

CAPÍTULO
2.13

Técnicas quirúrgicas de extirpación y control de márgenes. Cirugía de Mohs

Luis Ríos Buceta, Darío de Perosanz Lobo, Sònia Beà Ardébol

INTRODUCCIÓN

Las técnicas quirúrgicas de extirpación tumoral pueden tener diferencias importantes en los porcentajes finales de curación. Ello es debido a que el estudio histopatológico convencional de una pieza tumoral analiza menos de un 2% de toda la pieza. Esto implica que, en ocasiones, un resultado de «bordes libres» pueda resultar, al cabo de unos años, en una recidiva tumoral con las consecuencias que conlleva.

Existen técnicas quirúrgicas que son de gran utilidad en tumores sólidos para el control de los márgenes quirúrgicos. Entre estas técnicas de extirpación tumoral con control de márgenes la más habitual es la conocida como cirugía de Mohs. La cirugía micrográfica de Mohs ocupa actualmente un lugar relevante en el tratamiento del cáncer de piel, tanto en Estados Unidos como en Europa, donde se ha desarrollado enormemente en los últimos años. Es un método extremadamente eficaz que permite el control paso a paso a través de los cortes sucesivos del 100% de los márgenes del tumor, lo que la convierte en la técnica con los más elevados porcentajes de curación de todos los métodos de tratamiento, bien sea para carcinomas basocelulares como para carcinomas espinocelulares (1-3).

Además de la extirpación completa del tumor, este método tiene la extraordinaria ventaja adicional de no precisar márgenes de seguridad a ciegas. Debido a que la mayoría de los cánceres de piel asientan en la cara, esto se convierte en una ventaja fundamental para el resultado estético del paciente, ya que conseguimos el máximo ahorro de tejido sano posible, mejorando así las posibilidades de reconstrucción posquirúrgicas.

Para practicar la cirugía de Mohs es necesario tener conocimientos de la biología tumoral, de histopatología en cortes horizontales y dominar la técnica quirúrgica.

TUMORES CUTÁNEOS. MODALIDADES DE TRATAMIENTO

En una visión global, los tumores cutáneos representan un grupo muy heterogéneo de neoplasias, tanto clínica como histológicamente, y por supuesto en cuanto a su pronóstico.

Ante un enfermo con cáncer de piel 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 el tipo de tumor, el paciente y el médico (4-5):

Los tratamientos de los tumores cutáneos se pueden dividir en (4-9):

- Técnicas quirúrgicas. Las dividiremos en destructivas y excisionales.

- Técnicas quirúrgicas destructivas:

- › Curetaje y electrocoagulación: es cómoda, barata y habitualmente obtiene buenos resultados funcionales y estéticos. Sus inconvenientes son que no se puede realizar estudio histopatológico de los bordes y los propios del cierre por segunda intención.

- › Crioterapia: presenta las mismas ventajas e inconvenientes que el curetaje y la electrocoagulación. La forma de utilización es muy variable: utilizando técnicas abiertas o cerradas, utilizando uno, dos o tres ciclos y utilizando o no agujas termopares. Al igual que ocurre con el curetaje y la

electrocoagulación, los resultados son difícilmente homogeneizables.

› Láser: hay pocos estudios amplios acerca de los porcentajes de curaciones con esta técnica. Sus indicaciones son tumores de bajo riesgo. Presenta las mismas ventajas e inconvenientes que las técnicas antes descritas, si bien parece que el tiempo de cicatrización y el resultado estético puede ser en ocasiones superior.

- Técnicas quirúrgicas excisionales:

› Cirugía excisional: es una técnica quirúrgica muy efectiva, que permite el estudio histopatológico de la pieza extirpada. Sin embargo, el estudio histológico convencional analiza menos del 2% de la pieza. El margen clínico de la extirpación es variable dependiendo de las características del tumor. Un estudio demuestra que en carcinomas basocelulares esclerosantes primarios una resección con 3 mm de margen curaría el 66%, con 5 mm el 82% y con 13-15 mm más del 95% de los casos. En caso de epitelomas menores de 20 mm y bien delimitados, un margen de 4-5 mm lograría una extirpación completa en más del 95% de los casos.

- Técnicas no-quirúrgicas.

- Radioterapia: es una terapia destructiva muy utilizada en el tratamiento sobre todo del carcinoma basocelular. También se utiliza ampliamente como adyuvante de la cirugía en determinados tumores radiosensibles. Su inconveniente principal es la falta de control de los márgenes.

- Otras modalidades no quirúrgicas de tratamiento en carcinomas de bajo riesgo son: imiquimod, interferón, metotrexato o bleomicina intralesional, retinoides sistémicos y terapia fotodinámica.

- Tratamientos sistémicos: reservados en general para carcinomas localmente avanzados o metastásicos, en los que no es posible la curación únicamente con terapias locales sin originar morbilidad severa. Como primera opción en el carcinoma basocelular encontraríamos los inhibidores de Hedgehog (vismodegib y sonidegib), y en el carcinoma espinocelular, la inmunoterapia con anti-PD1 (cemiplimab) (10,11).

