



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIO DE POSGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

“CONCORDANCIA HISTOPATOLÓGICA DE LA BIOPSIA DIAGNÓSTICA Y LA
CITORREDUCCIÓN QUIRÚRGICA (DEBULKING) EN UN GRUPO PACIENTES CON
CARCINOMA BASOCELULAR O CARCINOMA ESPINOCELULAR TRATADOS CON
CIRUGÍA MICROGRÁFICA DE MOHS EN EL HOSPITAL CALDERÓN GUARDIA
DURANTE EL PERIODO DE FEBRERO 2019 Y FEBRERO 2022.”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado de Dermatología para optar al grado y título de Especialista en Dermatología

Dr. Sebastián Freer Araya

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

DEDICATORIA

A mi familia por los valores que han inculcado y por el apoyo

A mi futura esposa Ariela por haber estado a mi lado en cada paso de este camino académico. Tus palabras de aliento, tu amor incondicional y tu paciencia infinita han sido mi impulso para alcanzar este logro. Gracias por creer en mí y por ser mi motivación constante.

A mami y a papi quienes me han dado todo su amor, sacrificio y apoyo incondicional a lo largo de mi vida. Su dedicación y confianza en mi han sido fundamentales para mi desarrollo académico y personal. Gracias por enseñarme el valor del esfuerzo, la perseverancia y la humildad.

A mi hermana Kari por escucharme y por el apoyo constante e incondicional.

A Tía Sammy por creer en mí y por ser un ejemplo a seguir.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jhairo López Castro por aceptar ser el tutor de este presente trabajo. Siempre estaré agradecido por haber confiado en mí y motivarme a seguir adelante. Un pilar en mi formación.

Al Dr. Daniel Argüello Ruiz por ser un mentor, por creer en mí, por todos los consejos que me ha dado y por impulsarme a ser mejor profesional. Una gran parte de este trabajo es gracias a usted.

Al Dr. Giovanni Sandí Salazar por ayudarme a creer en mí mismo, por motivarme a seguir adelante aún en los momentos difíciles. Por ser un mentor y un pilar en mi formación. Gracias por impulsarme a ser un mejor médico y a enseñarme a abordar el paciente dermatológico.

A la Dra. Koon y a la Dra. Gamboa por tenerme paciencia, por estar siempre dispuestas a enseñar y por los valores que me han inculcado como persona y profesional.

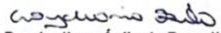
Al Dr. García, por la gran persona que es, por ser un ejemplo a seguir

A todos los demás profesores, gracias por todas sus enseñanzas a lo largo de todo este camino. Estaré eternamente agradecido con ustedes.

A mis compañeros de residencia por ayudarme a no dejar las cosas perdidas, por tenerme paciencia y por ser un apoyo constante.

HOJA DE APROBACIÓN

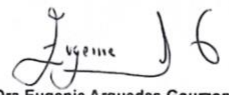
"Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Dermatología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Dermatología."



Dra. Lydiana Ávila de Benedictis

Directora del Posgrado en Especialidades Médicas

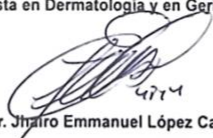
Neumóloga Pediatra



Dra. Eugenie Arguedas Gourzong

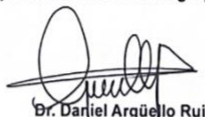
Coordinadora Nacional del Posgrado de Dermatología

Médico Especialista en Dermatología y en Geriátría y Gerontología



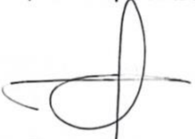
Dr. Jhairo Emmanuel López Castro

Tutor, médico especialista en Dermatología y Anatomía Patológica



Dr. Daniel Argüello Ruiz

Lector, médico especialista en Dermatología



Dr. Juan Sebastián Freer Araya

Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria.....	2
Agradecimientos.....	3
Hoja de Aprobación.....	4
Tabla de contenidos.....	5
Resumen.....	6
Summary.....	8
Lista de tablas.....	9
Lista de gráficos.....	10
Abreviaturas.....	12
Autorización para digitalización.....	13
Justificación.....	14
Hipótesis.....	15
Objetivos.....	16
Marco teórico.....	17
Metodología.....	70
Resultados.....	78
Discusión.....	92
Conclusiones.....	95
Referencias.....	96

