕΔΙΣ αναφέρεται ότι είναι 11%. Υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία για αντιμετώπιση του όγκου αυτού με τη MMX οι οποίες αναφέρουν ποσοστό ίασης 100%^{60,39,146,174-177}.

Όταν εφαρμόζεται η MMX στο ΕΔΙΣ είναι απαραίτητη η σχετική εμπειρία του χειρουργού γιατί δύσκολα αναγνωρίζονται στην ιστολογική εξέταση οι προεκτάσεις του όγκου. Λόγω της δυσκολίας αυτής, έχει προταθεί για την καλύτερη απεικόνιση των ορίων του όγκου η

τροποποίηση της τεχνικής με τη μονιμοποίηση του ιστού σε παραφίνη ή με τη χρήση ανοσοϊστοχημείας. Πάντως, σε μία μελέτη με δώδεκα (12) ΕΔΙΣ τα οποία αντιμετωπίστηκαν με την κλασσική MMX δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές παρόλο που χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι οριζόντιες τομές στον κρυστάλλο με χρώση αιματοξυλίνης- εωσίνης^{60,83,174}.

Εξωμαζική νόσος του Paget - ENΠ (Extramammary Paget's disease- EMP)

Η ENΠ είναι καρκίνωμα των αποκρινών αδένων. Εμφανίζεται ως σαφώς αφοριζόμενες ερυθριματώδεις, εκζεματοειδείς πλάκες σε περιοχές στις οποίες εντοπίζονται φυσιολογικά οι αποκρινείς αδένες. Προσβάλλει συχνότερα την περιοχή του αιδοίου ενώ άλλες συχνές εντοπίσεις του ENΠ περιλαμβάνουν την περιπρωκτική περιοχή, την περιοχή των ανδρικών γεννητικών οργάνων και σπάνια τη μασχαλιαία περιοχή^{84,158,178}.

Το πρωτοπαθές ENΠ συνήθως αναπτύσσεται αργά και παραμένει εντοπισμένο για πολλά έτη αλλά στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με διήθηση των ιστών και μεταστάσεις. Γι' αυτό το λόγο η χειρουργική αφαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής. Όταν παρατηρείται εν τω βάθει διήθηση του χορίου συστήνεται επιπλέον η χειρουργική αφαίρεση των επιχώριων λεμφαδένων. Η ENΠ είναι συνήθως πρωτοπαθής όγκος αλλά σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστεί ως δευτεροπαθής εκδήλωση αδενοκαρκινώματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η πρωτοπαθής υποκρυπτόμενη κακοήθεια είναι η βασική νόσος και πρέπει να αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ENΠ η οποία συνδέεται με αδενοκαρκίνωμα έχει πτωχή πρόγνωση^{158,178}.

Η ENΠ συνήθως εξαπλώνεται πολύ ευρύτερα από τα εμφανή κλινικά όρια της βλάβης. Η συμβατική χειρουργική αφαίρεση σύμφωνα με τη βιβλιογραφία έχει ως αποτέλεσμα ποσοστά υποτροπής από 31% έως 61% ενώ στην αντιμετώπιση με MMX τα ποσοστά υποτροπής είναι από 23% έως 33%. Μία πιθανή εξήγηση για τα υψηλά ποσοστά υποτροπής με την MMX είναι ότι κάποιοι από αυτούς τους όγκους εμφανίζονται με πολλαπλές εστίες οι οποίες δεν αναπτύσσονται κατά συνέχεια ιστού. Αυτή η πολυεστιακή, μη συνεχόμενη ανάπτυξη μπορεί να εξηγήσει γιατί δεν επιτυγχάνεται πλήρης εξαίρεση του νεοπλάσματος παρόλο που τα χειρουργικά όρια εκτομής είναι ελεύθερα όγκου. Η MMX στην αντιμετώπιση της ENΠ προσφέρει το πλεονέκτημα της διατήρησης μεγίστου ορίου υγιούς ιστού. Η διατήρηση υγιούς ιστού είναι πολύ σημαντική επειδή η ENΠ συνήθως εντοπίζεται στην περιοχή των γεννητικών οργάνων^{39,84,178-183}.

Κακόηθες Μελάνωμα

Σχετικά με την αντιμετώπιση του κακόηθους μελανώματος με MMX οι απόψεις είναι αντικρουόμενες. Η MMX έχει εφαρμοστεί σε περιπτώσεις μελανώματος με εντυπωσιακά αποτελέσματα. Ο Mohs είχε δημοσιεύσει αποτελέσματα της εφαρμογής της MMX σε ασθενείς με μελάνωμα. Τα ποσοστά πενταετούς ίασης των περιπτώσεων μελανώματος που αντιμετωπίστηκαν με MMX παρουσιάστηκαν ως καλύτερα από αυτά που επιτυγχάνονται με τη συμβατική χειρουργική αφαίρεση: για μελανώματα σταδίου κατά Clark II ποσοστό ίασης στην πενταετία 100%, σταδίου III 92%, σταδίου IV 64% και σταδίου V 33%. Παρόλο που τα αποτελέσματα αυτά ήταν ενθαρρυντικά δεν έχουν επιβεβαιωθεί με προοπτικές, τυχαίες μελέτες οι οποίες να συγκρίνουν τη MMX με τη συμβατική χειρουργική αφαίρεση στο κακόηθες μελάνωμα^{61,66,184-187}.

Η συμβατική χειρουργική αφαίρεση παρουσιάζει παρόμοια ποσοστά ίασης με ευρεία χειρουργικά όρια εκτομής από 0,5 έως 3 cm ανάλογα με το πάχος του μελανώματος και την ανατομική εντόπιση. Με τη MMX μπορεί να ανιχνευτεί η εξάπλωση του όγκου πέρα από τα εμφανή κλινικά όρια. Με τη MMX, επομένως, μειώνονται τα όρια υγιούς ιστού τα οποία αφαιρούνται γύρω από τη βλάβη και αυτό είναι σημαντικό ειδικά όταν ο όγκος εντοπίζεται σε ζωτικής σημασίας ανατομικές μονάδες. Δεν πρέπει αν ξεχνάμε, όμως, ότι η MMX επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά ίασης σε νεοπλάσματα τα οποία αναπτύσσονται κατά συνέχεια ιστού. Όγκοι στους οποίους παρουσιάζονται μικρομεταστάσεις πέρα από το χειρουργικό όριο εκτομής δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με τη MMX όπως και με κάθε άλλη μέθοδο τοπικής χειρουργικής αφαίρεσης πρωτοπαθούς καρκινώματος^{123-124,184-187}.

Ο Mohs, όπως και άλλοι κυρίως σύγχρονοί του οι οποίοι εφάρμοσαν τη MMX στο μελάνωμα προτιμούσαν την τεχνική του μονιμοποιημένου αντί του νωπού ιστού. Ο κυριότερος λόγος ήταν η πιθανότητα διασποράς των κυττάρων του μελανώματος κατά την εκτομή διαμέσου καρκινικού ιστού στον οποίο δεν έχει γίνει μονιμοποίηση *in vivo*. Ο θεωρητικός αυτός κίνδυνος δεν έχει αποδειχθεί από στοιχεία της βιβλιογραφίας. Σε μελέτη με 193 ασθενείς στους οποίους αρχικά έγινε χειρουργική βιοψία και κατόπιν χειρουργική αφαίρεση και θεραπεία του μελανώματος δεν υπήρξε διαφορά στο χρόνο επιβίωσης σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους έγινε χειρουργική αφαίρεση εξ' αρχής. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από άλλους ερευνητές^{84,184-188}.

Υπάρχουν αρκετές αναφορές στη βιβλιογραφία για καλά αποτελέσματα με την εφαρμογή της MMX με την τεχνική του νωπού ιστού στο μελάνωμα. Ο Mohs υποστήριζε ότι η τεχνική

του νωπού ιστού μπορεί να εφαρμόζεται σε περιοφθαλμικά μελανώματα τα οποία εντοπίζονται κοντά στον οφθαλμό και για μικρής διαμέτρου και πάχους μελανώματα σε συνδυασμό με χειρουργική αφαίρεση με ευρεία όρια εκτομής¹⁸⁹⁻¹⁹³.

Στις τομές με κρυοστάτη τα μελανοκύτταρα μπορεί να συρρικνωθούν κι αυτό το φαινόμενο μπορεί να δημιουργήσει δυσχέρεια στην αναγνώρισή τους. Γι' αυτό το λόγο κάποιοι ερευνητές θεωρούν ότι οι τομές πρέπει να γίνονται σε ιστό μονιμοποιημένο σε παραφίνη ή ότι πρέπει να χρησιμοποιούνται ειδικές χρώσεις. Σε μία μελέτη, όμως, με 482 τομές στον κρυοστάτη τα χειρουργικά όρια του όγκου αναγνωρίστηκαν σωστά με 100% ακρίβεια. Σε άλλη μελέτη η οποία περιλάμβανε 221 δείγματα μελανώματος και κακοήθους φακής έγινε σύγκριση τομών στον κρυοστάτη με τομές σε παραφίνη από το ίδιο μπλόκ. Η αναγνώριση του μελανώματος στις τομές του κρυοστάτη ήταν σωστή με 100% ευαισθησία και 90% ειδικότητα. Σημαντικό ρόλο για την επιτυχία στην αντιμετώπιση του κακοήθους μελανώματος με τη MMX έχει η ικανότητα του παθολογοανατόμου και η εμπειρία του Mohs χειρουργού^{125-127,189,194-195}.

Άλλοι Όγκοι

Στον πίνακα 3 αναφέρονται κάποιοι σπάνιοι όγκοι οι οποίοι είναι δύσκολο να αφαιρεθούν πλήρως με τη συμβατική χειρουργική αφαίρεση και στους οποίους έχει εφαρμοστεί με επιτυχία η MMX¹⁹⁶⁻²¹².

Πίνακας 3: Σπάνιοι όγκοι οι οποίοι έχουν ένδειξη για θεραπευτική αντιμετώπιση με τη MMX

Αδενοκαρκίνωμα των Αποκρινών αδένων	Καρκίνωμα κυττάρων Μέρκελ
Δερματικό Αγγειοσάρκωμα	Βλεννώδες καρκίνωμα των εκκρινών αδένων
Δερματικό Λειομυοσάρκωμα	Οστεογενές Σάρκωμα
Σπιραδενοκαρκίνωμα των Εκκρινών αδένων	Ποροκαρκίνωμα
Προσομοιάζον με Λεμφοεπιθηλίωμα καρκίνωμα του δέρματος	Σμηγματογόνο καρκίνωμα των βλεφάρων
Κακόηθες Ινοϊστιοκύττωμα	Σμηγματογόνο καρκίνωμα του δέρματος (εξωοφθαλμική εντόπιση)
Κακόηθες Κυλίνδρωμα	Συριγγοειδές καρκίνωμα των Εκκρινών αδένων

Σε αυτούς τους σπάνιους όγκους (όπως το μικροκυστικό καρκίνωμα των εξαρτημάτων, το αδενοκυστικό καρκίνωμα, το άτυπο ινοζάνθωμα κ.α.) παρατηρείται τοπικά επιθετική συμπεριφορά με υψηλά ποσοστά υποτροπής μετά από συμβατική χειρουργική αφαίρεση. Τα υψηλά ποσοστά υποτροπής οφείλονται σε εκτεταμένη υποκλινική εξάπλωση αυτών των νεοπλασμάτων η οποία διαφεύγει της διάγνωσης με την παθολογοανατομική εξέταση ρουτίνας. Για να αντιμετωπιστεί σε αυτές τις περιπτώσεις η ανεπάρκεια της συμβατικής χειρουργικής αφαίρεσης και ιστολογικής εξέτασης, συστήνεται η χειρουργική αφαίρεση με ευρεία όρια εκτομής. Τα αυθαίρετα χειρουργικά όρια εκτομής, όμως, δεν αποτελούν εγγύηση για εκρίζωση αυτών των νεοπλασμάτων και έχουν ως αποτέλεσμα την αφαίρεση ευρέος ορίου υγιούς ιστού. Σε αυτές τις περιπτώσεις παρόλο που δεν υπάρχουν μελέτες με μεγάλους αριθμούς ασθενών για αυτούς τους σπάνιους όγκους η εφαρμογή της MMX φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα¹⁹⁶⁻²²².

9. Περιορισμοί της MMX

Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι η Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs εφαρμόζεται μόνο σε επιλεγμένα περιστατικά. Τα περισσότερα μη μελανωτικά καρκινώματα του δέρματος μπορούν να αντιμετωπιστούν με άλλες τεχνικές οι οποίες είναι εύκολα εφαρμόσιμες και με μικρότερο κόστος ενώ επιτυγχάνουν παρόμοια ποσοστά ίασης. Αυτό ισχύει κυρίως για τους περισσότερους όγκους οι οποίοι εντοπίζονται στον κορμό και τα άκρα καθώς και για μικρά, σαφώς οριοθετημένα νεοπλάσματα του προσώπου τα οποία δεν προσβάλλουν σημαντικές ανατομικές μονάδες. Η MMX θα πρέπει να επιλέγεται όταν ένα καρκίνωμα πληροί μία ή περισσότερες ενδείξεις οι οποίες αναφέρονται στον **Πίνακα 1** ως κριτήρια επιλογής για την εφαρμογή της ⁴⁵.

Απλοί, μικροί, σαφώς οριοθετημένοι, επιφανειακοί όγκοι του δέρματος οι οποίοι εντοπίζονται στη ράχη, στο στήθος και στα άκρα μπορούν να αντιμετωπιστούν με άλλες αποδεκτές θεραπευτικές τεχνικές. Επιπλέον, κάποια οζώδη βασικοκυτταρικά καρκινώματα και κερατοακανθώματα παρουσιάζουν χαρακτηριστική κλινική εικόνα και είναι αποδεκτή η απλή χειρουργική αφαίρεση εφ' όσον ο χειρουργός έχει την πεποίθηση ότι μπορεί να επιτευχθεί πλήρης ίαση. Ακόμη, ασθενείς με πολλαπλά BCC στον κορμό οι οποίοι είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν χηλοειδή μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, μπορεί να υποβληθούν σε λιγότερο επεμβατικές μεθόδους και να αποφευχθούν οι ουλές που συνδέονται με τη χειρουργική αφαίρεση²²³⁻²²⁴.

Από τις πιο σημαντικές αρχές στην αντιμετώπιση των καρκίνων του δέρματος είναι η μακροχρόνια παρακολούθηση του ασθενούς μετά τη θεραπεία ώστε να αναγνωριστούν και να αντιμετωπιστούν εγκαίρως νέες ή υποτροπιάζουσες βλάβες. Η MMX θα πρέπει να θεωρείται η θεραπεία εκλογής για όλους τους υποτροπιάζοντες όγκους στους οποίους έχουν αποτύχει άλλες τεχνικές. Η MMX είναι, όπως τονίζεται παραπάνω, η θεραπεία εκλογής για πρωτοπαθείς όγκους οι οποίοι εντοπίζονται στην περιοχή των βλεφάρων, της ρινός, περιστοματικά, περιωτιαία και σε άλλες περιοχές του προσώπου στις οποίες είναι ιδιαίτερα σημαντικές η διατήρηση της μορφολογίας και της λειτουργικότητας, η ελαχιστοποίηση των ουλών και η πλήρης αφαίρεση του όγκου^{19,45}.

Η MMX έχει τα πλεονεκτήματα του υψηλού ποσοστού ίασης και της διατήρησης των ιστών αλλά έχει και κάποια σχετικά μειονεκτήματα. Είναι επίπονη και απαιτεί την εξειδίκευση του χειρουργού και του νοσηλευτικού προσωπικού. Απαιτείται επίσης, η παρουσία παθολογοανατόμου με εμπειρία στη διατομή οριζόντιων τομών. Είναι χρονοβόρα διαδικασία και ο ασθενής πρέπει να είναι προετοιμασμένος για την αναμονή ανάμεσα στα στάδια της διαδικασίας^{73,79}.

Επιπλέον δυσκολίες μπορεί να παρουσιαστούν για τον παθολογοανατόμο. Η διατήρηση ολόκληρου του δείγματος κατά την προετοιμασία των οριζόντιων τομών ιδιαίτερα όταν πρόκειται για δείγματα με λιπώδη ιστό ή/και χόνδρο απαιτεί εμπειρία και τροποποίηση της συνήθους τεχνικής. Ο χειρουργός, επίσης, αντιμετωπίζει δυσκολίες στη διατήρηση του προσανατολισμού των δειγμάτων όταν πρόκειται για βαθιές τομές που περιλαμβάνουν μύες και οστά. Επίσης η μικροσκοπική εξέταση των τομών του κρυοστάτη είναι δυσκολότερη από αυτή των τομών παραφίνης. Η παρουσία φλεγμονώδους διήθησης στο δείγμα μπορεί να προσομοιάζει με καρκινικά κύτταρα ή να καλύπτει τα κύτταρα του όγκου. Οι χειρουργοί που ασχολούνται με τη MMX πρέπει να αναγνωρίζουν τα διαφορετικά μικροσκοπικά ευρήματα ώστε να είναι σε θέση να χαρτογραφούν με ακρίβεια τον όγκο. Τα λάθη στην τεχνική έχει βρεθεί ότι είναι η συχνότερη αιτία των τοπικών υποτροπών στη MMX.^{54-55,225}

Η MMX έχει σχεδιαστεί για να επιτυγχάνεται η ολική αφαίρεση του όγκου και όχι η διάγνωσή του. Στις περισσότερες περιπτώσεις η ακριβής διάγνωση γίνεται με διαγνωστική προεγχειρητική βιοψία. Η ιστολογική εικόνα από αυτή την βιοψία είναι η μόνη διάγνωση του όγκου, σε περίπτωση που το πρώτο στάδιο της MMX είναι ελεύθερο όγκου. Επιπλέον σε κάποια περιστατικά, μπορεί η ιστολογική εικόνα μίας μικρής διαγνωστικής βιοψίας να μην είναι ενδεικτική όλου του καρκινώματος όπως σε περιπτώσεις: καρκινώματος των σμηγματογόνων αδένων που συγγέεται με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, διηθητικό σε σύγκριση με *in situ* ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα σε σχέση με κερατοακάνθωμα. Έτσι, σε σπάνιες περιπτώσεις, απαιτείται επιπλέον εξέταση του ιστού με κάθετες τομές ώστε να υπάρχουν παθολογοανατομικές πληροφορίες οι οποίες θα επηρεάσουν την τελική θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς.^{71,226}

Το οικονομικό κόστος της MMX σε κάποιες περιπτώσεις δεν αποτελεί μειονέκτημα επειδή είναι λιγότερο δαπανηρή από εναλλακτικές θεραπείες όπως η ΑΚΘ και η χειρουργική αφαίρεση με τομές στον κρυοστάτη. Αν το ζητούμενο είναι τα χειρουργικά όρια ελεύθερα όγκου, τότε η MMX είναι συγκρίσιμη, όσον αφορά το κόστος, με κάποιες ΩΡΛ επεμβάσεις (TSE). Το κόστος φυσικά διαφοροποιείται όταν πρόκειται για καρκίνους στην περιοχή του προσώπου και του ωτός γιατί σε αυτές τις περιπτώσεις η αποκατάσταση της χειρουργικής βλάβης είναι περισσότερο δαπανηρή.^{79,227- 228}

Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει τους περιορισμούς της MMX.

Περιορισμοί και αίτια αποτυχίας της Μικρογραφικής Χειρουργικής κατά Mohs⁷¹

1. Μπορεί να απαιτηθεί συμπληρωματική θεραπεία για να διασφαλιστεί η ίαση
2. Σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό ίασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για μεταστατική νόσο
3. Σε πολύ εκτεταμένους όγκους ο ασθενής μπορεί να αρνηθεί την απαιτούμενη ακρωτηριαστική επέμβαση ή ο όγκος να χαρακτηριστεί ανεγχείρητος.
4. Εστίες καρκινικών κυττάρων οι οποίες δεν βρίσκονται κατά συνέχεια ιστού έχουν ως αποτέλεσμα την υποτροπή του όγκου
5. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να απαιτηθούν επιπλέον μόνιμες ιστολογικές τομές παραφίνης για να εξασφαλιστεί η διάγνωση
6. Μπορεί να υπάρχει δυσκολία στην ιστολογική διάκριση μεταξύ αντιδραστικών και καρκινικών ευρημάτων
7. Η παρουσία φλεγμονής στο ιστολογικό δείγμα μπορεί να συγκαλύψει την παρουσία όγκου
8. Ιστολογικά δείγματα τα οποία δεν είναι πλήρη ή είναι ανεπαρκή μπορεί να οδηγήσουν σε υποτροπή
9. Η πρόσβαση και ο σωστός προσανατολισμός των δειγμάτων τα οποία αφαιρούνται μπορεί να παρουσιάσει δυσκολίες όταν ο όγκος εντοπίζεται σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές.

10. Αποκατάσταση

Ένα από τα πλεονεκτήματα της MMX είναι ότι, με κάποιες εξαιρέσεις, η χειρουργική βλάβη αποκαθίσταται αμέσως μετά την επίτευξη χειρουργικών ορίων ελευθέρων όγκου.^{19,229-230}

Ιστορικά η αποκατάσταση στη MMX, στα πρώτα χρόνια της χημειο-χειρουργικής, γίνονταν με επούλωση κατά δεύτερο σκοπό. Στη σύγχρονη εποχή, η χειρουργική βλάβη αποκαθίσταται από τους χειρουργούς Mohs ή από συναδέλφους οι οποίοι αναλαμβάνουν μόνο την αποκατάσταση. Η επούλωση κατά δεύτερο σκοπό, εφαρμόζεται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις και απαιτεί εμπειρία κυρίως ως προς τις ανατομικές περιοχές στις οποίες μπορεί να δώσει αποδεκτό αισθητικό αποτέλεσμα.²³¹⁻²³⁶

Γενικότερα η αποκατάσταση της χειρουργικής βλάβης, ιδιαίτερα στην περιοχή του προσώπου και του λαιμού, απαιτεί καλή γνώση της ανατομίας και της κινητικότητας των ιστών. Ο στόχος του χειρουργού είναι να χρησιμοποιήσει με δημιουργικότητα τον ιστό ο οποίος βρίσκεται παρακείμενος της χειρουργικής βλάβης, ώστε μετά την αποκατάσταση να διατηρείται η λειτουργικότητα αλλά και το αισθητικό αποτέλεσμα στην περιοχή. Σε κάποιες περιπτώσεις, βοηθά ο διαχωρισμός της χειρουργικής βλάβης σε μικρότερες περιοχές. Σε αυτές τις περιοχές η αποκατάσταση γίνεται με παρόμοιας υφής ιστό και το αποτέλεσμα είναι αισθητικά ικανοποιητικό. Οι περιοχές του προσώπου αποκαθίστανται χωρίς να διαταράσσονται παρακείμενες ανατομικές μονάδες.^{235,237}

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για το ενδεχόμενο συγκάλυψης υπολειπόμενου όγκου στο βάθος πολύπλοκων αποκαταστάσεων. Η απαιτούμενη αναδιάταξη της αρχιτεκτονικής των ιστών, μπορεί να δημιουργήσει εκτεταμένες οδούς ελαττωμένης ιστικής αντίστασης οι οποίες θα επιτρέψουν την ανάπτυξη υποτροπιάζοντος όγκου. Σε περιπτώσεις που το υπερκείμενο δέρμα είναι ολικού πάχους, ο υποτροπιάζων όγκος δε θα γίνει αντιληπτός μέχρι να αναπτυχθεί σε βαθμό που θα διηθήσει την πέριξ περιοχή. Στις περιπτώσεις που υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποτροπής είναι προτιμότερο να γίνεται επούλωση κατά δεύτερο σκοπό ή να εφαρμόζεται μόσχευμα μερικού πάχους. Ένα θεωρητικό πλεονέκτημα της επούλωσης κατά δεύτερο σκοπό είναι ότι σε περίπτωση υποτροπής, ο όγκος γίνεται αντιληπτός νωρίτερα σε σύγκριση με άλλες μεθόδους αποκατάστασης. Ομοίως, τα μόσχευμα μερικού πάχους, συνήθως βοηθούν την πρόωγη αναγνώριση υποτροπής και σε αυτές τις περιπτώσεις, επιπλέον λειτουργούν ως 'παράθυρο' το οποίο προσφέρει άμεση οπτική επαφή με τον όγκο.^{1,229-231,238}

Τα πρώτα χρόνια εφαρμογής της MMX, η αποκατάσταση γινόταν σχεδόν αποκλειστικά κατά δεύτερο σκοπό, γιατί η χρήση της πάστας ψευδαργύρου κατέλειπε νεκρωτικό ιστό στον οποίο οι χειρουργικοί χειρισμοί ήταν δυσχερείς. Τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω της εφαρμογής αποκλειστικά της τεχνικής του νωπού ιστού, μόνο μικρό ποσοστό τραυμάτων, σε επιλεγμένα περιστατικά και σε συγκεκριμένες ανατομικές εντοπίσεις, επιλέγεται να επουλωθούν κατά δεύτερο σκοπό. Σε καρκινώματα με υψηλά ποσοστά υποτροπής, για να αυξηθεί η πιθανότητα επιτυχούς αποκατάστασης με μοσχεύματα ολικού πάχους, η αποκατάσταση καθυστερεί έως οι επανειλημμένες χειρουργικές αφαιρέσεις και η ιστολογική εξέταση να επιβεβαιώσουν τα ελεύθερα καρκίνου χειρουργικά όρια. Αν το καρκίνωμα δεν έχει υψηλά ποσοστά υποτροπής, ο χειρουργός μπορεί να επιλέξει από ένα εύρος απλών, ενδιάμεσων ή περίπλοκων μεθόδων αποκατάστασης όπως οι κρημνοί, τα μοσχεύματα, και η σύγκλειση κατά πρώτο σκοπό. Η MMX είναι η τεχνική αφαίρεσης καρκίνων του δέρματος η οποία αυξάνει την ασφάλεια αποκατάστασης με κρημνούς και μοσχεύματα, γιατί είναι η μόνη μέθοδος η οποία μειώνει κατά πολύ την πιθανότητά να παραμείνουν υπολειπόμενα καρκινικά κύτταρα και να συγκαλυφθούν κάτω από κλινικά υγιές δέρμα.^{1,229-231,238}

Στα περισσότερα περιστατικά, η MMX ξεκινά και ολοκληρώνεται το πρωί ή στο διάστημα μιας ημέρας και η αποκατάσταση γίνεται το απόγευμα ή την επόμενη μέρα. Από την πλευρά του ασθενούς, το ιδανικό είναι όλη η διαδικασία να ολοκληρώνεται σε μία ή το πολύ δύο ημέρες. Αυτό όμως δεν είναι πάντα εφικτό γιατί οι περισσότεροι από τους όγκους για τους οποίους έχει ένδειξη η MMX είναι απρόβλεπτοι, και η αποκατάσταση η οποία τελικά απαιτείται μπορεί να είναι περισσότερο εκτεταμένη ή ακόμα και να χρήζει χορήγησης γενικής αναισθησίας. Για αυτό το λόγο, σε εκτεταμένες βλάβες ως εναλλακτική της άμεσης αποκατάστασης, ο ασθενής παρακολουθείται στενά για μία έως δύο εβδομάδες με οδηγίες περιποίησης τραύματος, και η αποκατάσταση λαμβάνει χώρα σε δεύτερο, απομακρυσμένο χρόνο, όταν το τραύμα έχει αρχίσει να αναπτύσσει κοκκιωματώδη ιστό²³⁹⁻²⁴⁰.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη ακτινική βλάβη και ιστορικό πολλαπλών ακτινικών υπερκερατώσεων και καρκινωμάτων όταν σχεδιάζεται η αποκατάσταση της χειρουργικής βλάβης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μπορεί κλινικά υγιές δέρμα να εμπεριέχει υποκλινικό όγκο. Πρέπει λοιπόν, να γίνεται επιμελής έλεγχος και ιστολογική εξέταση ύποπτων βλαβών της δότριας περιοχής ώστε να μην μεταφερθεί όγκος στη χειρουργική βλάβη ή/και να μη συγκαλυφθεί τμήμα καρκινικού ιστού. Η αποκατάσταση και σε αυτούς τους 'υψηλού κινδύνου' ασθενείς καλύτερα να καθυστερήσει και να γίνει σε δεύτερο χρόνο²³⁸⁻²⁴¹.

11. Η διεπιστημονική προσέγγιση στην αντιμετώπιση των καρκίνων του δέρματος.

Ενδείξεις για διεπιστημονική προσέγγιση στους καρκίνους του δέρματος

1. Εκτεταμένες βλάβες
2. Εντόπιση σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές
3. Πιθανότητα περιοχικών μεταστάσεων
4. Πολύπλοκη αποκατάσταση της χειρουργικής βλάβης
5. Διατήρηση ζωτικής σημασίας ανατομικών δομών (πχ άμεση αποκατάσταση κλάδων του προσωπικού νεύρου ή της καρωτίδας).

Μετά την αφαίρεση του όγκου και την επίτευξη χειρουργικών ορίων ελεύθερων καρκινώματος, καταλείπεται μία χειρουργική βλάβη μεταβλητού μεγέθους. Συνήθως, ο MMX χειρουργός ολοκληρώνει την αποκατάσταση όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Ωστόσο, όταν η χειρουργική βλάβη είναι ιδιαίτερα μεγάλη, πολύπλοκη ή ακόμη περιλαμβάνει ζωτικές δομές, κρίνεται επωφελής η συνεργασία με έναν εξειδικευμένο χειρουργό αποκατάστασης, όπως πλαστικός χειρουργός, ωτορινολαρυγγολόγος ή οφθαλμίατρος. Το πρόσθετο όφελος της συνεργασίας αυτής είναι ότι ο MMX χειρουργός μπορεί να επικεντρωθεί αποκλειστικά στην επίτευξη χειρουργικών ορίων ελεύθερων όγκου χωρίς να προβληματίζεται για την αποκατάσταση. Παρομοίως, οι εξειδικευμένοι χειρουργοί μπορούν να ολοκληρώσουν την αποκατάσταση με ασφάλεια, γνωρίζοντας ότι είναι πολύ μικρή η πιθανότητα υποτροπής του καρκινώματος.^{45,52,242}

Σε κάποιες περιπτώσεις, απαιτείται επιπλέον η συνδρομή ειδικών χειρουργών για την εκτομή όγκων οι οποίοι διηθούν εν τω βάθει ιστούς σε συγκεκριμένες ανατομικές εντοπίσεις, όπως στα οστά και στους κόλπους του προσώπου ιδιαίτερα στον οφθαλμικό κόγχο και τα ιγμόρεια. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο MMX χειρουργός βοηθά τον εξειδικευμένο χειρουργό στη διατήρηση των ελεύθερων όγκου χειρουργικών ορίων. Σε ασθενείς με διηθημένους επιχώριους λεμφαδένες, είναι σημαντική η συνεργασία του MMX χειρουργού ο οποίος αφαιρεί την τοπική κακοήθεια με τον εξειδικευμένο χειρουργό ο οποίος αφαιρεί τους προσβεβλημένους λεμφαδένες και προχωρά και στην αποκατάσταση της βλάβης. Επωφελείς για τον ασθενή συνεργασίες με άλλες ειδικότητες περιλαμβάνουν τη διεπιστημονική προσέγγιση με την ακτινοθεραπεία, ογκολογία και ψυχιατρική. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η διεπιστημονική συνεργασία ξεκινά πριν από την έναρξη της MMX - η προεγχειρητική κοινή αξιολόγηση είναι η προτιμώμενη επιλογή. Εάν απαιτηθεί ή αναμένεται διεπιστημονική

προσέγγιση, συχνά απαιτούνται περαιτέρω εξετάσεις όπως αξονική ή μαγνητική τομογραφία ώστε να προσδιοριστεί η έκταση και η χειρουργική προσβασιμότητα του όγκου και να επιτευχθεί ο πιο κατάλληλος προεγχειρητικός προγραμματισμός. Ωστόσο, ο MMX χειρουργός δεν είναι πάντοτε σε θέση να προβλέψει, βάσει της κλινικής εικόνας, εάν θα χρειαστεί η βοήθεια άλλου χειρουργού αποκατάστασης και για αυτό θα πρέπει να υπάρχει μια συνεχόμενη συνεργασία με άλλες ειδικότητες. Κάθε MMX χειρουργός μπορεί να βρεθεί αντιμέτωπος με την περίπτωση κατά την οποία ένας φαινομενικά μέσου μεγέθους όγκος βρέθηκε ιστολογικά να εκτείνεται πολύ πέρα από τα εμφανή του κλινικά όρια, απαιτώντας την εκτομή πολύ περισσότερου ιστού από το αναμενόμενο. Σε τέτοιες περιπτώσεις, μόλις αναγνωριστεί η εκτεταμένη διήθηση του όγκου, θα πρέπει η περίπτωση να αντιμετωπιστεί από κοινού με τους πλαστικούς χειρουργούς ώστε με την MMX να αφαιρεθεί πλήρως το καρκίνωμα και η αποκατάσταση να γίνει σε δεύτερο χρόνο. Ομοίως, οι πλαστικοί χειρουργοί αναγνωρίζουν την αξία μιας συνδυασμένης προσέγγισης για την εκτομή και την αποκατάσταση επιθετικών ή υποτροπιάζοντων καρκίνων του δέρματος του προσώπου.^{45,242-244}

Η διεπιστημονική προσέγγιση ενδείκνυται επίσης, εάν ο ασθενής έχει ή θεωρείται ότι διατρέχει υψηλό κίνδυνο περιοχικής μεταστατικής νόσου. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η πρωτοπαθής βλάβη μπορεί να αντιμετωπιστεί από τον MMX χειρουργό ενώ οι λεμφαδένες από τον εξειδικευμένο χειρουργό. Ακόμη και αν δεν γίνει λεμφαδενεκτομή για πιθανές υποκλινικές μεταστάσεις ή προφυλακτική ακτινοθεραπεία, θεωρείται προς το όφελος του ασθενούς ο οποίος είναι υψηλού κινδύνου για μεταστατική νόσο, να εμπλακεί ο εξειδικευμένος ιατρός από την αρχή, ώστε να έχει εικόνα της αρχικής διαχείρισης και εξοικείωση με τον ασθενή. Περαιτέρω ένδειξη για τη διεπιστημονική προσέγγιση είναι η διατήρηση ζωτικών δομών. Η σοβαρότερη περίπτωση περιλαμβάνει την εκτομή όγκου από την καρωτίδα με άμεση αγγειοχειρουργική αντιμετώπιση ώστε για να αποφευχθεί η ρήξη του αγγείου. Η πιο συνηθισμένη ένδειξη περιλαμβάνει την αφαίρεση του όγκου κατά μήκος του προσωπικού ή άλλου ζωτικού νεύρου, κατά την οποία η συνεργασία με τους νευροχειρουργούς, επιτρέπει τη διατήρηση της λειτουργίας ή την άμεση τοποθέτηση μοσχεύματος για την αποκατάστασή του πάσχοντος νευρικού κλάδου. Στο παρελθόν, οι ευμεγέθεις και εν τω βάθει διηθητικοί όγκοι αντιμετωπιζόταν με την τεχνική της μονιμοποίησης των ιστών στη MMX. Αυτή η προσέγγιση ήταν συχνά επιτυχής αλλά η διαδικασία ήταν παρατεταμένη και επώδυνη και η άμεση αποκατάσταση αδύνατη. Λόγω αυτών των μειονεκτημάτων, είναι πλέον προτιμότερη μια διεπιστημονική προσέγγιση σε τέτοια περιστατικά.^{71,242-246}

Οι εμπλεκόμενοι στον τομέα της ογκολογίας εξειδικευμένοι ιατροί (ο νευροχειρουργός, ο ακτινοθεραπευτής ή/και ο χημειοθεραπευτής) συχνά καλούνται να προσφέρουν τη συνεργασία τους. Συμμετέχουν στην φροντίδα ασθενών με εκτεταμένα νεοπλάσματα, ειδικά εάν υπάρχει υποψία επίμονης τοπικής νόσου ή λεμφικής εξάπλωσης. Η επικουρική θεραπεία, συχνότερα με ακτινοβολίες και/η χημειοθεραπεία, συχνά απαιτείται για να προσφέρει στον ασθενή την υψηλότερη πιθανότητα ίασης. Ενδείξεις για επικουρική αγωγή περιλαμβάνουν:

- 1) εκτεταμένη περινευρική προσβολή
- 2) υψηλή πιθανότητα λεμφικής εξάπλωσης σε απουσία προσβολής λεμφαδένων
- 3) περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει εν τω βάθει διήθηση και πιθανότητα ατελούς αφαίρεσης του όγκου
- 4) όγκος ο οποίος εντοπίζεται σε ανατομικές περιοχές με δυσχερή πλήρη εκτομή, παρά την κατάλληλη προεγχειρητική αξιολόγηση.

Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι σε ασθενείς με εκτεταμένα, υποτροπιάζοντα νεοπλάσματα, η διεπιστημονική προσέγγιση είναι επωφελής γιατί συνδυάζεται η εμπειρία και η ικανότητα πολλών εξειδικευμένων ιατρών και παρέχει τις μεγαλύτερες πιθανότητες ίασης. Βεβαίως, η εφαρμογή μιας τέτοιας προσέγγισης απαιτεί στενή εργασιακή σχέση και διάθεση συνεργασίας μεταξύ των εμπλεκόμενων ιατρών.^{45,118,242-246}

12. Χειρουργική πρόκληση της Μικρογραφικής Χειρουργικής κατά Mohs

Τα τελευταία 50 χρόνια έχουν δημοσιευθεί πολυάριθμες εργασίες στις οποίες αναφέρονται εξαιρετικά ποσοστά ίασης στην πενταετία για τη MMX. Δυστυχώς, όμως, οι αναφορές αυτές δεν τεκμηριώνονται από αξιόπιστες συγκριτικές μελέτες.

Υπάρχουν παραδείγματα τοπικών υποτροπών καρκίνου του δέρματος μετά από την εξειδικευμένη χειρουργική επέμβαση της MMX.

Οι παράγοντες που ευνοούν τις τοπικές υποτροπές, μπορούν να διαχωριστούν σε 4 βασικές κατηγορίες:

- 1) ατελής θεραπεία του πρωτοπαθούς όγκου,
- 2) τοπικοί παράγοντες των συγκεκριμένων ιστικών δομών,
- 3) καρκίνοι στους οποίους δεν είναι εφικτή η χρώση αιματοξυλίνης- εωσίνης (H & E), και
- 4) ταχέως αναπτυσσόμενοι όγκοι οι οποίοι αναπτύσσουν δορυφόρες εστίες σε αρχικά στάδια

1) Το φάσμα των τοπικών υποτροπών λόγω ατελούς θεραπείας του πρωτοπαθούς όγκου περιλαμβάνει, καρκίνους που υποτροπιάζουν μετά από προηγούμενη μη-MMX θεραπεία και σπάνιους καρκίνους οι οποίοι χαρακτηρίζονται από περινευρική επέκταση, διήθηση περιτονίας ή περιόστεου με αποτέλεσμα να είναι πολύ δύσκολη η πλήρης εκτομή τους.

2) Τα BCCs του τριχωτού της κεφαλής και τα πολυεστιακά SCC του αιδοίου είναι παραδείγματα στα οποία τοπικοί παράγοντες των συγκεκριμένων ιστικών δομών μπορεί να προδιαθέτουν στην εμφάνιση τοπικών υποτροπών, παρά την επίτευξη ορίων ελευθέρων όγκου. Η ανοσοκαταστολή, οι κληρονομικές υποκείμενες νόσοι και η παλαιότερη ακτινοθεραπεία επηρεάζουν περαιτέρω τη δυναμική του δέρματος. Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) μπορεί επίσης να παίζει κάποιο ρόλο σε υποτροπές SCC του αιδοίου.

3) Το περιφερικό όριο κάποιων καρκινικών κυττάρων εμφανίζεται μερικές φορές παρόμοιο με τους φυσιολογικούς κυτταρικούς πληθυσμούς όταν χρησιμοποιούνται μόνο συμβατικές τομές στον κρυοστάτη και τυπική χρώση H & E. Παραδείγματα με δυσχέρεια αναγνώρισης του καρκινώματος, είναι: α) η διάκριση μεταξύ ανώριμων κυττάρων της εξωμαζικής νόσου Paget (EMPD) από τα φυσιολογικά βασεόφιλα κύτταρα στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας, και β) η διάκριση μεταξύ των μεμονωμένων άτυπων ινοβλαστών του Επηρμένου Δερματοϊνοσαρκώματος (DFSP) από τους φυσιολογικούς ινοβλάστες οι οποίοι

ανευρίσκονται σε ινώδη ουλωτικό ιστό. Σε τέτοιες περιπτώσεις, κάποιοι MMX χειρουργοί προτιμούν τις μόνιμες τομές σε παραφίνη και τη χρώση με το μονοκλωνικό αντίσωμα CD-34 στο τελικό στάδιο της τεχνικής κατά Mohs.

4) Κάποιοι όγκοι όπως το καρκίνωμα κυττάρων Merkel (MCC), το κακοήθες ινοϊστιοκύττωμα (MFH) και το δερματικό αγγειοσάρκωμα (ο αδιαφοροποίητος υποτύπος) πολλαπλασιάζονται τόσο γρήγορα και ύπουλα ώστε μπορεί να δημιουργήσουν ακόμα και σε αρχικά στάδια, τοπικές μεταστάσεις χωρίς να είναι κλινικά ανιχνεύσιμες. Σε αυτές τις περιπτώσεις η πιο συνετή στρατηγική είναι η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία του πρωτοπαθούς όγκου, πριν υπερβεί το κρίσιμο κατώτατο όριο μεγέθους των 2 εκατοστών για τοπικές- επιχώριες μεταστάσεις.^{20-21,24,27,42}

Η MMX οφείλει τα υψηλά ποσοστά ίασης στην προσεκτική μικροσκοπική εξέταση των ιστών οι οποίοι εκτέμνονται. Για να εξασφαλιστεί η επιτυχία της τεχνικής, τα ιστολογικά παρασκευάσματα πρέπει να είναι υψηλής ποιότητας. Εάν τα ιστολογικά παρασκευάσματα είναι ανεπαρκή, θα πρέπει να λαμβάνονται πρόσθετες τομές. Επίσης, μπορεί τα καρκινικά κύτταρα να καλύπτονται από φλεγμονώδη αντίδραση ή να συγχέονται με φυσιολογικές ανατομικές δομές του δέρματος. Σε τέτοιες περιπτώσεις, για να αποφευχθεί η περιττή αφαίρεση ιστού ή η ατελής εκτομή του όγκου, θα πρέπει να προετοιμαστούν πρόσθετες τομές.^{42,44,51}

Αν και η τεχνική του νωπού ιστού είναι συνήθως επαρκής για τη διαχείριση των περισσότερων όγκων του δέρματος, μπορεί να χρειαστεί σε κάποιες περιπτώσεις ποιότητα ιστολογικής λεπτομέρειας που μπορεί να επιτευχθεί μόνο με μόνιμες τομές παραφίνης. Αυτό παρατείνει τη διαδικασία γιατί χρειάζεται αποβραδής επεξεργασία και την επόμενη μέρα εξέταση των δειγμάτων, αλλά η καθυστέρηση αυτή αντισταθμίζεται με τη διαφορά μεταξύ επιτυχίας και αποτυχίας. Στη διαχείριση του μελανώματος, χρησιμοποιούνται πάντα μόνιμα παρασκευάσματα. Μόνιμες τομές επίσης προτιμώνται στη διαχείριση κάποιων ασυνήθων νεοπλασμάτων όπως το Άτυπο Ινοξάνθωμα, το Επηρμένο Δερματοϊνοσάρκωμα και το καρκίνωμα από κύτταρα Merkel. Μπορεί επίσης μερικές φορές να είναι δύσκολο να διακρίνουμε τις καλοήθεις τοπικές αντιδράσεις από τις μικροσκοπικές προεκτάσεις του όγκου. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για την κακοήθη φακή, στην οποία η άτυπη μελανοκυτταρική υπερπλασία μπορεί να εκτείνεται σε σημαντική απόσταση πέρα από τον εμφανή όγκο. Ο MMX χειρουργός πρέπει να διακρίνει εάν αυτό αντιπροσωπεύει δυσπλασία η οποία πρόκειται να εξελιχθεί σε κακοήθη φακή ή είναι απλά

μια καλοήγησ αντιδραστική υπερπλασία η οποία παρατηρείται συνήθως στο δέρμα ηλικιωμένων ατόμων με ακτινική βλάβη. Κατά την αντιμετώπιση υποτροπιάζόντων Επλημένων Δερματοϊνοσαρκωμάτων, μπορεί να είναι δυσχερής η διάκριση του όγκου από το νεαρό ουλωτικό ιστό ο οποίος αναπτύσσεται στην περιοχή λόγω των προηγούμενων χειρουργικών χειρισμών. Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο MMX χειρουργός μπορεί να χρειαστεί να συνεχίσει τη χειρουργική εκτομή έως ότου εμφανίζεται μόνο φυσιολογικό ώριμο κολλαγόνο στα ιστολογικά δείγματα.^{50-51,54-55,66,125}

Κάποιες φορές, ασθενείς με εκτεταμένους αλλά θεωρητικά ιάσιμους όγκους αρνούνται τη χειρουργική αφαίρεση λόγω της έκτασης της χειρουργικής επέμβασης ή/και της επακόλουθης αισθητικής παραμόρφωσης. Οι επιθυμίες των ασθενών πρέπει να γίνονται σεβαστές εφόσον έχουν ενημερωθεί πλήρως για τις πιθανότητες ίασης, τους κινδύνους της επέμβασης, την αναμενόμενη και πιθανή αισθητική παραμόρφωση, τις εναλλακτικές επιλογές θεραπείας και τις συνέπειες της άρνησης θεραπείας. Ιδιαίτερα δύσκολη απόφαση για τον MMX χειρουργό είναι αν θα εκτελέσει εκτεταμένη αλλά πιθανώς θεραπευτική χειρουργική επέμβαση σε έναν ηλικιωμένο ασθενή ο οποίος μπορεί να πεθάνει από άλλο αίτιο πριν ο όγκος αποτελέσει σημαντικό πρόβλημα. Ωστόσο, εάν ο ασθενής είναι σε σχετικά καλή γενική κατάσταση και δε δημιουργείται σημαντικός κίνδυνος για την υγεία του, θα πρέπει να διενεργείται χειρουργική επέμβαση. Ο MMX χειρουργός πρέπει να θυμάται ότι συχνά ο ηλικιωμένος ασθενής έχει βρεθεί σε αυτή τη δυσάρεστη κατάσταση επειδή κάποιος ιατρός πέντε χρόνια νωρίτερα, πίστευε ότι ο ασθενής θα πεθάνει πριν ο όγκος επεκταθεί για να προκαλέσει συμπτώματα, και δεν προέβη σε θεραπεία.^{26,45,245-246}

13. Επιπλοκές

Η MMX είναι μια πολύ ασφαλής ιατρική πράξη σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου όταν εκτελείται από κατάλληλα εκπαιδευμένους ιατρούς.

