

# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

# Tratamiento quirúrgico vs. no quirúrgico en el carcinoma basocelular

I.R. Aguayo-Leiva\*, L. Ríos-Buceta y P. Jaén-Olasolo

*Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España*

Recibido el 13 de febrero de 2010; aceptado el 22 de junio de 2010

Disponible en Internet el 11 de agosto de 2010

### PALABRAS CLAVE

Carcinoma;  
Basocelular;  
Cáncer de piel;  
Tratamiento;  
Cirugía

### KEYWORDS

Carcinoma;  
Basal cell;  
Skin cancer;  
Treatment;  
Surgery

### Resumen

El arsenal terapéutico para el tratamiento de los carcinomas basocelulares hoy en día es muy amplio. No obstante, existen pocos estudios controlados, aleatorizados con seguimiento a 5 años que comparen la eficacia de los diferentes tratamientos. Esto es difícil, debido probablemente a que la eficacia de los mismos depende de varios factores: los derivados del propio tumor, del paciente, de la técnica y del manejo de ella hecha por el dermatólogo. Describiremos en primer lugar las opciones terapéuticas con las que contamos, incluyendo además algunos tratamientos innovadores, dividiéndolas en dos grupos principales: quirúrgicos y no quirúrgicos, enfatizando en las indicaciones, ventajas y desventajas de cada tipo, así como las tasas de curación y recurrencia de los mismos. Posteriormente con las evidencias presentadas intentaremos, de manera esquemática, exponer las estrategias terapéuticas recomendadas en cada caso, las actitudes a adoptar en determinadas situaciones así como nuestra propia experiencia.

© 2010 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Surgical vs Nonsurgical Treatment of Basal Cell Carcinoma

### Abstract

Numerous therapeutic options are now available for the treatment of basal cell carcinoma. However, few randomized controlled trials with 5-year follow-up have compared the effectiveness of the different treatments. Such a comparison is difficult, probably because efficacy depends on several factors: those related to the tumor, the patient, the technique, and the dermatologist's experience. We first describe the available therapeutic options, including certain innovative treatments. We have divided them into 2 main groups—surgical and nonsurgical—and focus on the indications, advantages, and disadvantages of each one, as well as on the cure and recurrence rates. Then, based on

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ingridaguayo77@hotmail.com](mailto:ingridaguayo77@hotmail.com) (I.R. Aguayo-Leiva).

the evidence reviewed, we attempt to provide an outline of the therapeutic strategies recommended in basal cell carcinoma, and the approach to be used in specific situations. We also describe our own experience.

© 2010 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

## Introducción

El carcinoma basocelular (CBC) es el tumor cutáneo maligno más frecuente en la raza blanca. El principal factor etiológico conocido es la exposición solar. Es considerado un tumor maligno con poder destructor local y metastatiza excepcionalmente. La tasa de incidencia de esta enfermedad ha aumentado a nivel mundial durante las últimas décadas. Según las estadísticas del 2008 de la Sociedad Americana de Cáncer, la incidencia anual de cáncer de piel no melanoma (CPNM) se estima en 1,3 millones de casos, de los cuales el 75% corresponde a CBC<sup>1</sup>. En España la tasa media es de 80–90 casos/100.000 habitantes/año<sup>2</sup>. Bielsa et al informan una tasa de incidencia de 253/100.000 personas/año en una población mediterránea de España, cifras superiores a los datos reportados previamente<sup>3</sup>.

El arsenal terapéutico para el tratamiento de los CBC hoy en día es muy amplio utilizándose diferentes métodos. Aunque apenas existen estudios que comparan la eficacia de los diferentes tratamientos, la cirugía y la radioterapia parecen ser los métodos más efectivos, siendo el tratamiento quirúrgico el procedimiento con la tasa más baja de recurrencias<sup>4</sup>.

## Factores condicionantes de la modalidad terapéutica a elegir

Ante un enfermo con CBC la finalidad terapéutica es eliminar el tumor respetando al máximo la piel sana y conservando la funcionalidad y la estética. El tratamiento debe ser individualizado, de acuerdo con factores derivados del tipo de tumor, del paciente y las habilidades del dermatólogo<sup>5</sup>.

1. *Factores derivados del propio tumor.* La localización anatómica, el tamaño, la definición de los márgenes, si es

- primario o recurrente, la aparición o no sobre lesión previa (radioterapia o inflamación crónica), el tipo histológico, y la existencia o no de afectación perineural.
2. *Factores derivados del enfermo.* Expectativa de vida del enfermo, enfermedades-condicionantes de vida e inmunosupresión.
  3. *Factores derivados del tratamiento.* Porcentaje de curaciones con cada tratamiento, habilidad y entrenamiento del cirujano en esa técnica, preservación de la funcionalidad, morbilidad de la técnica, coste y consideraciones estéticas.

Teniendo en cuenta los dos primeros puntos podemos definir dos grupos con características bien definidas, como son alto y bajo riesgo para la recurrencia (tabla 1, fig. 1). Los tumores de alto riesgo tendrán más probabilidades de recidivas que los de bajo riesgo y requerirán por tanto tratamientos más agresivos. Sin embargo, en esta clasificación en alto y bajo riesgo pueden no tenerse en cuenta todas las variables posibles.

Además de las previas existen en la actualidad terapias no quirúrgicas para el tratamiento del CBC, las cuales presentan un buen perfil de seguridad y han alcanzado un tiempo de seguimiento que nos permite realizar comparaciones con los tratamientos estándares.

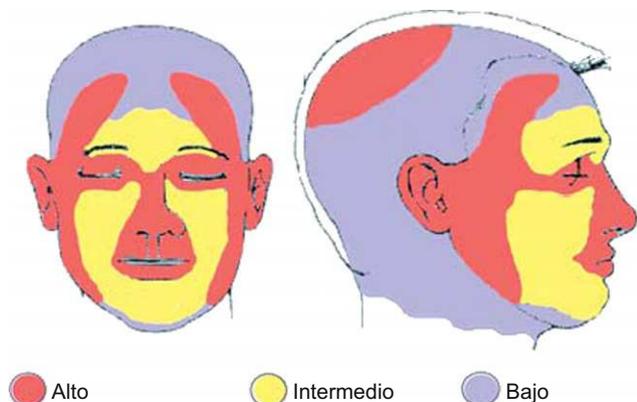
De manera esquemática podemos dividir las diferentes modalidades terapéuticas en dos grandes categorías, que son los tratamientos quirúrgicos vs. no quirúrgicos del CBC. Trataremos de definir cuáles son las indicaciones de cada tratamiento en base a los datos de la literatura.