RESUMEN

Antecedentes: Previo a la realización de una cirugía micrográfica de Mohs (CMM), se debe confirmar el diagnóstico del tumor mediante una biopsia insicional. El subtipo histopatológico del tumor es fundamental para la elección correcta del tratamiento ya que es un determinante clave a la hora de la clasificación de riesgo de los carcinomas cutáneos. Esta biopsia representa solo un porcentaje del tumor, siendo la principal preocupación el subdiagnóstico de un subtipo agresivo.

Objetivo: Comparar y analizar los hallazgos histopatológicos entre la biopsia diagnóstica previa a la cirugía y la pieza del “debulking” en un grupo de pacientes con carcinoma basocelular o carcinoma espinocelular tratados con CMM y operados bajo la misma técnica en el servicio de dermatología del Hospital Calderón Guardia entre el periodo de Febrero 2019 y Febrero 2022

Metodología: Estudio transversal de 124 pacientes con carcinoma basocelular (CBC) o carcinoma espinocelular (CEC) tratados con CMM y operados bajo la misma técnica quirúrgica en el periodo de febrero 2019 y febrero 2022 que analiza la concordancia de la biopsia prequirúrgica y la del *debulking* de la CMM.

Resultados: De un total de 222 casos, se analizaron 116 casos con CBC y 8 casos con CEC. CBC: La concordancia entre la biopsia diagnóstica con la del *debulking* fue de un 48.3% (56/116), $\kappa = 0.26$ (IC95% 0.14-0.38), para una discordancia del 51,7%. Se identificó una concordancia del CBC según el patrón de agresividad del 66.3% mientras que el 33.7% fueron discordantes. $\kappa = 0.34$ (IC95%:0.13-0.50. El 7.8 % de las biopsias diagnósticas no lograron identificar el subtipo agresivo. El CEC tuvo una

concordancia entre las dos biopsias del 50% y una discordancia del 50%. El *debulking* fue menos agresivo en el 75% casos (6/8). No se logra establecer coeficiente κ debido a los pocos casos documentados.

Conclusión: Se observó una discrepancia considerable entre la biopsia diagnóstica y la biopsia del *debulking* de la CMM, incluyendo un porcentaje no despreciable de tumores que se volvieron más agresivos. Estos resultados sugieren que las modalidades de tratamiento sin control de márgenes pueden no proporcionar un tratamiento adecuado para un número apreciable de CQ

SUMMARY

Background: Prior to performing Mohs micrographic surgery (MSC), the diagnosis of the tumor should be confirmed by an insitional biopsy. The histopathological subtype of the tumor is fundamental for the correct choice of treatment as it is a key determinant in the risk classification of cutaneous carcinomas. This biopsy represents only a percentage of the tumor, being the main concern the underdiagnosis of an aggressive subtype.

Objective: To compare and analyze the histopathological findings between the diagnostic biopsy prior to surgery and the debulking specimen in a group of patients with basal cell carcinoma or squamous cell carcinoma treated with MSC and operated by the same dermatologist in the dermatology service of the Calderón Guardia Hospital between February 2019 and February 2022.

Methodology. A cross-sectional study of 124 patients with basal cell carcinoma (BCC) or squamous cell carcinoma (SCC) treated with MSC and operated under the same surgical technique in the period February 2019 and February 2022 analyzing the concordance of pre-surgical biopsy and MSC debulking.

Results: Of a total of 222 cases, 116 cases with BCC and 8 cases with SCC were analyzed. BCC: Concordance between diagnostic biopsy and debulking was 48.3%

(56/116), $\kappa = 0.26$ (95%CI 0.14-0.38), for a discordance of 51.7%. A CBC concordance according to aggressiveness pattern was identified as 66.3% while 33.7% were discordant. $\kappa = 0.34$ (IC95%:0.13-0.50. 7.8% of the diagnostic biopsies failed to identify the aggressive subtype. CEC had a concordance between the two biopsies of 50% and a discordance of 50%. Debulking was less aggressive in 75% of cases (6/8). The coefficient κ couldn't be established due to the few cases documented.