Τα ποσοστά επιπλοκών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε MMX είναι ίσα ή χαμηλότερα από τα αντίστοιχα ποσοστά επιπλοκών σε άλλους χειρουργικούς κλάδους.

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη MMX είναι πολύ σπάνιες, με συνολική επίπτωση εμφάνισης από 1,64% (22/1.343) ως 0,72% (149/20.821). Αφορούν κυρίως λοιμώξεις στη χειρουργική βλάβη, δυσκολίες στην αιμόσταση και δημιουργία αιματώματος, διάνοιξη και μερική ή ολική νέκρωση του ιστού αποκατάστασης. Οι επιπλοκές δεν είναι αρκετά σημαντικές ώστε να απαιτείται η βοήθεια εξειδικευμένου ιατρού ή η νοσηλεία του ασθενούς. Επιπλέον, οι περισσότερες επιπλοκές ιδίως όσες αφορούν την αιμόσταση και την επούλωση, παρατηρήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.²⁴⁷⁻²⁴⁸

14. Μελλοντικές προοπτικές της Μικρογραφικής Χειρουργικής κατά Mohs και Επίλογος Γενικού Μέρους

Παρόλο που η MMX έχει καθιερωθεί, διαπιστώνουμε ότι δεν υπάρχουν υψηλής ποιότητας συγκριτικές μελέτες στη βιβλιογραφία. Βασικοί άξονες της εφαρμογής της όπως οι ενδείξεις, το κόστος, η αποτελεσματικότητα αλλά και η αναφερόμενη διατήρηση υγιούς ιστού, χρήζουν περαιτέρω ανάλυσης καθώς δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα (evidence based) στοιχεία.

Επίσης, εξακολουθούν να υπάρχουν περιθώρια περαιτέρω βελτίωσης της τεχνικής. Η σύγχρονη τάση είναι να γίνει η MMX γρηγορότερη, καλύτερη, λιγότερο δαπανηρή και πιο εύκολα διαθέσιμη χωρίς να διακυβεύεται η ποιότητα. Άλλα ενδιαφέροντα πεδία περιλαμβάνουν την επεξεργασία ιστού με μικροκύματα σε μόνιμες τομές, την επιτάχυνση της φυσικής επούλωσης των χειρουργικών βλαβών, νέες πρακτικές στην αποκατάσταση και περαιτέρω έρευνα στη γενετική των καρκίνων του δέρματος. Επίσης, πολλά υποσχόμενα ερευνητικά πεδία περιλαμβάνουν την πρόληψη του καρκίνου του δέρματος, τη αντιγήρανση και την αισθητική χειρουργική. Παρά τη μεγάλη επιτυχία της όπου εφαρμόζεται, η MMX δεν είναι τέλεια τεχνική. Παρόλο που κάποιοι όγκοι μπορούν να αφαιρεθούν εντελώς, κάποιοι άλλοι όγκοι όπως το καρκίνωμα κυττάρων Μέρκελ (MCC) και το κακοήθες ινοϊστοκύτωμα (MFH), εξακολουθούν να έχουν απρόβλεπτες τοπικές υποτροπές μετά την MMX. Η περαιτέρω μελέτη της βιολογικής συμπεριφοράς των όγκων και οι νεότεροι δείκτες μονοκλωνικών αντισωμάτων μπορεί να βοηθήσουν στην αναγνώριση καρκινικών κυττάρων τα οποία μπορούν να διαφύγουν της ανίχνευσης στην απλή μικροσκόπηση.^{3,39,64}

Η *ex vivo* συνεστιακή μικροσκοπία (*ex vivo* confocal scanning laser microscopy) προσφέρει γρήγορη απεικόνιση των ιστών και θα μπορούσε να επιταχύνει τη MMX, παρακάμπτοντας την καθυστέρηση της ιστοπαθολογικής εξέτασης του νωπού ιστού. Έχει χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση υπολειμματικών BKK και AKK κατά τη MMX πειραματικά, αλλά απαιτούνται περαιτέρω βελτιώσεις του εξοπλισμού και της ποιότητας της εικόνας για την πιθανή ευρύτερη εφαρμογή και αποδοχή αυτής της νέας τεχνολογίας.²⁴⁹⁻²⁵⁰

Τα τελευταία χρόνια, σε περιπτώσεις εκτεταμένων και μεταστατικών BCC, έχει δοκιμαστεί η χορήγηση συστηματικής θεραπείας με αναστολείς της οδού Hedgehog (hedgehog pathway inhibitor), όπως η βισμοδεγίμπη (Vismodegib). Η θεραπεία αυτή έχει ένδειξη για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών οι οποίοι πάσχουν από μεταστατικό ή τοπικά εκτεταμένο BKK το οποίο έχει υποτροπιάσει μετά από χειρουργική αφαίρεση, ή για ασθενείς οι οποίοι δεν είναι δυνατό να υποβληθούν σε χειρουργική αφαίρεση και δεν έχουν ένδειξη για

ακτινοθεραπεία. Η βισμοδεγίμπη, παρόλο που τα αποτελέσματα της κυμαίνονται από μερική έως ολική ανταπόκριση, αποτελεί θεραπευτική καινοτομία. Πρόκειται για θεραπεία η οποία χορηγείται για μεγάλα χρονικά διαστήματα, συνήθως για 3-6 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες εμφανίζονται κατά την αγωγή, είναι σχετικά ήπιες (σταδίου 1-2). Αυτές περιλαμβάνουν: μυϊκούς σπασμούς, αγευσία/δυσγευσία, αλωπεκία, απώλεια βάρους και αίσθημα κόπωσης. Παρόλο που οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες, λόγω της μακροχρόνιας εμφάνισής τους επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών με αποτέλεσμα σε κάποιες περιπτώσεις τη διακοπή της αγωγής. Σε λίγα περιστατικά εκτεταμένων ΒΚΚ, έχει δοκιμαστεί ο συνδυασμός της αγωγής με βισμοδεγίμπη για τουλάχιστον τρεις μήνες και κατόπιν η διενέργεια συμβατικής χειρουργικής αφαίρεσης, με αναφερόμενο αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους της χειρουργικής βλάβης. Ο συνδυασμός της Βισμοδεγίμπης με MMX, έχει δοκιμαστεί σε μεμονωμένα περιστατικά. Συγκεκριμένα έχει χορηγηθεί Βισμοδεγίμπη για έξι μήνες και κατόπιν εφαρμόστηκε η MMX. Σε όλες τις περιπτώσεις ακόμα και σε εκείνες στις οποίες είχε παρατηρηθεί πλήρης κλινική υποστροφή του όγκου, η MMX ανίχνευσε νησίδια υπολειπόμενου ΒΚΚ. Ως θεραπευτική επιλογή για εκτεταμένα βασικοκυτταρικά καρκινώματα, ο παραπάνω συνδυασμός εμφανίζει ενδιαφέρουσες προοπτικές αλλά χρήζει περαιτέρω διερεύνησης σε μεγαλύτερο αριθμό περιστατικών.^{11,251-254}

Επίλογος Γενικού Μέρους

Η Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs (MMX), είναι μια εξειδικευμένη χειρουργική τεχνική για την αντιμετώπιση των καρκίνων του δέρματος και των βλεννογόνων με σημαντικό συγκριτικό πλεονέκτημα τα υψηλά ποσοστά ίασης¹.

Παρόλο που στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανευρίσκονται χιλιάδες αναφορές για τη MMX, λείπουν υψηλής ποιότητας μελέτες και δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα στοιχεία για την εφαρμογή και την αποτελεσματικότητά της.

Η MMX βασίζεται στην υπόθεση, ότι για την αντιμετώπιση των περισσότερων σχετικά χαμηλής βιολογικής επιθετικότητας καρκίνων του δέρματος αρκεί πλήρης αφαίρεση του όγκου ακόμη και με τα ελάχιστα δυνατά όρια υγιούς περιβάλλοντος δέρματος και έτσι θεωρείται θεραπεία εκλογής για όγκους που είναι απαραίτητο να αφαιρεθούν με την μικρότερη δυνατή θυσία περιβάλλοντος υγιούς δέρματος. Στα νεοπλάσματα αυτά περιλαμβάνονται κυρίως νεοπλάσματα δέρματος κερατινοκυτταρικής προέλευσης που έχουν υποτροπιάσει, για όγκους με ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά βιολογικής

επιθετικότητας, για βλάβες που εντοπίζονται στις ανατομικές περιοχές υψηλού κινδύνου για υποτροπή μετά από χειρουργική θεραπεία, όπως εντόπιση στη ζώνη 'Η' του προσώπου ή σε λειτουργικά σημαντικές περιοχές όπως τα δάκτυλα και τα γεννητικά όργανα.^{1,2}

Τα βέλτιστα αισθητικά και λειτουργικά αποτελέσματα επιτυγχάνονται με την κατάλληλη επιλογή θεραπείας και με την προσεκτική εκτέλεση της τεχνικής για τη θεραπεία των δερματικών καρκίνων της κεφαλής και του τραχήλου.

Η MMX αποτελεί μια αποτελεσματική τεχνική για την απομάκρυνση καρκινωμάτων τα οποία αναπτύσσονται κατά συνέχεια ιστού. Με την εφαρμογή ελέγχου των χειρουργικών ορίων με απόλυτη ακρίβεια, επιτυγχάνονται υψηλά ποσοστά ίασης ακόμα και για 'δύσκολους' κακοήθεις όγκους του δέρματος, ενώ παράλληλα επιτυγχάνεται η μέγιστη συντήρηση υγιούς ιστού. Για καρκίνους του δέρματος οι οποίοι εντοπίζονται σε ζωτικές ανατομικές μονάδες ή έχουν μεγάλη πιθανότητα υποτροπής με συμβατικές μεθόδους θεραπείας, η MMX αποτελεί τη μέθοδο εκλογής τόσο για τον ιατρό όσο και για τον ασθενή.^{1,3,14,52}

Με τη MMX είναι εξασφαλισμένη η πλήρης απομάκρυνση του όγκου διότι κάθε πλευρά και το εν τω βάθει όριο των δειγμάτων ελέγχονται με το μικροσκόπιο ανελλιπώς για παρουσία υπολειπόμενου όγκου. Επειδή αφαιρείται μόνο ο καρκινικός ιστός, η μέθοδος διατηρεί τη μέγιστη ποσότητα υγιούς ιστού ο οποίος απαιτείται για την επούλωση και αποκατάσταση της χειρουργικής βλάβης. Στο πρόσωπο, η διατήρηση της μορφολογίας και της λειτουργίας των βλεφάρων, της ρίνας, των χειλών και των ώτων είναι ιδιαίτερα σημαντική. Με τη MMX οι μετεγχειρητικές ουλές είναι μικρότερες και λιγότερο εμφανείς, κάτι ιδιαίτερα χρήσιμο αν συνυπολογίσουμε ότι οι περισσότεροι καρκίνοι του δέρματος εμφανίζονται στην περιοχή του προσώπου. Επίσης, η MMX είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στις περιπτώσεις καρκινωμάτων τα οποία προσβάλλουν νεύρα, τένοντες ή άλλες σημαντικές δομές στις οποίες η πλήρης εκτομή του όγκου είναι ζωτικής σημασίας.^{1,3,52,54}

Παρακάτω, βλέπουμε επιγραμματικά τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της MMX όπως αναφέρονται στη βιβλιογραφία:

Πλεονεκτήματα

1. Μέγιστο ποσοστό ίασης
2. Μέγιστη διατήρηση υγιούς ιστού
3. Τοπική αναισθησία (μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για γενική αναισθησία)

Μειονεκτήματα

1. Υψηλό κόστος (αν εφαρμόζεται χωρίς ενδείξεις)
2. Σε ‘δύσκολα’ περιστατικά, παρατεταμένη και εξουθενωτική διαδικασία για τον ασθενή
3. Σε εφαρμογή με γενική αναισθησία, λόγω του χρόνου ο οποίος καταναλώνεται για την ιστολογική εξέταση, μπορεί να απαιτηθεί η ολοκλήρωση της διαδικασίας σε επόμενη μέρα ή μέρες
4. Απαιτείται εξειδικευμένος ιατρός και βοηθητικό προσωπικό (σε διεπιστημονική προσέγγιση και άλλοι εξειδικευμένοι ιατροί)^{1,3,16,26,52,78}

Για πρωτοπαθή και υποτροπιάζοντα BKK και AKK, καμία μέθοδος δεν επιτυγχάνει τα ποσοστά ίασης τα οποία επιτυγχάνονται με τη MMX. Για τα πρωτοπαθή BKK, το ποσοστό ίασης στην πενταετία είναι από 98 έως 99,9% και για τα υποτροπιάζοντα BKK το αντίστοιχο ποσοστό είναι από 96 έως 96,8%. Για τα AKK του δέρματος, το ποσοστό ίασης στην πενταετία είναι 94%. Σε σύγκριση με άλλες θεραπευτικές επιλογές, το ποσοστό ίασης στην πενταετία για πρωτοπαθή BKK τα οποία αντιμετωπίστηκαν με MMX είναι μεγαλύτερο από 99%, σε σύγκριση με 93% για τις άλλες μεθόδους. Για τα υποτροπιάζοντα BKK η MMX επιτυγχάνει ποσοστό ίασης μεγαλύτερο από 95%, σε σύγκριση με 80% για άλλες θεραπείες.^{24-25,52-53,101,255}

Η MMX έχει δείξει σταθερά τα χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής στα BKK σε σύγκριση με όλες τις άλλες θεραπευτικές μεθόδους.

Τα ποσοστά υποτροπής στην πενταετία τα οποία υπολογίστηκαν σε μία μελέτη ήταν 3,2% για τα πρωτοπαθή BKK και 6,7% για τα υποτροπιάζοντα BKK. Οι προγνωστικοί δείκτες για την υποτροπή περιλαμβάνουν:

1. Επιθετικός ιστοπαθολογικός υπότυπος,
2. Περισσότερα από 4 στάδια της MMX,
3. Μεγάλο μέγεθος χειρουργικής βλάβης και
4. Υποτροπιάζοντα BKK.

Τα ποσοστά υποτροπής στη δεκαετία, σε άλλη μελέτη, αναφέρονται σε 4,4% για πρωτοπαθείς όγκους και 3,9% για υποτροπιάζοντες όγκους οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με MMX, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά υποτροπής σε συμβατική χειρουργική αφαίρεση ήταν 12,2% για πρωτοπαθείς όγκους και 13,5% για υποτροπιάζοντες όγκους.^{23,25,53,255}

Στη βιβλιογραφία, για τα καρκινώματα τα οποία εντοπίζονται στην περιοχή των βλεφάρων, αναφέρονται πολλές θεραπευτικές επιλογές αλλά οι ισχυρότερες ενδείξεις για πλήρη αφαίρεση αυτών των όγκων είναι υπέρ της MMX. Στη βάση δεδομένων της MMX στην

Αυστραλία, το ποσοστό υποτροπής στην πενταετία για περιοφθαλμικά ΒΚΚ, είναι 0% για τα πρωτοπαθή και 7,8% για τα υποτροπιάζοντα. Περίπου το 50% των όγκων αυτών, εντοπίζονταν στον έσω κανθό, με συχνότερους ιστολογικούς υποτύπους, το οζώδες-κυστικό και το διηθητικό ΒΚΚ. Τα υποτροπιάζοντα ΒΚΚ αποτελούσαν στη συγκεκριμένη μελέτη το ένα τρίτο των όγκων και ήταν πιο ευμεγέθη, κατέλειπαν μεγαλύτερες χειρουργικές βλάβες και εμφάνιζαν πιο εκτεταμένη υποκλινική διήθηση από τα πρωτοπαθή. Περινευρική διήθηση παρατηρήθηκε στο 1% των καρκινωμάτων, τα οποία εμφάνιζαν επίσης μεγαλύτερη υποκλινική διήθηση. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι αυτή η βάση δεδομένων είναι από τις μεγαλύτερες, τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνουν ότι η MMX αποτελεί χρήσιμη θεραπευτική επιλογή για τα ΒΚΚ στην περιοχή των οφθαλμών. Αντίθετα, σε μεταγενέστερη ανασκόπηση δεν υπήρξαν συμπεράσματα για τα χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής συγκρίνοντας τη MMX με τη συμβατική χειρουργική αφαίρεση. Παρόλο ότι απαιτούνται περαιτέρω συγκριτικές μελέτες για τα ποσοστά υποτροπής, η MMX συνεχίζει να θεωρείται ίσως η προτιμότερη μέθοδος λόγω της διατήρησης μέγιστου υγιούς ιστού στην περιοφθαλμική περιοχή.

Παρόμοια, για τα ΑΚΚ τα οποία εντοπίζονται περιοφθαλμικά, στη βάση δεδομένων της MMX στην Αυστραλία, η MMX παρουσιάζει το χαμηλότερο ποσοστό υποτροπής στην πενταετία σε σύγκριση με άλλες θεραπείες: 3,64%. Με επιπλέον δεδομένα ότι στα ΑΚΚ υπάρχει ο κίνδυνος εκδήλωσης μεταστάσεων και ότι η MMX επίσης προσφέρει τη μέγιστη διατήρηση υγιούς ιστού, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η MMX είναι μία από τις θεραπείες εκλογής για τα ΑΚΚ στην περιοχή των οφθαλμών.^{162, 256-258}

Λόγω της σπανιότητας των δερματικών ιστιοκυτταρικών όγκων, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπειών. Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία, για αντιμετώπιση αυτών των νεοπλασμάτων με MMX. Σε μία αναδρομική μελέτη εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της MMX σε τέτοια περιστατικά. Τα ποσοστά υποτροπής καρκινωμάτων τα οποία αντιμετωπίστηκαν με MMX ήταν: Επλημμένου Δερματοϊνোসαρκώματος 3,0%, Άτυπου Ινοξανθώματος 6,9%, Κακοήθους Ινώδους Ιστιοκυτώματος 43% και Λειομυοσαρκώματος 14%. Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της MMX και την καθιερώνουν ως θεραπεία εκλογής για τους σπάνιους ιστιοκυτταρικούς όγκους του δέρματος.^{177,199,216,259}

Υπάρχουν αρκετές αναφορές στη βιβλιογραφία για πλήρη εκτομή καρκινωμάτων με 95% ακρίβεια με συμβατική χειρουργική αφαίρεση στην οποία τα όρια υγιούς ιστού κυμαίνονται από 2 έως 4χμ. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες αφορούν όγκους οι οποίοι ήταν κυρίως σαφώς αφοριζόμενοι και με μέση διάμετρο περίπου 10 mm. Στην κλινική πράξη, όμως, τα

χειρουργικά όρια εκτομής είναι μεταβλητά και απαιτούνται πολύ ευρύτερες εκτομές όταν αντιμετωπίζονται επιθετικά και υποτροπιάζοντα καρκινώματα. Σε κάποιες μελέτες παρατηρήθηκε ότι όταν δεν προηγούνταν δερματική απόξεση της χειρουργικής αφαίρεσης, οι όγκοι αφαιρούνταν ατελώς στο 57,9% των περιπτώσεων με όριο υγιούς ιστού 3χμ. Με την εφαρμογή δερματικής απόξεσης, ποσοστό 76,6% όλων των καρκινωμάτων, αφαιρούνταν πλήρως μόλις με ένα στάδιο MMX. Η δερματική απόξεση, όταν προηγείται της χειρουργικής αφαίρεσης, μπορεί να βοηθήσει στην οριοθέτηση των πραγματικών διαστάσεων του όγκου, ειδικά στα οζώδη βασικοκυτταρικά καρκινώματα.

Η προεγχειρητική απομάκρυνση της κλινικής μάζας του όγκου συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση της σχετικής επιφάνειας και της απόλυτης επιφάνειας του όγκου και της επιφάνειας της χειρουργικής βλάβης. Η διαφορά αυτή δεν φάνηκε να επηρεάζει τον τρόπο αποκατάστασης που πραγματοποιήθηκε ή τις μετεγχειρητικές επιπλοκές. Σε άλλη μελέτη, πάντως, δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τον αριθμό των σταδίων τα οποία απαιτούνται για την ολοκλήρωση της MMX αναφορικά με την απόξεση της κλινικής μάζας του όγκου προεγχειρητικά.^{3,42,77,260-263}

Ένα άλλο πλεονέκτημα της MMX στην αντιμετώπιση των επιθετικών βασικοκυτταρικών καρκινωμάτων είναι ο πλήρης, σχεδόν 100% ιστοπαθολογικός έλεγχος των ορίων κάθε χειρουργικού δείγματος ώστε να ανιχνεύονται ακόμη και μικρές εστίες καρκινικών κυττάρων οι οποίες μπορεί να είχαν διαφύγει κατά τη συμβατική ιστολογική εξέταση.

Τα υψηλά ποσοστά ίασης, τα οποία επιτυγχάνονται με τη MMX είναι το αποτέλεσμα αυτής της λεπτομερούς εξέτασης των δειγμάτων σε σύγκριση με την κλασσική ιστολογική εξέταση. Η πλήρης εξέταση του αφαιρούμενου ιστού σε συνδυασμό με τη χαρτογράφηση της χειρουργικής βλάβης επιτρέπει την πιο συντηρητική απομάκρυνση υγιούς ιστού, εξασφαλίζοντας καλύτερο λειτουργικό και αισθητικό αποτέλεσμα. Ας μην ξεχνάμε, ότι οι περισσότερες από τις περιοχές υψηλού κινδύνου για υποτροπές των καρκινωμάτων στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου είναι επίσης πολύ σημαντικές αισθητικά.

Η Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs, είναι επίσης η ιδανική τεχνική για την αντιμετώπιση όγκων σε νεαρές γυναίκες, καθώς σε αυτές τις ασθενείς παρατηρούνται συχνά υποτροπές των νεοπλασμάτων τους. Το υψηλό ποσοστό υποτροπής, οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ανεπαρκή θεραπεία λόγω των αισθητικών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι επιπλέον ένας δυσανάλογος αριθμός ΒΚΚ σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών επιδεικνύει επιθετική συμπεριφορά και εμφανίζεται σε περιοχές γνωστές για υψηλά ποσοστά υποτροπής.^{27,264}

Όσον αφορά τα ατελώς αφαιρεθέντα βασικοκυτταρικά καρκινώματα, έχει παρατηρηθεί ότι υποτροπιάζουν σε ποσοστό 30-41%. Το ερώτημα είναι αν πρέπει να υποβάλλονται σε νέα χειρουργική αφαίρεση όλοι οι ατελώς αφαιρούμενοι όγκοι, ή εάν οι χειρουργοί μπορούν να περιμένουν έως να εμφανιστεί η υποτροπή. Σε ατελώς αφαιρεθέντα επιφανειακά ή οζώδη βασικοκυτταρικά καρκινώματα, με διάμετρο μικρότερη από 1 cm, τα οποία εντοπίζονται σε οποιαδήποτε θέση εκτός από την περιοχή της ρινός και των ώτων, με προσβολή μικρότερη από 4% του χειρουργικού ορίου στην αρχική εκτομή, δεν παρατηρείται εμμονή του όγκου. Όταν ο θεράπων ιατρός λάβει ιστοπαθολογική έκθεση στην οποία παρατηρείται ατελής εκτομή βασικοκυτταρικού καρκινώματος, αντιμετωπίζει δίλημμα περαιτέρω διαχείρισης. Η πλειοψηφία των ασθενών θα πρέπει να υποβληθεί άμεσα σε νέα χειρουργική αφαίρεση ή σε MMX, επειδή στο 28% των περιπτώσεων έχει βρεθεί παραμονή του όγκου. Περιστασιακά, σε μικρή ομάδα επιλεγμένων ασθενών, μπορεί να ενδείκνυται στενή κλινική παρακολούθηση εάν ο κίνδυνος υποτροπής είναι πολύ χαμηλός. Η θεραπεία της υποτροπής οδηγεί σε μεγαλύτερες χειρουργικές βλάβες, ακόμη υψηλότερα ποσοστά υποτροπής και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη επιθετικότητα (όπως εκτεταμένη τοπική διήθηση, προσβολή νεύρων ή άλλων ζωτικών δομών ή ακόμα και μετάσταση του όγκου). Για αυτό το λόγο θα πρέπει άμεσα να υποβάλλεται ο ασθενής σε νέα χειρουργική εκτομή. Η προσέγγιση αυτή μπορεί να εξηγεί τα χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής τα οποία αναφέρονται σε κάποιες μελέτες σχετικά με την αντιμετώπιση των καρκινωμάτων με συμβατική χειρουργική αφαίρεση. Στα υποτροπιάζοντα BKK, έχουν καταγραφεί περισσότερες επιπλοκές μετά από συμβατική χειρουργική αφαίρεση παρά μετά από MMX. Αυτό το εύρημα εξηγείται από το γεγονός ότι απαιτούνται περισσότερες επεμβάσεις για την πλήρη αφαίρεση των όγκων και συνεπώς ο κίνδυνος επιπλοκών ανά επέμβαση ήταν υψηλότερος.^{25,27,52-53}

Έχει παρατηρηθεί ότι σε όγκους με επιθετικό ιστοπαθολογικό υποτύπο εμφανίστηκαν σημαντικά περισσότερες ατελείς αφαιρέσεις σε συμβατική χειρουργική αφαίρεση πρωτοπαθών BKK. Αυτό το φαινόμενο, οφείλεται σε υποκλινικές προεκτάσεις οι οποίες αναπτύσσονται συχνότερα στα συγκεκριμένα καρκινώματα. Στην αντιμετώπιση των ατελώς αφαιρούμενων BKK, έχει παρατηρηθεί επίσης, ότι το μέγεθος της χειρουργικής βλάβης και το επακόλουθο αισθητικό αποτέλεσμα είναι σημαντικά καλύτερο όταν έχει εφαρμοστεί η MMX (σε περισσότερα από ένα στάδια) σε σύγκριση με τα περιστατικά στα οποία έχει εφαρμοστεί η κλασική χειρουργική αφαίρεση(XA). Αυτό το εύρημα οφείλεται στη

χαρτογράφηση η οποία στη MMX επιτρέπει στον χειρουργό να διατηρεί το μέγιστο όριο υγιούς δέρματος και να αφαιρεί μόνο τις περιοχές στις οποίες παραμένουν καρκινικά κύτταρα.^{74,76-77}

Η MMX συνήθως εκτελείται με τοπική αναισθησία, και η εφαρμογή της συχνά επεκτείνεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για γενική νάρκωση. Ακόμη και σε ασθενείς οι οποίοι μπορούν να λάβουν γενική αναισθησία, όμως, η MMX προσφέρει μια λιγότερο δαπανηρή και ασφαλέστερη εναλλακτική λύση για την εκρίζωση εκτεταμένων όγκων. Όταν όμως, απαιτείται διεπιστημονική προσέγγιση για την αφαίρεση ενός εκτεταμένου καρκινώματος, ακόμη και οι πιο ηλικιωμένοι και ευάλωτοι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε γενική αναισθησία λόγω της πιθανής χρονοβόρας, επώδυνης και στρεσογόνου διαδικασίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην προεγχειρητική προετοιμασία, στη χορήγηση γενικής αναισθησίας, και στη μετεγχειρητική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης υγρών και θρεπτικών συστατικών και της πρώιμης κινητοποίησης του ασθενούς. Η MMX έχει αμφισβητηθεί, επειδή η διαδικασία είναι πιο χρονοβόρα και συνεπώς πιο δαπανηρή από την συμβατική χειρουργική αφαίρεση. Γενικά, η MMX μπορεί να θεωρηθεί σε συγκεκριμένα περιστατικά οικονομικά αποδοτική λόγω του υψηλού ποσοστού ίασης το οποίο επιτυγχάνει και επειδή συνήθως εκτελείται με τοπική αναισθησία σε εξωτερικούς ασθενείς. Ωστόσο, εάν δεν εφαρμοστεί σύμφωνα με τις ενδείξεις της, δεν είναι οικονομικά αποδοτική και μπορεί να προκαλέσει μη απαραίτητη συναισθηματική επιβάρυνση στον ασθενή. Σε δύσκολες περιπτώσεις (δηλαδή, σε εκτεταμένους όγκους), η διαδικασία μπορεί να γίνει παρατεταμένη και εξαντλητική για τον ασθενή. Σε εκτεταμένους όγκους η MMX εφαρμόζεται με γενική αναισθησία και περαιτέρω απαιτείται διεπιστημονική προσέγγιση. Σε τέτοιες επεμβάσεις μπορεί ο αριθμός των δειγμάτων που αφαιρούνται να είναι πάρα πολύ μεγάλος για να υποβληθεί σε επεξεργασία και να εξεταστεί μικροσκοπικά σε χρονικό διάστημα συμβατό με ασφαλή γενική αναισθησία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, τοποθετείται αποστειρωμένος επίδεσμος, ξυπνά ο ασθενής και επιστρέφει στο χειρουργείο 1 ή 2 ημέρες αργότερα για αποκατάσταση ή περαιτέρω αφαίρεση ιστού εάν υπάρχει υπολειπόμενος όγκος. Αυτή η προσέγγιση προφανώς αυξάνει τους περιεγχειρητικούς κινδύνους, αλλά είναι περισσότερο ευνοϊκή ως προς το αποτέλεσμα. Η περιορισμένη προσβασιμότητα σε MMX λόγω της ανάγκης εξειδικευμένου δερματολόγου και βοηθητικού προσωπικού είναι ένα άλλο μειονέκτημα της τεχνικής, αν και οποιαδήποτε εξειδικευμένη χειρουργική επέμβαση επιβάλλει τέτοιους περιορισμούς.^{1,3,11,14,25,45,227-228,239-240}

15. Σκοπός της ερευνητικής εργασίας

Η MMX είναι τεχνική η οποία εφαρμόζεται πολλές δεκαετίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των καρκινωμάτων του δέρματος και των βλεννογόνων. Ανευρίσκονται χιλιάδες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία, αλλά σε προσεκτικότερη προσέγγιση διαπιστώνουμε ότι δεν υπάρχουν υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες. Τα αναφερόμενα πλεονεκτήματα της MMX σε σύγκριση με τη συμβατική χειρουργική αφαίρεση είναι ευρέως αποδεκτά χωρίς να υπάρχει αντίστοιχη τεκμηρίωσή τους. Η MMX θεωρείται ότι προσφέρει τα πλεονεκτήματα της πλήρους και με ακρίβεια αφαίρεσης του νεοπλάσματος με παράλληλα την μέγιστη δυνατή διατήρηση υγιούς ιστού.

Υπάρχει πληθώρα μελετών στις οποίες γίνεται σύγκριση της MMX με τη συμβατική χειρουργική ως προς τις πιθανότητες υποτροπής και την μακροχρόνια οικονομική αποδοτικότητα της κάθε μεθόδου. Αντίθετα ως προς τη διατήρηση της μέγιστης δυνατής επιφάνειας υγιούς ιστού γύρω από το νεόπλασμα, οι μελέτες είναι ελάχιστες. Σκοπός της ερευνητικής εργασίας είναι η εξέταση των ποσοτικών και ποιοτικών παραμέτρων δύο ομάδων ασθενών οι οποίοι παρουσίαζαν μη-μελανινοκυτταρικούς καρκίνους του δέρματος και υποβλήθηκαν σε MMX ή συμβατική χειρουργική αφαίρεση. Ειδικότερα, αρχικά αναλύθηκαν τα δημογραφικά δεδομένα και οι παράμετροι θεραπευτικής αντιμετώπισης κάθε ομάδας.

Τέλος, επιχειρείται η σύγκριση ως προς τη διατήρηση μέγιστου ορίου υγιούς ιστού, της συμβατικής χειρουργικής αφαίρεσης και της μικρογραφικής χειρουργικής κατά Mohs.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

16. Υλικά και Μέθοδοι

Η παρούσα αναδρομική μελέτη έχει διεξαχθεί σε δύο φάσεις και βασίστηκε σε υλικό από δύο ομάδες ασθενών (ομάδα Α και ομάδα Β).

Η πρώτη φάση αφορά την πρώτη ομάδα ασθενών η οποία ορίστηκε ως 'Ομάδα Α' και περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν για αντιμετώπιση νεοπλασμάτων του δέρματος με την Mohs Μικρογραφική Χειρουργική (MMX) στο Τμήμα Ογκολογίας Δέρματος, Δερματοχειρουργικής και Λέιζερ στο Ινστιτούτο St Johns', νοσοκομείο St Thomas', Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο. Οι ασθενείς προσήλθαν σε διάστημα ενός έτους, με παραπομπή από άλλο Δερματολογικό Τμήμα και πληρούσαν τα κριτήρια εφαρμογής της τεχνικής MMX.

Η δεύτερη φάση της μελέτης, αφορά σε ασθενείς οι οποίοι ορίστηκαν ως 'Ομάδα Β' και υποβλήθηκαν σε χειρουργική αφαίρεση για καρκινώματα του δέρματος στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Οι ασθενείς προσήλθαν επίσης σε διάστημα ενός έτους, παρουσίαζαν καρκινώματα στην περιοχή της κεφαλής και ήταν ηλικίας μικρότερης των 70 ετών. Η συλλογή των στοιχείων έγινε αναδρομικά από τα ιστολογικά παρασκευάσματα των βλαβών οι οποίες είχαν αφαιρεθεί και αποσταλεί για ιστολογική εξέταση. Ουσιαστικά για την 'Ομάδα Β' εξετάστηκαν οι ιστολογικές διαφάνειες των μόνιμων παρασκευασμάτων σε παραφίνη.

Ακολούθως, για να είναι δυνατή η σύγκριση της διατήρησης υγιούς ιστού ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών, προχωρήσαμε σε ανάλυση σε υποπληθυσμό των ασθενών με ΒΚΚ με εντόπιση αποκλειστικά στην κεφαλή.

Με αυτά τα κριτήρια, δημιουργήσαμε την 'Ομάδα Α1' η οποία περιλαμβάνει 245 ασθενείς με ΒΚΚ με εντόπιση 'κεφαλή' που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική Mohs και την 'Ομάδα Β1' η οποία περιλαμβάνει 27 ασθενείς της Ομάδας Β με πλήρη δεδομένα ιστολογικής ανάλυσης με ΒΚΚ στην περιοχή της κεφαλής, επίσης.

Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκαν οι διάφοροι παράμετροι χρησιμοποιώντας την περιγραφική και την επαγωγική στατιστική.

Μέσω της περιγραφικής στατιστικής παρουσιάζονται οι παράγοντες που καταγράφηκαν για το καρκινώματα και στις δύο ομάδες ασθενών.

Αξιοποιήθηκαν η περιγραφική ανάλυση (descriptive analysis) για να υπολογιστούν οι μέσοι όροι (M.O.) και οι συχνότητες των παραμέτρων, το στατιστικό κριτήριο t (T-test), που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο στατιστικών υποθέσεων ανάμεσα στους μέσους όρους δύο ανεξάρτητων δειγμάτων. Αξιοποιήθηκε ακόμη, η ανάλυση διακύμανσης για ανεξάρτητες μετρήσεις ως προς ένα παράγοντα (One-Way ANOVA), που χρησιμοποιείται όταν η ανεξάρτητη μεταβλητή έχει περισσότερες από δύο κατηγορίες.

Με ανάλυση συσχετίσεων εξετάστηκε αν υπάρχουν εξαρτήσεις ανάμεσα σε δυο διαφορετικά ποσοτικά χαρακτηριστικά όπως ο αριθμός σταδίων και τεμαχίων της MMX και η μεταβολή (προ- μετα-) των διαστάσεων του καρκινώματος και της χειρουργικής βλάβης.

Στο δείγμα της Ομάδας Β, λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο Mann–Whitney U, για να εξεταστεί αν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ δύο ομάδων της ανεξάρτητης μεταβλητής ιστολογικός τύπος καρκινώματος.

Αξίζει, τέλος, να επισημανθεί ότι σε όλες τις περιπτώσεις των στατιστικών ελέγχων χρησιμοποιήθηκε ως ελάχιστο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας το $p=0.05$ και για τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS v23.

17. Αποτελέσματα

17α. Στατιστική Ανάλυση Ομάδας Α -Mohs Μικρογραφική Χειρουργική (MMX)

Στην Ομάδα Α καταγράφηκαν 310 ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 70 ετών, εκτός των ασθενών με καρκινώματα εντοπισμένα στην περιοφθαλμική περιοχή, στους οποίους δεν υπήρχε περιορισμός ηλικίας. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν νεοπλάσματα του δέρματος που εντοπίζονταν σε ανατομικές περιοχές 'υψηλού κινδύνου' για υποτροπή μετά από συμβατική χειρουργική αφαίρεση, πρωτοπαθή, ατελώς εξαιρεθέντα, επίμονα και υποτροπιάζοντα.

Στην Εικόνα 13, βλέπουμε σχηματικά την κατανομή των ασθενών ανά φύλο. Από τους συνολικά 310 ασθενείς το 45,5% ήταν γυναίκες και το 54,5% άνδρες.

Εικόνα 13: Διάγραμμα Κατανομής Ασθενών Ομάδας Α ανά Φύλο (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).



Φύλο	Αριθμός Ασθενών	% Αναλογία
Γυναίκες	141	45,5%
Άνδρες	169	54,5%
Σύνολο	310	100,0%

Στον επόμενο Πίνακα 4, διακρίνεται ότι ο μέσος όρος ηλικίας για το σύνολο των ασθενών είναι τα 59,81 έτη. Ειδικότερα, βλέπουμε ότι για τους άνδρες η μέση ηλικία είναι τα 61,21 έτη ενώ για τις γυναίκες τα 58,11 έτη.

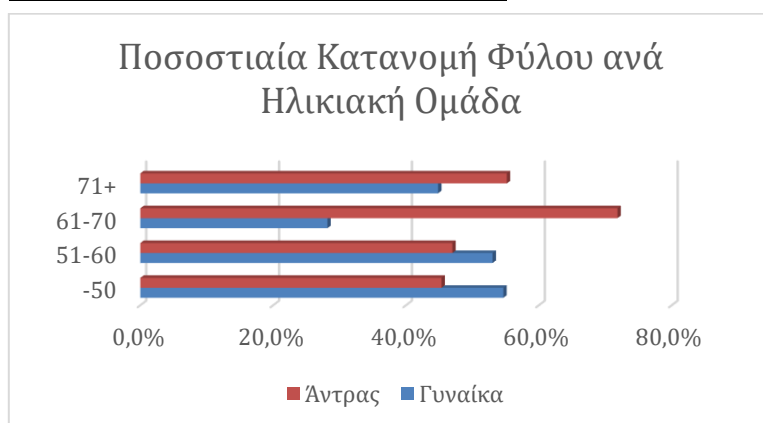
Με δεδομένο ότι στην Ομάδα Α περιλαμβάνεται ικανός αριθμός ασθενών με καρκινώματα στην περιοφθαλμική περιοχή οι οποίοι είναι χωρίς περιορισμό ηλικίας στα κριτήρια επιλογής, ο μέσος όρος ηλικίας είναι αρκετά μικρός και αυτό προκύπτει γιατί η μικρότερη ηλικία αποτελεί κριτήριο επιλογής της MMX.

Πίνακας 4: Ομάδα Α - Ηλικία ανά Φύλο των ασθενών με χειρουργική Mohs (Απόλυτος Αριθμός & Μέσος όρος)

Φύλο	Αριθμός Ασθενών	Μέσος όρος Ηλικίας (έτη)	Τυπική Απόκλιση
Γυναίκες	141	58,11	16,214
Άνδρες	168	61,21	14,636
Σύνολο	310	59,81	15,405

Η κατανομή του φύλου ανά ηλικιακή ομάδα, φαίνεται στην Εικόνα 14 και στον Πίνακα 5:

Εικόνα 14: Διάγραμμα Ποσοστιαίας Κατανομής Φύλου ανά Ηλικιακή Ομάδα (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).



Πίνακας 5: Ποσοστιαία Κατανομή Φύλου ανά Ηλικιακή Ομάδα (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).

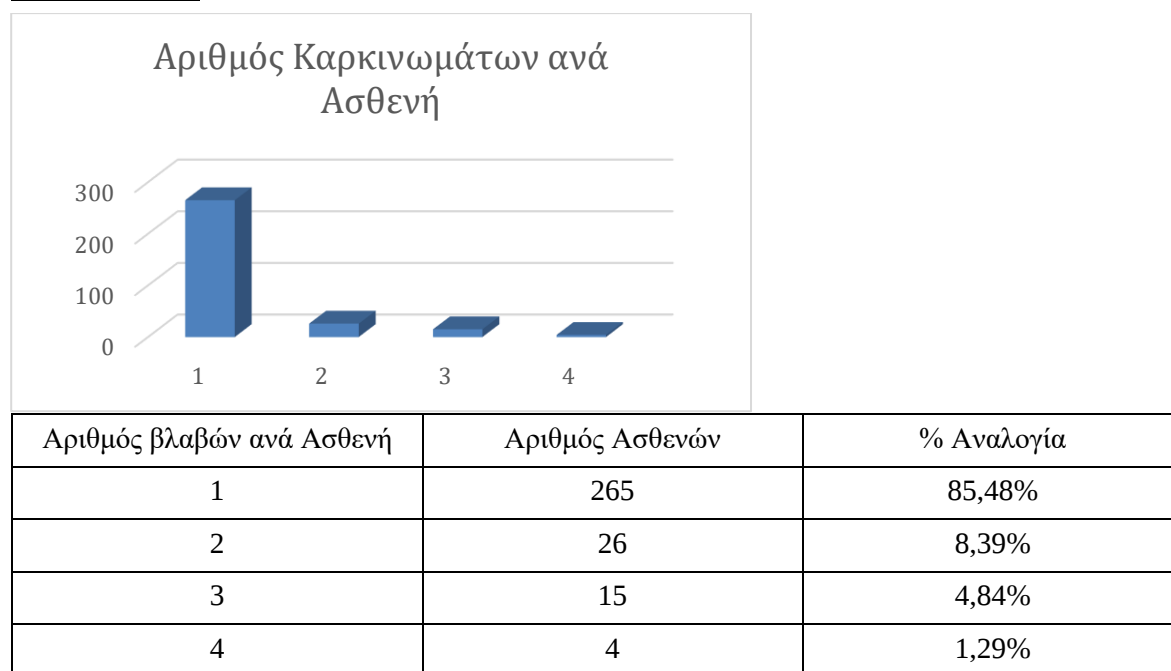
Ηλικία (έτη)	≤50	51-60	61-70	≥71
Γυναίκες (% Αναλογία)	54,7%	53,0%	28,2%	44,8%
Άντρες (% Αναλογία)	45,3%	47,0%	71,8%	55,2%

Παρατηρούμε ότι στην ηλικιακή ομάδα 61 - 70 ετών υπάρχει σαφής διαφορά της κατανομής του φύλου, με τους άνδρες να αποτελούν την πλειοψηφία με 71,8%. Στις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες τα ποσοστά ανδρών – γυναικών είναι παρόμοια, με την τάση σε μικρότερες ηλικίες να υπερτερούν οι γυναίκες και στις μεγαλύτερες (>71 ετών) οι άνδρες.