CIRUGÍA DE MOHS. ASPECTOS HISTORICOS

La técnica nació en 1932 cuando el cirujano norteamericano Frederic E. Mohs (fallecido el 2 de Julio del 2002) era estudiante de segundo año

de Medicina y trabajaba en el departamento de zoología de la Universidad de Wisconsin bajo la dirección del genetista Michael Guyer. El Dr. Guyer inyectaba platino coloidal en tumores de ratas y verificaba que impedía el crecimiento tumoral. Frederic Mohs decidió inyectar diversos productos químicos y observar sus efectos al microscopio. Fue así como descubrió que la inyección de una solución de cloruro de Zinc al 20% producía una fijación del tejido manteniendo intacta su arquitectura. Esta fijación *in situ* permitía el control histológico de la pieza. Más tarde se dio cuenta de que los cortes verticales no eran una buena solución y optó por realizar cortes horizontales que permitían observar todo el borde profundo al tiempo que elaboraba un mapa en el que registraba el lugar del que provenía cada una de las muestras y así poder reintervenir solo las zonas afectas de tumor. Así, lo esencial del método estaba descubierto: escisión en estadios con cortes horizontales, con elaboración de un mapa y control histológico. En ese momento se le denominó quimiocirugía porque se pensaba que era más importante la fijación con la pasta de cloruro de Zinc que el control microscópico. En el año 1936 inicia el tratamiento de tumores en pacientes con esta técnica. La aplicación de la pasta era muy dolorosa y obligaba a un mínimo de 24 horas de intervalo entre cada estadio. La reconstrucción tras el último estadio debía esperar algunas semanas. En el año 1941 F. Mohs presenta los resultados muy favorables tras el tratamiento de 440 pacientes con el método de fijación con la pasta de cloruro de Zinc. Los porcentajes de curación con esta técnica a 5 años eran del 96,6% en carcinomas basocelulares y del 94,8% en espinocelulares (12). Para el tratamiento de tumores localizados en los párpados, Mohs observó que no podía utilizar la pasta por el riesgo de provocar úlceras corneales. En estos casos utilizaba la técnica en fresco sin el uso de la pasta fijadora. En 1966 Ted Tromovitch comenzó a usar la técnica en fresco que F. Mohs utilizaba para los tumores localizados en los párpados en tumores de otras localizaciones. Publicó sus resultados en 1974 demostrando un porcentaje de curaciones similar al obtenido con la pasta (13,14). A partir de ese momento el uso de la pasta se redujo drásticamente ya que el método en fresco era más cómodo para el enfermo y ofrecía la ventaja de una reconstrucción inmediata del defecto.

INDICACIONES DE LA CIRUGÍA DE MOHS

Si bien la cirugía de Mohs se utilizó en un principio para el tratamiento de carcinomas basocelulares y espinocelulares, el número de indicaciones crece día a día.

Tumores epiteliales

Carcinoma basocelular: los carcinomas basocelulares se pueden dividir, en el aspecto oncológico, en alto y bajo riesgo (tabla 1). Los de bajo riesgo se pueden tratar mediante las técnicas convencionales con buenos porcentajes de curación. Sin embargo, los de alto riesgo deben ser tratados con la técnica que más probabilidades de curación tenga, esta es la cirugía de Mohs (4,5). El porcentaje de curaciones en carcinomas basocelulares primarios a 5 años es mayor al 99%, y en recidivantes, el porcentaje de curaciones a 5 años es del 94,4%.

Las indicaciones de la cirugía de Mohs en carcinomas basocelulares son (7-9):

- Por localización: en o alrededor de párpados, orejas, nariz, labios, pliegue nasolabial, frente, cue-

ro cabelludo y zonas de fusión de pliegues embrionarios.

- Subtipos histológicos: esclerosante, infiltrativo, micronodular.

- Recurrencias.

- Tamaño: mayor de 2 cm.

- Afectación perineural.

- Márgenes mal definidos en zona de riesgo.

Carcinoma espinocelular: los carcinomas espinocelulares se pueden dividir en alto o bajo riesgo dependiendo de los factores que influyen su capacidad metastásica y de recidiva. Estos factores son: la localización, el diámetro mayor de 2 cm, la profundidad de invasión superior a 4 mm, la mala diferenciación histológica, la presencia de invasión perineural, los tumores recidivantes y los que aparecen en pacientes inmunosuprimidos. En los espinocelulares de alto riesgo, la cirugía de Mohs es la técnica que mejores porcentajes de curación consigue (15). Se obtienen unos resultados de un 96,9% de curación para los espinocelulares primarios frente a un 92% con las otras técnicas (tabla 2). En los recidivantes este porcentaje disminuye al 90-93% con la cirugía de Mohs y al 76% con las otras técnicas. La presencia de metástasis microscópicas sin continuidad con el tumor primario en espinocelulares de alto riesgo puede explicar que el porcentaje de curaciones no sea tan elevado como lo es en los basocelulares. Por esta razón, en algunos casos de alto riesgo, se practica un pase adicional de cirugía de Mohs cuando la tumoración ha sido ya extirpada.