Conclusion: A considerable discrepancy was observed between diagnostic biopsy and debulking biopsy of MSC, including a non-negligible percentage of tumors that became more aggressive. These results suggest that treatment modalities without margin control may not provide adequate treatment for an appreciable number of CQ

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Hallazgos clínicos e histopatológicos de los subtipos de carcinoma basocelular.....	48
Tabla 2. Estratificación para determinar las opciones de tratamiento del CBC local en función de los factores de riesgo de recurrencia.....	50
Tabla 3. Estratificación para determinar las opciones de tratamiento y seguimiento del CEC local en función de los factores de riesgo de recidiva local, metástasis o muerte por enfermedad.....	54
Tabla 4. Indicaciones para la cirugía micrográfica de Mohs en el carcinoma queratinocítico (carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular)	60
Tabla 5. Tasas de curación de diferentes modalidades de tratamiento para el carcinoma queratinocítico (carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular)	61
Tabla 6. Operacionalización de variables.....	72
Tabla 7. Distribución del CQ según la edad, género y tipo de tumor.....	78
Tabla 8. Distribución de las lesiones con CBC y CEC sometidos a CMM según localización en un grupo de pacientes operados por el mismo dermatólogo y bajo la misma técnica quirúrgica en el HCG, 2019-2022.....	79

Tabla 9. Distribución de las lesiones con CBC o CEC sometidos a CMM operados por el mismo dermatólogo y bajo la misma técnica quirúrgica según el tipo biopsia en el HCG ,2019-

2022.....80

Tabla 10: Resumen de resultados.....84

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Subtipos HP de CBC según la biopsia diagnostica y la del <i>debulking</i>	82
Gráfico 2. Subtipos HP de CEC según la biopsia diagnostica y la del <i>debulking</i>	83
Gráfico 3. Concordancia HP de la biopsia diagnostica y la del <i>debulking</i> en 116 CBC sometidos a CMM en el HCG, 2019-2022.....	85
Gráfico 4. Concordancia en el patrón de agresividad de la biopsia diagnostica y la del <i>debulking</i> en 116 CBC sometidos a CMM, HCG, 2019-2022.....	87
Gráfico 5: Concordancia HP de la de biopsia diagnostica y la del <i>debulking</i> en 8 pacientes con CEC sometidos a cirugía micrográfica de Mohs, HCG, 2019-2022.....	88
Gráfico 6. Concordancia en el patrón de agresividad en la biopsia prequirúrgica y la del <i>debulking</i> en 8 pacientes con carcinoma espinocelular sometidos a CMM, HCG ,2019-2022.....	89

ABREVIATURAS

AAD: Academia Americana de Dermatología
ADN: Ácido desoxirribonucleico
AVAD: años de vida ajustados por discapacidad
CBC: carcinoma basocelular
CDKN2A: inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A
CEC: carcinoma espinocelular
CPNM: carcinomas de piel no melanoma
CMM: cirugía micrográfica de Mohs
CUA: criterios de uso apropiado
Debulking: término en ingles de la citorreducción quirúrgica
EE. UU: Estados Unidos
F: género femenino
HP: histopatología
HCG: Hospital Calderón Guardia
HH: Hedgehog.
IC: intervalo de confianza
ILV: invasión linfovascular
IPN: invasión perineural
κ: kappa
M: género masculino
NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*
Radiación ultravioleta (RUV)
Punch: término en ingles del sacabocado
SHH: Sonic. Vía homóloga de la vía de señalización Hedgehog
SMO: Smoothened. Proteína del tipo receptor acoplado a proteínas G, codificado por el gen SMO de la ruta de señalización de Hedgehog.
UVA: radiación ultravioleta tipo A
UVB: radiación ultravioleta tipo B
UVC: radiación ultravioleta tipo C