Στην Εικόνα 15, απεικονίζεται σχηματικά ο αριθμός των καρκινωμάτων που παρουσίαζε ο κάθε ασθενής.

Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (85,5%) παρουσίαζε μία βλάβη. Λίγοι ασθενείς (8,4%) εμφάνιζαν δύο βλάβες, λιγότεροι (4,8%) έφεραν τρεις βλάβες ενώ ελάχιστοι (μόλις 1,3%) αντιμετωπίστηκαν για τέσσερα καρκινώματα.

Εικόνα 15: Διάγραμμα Αριθμού Καρκινωμάτων ανά Ασθενή (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).



Στην Εικόνα 16, καταγράφεται η ανατομική εντόπιση των καρκινωμάτων. Σύμφωνα με τα κριτήρια επιλογής για τη MMX, οι όγκοι εντοπίζονται στις περιοχές 'υψηλού κινδύνου'. Βλέπουμε ότι στην πλειοψηφία των ασθενών (62,2%) οι όγκοι εντοπίζονται στην περιοφθαλμική περιοχή (31,9%) και στη ρίνα (30,3%). Επιπλέον, σε κάποια άλλη εντόπιση στο πρόσωπο καταγράφεται το 22,3% των όγκων, με συνολικά στην περιοχή του προσώπου να εντοπίζεται σχεδόν το σύνολο των βλαβών: 89,7%. Λίγα νεοπλάσματα (5,8%), εντοπίζονται στην περιοχή του ωτός, ελάχιστα στο τριχωτό της κεφαλής (1,6%) ενώ σε άλλες εντοπίσεις (όπως ο αντίχειρας, το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και η περιοχή των γεννητικών οργάνων) παρατηρείται το 2,9% των καρκινωμάτων.

Εικόνα 16: Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Καρκινωμάτων (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).

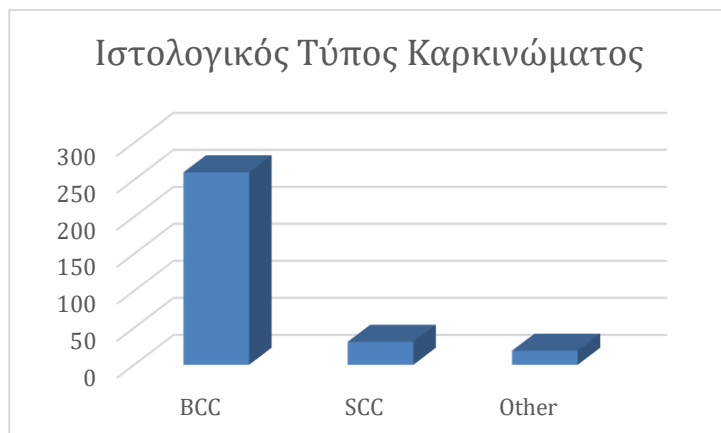


Ανατομική Εντόπιση	Αριθμός Καρκινωμάτων	% Αναλογία
1 Οφθαλμός	99	31,9%
2 Ρίνα	94	30,3%
3 Ωτα	18	5,8%
4 Πρόσωπο	69	22,3%
5 Χείλη	16	5,2%
6 Τριχωτό Κεφαλής	5	1,6%
7 Άλλο	9	2,9%
Σύνολο	310	100,0%

Στα Διαγράμματα των Εικόνων 17α και 17β, απεικονίζεται ο ιστολογικός τύπος των καρκινωμάτων τα οποία αντιμετωπίστηκαν στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (83,9%) εμφάνιζε Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα (ΒΚΚ) και μικρός αριθμός ασθενών (10%) Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα (ΑΚΚ). Σπάνιοι τύποι δερματικών καρκίνων καταγράφονται σε 19 από τους 310 ασθενείς (6,1%).

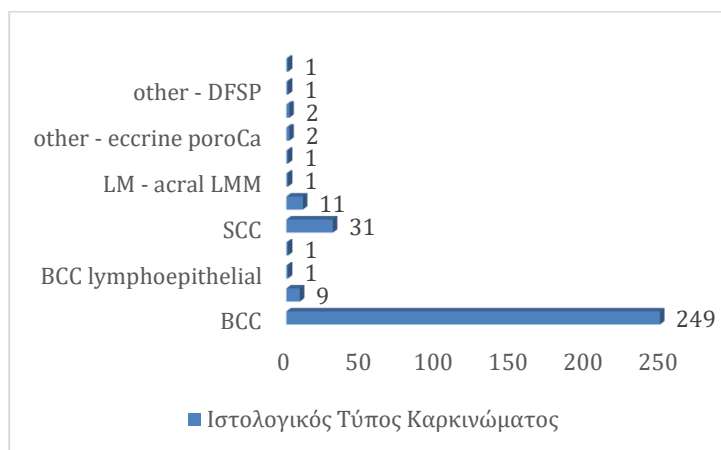
Αναλυτικά: Στην Εικόνα 17α, παρουσιάζονται ομαδοποιημένοι οι ιστολογικοί τύποι καρκίνου οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν στους ασθενείς της Ομάδας Α. Στην Εικόνα 17β καταγράφονται αναλυτικά όλοι οι ιστολογικοί τύποι καρκινωμάτων τα οποία παρουσιάστηκαν στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Εικόνα 17α: Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).



Ιστολογικός Τύπος	Αριθμός Καρκινωμάτων	% Αναλογία
BKK (BCC)	260	83,9%
AKK (SCC)	31	10,0%
Άλλο (Other)	19	6,1%
Σύνολο	310	100,0%

Εικόνα 17β: Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος Αναλυτικά (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).

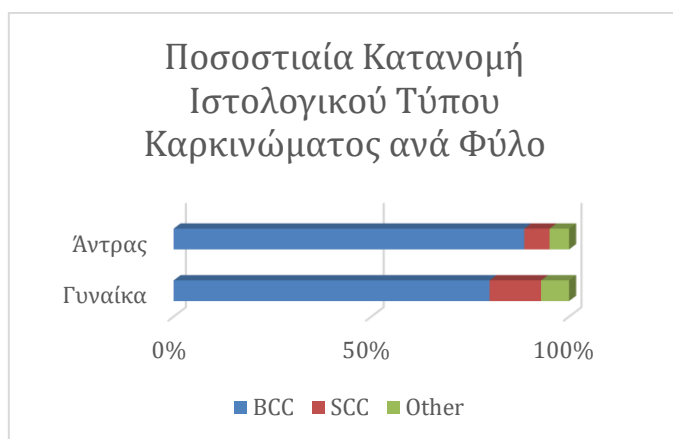
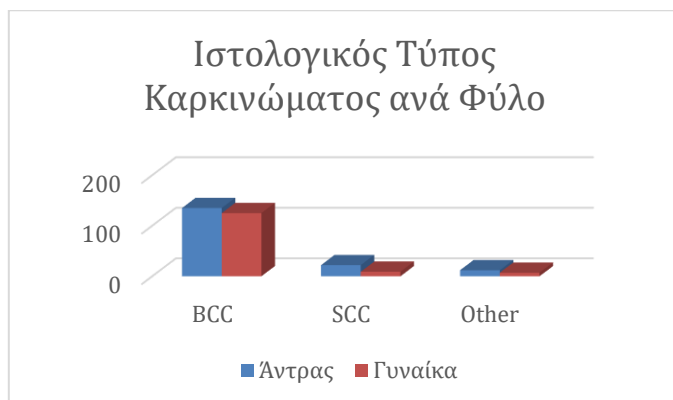


Ιστολογικός Τύπος	Αριθμός Καρκινωμάτων	% Αναλογία
BKK (BCC)	249	80,3%
BKK – Άλλο (BCC lymphoepithelial)	1	0,3%
BKK – Άλλο (BCC morphoeic)	9	2,9%
BKK – Άλλο (BCC squamous)	1	0,3%
AKK (SCC)	31	10,0%
Κακοήθης Φακή (LM)	11	3,5%
Μελάνωμα ΚΦ (LM - acral LMM)	1	0,3%
Μελάνωμα ΚΦ μη Διηθητικό (LM - acral MM in situ)	1	0,3%

Άλλο - Επηρμένο Δερματοϊνοσάρκωμα (DFSP)	1	0,3%
Άλλο - Εκκρινές Ποροκαρκίνωμα (eccrine poroCa)	2	0,6%
Άλλο - ΜΚΕ (MAC)	1	0,3%
Άλλο - Τριχειλήμωμα (trichilemmoma)	2	0,6%
Σύνολο	310	100,0%

Στις Εικόνες 18α και 18β γίνεται ο διαχωρισμός ιστολογικού τύπου καρκινώματος ανά φύλο.

Εικόνες 18α και 18β: Διαγράμματα Κατανομής Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος ανά Φύλο (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).

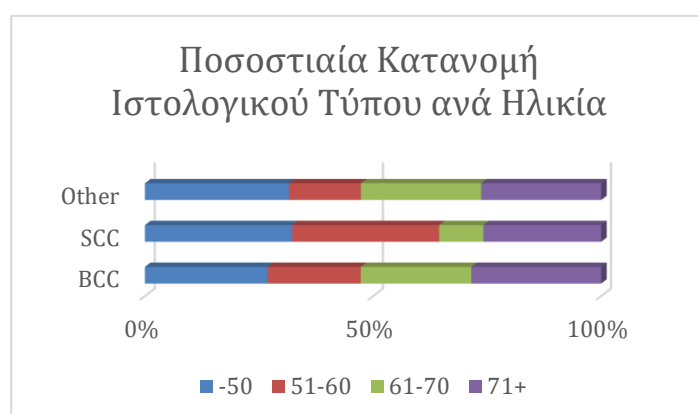
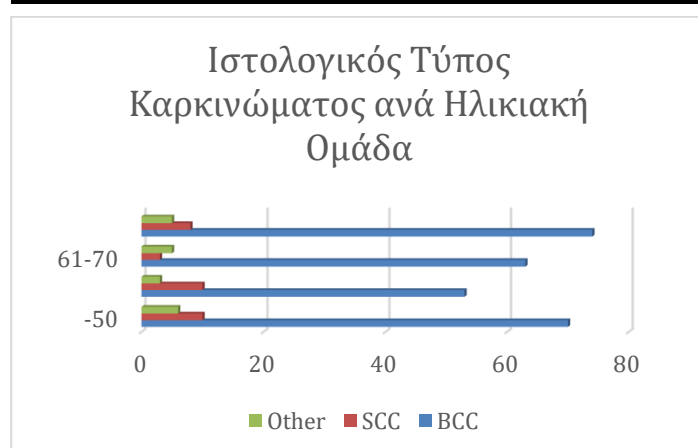


Ιστολογικός Τύπος Όγκου	Άντρες (Αριθμός Ασθενών)	Άντρες (% Αναλογία)	Γυναίκες (Αριθμός Ασθενών)	Γυναίκες (% Αναλογία)
BKK (BCC)	135	88,65%	125	79,88%
AKK (SCC)	22	6,39%	9	13,02%
Άλλο	12	4,96%	7	7,10%
Σύνολο	169	100%	141	100%

Από τους 169 άνδρες της Ομάδας Α, οι 135 (88,65%) προσήλθαν για ΒΚΚ, οι 22 (6,39%) για ΑΚΚ και οι 12 (4,96%) για άλλα, πιο σπάνια νεοπλάσματα. Από τις 141 γυναίκες της Ομάδας Α, οι 125 (79,88%) παρουσίαζαν ΒΚΚ, οι 9 (13,02%) έπασχαν από ΑΚΚ και 7 (7,10%) εμφάνιζαν σπάνιους όγκους. Και στα δύο φύλα, όπως είναι αναμενόμενο, η κατανομή των ιστολογικών τύπων είναι παρόμοια με συντριπτική υπεροχή των ΒΚΚ.

Στα Διαγράμματα των Εικόνων 19α και 19β, παρουσιάζεται η κατανομή του ιστολογικού τύπου των καρκινωμάτων ανά ηλικιακή ομάδα των ασθενών.

Εικόνες 19α και 19β: Διαγράμματα Κατανομής Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος ανά Ηλικιακή Ομάδα (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).



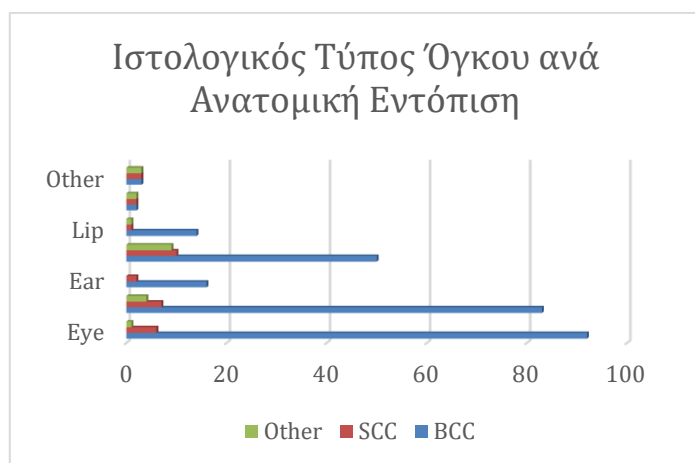
Ιστολογικός Τύπος Καρκινώματος	Αριθμός ασθενών Ηλικίας ≤50 έτη	Αριθμός ασθενών Ηλικίας 51-60 έτη	Αριθμός ασθενών Ηλικίας 61-70 έτη	Αριθμός ασθενών Ηλικίας ≥71 έτη
ΒΚΚ (BCC)	70	53	63	74
ΑΚΚ (SCC)	10	10	3	8
Άλλο	6	3	5	5
Σύνολο	86	66	71	87

Σε αντιστοιχία με τα προηγούμενα ευρήματα, ο αριθμός των ΒΚΚ είναι μεγαλύτερος σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και δεν βρέθηκε να υπάρχει στατιστική σχέση μεταξύ της ηλικίας και του τύπου του καρκινώματος. Η μόνη διαφοροποίηση, αλλά μη στατιστικά σημαντική, εντοπίζεται στην ηλικία 61-70 ετών στην οποία το ποσοστό των ασθενών με ΑΚΚ είναι ελαφρώς μειωμένο.

Παρατηρούμε, επίσης, ότι ικανός αριθμός των ασθενών της Ομάδας Α καταγράφεται στην ηλικιακή ομάδα άνω των 71 ετών, παρόλο που τα κριτήρια εφαρμογής της τεχνικής Mohs περιλαμβάνουν την ηλικία κάτω των 71 ετών. Η παρατήρηση αυτή δεν αποτελεί παράδοξο, γιατί στο δείγμα περιλαμβάνονται αρκετοί ασθενείς με όγκους στην περιοχή των βλεφάρων και αυτοί έχουν ένδειξη για αντιμετώπιση με τη MMX ανεξάρτητα από την ηλικία τους.

Στο Διάγραμμα της Εικόνας 20, καταγράφεται ο ιστολογικός τύπος του όγκου σε συσχέτιση με την ανατομική εντόπιση.

Εικόνα 20: Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Όγκου ανά Ανατομική Εντόπιση (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).

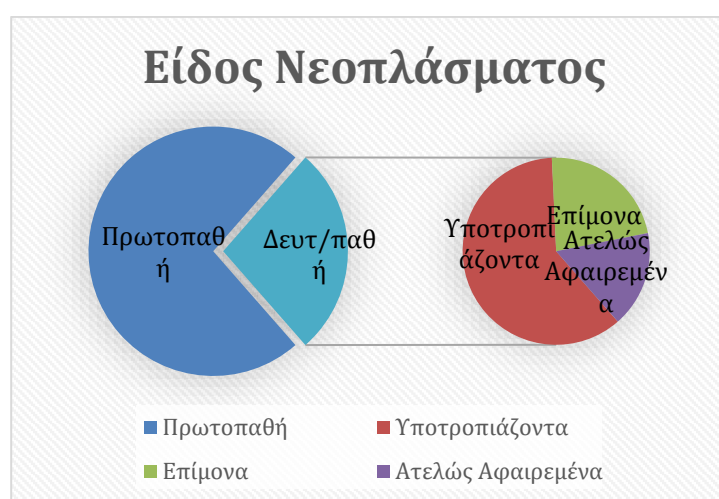


Ανατομική Εντόπιση	ΒΚΚ (BCC) Αριθμός Όγκων	ΑΚΚ (SCC) Αριθμός Όγκων	Άλλο Αριθμός Όγκων	ΒΚΚ (BCC) % Αναλογία	ΑΚΚ (SCC) % Αναλογία	Άλλο % Αναλογία
1 Οφθαλμός	92	6	1	92,9%	6,1%	1,0%
2 Ρίνα	83	7	4	88,3%	7,4%	4,3%
3 Ώτα	16	2		88,9%	11,1%	0,0%
4 Πρόσωπο	50	10	9	72,5%	14,5%	13,0%
5 Χείλη	14	1	1	87,5%	6,3%	6,3%
6 Τριχωτό Κεφαλής	2	2	2	33,3%	33,3%	33,3%
7 Άλλο	3	3	2	33,3%	33,3%	33,3%
Σύνολο	260	31	19			

Παρατηρούμε σαφή υπεροχή, των ΒΚΚ σε όλες τις ανατομικές εντοπίσεις. Τα ευρήματα συνάδουν με τη συχνότητα των διάφορων ιστολογικών τύπων όπως καταγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Τα ποσοστά κατανομής για το τριχωτό της κεφαλής και τις λοιπές περιοχές προκύπτουν από μικρό αριθμό περιστατικών και δεν είναι αντιπροσωπευτικά.

Στην Εικόνα 21, παρουσιάζεται το είδος του όγκου κατά τη χρονική στιγμή της παραπομπής για MMX.

Εικόνα 21: Διάγραμμα Είδους Νεοπλάσματος (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)

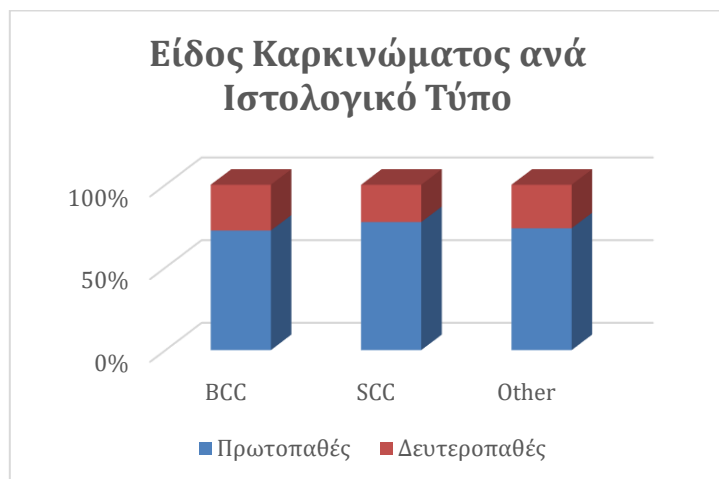


Είδη Νεοπλασμάτων	Αριθμός Όγκων	Αναλογία %
Πρωτοπαθή	226	72,90%
Υποτροπιάζοντα	51	16,45%
Επίμονα	19	6,13%
Ατελώς Εξαιρεθέντα	14	4,52%
Σύνολο	310	100

Το 72,9% των ασθενών παρουσιάζουν Πρωτοπαθή (primary) καρκινώματα, όλων των ιστολογικών τύπων. Το 16,45% των ασθενών εμφανίζουν καρκίνους οι οποίοι υποτροπίασαν μετά από άλλη θεραπευτική αντιμετώπιση (Υποτροπιάζοντα - recurrent), το 4,52% όγκους οι οποίοι έχουν αφαιρεθεί ατελώς με συμβατική χειρουργική αφαίρεση (Ατελώς Εξαιρεθέντα - incompletely excised) και το 6,13% Επίμονα νεοπλάσματα, τα οποία δεν έχουν ανταποκριθεί σε θεραπείες πλην της χειρουργικής αφαίρεσης (ΚΘΠ, ΔΘΠ, κα) (Επίμονα - persistent) και έχουν παραπεμφθεί για αντιμετώπιση με τη μέθοδο Mohs.

Στην Εικόνα 22, καταγράφεται το είδος του όγκου κατά τη χρονική στιγμή της παραπομπής για MMX, για κάθε ιστολογικό τύπο καρκίνου του δέρματος.

Εικόνα 22: Διάγραμμα Είδους Καρκινώματος ανά Ιστολογικό Τύπο (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).



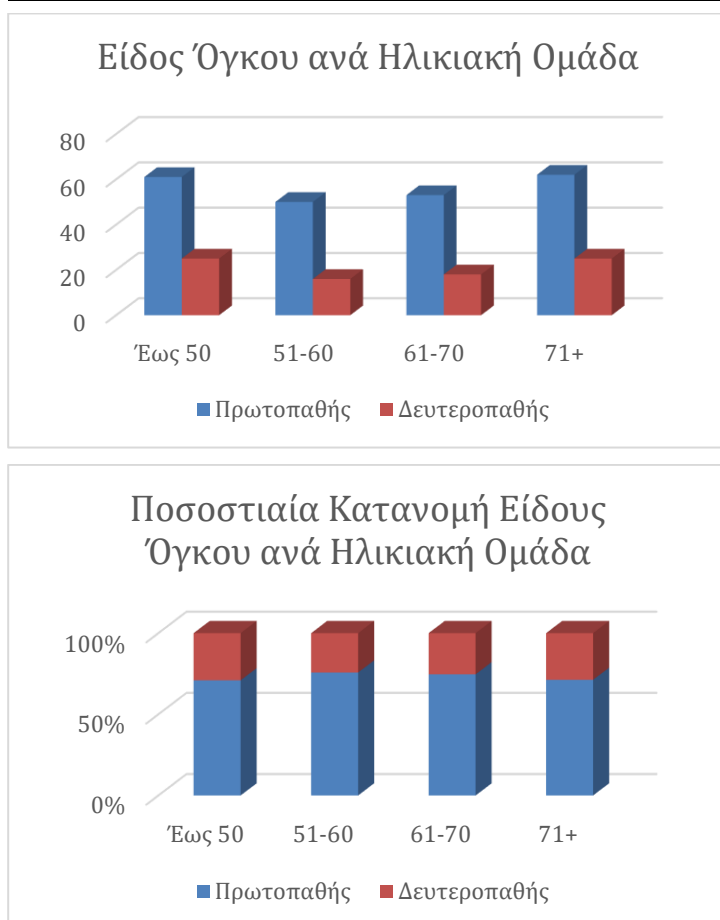
Ιστολογικός Τύπος Καρκινώματος	Πρωτοπαθές - Αριθμός Όγκων	Πρωτοπαθές - Αναλογία %	Δευτεροπαθές - Αριθμός Όγκων	Δευτεροπαθές - Αναλογία %	Σύνολο (Αριθμός & %)
BKK (BCC)	188	72,3%	72	27,7%	260 - 100%
AKK (SCC)	24	77,4%	7	22,6%	31 - 100%
Άλλο	14	73,7%	5	26,3%	19 - 100%
Σύνολο ανά Είδος Όγκου	226		84		310

Από το γράφημα και τους σχετικούς πίνακες, προκύπτει ότι η κατανομή πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς όγκου είναι ίδια για όλους τους ιστολογικούς τύπους καρκινώματος.

Τα ευρήματα αυτά προκύπτουν γιατί το βασικό κριτήριο για τη MMX είναι η ανατομική εντόπιση του όγκου αλλά και γιατί οι δευτεροπαθείς όγκοι είναι πιο σπάνιοι.

Στην Εικόνα 23, παρουσιάζεται η κατανομή του είδους του όγκου ανά ηλικιακή ομάδα.

Εικόνα 23: Διάγραμμα Είδους Όγκου ανά Ηλικία (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).



Ηλικιακή Ομάδα (Ετη)	Πρωτοπαθείς (Αριθμός Όγκων)	Δευτεροπαθείς (Αριθμός Όγκων)	Πρωτοπαθείς (Αναλογία %)	Δευτεροπαθείς (Αναλογία %)
≤ 50	61	25	70,9%	29,1%
51-60	50	16	75,8%	24,2%
61-70	53	18	74,6%	25,4%
≥71	62	25	71,3%	28,7%

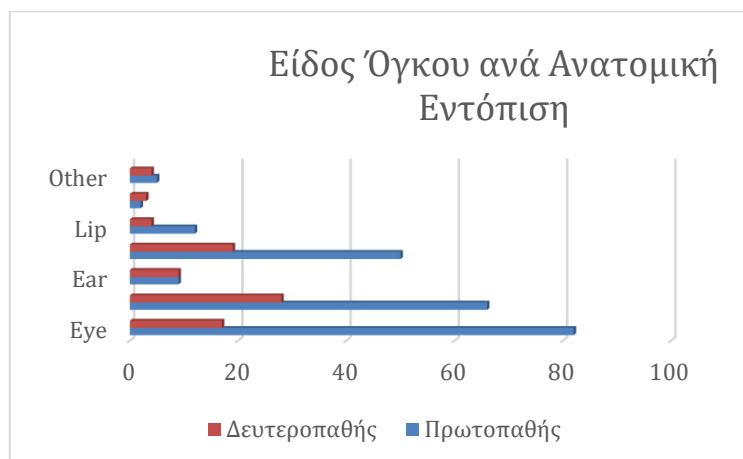
Παρατηρούμε ότι και αυτές οι παράμετροι είναι στατιστικά ασυσχέτιστες. Το είδος του όγκου έχει παρόμοια κατανομή σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Αναλυτικότερα, οι πρωτοπαθείς όγκοι καταγράφονται στο 70,9% των ασθενών ηλικίας έως 50 ετών, στο 75,8% των ασθενών ηλικίας 51- 60 ετών, στο 74,6% των ασθενών της ηλικιακής ομάδας 61- 70 ετών και στο 71,3% των ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης των 71 ετών.

Αντίστοιχα οι δευτεροπαθείς όγκοι ανευρίσκονται στο 29,1% των ασθενών έως 50 ετών, στο 24,2% των ασθενών της ηλικιακής ομάδας 51- 60 ετών, στο 25,4% των ασθενών ηλικίας 61- 70 ετών και στο 28,7% των ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης των 71 ετών.

Στην Εικόνα 24, παρουσιάζεται η κατανομή του είδους του όγκου ανά ανατομική εντόπιση.

Εικόνα 24: Διάγραμμα Είδους Όγκου ανά Ανατομική Εντόπιση (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)



Ανατομική Εντόπιση	Πρωτοπαθείς (Αριθμός Όγκων)	Δευτεροπαθείς (Αριθμός Όγκων)	Πρωτοπαθείς (Αναλογία %)	Δευτεροπαθείς (Αναλογία %)
Οφθαλμός	82	17	82,8%	17,2%
Ρίνα	66	28	70,2%	29,8%
Ωτα	9	9	50,0%	50,0%
Πρόσωπο	50	19	72,5%	27,5%
Χείλη	12	4	75,0%	25,0%
Τριχωτό Κεφαλής	2	3	40,0%	60,0%
Άλλο	5	4	55,6%	44,4%

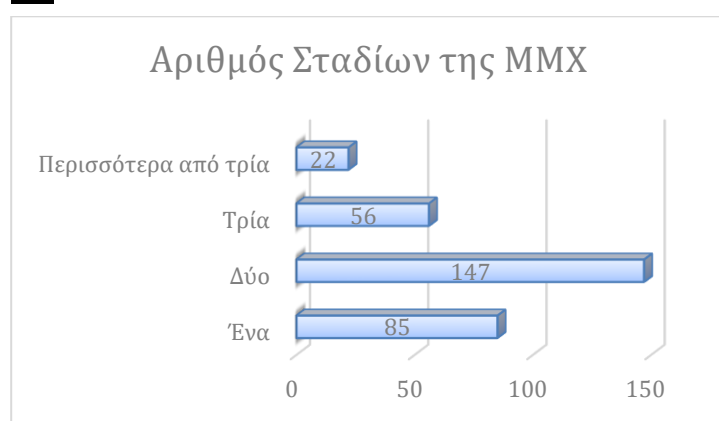
Παρατηρούμε ότι στην περιοχή του οφθαλμού οι πρωτοπαθείς όγκοι εμφανίζονται με συντριπτική διαφορά 82,8% έναντι 17,2% των δευτεροπαθών. Το εύρημα εξηγείται γιατί η ανατομική εντόπιση περιοφθαλμικά αποτελεί απόλυτη ένδειξη εφαρμογής της MMX, ανεξάρτητα όχι μόνο από την ηλικία του ασθενούς, όπως είδαμε παραπάνω, αλλά και από το είδος του όγκου.

Επίσης, διαπιστώνουμε μεγάλη διαφορά στην επίπτωση των νεοπλασμάτων και στην περιοχή της ρινός με 70,2% πρωτοπαθείς και 29,8% δευτεροπαθείς όγκους, στα χείλη με 75% πρωτοπαθείς και 25% δευτεροπαθείς και γενικότερα στην περιοχή του προσώπου με 72,5% πρωτοπαθή και 27,5% δευτεροπαθή νεοπλάσματα. Προφανώς και αυτό το εύρημα προκύπτει γιατί η ανατομική εντόπιση των καρκινωμάτων σε περιοχές 'υψηλού κινδύνου' θεωρείται ισχυρή ένδειξη για την εφαρμογή της MMX, ανεξάρτητα από το είδος του νεοπλάσματος.

Στην περιοχή του ωτός, του τριχωτού της κεφαλής και στις υπόλοιπες περιοχές τα ποσοστά διαφοροποιούνται με περίπου ίση κατανομή πρωτοπαθών - δευτεροπαθών όγκων αλλά ο αριθμός των περιστατικών είναι μικρός και δεν προκύπτει συσχέτιση των παραμέτρων.

Στην Εικόνα 25, παρουσιάζεται ο αριθμός των σταδίων ο οποίος απαιτήθηκε για την ολοκλήρωση της MMX στα συγκεκριμένα περιστατικά.

Εικόνα 25: Διάγραμμα Αριθμού σταδίων της MMX (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)

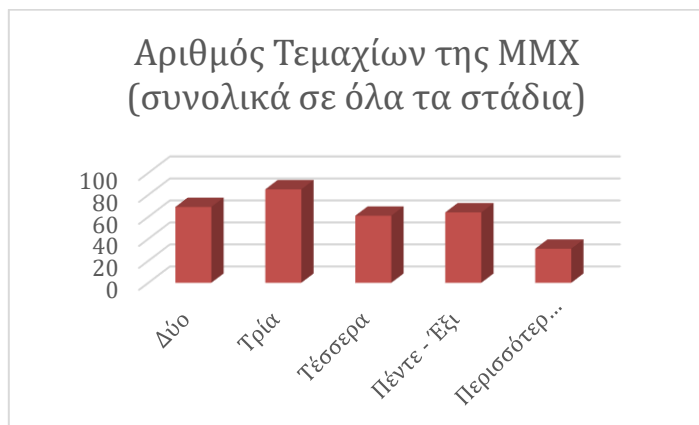


Αριθμός Σταδίων	Αριθμός Όγκων	Αναλογία Όγκων (%)
1 (Ένα)	85	27,42%
2 (Δύο)	147	47,42%
3 (Τρία)	56	18,06%
>3 (Περισσότερα από τρία)	22	7,10%

Από το διάγραμμα αυτό προκύπτει ότι περίπου στις μισές περιπτώσεις (47,4%) η MMX ολοκληρώθηκε σε δύο στάδια. Επίσης σε σημαντικό ποσοστό (27,4%) ο όγκος αφαιρέθηκε στο πρώτο στάδιο. Σε μικρότερο ποσοστό (18,1%) η επέμβαση ολοκληρώθηκε σε τρία στάδια. Τέσσερα ή περισσότερα στάδια απαιτήθηκαν μόλις στο 7% των όγκων. Προφανώς αυτό το εύρημα προκύπτει επειδή η συντριπτική πλειοψηφία των καρκινωμάτων είναι πρωτοπαθή και επομένως με λιγότερες υποκλινικές προεκτάσεις.

Στα Διαγράμματα των Εικόνων 26α και 26β, παρουσιάζεται ο αριθμός των τεμαχίων ο οποίος απαιτήθηκε συνολικά σε όλα τα στάδια ανά περιστατικό για την ολοκλήρωση της MMX.

Εικόνα 26α: Διάγραμμα Αριθμού Τεμαχίων της MMX (συνολικά σε όλα τα στάδια) (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).



Αριθμός Τεμαχίων	Αριθμός Όγκων	Αναλογία Όγκων (%)
1-2 (Ένα- Δύο)	69	22,26%
3 (Τρία)	85	27,42%
4 (Τέσσερα)	61	19,68%
5-6 (Πέντε – Έξι)	64	20,65%
>6 (Περισσότερα από 6)	31	10,00%

Εικόνα 26β: Διάγραμμα Αριθμού Τεμαχίων της MMX - Αναλυτικά (συνολικά σε όλα τα στάδια: Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).



Αριθμός Τεμαχίων	Αριθμός Όγκων	Αναλογία (%)
1	2	0,65%
2	67	21,61%
3	85	27,42%
4	61	19,68%
5	34	10,97%
6	30	9,68%
7	11	3,55%
8	8	2,58%
9	3	0,97%
10	2	0,65%
11	3	0,97%
12	1	0,32%
13	1	0,32%
17	1	0,32%
27	1	0,32%

Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (27,4%) εξετάστηκαν συνολικά 3 τεμάχια ιστού. Με μικρότερο αλλά σχετικά παρόμοιο ποσοστό καταγράφονται τα περιστατικά στα οποία απαιτήθηκε η λήψη 2 (21,6%) και 4 (19,7%) τεμαχίων για την ολοκλήρωση της τεχνικής. Ακολουθούν σε συχνότητα τα περιστατικά στα οποία απαιτήθηκε η λήψη 5 (11%) και 6 (9,7%) τεμαχίων και με ακόμη μικρότερα ποσοστά οι περιπτώσεις με 7 (3,5%) και 8 (2,6%) τεμάχια. Τα χαμηλότερα ποσοστά καταγράφονται στα περιστατικά με ένα τεμάχιο ή με περισσότερα από 9 τεμάχια.

Τα ευρήματα αυτά είναι σε αντιστοιχία με τα ευρήματα των σταδίων της MMX αφού στο κάθε στάδιο αντιστοιχούν τουλάχιστον 2 έως 4 τεμάχια ιστού.

Στον Πίνακα 6 καταγράφεται η σχέση του αριθμού των σταδίων της MMX με τον ιστολογικό τύπο του όγκου.

Πίνακας 6: Στάδια της MMX ανά Ιστολογικό Τύπο (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).

Ιστολογικός Τύπος	Στάδια της MMX	Αριθμός Όγκων	Αναλογία Όγκων (%)
BKK	1	77	30,9%
	2	113	45,4%
	3	43	17,3%
	4	11	4,4%
	5	5	2,0%
	Σύνολο	249	100,0%
AKK	1	4	12,9%
	2	16	51,6%
	3	8	25,8%
	4	3	9,7%
	Σύνολο	31	100,0%
Άλλο	1	4	13,3%
	2	18	60,0%
	3	5	16,7%
	4	2	6,7%
	6	1	3,3%
	Σύνολο	30	100,0%

Βλέπουμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση αυτών των παραμέτρων. Ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο του καρκινώματος, για την πλειοψηφία των ασθενών η MMX ολοκληρώθηκε στο δεύτερο στάδιο.

Αναλυτικά: Για τα BKK, στο 30,9% των ασθενών η MMX ολοκληρώθηκε στο πρώτο στάδιο, στο 45,4% στο δεύτερο στάδιο, στο 17,3% στο τρίτο στάδιο ενώ μόλις στο 6,4% απαιτήθηκε τέταρτο και πέμπτο στάδιο της τεχνικής. Για τα AKK, στο 12,9% των ασθενών η MMX ολοκληρώθηκε στο πρώτο στάδιο, στο 51,6% στο δεύτερο στάδιο, στο 25,8% στο τρίτο στάδιο ενώ μόλις στο 9,7% απαιτήθηκε τέταρτο και στο 0% πέμπτο στάδιο της τεχνικής. Για τους υπόλοιπους ιστολογικούς τύπους: στο 13,3% των ασθενών η MMX ολοκληρώθηκε στο πρώτο στάδιο, στο 60% στο δεύτερο στάδιο, στο 16,7% στο τρίτο στάδιο ενώ μόλις στο 10% απαιτήθηκε τέταρτο και πέμπτο στάδιο της τεχνικής.

Αντίστοιχα ο συνολικός αριθμός των τεμαχίων (ιστολογικών παρασκευασμάτων) σε όλα τα στάδια της MMX σε σχέση με τον ιστολογικό τύπο αναλύεται στον επόμενο πίνακα:

Πίνακας 7: Τεμάχια της MMX (συνολικά σε όλα τα στάδια) ανά Ιστολογικό Τύπο (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).

Ιστολογικός Τύπος	Τεμάχια της MMX	Αριθμός Όγκων	Αναλογία Όγκων (%)
BKK	1	2	0,8%
	2	62	24,9%
	3	68	27,3%
	4	50	20,1%
	5	27	10,8%
	6	22	8,8%
	7	8	3,2%
	8	5	2,0%
	9	1	0,4%
	10	2	0,8%
	12	1	0,4%
	27	1	0,4%
	Σύνολο	249	100,0%
AKK	2	3	9,7%
	3	8	25,8%
	4	7	22,6%
	5	3	9,7%
	6	5	16,1%
	7	2	6,5%
	11	2	6,5%
	13	1	3,2%
	Σύνολο	31	100,0%
Άλλο	2	2	6,7%
	3	9	30,0%
	4	4	13,3%
	5	4	13,3%
	6	3	10,0%
	7	1	3,3%
	8	3	10,0%
	9	2	6,75%
	11	1	3,3%
	17	1	3,3%
	Σύνολο	30	100,0%

Όπως είναι αναμενόμενο και αυτές οι παράμετροι δε σχετίζονται μεταξύ τους. Στους περισσότερους ασθενείς απαιτήθηκαν δύο έως τέσσερα τεμάχια για την ολοκλήρωση της MMX ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο του καρκινώματος.

Αναλυτικά: Για τα BKK, στο 0,8% των ασθενών η MMX ολοκληρώθηκε σε ένα τεμάχιο, στο 24,9% σε δύο, στο 27,3% σε τρία, στο 20,1% σε τέσσερα, στο 10,8% σε πέντε, στο 8,8% σε έξι, στο 3,2% σε επτά, στο 2,0% σε οκτώ ενώ σε ποσοστά < 1% απαιτήθηκαν από 9 έως και 12 τεμάχια ιστού για την ολοκλήρωση της τεχνικής.

Για τα AKK, δεν υπήρξαν ασθενείς στους οποίους η MMX ολοκληρώθηκε σε ένα τεμάχιο, στο 9,7% των ασθενών η MMX ολοκληρώθηκε σε δύο ιστολογικά τεμάχια, στο 25,8% σε τρία, στο 22,6% σε τέσσερα, στο 9,7% σε πέντε, στο 16,1% σε έξι, στο 6,5% σε επτά, στο 6,5% σε έντεκα ενώ σε ποσοστό 3,2% απαιτήθηκαν 13 τεμάχια ιστού για την ολοκλήρωση της τεχνικής.

Για τους υπόλοιπους ιστολογικούς τύπους: δεν υπήρξαν ασθενείς στους οποίους η MMX ολοκληρώθηκε σε ένα τεμάχιο, στο 6,7% των ασθενών η MMX ολοκληρώθηκε σε δύο ιστολογικά τεμάχια, στο 30% σε τρία, στο 13,3% σε τέσσερα, στο 13,3% σε πέντε, στο 10% σε έξι, στο 3,3% σε επτά, στο 10% σε οκτώ, στο 6,7% σε εννέα, στο 3,3% σε έντεκα ενώ σε ποσοστό 3,3% απαιτήθηκαν 17 τεμάχια ιστού για την ολοκλήρωση της τεχνικής.

Στον παραπάνω πίνακα, παρατηρούμε ότι για τα AKK και τους υπόλοιπους σπάνιους ιστολογικούς τύπους καρκινωμάτων, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους απαιτήθηκαν από οκτώ έως και δεκαεπτά ιστοτεμάχια είναι τείνει να είναι αυξημένο.

Από περαιτέρω στατιστική ανάλυση, όμως, όπως βλέπουμε στον Πίνακα 8, προκύπτει ότι τελικά δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του ιστολογικού τύπου και του συνολικού αριθμού των σταδίων ($p=0,059$) και των τεμαχίων ($p=0,098$) της MMX.

Πίνακας 8: Αριθμός Σταδίων & Αριθμός Τεμαχίων της MMX ανά Ιστολογικό Τύπο

		Sum of Squares	Df (βαθμοί ελευθερίας)	Mean Square (Τετραγωνικός Μέσος)	F	p
Στάδια MMX	Between Groups	5,129	2	2,564	3,036	0,059
	Within Groups	259,310	307	0,845		
	Total	264,439	309			
Τεμάχια MMX	Between Groups	28,293	2	14,147	2,339	0,098
	Within Groups	1856,755	307	6,048		
	Total	1885,048	309			

Άρα ο αριθμός των σταδίων και ο συνολικός αριθμός των τεμαχίων της MMX δεν επηρεάζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από τον ιστολογικό τύπο του καρκινώματος.

Αντίθετα, στον Πίνακα 9α φαίνεται ότι ο αριθμός των σταδίων αλλά και ο αριθμός των τεμαχίων της MMX εξαρτάται από τον τύπο του καρκινώματος (πρωτοπαθής-υποτροπιάζων-ατελώς εξαιρεθείς). Διαπιστώνουμε ότι υπάρχουν στατιστικές διαφορές μεταξύ του 'status' του όγκου και του αριθμού των βημάτων (σταδίων) της MMX ($p=0,004$) και αντίστοιχα και με τον αριθμό των τεμαχίων της MMX ($p=0,007$).

Πίνακας 9α: Αριθμός Σταδίων & Αριθμός Τεμαχίων της MMX ανά Είδος Όγκου

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Στάδια MMX	Between Groups	11,072	3	3,691	4,457	0,004
	Within Groups	253,366	306	0,828		
	Total	264,439	309			
Τεμάχια MMX	Between Groups	73,503	3	24,501	4,139	0,007
	Within Groups	1811,546	306	5,920		
	Total	1885,048	309			

Στον Πίνακα 9β φαίνονται αναλυτικά οι στατιστικά σημαντικές διαφορές αυτών των παραμέτρων.

Όπως είναι αναμενόμενο, ο αριθμός των βημάτων και ο συνολικός αριθμός τεμαχίων της MMX είναι μικρότερος στα πρωτοπαθή καρκινώματα σε σχέση με τα αντίστοιχα μεγέθη στα δευτεροπαθή (επίμονα –υποτροπιάζοντα –ατελώς εξαιρεθέντα) νεοπλάσματα. Επίσης, βλέπουμε ότι για τους επίμονους όγκους ο αριθμός σταδίων της MMX είναι μεγαλύτερος κατά 1,060 φορές σε σχέση με τον αριθμό που απαιτήθηκε για τους ατελώς εξαιρεθέντες όγκους. Στα ατελώς εξαιρεθέντα νεοπλάσματα τα στάδια της MMX είναι λιγότερα κατά 0,644 φορές από τα αντίστοιχα που απαιτούνται στα υποτροπιάζοντα.

Αναλυτικά βλέπουμε όσον αφορά τα στάδια της MMX:

Για τα ατελώς εξαιρεθέντα καρκινώματα απαιτήθηκαν λιγότερα στάδια από όλες τις υπόλοιπες κατηγορίες, με κοντινές τιμές με τα πρωτοπαθή ($p=0,073$).