Enfermedad de Bowen: el carcinoma espinocelular in situ puede responder bien a terapéuticas poco agresivas. Sin embargo, debido a que la tu-

Tabla I: Factores de riesgo para la recurrencia de tumores cutáneos no-melanoma

	Bajo riesgo	Alto riesgo
Factores clínicos		
Localización y diámetro	B < 20 mm I < 10 mm A < 6 mm	B > 20 mm I > 10 mm A > 6 mm
Bordes	Definidos	No definidos
Evolución	Primario	Recurrente
Sobre alteración previa	No	Si
Crecimiento rápido*	No	Si
Inmunosuprimido	No	Si
Factores histopatológicos		
Subtipo**	Nodular, superficial	Infiltrativo
Diferenciación*	Buena	Pobre
Espesor*	<4 mm	>4 mm
Invasión vascular, perineural	No	Si

B: áreas de bajo riesgo, I: áreas de riesgo intermedio, A: áreas de alto riesgo. *C. Epidermoide **E. Basocelular. Modificado de Martínez JC. Otleff CC. Mavo Clin Proc 2001; 76: 1253-65.

Tabla II: Porcentajes de curación de tumores primarios con distintos tratamientos (2)

Tratamiento	C. Basocelular. Curación a 5 años	C. Espinocelular. Curación a 5 años
Cirugía	89,9	91,9
Curetaje y electrocirugía	92,3	96,3
Radioterapia	91,3	90,0
Crioterapia	92,5	-
Total no-Mohs	91,3	92,1
Mohs	99,0	96,9

moración se puede extender por el folículo hasta el tejido celular subcutáneo y que en ocasiones afecta a zonas donde es importante respetar el tejido sano, en algunos casos es conveniente la realización de cirugía de Mohs.

Melanoma: existe cierta controversia acerca de si el lentigo maligno, el lentigo maligno melanoma y el melanoma deben ser tratados mediante la cirugía de Mohs. Algunos autores opinan que los melanocitos atípicos son difícilmente visibles en preparaciones en fresco teñidas con hematoxilina-eosina. Otros en cambio opinan lo contrario. La técnica más aceptada es la cirugía de Mohs modificada en la que los cortes tangenciales son incluidos en parafina (17,18).

La utilización de técnicas inmunohistoquímicas (MART-1, SOX 10, PRAME) parece mejorar los porcentajes de curación. Utilizando estos marcadores para la identificación de células de melanoma en la cirugía de Mohs en fresco se observa una correlación del 100% al compararlo con los cortes en parafina.

En las revisiones recientes se admite que la cirugía de Mohs obtiene unos resultados similares o mejores que la cirugía convencional para la extirpación de melanomas, siempre que sea realizada por cirujanos expertos. Se considera de especial utilidad en localizaciones en las que es importante el ahorro de tejido sano.

Tumores anexiales

Carcinoma sebáceo: tumor de localización ocular o extraocular. Se caracteriza por tener diseminación pagetoide y elevada afinidad por los nervios, al igual que los otros tumores anexiales. Si bien no existen grandes series que permitan comparar los tratamientos, está aceptado que la cirugía de Mohs es el tratamiento de elección de este tipo de tumor, con un porcentaje de curaciones del 88%. Debido a su carácter multicéntrico, es recomendable realizar un nuevo pase de cirugía de Mohs en parafina una vez eliminado todo el tumor (18).

Otros tumores anexiales:

- Carcinoma anexial microquístico.
- Carcinoma adenoide quístico.
- Enfermedad de Paget extramamaria.
- Carcinoma mucinoso ecrino.
- Porocarcinoma.

Tumores dérmicos

Dermatofibrosarcoma protuberans: el Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP) es un sarcoma con baja tendencia a las metástasis y alta propensión a las recidivas locales.

El tratamiento clásico consiste en la extirpación con márgenes amplios entre 2 y 5 cm. Revisando la literatura de las series que realizan extirpaciones amplias, el porcentaje de recidivas con esta técnica en más de 500 enfermos es de aproximadamente el 20% variando entre el 0-60% (19).

Con la cirugía de Mohs el porcentaje de recidivas en el tratamiento del DFSP es inferior al 2%, siendo en la actualidad la técnica de elección para el tratamiento de este tipo de patología. En este tipo de tumor se puede realizar cirugía de Mohs en fresco o Slow-Mohs (técnica de fijación en parafina con reconstrucción diferida)(20).

Otros tumores dérmicos:

- Fibroxantoma atípico.
- Leiomiosarcoma.
- Sarcoma pleomorfo.
- Angiosarcoma.
- Carcinoma de Merkel.
- Adenocarcinoma apocrino.
- Tumor de células granulosas.
- Espiroadenocarcinoma.
- Adenomatosis erosiva del pezón.
- Fibromatosis digital infantil.

TÉCNICA DE LA CIRUGÍA MICROGRÁFICA DE MOHS

La técnica de la cirugía de Mohs consiste en realizar de forma sistemática y ordenada una secuencia que en conjunto se denomina "pase" o "estadio". Al final de cada pase podremos saber si el tumor ha sido completamente extirpado o si por el contrario hay persistencia tumoral, en cuyo caso será necesario realizar un nuevo pase y así sucesivamente hasta completar la extirpación del tumor. La secuencia es la siguiente (21):

1. Curetaje de la lesión y escisión tangencial de los bordes en forma de plato con poco espesor y que este sea homogéneo.
2. Mapeado de la pieza quirúrgica:
 - A. Para ello se debe dibujar la pieza extirpada a tamaño real sobre una figura que represente

la zona en la que se localiza el tumor. Se utilizan fotocopias de diseños anatómicos en las que debe constar la identificación del enfermo, la fecha y el número del estadio o pase. Sobre el dibujo de la pieza tumoral se pintan las secciones que posteriormente se van a cortar.