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Sebastián Freer Araya, con cédula de identidad 1-15300461, en mi condición de autor del TFG titulado Concordancia histopatológica de la Biopsia digestiva y la del "Dobul King" en un grupo de pacientes con carcinoma metastásico o carcinoma primario tratado con cirugía micrográfica de Mohs a el HCG durante el periodo febrero 2019-2022

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

JUSTIFICACIÓN

El subtipo histológico es fundamental para la elección correcta del tratamiento ya que es un determinante clave a la hora de la clasificación de riesgo de los carcinomas cutáneos¹⁻². Por definición, una biopsia representa sólo una parte de la lesión completa y puede no informar plenamente al médico sobre la naturaleza histológica completa del tumor, siendo la principal preocupación la falla en la detección de un subtipo agresivo dado a que presentan una mayor propensión a la afectación neural, la recurrencia local tras la escisión y la metástasis. Un estudio retrospectivo de 513 de carcinomas queratinocíticos (CQ) realizado por Izikson y cols encontraron que un 21.1% de las biopsias de la CMM mostraron subtipos más agresivos en comparación a la biopsia previa diagnóstica³. Es por esto que nace el interés de evaluar la existencia del subdiagnóstico de subtipos agresivos de CBC o CEC en un grupo de casos remitidos a CMM en el Hospital Calderón Guardia, comparando la coherencia entre la biopsia diagnóstica y la pieza de la citorreducción quirúrgica (*debulking*) de la cirugía micrográfica de Mohs (CMM). Se pretende proporcionar información que potencialmente pueda repercutir en el adecuado tratamiento del CQ.

HIPÓTESIS

Existe una discordancia no despreciable entre las biopsias diagnosticas de los subtipos histopatológicos de carcinoma basocelular o carcinoma espinocelular en comparación a la del “debulking” de la cirugía micrográfica de Mohs.

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar y comparar los subtipos histopatológicos entre la biopsia diagnóstica previa a la cirugía y la pieza del *debulking* en un grupo de pacientes con CBC o CEC tratados con CMM y operados bajo la misma técnica en el servicio de dermatología del Hospital Calderón Guardia durante el periodo de febrero 2019 y febrero 2022

Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de la población incluida en esta investigación.
- Determinar la distribución de casos reportados con CBC o CEC según los subtipos histopatológicos de las biopsias diagnósticas prequirúrgicas y las del *debulking*.
- Determinar la concordancia en subtipos histopatológicos del tumor en casos reportados de CBC o CEC entre la biopsia diagnóstica prequirúrgica y la del *debulking*.
- Determinar la proporción de reportes discordantes en el subtipo histopatológico de casos de CBC o CEC entre la biopsia diagnóstica prequirúrgica y la del *debulking*.

- Determinar la proporción de casos discordantes de la biopsia preoperatoria que mostró un subtipo histopatológico más agresivo y menos agresivo en la pieza del *debulking*.

MARCO TEÓRICO

1. Definición del carcinoma queratinocítico

El carcinoma queratinocítico (CQ) incluye el CBC y el CEC. Con frecuencia se utiliza el término “cáncer de piel no melanoma” (CPNM) para referirse al carcinoma de origen queratinocítico, aunque no se debe olvidar que este, incluye otras neoplasias malignas cutáneas como el linfoma cutáneo, el carcinoma de Merkel, la enfermedad de Paget, los angiosarcomas, el histiocoma maligno entre muchas otras. El problema de este término es que define las neoplasias más frecuentes a través de lo que no son y, por lo tanto, impiden su estudio y devalúan su significado.⁴