Για τα επίμονα νεοπλάσματα τα στάδια είναι περισσότερα από όλες τις κατηγορίες με σχετικά παρόμοιες τιμές με τα υποτροπιάζοντα ($p=0,090$).

Για τα πρωτοπαθή, τα στάδια της MMX ήταν σαφώς λιγότερα σε σύγκριση με τα επίμονα και τα υποτροπιάζοντα αλλά περισσότερα (με τιμές που πλησιάζουν) από τα ατελώς εξαιρεθέντα ($p=0,073$).

Για τα υποτροπιάζοντα καρκινώματα τα στάδια είναι περισσότερα από όλες τις κατηγορίες με σχετικά παρόμοιες τιμές με τα επίμονα ($p=0,090$).

Όσον αφορά το συνολικό αριθμό των τεμαχίων:

Για τα ατελώς εξαιρεθέντα καρκινώματα απαιτήθηκαν περισσότερα τεμάχια από τα πρωτοπαθή και λιγότερα από τις υπόλοιπες κατηγορίες, με σχετικά κοντινές τιμές ($p>0,05$).

Για τα επίμονα νεοπλάσματα τα τεμάχια είναι περισσότερα από όλες τις κατηγορίες με σχετικά παρόμοιες τιμές με τα υποτροπιάζοντα ($p=0,293$).

Για τα πρωτοπαθή, τα τεμάχια της MMX ήταν λιγότερα σε σύγκριση με όλες τις κατηγορίες, αλλά με τιμές που πλησιάζουν με τα ατελώς εξαιρεθέντα ($p=0,828$).

Για τα υποτροπιάζοντα καρκινώματα τα τεμάχια είναι περισσότερα από τα πρωτοπαθή και τα ατελώς εξαιρεθέντα και λιγότερα από τα επίμονα αλλά με σχετικά παρόμοιες τιμές ($p=0,293$).

Πίνακας 9β: Αριθμός Σταδίων & Αριθμός Τεμαγίων της MMX ανά Είδος Όγκου**Αναλυτικά.**

	(I) Type1	(J) Type1	Διαφορά Μέσων (I-J)	Τυπικό Σφάλμα	P
Στάδια MMX	Ατελώς Εξαιρεθέντα	Επίμονα	-1,060	0,321	0,001
		Πρωτοπαθή	-0,451	0,251	0,073
		Υποτροπιάζοντα	-0,644	0,275	0,020
	Επίμονα	Ατελώς Εξαιρεθέντα	1,060	0,321	0,001
		Πρωτοπαθή	0,609	0,217	0,005
		Υποτροπιάζοντα	0,416	0,245	0,090
	Πρωτοπαθή	Ατελώς Εξαιρεθέντα	0,451	0,251	0,073
		Επίμονα	-0,609	0,217	0,005
		Υποτροπιάζοντα	-0,194	0,141	0,171
	Υποτροπιάζοντα	Ατελώς Εξαιρεθέντα	0,644	0,275	0,020
		Επίμονα	-0,416	0,245	0,090
		Πρωτοπαθή	0,194	0,141	0,171
Τεμάχια MMX	Ατελώς Εξαιρεθέντα	Επίμονα	-1,474	0,857	0,087
		Πρωτοπαθή	0,146	0,670	0,828
		Υποτροπιάζοντα	-0,784	0,734	0,286
	Επίμονα	Ατελώς Εξαιρεθέντα	1,474	0,857	0,087
		Πρωτοπαθή	1,620	0,581	0,006
		Υποτροπιάζοντα	0,689	0,654	0,293
	Πρωτοπαθή	Ατελώς Εξαιρεθέντα	-0,146	0,670	0,828
		Επίμονα	-1,620	0,581	0,006
		Υποτροπιάζοντα	-0,930	0,377	0,014
	Υποτροπιάζοντα	Ατελώς Εξαιρεθέντα	0,784	0,734	0,286
		Επίμονα	-0,689	0,654	0,293
		Πρωτοπαθή	0,930	0,377	0,014

Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα δεδομένα αναφορικά με το μέγεθος του καρκινώματος στην επιφάνεια του σώματος πριν την επέμβαση και το μέγεθος του χειρουργικού ελλείμματος μετά την ολοκλήρωση της επέμβασης. Παρατίθενται οι αντίστοιχες μικρή και μεγάλη διάμετρος σε mm και επιπλέον το ‘εμβαδόν’ της βλάβης (γινόμενο των διαμέτρων σε mm²).

Στον Πίνακα 10 καταγράφονται ο μέσος όρος των μεγεθών του καρκινώματος προ και του μεγέθους του χειρουργικού ελλείμματος μετά την ολοκλήρωση της MMX επέμβασης.

Πίνακας 10: Διαστάσεις των Όγκων Προ & Μετά τη MMX

Μέσος όρος ± Τυπική Απόκλιση (MO±TA).

Διαστάσεις	Αριθμός Όγκων	Προ MMX (MO± TA)	Μετά MMX (MO ± TA)	p
Μικρή διάμετρος	310	7,87 ± 4,91	15,08 ± 8,54	0,001
Μεγάλη διάμετρος	309	11,74 ± 6,96	21,14 ± 11,08	0,001
Εμβαδόν	309	118,82 ± 165,96	398,97 ± 540,62	0,001

Παρατηρούμε ότι όλες οι διαστάσεις σχεδόν διπλασιάζονται μετά την ολοκλήρωση της MMX: η μικρή διάσταση από 7,87mm πριν σε 15,08mm μετά την επέμβαση, η μεγάλη διάσταση από 11,74mm πριν την επέμβαση σε 21,14mm μετά και αντίστοιχα και το εμβαδόν του ελλείμματος μετά τη MMX καταγράφεται στα 398,97mm² πάνω από τρεις φορές μεγαλύτερο συγκριτικά με το μακρομορφολογικό μέγεθος του νεοπλάσματος στην επιφάνεια του δέρματος πριν την επέμβαση (118,82mm²).

Η μεταβολή του μεγέθους, δεν αποκλίνει πολύ από τις τιμές της συμβατικής χειρουργικής αφαίρεσης. Στη διεθνή βιβλιογραφία, για τη χειρουργική αφαίρεση των καρκινωμάτων συστήνεται αφαίρεση 3 mm ορίου υγιούς ιστού για πρωτοπαθή, σαφώς αφοριζόμενα και μικρότερα από 2cm, BKK ενώ για μεγαλύτερους ή υψηλού κινδύνου όγκους όριο 4-6 mm¹⁰. Η μεταβολή των διαστάσεων προ και μετεγχειρητικά, στην Ομάδα Α, αντιστοιχεί σε μέση τιμή ορίου υγιούς ιστού 3,5 - 5 mm. Αυτό εξηγείται γιατί στην Ομάδα Α, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών παρουσίαζε BKK (80,3% - Εικόνα 17β), πρωτοπαθή (72,90% - Εικόνα 21) με μέσο όρο της μέγιστης διαμέτρου <2cm (11,74 ± 6,96 - Πίνακας 10).

Στον Πίνακα 11, βλέπουμε τη συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των σταδίων και του αριθμού των τεμαχίων με τις μεταβολές των διαστάσεων προ και μετά τη MMX. Η μοναδική στατιστικά σημαντική συσχέτιση είναι ανάμεσα στις διαστάσεις του όγκου πριν από την επέμβαση (μικρή και μεγάλη διάμετρος, και εμβαδόν) και τον αριθμό των σταδίων της MMX. Αντίθετα οι διαστάσεις του όγκου πριν από την επέμβαση δεν συσχετίζονται με το συνολικό αριθμό των τεμαχίων. Τέλος, οι διαστάσεις της χειρουργικής βλάβης μετά την ολοκλήρωση της επέμβασης και οι μεταβολές των διαστάσεων δεν συσχετίζονται με τον αριθμό των σταδίων ή τον αριθμό των τεμαχίων.

Πίνακας 11: Συσχέτιση Μεταβλητών της MMX.

	Αριθμός Σταδίων MMX	Αριθμός Τεμαχίων MMX (σε όλα τα στάδια)	Μεγάλη διάσταση του όγκου πριν τη MMX σε mm	Μεγάλη διάσταση του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm	Μεταβολή Μεγάλης διάστασης	Μικρή διάσταση του όγκου πριν τη MMX σε mm	Μικρή διάσταση του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm	Μεταβολή Μικρής διάστασης	Εμβαδόν προ της MMX σε mm ²	Εμβαδόν μετά τη MMX σε mm ²
Αριθμός Σταδίων MMX										
Αριθμός Τεμαχίων MMX (σε όλα τα στάδια)	0,712									
Μεγάλη διάσταση του όγκου πριν τη MMX σε mm	0,007	0,335								
Μεγάλη διάσταση του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm	0,274	0,629	0,782							
Μεταβολή Μεγάλης διάστασης ^α	0,416	0,647	0,241	0,793						
Μικρή διάσταση του όγκου πριν τη MMX σε mm	0,036	0,338	0,767	0,628	0,223					
Μικρή διάσταση του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm ²	0,299	0,672	0,658	0,855	0,690	0,724				
Μεταβολή Μικρής διάστασης ^β	0,394	0,676	0,308	0,703	0,799	0,211	0,827			
Εμβαδόν του όγκου πριν τη MMX σε mm	0,008	0,351	0,849	0,693	0,247	0,902	0,696	0,251		
Εμβαδόν του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm ²	0,259	0,694	0,637	0,876	0,741	0,637	0,918	0,784	0,706	
Μεταβολή εμβαδού ^γ	0,316	0,721	0,462	0,816	0,819	0,443	0,866	0,869	0,491	0,964

^α Πηλίκο της μεγάλης διαμέτρου του χειρουργικού ελλείμματος μετά την επέμβαση και της αντίστοιχης διαμέτρου του όγκου στην επιφάνεια του δέρματος πριν την επέμβαση

^β Πηλίκο της μικρής διαμέτρου του χειρουργικού ελλείμματος μετά την επέμβαση και της αντίστοιχης διαμέτρου του όγκου στην επιφάνεια του δέρματος πριν την επέμβαση....

^γ Πηλίκο του εμβαδού του χειρουργικού ελλείμματος μετά την επέμβαση και του αντίστοιχου εμβαδού του όγκου στην επιφάνεια του δέρματος πριν την επέμβαση

Στον Πίνακα 12 συνοψίζονται ο αριθμός των σταδίων και τεμαχίων της MMX καθώς και οι διαστάσεις του όγκου πριν και του ιστικού ελλείμματος μετά τη MMX ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο των νεοπλασμάτων.

Πίνακας 12: Μεταβλητές ανά Ιστολογικό Τύπο Καρκινώματος

Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση (MO $\pm$ TA).

Μεταβλητές	BKK (BCC)		AKK (SCC)		Άλλο		
	Αριθμός Όγκων	MO $\pm$ TA	Αριθμός Όγκων	MO $\pm$ TA	Αριθμός Όγκων	MO $\pm$ TA	p
Αριθμός σταδίων της MMX	260	2,01 $\pm$,90	31	2,32 $\pm$,83	19	2,53 $\pm$ 1,17	0,017
Αριθμός τεμαχίων (συνολικά) σε όλα τα στάδια	260	3,88 $\pm$ 2,27	31	4,90 $\pm$ 2,68	19	6,00 $\pm$ 3,61	0,001
Μεγάλη διάσταση του όγκου πριν τη MMX σε mm	260	11,24 $\pm$ 6,52	31	14,03 $\pm$ 7,28	19	15,32 $\pm$ 10,37	0,001
Μεγάλη διάσταση του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm	259	20,10 $\pm$ 9,81	31	23,45 $\pm$ 9,28	19	31,53 $\pm$ 20,99	0,001
Μεταβολή Μεγάλης διάστασης ^a	259	8,89 $\pm$ 6,47	31	9,42 $\pm$ 5,60	19	16,21 $\pm$ 12,64	0,001
Μικρή διάσταση του όγκου πριν τη MMX σε mm	260	7,37 $\pm$ 4,28	31	10,29 $\pm$ 6,51	19	10,74 $\pm$ 7,59	0,001
Μικρή διάσταση του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm	260	14,18 $\pm$ 7,37	31	17,81 $\pm$ 8,46	19	23,00 $\pm$ 16,11	0,001
Μεταβολή Μικρής διάστασης ^b	260	6,81 $\pm$ 5,51	31	7,52 $\pm$ 4,45	19	12,26 $\pm$ 11,15	0,001
Εμβαδόν του όγκου πριν τη MMX σε mm ²	260	102,54 $\pm$ 138,59	31	183,87 $\pm$ 216,94	19	234,47 $\pm$ 302,10	0,001
Εμβαδόν του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm ²	259	343,03 $\pm$ 400,76	31	485,16 $\pm$ 426,14	19	1020,95 $\pm$ 1389,31	0,001
Μεταβολή εμβαδού ^γ	259	240,48 $\pm$ 335,01	31	301,29 $\pm$ 274,75	19	786,47 $\pm$ 1129,98	0,001

Από τα δεδομένα στον Πίνακα 12, επιβεβαιώνονται τα προηγούμενα συμπεράσματα ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ιστολογικού τύπου του όγκου και του αριθμού των σταδίων της MMX ή του αριθμού των τεμαχίων τα οποία απαιτήθηκαν (συνολικά σε όλα τα στάδια) για την ολοκλήρωση της τεχνικής. Στην πλειοψηφία των ασθενών ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο του καρκινώματος, η MMX ολοκληρώθηκε στο δεύτερο στάδιο και απαιτήθηκαν δύο έως τέσσερα τεμάχια για την ολοκλήρωση της MMX.

Παρατηρούμε επίσης, ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των μεταβολών των διαστάσεων προ και μετά τη MMX όσον αφορά τα BKK και τα AKK. Αντίθετα οι μεταβολές των διαστάσεων (μικρή- μεγάλη διάμετρος και εμβαδόν) είναι σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα των σπάνιων καρκινωμάτων. Το εύρημα είναι αναμενόμενο, γιατί πρόκειται για επιθετικούς όγκους με απρόβλεπτες και εκτεταμένες υποκλινικές προεκτάσεις.

Πίνακας 13: Μεταβλητές ανά Ανατομική Εντόπιση Καρκινώματος**Μέσος όρος ± Τυπική Απόκλιση (ΜΟ±ΤΑ)**

Μεταβλητές	Οφθαλμός		Ρίνα		Ωτα		Πρόσωπο		Χείλη		Τριχωτό κεφαλής		Άλλο		p
	Αριθμός Όγκων	ΜΟ ± ΤΑ	Αριθμός Όγκων	ΜΟ ± ΤΑ	Αριθμός Όγκων	ΜΟ ± ΤΑ	Αριθμός Όγκων	ΜΟ ± ΤΑ	Αριθμός Όγκων	ΜΟ ± ΤΑ	Αριθμός Όγκων	ΜΟ ± ΤΑ	Αριθμός Όγκων	ΜΟ ± ΤΑ	
Αριθμός Σταδίων MMX	99	2,12 ± ,90	94	2,15 ± ,92	18	1,83 ± ,99	69	1,93 ± ,85	16	2,19 ± ,98	5	2,20 ± 1,10	9	2,00 ± 1,58	0,652
Αριθμός Τεμαχίων MMX (σε όλα τα στάδια)	99	3,86 ± 1,54	94	3,95 ± 2,08	18	3,72 ± 2,08	69	4,48 ± 3,48	16	4,00 ± 1,83	5	5,60 ± 3,51	9	6,00 ± 4,90	0,102
Μεγάλη διάσταση του όγκου πριν τη MMX σε mm	99	9,70 ± 5,33	94	9,80 ± 5,35	18	14,11 ± 5,36	69	14,28 ± 7,00	16	12,75 ± 5,50	5	21,00 ± 9,54	9	24,44 ± 14,55	0,001
Μεγάλη διάσταση του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm	99	19,53 ± 8,70	94	17,05 ± 8,29	18	25,47 ± 8,56	69	24,25 ± 11,51	16	23,31 ± 11,74	5	32,00 ± 9,90	9	39,67 ± 24,58	0,001
Μεταβολή Μεγάλης διάστασης ^a	99	9,83 ± 6,06	94	7,26 ± 5,05	18	11,71 ± 7,46	69	9,97 ± 7,84	16	10,56 ± 8,92	5	11,00 ± 9,64	9	15,22 ± 16,06	0,006
Μικρή διάσταση του όγκου πριν τη MMX σε mm	99	5,74 ± 3,29	94	7,21 ± 4,08	18	9,17 ± 4,00	69	9,45 ± 4,58	16	9,88 ± 5,37	5	16,60 ± 9,07	9	15,00 ± 9,92	0,001
Μικρή διάσταση του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm	99	12,00 ± 5,58	94	12,98 ± 6,55	18	19,17 ± 6,55	69	18,16 ± 9,50	16	17,25 ± 5,36	5	27,60 ± 8,32	9	28,33 ± 19,90	0,001
Μεταβολή Μικρής διάστασης ^b	99	6,26 ± 4,58	94	5,77 ± 4,15	18	10,00 ± 6,61	69	8,71 ± 7,53	16	7,38 ± 4,33	5	11,00 ± 7,04	9	13,33 ± 13,70	0,001
Εμβαδόν του όγκου πριν τη MMX σε mm ²	99	65,22 ± 64,46	94	87,78 ± 110,22	18	139,94 ± 88,80	69	156,22 ± 151,71	16	151,19 ± 160,82	5	411,80 ± 336,07	9	481,22 ± 536,24	0,001

Εμβαδόν του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm ²	99	266,91 ± 235,23	94	268,36 ± 294,98	18	530,47 ± 323,24	69	531,57 ± 617,88	16	457,06 ± 410,69	5	946,40 ± 482,87	9	1543,44 ± 1845,01	0,001
Μεταβολή εμβαδού γ	99	201,69 ± 201,32	94	180,59 ± 217,09	18	388,18 ± 306,29	69	375,35 ± 550,94	16	305,88 ± 293,31	5	534,60 ± 431,17	9	1062,22 ± 1531,45	0,001

Στον Πίνακα 13 βλέπουμε ότι ο αριθμός των βημάτων της MMX και ο αριθμός των τεμαχίων τα οποία απαιτήθηκαν (συνολικά σε όλα τα στάδια) για την ολοκλήρωση της θεραπείας δεν επηρεάζεται από την ανατομική εντόπιση του καρκινώματος και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η MMX ολοκληρώθηκε σε δύο στάδια και χρειάστηκαν δύο έως τέσσερα τεμάχια. Υπάρχει όμως εξάρτηση της μεταβολής των διαστάσεων προ και μετά τη MMX από την ανατομική εντόπιση. Ο αντίστοιχος δείκτης μεταβολής καταγράφεται μεγαλύτερος στις περιοχές του τριχωτού της κεφαλής και στις άλλες - εκτός προσώπου (σπάνιες) εντοπίσεις. Οι παρατηρήσεις αυτές καταγράφονται, γιατί πρόκειται για εντοπίσεις στις οποίες αναπτύσσονται επιθετικοί όγκοι με εκτεταμένες υποκλινικές προεκτάσεις.

Πίνακας 14: Μεταβλητές ανά Είδος Όγκου (Πρωτοπαθής- Δευτεροπαθής)**Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση (MO $\pm$ TA)**

Μεταβλητές	Πρωτοπαθή (Αριθμός Όγκων)	Πρωτοπαθή (MO $\pm$ TA)	Δευτεροπαθή (Αριθμός Όγκων)	Δευτεροπαθή (MO $\pm$ TA)	p
Αριθμός Σταδίων MMX	226	2,02 $\pm$,85	84	2,20 $\pm$ 1,11	0,128
Αριθμός Τεμαχίων MMX (σε όλα τα στάδια)	226	3,85 $\pm$ 1,86	84	4,81 $\pm$ 3,55	0,002
Μεγάλη διάσταση του όγκου πριν τη MMX σε mm	226	10,97 $\pm$ 6,15	84	13,93 $\pm$ 8,47	0,001
Μεγάλη διάσταση του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm	226	19,74 $\pm$ 10,21	83	24,95 $\pm$ 12,45	0,001
Μεταβολή Μεγάλης διάστασης ^α	226	8,77 $\pm$ 6,11	83	11,10 $\pm$ 9,13	0,011
Μικρή διάσταση του όγκου πριν τη MMX σε mm	226	7,80 $\pm$ 4,68	84	8,05 $\pm$ 5,51	0,685
Μικρή διάσταση του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm	226	14,26 $\pm$ 7,83	84	17,29 $\pm$ 9,94	0,005
Μεταβολή Μικρής διάστασης ^β	226	6,46 $\pm$ 5,00	84	9,24 $\pm$ 7,87	0,001
Εμβαδόν του όγκου πριν τη MMX σε mm ²	226	109,55 $\pm$ 144,02	84	143,52 $\pm$ 212,46	0,109
Εμβαδόν του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm ²	226	351,09 $\pm$ 493,87	83	529,35 $\pm$ 636,40	0,010
Μεταβολή εμβαδού ^γ	226	241,54 $\pm$ 381,53	83	385,30 $\pm$ 557,54	0,011

Στον Πίνακα 14, βλέπουμε ότι το είδος του νεοπλασματος (πρωτοπαθές – δευτεροπαθές), είναι παράμετρος η οποία επηρεάζει την εφαρμογή της τεχνικής (αριθμός των σταδίων και συνολικός αριθμός τεμαχίων) καθώς και τις μεταβολές των διαστάσεων προ και μετά την επέμβαση. Ειδικά η μεταβολή του εμβαδού είναι σημαντικά μικρότερη στα πρωτοπαθή καρκινώματα σε σχέση με την αντίστοιχη στα δευτεροπαθή.

Ακολουθεί η περιγραφή των δεδομένων της μεθόδου αποκατάστασης της χειρουργικής βλάβης, μετά την ολοκλήρωση της MMX.

Οι επεμβάσεις αποκατάστασης διακρίνονται στις ακόλουθες κατηγορίες και κωδικοποιήθηκαν σε κλίμακα από ένα έως πέντε ως εξής:

1= Επούλωση κατά δεύτερο σκοπό σε ≤ 4 τεμάχια MMX

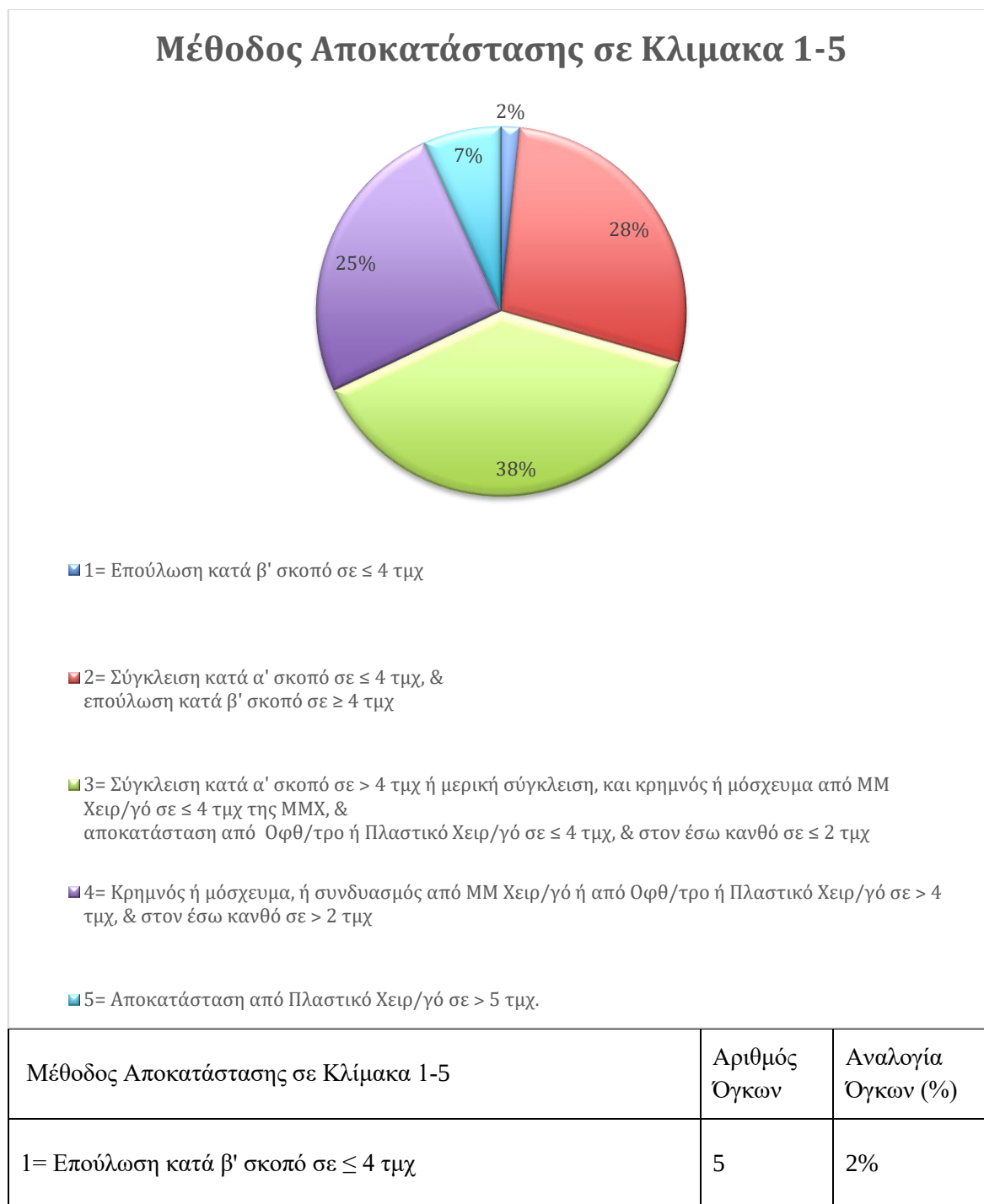
2= Σύγκλειση κατά πρώτο σκοπό σε ≤ 4 τεμάχια MMX, ή
επούλωση κατά δεύτερο σκοπό σε ≥ 4 τεμάχια MMX

3= Σύγκλειση κατά πρώτο σκοπό σε >4 τεμάχια MMX ή μερική σύγκλειση και
αποκατάσταση με κρημνό ή μόσχευμα σε ≤ 4 τεμάχια MMX ή αποκατάσταση στην περιοχή
του έσω κανθού σε ≤ 2 τεμάχια MMX.

4= Αποκατάσταση με κρημνό ή μόσχευμα, ή συνδυασμό κρημνού και μοσχεύματος σε >4 τεμάχια MMX, ή αποκατάσταση στην περιοχή του έσω κανθού σε >2 τεμάχια MMX.

5= Αποκατάσταση σε >5 τεμάχια MMX.

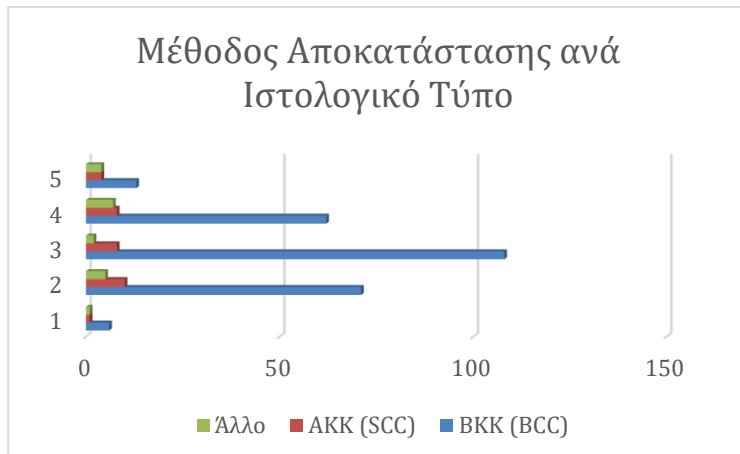
Εικόνα 27: Διάγραμμα Μεθόδου Αποκατάστασης σε Κλίμακα 1-5 (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).



2= Σύγκλειση κατά α' σκοπό σε ≤ 4 τμχ, & επούλωση κατά β' σκοπό σε ≥ 4 τμχ	86	28%
3= Σύγκλειση κατά α' σκοπό σε > 4 τμχ MMX ή μερική σύγκλειση και αποκατάσταση με κρημνό ή μόσχευμα σε ≤ 4 τμχ MMX ή αποκατάσταση στην περιοχή του έσω κανθού σε ≤ 2 τμχ MMX.	119	38%
4= Αποκατάσταση με κρημνό ή μόσχευμα ή συνδυασμό κρημνού και μοσχεύματος σε > 4 τμχ MMX ή αποκατάσταση στην περιοχή του έσω κανθού σε > 2 τμχ MMX.	78	25%
5= Αποκατάσταση σε > 5 τμχ MMX	21	7%

Στην Εικόνα 28, παρουσιάζεται η κωδικοποιημένη μέθοδος αποκατάστασης της χειρουργικής βλάβης σε σχέση με τον ιστολογικό τύπο του καρκινώματος. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση των παραμέτρων.

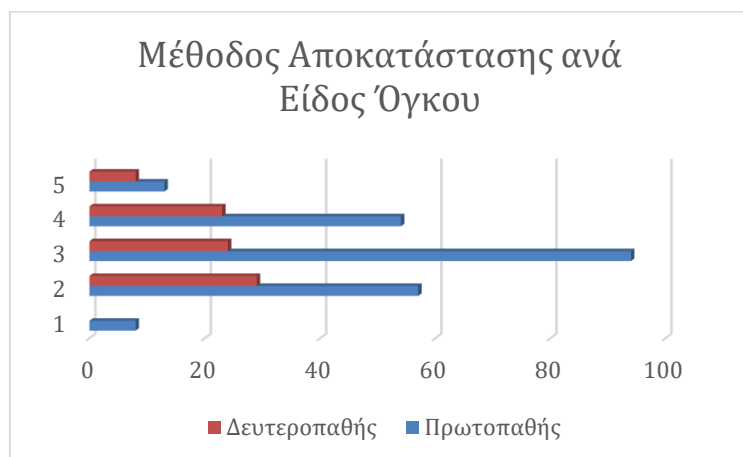
Εικόνα 28: Διάγραμμα Μεθόδου Αποκατάστασης ανά Ιστολογικό Τύπο (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %).



Μέθοδος Αποκατάστασης (Κλίμακα 1-5)	Αριθμός BKK (BCC)	Αριθμός AKK (SCC)	Αριθμός Άλλο	BKK (BCC) Αναλογία (%)	AKK (SCC) Αναλογία (%)	Άλλο Αναλογία (%)
1	6	1	1	75,0%	12,5%	12,5%
2	71	10	5	82,6%	11,6%	5,8%
3	108	8	2	91,5%	6,8%	1,7%
4	62	8	7	80,5%	10,4%	9,1%
5	13	4	4	61,9%	19,0%	19,0%

Αντίστοιχα στην Εικόνα 29, επίσης παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μεθόδου αποκατάστασης και του είδους του όγκου (πρωτοπαθής- δευτεροπαθής).

Εικόνα 29: Διάγραμμα Μεθόδου Αποκατάστασης ανά Είδος Όγκου (Απόλυτος Αριθμός & Αναλογία %)



Μέθοδος Αποκατάστασης (Κλίμακα 1-5)	Πρωτοπαθής Αριθμός Όγκων	Δευτεροπαθής Αριθμός Όγκων	Πρωτοπαθής Αναλογία (%)	Δευτεροπαθής Αναλογία (%)
1	8		100,0%	0,0%
2	57	29	66,3%	33,7%
3	94	24	79,7%	20,3%
4	54	23	70,1%	29,9%
5	13	8	61,9%	38,1%

Πίνακας 15: Χαρακτηριστικά της εκτομής του όγκου και μέθοδος αποκατάστασης του χειρουργικού ελλείμματος Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση (MO $\pm$ TA).

Μέθοδος Αποκατάστασης (Κλίμακα 1-5)	1		2		3		4		5		
	Αριθμός Όγκων	MO ± TA	Αριθμός Όγκων	MO ± TA	Αριθμός Όγκων	MO ± TA	Αριθμός Όγκων	MO ± TA	Αριθμός Όγκων	MO ± TA	ρ
Αριθμός Σταδίων MMX	8	1,38 ± ,52	88	1,56 ± ,54	117	1,92 ± ,76	77	2,71 ± ,86	21	2,90 ± 1,37	0,001
Αριθμός Τεμαχίων MMX (σε όλα τα στάδια)	8	2,50 ± 1,07	88	2,88 ± ,79	117	3,58 ± 1,62	77	5,34 ± 1,50	21	8,24 ± 5,87	0,001
Μεγάλη διάσταση του όγκου πριν τη MMX σε mm	8	5,63 ± 2,45	88	12,06 ± 5,98	117	11,08 ± 7,15	77	11,86 ± 6,47	21	16,52 ± 9,77	0,001
Μεγάλη διάσταση του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm	8	10,50 ± 4,21	88	19,30 ± 8,29	117	19,66 ± 9,61	77	23,06 ± 9,34	21	33,90 ± 21,65	0,001
Μεταβολή Μεγάλης διάστασης ^a	8	4,88 ± 2,36	88	7,24 ± 5,20	117	8,66 ± 5,80	77	11,21 ± 6,11	21	17,38 ± 14,63	0,001
Μικρή διάσταση του όγκου πριν τη MMX σε mm	8	3,75 ± 1,91	88	7,71 ± 3,84	117	7,47 ± 4,76	77	7,66 ± 4,42	21	13,10 ± 8,06	0,001

Μικρή διάσταση του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm	8	6,63 ± 2,83	88	14,08 ± 5,96	117	13,48 ± 6,36	77	16,08 ± 7,46	21	27,71 ± 17,48	0,001
Μεταβολή Μικρής διάστασης ^β	8	2,88 ± 1,25	88	6,37 ± 4,47	117	6,02 ± 4,30	77	8,42 ± 5,35	21	14,62 ± 13,29	0,001
Εμβαδόν του όγκου πριν τη MMX σε mm ²	8	24,13 ± 26,21	88	103,26 ± 103,42	117	110,96 ± 181,70	77	111,43 ± 115,64	21	289,00 ± 314,51	0,001
Εμβαδόν του ελλείμματος μετά τη MMX σε mm ²	8	76,50 ± 70,85	88	309,69 ± 276,48	117	312,44 ± 322,81	77	423,08 ± 347,19	21	1281,19 ± 1474,03	0,001
Μεταβολή εμβαδού ^γ	8	52,38 ± 45,55	88	206,43 ± 215,92	117	201,38 ± 210,45	77	311,65 ± 272,82	21	992,19 ± 1272,67	0,001

Από την ανάλυση του παραπάνω Πίνακα 15 προκύπτει ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της βαρύτητας της μεθόδου αποκατάστασης και του αριθμού των βημάτων και των τεμαχίων της MMX. Ομοίως, η μέθοδος αποκατάστασης είναι ανεξάρτητη από τις προ και μετεγχειρητικές διαστάσεις των όγκων και τις μεταβολές τους.

17β. Στατιστική Ανάλυση Ομάδας Β: Συμβατική χειρουργική αφαίρεση με προκαθορισμένα όρια εκτομής

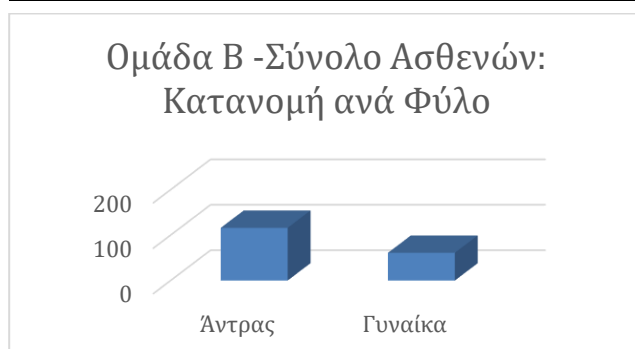
Η δεύτερη κοόρτη της μελέτης αφορά ασθενείς οι οποίοι ορίστηκαν ως Ομάδα Β. Πρόκειται για ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 70 ετών, με καρκινώματα του δέρματος στην περιοχή της κεφαλής οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συμβατική χειρουργική αφαίρεση στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, σε διάστημα ενός έτους.

Η συλλογή των στοιχείων έγινε αναδρομικά από τα ιστολογικά παρασκευάσματα των βλαβών οι οποίες είχαν αφαιρεθεί και αποσταλεί για ιστολογική εξέταση. Εξετάστηκαν, λοιπόν, οι ιστολογικές διαφάνειες των μόνιμων παρασκευασμάτων σε παραφίνη.

Σύμφωνα με τα αρχεία του παθολογοανατομικού εργαστηρίου, σε διάστημα ενός έτους, υποβλήθηκαν σε χειρουργική αφαίρεση ΒΚΚ ή ΑΚΚ με εντόπιση κεφαλής, συνολικά 177 ασθενείς. Από τους 177 ασθενείς, πλήρη ιστολογικά στοιχεία, ανευρέθηκαν αναδρομικά σε 47 ασθενείς (26,55%). Για τους υπόλοιπους ασθενείς, τα στοιχεία δεν ανευρέθηκαν ή ήταν ελλιπή και μη αξιοποιήσιμα.

Στο διάγραμμα της Εικόνας 30α φαίνεται ότι στο σύνολο των ασθενών 65,54% είναι άνδρες και 34,46% γυναίκες.

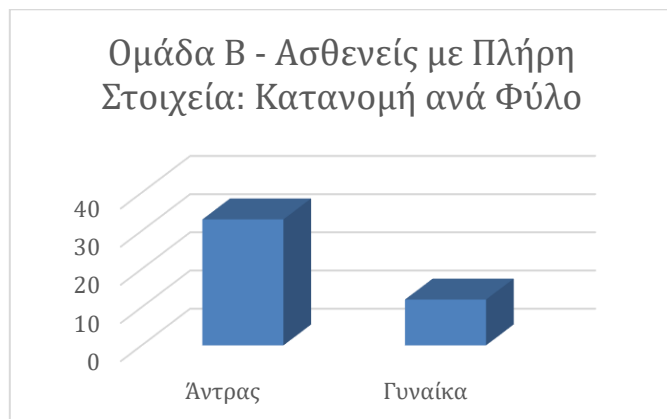
Εικόνα 30α: Ομάδα Β. Διάγραμμα Συνόλου Ασθενών - Κατανομή ανά Φύλο.



Φύλο	Αριθμός Ασθενών	Αναλογία %
Αντρας	116	65,54%
Γυναίκα	61	34,46%

Στο διάγραμμα της Εικόνας 30β, βλέπουμε ότι στους ασθενείς με πλήρη στοιχεία το ποσοστό των ανδρών βρίσκεται στο 74,47% ενώ των γυναικών στο 25,53%.

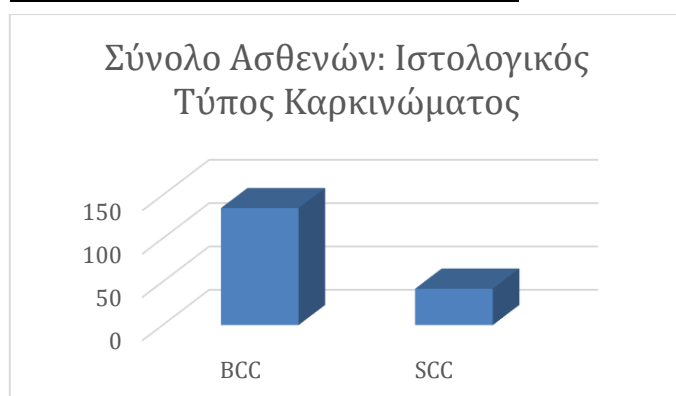
Εικόνα 30β: Ομάδα Β. Διάγραμμα Ασθενών με Πλήρη Στοιχεία - Κατανομή ανά Φύλο



Φύλο	Αριθμός Ασθενών	Αναλογία %
Άντρας	35	74,47%
Γυναίκα	12	25,53%

Στην Εικόνα 31α, παρατηρούμε ότι στο σύνολο των ασθενών το 76,27% παρουσιάζει ΒΚΚ ενώ το 23,73% ΑΚΚ.

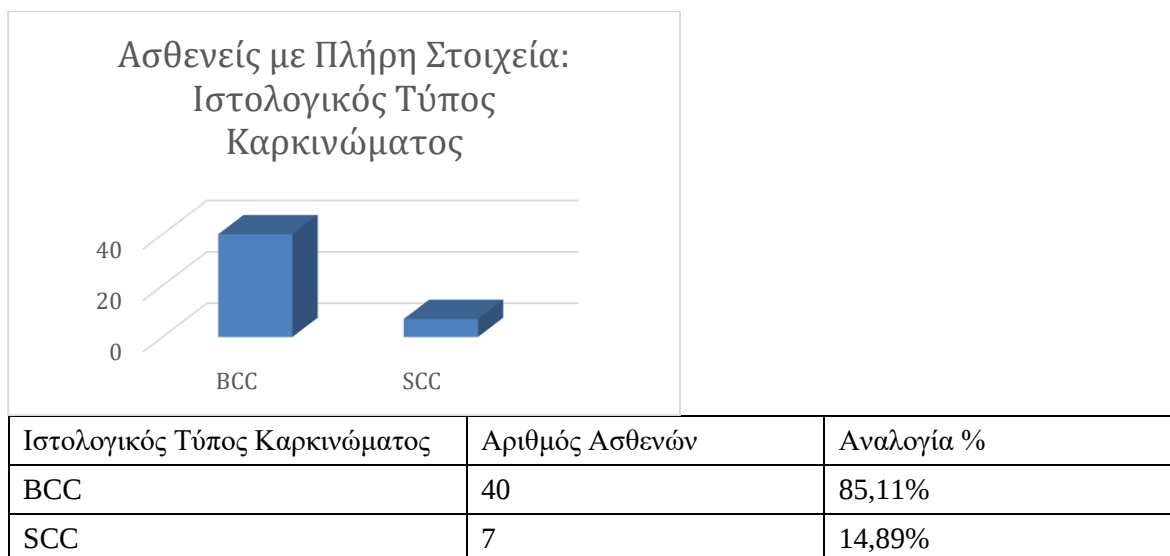
Εικόνα 31α: Σύνολο Ασθενών - Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος (Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %)



Ιστολογικός Τύπος Καρκινώματος	Αριθμός Ασθενών	Αναλογία %
BCC	135	76,27%
SCC	42	23,73%

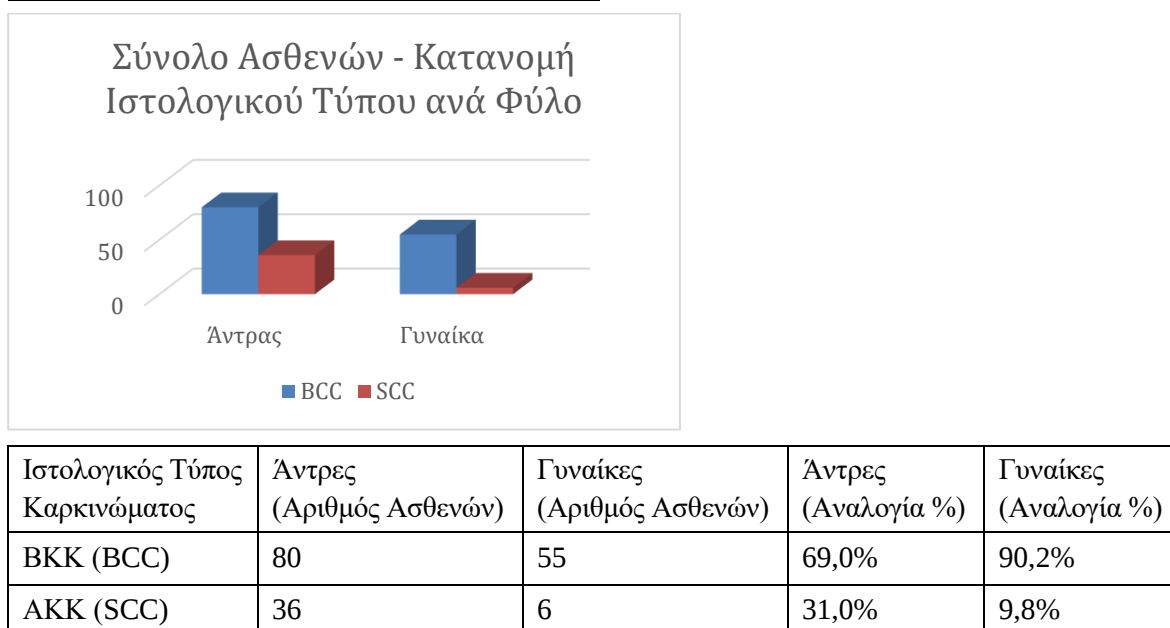
Αντίστοιχα, στην Εικόνα 31β, στους ασθενείς που υπήρχαν πλήρη στοιχεία, το 85,11% παρουσιάζει ΒΚΚ και μόνο ένα ποσοστό 14,89% ΑΚΚ.