## Tratamiento quirúrgico

1. *Cirugía escisional:* consiste en la extirpación con márgenes del tumor. Según la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*<sup>6</sup>, estos márgenes deberían ser de

Tabla 1 Factores de riesgo para recurrencia de carcinomas basocelulares

	Bajo riesgo	Alto riesgo
<i>Localización/Tamaño</i>	Área L < 20 mm Área M < 10 mm Área H < 6 mm	Área L ≥ 20 mm Área M ≥ 10 mm Área H ≥ 6 mm
<i>Bordes</i>	Bien definidos	Pobremente definidos
<i>Primario vs. recurrente</i>	Primario	Recurrente
<i>Inmunosupresión</i>	(–)	(+)
<i>Lugar de RT previa</i>	(–)	(+)
<i>Patrón histológico</i>	Nodular, superficial	Patrón de crecimiento agresivo: morfeiforme, esclerosante, infiltrativo, micronodular
<i>Invasión perineural</i>	(–)	(+)



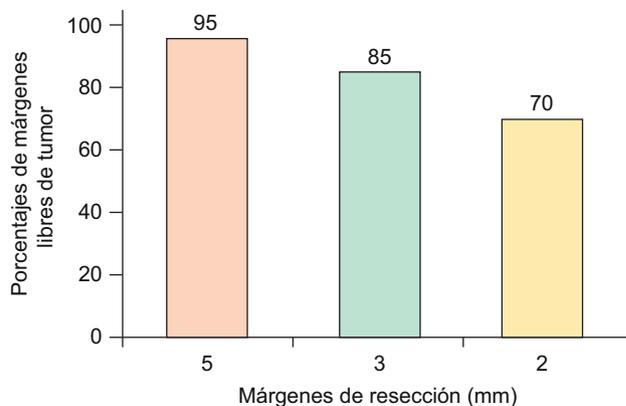
**Figura 1** Área H: «área de la máscara» (zona central del rostro, párpados, cejas, región periorbitaria, nariz, labios [cutánea y bermellón], barbilla, mandíbula, áreas pre y retroauricular), genitales, manos y pies. Área L: mejillas, frente, cuero cabelludo y cuello. Área M: Tronco y extremidades. **Fuente:** Modificado de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2009<sup>6</sup>.

4 mm en el caso de CBC de bajo riesgo, y de 10 mm de margen cuando se trate de un CBC de alto riesgo.

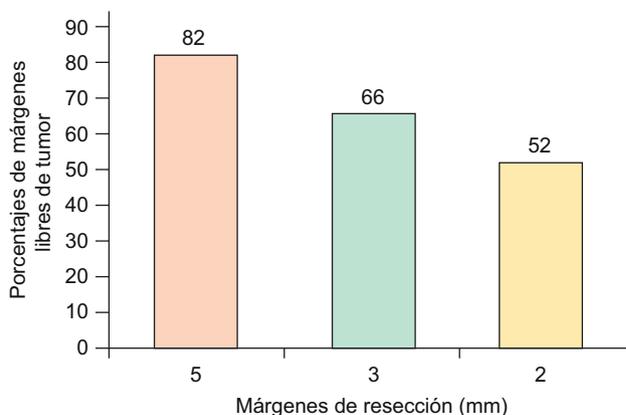
La cirugía es considerada el tratamiento de elección de los CBC por dos motivos principales; permite obtener los mayores porcentajes de curaciones comparados con otros tratamientos y facilita el control histológico de los márgenes del tumor. Sin embargo, la sensibilidad del estudio histológico convencional en la detección de tumor residual en CBC pequeños y bien delimitados que se extirpan con 2 mm de margen lateral es solo del 44%<sup>7</sup>. A pesar de esta baja sensibilidad, el estudio histológico nos va a permitir conocer en muchos casos, la existencia de tumor en los bordes del área reseca. Las tasas de resección incompleta de CBC reportadas en estudios retrospectivos varían en rangos de 6,3–25% y en estudios prospectivos del 2 al 18%<sup>8</sup>. Liu et al señalan una tasa de recurrencia a los 5 años de 17% cuando el borde periférico está afectado y del 33% cuando el margen profundo es positivo<sup>9,10</sup>.

Respecto a los márgenes de resección, se han propuesto diversas medidas con sustentación científica, donde los CBC primarios, de bordes bien definidos, menores de 2 cm, con patrón histopatológico no agresivo (nodular, superficial), presentan márgenes negativos en el 95% de los casos si se resecan con 5 mm de margen de seguridad. Sin embargo, este porcentaje baja a 85% si se resecan con 3 mm de margen y a 70% si se resecan con márgenes de 2 mm<sup>11–13</sup> (fig. 2). Griffiths et al realizan un análisis de 1.539 CBC primarios (sin especificar el subtipo histológico), concluyendo que más del 70% de los CBC localizados en áreas de importancia estética (peri-orbitaria, nariz, mejillas, labios, mentón y cuello) fueron completamente extirpados con márgenes menores de 5 mm<sup>12</sup>.

En el caso que sean CBC de 1 a 2 cm de diámetro, con patrón histológico infiltrativo, se obtienen márgenes negativos en el 82% si se resecan con de 5 mm de margen, 66% con 3 mm de margen y solo 52% si se extirpan con 2 mm de margen<sup>11</sup> (fig. 3). Por tanto algunos autores sugieren que CBC de patrón histológico agresivo (esclerodermiformes, infiltrativo mixto o micronodular), mayores de 2 cm, o recurrentes, requerirían márgenes mínimos de 5–10 mm para obtener márgenes libres de tumor en un 95%<sup>14,15</sup>.



**Figura 2** Porcentaje de márgenes libres de tumor según diferentes márgenes de resección en CBC <2 cm y patrón histológico no agresivo.



**Figura 3** Porcentaje de márgenes libres de tumor según diferentes márgenes de resección en CBC <2 cm y patrón histológico infiltrativo.

**Tabla 2** Tasas de recidiva de CBC tratados mediante cirugía escisional según sea primario o recurrente<sup>16,17</sup>

CBC	Tasas de Recidiva
Primario	1,3–10%
Recurrente	> 17%

Las tasas de recurrencia de la cirugía en la extirpación de CBC se sitúan en rangos de 1,3–10% en CBC primarios y > 17% en CBC recurrentes<sup>16,17</sup> (tabla 2). Al analizar estas tasas de recurrencia deben ser considerados varios aspectos relativos al tumor:

- a) El subtipo histológico Su et al comparan las tasas de resección incompleta según el subtipo histológico, encontrando las mayores tasas para el subtipo infiltrativo (62,8%), superficial (16%) y nodular (7,3%)<sup>8</sup>. Staub et al publican un estudio que incluye 674 CBC primarios tratados con extirpación quirúrgica y seguimiento a 5 años, encontrando una tasa de recidiva de 3,8%, de

los cuales el 33% eran de tipo histológico infiltrativo, 25% nodulares, 25% superficiales y otros tipos histológicos en el 17% de los casos<sup>18</sup>.