B. La muestra, tras realizar marcas orientadoras en el quirófano, es dividida en secciones.

C. Cada sección es marcada con colorante negro y verde en los bordes no cutáneos. Cada sección se coloca en la placa de Petri o sobre un papel de filtro humedecido en el que consta un número de localización que coincide con el número del mapa de la figura.

D. En el mapa se le asigna al colorante negro (tinta china) un punteado y al colorante verde un trazo continuo.

E. En cada pase se realiza un nuevo mapa.

3. Corte de la pieza. El criostato se prepara a una temperatura entre -25 y -30° C con cortes de 6 micras de espesor. Cada una de las secciones es invertida de forma que el fondo de la pieza quede en la parte de arriba. El tejido es colocado sobre OCT y presionado ligeramente con el extractor de calor para obtener una superficie lisa y uniforme. Al cortar cada una de las secciones se debe intentar que los primeros cortes sean útiles, ya que si se profundiza mucho se obtienen falsos positivos.

4. Tinción de las secciones con hematoxilina-eosina y/o azul de toluidina y estudio al microscopio.

5. Extirpación en un nuevo pase de la lesión residual hasta encontrar un plano libre de tumor tanto lateralmente como en profundidad.

Cualquier error en el método puede provocar un fallo de la técnica. Para la validación de la pieza, debe ser observado el 100% de los bordes. En caso de que esto no ocurra se debe profundizar hasta lograr la visión de esa zona oscura, obviando el resto de la pieza que ya ha sido valorada (22).

El porcentaje de complicaciones quirúrgicas en la cirugía de Mohs en diferentes series rondan el 1-2%, siendo en su mayoría problemas de hemostasia (23).

Los inconvenientes de la técnica se pueden resumir en el coste de tiempo, la necesidad de personal entrenado (en cirugía y patología), las necesidades de material y de espacio físico.

Las limitaciones de la técnica son:

- Tumores no valorables en examen en fresco.

- Tumores con un patrón de crecimiento discontinuo.

- Tumores con invasión ósea o en otras cavidades.

PECULIARIDADES DE LA TECNICA DE CIRUGIA DE MOHS EN LA REGION PERIOCLAR

En los tumores localizados en la piel del párpado la técnica es la misma que la previamente explicada (fig. 1). Sin embargo, los tumores localizados en el borde libre pueden ser abordados de dos formas:

- Primer pase en forma de barco o raja de melón: se utiliza en tumores localizados principalmente en el borde libre con poca afectación de la piel. Consiste en delimitar el margen clínico con un bisturí y hacer un primer pase uniendo dichos bordes con un corte con tijera, permitiendo que todo el borde profundo se pueda aplanar y así observar en el mismo cristal la piel, el músculo y la conjuntiva (fig. 2).

- Primer pase en forma de triángulo: cuando el tumor es de mayor tamaño o afecta en mayor grado a la superficie cutánea, se realiza una extirpación en cuña con 2 mm de margen de la lesión clínica. Sobre ese triángulo posteriormente en el laboratorio se recortan los márgenes externo e interno, que son analizados en fresco (fig. 3 y 4).

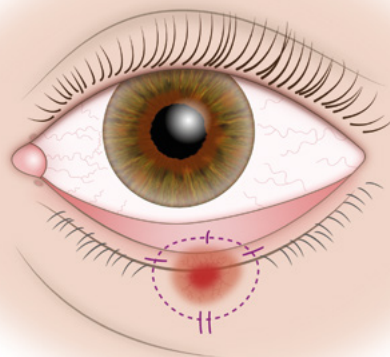


Fig. 1: Diseño de la cirugía de Mohs en la región periorbitaria. Debe realizarse un mapeo de la pieza a analizar, con dos rayas verticales en uno de los vértices (habitualmente el correspondiente a las 12 h, aunque esto puede variar) y una única raya en los otros 3.

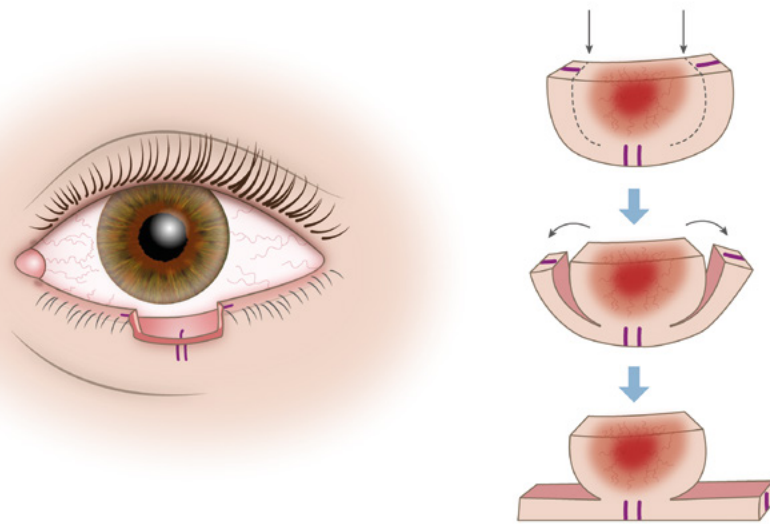


Fig. 2: Técnica del barco o raja de melón. Tras extirpar la pieza, el borde profundo debe aplanarse para poder visualizarse al microscopio.