Εικόνα 31β: - Ασθενείς με Πλήρη Στοιχεία - Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος (Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %).



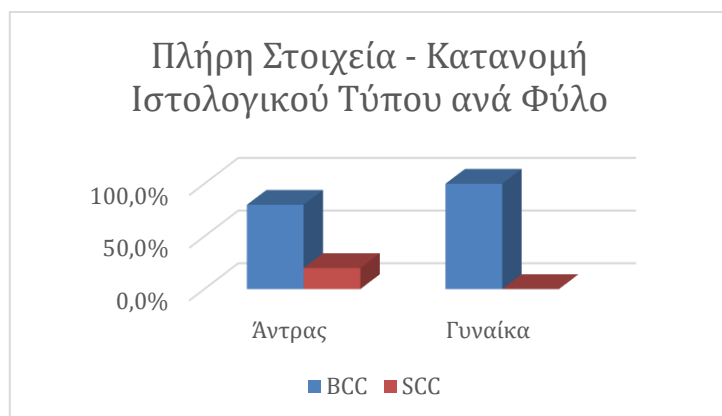
Στα διαγράμματα των Εικόνων 32α και 32β, παρουσιάζεται η κατανομή του ιστολογικού τύπου ανά φύλο.

Εικόνα 32α: Σύνολο Ασθενών - Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος ανά Φύλο (Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %)



Βλέπουμε ότι στο σύνολο των ασθενών, το 69% των ανδρών και το 90,2% των γυναικών καταγράφονται με ΒΚΚ ενώ το 31% των ανδρών και το 9,8% των γυναικών με ΑΚΚ. Αντίστοιχα στους ασθενείς με πλήρη στοιχεία, το 78,8% των ανδρών και το 100% των γυναικών πάσχουν από ΒΚΚ και το 21,2% των ανδρών από ΑΚΚ.

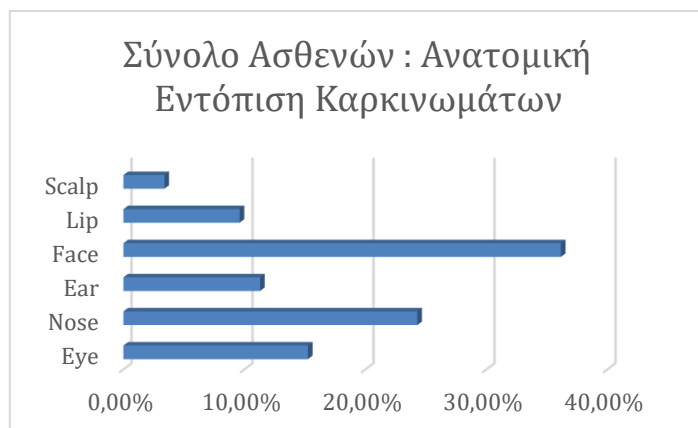
Εικόνα 32β: Ασθενείς με Πλήρη Στοιχεία - Διάγραμμα Ιστολογικού Τύπου Καρκινώματος ανά Φύλο (Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %).



Ιστολογικός Τύπος Καρκινώματος	Άντρες (Αριθμός Ασθενών)	Γυναίκες (Αριθμός Ασθενών)	Άντρες (Αναλογία %)	Γυναίκες (Αναλογία %)
BKK (BCC)	26	12	78,8%	100,0%
AKK (SCC)	7		21,2%	

Στα διαγράμματα των Εικόνων 33α και 33β, απεικονίζονται τα ποσοστά της ανατομικής εντόπισης και των δύο ιστολογικών τύπων καρκίνου.

Εικόνα 33α: Σύνολο Ασθενών - Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Όγκων (Όλοι οι Ιστολογικοί Τύποι, Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %)



Ανατομική εντόπιση	Αριθμός Ασθενών	Αναλογία %
Οφθαλμός	27	15,25%
Ρίνα	43	24,29%
Ωτα	20	11,30%
Πρόσωπο	64	36,16%
Χείλη	17	9,60%
Τριχωτό Κεφαλής	6	3,39%

Στο παραπάνω διάγραμμα, στο σύνολο των ασθενών, τα καρκινώματα και των δύο τύπων εντοπίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην περιοχή του προσώπου (36,16%), η αμέσως συχνότερη εντόπιση είναι στην περιοχή της ρινός (24,29%), ακολουθεί η περιοφθαλμική περιοχή (15,25%), μετά η περιοχή του ωτός (11,3%), ακολούθως τα χείλη (9,6%) ενώ το μικρότερο ποσοστό παρουσιάζει η περιοχή του τριχωτού της κεφαλής (3,39%).

Στο επόμενο διάγραμμα, στους ασθενείς με πλήρη στοιχεία, υπάρχει διαφοροποίηση στα ποσοστά ανατομικής εντόπισης.

Εικόνα 33β: Ασθενείς με Πλήρη Στοιχεία - Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Όγκων (Όλοι οι Ιστολογικοί Τύποι, Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %).

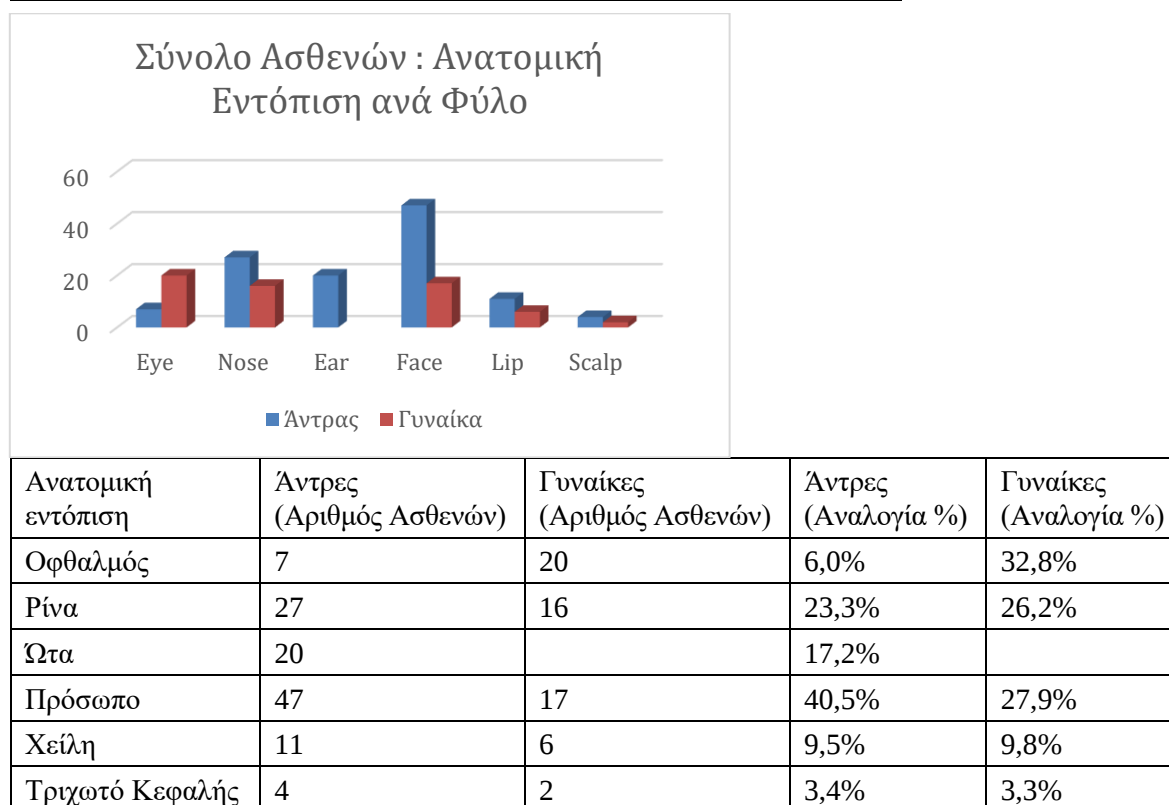


Ανατομική εντόπιση	Αριθμός Ασθενών	Αναλογία %
Οφθαλμός	15	31,91%
Ρίνα	15	31,91%
Ωτα	3	6,38%
Πρόσωπο	4	8,51%
Χείλη	4	8,51%
Τριχωτό Κεφαλής	6	12,77%

Αναλυτικά στους ασθενείς με πλήρη στοιχεία, τα καρκινώματα και των δύο τύπων εντοπίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην περιοφθαλμική περιοχή (31,91%) και στη ρίνα (ομοίως 31,91%). Η αμέσως συχνότερη εντόπιση είναι στην περιοχή του τριχωτού της κεφαλής (12,77%), ακολουθεί η περιοχή του προσώπου (8,51%) και τα χείλη (επίσης 8,51%) ενώ το μικρότερο ποσοστό παρουσιάζει η περιοχή του ωτός (6,38%).

Στα διαγράμματα των Εικόνων 34α και 34β, παρουσιάζεται η σχέση μεταξύ του φύλου του ασθενούς και της ανατομικής εντόπισης για τους δύο ιστολογικούς τύπους νεοπλασμάτων στο σύνολο των ασθενών και στους ασθενείς με πλήρη στοιχεία.

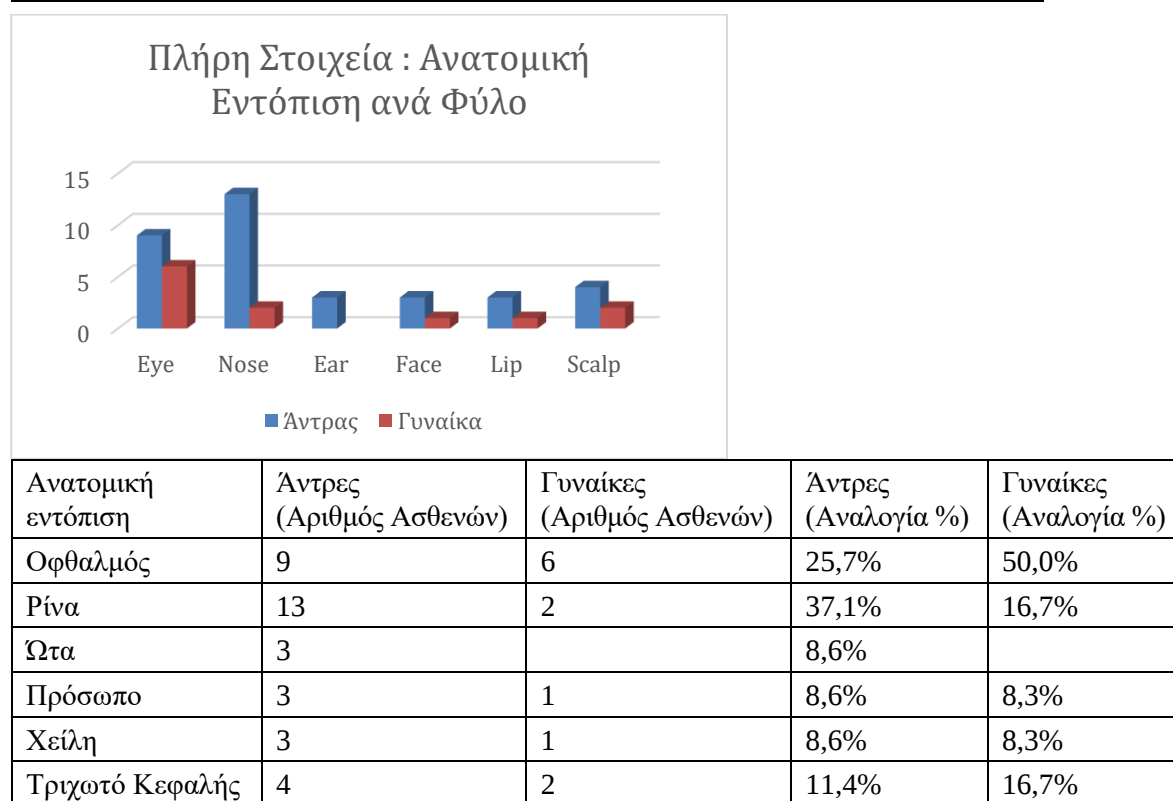
Εικόνα 34α: Σύνολο Ασθενών - Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Όγκων ανά Φύλο (Όλοι οι Ιστολογικοί Τύποι, Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %).



Στους άνδρες στο σύνολο των ασθενών (Εικόνα 34α), τα καρκινώματα και των δύο τύπων εντοπίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην περιοχή του προσώπου (40,5%), η αμέσως συχνότερη εντόπιση είναι στην περιοχή της ρινός (23,3%), ακολουθεί η περιοχή του ωτός (17,2%), μετά τα χείλη (9,5%), η περιοχή του οφθαλμού (6%), ενώ το μικρότερο ποσοστό παρουσιάζει η περιοχή του τριχωτού της κεφαλής (3,4%).

Στο ίδιο Διάγραμμα, στις γυναίκες στο σύνολο των ασθενών, τα καρκινώματα και των δύο τύπων εντοπίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην περιοχή του οφθαλμού (32,8%), η αμέσως συχνότερη εντόπιση στην περιοχή του προσώπου (27,9%), ακολουθεί η περιοχή της ρινός (26,2%), μετά τα χείλη (9,8%) και η περιοχή του τριχωτού της κεφαλής(3,3%), ενώ δεν καταγράφονται όγκοι στην περιοχή του ωτός.

Εικόνα 34β: Ασθενείς με Πλήρη Στοιχεία - Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Όγκων ανά Φύλο (Όλοι οι Ιστολογικοί Τύποι, Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %).

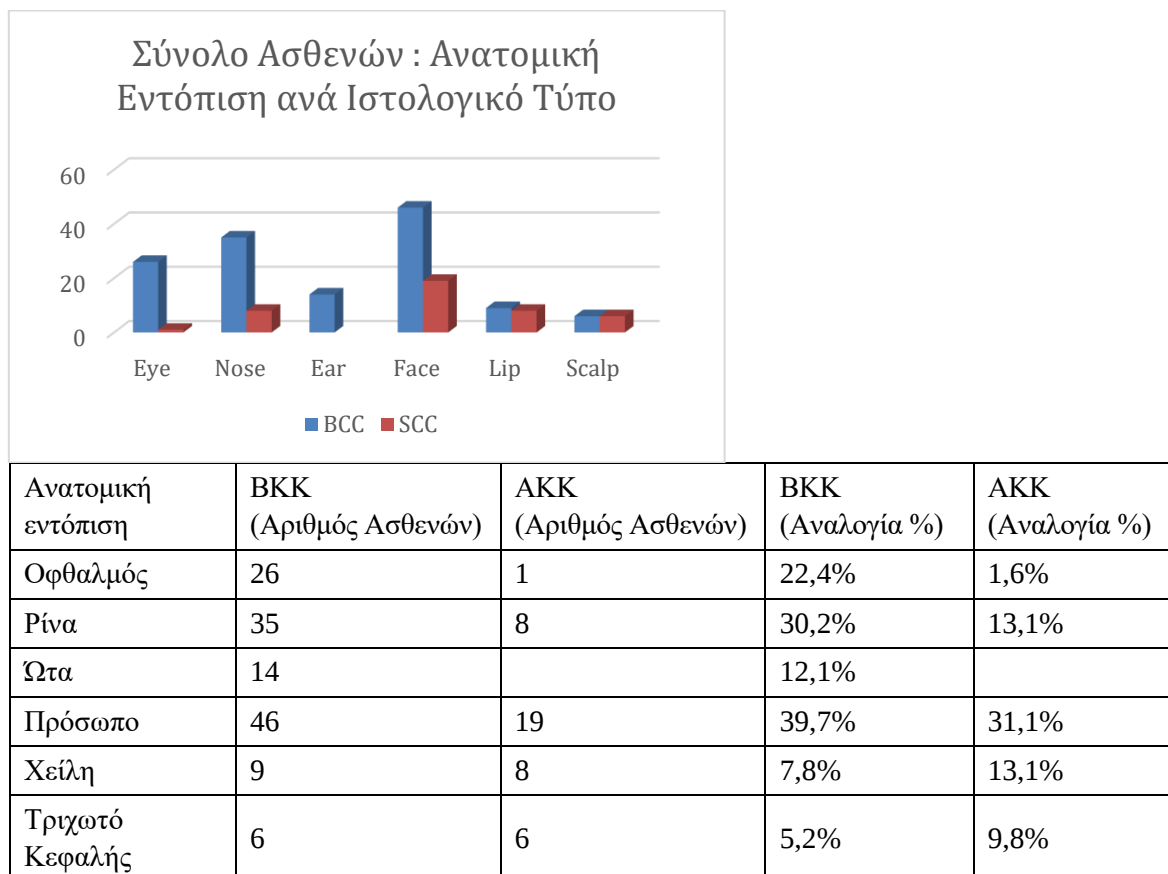


Στους άνδρες, στους ασθενείς με πλήρη στοιχεία (Εικόνα 34β), τα καρκινώματα και των δύο τύπων εντοπίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην περιοχή της ρινός (37,1%), η αμέσως συχνότερη εντόπιση είναι στην περιοχή του οφθαλμού (25,7%), ακολουθεί η περιοχή του τριχωτού της κεφαλής (11,4%), ενώ τα χείλη, η περιοχή του προσώπου και η περιοχή του ωτός καταγράφονται με το ίδιο ποσοστό (8,6%).

Επίσης στην Εικόνα 34β, στις γυναίκες ασθενείς με πλήρη στοιχεία, τα καρκινώματα και των δύο τύπων εντοπίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην περιοχή του οφθαλμού (50%), οι αμέσως συχνότερες εντοπίσεις είναι στην περιοχή της ρινός και του τριχωτού της κεφαλής (16,7%), ακολουθούν η περιοχή του προσώπου και τα χείλη με το ίδιο ποσοστό (8,3%) ενώ δεν καταγράφονται όγκοι στην περιοχή του ωτός.

Στα διαγράμματα των Εικόνων 35α και 35β, καταγράφεται η ανατομική εντόπιση των όγκων σε σχέση με τον ιστολογικό τύπο.

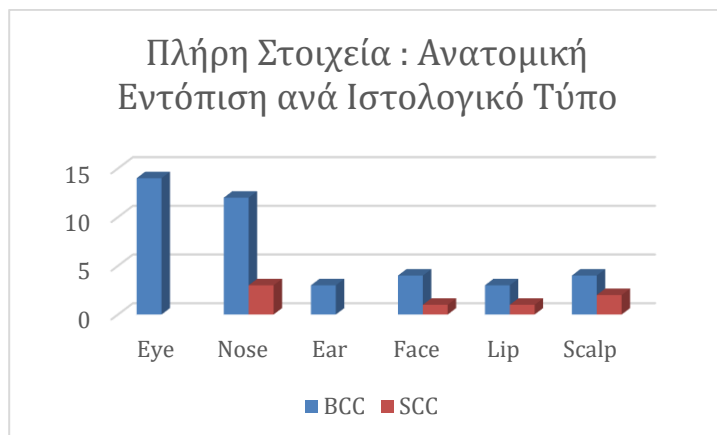
Εικόνα 35α: Σύνολο Ασθενών - Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Όγκων ανά Ιστολογικό Τύπο (Όλοι οι Ιστολογικοί Τύποι, Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %).



Στο διάγραμμα της Εικόνας 35α παρατηρούμε ότι στο σύνολο των ασθενών, τα ΒΚΚ εντοπίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην περιοχή του προσώπου (39,7%), η αμέσως συχνότερη εντόπιση είναι στην περιοχή της ρινός (30,2%), ακολουθεί η περιοχή του οφθαλμού (22,4%), μετά η περιοχή του ωτός (12,1%), ενώ τα μικρότερα ποσοστά παρουσιάζονται στα χείλη (7,8%) και στην περιοχή του τριχωτού της κεφαλής (5,2%).

Αντίστοιχα, επίσης στο ίδιο διάγραμμα, στο σύνολο των ασθενών, τα ΑΚΚ εντοπίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην περιοχή του προσώπου (31,1%). Οι αμέσως συχνότερες εντοπίσεις είναι στην περιοχή της ρινός και στα χείλη, με το ίδιο ποσοστό (13,1%), ακολουθεί η περιοχή του τριχωτού της κεφαλής (9,8%), μετά η περιοχή του οφθαλμού (1,6%), ενώ δεν καταγράφονται ΑΚΚ στην περιοχή του ωτός.

Εικόνα 35β: Ασθενείς με Πλήρη Στοιχεία - Διάγραμμα Ανατομικής Εντόπισης Όγκων ανά Ιστολογικό Τύπο (Όλοι οι Ιστολογικοί Τύποι, Απόλυτος Αριθμός και Αναλογία %).



Ανατομική εντόπιση	BKK (Αριθμός Ασθενών)	AKK (Αριθμός Ασθενών)	BKK (Αναλογία %)	AKK (Αναλογία %)
Οφθαλμός	14		35,0%	
Ρίνα	12	3	30,0%	42,9%
Ωτα	3		7,5%	0,0%
Πρόσωπο	4	1	10,0%	14,3%
Χείλη	3	1	7,5%	14,3%
Τριχωτό Κεφαλής	4	2	10,0%	28,6%

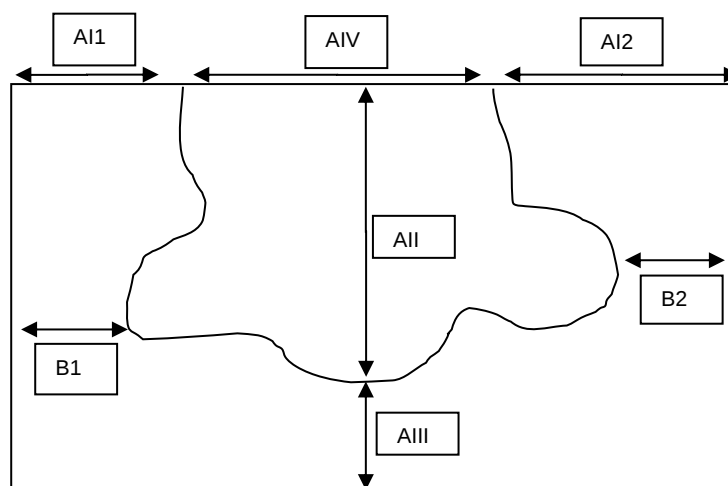
Στην Εικόνα 35β, βλέπουμε ότι στους ασθενείς με πλήρη στοιχεία τα ΒΚΚ εντοπίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην περιοχή του οφθαλμού (35%), η αμέσως συχνότερη εντόπιση είναι η περιοχή της ρινός (30%), ακολουθούν η περιοχή τριχωτού της κεφαλής και του προσώπου με το ίδιο ποσοστό (10%) και τέλος οι περιοχές του ωτός και τα χείλη (7,5%).

Αντίστοιχα, στο ίδιο διάγραμμα, στους ασθενείς με πλήρη στοιχεία τα ΑΚΚ εντοπίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην περιοχή της ρινός (42,9%), η αμέσως συχνότερη εντόπιση είναι στην περιοχή του τριχωτού της κεφαλής (28,6%), ακολουθούν η περιοχή του προσώπου και τα χείλη με το ίδιο ποσοστό (14,3%), ενώ δεν καταγράφονται ΑΚΚ στην περιοχή του ωτός και του οφθαλμού.

Κατά την παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκαν τα ιστολογικά παρασκευάσματα των βλαβών οι οποίες είχαν αφαιρεθεί και αποσταλεί για ιστολογική εξέταση. Μετρήθηκαν οι διαστάσεις των ιστών στα παρασκευάσματα σε mm. Τα μεγέθη αντιστοιχούν κατά προσέγγιση στις πραγματικές διαστάσεις των διάφορων ιστών επειδή οι μετρήσεις έγιναν σε μονιμοποιημένο ιστό ο οποίος έχει υποστεί συρρίκνωση λόγω της επεξεργασίας.

Η κωδικοποίηση των μετρήσεων φαίνεται σχηματικά στο Διάγραμμα 23:

Εικόνα 36: Σχηματική Επεξήγηση της Κωδικοποίησης των Μετρήσεων των Διαστάσεων των Νεοπλασμάτων στα Ιστολογικά Παρασκευάσματα



1. Τα πλευρικά όρια υγιούς ιστού στην επιφάνεια της βλάβης, κωδικοποιήθηκαν ως διαστήματα AI1 και AI2.
2. Το 'κάθετο' - εν τω βάθει μέγεθος του όγκου, το οποίο αντιστοιχεί στο εύρος διήθησης του καρκινώματος, κωδικοποιήθηκε ως AII.
3. Το εν τω βάθει όριο υγιούς ιστού, κάτω από το βαθύτερο όριο του όγκου, στον πυθμένα της βλάβης, κωδικοποιήθηκε ως AIII.
4. Το 'οριζόντιο' μέγεθος του καρκινώματος στην επιφάνεια της βλάβης, κωδικοποιήθηκε ως AIV.
5. Τα πλευρικά όρια υγιούς ιστού στην μέγιστη διάμετρο του όγκου κωδικοποιήθηκαν ως B1 και B2 (υποκλινική - 'οριζόντια' επέκταση των νεοπλασμάτων).

Τα αποτελέσματα των παραπάνω μετρήσεων συνοψίζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16: Μεγέθη Ιστολογικών Μετρήσεων - Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση ($MO \pm TA$)

Ιστολογικές Παράμετροι	Αριθμός Μετρήσεων	MO $\pm$ TA(mm)
AI1	35	4,54 $\pm$ 2,55
AI2	39	3,71 $\pm$ 2,13
AII	47	6,63 $\pm$ 3,10
AIII	36	4,27 $\pm$ 3,52
AIV	47	15,38 $\pm$ 8,50
B1	38	8,58 $\pm$ 6,54
B2	39	7,88 $\pm$ 4,12
AI1 - B1	31	-3,83 $\pm$ 5,28
AI2 - B2	34	-4,11 $\pm$ 3,92

Οι διαστάσεις των ορίων υγιούς ιστού στο παρασκεύασμα είναι για το διάστημα AI1 4,54mm (μέσος όρος με τυπική απόκλιση 2,55mm), για το διάστημα AI2 3,71mm (τυπική απόκλιση 2,13mm) και του AIII 4,27mm (τυπική απόκλιση 3,52mm).

Συμπερασματικά, οι διαστάσεις των πλευρικών ορίων υγιούς ιστού στην επιφάνεια του δέρματος (AI1 και AI2) και το εν τω βάθει όριο υγιούς ιστού (AIII), είναι παρόμοια. Πρόκειται λοιπόν για ομοιόμορφη αφαίρεση όγκων σε υγιείς ιστούς με όριο περίπου 4mm τόσο επιφανειακά όσο και εν τω βάθει.

Ο μέσος όρος του κάθετου μεγέθους (πάχους) του όγκου, το οποίο αντιστοιχεί στο βάθος διήθησης του καρκινώματος, (διάσταση AII) είναι 6,63mm (τυπική απόκλιση 3,1mm).

Πρόκειται επομένως για νεοπλάσματα μέτριου βαθμού διήθησης που δεν ξεπερνά το 1 εκ και προφανώς για γενικά μη επιθετικούς όγκους.

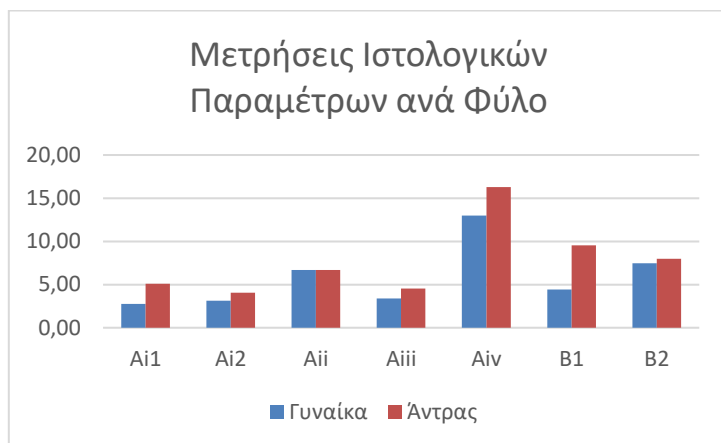
Το μέγεθος του καρκινώματος στην επιφάνεια του δέρματος, (διάσταση AIV) είναι 15,38mm (μέσος όρος με τυπική απόκλιση 8,5mm). Επομένως τα συγκεκριμένα καρκινώματα, ήταν μετρίου μεγέθους, τα περισσότερα κάτω των 2 cm (στάδιο πρωτοπαθούς νεοπλάσματος: I).

Τα πλευρικά όρια υγιούς ιστού στην μέγιστη διάμετρο του όγκου, κωδικοποιήθηκαν ως B1 και B2. Για το διάστημα B1 ο μέσος όρος είναι 8,58mm (τυπική απόκλιση 6,54mm) και για το διάστημα B2 7,88mm (τυπική απόκλιση 4,12mm). Διαπιστώνουμε ότι τα εν τω βάθει πλευρικά όρια υγιούς ιστού στην μέγιστη διάμετρο του όγκου, (B1 και B2) καταγράφονται

μεγαλύτερα, περίπου διπλάσια, από τα αντίστοιχα πλευρικά όρια στην επιφάνεια του δέρματος (AI1 και AI2). Συμπεραίνουμε ότι δεν υπάρχουν υποκλινικές προεκτάσεις των όγκων και πιθανότατα πρόκειται για πρωτοπαθείς όγκους.

Στην Εικόνα 37, καταγράφονται οι ιστολογικές μετρήσεις ανά φύλο.

Εικόνα 37: Διάγραμμα Ιστολογικών Μετρήσεων (Μεγέθη σε mm) ανά Φύλο - Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση (MO $\pm$ TA).



	Γυναίκες		Άνδρες		p (*)
Ιστολογικές Παράμετροι	Αριθμός Μετρήσεων	MO $\pm$ TA	Αριθμός Μετρήσεων	MO $\pm$ TA	
AI1	9	2,76 $\pm$ 1,26	25	5,10 $\pm$ 2,64	0,008
AI2	10	3,13 $\pm$ 2,90	27	4,06 $\pm$ 1,79	0,069
AII	12	6,67 $\pm$ 3,79	33	6,67 $\pm$ 2,95	0,788
AIII	10	3,38 $\pm$ 3,91	25	4,52 $\pm$ 3,41	0,214
AIV	12	12,98 $\pm$ 5,03	33	16,30 $\pm$ 9,60	0,353
B1	9	4,44 $\pm$ 2,70	27	9,56 $\pm$ 6,67	0,007
B2	10	7,45 $\pm$ 4,44	27	7,98 $\pm$ 4,21	0,418
AI1 - B1	8	-1,71 $\pm$ 2,81	22	-4,80 $\pm$ 5,79	0,187
AI2 - B2	8	-4,34 $\pm$ 5,06	24	-3,81 $\pm$ 3,65	0,563

α) Στις Γυναίκες ο μέσος όρος AI1 είναι 2,76mm (τυπική απόκλιση 1,26mm)

β) Στους Άνδρες ο μέσος όρος AI1 είναι 5,10mm (τυπική απόκλιση 2,64mm)

α) Σε Γυναίκες ο μέσος όρος AI2 είναι 3,13mm (τυπική απόκλιση 2,90mm)

β) Σε Άνδρες ο μέσος όρος AI2 είναι 4,06mm (τυπική απόκλιση 1,79mm)

α) Σε Γυναίκες ο μέσος όρος του AII είναι 6,67mm (τυπική απόκλιση 3,79mm)

β) Σε Άνδρες ο μέσος όρος AII είναι 6,67 mm(τυπική απόκλιση 2,95mm)

α) Σε Γυναίκες ο μέσος όρος του AIII είναι 3,38mm (τυπική απόκλιση 3,91mm)

β) Σε Άνδρες ο μέσος όρος AIII είναι 4,52mm (τυπική απόκλιση 3,41mm)

α) Σε Γυναίκες ο μέσος όρος του AIV είναι 12,98mm (τυπική απόκλιση 5,03mm)

β) Σε Άνδρες ο μέσος όρος AIV είναι 16,30mm (τυπική απόκλιση 9,60mm)

α) Σε Γυναίκες ο μέσος όρος του B1 είναι 4,44mm (τυπική απόκλιση 2,70mm)

β) Σε Άνδρες ο μέσος όρος B1 είναι 9,56mm (τυπική απόκλιση 6,67mm)

α) Σε Γυναίκες ο μέσος όρος του B2 είναι 7,45mm (τυπική απόκλιση 4,44mm)

β) Σε Άνδρες ο μέσος όρος B2 είναι 7,98mm (τυπική απόκλιση 4,21mm)

Παρατηρούμε ότι υπάρχει διαφοροποίηση ανάλογα με το φύλο στις μετρήσεις των διαστάσεων.

Η μεγαλύτερη διαφορά καταγράφεται στις διαστάσεις AI1 (επιφανειακό πλευρικό όριο υγιούς ιστού) και B1 (εν τω βάθει πλευρικό όριο υγιούς ιστού) με σχεδόν διπλάσια μεγέθη στους άνδρες: Η παράμετρος AI1 καταγράφεται με μέσο όρο 5,10mm στους άνδρες ενώ μόνο 2,76mm στις γυναίκες και η παράμετρος B1 με μέσο όρο 9,56mm στους άνδρες και 4,44mm στις γυναίκες.

Αντίστοιχα τάση μεγαλύτερου μεγέθους στους άνδρες βλέπουμε και στις παραμέτρους AI2 (επιφανειακό πλευρικό όριο υγιούς ιστού) και B2 (εν τω βάθει πλευρικό όριο υγιούς ιστού): στους άνδρες ο μέσος όρος του AI2 είναι 4,06mm ενώ στις γυναίκες 3,13mm και ο μέσος όρος του B2 στους άνδρες είναι 7,98mm ενώ στις γυναίκες παρόμοιος αλλά λίγο μικρότερος 7,45mm.

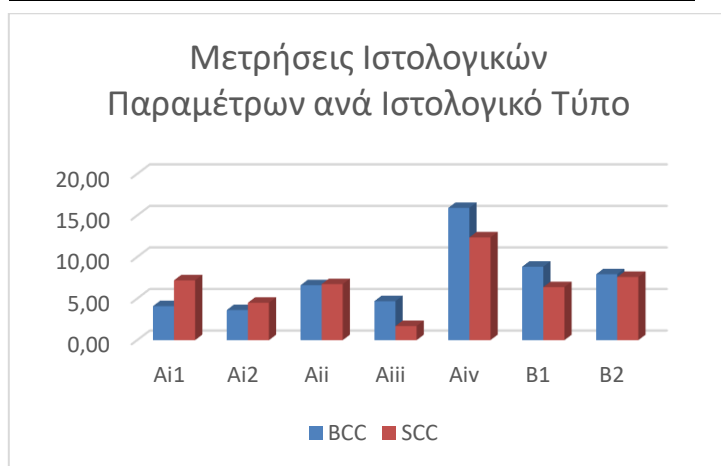
Ομοίως, η επιφανειακή διάμετρος του όγκου (AIV) είναι μεγαλύτερη στους άνδρες: στους άνδρες ο μέσος όρος του AIV είναι 16,30mm ενώ στις γυναίκες ο μέσος όρος του AIV είναι 12,98mm.

Τα ευρήματα αυτά, ίσως αντανakλούν πιο έγκαιρη διάγνωση και παραπομπή των γυναικών για χειρουργική αφαίρεση και σχετικά ευρύτερη εκτομή στους άνδρες λόγω μεγαλύτερου μεγέθους του όγκου.

Οι υπόλοιπες μετρήσεις παρουσιάζονται με αντίστοιχες τιμές και δεν υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές ανάλογα με το φύλο στην εν τω βάθει διήθηση του καρκινώματος (ΑΙΙ), και στο εν τω βάθει όριο υγιούς ιστού (ΑΙΙΙ).

Στην Εικόνα 38, καταγράφονται οι ιστολογικές μετρήσεις ανά Ιστολογικό Τύπο των νεοπλασμάτων.

Εικόνα 38: Διάγραμμα Ιστολογικών Μετρήσεων ανά Ιστολογικό Τύπο (Μεγέθη σε mm) - Μέσος όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση (ΜΟ $\pm$ ΤΑ).



Ιστολογικές Παράμετροι	BKK (BCC)		AKK (SCC)		p (*)
	Αριθμός Μετρήσεων	ΜΟ $\pm$ ΤΑ	Αριθμός Μετρήσεων	ΜΟ $\pm$ ΤΑ	
AI1	30	4,09 $\pm$ 2,02	5	7,20 $\pm$ 3,91	0,086
AI2	35	3,62 $\pm$ 2,09	4	4,50 $\pm$ 2,58	0,407
AII	40	6,61 $\pm$ 3,16	7	6,74 $\pm$ 2,94	0,872
AIII	31	4,69 $\pm$ 3,60	5	1,70 $\pm$ 1,20	0,111
AIV	40	15,91 $\pm$ 8,53	7	12,36 $\pm$ 8,30	0,168
B1	34	8,84 $\pm$ 6,78	4	6,38 $\pm$ 3,68	0,836
B2	34	7,93 $\pm$ 3,78	5	7,60 $\pm$ 6,57	0,760
AI1 - B1	28	-3,86 $\pm$ 5,54	3	-3,50 $\pm$ 1,50	0,545
AI2 - B2	31	-4,25 $\pm$ 3,80	3	-2,67 $\pm$ 5,80	0,819

1α) Στα BKK ο μέσος όρος AI1 είναι 4,09mm (τυπική απόκλιση 2,02mm)

1β) Στα AKK μέσος όρος AI1 είναι 7,20mm (τυπική απόκλιση 3,09mm)

2α) Στα BKK ο μέσος όρος AI2 είναι 3,62mm (τυπική απόκλιση 2,90mm)

2β) Στα AKK ο μέσος όρος AI2 είναι 4,50mm (τυπική απόκλιση 2,58mm)

3α) Στα BKK ο μέσος όρος του AII είναι 6,61mm (τυπική απόκλιση 3,16mm)

3β) Στα AKK ο μέσος όρος AII είναι 6,74 mm (τυπική απόκλιση 2,94mm)

4α) Στα BKK ο μέσος όρος του AIII είναι 4,69mm (τυπική απόκλιση 3,60mm)

4β) Στα AKK ο μέσος όρος AIII είναι 1,70mm (τυπική απόκλιση 1,20mm)

5α) Στα BKK ο μέσος όρος του AIV είναι 15,91mm (τυπική απόκλιση 8,53mm)

5β) Στα AKK ο μέσος όρος AIV είναι 12,36mm (τυπική απόκλιση 8,30mm)

6α) Στα BKK ο μέσος όρος του B1 είναι 8,84mm (τυπική απόκλιση 6,78mm)

6β) Στα AKK ο μέσος όρος B1 είναι 6,38mm (τυπική απόκλιση 3,68mm)

7α) Στα BKK ο μέσος όρος του B2 είναι 7,93mm (τυπική απόκλιση 3,78mm)

7β) Στα AKK ο μέσος όρος B2 είναι 7,60mm (τυπική απόκλιση 6,57mm)

Βλέπουμε ότι υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στην παράμετρο AI1 (επιφανειακό πλευρικό όριο υγιούς ιστού) ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο του όγκου με μεγαλύτερη τιμή στα AKK. Έτσι, λοιπόν, ο μέσος όρος της AI1 για τα AKK είναι 7,2mm ενώ για τα BKK κυμαίνεται στα 4,09mm.

Επίσης, τάση μεγαλύτερου μεγέθους για τα AKK βλέπουμε και στην παράμετρο AI2 (επιφανειακό πλευρικό όριο υγιούς ιστού): στα AKK ο μέσος όρος του AI2 είναι 4,50mm ενώ στα BKK 3,62mm. Αντίθετα, σημαντικά μεγαλύτερες τιμές για τα BKK καταγράφεται στις τιμές του εν τω βάθει ορίου υγιούς ιστού (AIII): για τα BKK είναι 4,69mm ενώ για τα AKK 1,7mm.

Τάση μεγαλύτερης τιμής για τα BKK, καταγράφεται και στις διαστάσεις AIV (επιφανειακή διάμετρος του όγκου) και B1 (εν τω βάθει πλευρικό όριο υγιούς ιστού): ο μέσος όρος του AIV στα BKK 15,91mm ενώ στα AKK ο μέσος όρος του AIV είναι 12,36mm. Για το B1 στα BKK ο μέσος όρος μετρήθηκε στα 8,84mm και στα AKK 6,38mm.

Στις παραμέτρους AII (εν τω βάθει διήθηση του καρκινώματος) και B2 (εν τω βάθει πλευρικό όριο υγιούς ιστού) παρατηρούμε παρόμοια αποτελέσματα για τα AKK και τα BKK.

Ο αριθμός των παρασκευασμάτων με πλήρεις μετρήσεις ειδικά για τα AKK είναι μικρός και δεν μπορούμε να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα για πιθανή διαφοροποίηση της χειρουργικής προσέγγισης ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο.

17γ. Σύγκριση Ομάδων Α και Β

Οι δύο ομάδες (Α και Β) δεν περιλαμβάνουν άμεσα συγκρίσιμα δεδομένα.

Η επιλογή των ασθενών και κατά συνέπεια η πληθυσμιακή σύσταση των Ομάδων είναι παρόμοια αλλά όχι ταυτόσημη. Στην Ομάδα Α περιλαμβάνονται ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εφαρμογής της τεχνικής MMX ενώ στην Ομάδα Β περιλαμβάνονται ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια της συμβατικής χειρουργικής αφαίρεσης και από αυτούς έγινε περαιτέρω επιλογή με κριτήρια την ηλικία και την ανατομική εντόπιση του όγκου. Επιπλέον στην Ομάδα Β δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες σχετικά με το είδος των όγκων δηλαδή αν πρόκειται για πρωτοπαθείς, ατελώς εξαιρεθέντες, επίμονους ή υποτροπιάζοντες.

Στη στατιστική ανάλυση κάθε Ομάδας, διερευνήθηκαν παρόμοιες παράμετροι. Τα ευρήματα, δεν παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές:

Όσον αφορά τη σύσταση κάθε ομάδας ανά φύλο:

Στην Ομάδα Α καταγράφηκαν 310 ασθενείς από τους οποίους το 55,5% είναι άνδρες και το 45,5% είναι γυναίκες.

Στην Ομάδα Β καταγράφηκαν 177 ασθενείς, από τους οποίους το 65,5% είναι άνδρες ενώ το 34,45% γυναίκες.

Περαιτέρω περιορισμός στην επεξεργασία των δεδομένων προκύπτει από το γεγονός ότι στην Ομάδα Β πλήρη στοιχεία για το μέγεθος του όγκου πριν και μετά την αφαίρεση ανευρέθηκαν σε 47 ασθενείς στους οποίους το ποσοστό των ανδρών βρίσκεται στο 73,3% και των γυναικών στο 26,67%. Τα ποσοστά ανά φύλο είναι παρόμοια και στις δύο ομάδες και η απόκλιση η οποία εμφανίζεται στους ασθενείς με πλήρη στοιχεία στην Ομάδα Β, θεωρείται τυχαία.

Σύμφωνα με τα στοιχεία μας, ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών της Ομάδας Α, ήταν για τα δύο φύλα τα 59,81 έτη, και ειδικότερα τα 61,21 έτη για τους άνδρες και τα 58,11 έτη για τις γυναίκες. Με δεδομένο ότι στην Ομάδα Α περιλαμβάνεται σημαντικός αριθμός ασθενών με καρκινώματα στην περιοφθαλμική περιοχή για τους οποίους δεν ισχύει ο περιορισμός ηλικίας στα κριτήρια επιλογής, ο μέσος όρος ηλικίας είναι αρκετά μικρός και αυτό προκύπτει γιατί η μικρότερη ηλικία αποτελεί κριτήριο επιλογής της MMX. Στην Ομάδα Β εξ ορισμού έγινε επιλογή ασθενών ηλικίας μικρότερης των 70 ετών με εξαίρεση τους ασθενείς οι οποίοι παρουσίαζαν όγκους στην περιοφθαλμική περιοχή, για τους οποίους δεν υπήρχε περιορισμός ηλικίας.