- b) Tamaño de la lesión; Silverman et al<sup>19</sup> en el año 1993, tratan 588 CBC con extirpación quirúrgica, sin especificar márgenes de resección, con seguimiento a 5 años, encontrando que los CBC localizados en la cabeza menores de 6 mm presentan una tasa de recurrencia de 3,2%, aquellos de 6–9 mm de diámetro una tasa de 8% y los tumores de 10 mm de diámetro o más, tuvieron tasas de recurrencia de 9%.
- c) Sitio anatómico: la localización es un factor de riesgo bien conocido para la recurrencia desde hace varios años. El concepto de la llamada «área de la máscara de la cara» data del año 1983 en un revisión de Swanson, en donde se obtenían las tasas más altas de recurrencia en zona central del rostro, párpados, cejas, región periorbitaria, nariz, labios, barbilla, mandíbula, áreas pre y retroauricular<sup>20</sup>. En el estudio de Silverman et al, encuentran tasas de recurrencia a 5 años del 6,6% para tumores localizados en la cabeza y del 0,7% para tumores de otras localizaciones, con diferencias estadísticamente significativas<sup>19</sup>. Otro estudio publicado en el 2005, de 1635 CBC primarios, localizados en cabeza, con datos de extirpación quirúrgica completa y 5 años de seguimiento, realizado por cirujanos plásticos, informa una tasa de recurrencia de 1,3%; 2/3 de los cuales estaban localizados en la sien y la frente<sup>17</sup>.
- d) Primarios o recurrentes: Silverman et al, incluyen una amplia serie de pacientes con 5.755 CBC, dos tercios de los cuales eran primarios con 5 años de seguimiento, tratados con diferentes técnicas (cirugía convencional, curetaje y electrocoagulación o radioterapia) y encuentran unas tasas de recidiva de 10,6% para CBC primarios vs. 15,4% para CBC recurrentes<sup>21</sup>. Otro estudio que compara las tasas de recurrencia en CBC tratados con Cirugía convencional, encuentra una tasa media de recurrencia de 4,8% para CBC primarios y 11,6% para CBC recurrentes<sup>19</sup>.

**2. Cirugía de Mohs:** la cirugía de Mohs, descrita por Frederic Mohs en 1941, es una técnica quirúrgica con control histológico de los bordes, utilizada para eliminar tumores cutáneos de alto riesgo. A diferencia de otras técnicas empleadas para el tratamiento del cáncer cutáneo, la cirugía de Mohs nos permite analizar el 100% de los bordes y respetar el máximo tejido sano, presentando los mejores porcentajes de curación. (99% para tumores primarios y 95% en tumores recidivantes)<sup>5</sup>. Las principales indicaciones de la cirugía de Mohs se recogen en la [tabla 3](#).

**Tabla 3** Indicaciones para tratamiento con cirugía de Mohs

Localización: en o alrededor de párpados, orejas, nariz, labios, pliegue nasolabial, frente, cuero cabelludo y zonas de fusión de pliegues embrionario
Subtipos histológicos: esclerosante, infiltrativo, micronodular
Recurrencias
Tamaño: > 2 cm
Afectación perineural
Márgenes mal definidos en zona de riesgo

La mayoría de las series publicadas coinciden en afirmar que los tumores de gran tamaño, con un subtipo histológico agresivo, recidivantes o localizados en áreas de fusión embrionaria precisan más estadíos de cirugía de Mohs, mayor es su extensión subclínica y mayor es la probabilidad de recidiva<sup>22,23</sup>. En base a una revisión sistemática de la literatura se estimó una tasa de recurrencia a los 5 años de aproximadamente 1–3% para los CBC primarios tratados con cirugía de Mohs, situándose entre 5–7% para CBC recurrentes<sup>8</sup>. Un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con 5 años de seguimiento que compara la extirpación quirúrgica con la cirugía de Mohs para el tratamiento de CBC de alto riesgo, encuentra que no hay diferencia estadísticamente significativa para la recurrencia en los casos de CBC primarios, pero si las había cuando se trataban CBC recurrentes, a favor de la cirugía de Mohs<sup>16</sup>. Sin embargo cabe destacar en este estudio, que algunos pacientes incluidos inicialmente en el grupo tratado con extirpación quirúrgica y que no fueron completamente extirpados, eran re-tratados con cirugía de Mohs, pero fueron incluidos en el primer grupo al momento del análisis estadístico.

Algunas limitaciones de esta técnica incluyen: la formación especializada necesaria para su realización, el mayor tiempo quirúrgico necesario y los costes más elevados asociados con este procedimiento, aunque el ahorro de piel y su mínimo porcentaje de recidivas, la hacen coste-efectiva<sup>23,24</sup>.

## Tratamiento no quirúrgico

**1. Criocirugía:** Consiste en la congelación y descongelación de la piel, causando alteraciones biológicas por la reducción de la temperatura, siendo el objetivo la necrosis tisular. Las formas más habituales de aplicación de la criocirugía son en forma de aerosol y de criosonda. Se recomienda en el CBC nodular o ulcerado, palpable, con bordes claramente visibles y menor de 2 cm de diámetro. Es especialmente útil en aquellos tumores que asientan sobre áreas de contornos complicados, sobre el hueso y/o el cartílago y en los pacientes seniles o con enfermedades concomitantes<sup>25</sup>. Tiene como ventajas la seguridad, rapidez, efectividad, bajo coste y resultados cosméticos satisfactorios. La principal desventaja de la criocirugía es no poder evaluar histopatológicamente los márgenes del tumor. Si se lleva a cabo un curetaje cuidadoso seguido por dos ciclos de congelamiento profundo, el riesgo de recurrencia es mínimo<sup>26</sup>. Los porcentajes de curación de CBC de bajo riesgo con esta técnica se sitúan entre 95 y 97%<sup>27</sup>. Un estudio publicado recientemente utilizó tratamiento combinado de 2–5 semanas de aplicación de imiquimod tópico, seguido de criocirugía (spray, 2 ciclos, 10–20 sg) y nuevamente Imiquimod durante 2–12 semanas para el tratamiento de CBC de alto riesgo, con resultados prometedores y eficacia de 95% a los 18 meses de seguimiento<sup>28</sup>.

**2. Curetaje y electrocoagulación:** la técnica consiste en primer lugar en el curetaje seguido por electrocoagulación del lecho quirúrgico, repitiendo el procedimiento cuantas veces se estime necesario. Únicamente se recomienda en CBC de bajo riesgo, como el superficial o el nodular, bien delimitado y menor de un centímetro, confinado a la dermis superior y localizado en zona de bajo riesgo y sin pelos

(debido a que si el tumor se extiende a estructuras foliculares podría no ser eliminado correctamente). Si durante el curso del procedimiento se constata afectación de tejido subcutáneo, se debe realizar posteriormente extirpación quirúrgica<sup>6</sup>. Es una técnica cómoda, barata y permite obtener buenos resultados funcionales y estéticos. Sus inconvenientes son que no puede realizarse estudio histopatológico de los bordes y los propios del cierre por segunda intención. Con una buena indicación y en manos expertas consigue un porcentaje de curaciones de hasta el 97% en CBC primarios de bajo riesgo. Este porcentaje disminuye mucho si el tumor es recurrente o de alto riesgo<sup>5,29</sup>. Un reciente estudio que intenta comparar la técnica de curetaje entre curetas descartables y no descartables en 405 CBC primarios (la mayoría menores de 1 cm de diámetro, superficiales y nodulares, localizados en cabeza y cuello) y seguimiento a 5 años, encuentran tasas de curación de 80%, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de curetas<sup>30</sup>.