2. Incidencia y prevalencia del carcinoma de piel no melanoma

El cáncer de piel es una de las neoplasias malignas más frecuente en los Estados Unidos y en muchos otros países en todo el mundo y por lo tanto se ha convertido en un problema salud pública a nivel mundial. La incidencia y prevalencia del melanoma maligno, el CBC, el CEC y otras neoplasias cutáneas malignas como el linfoma cutáneo, han aumentado durante las últimas décadas.^{4,5} El CBC y el CEC representan los tumores malignos de piel más frecuentes, sin embargo, se desconoce la incidencia exacta de cada uno debido que la mayoría de registros estatales de cáncer no los incluyen en sus registros.⁶ Esto probablemente se deba que el tratamiento se lleva a cabo fácilmente en

la consulta externa o en consultorios privados dado a su pronóstico, en general excelente y de la posibilidad de realizar un tratamiento ambulatorio sin estudio histológico. Suele aceptarse que en Estados Unidos (EE. UU) se diagnostican aproximadamente 5.4 millones de CPNM cada año. Tradicionalmente se ha indicado que alrededor del 75% corresponden a carcinomas basocelulares y el 20% a carcinomas espinocelulares.^{1,2,7,8}, sin embargo, un estudio reciente citó una proporción de 1:1 entre el CEC y el CEC en la población de pago por servicio de Medicare en los EE.UU.¹

La incidencia y prevalencia del CBC y CEC ha tenido un incremento progresivo en el tiempo. Un estudio acerca de la evaluación de la carga de la enfermedad a nivel global para el CPMN de 1990 a 2019, determinó que el número de casos atribuidos al CPNM a nivel mundial incrementó de 1,951,299 casos (95% UI: 1,692 794, 2,237 075) en 1990 a 6,353 687 (95% UI 5,805,441, 6,952,145) en el 2019.⁵ Este fenómeno puede deberse a varios factores. En primer lugar, nuestra sociedad presenta una tendencia de envejecimiento poblacional y las personas de edad avanzada son un grupo de alto riesgo. Además, la exposición a la radiación ultravioleta (RUV) en el trabajo y el ocio tiene un impacto significativo. En personas jóvenes, el bronceado al aire libre y cámaras solares asocian un riesgo significativamente mayor en el CBC y el CEC a futuro, sin embargo, las investigaciones actuales se centran en solo algunos tipos de cáncer tradicionales, por lo que la evaluación completa de la carga global de CPNM es difícil. Los estudios epidemiológicos reportan que la carga de enfermedad de CPNM es significativamente mayor en hombres que en mujeres. Según la Sociedad Americana del Cáncer, el CPNM es dos veces más común en hombres que en mujeres. No obstante, algunos estudios indican que, en los últimos años, esta diferencia entre géneros se está

haciendo cada vez menor y que el número de pacientes jóvenes con CPNM viene en aumento.^{4,5,12,13,14} Christenson y cols detectaron un aumento desproporcionado de CBC en mujeres menores a 40 años.¹²

Se cuentan con poca información epidemiológica del cáncer de piel en Costa Rica. Jaramillo A y De la Cruz M, realizaron uno de los primeros estudios acerca de la incidencia del cáncer de piel en Costa Rica.⁹ En ese estudio se tomaron del Registro Nacional de Tumores, todos los casos nuevos de cáncer de piel en Costa Rica aparecidos en 1979 y 1980. Se concluyó que el cáncer de piel representó en ese año el 11.5% de todos los cánceres en el país, siendo segundo en frecuencia y el CBC como tumor cutáneo más común. En años más recientes, en un estudio realizado por Brenes B. sobre la carga de enfermedad y mortalidad del cáncer de piel no melanoma (CPNM) en Costa Rica entre los años 2000 y 2019 ¹⁰, determinó que Costa Rica fué el país con la tasa de incidencia y prevalencia por CPNM más alta de Centroamérica, siendo más frecuente en hombres que en mujeres y con un predominio en la población mayor a 70 años. En ese mismo estudio, también se concluyó que Costa Rica registra la tasa de mortalidad (0.76. muertos por cada 100 000 mil habitantes) más alta dicha región, sin embargo, este dato se puede deber a un sub – diagnóstico en el resto de países Centroamericanos, ya que Costa Rica cuenta con uno de los mejores sistemas de salud de la región.¹¹

3. Impacto económico y social del carcinoma de piel no melanoma.

Es difícil determinar el coste de cada uno de los tipos de neoplasias malignas cutáneas.