CIERRE DEL DEFECTO QUIRUGICO

Tras la extirpación del tumor, se debe plantear el cierre del defecto quirúrgico. Las posibilidades son cuatro: cierre por segunda intención, cierre directo, injertos y colgajos. El desarrollo de este tema será tratado en otros capítulos.

Un estudio de 994 epitelomas basocelulares recidivantes demuestra que el tipo de cierre quirúrgico influye significativamente en el tiempo que transcurre hasta la recidiva (24). El 100% de las recidivas que ocurrieron sobre un injerto laminar de piel ocurrieron en los dos años siguientes a la cirugía inicial. En los casos en los que se realizó cierre directo esto ocurrió en un 87%, mientras que, si el cierre

fue realizado con un colgajo, solo el 26% de las recidivas aparecieron en los dos primeros años. Así, los basocelulares recurrentes que fueron resueltos con colgajos son más difíciles de tratar. Los autores recomiendan tratar los tumores agresivos mediante injertos laminares y después de dos años de evolución se puede realizar una cirugía reconstructiva.

VARIANTES DE LA TÉCNICA

Desde sus orígenes, la técnica de la cirugía de Mohs ha sufrido modificaciones. El cambio de usar la pasta fijadora a la técnica en fresco supuso una revolución. Desde entonces han aparecido modificacio-

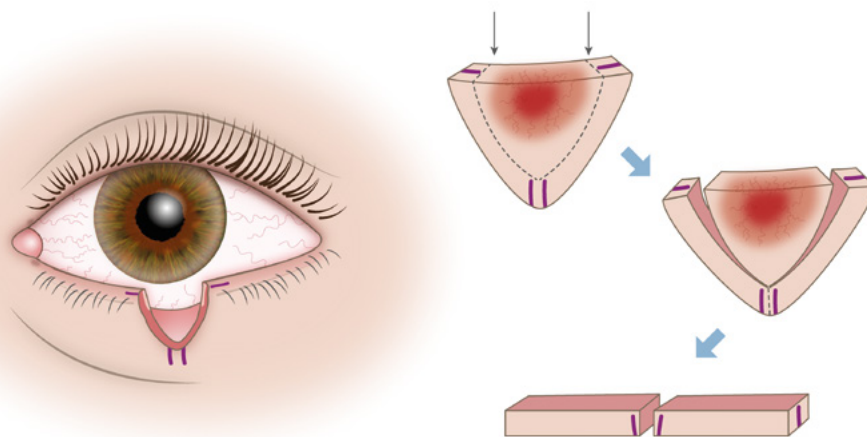


Fig. 3: Técnica del triángulo. En este caso se realiza una extirpación en cuña sobre la que se recortan los márgenes externo e interno, que serán los que se analicen en fresco.



Fig. 4: A y B. Cirugía de Mohs realizada sobre un carcinoma sebáceo de párpado superior. C. Se realiza un primer pase «en triángulo» con la extirpación de una cuña de párpado que incluya el tumor clínicamente visible y dos milímetros de margen lateral. D. Posteriormente en el laboratorio se recortan los márgenes externo e interno para su análisis en fresco.

nes que han sido más o menos criticadas e incluso algunos autores consideran que muchas de estas variantes no deben ser denominadas cirugía de Mohs.

Mohs fijado en parafina. Slow-Mohs

La técnica del corte, el mapeo y el fraccionamiento es similar al Mohs en fresco. Sin embargo, la pieza es fijada en formol y procesada en parafina. La lectura de las laminillas histológicas y la reintervención son diferidas en el tiempo. La principal ventaja de la técnica es que la calidad de los cortes en parafina es superior a la de los cortes en fresco. Su desventaja es que es realizada en varios días con todos sus inconvenientes. El coste de realizar las secciones histológicas para una cirugía de Mohs en fresco es cuatro veces superior a realizar las secciones en parafina (25).

En ocasiones, esta técnica se utiliza combinada con el Mohs en fresco. Se realiza la extirpación de

la tumoración en fresco y una vez libre de tumor se realiza un nuevo pase que se fija en formol.

Técnica de Breuninger

Esta técnica fue descrita por Helmut Breuninger en 1984, quien la utilizó inicialmente para el tratamiento de basocelulares y posteriormente en espinocelulares, dermatofibrosarcoma protuberans, enfermedad de Bowen, lentigo maligno y otros tumores cutáneos. La técnica consiste en la extirpación en bloque de la tumoración con 2-5 mm de margen clínico y con un ángulo de 90° respecto a la superficie y consiguiendo un fondo uniforme. La pieza es fijada en formol. Posteriormente, se realiza un afeitado muy fino del fondo y un corte en todo el borde periférico de la pieza extirpada. Tanto el fondo como la periferia son estudiados al microscopio y en caso de persistencia tumoral se reinterviene. En un estudio con un seguimiento de 6 años



Fig. 5: Cirugía de Mohs realizada sobre un carcinoma basocelular en párpado inferior. Se realizaron sucesivos pases hasta conseguir los márgenes libres de infiltración tumoral, afectando finalmente a canto externo y parte de párpado superior.

el porcentaje de recidivas en carcinomas basocelulares primarios fue del 0,5% y para recidivantes fue del 5,6%. En carcinomas espinocelulares primarios del 4,8%, mientras que en los recidivantes fue del 37%. En el dermatofibrosarcoma protuberans el porcentaje de recidivas fue del 0% con 41 casos tratados. En lentigos malignos fue del 0,8% y lentigo maligno melanoma del 1,1% (25).