**3. Terapia fotodinámica:** la terapia fotodinámica (TFD) es una modalidad de tratamiento relativamente reciente que se basa en la aplicación de una sustancia fotosensibilizante y la iluminación posterior de la lesión con luz visible para producir moléculas de oxígeno activado que destruyan las células diana. El metilaminolevulinato (MAL), ofrece la ventaja de ser un agente más lipofílico que consigue una mayor penetración que el 5- $\alpha$ -aminolevulinico (ALA)<sup>31</sup>. Según las guías clínicas americanas del 2007, la TFD con MAL es una buena opción en el CBC superficial por su efectividad, con 5 años de seguimiento, y su excelente resultado cosmético (evidencia IA). Además es especialmente ventajosa para lesiones extensas, múltiples y localizadas en áreas con algún problema de la cicatrización. El protocolo más comúnmente recomendado es de 2 sesiones en los CBC<sup>32</sup>. Basset-Seguín et al comparan la TFD frente a crioterapia en CBC superficiales, con porcentajes de curación de 78% y 80% respectivamente, con mejores resultados cosméticos en el grupo de TFD<sup>33</sup>. En el caso del CBC nodular la principal dificultad es que tanto el fotosensibilizante como la luz alcancen la profundidad suficiente para tratar el extremo más profundo del tumor. El MAL tópico ha demostrado que es capaz de penetrar en los CBC nodulares de hasta 2 mm. Las guías clínicas americanas del año 2007 por lo tanto la recomiendan como opción terapéutica efectiva y segura en CBC nodular, preferiblemente para lesiones delgadas, con la ventaja de un resultado cosmético bueno (evidencia IA)<sup>32</sup>. Comparándola con la cirugía, la tasa de respuesta completa de CBC nodulares a la TFD con MAL y luz roja fue del 91% a los 3 meses, frente al 98% del grupo tratado con cirugía, con tasas de recurrencia a los 5 años del 14%, frente al 2% tras cirugía. En cuanto al resultado cosmético fue excelente en el 85% de los pacientes tratados con TFD frente al 19% de los tratados con cirugía<sup>34</sup>.

La falta de confirmación histológica es nuevamente una desventaja frente a la cirugía, por tanto es preciso un seguimiento mantenido para descartar la recidiva. Además su uso está contraindicado en los CBC de tipo infiltrativo, los pigmentados y los recidivantes<sup>32</sup>.

**4. Radioterapia:** la radioterapia es una técnica clásica, que se utilizó como primera línea de tratamiento del CBC hace unos años, pero que por varias razones ha ido perdiendo terreno en el manejo de este tumor. En las

últimas guías de la NCCN<sup>6</sup> su uso fue un tema de controversia. Esta técnica está en particular indicada en tumores en zona de alto riesgo, mayores de 15 mm de diámetro y en zona de mediano riesgo, mayores de 20 mm. No está indicado para tumores de bajo riesgo localizados en tronco, extremidades y genitales<sup>6</sup>. Su principal inconveniente es la falta de control de los márgenes. Las revisiones clásicas ofrecen unos porcentajes de curación a los 5 años del 91,3% en los CBC primarios y del 90,2% en los recurrentes<sup>5</sup>. Un estudio que compara escisión quirúrgica de 174 CBC (primarios, localizados en la cara, menores de 4 cm de diámetro, tipos histológicos no agresivos), con radioterapia de 173 CBC de similares características, encuentra que la tasa de recurrencia a los 4 años fue de 0,7% en el grupo tratado con cirugía y 7,5% en el grupo tratado con radioterapia. Los resultados cosméticos a los 4 años fueron significativamente superiores en los pacientes tratados con cirugía<sup>35</sup>. Por tanto, es una opción de tratamiento efectiva para pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico, mayores de 60 años (debido a probables secuelas a largo plazo) en tumores primarios o recurrentes, después de un tratamiento quirúrgico, como terapia adyuvante o cuando se informa de invasión perineural. Está contraindicado en pacientes que posean condiciones genéticas que predispongan a tumores cutáneos (xeroderma pigmentoso, síndrome del nevo basocelular) o enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia)<sup>6</sup>.

**5. Imiquimod:** es un modulador de la respuesta inmune, agonista del toll-like receptor 7 (TLR-7), con actividad antivírica y antitumoral, que actúa induciendo la liberación local de interferón- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y de otras citocinas, además de inducir la apoptosis de células tumorales. El imiquimod tópico está aprobado para el tratamiento de CBC superficiales, utilizando el régimen de 5 veces a la semana, durante 6 semanas. Este régimen representa un balance terapéutico entre la eficacia y tolerabilidad del paciente de las reacciones inflamatorias locales. Los datos a largo plazo sobre las tasas de recurrencia clínica son limitados. Un estudio multicéntrico abierto de 182 pacientes con CBC superficiales, utilizando el régimen de 5 veces a la semana durante 6 semanas, resultó en 89,6% de pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento, los cuales se incluyeron luego en una fase de seguimiento de 5 años siendo evaluados anualmente. La estimación del éxito del tratamiento en general para todos los pacientes utilizando tablas de Kaplan Meier y ajuste de resultados finales con intención de tratar fue del 77,9% (sin datos clínicos de recidiva) y 80,9% teniendo en cuenta la histología, debido a que se biopsiaban las lesiones sospechosas, siendo negativas en 4 casos clínicamente sugerentes de tumor. La mayoría de las recurrencias se produjeron durante el primer año<sup>36</sup>.

En casos de CBC nodulares, un estudio incluyó 102 pacientes tratados con imiquimod tres veces por semana durante 8 a 12 semanas (CBC nodulares menores de 1,5 cm de diámetro). A las 8 semanas se realizaba una biopsia escisional del tumor primario, con un margen de 3 mm (previamente documentado y fotografiado). Solo 90 pacientes completaron el tratamiento. Se obtuvo curación clínica de las lesiones en 78% de los casos, e histológica en 64%. La mejor respuesta se obtuvo en lesiones menores a 1 cm de diámetro<sup>37</sup>.