Όσον αφορά τον ιστολογικό τύπο των καρκινωμάτων:

Στην Ομάδα Α η πλειοψηφία των ασθενών, με ποσοστό 80,32% εμφάνιζε Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα (ΒΚΚ) και μόλις το 10% των ασθενών Ακανθοκυτταρικό Καρκίνωμα (ΑΚΚ). Επίσης στην Ομάδα Α, καταγράφονται σπάνιοι τύποι δερματικών καρκίνων σε ποσοστό 9,68%.

Αντίστοιχα στην Ομάδα Β, στο σύνολο των ασθενών το 76,27% παρουσιάζει ΒΚΚ ενώ το 23,73% ΑΚΚ. Περαιτέρω στους ασθενείς που υπήρχαν πλήρη στοιχεία, το 85,11% παρουσιάζει ΒΚΚ και μόνο το 14,89% ΑΚΚ. Τα ποσοστά ανά ιστολογικό τύπο καρκινώματος και στις δύο ομάδες είναι παρόμοια για τα ΒΚΚ και τα ΑΚΚ.

Στον πληθυσμό της Ομάδας Α, επίσης αναλύθηκε η ανατομική εντόπιση των καρκινωμάτων. Σύμφωνα με τα κριτήρια επιλογής για τη MMX, οι όγκοι εντοπίζονται στις περιοχές 'υψηλού κινδύνου'. Στην πλειοψηφία 62,2% των ασθενών της υπό μελέτης ομάδας, οι όγκοι καταγράφονται στην περιοφθαλμική (31,9%) και την περιοχή της ρινός (30,3%). Στις υπόλοιπες εντοπίσεις στο πρόσωπο καταγράφεται το 22,3% των όγκων, και συνολικά στην περιοχή του προσώπου εντοπίζεται σχεδόν το σύνολο των βλαβών: 89,7%. Λίγα νεοπλάσματα (5,8%), εντοπίζονται στην περιοχή του ωτός, ακόμη λιγότερα στο τριχωτό της κεφαλής (1,6%) ενώ σε άλλες εντοπίσεις (όπως ο αντίχειρας, το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και η περιοχή των γεννητικών οργάνων) παρατηρείται το 2,9% των καρκινωμάτων.

Στην Ομάδα Β όλα τα νεοπλάσματα σαν συνέπεια της επιλογής των ασθενών εντοπίζονταν στην περιοχή της κεφαλής.

Επίσης, στην Ομάδα Α αναλύθηκε το είδος του όγκου κατά τη χρονική στιγμή της παραπομπής για MMX, για κάθε ιστολογικό τύπο καρκίνου του δέρματος. Η κατανομή πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς όγκου είναι ίδια για όλους τους ιστολογικούς τύπους καρκινώματος.

Επομένως το δείγμα μας, και σε αυτή την ανάλυση, είναι σύμφωνο με το βασικό κριτήριο για τη MMX, το οποίο είναι η ανατομική εντόπιση του όγκου.

Για το είδος του όγκου (πρωτοπαθής, ατελώς αφαιρεθείς, επίμονος ή υποτροπιάζων) δεν υπάρχουν πληροφορίες στην Ομάδα Β.

Όσον αφορά το μέγεθος του όγκου πριν την επέμβαση και το τελικό μέγεθος του ελλείμματος της χειρουργικής βλάβης μετά την επέμβαση, υπάρχουν επίσης διαφορές στον ορισμό των παραμέτρων που δεν επιτρέπει την άμεση σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων.

Αρχικά, οι μετρήσεις στις δύο ομάδες δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες.

Στην Ομάδα Α, οι διαστάσεις του νεοπλάσματος και του χειρουργικού ελλείμματος μετρήθηκε κλινικά (*in vivo*) στον ασθενή κατά την επέμβαση, ενώ στην Ομάδα Β οι διαστάσεις μετρήθηκαν *ex vivo* σε μονιμοποιημένο ιστό σε ιστολογικές διαφάνειες, δηλαδή σε ιστό που έχει υποστεί συρρίκνωση λόγω της επεξεργασίας στην οποία έχει υποβληθεί. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η συρρίκνωση των δειγμάτων υπολογίζεται σε 20% για το μήκος, 15% για το πλάτος και συνολικά σε 30% για το μέγεθος του δείγματος. Ειδικότερα, η συρρίκνωση για τον καρκινικό ιστό υπολογίζεται σημαντικά μικρότερη, 21%.

Στην Ομάδα Α, το μέγεθος του καρκινώματος πριν από την επέμβαση και του χειρουργικού ελλείμματος μετά, έχει μετρηθεί στη μικρή και στη μεγάλη διάμετρο σε mm και κατόπιν έχει υπολογιστεί το 'εμβαδόν' επιφανείας σε mm². Στην Ομάδα Β, αντίθετα οι μετρήσεις έχουν γίνει σε μία διάσταση σε ιστολογικές τομές σε ιστοπαθολογικά παρασκευάσματα. Δεν υπάρχει πληροφορία για το αν το κάθε παρασκεύασμα αποτελεί απεικόνιση της μικρής ή της μεγάλης διαμέτρου του δείγματος και δεν μπορεί να γίνει υπολογισμός 'εμβαδού'.

Στην Ομάδα Β, η επιφανειακή διάμετρος των καρκινωμάτων ανά φύλο και ανά ιστολογικό τύπο είναι παρόμοια με μικρή διαφορά μεγέθους (μεγαλύτερη) στα ΒΚΚ στους άνδρες.

Επίσης στην Ομάδα Β, η εν τω βάθει, κάθετη διήθηση (πάχος) του όγκου είναι ανεξάρτητη από τον ιστολογικό τύπο και το φύλο του ασθενούς. Επιπλέον, τα εν τω βάθει πλευρικά όρια υγιούς ιστού είναι μεγαλύτερα από τα επιφανειακά πλευρικά όρια υγιούς ιστού των καρκινωμάτων. Τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν ότι τα νεοπλάσματα της Ομάδας Β πιθανότατα είναι πρωτοπαθείς όγκοι.

Για τη σύγκριση του μεγέθους του χειρουργικού ελλείμματος ανάμεσα στις δύο μεθόδους θεραπείας επιλέξαμε να επικεντρώσουμε την ανάλυση στον υποπληθυσμό των ασθενών με ΒΚΚ με εντόπιση αποκλειστικά στην κεφαλή.

Με αυτά τα κριτήρια, δημιουργήσαμε την 'Ομάδα Α1' η οποία περιλαμβάνει 245 ασθενείς με ΒΚΚ με εντόπιση 'κεφαλή', που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική Mohs και την 'Ομάδα Β1' η οποία περιλαμβάνει 27 ασθενείς της Ομάδας Β με πλήρη δεδομένα ιστολογικής ανάλυσης.

17δ. Ανάλυση Ομάδας A1 και Ομάδας B1.

Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική Mohs (Ομάδα A1).

Αναλύσαμε κατά πόσο η διαδικασία της επέμβασης επηρεάζεται από τους παράγοντες φύλο, ανατομική εντόπιση και είδος του νεοπλάσματος.

Στην Ομάδα A1, από τους συνολικά 245 ασθενείς, οι 128 είναι άνδρες και οι 117 γυναίκες.

Στον Πίνακα 17, παρουσιάζεται η κατανομή του είδους του όγκου ανά φύλο στην Ομάδα A1.

Πίνακας 17: Ομάδα A1 - Είδος Όγκου ανά Φύλο

Είδη Νεοπλασμάτων	Φύλο		Σύνολο
	Άνδρες	Γυναίκες	
1 Πρωτοπαθή	89	88	177
2 Ατελώς Εξαιρεθέντα	6	2	8
3 Υποτροπιάζοντα	33	27	60
Σύνολο	128	117	245

Chi-Square Tests	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,116	2	0,347
Likelihood Ratio	2,206	2	0,332
Linear-by-Linear Association	0,579	1	0,447
N of Valid Cases	245		

Παρατηρούμε ότι η κατανομή στα δύο φύλα, είναι παρόμοια για όλα τα είδη των όγκων.

Στον Πίνακα 18, καταγράφεται η συσχέτιση της ανατομικής εντόπισης των καρκινωμάτων ανά φύλο στην Ομάδα Α1.

Πίνακας 18: Ομάδα Α1 - Ανατομική Εντόπιση Καρκινωμάτων ανά Φύλο

Ανατομική Εντόπιση	Φύλο		Σύνολο
	Ανδρες	Γυναίκες	
1 Ρίνα	44	35	79
2 Οφθαλμός	45	54	99
3 Χείλη	10	12	22
4 Ώτα	13	3	16
5 Πρόσωπο/ Τριχωτό Κεφαλής	16	13	29
Σύνολο	128	117	245

Chi-Square Tests	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	8,108	4	0,088
Likelihood Ratio	8,584	4	0,072
Linear-by-Linear Association	0,563	1	0,453
N of Valid Cases	245		

Όπως προκύπτει από τον Πίνακα 18, η κατανομή της ανατομικής εντόπισης είναι παρόμοια για τα δύο φύλα, με εξαίρεση την περιοχή του έξω ωτός και την περιωτιαία περιοχή στην οποία υπάρχει σαφής υπεροχή των ανδρών, πιθανόν για λόγους που έχουν να κάνουν με φυλετικούς παράγοντες (η κατά κανόνα μακρύτερη κόμη στις γυναίκες προστατεύει την περιοχή από την ηλιακή ακτινοβολία).

Στον Πίνακα 19, απεικονίζεται η ανατομική εντόπιση ανά είδος νεοπλασματος.

Πίνακας 19: Ομάδα A1 - Είδος Όγκου ανά Ανατομική Εντόπιση

Είδη Όγκων	Ανατομική Εντόπιση					Σύνολο
	1 Ρίνα	2 Οφθαλμός	3 Χείλη	4 Ώτα	5 Πρόσωπο /Τριχωτό Κεφαλής	
1 Πρωτοπαθή	54	81	15	7	20	177
2 Ατελώς Εξαιρεθέντα	2	5	0	0	1	8
3 Υποτροπιάζοντα	23	13	7	9	8	60
Σύνολο	79	99	22	16	29	245

Chi-Square Tests	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	18,745	8	0,016
Likelihood Ratio	19,306	8	0,013
Linear-by-Linear Association	1,394	1	0,238
N of Valid Cases	245		

Παρατηρούμε ότι το είδος των όγκων διαφέρει σημαντικά ανά ανατομική εντόπιση.

Στην εντόπιση 'περιοφθαλμικά' η συντριπτική πλειοψηφία των όγκων (81/99) είναι πρωτοπαθείς, κάτι που συνάδει με τις ενδείξεις για MMX. Αντίθετα στην περιοχή του ωτός και την περιωτιαία περιοχή η αναλογία πρωτοπαθών και δευτεροπαθών όγκων είναι παρόμοια. Στις υπόλοιπες περιοχές, δηλαδή στην περιοχή της ρινός, των χειλών και περιστοματικά, και στις υπόλοιπες εντοπίσεις του προσώπου και του τριχωτού της κεφαλής υπερέχουν τα πρωτοπαθή ενώ τα δευτεροπαθή καταγράφονται σε παρόμοια ποσοστά.

Ακολούθως προχωρήσαμε, στην Ομάδα A1 (ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα εντόπισης κεφαλής-τραχήλου), σε στατιστική ανάλυση του μεγέθους του καρκινώματος στην επιφάνεια του δέρματος προ της επέμβασης και του μεγέθους του χειρουργικού ελλείμματος μετά την επέμβαση σε σχέση με το φύλο του ασθενούς, την ανατομική εντόπιση του όγκου και το είδος του καρκινώματος.

Οι αριθμητικοί παράμετροι των διαμέτρων του μεγέθους Προ- και Μετεγχειρητικά, κωδικοποιήθηκαν ως εξής:

Μικρή διάμετρος Προ της MMX: PreOP_min

Μεγάλη διάμετρος Προ της MMX: PreOP_max

Μικρή διάμετρος Μετά τη MMX: PostOP_min

Μεγάλη διάμετρος Μετά τη MMX: PostOP_max

Σχέση Μικρής διαμέτρου Μετά/Προ της MMX: $f_{min} = \text{PostOPmin} / \text{PreOPmin}$

Σχέση Μεγάλης διαμέτρου Μετά/Προ της MMX: $f_{max} = \text{PostOPmax} / \text{PreOPmax}$

Σχέση μέσων διαμέτρων Μετά/Προ της MMX: $f_{mean} = \text{PostOPmean} / \text{PreOPmean}$

Στον Πίνακα 20, συνοψίζεται η σχέση του φύλου με τις παραμέτρους της MMX.

Το φύλο έχει κωδικοποιηθεί, επίσης, ως εξής: Άνδρες= 0, Γυναίκες= 1

Πίνακας 20: Ομάδα Α1 - Μεταβλητές της MMX ανά Φύλο

	Φύλο	Αριθμός Ασθενών	M.O.	Std. Deviation	Std. Error Mean
Ηλικία	0	128	61,85	15,255	1,348
	1	117	59,29	15,576	1,440
PreOP_min	0	128	7,47	4,023	0,356
	1	117	6,86	3,839	0,355
PreOP_max	0	128	11,39	5,912	0,523
	1	117	10,15	5,545	0,513
PostOP_min	0	128	14,84	7,904	0,699
	1	117	12,61	5,690	0,526
PostOP_max	0	128	20,57	9,692	0,857
	1	117	18,26	8,807	0,814
fmax	0	128	1,9686	,76261	0,06741
	1	117	1,9885	,92541	0,08555
fmin	0	128	2,2726	1,23620	0,10927
	1	117	2,1531	1,23130	0,11383
fmean	0	128	2,0703	,83208	0,07355
	1	117	2,0408	,93691	0,08662

Test Statistics	Age	PreOP_ min	PreOP_ max	PostOP_ min	PostOP_ max	fmax	fmin	fmean
Mann-Whitney U	6648,0	6752,0	6362,5	6229,0	6341,0	7298,0	6915,5	6850,5
Wilcoxon W	13551,0	13655,0	13265,5	13132,0	13244,0	14201,0	13818,5	13753,5
Z	-1,516	-1,335	-2,037	-2,277	-2,073	-0,343	-1,035	-1,151
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,129	0,182	0,042	0,023	0,038	0,732	0,301	0,250

Στους παραπάνω πίνακες βλέπουμε ότι οι γυναίκες ασθενείς ήταν κατά μέσο όρο περίπου 2,5 χρόνια νεότερες κατά την στιγμή της επέμβασης, χωρίς η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική.

Όσον αφορά τις διαστάσεις του μετεγχειρητικού ελλείμματος, τείνουν να είναι μεγαλύτερες στους άνδρες, με στατιστικά σημαντική τη διαφορά στην ελάχιστη διάμετρο του μετεγχειρητικού ελλείμματος (PostOP_min). Συνολικά, οι υπόλοιπες παράμετροι της MMX (fmin, fmax και fmean) δεν διαφέρουν ανάμεσα στα δύο φύλα, και επομένως συμπεραίνουμε ότι η διαδικασία της επέμβασης δεν επηρεάζεται από τον παράγοντα φύλο.

Στον Πίνακα 21, καταγράφεται η συσχέτιση των μεταβλητών της MMX με την ανατομική εντόπιση του καρκινώματος, που κωδικοποιήθηκε ως εξής:

1= Ρίνα / περιρινικά

2= Βλέφαρα / περιοφθαλμικά

3= Χείλη / περιστοματικά

4= Έξω ους / περιωτιαία

5= Υπόλοιπες εντοπίσεις προσώπου / τριχωτού κεφαλής

Πίνακας 21: Ομάδα Α1 - Μεταβλητές της MMX ανά Ανατομική Εντόπιση Καρκινώματος.

	Ανατομική Εντόπιση	Αριθμός ασθενών	M.O.	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
						Lower Bound	Upper Bound		
Ηλικία	1	79	57,82	13,366	1,504	54,83	60,82	26	84
	2	99	65,22	14,895	1,497	62,25	68,19	27	90
	3	22	56,50	17,454	3,721	48,76	64,24	25	84
	4	16	62,94	18,266	4,567	53,20	72,67	28	85
	5	29	54,45	15,516	2,881	48,55	60,35	22	80
	Total	245	60,63	15,431	0,986	58,69	62,57	22	90
PreOP_min	1	79	6,95	3,741	0,421	6,11	7,79	2	25
	2	99	5,97	3,564	0,358	5,26	6,68	2	20
	3	22	8,73	3,494	0,745	7,18	10,28	3	19
	4	16	8,81	3,970	0,993	6,70	10,93	3	17
	5	29	9,86	4,249	0,789	8,25	11,48	2	20
	Total	245	7,18	3,940	0,252	6,68	7,68	2	25
PreOP_max	1	79	9,29	4,724	0,531	8,23	10,35	3	28
	2	99	10,08	5,622	0,565	8,96	11,20	3	30
	3	22	11,68	4,815	1,026	9,55	13,82	5	24
	4	16	14,06	5,627	1,407	11,06	17,06	4	23
	5	29	14,86	7,080	1,315	12,17	17,56	4	31
	Total	245	10,80	5,762	0,368	10,07	11,52	3	31
PostOP_min	1	79	12,51	6,224	0,700	11,11	13,90	4	36
	2	99	11,83	4,938	0,496	10,84	12,81	3	26
	3	22	16,77	4,975	1,061	14,57	18,98	9	26
	4	16	19,19	6,959	1,740	15,48	22,90	6	31
	5	29	18,59	11,172	2,075	14,34	22,84	6	64
	Total	245	13,77	7,011	0,448	12,89	14,65	3	64
PostOP_max	1	79	16,04	7,710	0,867	14,31	17,76	6	42
	2	99	19,23	8,660	0,870	17,51	20,96	6	42
	3	22	21,59	7,294	1,555	18,36	24,82	11	34
	4	16	25,56	8,862	2,215	20,84	30,28	9	41
	5	29	24,62	12,782	2,374	19,76	29,48	8	67
	Total	245	19,47	9,333	0,596	18,29	20,64	6	67
fmax	1	79	1,8286	0,55044	0,06193	1,7053	1,9519	1,09	3,67
	2	99	2,1266	0,89804	0,09026	1,9475	2,3057	0,86	5,29
	3	22	2,0770	1,20692	0,25732	1,5419	2,6121	1,15	6,80
	4	16	2,0821	1,18594	0,29649	1,4501	2,7140	1,14	5,67
	5	29	1,7462	0,68071	0,12641	1,4873	2,0052	1,10	4,47
	Total	245	1,9781	0,84258	0,05383	1,8721	2,0841	0,86	6,80

fmin	1	79	1,9644	0,79377	0,08931	1,7866	2,1422	1,11	5,14
	2	99	2,4169	1,48974	0,14972	2,1198	2,7140	0,71	9,50
	3	22	2,1754	1,12736	0,24035	1,6756	2,6753	1,13	6,00
	4	16	2,5632	1,55605	0,38901	1,7340	3,3924	1,20	7,00
	5	29	2,0509	1,02505	0,19035	1,6610	2,4408	1,18	5,00
	Total	245	2,2155	1,23278	0,07876	2,0604	2,3707	0,71	9,50
fmean	1	79	1,8781	0,60031	0,06754	1,7437	2,0126	1,17	4,06
	2	99	2,2155	0,99250	0,09975	2,0175	2,4134	0,93	6,47
	3	22	2,0846	0,96067	0,20482	1,6586	2,5105	1,16	5,47
	4	16	2,2651	1,26868	0,31717	1,5890	2,9411	1,22	6,30
	5	29	1,8610	0,72705	0,13501	1,5845	2,1376	1,19	4,69
	Total	245	2,0562	0,88198	0,05635	1,9452	2,1672	0,93	6,47

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Age	Between Groups	4278,960	4	1069,740	4,770	0,001
	Within Groups	53820,240	240	224,251		
	Total	58099,200	244			
PreOP_min	Between Groups	453,142	4	113,285	8,153	0,000
	Within Groups	3334,956	240	13,896		
	Total	3788,098	244			
PreOP_max	Between Groups	896,980	4	224,245	7,472	0,000
	Within Groups	7202,816	240	30,012		
	Total	8099,796	244			
PostOP_min	Between Groups	1840,037	4	460,009	10,874	0,000
	Within Groups	10153,163	240	42,305		
	Total	11993,200	244			
PostOP_max	Between Groups	2398,329	4	599,582	7,631	0,000
	Within Groups	18856,626	240	78,569		
	Total	21254,955	244			
fmax	Between Groups	5,896	4	1,474	2,114	0,080
	Within Groups	167,329	240	,697		
	Total	173,225	244			
fmin	Between Groups	11,753	4	2,938	1,964	0,101
	Within Groups	359,067	240	1,496		
	Total	370,820	244			
fmean	Between Groups	6,838	4	1,709	2,242	0,065
	Within Groups	182,969	240	,762		
	Total	189,807	244			

Post Hoc Tests Multiple Comparisons							
Bonferroni							
Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Age	1	2	-7,399*	2,259	0,012	-13,80	-1,00
		3	1,323	3,610	1,000	-8,91	11,55
		4	-5,115	4,105	1,000	-16,75	6,52
		5	3,375	3,251	1,000	-5,84	12,59
	2						
		3	8,722	3,530	0,142	-1,28	18,72
		4	2,285	4,035	1,000	-9,15	13,72
		5	10,774*	3,162	0,008	1,82	19,73
	3						
		4	-6,438	4,920	1,000	-20,38	7,50
		5	2,052	4,234	1,000	-9,94	14,05
	4						
		5	8,489	4,664	0,700	-4,72	21,70
PreOP_min	1	2	0,980	0,562	0,828	-0,61	2,57
		3	-1,778	0,899	0,490	-4,32	0,77
		4	-1,863	1,022	0,695	-4,76	1,03
		5	-2,913*	0,809	0,004	-5,21	-0,62
	2						
		3	-2,758*	0,879	0,019	-5,25	-0,27
		4	-2,843	1,004	0,050	-5,69	0,00
		5	-3,892*	0,787	0,000	-6,12	-1,66
	3						
		4	-0,085	1,225	1,000	-3,56	3,38
		5	-1,135	1,054	1,000	-4,12	1,85
	4						
		5	-1,050	1,161	1,000	-4,34	2,24
PreOP_max	1	2	-0,790	0,826	1,000	-3,13	1,55
		3	-2,391	1,321	0,715	-6,13	1,35
		4	-4,771*	1,502	0,017	-9,03	-0,52
		5	-5,571*	1,189	0,000	-8,94	-2,20

	2						
		3	-1,601	1,291	1,000	-5,26	2,06
		4	-3,982	1,476	0,075	-8,16	0,20
		5	-4,781*	1,157	0,000	-8,06	-1,50
	3						
		4	-2,381	1,800	1,000	-7,48	2,72
		5	-3,180	1,549	0,411	-7,57	1,21
	4						
		5	-0,800	1,706	1,000	-5,63	4,03
PostOP_min	1	2	0,678	0,981	1,000	-2,10	3,46
		3	-4,266	1,568	0,070	-8,71	0,18
		4	-6,681*	1,783	0,002	-11,73	-1,63
		5	-6,080*	1,412	0,000	-10,08	-2,08
	2						
		3	-4,944*	1,533	0,014	-9,29	-0,60
		4	-7,359*	1,753	0,000	-12,32	-2,39
		5	-6,758*	1,373	0,000	-10,65	-2,87
	3						
		4	-2,415	2,137	1,000	-8,47	3,64
		5	-1,813	1,839	1,000	-7,02	3,40
	4						
		5	0,601	2,026	1,000	-5,14	6,34
PostOP_max	1	2	-3,194	1,337	0,177	-6,98	0,59
		3	-5,553	2,137	0,099	-11,61	0,50
		4	-9,525*	2,430	0,001	-16,41	-2,64
		5	-8,583*	1,925	0,000	-14,04	-3,13
	2						
		3	-2,359	2,089	1,000	-8,28	3,56
		4	-6,330	2,388	0,086	-13,10	0,44
		5	-5,388*	1,872	0,043	-10,69	-0,09
	3						
		4	-3,972	2,912	1,000	-12,22	4,28
		5	-3,030	2,506	1,000	-10,13	4,07

	4						
		5	0,942	2,760	1,000	-6,88	8,76
fmax	1	2	-0,29802	0,12597	0,188	-0,6549	0,0589
		3	-0,24844	0,20129	1,000	-0,8187	0,3218
		4	-0,25351	0,22891	1,000	-0,9021	0,3950
		5	0,08231	0,18129	1,000	-0,4313	0,5960
	2						
		3	0,04958	0,19681	1,000	-0,5080	0,6072
		4	0,04451	0,22498	1,000	-0,5929	0,6819
		5	0,38034	0,17631	0,320	-0,1192	0,8799
	3						
		4	-0,00507	0,27435	1,000	-0,7824	0,7722
		5	0,33076	0,23608	1,000	-0,3381	0,9996
	4						
		5	0,33583	0,26003	1,000	-0,4009	1,0726
fmin	1	2	-0,45251	0,18453	0,149	-0,9753	0,0703
		3	-0,21105	0,29486	1,000	-1,0465	0,6244
		4	-0,59880	0,33533	0,754	-1,5489	0,3513
		5	-0,08649	0,26557	1,000	-0,8389	0,6659
	2						
		3	0,24147	0,28830	1,000	-0,5754	1,0583
		4	-0,14629	0,32957	1,000	-1,0800	0,7875
		5	0,36602	0,25827	1,000	-0,3657	1,0978
	3						
		4	-0,38776	0,40189	1,000	-1,5264	0,7509
		5	0,12455	0,34583	1,000	-0,8552	1,1044
	4						
		5	0,51231	0,38092	1,000	-0,5669	1,5915
fmean	1	2	-0,33737	0,13172	0,110	-0,7106	0,0358
		3	-0,20646	0,21048	1,000	-0,8028	0,3899
		4	-0,38696	0,23937	1,000	-1,0651	0,2912
		5	0,01710	0,18958	1,000	-0,5200	0,5542
	2						
		3	0,13091	0,20580	1,000	-0,4522	0,7140
		4	-0,04959	0,23526	1,000	-0,7161	0,6170
		5	0,35447	0,18436	0,557	-0,1679	0,8768

	3						
		4	-0,18050	0,28688	1,000	-0,9933	0,6323
		5	0,22357	0,24686	1,000	-0,4759	0,9230
	4						
		5	0,40406	0,27191	1,000	-0,3663	1,1745
		4	-0,40406	0,27191	1,000	-1,1745	0,3663

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

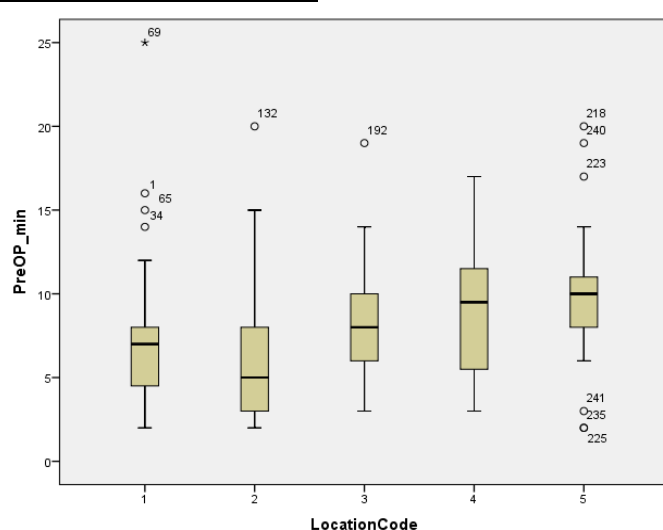
Στον παραπάνω Πίνακα 21, βλέπουμε ότι από τα 245 BCC της Ομάδας A1, τα 79 εντοπιζόταν στην περιοχή της ρινός, τα 99 περιοφθαλμικά, τα 22 περιστοματικά, τα 16 στην περιοχή του ωτός και τα 29 σε 'άλλη εντόπιση' δέρματος προσώπου-κεφαλής. Υπερέχουν σαφώς οι ασθενείς με όγκους στην περιοχή των οφθαλμών (99/245), και ακολουθούν με σημαντικό ποσοστό οι ασθενείς με βλάβες στην περιοχή της ρινός (79/245), προφανώς επειδή το κριτήριο της ανατομικής εντόπισης σε συγκεκριμένες περιοχές είναι από τα ισχυρότερα στην επιλογή ασθενούς για MMX.

Επίσης, η ηλικία των ασθενών διαφέρει σημαντικά αναφορικά με την εντόπιση του όγκου. Οι ασθενείς με περιοφθαλμικά καρκινώματα είναι κατά μέσο όρο γηραιότεροι την στιγμή της θεραπείας. Και αυτό το εύρημα προκύπτει από το γεγονός ότι η ανατομική εντόπιση στην περιοφθαλμική περιοχή αποτελεί απόλυτο κριτήριο επιλογής για τη MMX ανεξάρτητα από την ηλικία του ασθενούς, το μέγεθος του όγκου και το είδος της βλάβης.

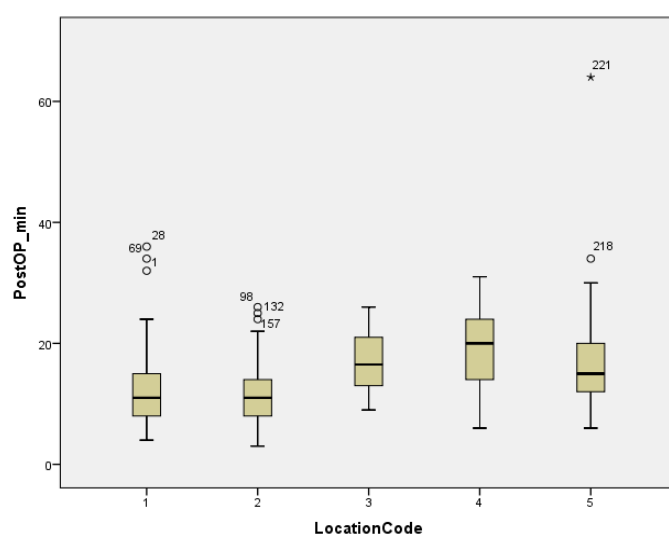
Όσον αφορά τις διαστάσεις οι οποίες αξιολογήθηκαν, παρατηρούνται επίσης διαφορές ανάλογα με την εντόπιση. Ειδικότερα οι διαστάσεις προ και μετεγχειρητικά (PreOP_min, PreOP_max και PostOP_min, PostOP_max) ήταν σημαντικά μικρότερες στην περιοχή της ρινός και περιοφθαλμικά. Οι παρατηρήσεις αυτές συμφωνούν με τα προηγούμενα ευρήματα: οι όγκοι στις περιοχές του οφθαλμού και της ρινός, παραπέμπονται με κριτήριο την ανατομική εντόπιση ακόμα κι αν είναι πρωτοπαθείς και με μικρές διαστάσεις. Επίσης, ίσως να γίνεται πιο συντηρητική προσέγγιση διεγχειρητικά ή λόγω αρχικού μικρού μεγέθους δεν υπάρχει υποκλινική ανάπτυξη του όγκου και προκύπτουν μικρότερες μετεγχειρητικές διαστάσεις σε σύγκριση με τις υπόλοιπες εντοπίσεις.

Αντίθετα, οι ποιοτικοί δείκτες της επέμβασης, δηλαδή οι σχέσεις των αντίστοιχων διαστάσεων του μετεγχειρητικού ελλείμματος και του μεγέθους του όγκου πριν την επέμβαση δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάλογα με την ανατομική εντόπιση του όγκου. Παρατηρείται τάση οι παραπάνω δείκτες να είναι μικρότεροι στην περιοχή της ρινός και στις 'λοιπές εντοπίσεις', ίσως λόγω καλύτερης κλινικής εκτίμησης του προεγχειρητικού μεγέθους.

Εικόνα 39: Θηκόγραμμα ακραίων τιμών PreOP_min ανά Ανατομική Εντόπιση META το α' στάδιο της MMX.



Εικόνα 40: Θηκόγραμμα ακραίων τιμών Post-OP_min ανά Ανατομική Εντόπιση META την ολοκλήρωση της MMX.



Συνολικά, καταλήγουμε από την παραπάνω ανάλυση ότι η διαδικασία της MMX δεν επηρεάζεται από την ανατομική εντόπιση του καρκινώματος.

Στη συνέχεια, αξιολογήθηκε η σχέση του είδους του όγκου με την ηλικία και τις παραμέτρους της MMX.

Η κωδικοποίηση του "status" των όγκων έγινε ως εξής:

1= Πρωτοπαθή

2= Ατελώς Εξαιρεθέντα

3= Υποτροπιάζοντα

Στα 245 ΒΚΚ, τα 177 ήταν πρωτοπαθή, τα 8 ατελώς εξαιρεθέντα και τα 60 υποτροπιάζοντα

Πίνακας 22: Ομάδα Α1 - Μεταβλητές της MMX ανά Είδος Καρκινώματος

	Είδος Όγκου	Αριθμός Ασθενών	M.O.	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
						Lower Bound	Upper Bound		
Ηλικία	1	177	61,33	15,091	1,134	59,09	63,57	22	90
	2	8	46,38	12,432	4,395	35,98	56,77	26	66
	3	60	60,45	16,061	2,073	56,30	64,60	25	85
	Total	245	60,63	15,431	0,986	58,69	62,57	22	90
PreOP_min	1	177	7,13	3,814	0,287	6,56	7,70	2	25
	2	8	4,38	3,815	1,349	1,19	7,56	2	11
	3	60	7,70	4,212	0,544	6,61	8,79	2	19
	Total	245	7,18	3,940	0,252	6,68	7,68	2	25
PreOP_max	1	177	10,16	5,377	0,404	9,37	10,96	3	31
	2	8	16,13	6,728	2,379	10,50	21,75	8	30
	3	60	11,95	6,266	0,809	10,33	13,57	3	30
	Total	245	10,80	5,762	0,368	10,07	11,52	3	31
PostOP_min	1	177	12,97	6,196	0,466	12,05	13,89	3	36
	2	8	14,50	6,347	2,244	9,19	19,81	8	25
	3	60	16,05	8,755	1,130	13,79	18,31	6	64
	Total	245	13,77	7,011	0,448	12,89	14,65	3	64
PostOP_max	1	177	18,05	8,297	0,624	16,82	19,28	6	46
	2	8	27,63	8,749	3,093	20,31	34,94	18	40
	3	60	22,55	11,006	1,421	19,71	25,39	7	67
	Total	245	19,47	9,333	0,596	18,29	20,64	6	67
fmax	1	177	1,9252	0,68785	0,0517	1,8232	2,0273	0,86	4,75
	2	8	1,9367	0,91408	0,3231	1,1725	2,7009	1,10	3,33
	3	60	2,1396	1,17914	0,1522	1,8350	2,4442	1,14	6,80
	Total	245	1,9781	0,84258	0,0538	1,8721	2,0841	0,86	6,80
fmin	1	177	2,0196	0,85250	0,0640	1,8932	2,1461	0,71	6,00
	2	8	4,6212	2,38379	0,8428	2,6283	6,6141	1,50	8,33
	3	60	2,4727	1,57347	0,2031	2,0663	2,8792	1,20	9,50
	Total	245	2,2155	1,23278	0,0787	2,0604	2,3707	0,71	9,50

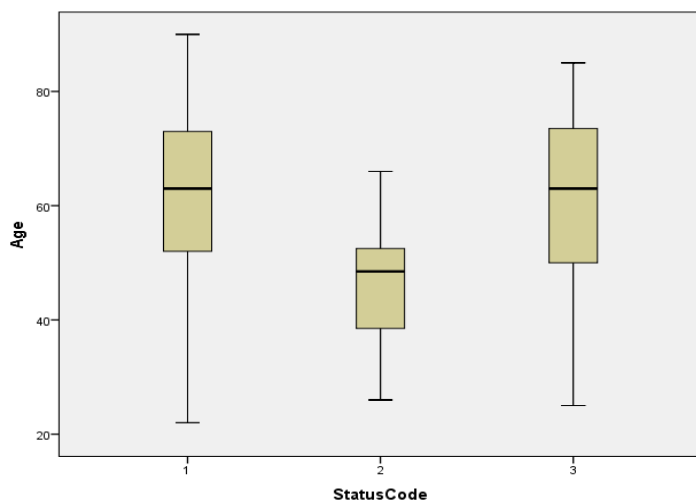
fmean	1	177	1,9503	0,68037	0,0511	1,8494	2,0513	0,93	5,34
	2	8	2,9280	1,41887	0,5016	1,7418	4,1142	1,50	5,27
	3	60	2,2524	1,19228	0,1539	1,9444	2,5604	1,23	6,47
	Total	245	2,0562	0,88198	0,0563	1,9452	2,1672	0,93	6,47

Kruskal Wallis Test								
	Ηλικία	PreOP_min	PreOP_max	PostOP_min	PostOP_max	fmax	fmin	fmean
Chi-Square	7,123	6,725	10,685	7,879	15,778	0,436	10,870	5,120
df	2	2	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	0,028	0,035	0,005	0,019	0,000	0,804	0,004	0,077
a. Kruskal Wallis Test								
b. Grouping Variable: StatusCode								

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Ηλικία	Between Groups	1715,142	2	857,571	3,681	0,027
	Within Groups	56384,058	242	232,992		
	Total	58099,200	244			
PreOP_min	Between Groups	79,612	2	39,806	2,598	0,077
	Within Groups	3708,486	242	15,324		
	Total	3788,098	244			
PreOP_max	Between Groups	377,822	2	188,911	5,920	0,003
	Within Groups	7721,974	242	31,909		
	Total	8099,796	244			
PostOP_min	Between Groups	430,553	2	215,277	4,506	0,012
	Within Groups	11562,647	242	47,780		
	Total	11993,200	244			
PostOP_max	Between Groups	1457,688	2	728,844	8,909	0,000
	Within Groups	19797,267	242	81,807		
	Total	21254,955	244			
fmax	Between Groups	2,073	2	1,036	1,465	0,233
	Within Groups	171,152	242	,707		
	Total	173,225	244			
fmin	Between Groups	57,061	2	28,531	22,005	0,000
	Within Groups	313,759	242	1,297		
	Total	370,820	244			
fmean	Between Groups	10,373	2	5,186	6,995	0,001
	Within Groups	179,434	242	0,741		
	Total	189,807	244			

Post Hoc Tests Multiple Comparisons							
Bonferroni							
Dependent Variable			Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Ηλικία	1	2	14,958*	5,517	0,022	1,66	28,26
		3	0,883	2,280	1,000	-4,61	6,38
	2						
		3	-14,075*	5,745	0,045	-27,93	-0,22
PreOP_min	1	2	2,755	1,415	0,158	-0,66	6,17
		3	-0,570	0,585	0,992	-1,98	0,84
	2						
		3	-3,325	1,473	0,075	-6,88	0,23
PreOP_max	1	2	-5,961*	2,042	0,012	-10,88	-1,04
		3	-1,786	0,844	0,106	-3,82	0,25
	2						
		3	4,175	2,126	0,152	-0,95	9,30
PostOP_min	1	2	-1,534	2,498	1,000	-7,56	4,49
		3	-3,084*	1,033	0,009	-5,57	-0,59
	2						
		3	-1,550	2,602	1,000	-7,82	4,72
PostOP_max	1	2	-9,574*	3,269	0,011	-17,46	-1,69
		3	-4,499*	1,351	0,003	-7,76	-1,24
	2						
		3	5,075	3,404	0,412	-3,13	13,28
fmax	1	2	-0,01146	0,30398	1,000	-0,7443	0,7213
		3	-0,21434	0,12563	0,268	-0,5172	0,0885
	2						
		3	-0,20288	0,31653	1,000	-0,9660	0,5602
fmin	1	2	-2,60159*	0,41157	0,000	-3,5938	-1,6094
		3	-0,45312*	0,17010	0,025	-0,8632	-0,0431
	2						
		3	2,14847*	0,42857	0,000	1,1153	3,1816
fmean	1	2	-0,97765*	0,31124	0,006	-1,7280	-0,2273
		3	-0,30203	0,12863	0,059	-0,6121	0,0081
	2						
		3	0,67561	0,32410	0,114	-0,1057	1,4569

Εικόνα 41: Θηκόγραμμα ακραίων τιμών Ηλικίας ανά Είδος Όγκου. ‘1’: πρωτοπαθή, ‘2’: ατελώς εξαιρεθέντα, ‘3’: υποτροπές.



Παρατηρούμε ότι το είδος του όγκου επηρεάζεται από την ηλικία. Οι ασθενείς με ατελή εκτομή είναι σημαντικά νεότεροι πιθανώς επειδή σε νεαρή ηλικία η αρχική χειρουργική αφαίρεση των ΒΚΚ είναι περισσότερο συντηρητική.

Στην ατελή εκτομή, επίσης, παρατηρούμε ότι η PreOP_min είναι σημαντικά μικρότερη και η PreOP_max σημαντικά μεγαλύτερη ειδικά σε σχέση με τους πρωτοπαθείς όγκους. Αυτό εξηγείται από τη μορφολογία της ουλής της προηγούμενης χειρουργικής αφαίρεσης η οποία είναι κατά κανόνα γραμμική και οι διαστάσεις της καταγράφονται ως προεγχειρητικές διαστάσεις βλάβης.

Οι μετεγχειρητικές διαστάσεις, όμως, τείνουν να επηρεάζονται περισσότερο από το είδος του καρκινώματος. Οι PostOP_min των πρωτοπαθών είναι σημαντικά μικρότερη από εκείνη των υποτροπιάζόντων και η PostOP_max των πρωτοπαθών είναι σημαντικά μικρότερη και από τις άλλες δύο κατηγορίες.

Ομοίως, οι ποιοτικοί δείκτες της επέμβασης, δηλαδή οι μεταβολές των διαστάσεων εξαρτώνται από το είδος του όγκου και τείνουν να είναι μικρότερες για τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα.

Η μεταβολή της μικρής διαμέτρου (fmin) παρουσιάζει τη μεγαλύτερη τιμή στις ατελείς εκτομές, όπως αναμένεται λόγω της αφαίρεσης της ουλής από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση.

Η μεταβολή της μεγάλης διαμέτρου (fmax) εμφανίζεται μεγαλύτερη στα υποτροπιάζοντα καρκινώματα προφανώς λόγω της εν τω βάθει διήθησης η οποία χαρακτηρίζει αυτούς του όγκους αλλά οι τιμές δε διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στα τρία είδη νεοπλασμάτων.

Συνολικά η μεταβολή των μέσων διαμέτρων (fmean) είναι μικρότερη στα πρωτοπαθή, ακολουθούν τα υποτροπιάζοντα και καταγράφεται μεγαλύτερη στα ατελώς εξαιρεθέντα. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τον προβληματισμό σχετικά με την άμεση επαναφαίρεση των ατελώς εξαιρεθέντων σε σχέση με την αναμονή για πιθανή υποτροπή.

Στη συνέχεια, αξιολογήθηκε η διαδικασία της MMX και ειδικότερα η σχέση των 'βημάτων' (σταδίων) της τεχνικής με το φύλο των ασθενών, την ανατομική εντόπιση και το είδος του όγκου.

Πίνακας 23: Ομάδα A1 - Αριθμός Σταδίων της MMX ανά Φύλο

		Στάδια της MMX					Σύνολο
		1	2	3	4	5	
Φύλο	0 (Ανδρες)	41	54	24	4	5	128
	1 (Γυναίκες)	33	58	19	7	0	117
Σύνολο		74	112	43	11	5	245

Chi-Square Tests	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,927 ^a	4	0,140
Likelihood Ratio	8,858	4	0,065
Linear-by-Linear Association	0,159	1	0,690
N of Valid Cases	245		

a. 2 cells (20,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,39.

Παρατηρούμε, ότι σε αντιστοιχία με το διάγραμμα της **Εικόνας 25** το οποίο αφορούσε το σύνολο των όγκων, και στον **Πίνακα 23** στον οποίο αναλύονται μόνο τα συνήθη BKK, η πλειοψηφία της MMX ολοκληρώθηκε σε δύο στάδια ενώ σε σημαντικό αριθμό σε ένα μόνο στάδιο, ανεξάρτητα από το φύλο των ασθενών.

Πίνακας 24: Ομάδα Α1 - Αριθμός Σταδίων της MMX ανά Είδος Όγκου

		Στάδια της MMX					Σύνολο
		1	2	3	4	5	
Είδος Όγκου	1 Πρωτοπαθή	58 _a	81 _a	28 _a	8 _a	2 _a	177
	2 Ατελώς Εξαιρεθέντα	4 _a	1 _a	3 _a	0 _a	0 _a	8
	3 Υποτροπιάζοντα	12 _a	30 _a	12 _a	3 _a	3 _a	60
Σύνολο		74	112	43	11	5	245

Chi-Square Tests	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	11,837 ^a	8	0,159
Likelihood Ratio	12,182	8	0,143
Linear-by-Linear Association	4,378	1	0,036
N of Valid Cases	245		

a. 8 cells (53,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,16.