Se ha estimado que EE. UU, gasta un estimado entre 2 a 4.8 billones de dólares americanos en tratamiento del CPNM. En Australia, el CPNM es el cáncer que genera más gastos según estadísticas del 2010.^{5,7,17} La cuantificación de la morbilidad que se relaciona con estas neoplasias es todavía más difícil. Se han investigado los factores, como la demora del paciente y del sistema sanitario, que se asocia con la morbilidad de los CQ, utilizando el tamaño del defecto que se produce con la CMM. Se ha documentado que la demora desde la primera exploración del médico hasta que se realiza la CMM, hace que sea mayor el defecto quirúrgico. De hecho, en los pacientes en donde existe un retraso de más de 1 año desde la primera consulta hasta la CMM, parece que las lesiones duplican su tamaño.¹⁶ Ferlay muestra que las tasas de mortalidad estimadas para todos los tipos de CPNM eran más elevadas que las correspondientes a melanoma, mesotelioma, cáncer orofaríngeo y cáncer de tiroides.¹⁷ La mortalidad del CBC es mucho menor que la del CEC. Se ha sugerido que la probabilidad de que el CEC sea mortal es 12 veces mayor de que lo sea el CBC.⁴ Los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), es una unidad para la estimación de la global de la enfermedad que expresa la pérdida de salud que para una población representa la mortalidad prematura y discapacidad asociada a la enfermedad. Para el 2019 se estimó una CPNM tuvo una tasa de AVAD global de 14.67/100,000 (95% CI UI: 13.45,15,67), el cual tuvo un incremento significativo en comparación al año 1990 que fue de 14.44/100,000 (95% UI: 13.31, 15.42)⁵.

La publicidad en torno al cáncer de piel ha aumentado en los últimos años, lo que es posible que contribuya a que acuda más personas a sus médicos preocupados por las lesiones cutáneas. Esto podría producir un aumento en los diagnósticos del cáncer de piel, y un

incremento irreal de su incidencia. Los futuros cambios en los sistemas sanitarios podrían influir de forma imprevisible sobre las carencias de registros de cáncer de piel en los registros actuales. Probablemente las tasas de cáncer de piel a futuro, muestren el impacto de algunas tendencias actuales en la sociedad. En primer lugar, podría ser que se haya alcanzado un máximo de exposición a las fuentes naturales de radiación ultravioleta en las poblaciones de piel clara a nivel global, aunque esto no está claro. Podría haber una menor tendencia entre algunos sectores de la población joven, incluida la población pediátrica, que prefieran pasar tiempo con los videojuegos en lugar de jugar al aire libre. Por último, las campañas dirigidas a la prevención del cáncer de piel se han relacionado con un mejor pronóstico y quizá, con una reducción en la incidencia.¹⁸

4. Factores etiológicos en el cáncer de piel queratinocítico: ambientales y biológicos.

La formación de tumores es un proceso de varias etapas que deriva de una serie de alteraciones genéticas adquiridas y, en algunos casos hereditarias. Los factores etiológicos son múltiples y se encuentran relacionados entre sí, participando tanto factores endógenos (p. ej., los genes) como exógenos (p. ej., la radiación ultravioleta). La interacción de estos factores es compleja y por lo general actúan de forma sinérgica en la carcinogénesis. Estos factores pueden llegar a afectar la función y la replicación del ADN, la membrana celular, la función inmunitaria, la actividad enzimática y en general, el funcionamiento normal celular. El mecanismo exacto por el cual estos factores etiológicos inducen cambios en el funcionamiento celular constituye una de las áreas de investigación más intensas.²⁰

Los estudios sobre la bioquímica del desarrollo del CEC han sido extensos en ratones durante décadas. Los investigadores han utilizado modelos clásicos de ratón para estudiar el cáncer de piel y su mecanismo, y así descubrir un modelo de carcinogénesis en varias etapas que ha demostrado ser útil para comprender muchos casos de cáncer, independientemente del origen del tejido. Los modelos clásicos constan de cuatro etapas: iniciación/inducción, estimulación, progresión premaligna y progresión maligna. En su raíz (iniciación/estimulación), el cáncer de piel comienza cuando un agente externo causa un daño genético que desencadena mutaciones que alteran el control sobre la maquinaria de proliferación y diferenciación celular. La estimulación implica la expansión de una población inicial o clónica que parece tener efectos epigenéticos; la progresión y la conversión dependen de células con una alta inestabilidad genética, como anomalías en sus cromosomas o la expresión en superficie de sustancias con potencial oncogénico.²¹