Recientes estudios plantean la combinación de curetaje seguido de la aplicación tópica de Imiquimod. Tillman et al publican un estudio que incluye 90 pacientes con 101 CBC, de un tamaño promedio de 1 cm, la mayoría localizados en sitios anatómicos de alto riesgo (66%) principalmente en la nariz y subtipo histológico nodular en el 61% de los casos, siendo tratados con curetaje seguido de Imiquimod crema al 5%, 5 veces a la semana durante 6 semanas, con un seguimiento de 36 meses, encontrando una tasa de curación clínica de 96% y un excelente resultado cosmético<sup>38</sup>.

6. *Láser*: consiste en la aplicación de una fuente de luz coherente o no coherente, para la destrucción de tumores. Se emplean varios tipos de láseres para la destrucción de tumores tanto ablativos como selectivos. Estarían indicadas en tumores de bajo riesgo. Presenta la desventaja de no contar con estudio histológico del tumor, aunque los resultados cosméticos son muy buenos. Hay pocos estudios amplios acerca del porcentaje de curación con esta técnica, principalmente realizados con Láser PDL y CO<sub>2</sub>, aunque no cuentan con seguimiento a largo plazo<sup>39</sup>. Moskalik et al publican recientemente el tratamiento de 3.346 CBC primarios localizados en la cara, menores de 2 cm de diámetro, sin especificar tipo histológico, y 188 CBC bien delimitados recurrentes que aparecen después del tratamiento con otros métodos. Se utilizan láser Neodymium pulsado de alta energía y láser Nd: YAG, la mayoría de los casos con una sola sesión de tratamiento. Solo el 75% de los pacientes tuvieron 5 años de seguimiento (variaban de 3 meses a 5 años). Las tasas de recurrencias fueron de 1,8% en los CBC tratados con láser Nd, 2,5% en los CBC tratados con láser Nd: YAG y 3,7% de recidivas en CBC recurrentes tratados con láser Nd, la mayoría durante el primer año posterior al tratamiento, con resultados cosméticos aceptables<sup>40</sup>.

7. *5-Fluoruracilo*: hasta la fecha el quimioterápico tópico más comúnmente estudiado ha sido el 5-fluoruracilo tópico (5-FU). Actúa bloqueando la síntesis del ADN por inhibición de la enzima timidilato sintetasa. Aprobado para el tratamiento del CBC superficial, a la concentración del 5% y aplicado dos veces al día un mínimo de 6 semanas, con una tasa aproximada de curación del 93%<sup>41</sup>. Como desventaja cabe resaltar una reacción inflamatoria local que puede ser intensa. Se han realizado además estudios con aplicación de 5-FU intralesional 0,5 ml, una aplicación semanal durante 6 semanas, con tasas de curación del 80%<sup>42</sup>. Una reciente revisión de la literatura compara el uso de Imiquimod vs. 5-FU tópico para el tratamiento de CBC. Las tasas de curación para el imiquimod en aquellos estudios que cuentan con seguimiento de 2 a 5 años y niveles de evidencia aceptables, incluyen: 69% a 91% en CBC superficial, 53% para el tipo nodular y 56% para el CBC infiltrativo. El uso de 5-FU tópico, 2 veces al día durante 11 semanas, en un estudio que trataba 31 CBC superficiales, presentaba tasas de curación de 90%, aunque no cuenta con seguimiento a largo plazo<sup>42,43</sup>. Por tanto, los autores recomiendan el uso de Imiquimod y 5-FU tópico para el tratamiento del CBC superficial, de pequeño tamaño, localizados en zonas de bajo riesgo o en pacientes que no puedan recibir tratamientos quirúrgicos<sup>43</sup>.

8. *Interferón*: la aplicación de interferón intralesional (INF) inicia la apoptosis de las células del CBC, a través de la vía de interacción receptor-ligando-CD-95 y la estimulación de interleuquina (IL) IL2 e inhibición de IL10. Este tratamiento es utilizado solo en circunstancias específicas,

tales como en pacientes no candidatos a cirugía, debido a una enfermedad debilitante, o cuando la cirugía podría resultar desfigurante, con un régimen de 3 inyecciones a la semana, durante 3 semanas<sup>44</sup>. Se han reportado tasas de respuesta completa de 50–80%, aunque estos resultados podrían no ser duraderos en el tiempo, con los tumores de alto riesgo. Las desventajas de este tratamiento serían los bajos porcentajes de curación, la necesidad de múltiples inyecciones intralesionales y que puede causar síntomas parecidos a la gripe<sup>45</sup>. Un reciente estudio, abierto, prospectivo, evalúa la combinación de INFs alfa y gamma intra y perilesionalmente en CBC agresivos, extensos, recurrentes y resistentes a otros tratamientos (cirugía, radioterapia, quimioterapia) utilizando la pauta de 3 veces a la semana durante 3 semanas y realización de biopsia cutánea a las 13 semanas de finalizar el tratamiento. Se incluyeron 12 CBC, de los cuales 47% presentaron eliminación completa del tumor, en 40% de los casos se obtuvo una reducción del 30% del tumor y 13% permanecieron estables a los 38 meses de seguimiento<sup>46</sup>.

9. *Nuevas terapias: inhibición de la vía Hedgehog* Aunque la vía de señalización de Sonic-Hedgehog (Hh) se descubrió y estudió debido al importante papel que desempeña durante el desarrollo embrionario, más recientemente se ha puesto de manifiesto su implicación en una gran variedad de tumores, como el CBC entre otros. Son moléculas de señalización intercelular que modulan la actividad de factores de transcripción para el desarrollo celular<sup>47</sup>. En el año 2002 ya se publicaba un artículo en el que se demostraba cómo un alcaloide esteroide, la Ciclopatina, al que se atribuía propiedades teratogénicas en embriones, bloqueaba la vía de señalización Hh<sup>48</sup>. Posteriormente mediante optimización química se descubrió una nueva molécula llamada GDC-0449, un inhibidor selectivo de la vía Hh, con mayor potencia y propiedades farmacéuticas más favorables que la ciclopatina. Un estudio abierto, multicéntrico reciente<sup>47</sup> evalúa la efectividad y seguridad del fármaco, en pacientes con cáncer metastático o localmente avanzado de CBC, refractarios a terapias estándar. Fueron incluidos un total de 33 pacientes, de los cuales, 18 tenían enfermedad metastásica y 15 tumores localmente avanzados. La dosis recomendada en la fase II del estudio fue de 150 mg/día administrada por vía oral. El tiempo medio de participación en el estudio fue de 9,8 meses. El 50% de los que pacientes que presentaban tumores metastáticos y el 60% de aquellos con tumores localmente avanzados respondieron al tratamiento. Por tanto, del total de 33 pacientes incluidos en el estudio, el 50% tuvieron respuesta a GDC-0449. En conclusión, este estudio sugiere que esta nueva molécula podría ser útil principalmente en aquellos tumores inoperables y lo más importante es que abre una vía alternativa de tratamiento para el CBC.