PITE

Abreviatura de *Peripheral In-continuity Tissue Examination*, fue descrita por el cirujano plástico americano Hagerty. Consiste en el estudio periférico de los márgenes y el fondo de la pieza tumoral de forma similar a la técnica de Breuninger, pero en lugar de fijarlos en parafina se realiza en fresco.

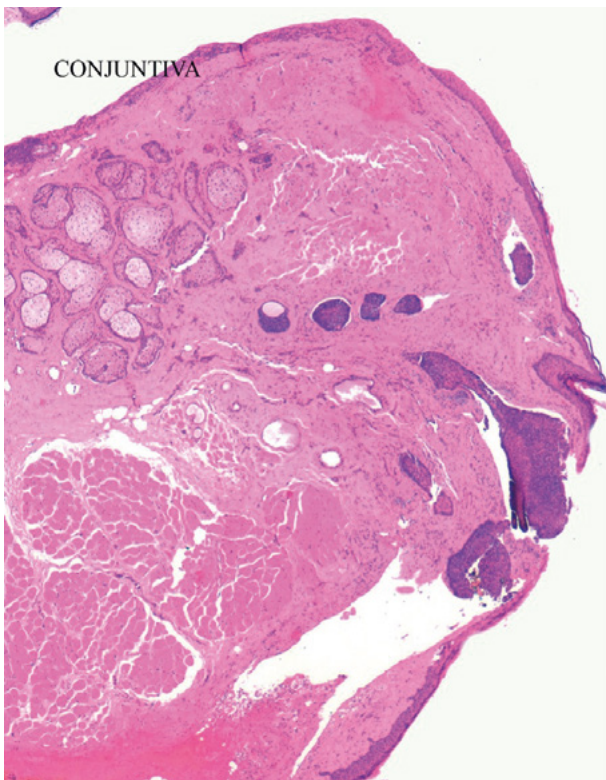


Fig. 6: Análisis histopatológico de uno de los pases de cirugía de Mohs del caso anterior (H/E, x40). Se observan nidos de carcinoma basocelular en el margen cutáneo correspondiente a las 3h.

Una variante de esta técnica es la utilizada por Anderson para el tratamiento de lentigo maligno. Este autor utiliza un bisturí de doble hoja separada 2-4 mm con el cual extirpa la periferia de la lesión sin tocar el tumor. Tras procesar toda la periferia en parafina y reintervenir en las zonas residuales, procede a extirpar la masa tumoral y reconstruir el defecto (25).

INNOVACIONES

Inmunohistoquímica

La utilización de las técnicas inmunohistoquímicas en cirugía de Mohs no es novedosa. Con la perspectiva del paso del tiempo, estas técnicas laboriosas han demostrado que tienen una utilidad menos amplia de la que en un principio se creía. Su utilidad se limita a casos seleccionados en los que puedan existir células tumorales en el seno de una gran inflamación, casos en los que exista infiltración perineural, casos de diseminación pagetoide de carcinomas y melanomas y para ayudar a identi-

ficar márgenes dudosos en el dermatofibrosarcoma protuberans (26).

Los anticuerpos más utilizados son:

- Carcinoma basocelular: Ber-EP4, citoqueratinas.
- Carcinoma espinocelular: citoqueratinas.
- Paget extramamario: CEA, citoqueratina 7.
- DFSP: CD 34.
- Melanoma: S-100, HMB-45, MART-1, SOX 10, PRAME.

Microscopía confocal ex vivo

La microscopía confocal es una herramienta diagnóstica de cáncer cutáneo que ha venido desarrollándose en las últimas décadas. Su principal ventaja radica en que es capaz de ofrecer una resolución cercana a la histología siendo un método no invasivo, si bien se ve limitada por su capacidad de penetrancia (dermis papilar). Existen dos modalidades de microscopía confocal: de reflectancia (MCR) y de fluorescencia (MCF). La MCR se utiliza *in vivo* sobre el propio paciente, siendo sobre todo útil en el diagnóstico de lesiones cutáneas sospechosas (especialmente el carcinoma basocelular y el lentigo maligno) o en la delimitación preoperatoria de los márgenes quirúrgicos. La MCF se utiliza *ex vivo* sobre tumores recién extirpados, siendo la modalidad más utilizada para el control de márgenes en la cirugía de Mohs (27). Para realizar una MCF sobre un pase de cirugía de Mohs, este debe extraerse de la manera convencional, y posteriormente debe teñirse con un fluoróforo (usualmente, naranja acridina). Posteriormente, la pieza de estudio se sitúa bien orientada sobre una placa de Petri con los bordes y el fondo contactando con la superficie que va a ser posicionada sobre la lente del microscopio (28-30). Los autores utilizan un microscopio confocal ex vivo de fluorescencia (Vivascope 2500, Mavig) que permite ajustar manualmente la profundidad de imagen para buscar la epidermis. Las imágenes obtenidas por MCF tienen una excelente correlación con la histopatología convencional en congelación, siempre que el análisis se lleve a cabo por una persona entrenada en microscopía confocal. Un estudio realizado sobre 80 carcinomas basocelulares demostró una sensibilidad y una especificidad del 88 y del 99% respectivamente, además de ver reducido en dos tercios el tiempo de análisis con