Βλέπουμε ότι στα πρωτοπαθή και τα υποτροπιάζοντα, οι μισές περιπτώσεις ολοκληρώθηκαν σε δύο στάδια και σε λίγες περιπτώσεις απαιτήθηκαν περισσότερα από τρία στάδια, ενώ αντίθετα στα ατελώς εξαιρεθέντα η πλειοψηφία ολοκληρώθηκε ήδη από το πρώτο στάδιο. Τα ευρήματα αυτά προσομοιάζουν με εκείνα του **Πίνακα 9α**, στον οποίο αξιολογούνται ο αριθμός των σταδίων και ο αριθμός των τεμαχίων ανά είδος όγκου για το σύνολο των περιστατικών της Ομάδας Α.

Πίνακας 25: Ομάδα Α1 -Αριθμός Σταδίων της MMX ανά Ανατομική Εντόπιση.

		Στάδια της MMX					Σύνολο
		1	2	3	4	5	
Ανατομική Εντόπιση	1 Ρίνα/ περιρινικά	21 _a	35 _a	19 _a	2 _a	2 _a	79
	2 Βλέφαρα / περιοφθαλμικά	28 _a	45 _a	19 _a	6 _a	1 _a	99
	3 Χείλη / περιστοματικά	6 _a	10 _a	3 _a	3 _a	0 _a	22
	4 Έξω ους / περιωτιαία	7 _a	7 _a	1 _a	0 _a	1 _a	16
	5 Άλλες εντοπίσεις προσώπου / τριχωτού κεφαλής	12 _a	15 _a	1 _a	0 _a	1 _a	29
Σύνολο		74	112	43	11	5	245

Chi-Square Tests	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	19,739 ^a	16	0,232
Likelihood Ratio	21,993	16	0,143
Linear-by-Linear Association	3,853	1	0,050
N of Valid Cases	245		

a. 13 cells (52,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,33.

Από τον παραπάνω πίνακα, προκύπτει ότι ο αριθμός σταδίων της MMX παρουσιάζει παρόμοια κατανομή σε όλες τις ανατομικές εντοπίσεις.

Συμπεραίνουμε, λοιπόν, ότι η κατανομή των 'βημάτων' της MMX είναι ανεξάρτητη από το φύλο, την εντόπιση και το είδος των BKK και επομένως η διαδικασία της επέμβασης εφαρμόζεται ανεξάρτητα από τα χαρακτηριστικά του όγκου.

Στη συνέχεια, αναλύθηκε η σχέση των 'βημάτων' (σταδίων) της τεχνικής MMX με την ηλικία των ασθενών και με τις αριθμητικές παραμέτρους των διαμέτρων του μεγέθους Προ- και Μετεγχειρητικά.

Οι αριθμητικοί παράμετροι των διαμέτρων του μεγέθους Προ- και Μετεγχειρητικά, κωδικοποιήθηκαν ως εξής:

Μικρή διάμετρος Προ της MMX: PreOP_min

Μεγάλη διάμετρος Προ της MMX: PreOP_max

Μικρή διάμετρος Μετά τη MMX: PostOP_min

Μεγάλη διάμετρος Μετά τη MMX: PostOP_max

Σχέση Μικρής διαμέτρου Μετά/Προ της MMX: $f_{min} = \text{PostOP}_{min} / \text{PreOP}_{min}$

Σχέση Μεγάλης διαμέτρου Μετά/Προ της MMX: $f_{max} = \text{PostOP}_{max} / \text{PreOP}_{max}$

Σχέση μέσων διαμέτρων Μετά/Προ της MMX: $f_{mean} = \text{PostOP}_{mean} / \text{PreOP}_{mean}$

Πίνακας 26: Ομάδα A1 - Μεταβλητές της MMX ανά Αριθμό Σταδίων

Στάδια της MMX		Αριθμός Ασθενών	M.O.	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
						Lower Bound	Upper Bound		
Ηλικία	1	74	60,62	15,873	1,845	56,94	64,30	26	84
	2	112	58,69	15,181	1,434	55,85	61,53	22	90
	3	43	62,53	15,923	2,428	57,63	67,44	27	88
	4	11	67,73	11,892	3,586	59,74	75,72	45	85
	5	5	72,20	8,106	3,625	62,14	82,26	64	85
	Total	245	60,63	15,431	0,986	58,69	62,57	22	90
PreOP_min	1	74	6,92	3,541	0,412	6,10	7,74	2	17
	2	112	7,37	3,688	0,349	6,68	8,06	2	20
	3	43	7,16	5,177	0,790	5,57	8,76	2	25
	4	11	6,82	4,070	1,227	4,08	9,55	2	16
	5	5	7,80	3,834	1,715	3,04	12,56	3	13
	Total	245	7,18	3,940	0,252	6,68	7,68	2	25

PreOP_max	1	74	11,08	5,981	0,695	9,70	12,47	3	30
	2	112	10,67	5,632	0,532	9,62	11,72	3	31
	3	43	10,05	5,477	0,835	8,36	11,73	3	28
	4	11	10,91	5,300	1,598	7,35	14,47	4	20
	5	5	15,60	8,355	3,736	5,23	25,97	9	30
	Total	245	10,80	5,762	0,368	10,07	11,52	3	31
PostOP_min	1	74	11,86	5,592	0,650	10,57	13,16	4	31
	2	112	13,71	5,907	0,558	12,60	14,81	4	34
	3	43	14,05	6,546	0,998	12,03	16,06	3	34
	4	11	18,82	5,997	1,808	14,79	22,85	8	32
	5	5	30,00	21,260	9,508	3,60	56,40	12	64
	Total	245	13,77	7,011	0,448	12,89	14,65	3	64
PostOP_max	1	74	17,28	8,700	1,011	15,27	19,30	6	41
	2	112	19,35	8,566	0,809	17,74	20,95	7	46
	3	43	19,37	7,985	1,218	16,91	21,83	6	42
	4	11	25,36	8,441	2,545	19,69	31,03	13	40
	5	5	42,20	14,772	6,606	23,86	60,54	28	67
	Total	245	19,47	9,333	0,596	18,29	20,64	6	67
fmax	1	74	1,6614	0,46035	0,05351	1,5548	1,7681	1,09	3,00
	2	112	2,0108	0,94981	0,08975	1,8330	2,1886	1,14	6,80
	3	43	2,1477	0,76466	0,11661	1,9123	2,3830	0,86	4,40
	4	11	2,6178	0,89178	0,26888	2,0187	3,2169	1,60	4,75
	5	5	3,0670	1,21462	0,54319	1,5589	4,5752	1,40	4,47
	Total	245	1,9781	0,84258	0,05383	1,8721	2,0841	0,86	6,80
fmin	1	74	1,9563	0,95196	0,11066	1,7357	2,1768	1,11	6,00
	2	112	2,0600	0,95765	0,09049	1,8807	2,2393	1,20	7,00
	3	43	2,5855	1,76995	0,26991	2,0408	3,1302	0,71	9,50
	4	11	3,3350	1,44930	0,43698	2,3613	4,3086	1,82	6,00
	5	5	3,8932	1,48838	0,66563	2,0451	5,7413	1,40	5,14
	Total	245	2,2155	1,23278	0,07876	2,0604	2,3707	0,71	9,50
fmean	1	74	1,7604	0,50944	0,05922	1,6424	1,8785	1,16	4,24
	2	112	2,0106	0,83977	0,07935	1,8534	2,1679	1,20	6,30

Kruskal Wallis Test Statistics

	Ηλικία	PreOP_min	PreOP_max	PostOP_min	PostOP_max	fmax	fmin	fmean
Chi-Square	8,076	1,909	4,092	20,351	21,802	29,271	25,773	32,218
df	4	4	4	4	4	4	4	4
Asymp. Sig.	0,089	0,753	0,394	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

ANOVA								
				Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Ηλικία	Between Groups	(Combined)		1802,053	4	450,513	1,921	0,108
		Linear Term	Unweighted	1086,723	1	1086,723	4,633	0,032
			Weighted	825,503	1	825,503	3,519	0,062
			Deviation	976,549	3	325,516	1,388	0,247
	Within Groups			56297,147	240	234,571		
	Total			58099,200	244			
PreOP_min	Between Groups	(Combined)		12,297	4	3,074	0,195	0,941
		Linear Term	Unweighted	1,546	1	1,546	0,098	0,754
			Weighted	1,928	1	1,928	0,123	0,727
			Deviation	10,368	3	3,456	0,220	0,883
	Within Groups			3775,801	240	15,733		
	Total			3788,098	244			
PreOP_max	Between Groups	(Combined)		147,490	4	36,872	1,113	0,351
		Linear Term	Unweighted	90,228	1	90,228	2,723	0,100
			Weighted	2,188	1	2,188	,066	0,797
			Deviation	145,301	3	48,434	1,462	0,226
	Within Groups			7952,306	240	33,135		
	Total			8099,796	244			
PostOP_min	Between Groups	(Combined)		1869,731	4	467,433	11,082	0,000
		Linear Term	Unweighted	1795,341	1	1795,341	42,563	0,000
			Weighted	1250,532	1	1250,532	29,647	0,000
			Deviation	619,200	3	206,400	4,893	0,003
	Within Groups			10123,469	240	42,181		
	Total			11993,200	244			
PostOP_max	Between Groups	(Combined)		3321,103	4	830,276	11,111	0,000
		Linear Term	Unweighted	3269,745	1	3269,745	43,757	0,000
			Weighted	1917,122	1	1917,122	25,656	0,000
			Deviation	1403,981	3	467,994	6,263	0,000
	Within Groups			17933,852	240	74,724		
	Total			21254,955	244			
fmax	Between Groups	(Combined)		19,207	4	4,802	7,482	0,000
		Linear Term	Unweighted	12,249	1	12,249	19,087	0,000
			Weighted	18,154	1	18,154	28,289	0,000
			Deviation	1,053	3	0,351	0,547	0,651
	Within Groups			154,019	240	0,642		
	Total			173,225	244			

fmin	Between Groups	(Combined)		41,427	4	10,357	7,546	0,000
		Linear Term	Unweighted	27,792	1	27,792	20,250	0,000
			Weighted	35,005	1	35,005	25,505	0,000
			Deviation	6,422	3	2,141	1,560	0,200
	Within Groups			329,393	240	1,372		
	Total			370,820	244			
fmean	Between Groups	(Combined)		25,844	4	6,461	9,457	0,000
		Linear Term	Unweighted	17,492	1	17,492	25,604	0,000
			Weighted	24,566	1	24,566	35,959	0,000
			Deviation	1,278	3	0,426	0,623	0,601
	Within Groups			163,963	240	0,683		
	Total			189,807	244			

Από την παραπάνω ανάλυση, προκύπτει ότι ο αριθμός των σταδίων της MMX είναι ανεξάρτητος από την ηλικία του ασθενούς. Επίσης δε σχετίζεται με το μέγεθος του ελλείμματος μετά το α' βήμα (στάδιο) δηλαδή δεν επηρεάζεται από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και του όγκου και εφαρμόζεται βάση πρωτοκόλλου.

Αντίθετα, όπως προκύπτει από τους Πίνακες 25 και 26, η μεταβολή των μέσων διαμέτρων Μετά/Προ εγχειρητικά και κατά συνέπεια το μέγεθος του τελικού 'ελλείμματος' σχετίζεται σχεδόν γραμμικά με τον αριθμό των βημάτων (σταδίων) και τον αριθμό των τεμαχίων (τομών).

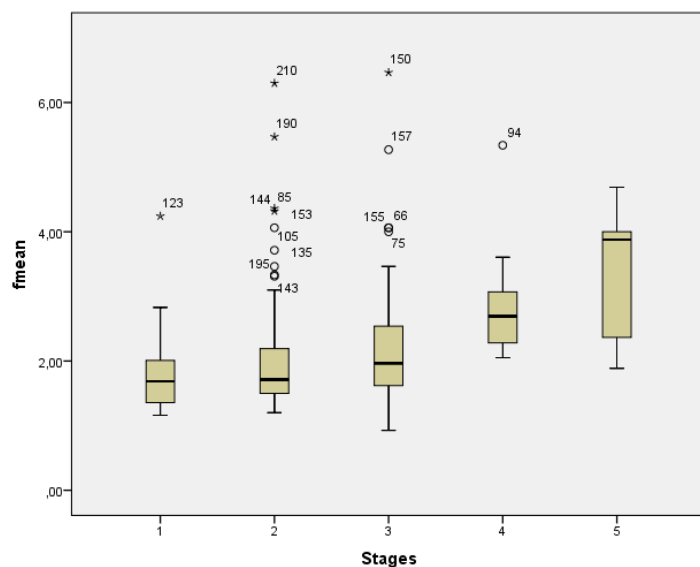
Πίνακας 27: Ομάδα A1 - Συσχέτιση fmean και Αριθμού Σταδίων της MMX.

Correlations			fmean
Kendall's tau_b	Στάδια MMX	Correlation Coefficient	0,245**
		Sig. (2-tailed)	0,000
		Αριθμός Ασθενών	245

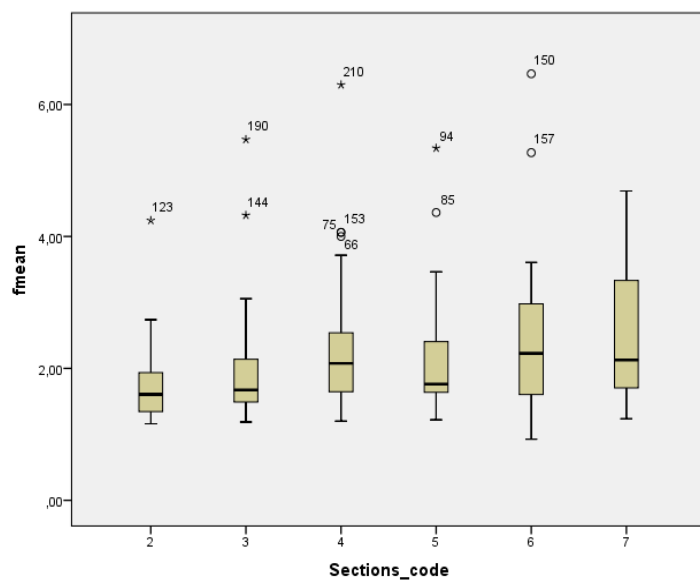
Πίνακας 28: Ομάδα A1 - Συσχέτιση fmean και Αριθμού Τεμαχίων (συνολικά σε όλα τα στάδια) της MMX.

Correlations			Τεμάχια	fmean
Kendall's tau_b	Τεμάχια MMX	Correlation Coefficient	1,000	0,241**
		Sig. (2-tailed)	.	0,000
		N	245	245
	fmean	Correlation Coefficient	0,241**	1,000
		Sig. (2-tailed)	0,000	.
		N	245	245

Εικόνα 42: Θηκόγραμμα ακραίων τιμών fmean ανά Αριθμού Σταδίων της MMX



Εικόνα 43: Θηκόγραμμα ακραίων τιμών fmean ανά Αριθμού Τεμαγίων (συνολικά σε όλα τα στάδια) της MMX



17ε. Σύγκριση της χειρουργικής Mohs (Ομάδα A1) με την συμβατική χειρουργική (Ομάδα B1)

Η σύγκριση περιλαμβάνει 272 ασθενείς με ΒΚΚ με εντόπιση κεφαλή, από τους οποίους 245 αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική Mohs (Ομάδα A1) και 27 ασθενείς με συμβατική χειρουργική (Ομάδα B1).

Η αρχική υπόθεση είναι ότι το έλλειμμα ιστών, που προκύπτει με την επέμβαση σε αναλογία με το προεγχειρητικό μέγεθος του όγκου είναι παρόμοιο για τη MMX και τη συμβατική χειρουργική αφαίρεση.

Αρχικά κωδικοποιήθηκαν τα προ και μετεγχειρητικά μεγέθη ως εξής:

1. Ομάδα A1:

Προεγχειρητικά, στα περιστατικά της Ομάδας A1 έχουμε σε δύο άξονες τη μέτρηση του μεγέθους του όγκου στην επιφάνεια του δέρματος και κωδικοποιούμε τις διαμέτρους ως εξής:

Μικρή διάμετρος Προ της MMX: $PreOP_min = d1min$

Μεγάλη διάμετρος Προ της MMX: $PreOP_max = d1max$

Μετά την ολοκλήρωση της MMX, έχουμε αντίστοιχες μετρήσεις σε δύο άξονες του δερματικού ελλείμματος:

Μικρή διάμετρος Μετά τη MMX: $PostOP_min = d2min$

Μεγάλη διάμετρος Μετά τη MMX: $PostOP_max = d2max$

Έτσι ορίζεται η σχέση του μεγέθους του ελλείμματος με το μέγεθος του όγκου:

Σχέση Μικρής διαμέτρου Μετά/Προ της MMX: $fmin = d2min/d1min$

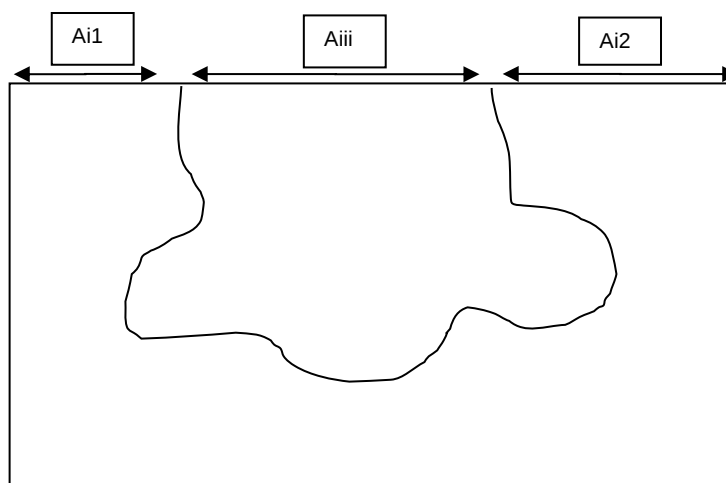
Σχέση Μεγάλης διαμέτρου Μετά/Προ της MMX: $fmax = d2max/d1max$

Σχέση μέσων διαμέτρων Μετά/Προ της MMX: $fmean = \sqrt{(fmin \times fmax)}$ (γεωμετρικός μέσος)

2. Ομάδα B1: Όπως απεικονίζεται στην **Εικόνα 44**, μετρήθηκε σε ιστολογικές τομές το ιστοπαθολογικό μέγεθος του νεοπλάσματος στην επιφάνεια του τεμαχίου (Aiii) και στην ίδια τομή οι αποστάσεις των δύο πλαγίων ορίων του όγκου στην επιφάνεια του δέρματος από τα σύστοιχα όρια εκτομής (Ai1 και Ai2). Σαν μέτρο του μεγέθους του χειρουργικού ελλείμματος σε σχέση με το μέγεθος του όγκου υπολογίστηκε ο δείκτης:

$$fc = 1 + [(Ai1 + Ai2)/Aiii]$$

Εικόνα 44: Ομάδα B1: Σχηματική επεξήγηση των Μετρήσεων των Διαστάσεων στα Ιστολογικά Παρασκευάσματα



Προχωρήσαμε στη σύγκριση του f_c με κάθε ένα από τα f_{min} , f_{max} και f_{mean} , χωριστά (διόρθωση ορίου για στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα από $p=0,05$ στο $p^*=0,05/3=0,0167$).

Πίνακας 29: Σύγκριση f_c Ομάδας B1 με f_{min} , f_{max} & f_{mean} Ομάδας A1

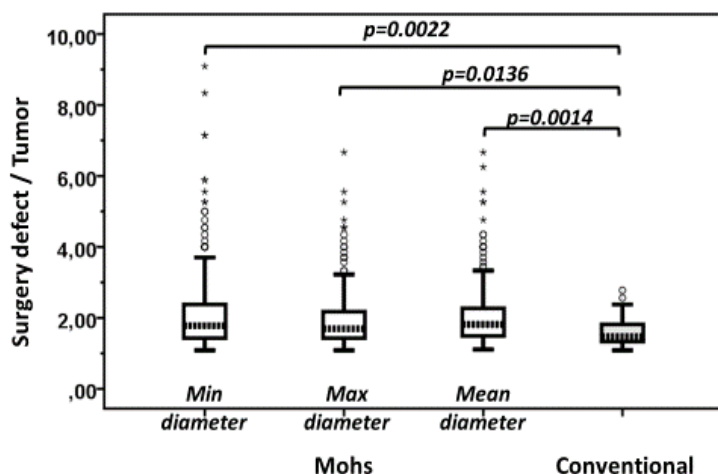
Είδος Επέμβασης	Παράμετροι			Statistic	Std. Error
Ομάδα A1 (MMX 245 ασθενείς) (N=249)	fmean	M.O.		2,0671	0,05624
		95% CI for Mean	Lower Bound	1,9563	
			Upper Bound	2,1779	
		Median		1,8182	
		Std. Deviation		0,88568	
		Minimum		1,14	
		Maximum		6,67	
	fmin	Mean		2,2301	0,07795
		95% CI for Mean	Lower Bound	2,0765	
			Upper Bound	2,3836	
		Median		1,8182	
		Std. Deviation		1,22754	
		Minimum		1,11	
		Maximum		9,09	
	fmax	Mean		1,9821	0,05347
		95% CI for Mean	Lower Bound	1,8768	
			Upper Bound	2,0874	
		Median		1,7241	
		Std. Deviation		0,84202	
		Minimum		1,09	
		Maximum		6,67	

Ομάδα Β1 (Συμβατική Χειρουργική 27 ασθενείς)	fc	Mean		1,6154	0,08152
		95% CI for Mean	Lower Bound	1,4478	
			Upper Bound	1,7829	
		Median		1,4706	
		Std. Deviation		0,42357	
		Minimum		1,09	
		Maximum		2,78	

	fmean	fmin	fmax
Mann-Whitney U	2102,000	2148,500	2390,000
Wilcoxon W	2480,000	2526,500	2768,000
Z	-3,198	-3,060	-2,467
Asymp. Sig. (2-tailed) [#]	0,0014	0,0022	0,0136

Από τον Πίνακα 29, προκύπτει ότι στα δείγματα που αναλύσαμε στην παρούσα μελέτη, η σχέση ‘ελλείμματος : όγκου’ (f) είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη με την χρήση συμβατικής χειρουργικής αφαίρεσης σε σύγκριση με την χειρουργική κατά Mohs, και αυτό και για τις τρεις παραμέτρους υπολογισμού της f (στην περίπτωση της MMX).

Εικόνα 45: Θηκόγραμμα Σύγκρισης Σχέσης Χειρουργικού Ελλείματος – Διαστάσεων Όγκου ανάμεσα σε MMX και Συμβατική Χειρουργική.



Τα παραπάνω συμπεράσματα δε συνάδουν με τις αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία. Προχωρώντας σε περαιτέρω διερεύνηση των ευρημάτων μας, προσεγγίσαμε το ερώτημα της θυσίας του ελάχιστου δυνατού υγιούς ιστού και με επιπλέον υπολογισμούς.

Σύμφωνα με τη διαδικασία της MMX το μέγεθος του ιστικού ελλείματος μετά την ολοκλήρωση της επέμβασης ('pathological tumor size') αναμένεται να καθορίζεται κυρίως από το κλινικό μέγεθος του όγκου 'clinical tumor size' πριν την επέμβαση.

Επομένως, στο δείγμα των ασθενών με πρωτοπαθή ΒΚΚ, με εντόπιση στο πρόσωπο, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε MMX, το μετεγχειρητικό μέγεθος του ελλείματος προβλέπεται ως γραμμική συνάρτηση του προεγχειρητικού μεγέθους του όγκου, σύμφωνα με το μαθηματικό τύπο:

$T2 = a + b * T1$, όπου:

T1: Clinical tumor size = κλινικό (προεγχειρητικό) μέγεθος του όγκου

T2: Pathological tumor size = μετεγχειρητικά, μέγεθος του ιστικού ελλείματος

Παράμετρος 'a' = 'Μέτρο' ελάχιστου απόλυτου ορίου εκτομής

Παράμετρος 'b' = 'Μέτρο' του ρυθμού μεταβολής του απόλυτου ορίου εκτομής σαν συνάρτηση του κλινικού μεγέθους του όγκου, T1.

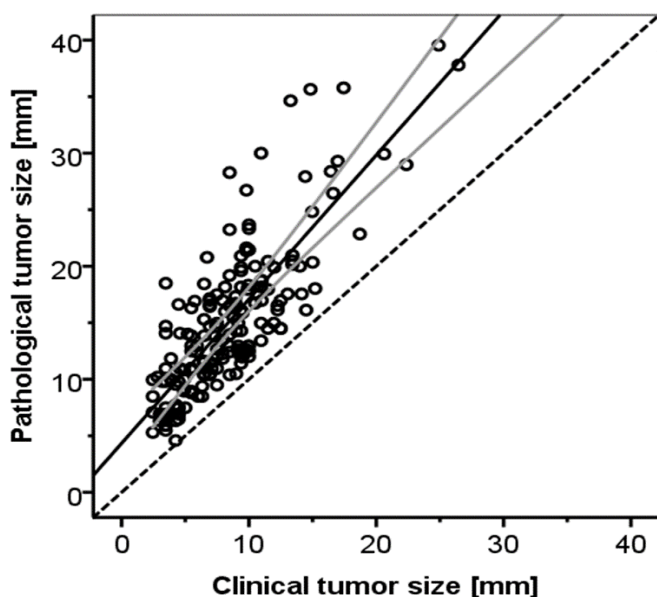
Στην αντίστοιχη γραμμική συνάρτηση, βλέπουμε ότι η Παράμετρος 'a': 'Μέτρο' ελάχιστου απόλυτου ορίου εκτομής είναι $a=4,40$ mm, και εκφράζει τη διάμετρο της ελάχιστης εκτομής. Αντιστοιχεί σε εκτομή ορίου 2,20 mm γύρω από το νεόπλασμα, και αποδεικνύει ότι στο δείγμα μας η MMX έχει εφαρμοστεί με συνέπεια προς τις βασικές αρχές της τεχνικής όπου το τυπικό δείγμα περιλαμβάνει 2-3mm επιδερμικού ορίου.

Η Παράμετρος 'b': 'Μέτρο' ρυθμού μεταβολής του απόλυτου ορίου εκτομής σαν συνάρτηση του κλινικού μεγέθους του όγκου, T1, προκύπτει $b=1,27$.

Γνωρίζουμε ότι αν το $b=1$ η επέμβαση έχει γίνει με 'ανεξάρτητα' όρια, αν το $b<1$, η επέμβαση έγινε με μειούμενα όρια και αν $b>1$, τότε η επέμβαση έχει γίνει με αυξανόμενα όρια σαν συνάρτηση του μεγέθους του νεοπλάσματος.

Στο δείγμα μας το $b=1,27$ είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο από το ένα ($b=1$, $p<0.05$), και επομένως πρόκειται για 'επέμβαση με αυξανόμενα όρια εκτομής' δηλαδή η αφαίρεση έγινε με όρια τα οποία ήταν μεγαλύτερα όσο μεγαλύτερος ήταν ο όγκος.

Εικόνα 46: Γραμμική Συνάρτηση Ρυθμού Μεταβολής του Απόλυτου Ορίου Εκτομής με το Κλινικό Μέγεθος του Όγκου της MMX.



Τα απόλυτα όρια εκτομής (Absolute defect), μπορούμε να τα υπολογίσουμε στην Ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε MMX με το μαθηματικό τύπο: $M1 = (T2 - T1)/2$.

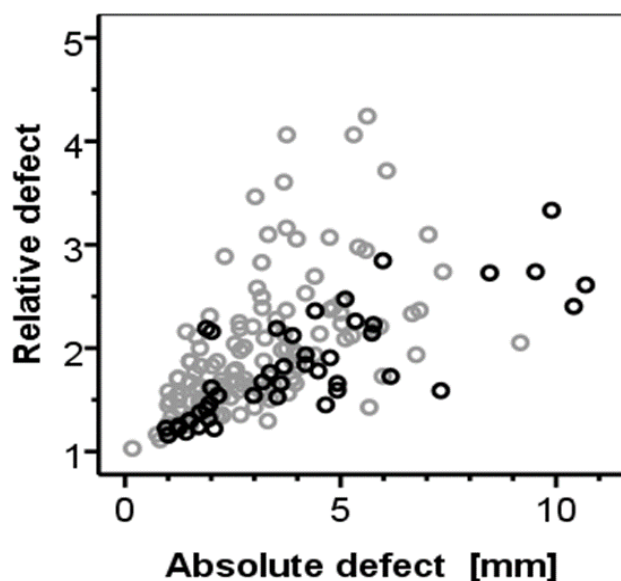
Αντίθετα στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε συμβατική χειρουργική αφαίρεση, επειδή διαθέτουμε μετρήσεις σε ιστοπαθολογικά παρασκευάσματα, δεν μπορεί να γίνει ο αντίστοιχος υπολογισμός.

Σε αυτούς τους ασθενείς, είναι δυνατό να προσδιοριστεί ένα εναλλακτικό μέτρο του ιστικού ελλείματος της επέμβασης.

Έτσι, σε ιστοπαθολογικά παρασκευάσματα διαθέτουμε μετρήσεις των ιστοπαθολογικών διαστάσεων του νεοπλάσματος ($T1$) και του μεγέθους του αφαιρεθέντος ιστού ($T2$) από τα οποία είναι δυνατόν να προσδιοριστούν ‘αναλογικά όρια εκτομής’, relative margins, $M2 = T2/T1$ τα οποία είναι ανεξάρτητα από την συρρίκνωση του ιστού σαν συνέπεια της διαδικασίας της μονιμοποίησης.

Αντίστοιχα για τη MMX, τα ‘αναλογικά όρια εκτομής’, μπορούν να υπολογιστούν από το μαθηματικό τύπο: $M2 = 1 + (M1/T1)$: Το $M2$ αυξάνει με την διεύρυνση του $M1$, όπως επιβεβαιώνεται και από την ανάλυση της συσχέτισης των δεδομένων της παρούσης σειράς. Στην Εικόνα 46, βλέπουμε σχηματικά τη σχέση των αναλογικών ορίων εκτομής με τα απόλυτα όρια εκτομής στο δείγμα των ασθενών με πρωτοπαθή BKK, με εντόπιση στο πρόσωπο, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε MMX. Με το γκρι χρώμα επισημαίνονται τα νεοπλάσματα που εντοπίζονται στην περιοχή της ρινός και περιωτιαία ενώ με μαύρο χρώμα όλοι οι υπόλοιποι όγκοι.

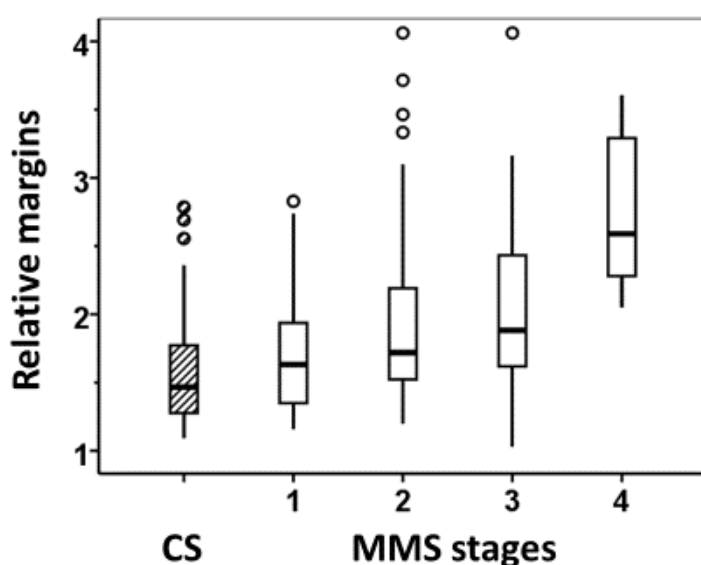
Εικόνα 47: MMX: Σχέση Αναλογικών Ορίων Εκτομής με τα Απόλυτα Όρια Εκτομής σε Πρωτοπαθή ΒΚΚ Κεφαλής



Επομένως, τα ‘αναλογικά όρια εκτομής’ M2 σχετίζονται με τα ‘απόλυτα όρια εκτομής’ M1 και μπορούν να αξιοποιηθούν για την σύγκριση της θυσίας υγιούς ιστού με τη MMX σε σύγκριση με την συμβατική χειρουργική.

Στην Εικόνα 47, το αντίστοιχο θηκόγραμμα απεικονίζει τη σύγκριση των αναλογικών ορίων εκτομής της συμβατικής χειρουργικής με τη χειρουργική Mohs, για πρωτοπαθή ΒΚΚ κεφαλής. Τα δεδομένα της Mohs αναλύονται επιπλέον ανάλογα με τα στάδια της επέμβασης.

Εικόνα 48: Θηκόγραμμα Σύγκρισης Αναλογικών Ορίων Εκτομής ανάμεσα σε MMX και Συμβατική Χειρουργική



Στον Πίνακα 30, αναλύεται περαιτέρω η σύγκριση των αναλογικών ορίων εκτομής της συμβατικής χειρουργικής (CS) με τη χειρουργική Mohs, για κάθε στάδιο της επέμβασης.

Παρατηρούμε ότι το M2 της Mohs αυξάνεται σαν συνάρτηση των σταδίων, που απαιτήθηκαν για την ολοκλήρωση της επέμβασης.

Συνολικά τα M2 της συμβατικής χειρουργικής σε σύγκριση με εκείνα της Mohs και για το σύνολο των σταδίων αλλά και για κάθε στάδιο ξεχωριστά, είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερα.

Μοναδική εξαίρεση αποτελεί η σύγκριση με τις Mohs επεμβάσεις που ολοκληρώθηκαν σε 1 στάδιο, όπου τα αναλογικά όρια είναι παρόμοια. Όμως ακόμη και σε αυτή την περίπτωση το M2 της Mohs (1,74) είναι μεγαλύτερο από εκείνο της συμβατικής χειρουργικής (1,59), ακόμη και αν η διαφορά μεταξύ τους δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,095$). Αξίζει να σημειωθεί ότι η χειρουργική Mohs σε ένα στάδιο είναι από άποψη διαδικασίας παρόμοια με την αφαίρεση με συμβατική χειρουργική.

Πρέπει, τέλος, να σημειωθεί ότι σε αντίθεση με την συμβατική χειρουργική στην οποία έχουν επιλεγεί περιστατικά με ιστοπαθολογικά ελεύθερα όρια εκτομής, τα δεδομένα της Mohs περιλαμβάνουν όλα τα περιστατικά.

Πίνακας 30: Σύγκριση Αναλογικών Ορίων Εκτομής ανάμεσα σε MMX (Mohs) και Συμβατική Χειρουργική (CS)

Επέμβαση	Αριθμός Ασθενών	Αναλογικά Όρια (M2)		P^2
		Estimate	SEM ¹	
Mohs	175	1,9403	0,05046	0,0003
Στάδιο 1	58	1,7385	0,06978	0,0948
Στάδιο 2	81	1,9346	0,06672	0,0003
Στάδιο 3	28	2,0824	0,13182	0,0005
Στάδιο 4	8	2,9639	0,38132	0,0020
CS	38	1,5882	0,06830	N/A ³

Συμπερασματικά:

1. Τα 'αναλογικά όρια εκτομής' μπορούν να εφαρμοστούν για τη σύγκριση της 'θυσίας' υγιών ιστών ανάμεσα στη συμβατική και την Mohs χειρουργική.
2. Η χειρουργική Mohs δεν χαρακτηρίζεται από στενότερα όρια εκτομής σε σύγκριση με την συμβατική χειρουργική στην περίπτωση πρωτοπαθών BKK με εντόπιση το δέρμα της κεφαλής.

18. Συζήτηση

Η θεωρητική υπεροχή της MMX σε σύγκριση με τη συμβατική χειρουργική αφαίρεση, ανευρίσκεται σε χιλιάδες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία και βασίζεται στην υπόθεση της πλήρους και με ακρίβεια αφαίρεσης του νεοπλάσματος με παράλληλα τη μέγιστη δυνατή διατήρηση υγιούς ιστού σε αντίθεση με την ‘τυφλή’ αφαίρεση υγιούς δέρματος στα πλαίσια χειρουργείου με κλινικά όρια εκτομής προκαθορισμένου περιβάλλοντος φυσιολογικού δέρματος.^{18,19}

Οι παραπάνω υποθέσεις, όμως, δεν τεκμηριώνονται με υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένες συγκριτικές μελέτες και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Υπάρχουν, λοιπόν, μελέτες στις οποίες γίνεται σύγκριση της συμβατικής χειρουργικής με τη MMX ως προς τις πιθανότητες υποτροπής και την μακροχρόνια οικονομική αποδοτικότητα της κάθε μεθόδου.^{265,266}

Ως προς τη διατήρηση της μέγιστης δυνατής επιφάνειας υγιούς ιστού γύρω από το νεόπλασμα, υπάρχουν μεμονωμένες μελέτες για συγκριτικά επιθετικά νεοπλάσματα όπως το επηρμένο δερματοινοσάρκωμα²⁶⁷ ενώ για τα BKK από την παρούσα έρευνα προέκυψαν μόνο δύο^{268,269}.

Η πρώτη περιλαμβάνει τριάντα ασθενείς με οζώδη BKK με διάμετρο μικρότερη από 1 cm και με εντόπιση στην περιοχή της κεφαλής, του κορμού και των άκρων. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για χειρουργική αφαίρεση ή MMX. Συμπερασματικά, ενώ με τη συμβατική χειρουργική αφαίρεση τα BKK αφαιρούνταν με 4mm όριο υγιούς ιστού, με τη MMX το αντίστοιχο όριο ήταν μόλις 2mm²⁶⁸.

Στη δεύτερη μελέτη περιλαμβάνονται 256 BKK, τα οποία εντοπίζονται στην περιοχή της κεφαλής, είναι πρωτοπαθή, με μέση τιμή επιφάνεια 71mm² και μέση τιμή μέγιστης διαμέτρου 11 mm. Πρόκειται, δηλαδή, επίσης για σχετικά μικρού μεγέθους πρωτοπαθή BKK, τα οποία αντιμετωπίζονται με MMX και συγκρίνεται το τελικό έλλειμμα με χειρουργική αφαίρεση 5 mm²⁶⁹.

Διεθνώς τα όρια χειρουργικής εκτομής για BKK τα οποία είναι πρωτοπαθή, σαφώς αφοριζόμενα και μικρότερα από 2cm, είναι 3 mm. Το όριο των 4-6 mm συστήνεται για μεγαλύτερους ή υψηλού κινδύνου όγκους²⁷⁰.

Στις εν λόγω μελέτες στις οποίες περιλαμβάνονται πρωτοπαθή και μικρής διαμέτρου BKK, η εκτομή των 4mm και των 5mm ορίου υγιούς ιστού στη συμβατική χειρουργική αφαίρεση θεωρείται πέραν του αναγκαίου. Επομένως, τα συμπεράσματα της σύγκρισης των δύο μεθόδων τα οποία δίνουν σαφή υπεροχή στη MMX ως προς τη διατήρηση υγιούς ιστού, τείνουν να θεωρηθούν επισφαλή.

Στην παρούσα ανάλυση οι ασθενείς οι οποίοι περιλαμβάνονται στην υποομάδα A1, σύμφωνα με τον Πίνακα 20 παρουσίαζαν προεγχειρητικά όρια όγκου PreOP_min 7,47mm (άνδρες) και 6,86mm (γυναίκες) καθώς και PreOP_max 11,39mm (άνδρες) και 10,15mm (γυναίκες).

Αντίστοιχα, όλοι οι ασθενείς της Ομάδας B, σύμφωνα με τον Πίνακα 16, καταγράφονται με μέσο όρο μεγέθους του καρκινώματος στην επιφάνεια της βλάβης, (κωδικοποιήθηκε ως AIV) 15,38mm.

Και στη δική μας μελέτη, επομένως, τα καρκινώματα ήταν μικρότερα των 2cm, και στην Ομάδα B ο μέσος όρος της επιφανειακής διαμέτρου του όγκου ήταν σημαντικά μεγαλύτερος από αυτόν της Ομάδας A1.

Στην Ομάδα B (Πίνακας 16), τα πλευρικά όρια υγιούς ιστού στην επιφάνεια της βλάβης, καταγράφηκαν με μέσο όρο 4,54mm (διάστημα AI1) και 3,71mm (διάστημα AI2). Επομένως στη μελέτη μας, η συμβατική χειρουργική αφαίρεση έγινε με όριο υγιούς ιστού 3,5 - 4,5mm στα ιστοπαθολογικά παρασκευάσματα, που σε μη-μονιμοποιημένο ιστό αντιστοιχεί σε επέμβαση με όριο περίπου 5mm.

Η σύγκριση δεν έγινε με τα αριθμητικά μεγέθη της κάθε ομάδας, γιατί στην Ομάδα A1 οι διαστάσεις μετρήθηκαν κλινικά (*in vivo*) ενώ στην Ομάδα B1 οι διαστάσεις μετρήθηκαν *ex vivo* σε μονιμοποιημένο ιστό. Στην Ομάδα B1, επίσης, οι μετρήσεις έχουν γίνει σε μία διάσταση και δεν υπάρχει πληροφορία για το αν αποτελεί απεικόνιση της μικρής ή της μεγάλης διαμέτρου του δείγματος. Έτσι η σύγκριση έγινε μεταξύ των μεταβολών των διαστάσεων προ και μετεγχειρητικά στις δύο μεθόδους, δηλαδή με βάση την σχέση ανάμεσα στο χειρουργικό έλλειμμα και το προεγχειρητικό μέγεθος του νεοπλάσματος.

Από τη σύγκριση προκύπτει ότι η σχέση 'έλλειμματος : όγκου' είναι σημαντικά μικρότερη με την χρήση συμβατικής χειρουργικής σε σύγκριση με την χειρουργική κατά Mohs.

Η πιθανή εξήγηση είναι ότι τα περιστατικά της Ομάδας A1 αφορούσαν όγκους με πιο επιθετική συμπεριφορά πιθανώς λόγω περιβαλλοντικών ή γενετικών παραγόντων. Προφανώς, η ιχνηλάτηση του καρκινώματος σε σύγκριση με την 'τυφλή' εκτομή πλευρικών ορίων είναι πιο ακριβής ως μέθοδος αλλά θυσιάζει περισσότερο υγιή ιστό.

Συμπερασματικά, η MMX θεωρείται θεραπεία εκλογής για νεοπλάσματα τα οποία εντοπίζονται σε αισθητικά και λειτουργικά σημαντικές περιοχές και αφορά όχι μόνο τη μέγιστη διατήρηση υγιούς ιστού αλλά και τη μείωση των υποτροπών.

Στην παρούσα μελέτη, από την ανάλυση των στοιχείων δεν υπάρχει πλεονέκτημα όσον αφορά τη διατήρηση υγιούς ιστού για την αντιμετώπιση BKK με MMX αλλά και δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης των ασθενών και καταγραφής υποτροπών στις δύο ομάδες.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs (MMX), έχει ένδειξη για την αντιμετώπιση νεοπλασμάτων του δέρματος και των βλεννογόνων και λόγω του μικροσκοπικού ελέγχου, προσφέρει υψηλά ποσοστά ίασης και διατήρησης φυσιολογικού ιστού.

Σκοπός της μελέτης: Σύγκριση της MMX με τη συμβατική χειρουργική αφαίρεση ως προς τη μέγιστη διατήρηση υγιούς ιστού κατά τη θεραπεία δερματικών καρκίνων στην περιοχή της κεφαλής.

Υλικά και μέθοδοι: Η παρούσα μελέτη αφορά σε δύο ομάδες ασθενών. Η Ομάδα Α περιλαμβάνει 310 ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν για αντιμετώπιση νεοπλασμάτων του δέρματος με την Mohs Μικρογραφική Χειρουργική (MMX). Η Ομάδα Β αφορά 177 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συμβατική χειρουργική αφαίρεση για καρκινώματα του δέρματος και εξετάστηκαν 47 ιστολογικές διαφάνειες μόνιμων παρασκευασμάτων σε παραφίνη.

Για τη σύγκριση της διατήρησης υγιούς ιστού, δημιουργήσαμε την 'Ομάδα Α1' η οποία περιλαμβάνει 245 ασθενείς της Ομάδας Α και την 'Ομάδα Β1' η οποία περιλαμβάνει 27 ασθενείς της Ομάδας Β, με ΒΚΚ στην περιοχή της κεφαλής.