10. *Extracto de nuez de anacardo*: recientemente se ha aislado un compuesto, el SA-3C del núcleo de *Anacardium Semecarpus*, el cual puede desarrollar una importante actividad antitumoral como monoterapia o en terapia combinada<sup>49</sup>. En un servicio de cirugía del Hospital General de Filipinas, se realizó un estudio abierto prospectivo en 36 pacientes con CBC en el tercio medio de la cara, los cuales eran de gran tamaño, a los que se aplica extracto de nuez de anacardo cada 1–2 semanas según fuera necesario. Después de una media de 7 aplicaciones de tratamiento, todas las lesiones fueron indetectables al examen físico.

Del total de pacientes, 16 completaron el período de seguimiento de 5 años, sin detectarse recidivas<sup>50</sup>.

### Discusión

A pesar de ser considerado el tumor más frecuente, existen pocos estudios prospectivos aleatorizados con seguimiento a 5 años (el 82% de las recurrencias se producen en los primeros 5 años), que comparen los diferentes tratamientos disponibles para el CBC. Una revisión sistemática de la literatura que intenta evaluar las tasas de recurrencias entre los diversos tratamientos concluye que no son comparables, debido a la falta de uniformidad en los estudios realizados, aunque con los resultados disponibles concluyen que la cirugía de Mohs presenta las tasas más bajas de recurrencia, seguido en orden por los siguientes tratamientos: cirugía convencional, criocirugía y curetaje más electrocoagulación<sup>51</sup>. Rowe et al<sup>52</sup> realizan una revisión de estudios publicados con 5 años de seguimiento de CBC primarios que intenta comparar las tasas de recurrencia de los diferentes tratamiento, encontrando los siguientes resultados: cirugía de Mohs: 1%, criocirugía: 7,5%, curetaje y electrocoagulación:7,7%, radioterapia:8,7%, escisión quirúrgica:10%. El mismo autor realiza una revisión de la literatura para casos de CBC recurrentes y compara las tasas de recurrencia a 5 años de seguimiento; cirugía de Mohs: 5,6%, radioterapia: 9,8%, cirugía escisional: 17,4%, curetaje y electrocoagulación: 40%<sup>53</sup>.

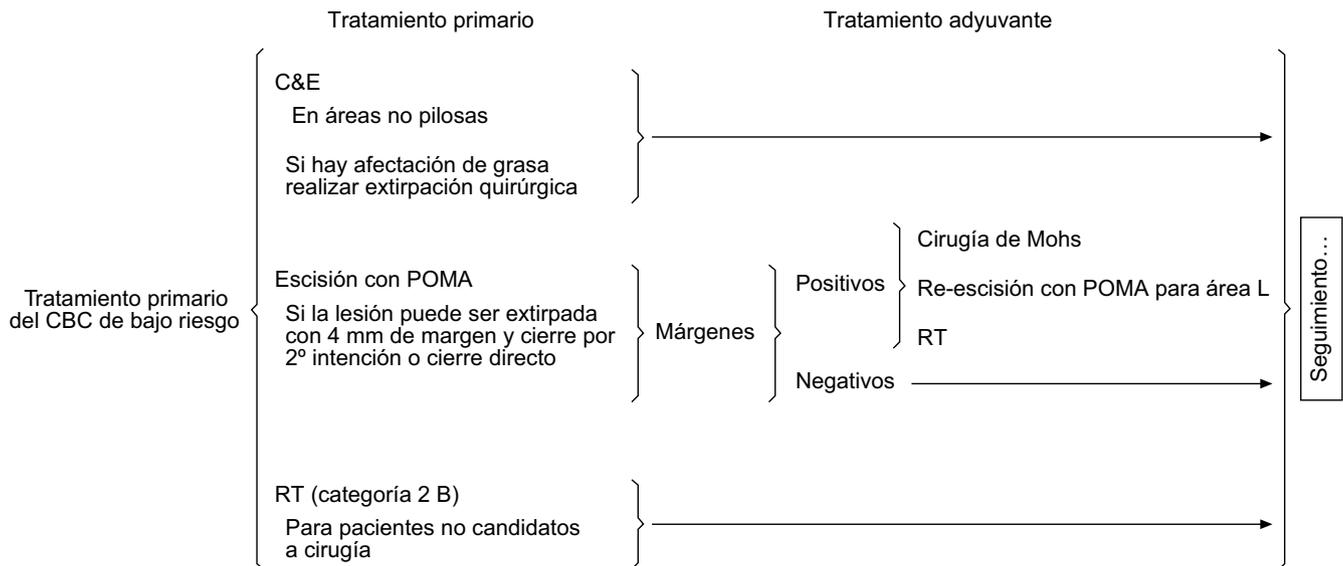
Según la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) del año 2009<sup>6</sup>, los esquemas terapéuticos para tratamiento de CBC de bajo y alto riesgo serían los señalados en las figuras 4 y 5. Asimismo, estas guías sugieren, que los tratamientos tópicos deberían estar reservados a tumores de bajo riesgo. Solo en aquellos pacientes en los cuales la cirugía o la

radiación estuvieran contraindicadas o sean impracticables, estaría justificado el tratamiento de tumores agresivos con otras terapias. Mosterd et al en una reciente revisión de estudios controlados, aleatorizados del tratamiento de CBC concluye que la cirugía convencional es el tratamiento de elección del CBC, siendo la cirugía de Mohs preferible para los CBC recurrentes de la cara y los subtipos histológicos agresivos. La radioterapia es una alternativa terapéutica no-invasiva, eficaz para CBC nodulares y subtipos histológicos agresivos y que seleccionados CBC de bajo riesgo pueden ser tratados con terapias no agresivos tales como TFD o imiquimod<sup>54</sup>.

A pesar de que las guías clínicas de la NCCN nos parecen un punto de partida muy bueno, creemos conveniente hacer dos consideraciones:

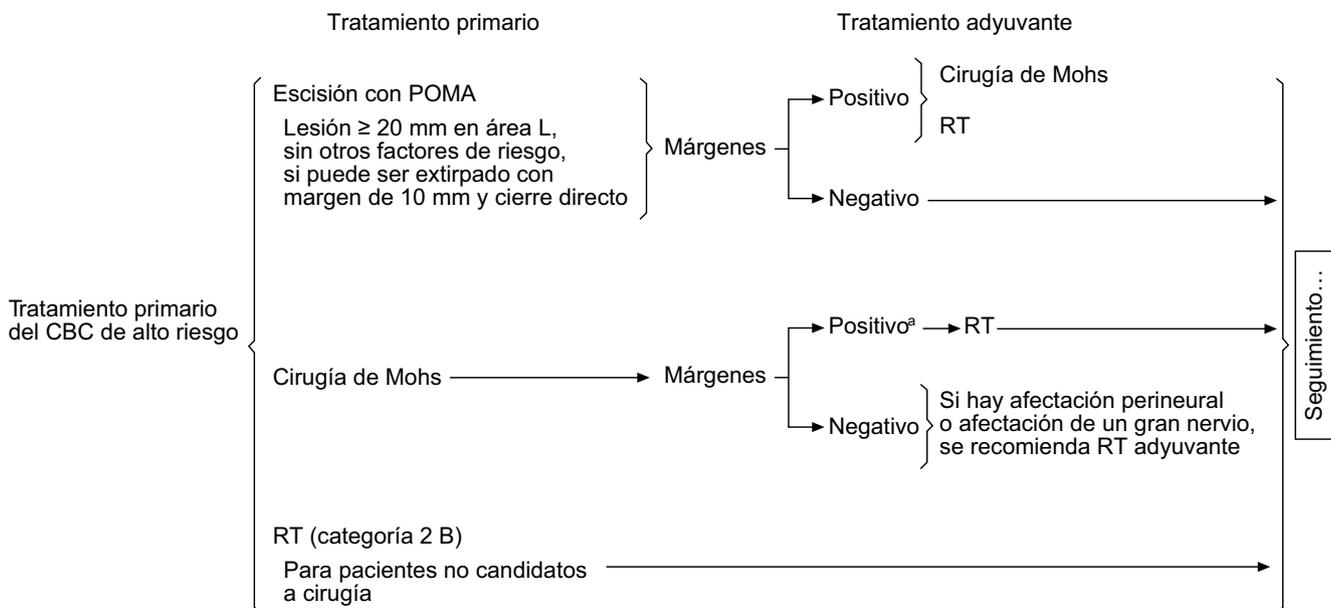
- A) En estas guías no se establecen márgenes para la extirpación quirúrgica de CBC de alto riesgo (excepto para los tumores localizados en la zona L de >20 mm). Nosotros no abogamos por márgenes fijos (5-10 mm) para todos los tumores de alto riesgo, ya que deberían tenerse en cuenta varias consideraciones, siendo clave una evaluación clínico-histológica cuidadosa de cada tipo de tumor.
- B) UN CBC es primario o recidiva no en función de su naturaleza intrínseca, sino debido al fallo de la técnica de tratamiento previo. Por tanto, creemos que el tratamiento de la recidiva debe ir condicionado por la técnica que lo provoca. Un tumor en sí mismo tiene la misma agresividad, si lo tratamos con una u otra técnica, ahora bien, una recidiva tras una cirugía escisional con 5 mm de margen de un CBC suele implicar mayor agresividad que si es recidiva de tratamientos no quirúrgicos.

Nosotros valoramos terapias no quirúrgicas (imiquimod, TFD, curetaje y electrocoagulación, entre otros) en CBC



CBC: carcinoma basocelular  
 C&E: curetaje y electrocoagulación  
 POMA: evaluación post-operatoria de márgenes (Postoperative Margin Assessment)  
 RT: radioterapia  
 Fuente: Modificado de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2009.6.

Figura 4 Tratamiento primario del carcinoma basocelular de bajo riesgo.

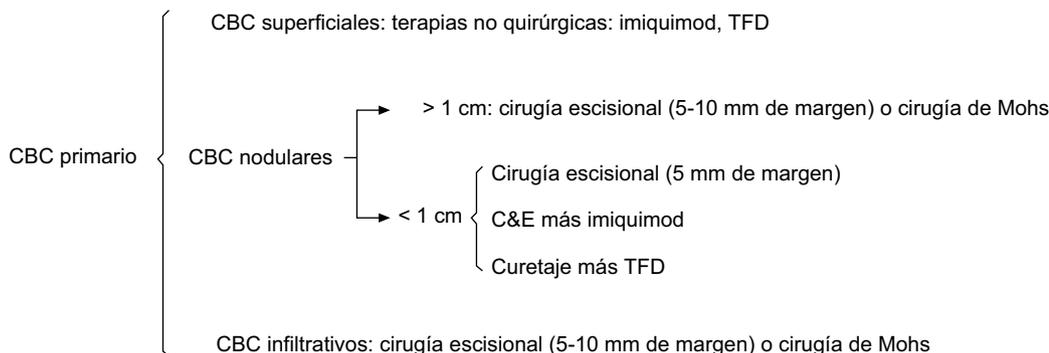


CBC: carcinoma basocelular  
 POMA: evaluación post-operatoria de márgenes (Postoperative Margin Assessment)  
 RT: radioterapia

<sup>a</sup>Márgenes negativos inalcanzables por la cirugía de Mohs o procedimientos quirúrgicos más extensos

Fuente: modificado de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2009

**Figura 5** Tratamiento primario del carcinoma casocelular de alto riesgo.



carcinoma basocelular  
 TDF: terapia fotodinámica  
 C&E: curetaje y electrocoagulación

**Figura 6** Tratamiento del carcinoma basocelular primario.

primarios, superficiales y en algunos casos de CBC nodulares pequeños. En tumores infiltrantes o recidivas, la cirugía convencional o la cirugía de Mohs son nuestra preferencia, reservando la radioterapia para casos en los que la cirugía no estuviera indicada, debido principalmente a las condiciones médicas del paciente (figs. 6 y 7).

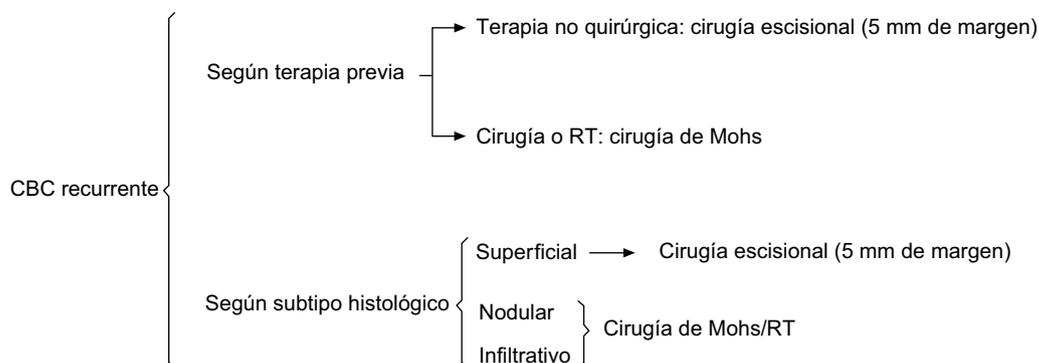
aquel que presenta menores tasas de recurrencia es el primero. Sin embargo, la alternativa no quirúrgica muestra cada vez más relevancia y se está convirtiendo en una importante opción de tratamiento, ya sean en monoterapia o como terapias combinadas, en aquellos pacientes no susceptibles de actuaciones quirúrgicas.

**Conclusiones**

A pesar de existir pocos trabajos que comparen el tratamiento quirúrgico vs. no quirúrgico del CBC, está claro, que

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.