respecto al procesamiento convencional en congelación (31). No obstante, la MCF se trata de una técnica que requiere un entrenamiento especializado y una técnica cuidadosa. En la experiencia de los autores, uno de los errores más comunes es la dificultad para posicionar adecuadamente la pieza quirúrgica con todos los bordes contactando con el cristal de la placa de Petri, lo que puede producir que no se visualice el 100% de la epidermis, pudiendo desembocar en falsos negativos.

Neoadyuvancia

El tratamiento de primera elección para el cáncer de piel es la cirugía. No obstante, determinadas situaciones (condicionadas por el tamaño tumoral o porque éste se localice en áreas anatómicas sensibles) hacen que la cirugía no sea posible, o que la comorbilidad asociada sea inaceptable. En esos casos cobra especial importancia el papel de la neoadyuvancia, con la idea de administrar un fármaco (tópico, intralesional o sistémico) para reducir el tamaño tumoral y convertir el tumor en operable. En la actualidad no existen fármacos aprobados con esta indicación, pero con la aparición de los tratamientos diana y la inmunoterapia han ido surgiendo en la literatura series de casos de tumores tratados con diferentes fármacos previos a la extirpación, así como ensayos clínicos en marcha (32).

La terapia intralesional (administración intratumoral de metotrexato, 5-fluorouracilo, bleomicina e interferón) se ha utilizado durante años para tratamiento o reducción tumoral de queratoacantomas, carcinomas espinocelulares y basocelulares, pero no hay ensayos clínicos que avalen estos tratamientos, y la evidencia en su uso se basa en series de casos, con resultados dispares entre ellos (33,34).

Con respecto al carcinoma basocelular, se han utilizado los inhibidores de Hedgehog (vismodegib y sonidegib), existiendo distintas series de casos intervenidos tras instaurar tratamiento neoadyuvante con estos fármacos, varios de ellos localizados en la zona periocular. Pese a que los resultados son prometedores, es necesario un seguimiento a largo plazo para valorar la tasa de recurrencias (35-39).

Para el carcinoma espinocelular se han publicado casos con cetuximab solo o en combinación con quimioterapia clásica, y tras los buenos resultados obtenidos con anti-PD1 para el tratamiento de espinocelular localmente avanzado o metastásico hay varios ensayos clínicos en marcha (32).

Respecto al carcinoma sebáceo, tumor frecuentemente localizado en párpados, se ha publicado la reducción del tamaño tumoral con pembrolizumab neoadyuvante (40).

Por último, imatinib puede usarse para la reducción del tamaño de dermatofibrosarcoma protuberans (41), y nivolumab como neoadyuvante previo a la extirpación del carcinoma de Merkel (42).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- La técnica de la cirugía de Mohs es la que mayores porcentajes de curación consigue a pesar de que los enfermos que son tratados bajo esta modalidad suelen ser los de peor pronóstico.
- Se indica principalmente en pacientes de alto riesgo o en los que por su localización sea importante el ahorro de tejido sano.
- La localización periocular es un área en la que el ahorro de tejido sano tiene una gran importancia y por ello es importante los tumores de esa zona con técnicas que permitan el control de los márgenes y evitar, en lo posible, la aparición de recidivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, Wagner RF Jr. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39(1): 79-97.
2. Mansouri B, Bicknell LM, Hill D, Walker GD, Fiala K, Housewright C. Mohs Micrographic Surgery for the Management of Cutaneous Malignancies. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2017; 25(3): 291-301.
3. Bittner GC, Cerci FB, Kubo EM, Tolkachjov SN. Mohs micrographic surgery: a review of indications, technique, outcomes, and considerations. *An Bras Dermatol.* 2021; 96(3): 263-277.
4. Work Group; Invited Reviewers, Kim JYS, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78(3): 540-559.
5. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* 2019; 118: 10-34
6. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma.