Αποτελέσματα: Στα δείγματα που αναλύσαμε στην παρούσα μελέτη, προκύπτει ότι η σχέση 'ελλείμματος : όγκου' είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη με την χρήση συμβατικής χειρουργικής αφαίρεσης σε σύγκριση με την χειρουργική κατά Mohs.

Συμπέρασμα: Η Μικρογραφική Χειρουργική κατά Mohs, αποτελεί μια εξαιρετική μέθοδο για την αντιμετώπιση των καρκινωμάτων. Στην παρούσα μελέτη, από την ανάλυση των στοιχείων δεν υπάρχει πλεονέκτημα όσον αφορά τη διατήρηση υγιούς ιστού με την αντιμετώπιση των όγκων με MMX αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης των ασθενών και καταγραφής υποτροπών στις δύο ομάδες.

Λέξεις Ευρετηρίου: Μικρογραφική Χειρουργική, Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, διατήρηση υγιούς ιστού.

Abstract

Background: Mohs micrographic surgery (MMS) is indicated for the treatment of skin and mucosal neoplasms and due to micrographic control, offers high cure rate and tissue sparing.

Aim of the study: The aim of this study was to compare MMS with conventional surgical excision for the preservation of uninvolved tissue (tissue sparing), when treating skin cancers located on the head.

Methods: In the present study we analyzed two groups of patients: Group A consisted of 310 patients who were treated with MMS and group B of 177 patients who were treated with surgical excision (SE) and of those in 47 we examined the histologic specimens.

To compare the tissue sparing outcome we created Group A1 which consisted of 245 patients of Group A and Group B1 which included 27 patients of Group B which demonstrated BCCs located on the head.

Results: In our analysis, the defect: tumor ratio is statistically smaller with SE versus MMS.

Conclusion: MMS is an excellent method for treating skin cancers.

In our study, based on our data analysis, there is not an advantage for tissue sparing using MMS but we do not have long term follow up data to assess the recurrence rate.

Key Words: Mohs micrographic surgery, Basal cell carcinoma, tissue sparing

Βιβλιογραφία

1. Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, et al. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(1):79-97
2. Brodland DG, Amonette R, et al. The History and Evolution of Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg* 2000;26(4):303-307
3. Patel TN, Patel SB, Franca K, et al. Mohs micrographic surgery: history, technique, and advancements. *Skinmed*. 2014 Sep-Oct;12(5):289-92
4. Bahner JD, Bordeaux JS. Non-melanoma skin cancers: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013 Nov-Dec;31(6):792-8.
5. Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2003 Jun;29(6):566-71.
6. Metterle L, Nelson C, Patel N. Intralesional 5-fluorouracil (FU) as a treatment for nonmelanoma skin cancer (NMSC): A review. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):552-7.
7. Tillman DK Jr, Carroll MT. Topical imiquimod therapy for basal and squamous cell carcinomas: a clinical experience. *Cutis*. 2007 Mar;79(3):241-8.
8. Gaitanis G, Kalogeropoulos CD, Bassukas ID. Cryosurgery during Imiquimod (Immunocryosurgery) for Periocular Basal Cell Carcinomas: An Efficacious Minimally Invasive Treatment Alternative. *Dermatology*. 2016;232(1):17-21.
9. Kowalzick L, Rogozinski T, Wimheuer R, et al. Intralesional recombinant interferon beta-1a in the treatment of basal cell carcinoma: results of an open-label multicentre study. *Eur J Dermatol*. 2002 Nov-Dec;12(6):558-61.
10. Espeli V, Ruegg E, Hottinger AF, et al. Weekly Multi-agent Chemotherapy (CMF-b) for Advanced Non-melanoma Skin Cancer. *Anticancer Res*. 2016 May;36(5):2359-64.
11. Rudnick EW, Thareja S, Cherpelis B. Oral therapy for nonmelanoma skin cancer in patients with advanced disease and large tumor burden: a review of the literature with focus on a new generation of targeted therapies. *Int J Dermatol*. 2016 Mar;55(3):249-58.
12. Nouri K, Rivas MP. A primer of Mohs micrographic surgery: common indications. *Skinmed*. 2004 Jul-Aug;3(4):191-6.

13. Vuyk HD, Lohuis PJ. Mohs micrographic surgery for facial skin cancer. *Clin Otolaryngol*. 2001 Aug;26(4):265-73.
14. Snow SN, Madjar DD Jr. Mohs surgery in the management of cutaneous malignancies. *Clin Dermatol* 2001 May-Jun;19(3):339-47.
15. Cottell WI, Bailin PL, Albom M, et al. Essentials of Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1988;14: 11-3.
16. Robinson JK. Mohs micrographic surgery. *Clin Plast Surg* 1993;20:149-56.
17. Dzubow LM. Mohs surgery. *Lancet* 1994;343:433-4.
18. Burg G, Hirsch RD, Konz B, Braun-Falco O. Histographic surgery: accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelioma. *Dermatol Surg Oncol* 1975;1:21-4.
19. Telfer N R. Mohs Micrographic Surgery for Nonmelanoma Skin Cancer. *Clin Dermatol*. 1995;13(6):593-600.
20. Batra RS, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol*. 2002 Aug;138(8):1043-51.
21. Batra RS, Kelley LC. A risk scale for predicting extensive subclinical spread of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg*. 2002 Feb;28(2):107-12; discussion 112.
22. Newman JC, Leffell DJ. Correlation of embryonic fusion planes with the anatomical distribution of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007;33:957–964;
23. Rowe DE, Carrol 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;15:315-28.
24. Vajdi T, Eilers R, Jiang SIB. Clinical Characteristics of Non-Melanoma Skin Cancers Recurring within 5 years after Mohs Micrographic Surgery: Single Institution Retrospective Chart Review. *J Clin Investig Dermatol*. 2017 Jan;5(1).
25. Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, et al. Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face--results of a retrospective study and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2004 Jul;151(1):141-7.
26. Robins P, Chemosurgery: My 15 years of experience. *J Dermatol Surg Oncol* 1981;7:779-89.

27. Robins P, Albom MJ. Recurrent basal cell carcinomas in young women. *J Dermatol Surg* 1975;49-52.
28. Mohs FE. Chemosurgery, a microscopically controlled method of cancer excision. *Arch Surg* 1941;42:279-95.
29. Mohs FE. Mohs micrographic surgery: a historical perspective. *Dermatol Clin* 1989;7:609-11.
30. Handley WS. The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. *Lancet* 1907;l:927-33, and 996-1003.
31. Mohs FE. Chemosurgery in Cancer, Gangrene and Infections. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1956.
32. Pusey WA. Treatment of malignant growth of the skin from a dermatologic standpoint. *JAMA* 1910;66:1611-15.
33. Mohs FE. Chemosurgical treatment of cancer of the face: a microscopically controlled method of excision. *Arch Dermatol Syphilol* 1947;56:143.
34. Mohs FE. History of Mohs micrographic surgery. In: Roenigk RK, Roenigk HH, eds. *Dermatologic Surgery: Principles and Practice*. New York: Marcel Dekker, 1989: 783-89.
35. Mohs FE. Microcontrolled surgery for skin cancer. In: Epstein E, Epstein E, editors. *Skin surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 380-95.
36. Mohs FE. Cancer of eyelids. *Bull Am Coll Chemosurgery* 1970;3:10-1.
37. Swanson NA, Taylor WB, Tromovitch TA. The evolution of Mohs surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:650-54.
38. Tromovitch TA, Stegman SJ. Microscopically controlled excision of skin tumors: chemosurgery (Mohs): fresh tissue technique. *Arch Dermatol* 1974;110:231-2.
39. Bennett RG. Current concepts in Mohs micrographic surgery. *Dermatol Clin* 1991;9:777-88.
40. Mohs FE. Contemporaries. *J am Acad Dermatol* 1983;9:806-14
41. Snow SN, Madjar DD Jr. Mohs Surgery in the Management of Cutaneous Malignancies. *Clin Dermatol* 2001;19(3):339-347
42. McGillis ST, Wheeland RG, Sebben JE. Current issues in the performance of Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:681-4.

43. Robins P, Albom M. Mohs surgery: fresh tissue technique. *Dermatol Surg Oncol* 1975;1:37-41.
44. Cattel WL, Proper S. Mohs surgery fresh tissue technique: our technique with a review. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:576-87.
45. Newlands C, Currie R, Memon A, et al. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S125-S132.
46. Baker SR, Swanson NA. Regional and distant skin flaps in nasal reconstruction. *Facial Plast Surg* 1984;2:33-44.
47. Rudolph R, Miller SH. Reconstruction after Mohs cancer excision. *Clin Plast Surg* 1993;20:157-65.
48. Jmanson NA, Grekin RC, Baker SR. Mobs' surgery: techniques, indications, and applications in head and neck surgery. *Head Neck Surg* 1983;6:683-92.
49. Silapunt S, Peterson SR, et al. Mohs tissue mapping and processing: a survey study. *Dermatol Surg*. 2003 Nov;29(11):1109-12; discussion 1112.
50. Miller LJ, Argenyi ZB, Whitaker DC. The preparation of frozen sections for micrographic surgery: a review of current methodology. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19: 1023-9.
51. Weber PJ, Moody BR, et al. Mohs surgery and processing: novel optimizations and enhancements. *Dermatol Surg*. 2000 Oct;26(10):909-14.
52. Higgins HW 2nd, Capobianco S, Lee KC. Recurrent Tumors Referred for Mohs Micrographic Surgery: A 12-Year Experience at a Single Academic Center. *Dermatol Surg*. 2017 Dec;43(12):1418-1422.
53. Rowe DE, Carroll R, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *Dermatol Surg Oncol* 1989;15:424-31.
54. Highsmith JT, Highsmith MJ, Monheit GD. Histologic Accuracy of Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg*. 2018 Mar;44(3):350-353.
55. Bouzari N, Olbricht S. Histologic pitfalls in the Mohs technique. *Dermatol Clin*. 2011 Apr;29(2):261-72. Review
56. Abide JM, Nahai F, Bennett RG. The meaning of surgical margins. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:492-6.

57. Hagarty RC, Worsham GF, Rutland ED, Hagerty RF. Peripheral in-continuity tissue examination. *Plast Reconstr Surg* 1989;83:539-45.
58. Breuninger H, Schaumberg-Lever G. Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumors: an alternative to Mohs technique. *J Pathol* 1988;154:167-71.
59. Barlow RJ, Ramnarain N, Smith N, et al. Excision of selected skin tumours using Mohs micrographic surgery with horizontal paraffin-embedded sections. *Br J Dermatol* 1996; 135: 911-7.
60. Tan WP, Barlow RJ, Robson A, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: 35 patients treated with Mohs micrographic surgery using paraffin sections. *Br J Dermatol*. 2011 Feb;164(2):363-6.
61. Stonecipher MR, Leshin B, Patrick J, White WL. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with paraffin-embedded tangential sections: utility of immunoperoxidase staining and supplemental vertical sections. *J Am Acad Dermatol*.1993;29:589-94.
62. Lawrence N, Cottel WI. Squamous cell carcinoma of skin with perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 1994;31: 30-3.
63. Barrett TL, Greenway HT, Massullo V, Carlson C. Treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma with perineural invasion. *Adv Dermatol* 1993;8: 277-304.
64. Miller CJ, Sobanko JF, Zhu X, et al. Special stains in Mohs surgery. *Dermatol Clin*. 2011 Apr;29(2):273-86.
65. Zachary CB, Rest EB, Furlong SM, et al. Rapid cytokeratin stains enhance the sensitivity of Mohs micrographic surgery for squamous cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:530-5.
66. Robinson JK. Margin control for lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* 1994;31: 79-85.
67. Jiminez FJ, Grichnik JM, Buchanan MD, Clark RE. Immunohistochemical margin control applied to Mohs micrographic surgery excision of dermatofibrosarcoma protruberans. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:687-9.
68. Stranahan D, Cherpelis BS, Glass LF, et al. Immunohistochemical stains in Mohs surgery: a review. *Dermatol Surg*. 2009 Jul;35(7):1023-34.

69. Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, et al. Mohs micrographic surgery for elliptical excision of skin tumors: a surgical and histologic study. *Dermatol Surg*. 2004 Oct;30(10):1310-8.
70. Strong JW, Worsham GF, Hagerty RC. Peripheral in-continuity tissue examination: a modification of Mohs' micrographic surgery. *Clin Plast Surg*. 2004 Jan;31(1):1-4.
71. Lang PG Jr and Osguthorpe JD. Indications and Limitations of Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Clin* 1989 Oct;7(4):627-44
72. Skouge JW. Mohs micrographic surgery for the treatment of difficult skin cancers. *Maryland Med J* 1997;46:231-7.
73. Mansouri B, Bicknell LM, Hill D, et al. Mohs Micrographic Surgery for the Management of Cutaneous Malignancies. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017 Aug;25(3):291-301.
74. Bieleley HC, Kirsner RS, Reyes BA, Garland LD. The use of Mohs micrographic surgery for determination of residual tumor in incompletely excised basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:754-6.
75. Lambert DR, Siegle RJ. Skin cancer: a review with consideration of treatment options including Mohs micrographic surgery. *Ohio Med* 1990;86:745-7.
76. Palmer VM, Wilson PR. Incompletely excised basal cell carcinoma: residual tumor rates at Mohs re-excision. *Dermatol Surg*. 2013 May;39(5):706-18.
77. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:574-8.
78. Drake LA, Dinehart SM, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, Lewis CW, et al. American Academy of Dermatology guidelines of care for Mohs micrographic surgery. *Dermatology World* 1994;17-23.
79. Cernea SS, Gontijo G, Pimentel ER, et al. Indication guidelines for Mohs micrographic surgery in skin tumors. *An Bras Dermatol*. 2016 Sep-Oct;91(5):621-627.
80. Smith SP, Foley EH, Grande DJ. Use of Mohs micro-graphic surgery to establish quantitative proof of heightened tumor spread in basal cell carcinoma recurrent following radiotherapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:1012-6.
81. Smith SP, Grande DJ. Basal cell carcinoma recurring after radiotherapy: a unique, difficult treatment subclass of recurrent basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:26-30.

82. Mora RG, Robins P. Basal-cell carcinomas in the center of the face: special diagnostic, prognostic, and therapeutic considerations. *J Dermatol Surg Oncol* 1978;4:315-21.
83. Bennett RG. Mohs' surgery. New concepts and applications. In: Bailin PL, Ratz JL, Wheeland RG, editors. *Dermatologic clinics*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 409-28.
84. Albom MJ, Swanson NA. Mohs micrographic surgery for the treatment of cutaneous neoplasms. In: Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D, editors. *Cancer of the skin*. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 484-529.
85. Armstrong LT, Magnusson MR, Guppy MP. The Role of Embryologic Fusion Planes in the Invasiveness and Recurrence of Basal Cell Carcinoma: A Classic Mix-Up of Causation and Correlation. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Jan 7;3(12):e582.
86. Binstock JH, Stegman SJ, Tromovitch TA: Large aggressive basal cell carcinomas of the scalp. *J Dermatol Surg Oncol* 7:565, 1981
87. Cho M, Lee J, James CL, et al. Scalp Basal Cell Carcinoma: Review of 2,202 Cases. *Dermatol Surg*. 2016 Jul;42(7):834-41.
88. Mohs FE: Modes of spread of cancer. *In* Chemosurgery. Microscopically Controlled Surgery for Skin Cancer. Springfield, Illinois, Charles C Thomas Publishers, 1978, pp 256
89. Carruthers JA, Stegman SJ, Tromovitch TA, et al: Basal cell carcinomas of the temple. *J Dermatol Surg Oncol* 9:759. 1983
90. Leibovitch I, Huilgol SC, Richards S, et al. Scalp tumors treated with Mohs micrographic surgery: clinical features and surgical outcome. *Dermatol Surg*. 2006 Nov;32(11):1369-74.
91. Lindgren G, Lindblom B, Bratel AT, et al. Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinomas on the eyelids and medial canthal area. I. Characteristics of the tumours and details of the procedure. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000 Aug;78(4):425-9.
92. Allen KJ, Cappel MA, Killian JM, Brewer JD. Basosquamous carcinoma and metatypical basal cell carcinoma: a review of treatment with Mohs micrographic surgery. *Int J Dermatol*. 2014 Nov;53(11):1395-403.
93. Farmer ER, Helwig EB: Metastatic basal cell carcinoma: A clinicopathologic study of seventeen cases. *Cancer* 46:748, 1980

94. Garcia C, Poletti E, Crowson AN. Basosquamous carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jan;60(1):137-43.
95. Makepeace A, Ibrahim NB: Malignant fibrous histiocytoma. A recurring disease. *Br J Plast Surg* 35:466, 1982
96. Bowman PH, Ratz JL, et al. Basosquamous carcinoma. *Dermatol Surg*. 2003 Aug;29(8):830-2; discussion 833.
97. Salasche SJ, Ammonette RA: Morpheaform basal cell epitheliomas: A study of subclinical extensions in a series of 51 cases. *J Dermatol Surg Oncol* 7:387,1981
98. Sloane JP: The value of typing basal cell carcinomas in predicting recurrence after surgical excision. *Br J Dermatol* 96:127, 1977
99. Spiller WF, Spiller RF: Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 11:808, 1984
100. Spiller WF, Spiller RF: Cryosurgery and adjuvant surgical techniques for cutaneous carcinomas. In Zacarian SA (ed): *Cryosurgery for Skin Cancer and Cutaneous Disorders*. St. Louis, CV Mosby Co, 1985, pp 187
101. Armstrong LTD, Magnusson MR, Guppy MPB. Risk factors for recurrence of facial basal cell carcinoma after surgical excision: A follow-up analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017 Dec;70(12):1738-1745.
102. Alcalay J, Alcalay R, Hazaz B. Residual skin cancer after preoperative biopsy: evaluation by Mohs micrographic surgery. *Int J Dermatol*. 2004 Jun;43(6):456-8.
103. Cuperus E, Leguit R, Albregts M, Toonstra J. Post radiation skin tumors: basal cell carcinomas, squamous cell carcinomas and angiosarcomas. A review of this late effect of radiotherapy. *Eur J Dermatol*. 2013 Nov-Dec;23(6):749-57.
104. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, et al: Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 148:542, 1984
105. Ratner D, Lowe L, et al. Perineural spread of basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery. *Cancer*. 2000 Apr 1;88(7):1605-13.
106. Erkan S, Savundra JM, Wood B, et al. Clinical perineural invasion of the trigeminal and facial nerves in cutaneous head and neck squamous cell carcinoma: Outcomes and prognostic implications of multimodality and salvage treatment. *Head Neck*. 2017 Jul;39(7):1280-1286.

107. Hanke CV, Wolf RL, Hochman SA, et al: Perineural spread of basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 9:742, 1983
108. Morris JGL, Jofle R: Perineural spread of cutaneous basal and squamous cell carcinomas. The clinical appearance of spread into the trigeminal and facial nerves. *Arch Neurol* 40:424, 1983
109. Trobe JD, Hood CI, Parsons JT, et al: Intracranial spread of squamous carcinoma along the trigeminal nerve. *Arch Ophthalmol* 100:608, 1982
110. Adams CC, Thomas B, Bingham JL. Cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2014 Mar;93(3):141-4. Review.
111. Matorin PA, Wagner RF Jr. Mohs micrographic surgery: technical difficulties posed by perineural invasion. *Int J Dermatol* 1992;31:83-6.
112. Soo K, Carter RC, O'Brian CJ, et al. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1986;96:1145-8.
113. Cotel WI. Perineural invasion by squamous cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:589-600.
114. Lawrence N, Cotel WI. Squamous cell carcinoma of skin with perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:30-3.
115. Alonso PE, Bescansa E, Salas J, et al. Perineural spread of cutaneous squamous cell carcinoma manifesting as ptosis and ophthalmoplegia (orbital apex syndrome). *Br J Plast Surg* 1995;48:564-8.
116. Di Gregorio C, Gebbia V, Florena AM, et al. Perineural infiltration by cutaneous squamous cell carcinomas of the head and neck. *Anticancer Res* 1995;15:1107-15.
117. Ampil FL, Hardin JC, Pesdind SP, Stucker FJ. Perineural invasion in skin cancer of the head and neck: a review of nine cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:34-8.
118. Kropp L, Balamucki CJ, Morris CG, et al. Mohs resection and postoperative radiotherapy for head and neck cancers with incidental perineural invasion. *Am J Otolaryngol*. 2013 Sep-Oct;34(5):373-7
119. McGuire JF, Ge NN, Dyson S. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior. *Am J Otolaryngol*. 2009 Mar-Apr;30(2):121-33.

120. Mohs FE: Carcinoma of the skin. A summary of therapeutic results. In Chemosurgery. Microscopically Controlled Surgery for Skin Cancer. Springfield, Illinois, Charles C Thomas Publishers, 1978, pp 153
121. Thomas CJ, Wood GC, Marks VJ. Mohs micrographic surgery in the treatment of rare aggressive cutaneous tumors: the Geisinger experience. *Dermatol Surg.* 2007 Mar;33(3):333-9.
122. Dzubow LM: Recurrence (persistence) of tumor following excision by Mohs surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 13:27. 1987
123. Ackerman AB: How wide and deep is wide and deep enough? A critique of surgical practice in excisions of primary cutaneous malignant melanoma. *Hum Pathol* 14:743, 1983
124. Griffiths RW, Briggs JC: Incidence of locally metastatic (recurrent) cutaneous malignant melanoma following conventional wide margin excisional surgery for invasive clinical Stage I tumors: Importance of maximal primary tumor thickness. *Br J Surg* 73:349, 1986
125. Chin-Lenn L, Muryinka T, McKinnon JG, Arlette JP. Comparison of outcomes for malignant melanoma of the face treated using Mohs micrographic surgery and wide local excision. *Dermatol Surg.* 2013 Nov;39(11):1637-45.
126. Day CH, Jr, Harrist TJ, Gorstein F, et al: Malignant melanoma. Prognostic significance of "microscopic satellites" in the reticular dermis and subcutaneous fat. *Ann Surg* 194:108, 1981
127. Urist MM, Balch CM, Soong S, et al: The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 55:1398, 1985
128. Trofymenko O, Bordeaux JS, Zeitouni NC. Melanoma of the Face and Mohs Micrographic Surgery: Nationwide Mortality Data Analysis. *Dermatol Surg.* 2018 Apr;44(4):481-492
129. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al: Thin Stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 318:1159. 1988
130. Holme SA, Malinowsky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1224-29.

131. Ko CB, Walton S, Keczkes K, et al. The emerging epidemic of skin cancer. *BrJ Dermatol* 1994; 130: 269-72.
132. Robinson JK, Dahiya M. Basal cell carcinoma with pulmonary and lymph node metastasis causing death. *Arch Dermatol* 2003; 139: 643-48.
133. Spates ST, Mellette JR Jr, Fitzpatrick J. Metastatic basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2003 Jun;29(6):650-2.
134. Kuijpers DI, Thissen MR, Neumann MH. Basal cell carcinoma: treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(4):247-59.
135. Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *BrJ Cancer* 1997; 76:100-06.
136. Goldberg LH. Basal cell carcinoma. *Lancet* 1996; 347: 663-67.
137. Motley RJ, Gould DJ, Douglas WS, Simpson NB. Treatment of basal cell carcinoma by dermatologists in the United Kingdom. British Association of Dermatologists Audit Subcommittee and the British Society for Dermatological Surgery. *Br J Dermatol* 1995; 132: 437-40.
138. Wood LD, Ammirati CT. An overview of Mohs micrographic surgery for the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Clin.* 2011 Apr;29(2):153-60
139. Lang PG, Maize JC. Histologic evolution of recurrent basal cell carcinoma and treatment implications. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:186-96.
140. Mehregan AH. Aggressive basal cell epithelioma on sunlight-protected skin: report of eight cases, one with pulmonary and bone metastases. *Am J Dermatopathol* 1983;5:221-9.
141. Siegle RJ, MacMillan J, Pollack SV. Infiltrative basal cell carcinoma: a nonsclerosing subtype. *J Dermatol Surg Oncol* 1986;12:830-6.
142. Hendrix JD, Parlette HL. Micronodular basal cell carcinoma: a deceptive histologic subtype with frequently clinically undetected tumor extension. *Arch Dermatol* 1996;132:295-8.
143. Tan CZ, Rieger KE, Sarin KY. Basosquamous Carcinoma: Controversy, Advances, and Future Directions. *Dermatol Surg.* 2017 Jan;43(1):23-31.

144. Borel DM. Cutaneous basosquamous carcinoma: review of the literature and report of 35 cases. *Arch Pathol* 1973;95:293-7.
145. Wagner RF Jr, Cotel WI. Multifocal recurrent basal cell carcinoma following primary tumor treatment by electrodesiccation and curettage. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:1047-9.
146. Miller PK, Roenigk RK, Bodland DG, Randle HW. Cutaneous micrographic surgery: Mohs procedure. *Mayo Clin Proc* 1992;67:971-80.
147. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, et al. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016 Apr;152(4):419-28.
148. Katz AD, Urbach F, Lilienfeld AM. The frequency and risk of metastases in squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1957;10:1162-6.
149. Moller R, Reymann F, Hou-Jensen K. Metastases in dermatological patients with squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1979;115:703-5.
150. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg*. 2002 Mar;28(3):268-73.
151. Lund HZ: How often does squamous cell carcinoma of the skin metastasize? *Arch Dermatol* 1965;92:635-7.
152. Carter RL, Foster CS, Dinsdale EA, Pittam MR. Perineural spread by squamous cell carcinomas of the head and neck: a morphological study using anti-axonal and anti-myelin monoclonal antibodies. *J Clin Pathol* 1983;36:269-75.
153. Carter RL, Tanner NJ, Clifford P, Shaw HJ. Perineural spread in squamous cell carcinomas of the head and neck: a clinicopathological study. *Clin Otolaryngol* 1979;4:271-81.
154. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
155. Baker NJ, Webb AA, Macpherson D. Surgical management of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001 Apr;39(2):87-90.
156. Broders AC. Squamous-cell epithelioma of the skin. *Ann Surg* 1921;73:141-60.

157. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am* 1992;19:291-304.
158. Lever WR, Schaumberg-Lever G. *Histopathology of the skin*, 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1990. p. 418, 523-77.
159. Dzubow L, Grossman D. Squamous cell carcinoma and verrucous carcinoma. In: Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW, Harris MN, Baker D, editors. *Cancer of the skin*. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p. 74-84.
160. Mora RG. Microscopically controlled surgery (Mohs' chemosurgery) for treatment of verrucous squamous cell carcinoma of the foot (epithelioma cuniculatum). *J Am Acad Dermatol*. 1983 Mar;8(3):354-62.
161. Padilla RS, Bailin PL, Howard WR, Dinner WI. Verrucous carcinoma of the skin and its management by Mohs surgery. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:442-9.
162. Malhotra R, James CL, Selva D et al. The Australian Mohs database: periocular squamous intraepidermal carcinoma. *Ophthalmology* 2004 Oct;111(10):1925-9.
163. Moritz DL, Lynch WS. Extensive Bowen's disease of the penile shaft treated with fresh tissue Mohs micrographic surgery in two separate operations. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:374-8.
164. Mohs FE, Snow SN, Messing EM, Kuglitsch ME. Microscopically controlled surgery in the treatment of carcinoma of the penis. *J Urol* 1985;133:961-6.
165. Schwartz RA. Keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:1-19.
166. Cecchi R, Troiano M, Buralli L, Innocenti S. Recurrent distal digital keratoacanthoma of the periungual region treated with Mohs micrographic surgery. *Australas J Dermatol*. 2012 Feb;53(1):e5-7.
167. Cooper PH, Wolfe JT III. Perioral keratoacanthoma with extensive perineural invasion and intravenous growth. *Arch Dermatol* 1988;124:1397-401.
168. Garcia-Zuazaga J, Ke M, Lee P. Giant keratoacanthoma of the upper extremity treated with mohs micrographic surgery: a case report and review of current treatment modalities. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009 Aug;2(8):22-5.
169. Benest L, Kaplan RP, Salit R, Moy R. Keratoacanthoma centrifugum marginatum of the lower extremity treated with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:501-2.

170. Wallace RD, Bernstein PE. Microcystic adnexal carcinoma. *Ear Nose Throat J* 1991;70:789-93.
171. Chaudhari SP, Mortazie MB, Blattner CM, et al. Treatments for microcystic adnexal carcinoma--A review. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(3):278-84.
172. Hann JC, Argenta LC, Swanson NA. Microcystic adnexal carcinoma: an unpredictable aggressive neoplasm. *Ann Plast Surg* 1987;19:173-9.
173. Berbis P, Devant O, Echinard C, et al. Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand metastase. *Ann Dermatol Venereol* 1987;! 14:1217-27.
174. Robinson JK. Dermatofibrosarcoma protuberans resected by Mohs' surgery (chemosurgery): a 5-year study. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:1093-8.
175. Hobbs ER, Wheeland RG, Bailin PL, et al. Treatment of dermatofibrosarcoma protuberans with Mohs micrographic surgery. *Ann Surg* 1988;207:102-7.
176. Parker TL, Zitelli JA. Surgical margins for excision of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:233-6.
177. Paradisi A, Abeni D, Ruschiani A, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision vs. Mohs micrographic surgery. *Cancer Treat Rev*. 2008 Dec;34(8):728-36.
178. Coldiron MB, Goldsmith BA, Robinson JK. Surgical treatment of extramammary Paget's disease: a report of six cases and a reexamination of Mohs micrographic surgery compared with conventional surgical excision. *Cancer* 1991;67:933-8.
179. Hock WH. Adenocarcinoma of the scrotum (extramammary Paget's disease): case report and review of the literature. *J Urol* 1984;132:137-9.
180. Hart WR, Millman JB. Progression of intraepithelial Paget's disease of the vulva to invasive carcinoma. *Cancer* 1977;40:2333-7.
181. Parmley TH, Woodruff JD, Julian CG. Invasive vulvar Paget's disease. *Obstet Gynecol* 1975;46:341-6.
182. Wagner RF, Cattel WI. Treatment of extensive extra-mammary Paget disease of male genitalia with Mohs micrographic surgery. *Urology* 1988;31:415-8.
183. Shukla A, Stringer M, Uberoi P, et al. Management of extramammary Paget's disease with a staged, modified Mohs technique. *Can J Urol*. 2016 Aug;23(4):8382-4.
184. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery fixed-tissue technique for melanoma of the nose. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:1111-20.

185. Kaspar TA, Wagner RF Jr. Mohs micrographic surgery for thin stage I malignant melanoma: rationale for a modern management strategy. *Cutis* 1992;50:350-1.
186. Brooks NA. Fixed-tissue micrographic surgery in the treatment of cutaneous melanoma. An overlooked cancer treatment strategy [editorial]. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:999-1000.
187. Mohs FE. Chemosurgery for melanoma. *Arch Dermatol* 1977;113:285-91.
187. Brown CD, Zitelli JA. The prognosis and treatment of true local cutaneous recurrent malignant melanoma. *Dermatol Surg* 1995;21:285-90.
188. Epstein E. Thoughts on melanoma. In: Epstein E, Epstein E, editors. *Skin surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 554.
189. Valentín-Nogueras SM, Brodland DG, Zitelli JA, et al. Mohs Micrographic Surgery Using MART-1 Immunostain in the Treatment of Invasive Melanoma and Melanoma In Situ. *Dermatol Surg*. 2016 Jun;42(6):733-44.
190. Dawn ME, Dawn AG, Miller SJ. Mohs surgery for the treatment of melanoma in situ: a review. *Dermatol Surg*. 2007 Apr;33(4):395-402.
191. Mohs FE. Microscopically controlled surgery for perior-bital melanoma: fixed-tissue and fresh-tissue techniques. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:284-91.
192. Mohs FE. Micrographic surgery for the microscopically controlled excision of eyelid cancers. *Arch Ophthalmol* 1986;104:901-9.
193. Mohs FE. Microscopically controlled surgery for periorbital melanomas: fixed tissue and fresh-tissue techniques. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:284-91.
194. Sawady J, Berner JJ, Siegler EE. Accuracy of and reasons for frozen sections: a correlative, retrospective study. *HumPathol* 1988;19:1019-23.
195. Zitelli JA, Moy RL, Abell E. The reliability of frozen sections in the evaluation of surgical margins for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:102-6.
196. Jimenez F, Clark RE, Buchanan MD, Kamino H. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin treated with Mohs micrographic surgery in combination with immune staining for cytokeratins. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:878-81.
197. Dozier SE, Jones TR, Nelson-Adesokan P, Hruza GJ. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin treated by Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 1995;21:690-4.

198. Dudley C, Snow SN, Voytovich MC, et al. Enlarging facial nodule on an elderly patient. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin (LELCS). Arch Dermatol 1998;134: 1828-9.
199. Brown MD, Swanson NA. Treatment of malignant fibrous histiocytoma and atypical Fibrous Xanthomas With Micrographic Surgery. J Dermatol Surg Oncol 1989;15: 1287-92.
200. Chesser RS, Bertler DE, Fitzpatrick JE, Mellette JR. Primary Cutaneous Adenoid Cystic Carcinoma Treated With Mohs Micrographic Surgery Toluidine Blue Technique. J Dermatol Surg Oncol 1992;18:175-6.
201. Goldberg DJ, Kim YA. Angiosarcoma of the scalp treated with Mohs micrographic surgery. J Dermatol Surg Oncol 1993;19:156-8.
202. Laman SD, Whitaker DC, Hoffman HH, Jebson P. Hyperbaric oxygen and Mohs micrographic surgery in the treatment of osteoradionecrosis and recurrent cutaneous carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1992;18:579-83.
203. Lo JS, Peschen M, Snow SN, Oriba JA, Mohs FE. Malignant cylindroma of the scalp. J Dermatol Surg Oncol 1991;17:897-901.
204. Lo JS, Snow SN, Mohs FE. Cylindroma treated by Mohs micrographic surgery. J Dermatol Surg Oncol 1991; 17: 871-4.
205. Padilla RS, Shimazu C. Malignant schwannoma treated by Mohs surgical excision. J Dermatol Surg Oncol 1991;17:793-6.
206. Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG, et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Ann Surg 1988;207:201-7.
207. O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. Dermatol Surg 1997;23:929-33.
208. Folberg R, Whitaker DC, Tse DT, Nerad JA. Recurrent and residual sebaceous carcinoma after Mohs excision of the primary lesion. Am J Ophthalmol 1987;103: 817-23.
209. Yount AB, Bylund D, Pratt SG, Greenway HT. Mohs micrographic excision of sebaceous carcinoma of the eyelids. J Dermatol Surg Oncol 1994;20:523-9.
210. Kircik LH, Bullen R, Larson PO, Snow SN. Extraocular sebaceous carcinoma treated with Mohs surgery. J Geriatric Dermatol 1995;3:44-7.

211. Ratz JL, Lun-Duong S, Kulwin DR. Sebaceous carcinoma of the eyelid treated with Mohs surgery. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:668-73.
212. Hamadah I, Grande DJ. The use of Mohs surgery in facial tumors in a patient with Darier's disease. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:950-3.
213. Nash PA, Bihrl R, Gleason E, et al. Mohs' micrographic surgery and distal urethrectomy with immediate urethral reconstruction for glandular carcinoma in situ with significant urethral extension. *Urology* 1996;47:108-10.
214. Dhawann SS, Nanda VS, Grekin S, Rabinovitz HS. Apo-crine adenocarcinoma: Case report and review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:468-70.
215. Davidson LL, Frost ML, Hanke CW, Epinette WW. Primary leiomyosarcoma of the skin. Case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1156-60.
216. Starling J 3rd, Coldiron BM. Mohs micrographic surgery for the treatment of cutaneous leiomyosarcoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):1119-22.
217. Jamshidi M, Nowak MA, Chui YT, et al. Giant malignant eccrine spiradenoma of the scalp. *Dermatol Surg* 1999;25: 45-48.
218. Rahim RR, Rajan N, Langtry JA. Infiltrative recurrent eccrine spiradenoma of the anterior neck treated using Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*. 2013 Nov;39(11):1711-4.
219. Snow SN, Reizner GT. Mucinous eccrine carcinoma of the eyelid. *Cancer* 1992;70:2099-104.
220. Kircik, L, Mohs FE, Snow SN. Osteogenic sarcoma of the scalp. *Int J Dermatol* 1995;34:861-2.
221. Reizner, GT, Snow SN. Eccrine porocarcinoma of the face. Case report and Review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:306-11.
222. Moy RL, Rivkin JE, Lee H, et al. Syringoid Eccrine carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:857-60
223. Whelan C, Deckers P. Electrocoagulation for skin cancer: An old oncologic tool revisited. *Cancer* 1981;47:2280-7.
224. Graham G. Statistical data on malignant tumors in cryo-surgery: 1982. *J Dermatol Surg Oncol* 1983;9:238-9.

225. .Desciak EB, Maloney ME. Artifacts in frozen section preparation. *Dermatol Surg.* 2000 May;26(5):500-4.
226. Weisberg NK, Becker DS. Potential utility of adjunctive histopathologic evaluation of some tumors treated by Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg.* 2000 Nov;26(11):1052-6.
227. Bialy TL, Whalen J, Veledar E, et al. Mohs micrographic surgery vs traditional surgical excision: a cost comparison analysis. *Arch Dermatol.* 2004 Jun;140(6):736-42.
228. Kantor J. Costs and Economics of Skin Cancer Management, Mohs Surgery, and Surgical Reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017 Jun 19;5(6):e1380.
229. Lang PG Jr. The role of Mohs' micrographic surgery in the management of skin cancer and a perspective on the management of the surgical defect. *Clin Plast Surg.* 2004 Jan;31(1):5-31.
230. Touma DJ. Mohs' surgery to reduce the size of facial defects and necessity for complex repairs. *Plast Reconstr Surg.* 2002 Nov;110(6):1601.
231. Rudolph R, Miller SH. Reconstruction after Mohs cancer excision. *Clin Plast Surg* 1993;20:157-65.
232. Panje WR, Bumsted RM, Ceilley RI. Secondary intention healing as an adjunct to the reconstruction of mid-facial defects. *Laryngoscope* 1980;90:1148-54.
233. Diwan R, Tromovitch TA, Glogau RG, Stegman SJ. Secondary intention healing: the primary approach for management of selected wounds. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:1248-9.
234. Moreno-Arias GA, Izento-Menezes CM, et al. Second intention healing after Mohs micrographic surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000 May;14(3):159-65.
235. Mott KJ, Clark DP, Stelljes LS. Regional variation in wound contraction of mohs surgery defects allowed to heal by second intention. *Dermatol Surg.* 2003 Jul;29(7):712-22.
236. Becker GD, Adams LA, Levin BC. Nonsurgical repair of perinasal skin defects. *Plast Reconstr Surg* 1991;88:768-76.
237. Robinson JK. Segmental reconstruction of the face. *Dermatol Surg.* 2004 Jan;30(1):67-74.

238. Kantor J. Primary surgical closure versus secondintention healing after Mohs micrographic surgery: Patient satisfaction and clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1):e35.
239. Mordick TG, Hamilton R, Dzubow LM. Delayed reconstruction following Mohs' chemosurgery for skin cancers of the head and neck. *Am J Surg*. 1990 Oct;160(4):447-9.
240. Miller MQ, David AP, McLean JE, et al. Association of Mohs Reconstructive Surgery Timing With Postoperative Complications. *JAMA Facial Plast Surg*. 2018 Mar 1;20(2):122-127.
241. Lang PG, Duncan IM, Hochman M. Occurrence of subclinical tumor in excised facial subunits. *Arch Facial Plast Surg*. 2004 May-Jun;6(3):158-61.
242. Revenaugh PC, Seth R, Lucas J, Fritz MA. Multidisciplinary approach to large cutaneous tumors of the head and neck. *Dermatol Clin*. 2011 Apr;29(2):319-24. Review.
243. Sperling LC. Mohs surgery and the reconstructive surgeon: the interdisciplinary approach for treating difficult cutaneous malignancies of the head and neck. *Ear Nose Throat J*. 1992 Apr;71(4):189-90, 193-5.
244. Saiag P, Grob JJ, Lebbe C, Malvehy J, et al. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015 Nov;51(17):2604-8.
245. Rudolph R, Miller SH. Reconstruction after Mohs cancer excision. *Clin Plast Surg* 1993;20:157-65.
246. Wollina U, Bayyoud Y, Krönert C, Nowak A. Giant epithelial malignancies (Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma): a series of 20 tumors from a single center. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012 Jan;5(1):12-9.
247. Cook JL, Perone JB. A prospective evaluation of the incidence of complications associated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol*. 2003 Feb;139(2):143-52.
248. Alam M, Ibrahim O, Nodzenski M et al. Adverse events associated with mohs micrographic surgery: multicenter prospective cohort study of 20,821 cases at 23 centers. *JAMA Dermatol*. 2013 Dec;149(12):1378-85.

249. Horn M, Gerger A, Koller S, et al. The use of confocal laser-scanning microscopy in microsurgery for invasive squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2007 Jan;156(1):81-4.
250. Longo C, Ragazzi M, Rajadhyaksha M, et al. In Vivo and Ex Vivo Confocal Microscopy for Dermatologic and Mohs Surgeons. *Dermatol Clin*. 2016 Oct;34(4):497-504.
251. Alcalay J, Tauber G, Fenig E, Hodak E. Vismodegib as a neoadjuvant treatment to Mohs surgery for aggressive basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol*. 2015 Mar;14(3):219-23.
252. Lacouture ME, Dréno B, Ascierto PA, et al. Characterization and Management of Hedgehog Pathway Inhibitor-Related Adverse Events in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma. *Oncologist*. 2016 Oct;21(10):1218-1229. Review.
253. Kwon GP, Ally MS, Bailey-Healy I, et al. Update to an open-label clinical trial of vismodegib as neoadjuvant before surgery for high-risk basal cell carcinoma (BCC). *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1):213-5.
254. Migden MR, Chang ALS, Dirix L, et al. Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2017 Dec 14;64:1-10. Review.
255. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer*. 2014 Nov;50(17):3011-20.
256. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database, part II: periocular basal cell carcinoma outcome at 5-year follow-up. *Ophthalmology*. 2004 Apr;111(4):631-6.
257. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database, part I: periocular basal cell carcinoma experience over 7 years. *Ophthalmology*. 2004 Apr;111(4):624-30.
258. Narayanan K, Hadid OH, Barnes EA. Mohs micrographic surgery versus surgical excision for periocular basal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 12;(12):CD007041.
259. Huether MJ, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs micrographic surgery for the treatment of spindle cell tumors of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Apr;44(4):656-9.

260. Bisson MA, Dunkin CS, Suvana SK, Griffiths RW. Do plastic surgeons resect basal cell carcinomas too widely? A prospective study comparing surgical and histological margins. *-Erj Plast Surg* 2002; 55: 293-97.
261. Chiller K, Passaro D, McCalmont T, Vin-Christian K. Efficacy of curettage before excision in clearing surgical margins of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1327-32.
262. Huang CC, 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 Oct;51(4):585-91
263. Asilian A, Momeni I. Comparison between examination with naked eye, curettage and dermoscopy in determining tumor extension before Mohs micrographic surgery. *Adv Biomed Res*. 2013 Mar 6;2:2.
264. Quatrano NA, Mu EW, Orbuch DE, et al. Demographic and Tumor Characteristics of Patients Younger Than 50 Years With Nonmelanoma Skin Cancer Referred for Mohs Micrographic Surgery. *J Drugs Dermatol*. 2018 May 1;17(5):499-505.
265. Krishnamoorthy N, Omar HH, Eric AB. Mohs micrographic surgery versus surgical excision for periocular basal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec; 2014(12)
266. Leila N, Mohammadreza A, Maryam T, Mohammad RM. Cost-effectiveness of surgical excision versus Mohs micrographic surgery for nonmelanoma skin cancer: A retrospective cohort study. *J Res Med Sci*. 2016; 21: 91
267. Malumani M, Wu X, Song JQ. The efficacy of Mohs micrographic surgery over the traditional wide local excision surgery in the cure of dermatofibrosarcoma protuberans. *Pan Afr Med J*. 2019; 33: 297
268. Muller FM, Dawe RS, Moseley H, Fleming CJ. Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome. *Dermatol Surg*. 2009 Sep;35(9):1349-54.
269. Van Kester MS, Goeman JJ, Genders RE. Tissue-sparing properties of Mohs micrographic surgery for infiltrative basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1700-1703.
270. Sohail JQ, Nida A, Hajra S, et al. Surgical Margin of Excision in Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review of Literature *Cureus*. 2020 Jul; 12(7): e9211.