CBC: carcinoma basocelular  
 RT: Radioterapia (reservada para casos en los que la cirugía está contraindicada)

Figura 7 Tratamiento del carcinoma basocelular recurrente.

### Bibliografía

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71–96.
- Técnicas avanzadas de Investigación en Servicios de Salud (TAISS). Aproximación a la incidencia de cáncer de piel en cuatro provincias españolas. Versión 1. 26 de marzo del 2007.
- Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrándiz C; Skin Cancer Study Group of Barcelonès Nord. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol.* 2009;161:1341–6.
- Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD003412.
- Ríos-Buceta L, Picoto A. Cirugía de Mohs. *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94:503–23.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ v.1.2009. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. National Comprehensive Cancer Network, Inc. [consultado 26/11/2008]. Disponible en: <http://www.nccn.org>.
- Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Jih MH. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:469–74.
- Su SY, Giorlando F, Ek EW, Dieu T. Incomplete excision of basal cell carcinoma: a prospective trial. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120:1240–8.
- Liu FF, Maki E, Warde P, Payne D, Fitzpatrick P. A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20:423–8.
- Ríos-Buceta L. Management of basal cell carcinomas with positive margins. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:679–87.
- Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17:574–8.
- Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Basal cell carcinoma histological clearance margins: an analysis of 1539 conventionally excised tumours. Wider still and deeper? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60:41–7.
- Kimyai-Asadi A, Alam M, Goldberg LH, Peterson SR, Silapunt S, Jih MH. Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:464–8.
- Burg G, Hirsch RD, Konz B, Braun-Falco O. Histographic surgery: accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelioma. *J Dermatol Surg.* 1975;1:21–4.
- Goldberg DP. Assessment and surgical treatment of basal cell skin cancer. *Clin Plast Surg.* 1997;24:673–86.
- Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol.* 2008;9:1149–56.
- Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Do basal cell carcinomas recur after complete conventional surgical excision? *Br J Plast Surg.* 2005;58:795–805.
- Staub G, Revol M, May P, Bayol JC, Verola O, Servant JM. Excision skin margin and recurrence rate of skin cancer: a prospective study of 844 cases. *Ann Chir Plast Esthet.* 2008;53:389–98.
- Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18:471–6.
- Swanson NA. Mohs surgery. Technique, indications, applications, and the future. *Arch Dermatol.* 1983;119:761–73.
- Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1: Overview. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17:713–8.
- Alonso T, Sánchez P, González A, Ingelmo J, Ruiz I, Delgado S, et al. Cirugía Micrográfica de Mohs: nuestros primeros cien pacientes. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:275–80.
- Smeets NW, Kuijpers DI, Nelemans P, Ostertag JU, Verhaegh ME, Krekels GA, et al. HA. 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;151:141–7.
- Tierney EP, Hanke CW. Cost effectiveness of Mohs micrographic surgery: review of the literature. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:914–22.
- Dachów-Siwięc E. Cryosurgery in the treatment of skin cancers: Indications and Management. *Clin Dermatol.* 1990;8:80–5.
- Guevara-Gutiérrez E, García-Silva C. Curetaje y Criocirugía en el tratamiento del carcinoma basocelular: resultado del seguimiento a cinco años. *Piel.* 2001;16:439–43.
- Holt PJA. Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery. *Br J Dermatol.* 1988;119:231–40.
- Gaitanis G, Nomikos K, Vava E, Alexopoulos E, Bassukas I. Immunocryosurgery for basal cell carcinoma: results of a pilot, prospective, open-label study of cryosurgery during continued imiquimod application. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1427–31.

29. Spiller WF, Spiller RF. Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11:808–14.
30. Julian C, Bowers PW, Pritchard C. A comparative study of the effects of disposable and Volkmann spoon currettes in the treatment of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2009;161:1407–9.
31. Larkö O. Photodynamic therapy. *Australas J Dermatol.* 2005;46:S1–2. discussion S23–5.
32. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:125–43.
33. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol.* 2008;18:547–53.
34. Rhodes LE, de Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol.* 2004;140:17–23.
35. Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbault A, Duvillard P, Benhamou E, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study *Br J Cancer.* 1997;76:100–6.
36. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Maus J, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol.* 2008;18:677–82.
37. Eigentler TK, Kamin A, Weide BM, Breuninger H, Caroli UM, Möhrle M, et al. A phase III, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:616–21.
38. Tillman DK, Carroll MT. A 36-month clinical experience of the effectiveness of curettage and imiquimod 5% cream in the treatment of basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol.* 2008;7: S7–14.
39. Shah SM, Konnikov N, Duncan LM, Tannous ZS. The effect of 595 nm pulsed dye laser on superficial and nodular basal cell carcinomas. *Lasers Surg Med.* 2009;41:417–22.
40. Moskalik K, Kozlov A, Demin E, Boiko E. The efficacy of facial skin cancer treatment with high-energy pulsed neodymium and Nd:YAG lasers. *Photomed Laser Surg.* 2009;27:345–9.
41. McGillis S, Fein H. Topical treatment strategies for non-melanoma skin cancer precursor lesions. *Semin Cutan Med Surg.* 2004;23:174–83.
42. Orenberg EK, Miller BH, Greenway HT, Koperski JA, Lowe N, Rosen T, et al. The effect of intralesional 5-fluorouracil therapeutic implant (MPI 5003) for treatment of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:723–8.
43. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2009;145:1431–8.
44. Gross K, Kircik L, Kricorian G. 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial Basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction. *Dermatol Surg.* 2007;33:433–9.
45. Neville JA, Welch E, Leffell DJ. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:462–9.
46. Anasagasti-Angulo L, Garcia-Vega Y, Barcelona-Perez S, López-Saura P, Bello-Rivero I. Treatment of advanced, recurrent, resistant to previous treatments basal and squamous cell skin carcinomas with a synergistic formulation of interferons. Open, prospective study. *BMC Cancer.* 2009;9:262.
47. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:1164–72.
48. Chen JK, Taipale J, Cooper MK, Beachy PA. Inhibition of hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to Smoothened. *Genes Dev.* 2002;16:2743–8.
49. Nair PK, Melnick SJ, Wnuk SF, Rapp M, Escalon E, Ramachandran C. Isolation and characterization of an anticancer catechol compound from *Semecarpus anacardium*. *J Ethnopharmacol.* 2009;122:450–6.
50. Talens E, Ocampo O, de la Paz D, Estrada H, Tica P, de la Cruz R. *Anacardium occidentale* (Linn.) Cashew nut extract (De BCC) in the treatment of basal cell carcinoma. 12 th World Congress on Cancers of the Skin. Tel Aviv, 2009.
51. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1999;135:1177–83.
52. Rowe DE, Carroll RJ, Day Jr CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:315–28.
53. Rowe DE, Carroll RJ, Day Jr CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:424–31.
54. Mosterd K, Arits AH, Thissen MR, Kelleners-Smeets NW. Histology-based treatment of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:454–8.