- ma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315-328.
7. Bath FJ, Bong J, Perkins W, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: 2003.
 8. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 424-431.
 9. Grob JJ, Gaudy-Marqueste C, Guminski A, et al. Position statement on classification of basal cell carcinomas. Part 2: EADO proposal for new operational staging system adapted to basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35(11): 2149-2153.
 10. Xie P, Lefrançois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 1089-100
 11. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379(4): 341-351.
 12. Mohs F. Escisión total del cáncer por control microscópico mediante cirugía micrográfica de Mohs. Origen y desarrollo. Monografías en dermatología.III-4. 1990.
 13. Hanke WC. History of Mohs micrographic surgery. *J Drugs Dermatol* 2002; 2: 169-174.
 14. Mohs FE. Chemosurgery. A microscopically controlled method of skin cancer excision. *Arch Surg* 1941; 42: 279-295.
 15. Belkin D, Carucci JA. Mohs surgery for squamous cell carcinoma. *Dermatol Clin*. 2011; 29(2): 161-vii.
 16. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(1): 208-250.
 17. Ellison PM, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs micrographic surgery for melanoma: A prospective multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81(3): 767-774.
 18. Snow S, Larson P, Lucarelli M, Lemke B, Madjar D. Sebaceous carcinoma of the eyelids by mohs micrographic surgery: report of nine cases with review of the literature. *Dermatol Surg* 2002; 28: 623-631.
 19. Ah-Weng I, Marsden J, Sanders D, Waters R. Dermatofibrosarcoma protuberans treated by micrographic surgery. *Br J Cancer* 2002; 87: 1386-1389.
 20. Ratner D, Thomas CO, Johnson TM, Sondak VK, Hamilton TA, Nelson BR. Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. Results of a multiinstitutional series with an analysis of the extent of microscopic spread. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 600-613.
 21. Picoto AM, Picoto A. Technical procedures for Mohs fresh tissue surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12: 134-138.
 22. Rapini RP. Pitfalls of Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 681-686.
 23. Cook J, Perone J. A prospective evaluation of the incidence of complications associated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol* 2003; 139: 143-152.
 24. Robinson J, Dilling G. The advantages of delayed nasal full-thickness skin grafting after Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2002; 28: 845-851.
 25. Arnon O, Rapini RP, Mamelak AJ, Goldberg LH. Mohs micrographic surgery: current techniques. *Isr Med Assoc J*. 2010; 12(7): 431-435.
 26. Sroa N, Campbell S, Ravitskiy L. Immunohistochemistry in mohs micrographic surgery: a review of the literature. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009; 2(7): 37-42.
 27. Chung VQ, Dwyer PJ, Nehal KS, et al. Use of ex vivo confocal scanning laser microscopy during Mohs surgery for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg*. 2004; 30: 1470-8.
 28. Patel YG, Nehal KS, Aranda I, et al. Confocal reflectance mosaicing of basal cell carcinomas in Mohs surgical skin excisions. *J Biomed Opt*. 2007; 12(3): 034027.
 29. Longo C, Zalaudek I, Argenziano G, et al. New directions in dermatopathology: in vivo confocal microscopy in clinical practice. *Dermatol Clin*. 2012; 30(4): 799-814.
 30. Longo C, Ragazzi M, Rajadhyaksha M, et al. In Vivo and Ex Vivo Confocal Microscopy for Dermatologic and Mohs Surgeons. *Dermatol Clin*. 2016; 34(4): 497-504.
 31. Bennassar A, Carrera C, Puig S, et al. Fast evaluation of 69 basal cell carcinomas with ex vivo fluorescence confocal microscopy: criteria description, histopathological correlation, and interobserver agreement. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(7): 839-47.
 32. Zelin E, Zalaudek I, Agozzino, et al. Neoadjuvant Therapy for Non-melanoma Skin Cancer: Updated Therapeutic Approaches for Basal, Squamous, and Merkel Cell Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2021 Mar 16; 22(4): 35
 33. JS. Kirby, CJ. Miller. Intralesional chemotherapy for non-melanoma skin cancer: A practical review. *J Am Acad Dermatol* 2010 Oct; 63(4): 689-702
 34. Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Nieto-Benito LM, et al. Effectiveness of neoadjuvant intralesional methotrexate in cutaneous squamous cell carcinoma: A prospective cohorts study. *Dermatol Ther*. 2022; 35(2): e15233.
 35. Bertrand N, Guerreschi P, Basset-Seguín N, et al. Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study): Neoadjuvant vismodegib in locally advanced basal cell carcinoma. *EClinical-Medicine*. 2021 Apr 26; 35: 100844.
 36. Soon SL, Ibrahim SF, Arron ST. A randomized phase II study evaluating vismodegib as neoadjuvant treatment of basal cell carcinoma preceding Mohs micrographic surgery: results and lessons learned. *Br J Dermatol* 2019 Jul;181(1):208-209
 37. Curragh DS, Huilgol SC, Selva D. Neoadjuvant vismodegib in the management of locally advanced periocular basal cell carcinoma. *Eye (Lond)*. 2021 Oct; 35(10): 2740-2745
 38. González AR, Etchichury D, Gil ME, Del Aguila R. Neoadjuvant Vismodegib and Mohs Micrographic Surgery for locally advanced periocular basal cell carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019 Jan/Feb; 35(1): 56-61
 39. Sagiv O, Nagarajan P, Ferrarotto et al. Ocular preservation with neoadjuvant vismodegib in patients with locally advanced periocular basal cell carcinoma. *Br J Ophthalmol*. 2019 Jun; 103(6): 775-780
 40. Woods AD, Grushchak S, Williams KM, et al. Combination treatment of bilateral periocular sebaceous carcinomas with microsatellite instability with neoadjuvant pembrolizumab and Mohs surgery. *Australas J Dermatol*. 2022 Sep 8.
 41. Ugurel S, Mentzel T, Utikal J, et al. Neoadjuvant imatinib in advanced primary or locally recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: a multicenter phase II DeCOG trial with long-term follow-up. *Clin Cancer Res*. 2014 Jan 15; 20(2): 499-510
 42. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 2476-87.