4.1. Radiación no ionizante

En el desarrollo de CBC Y CEC, se han implicados factores exógenos (ambientales) y con notable diferencia, el más importante de estos, es la RUV procedente del sol, por lo que no es de sorprender que la incidencia sea más elevada entre los caucásicos de piel clara que viven cerca del ecuador o en las regiones tropicales. Otro de los factores de riesgo más importante es el tener el pelo rubio o pelirrojo.

La RUV, junto con la radiación visible y la infrarroja entran dentro del espectro electromagnético de radiaciones no ionizantes, es decir, son incapaces de ionizar moléculas. El efecto de este tipo de radiación en las células humanas se debe a

complejas interacciones celulares. Cuando las moléculas de nuestro cuerpo absorben la radiación, se excitan y un esfuerzo por disipar la energía y volver a su estado basal, pueden hacer que la energía cause cambios químicos que produzcan alteraciones biológicas. Las RUV-B (UVB) (290-320 nm), RUV-A (UVA) (320 – 400 nm) y la RUV-C (UVC) (200-400 nm) pueden inducir lesiones en el DNA, así como muchos otros efectos en otras estructuras y funciones celulares ocasionando potencialmente carcinogénesis. El blanco principal del daño atribuido a estas radiaciones son las bases de pirimidina vecinas de la hebra del DNA formando dímeros: ya sea el dímero de ciclo butano pirimidina (CBD: *cyclo butane dimer*) y el fotoproducto de pirimidina 6-4. La formación de estos dímeros y fotoproductos 6-4 son los acontecimientos principales en la iniciación de la mayoría de cánceres de piel y representa el comienzo de la etapa de la iniciación de la carcinogénesis. La mayoría de estudios muestran que la parte más importante del espectro solar, responsable del desarrollo del CBC Y CEC, es la UVB. La UVA también es carcinogénica, aunque no es tan eficaz.^{20,22}

Las radiaciones UVA y UVB desempeñan un papel integral en la carcinogénesis a través de su efecto sobre el gen supresor de tumores p53, el más propenso a sufrir mutaciones. P53 desempeña un papel integral en el desarrollo del CEC. Se ha notificado que este gen está alterado en más del 50% de los casos de cáncer de mama, pulmón y colon, así como en más del 90% de los CEC y en la mayoría de los CBC. También existen mutaciones de este gen en la mayoría de los casos de queratosis actínicas, así como mutaciones en el gen *Patched* (PTCH) en los CBC.^{20,21}

Alrededor del 90% de los CEC y el 50% o más de los CBC contienen mutaciones similares a las producidas por la radiación ultravioleta en el gen supresor de tumores p53, como las mutaciones inducidas por la radiación UVB. La función de P53 en la piel se reconoció por primera vez cuando los científicos observaron que, cuando se reduce su activación en la piel de las ratas, las células maduras por el sol (producción de células apoptóticas inducida por la exposición a los rayos UV) se reducen significativamente. El P53 promueve la apoptosis para ayudar a eliminar las células precancerosas. Una célula con P53 mutante podría producir queratosis actínica, lo que sugiere que la luz solar sirve tanto de iniciador como de promotor de la carcinogénesis. De esta manera, la radiación UV induce una selección clonal que favorece a las células precancerosas y cancerosas.²³

4.2. Radiación ionizante

La radiación ionizante adopta dos formas, la electromagnética (rayos X y gamma) y la de partículas (electrones, protones, elementos alfa particulares y neutrones). La radiación ionizante puede producir directa o indirectamente la ionización de moléculas diana como el ADN a través de interacciones con moléculas de agua que producen especies reactivas de oxígeno. Las radiaciones con partículas débilmente cargadas son generalmente producidas por especies reactivas de oxígeno, y su impacto es mínimamente diseminado; su daño al ADN y a otros objetos producido por estas radiaciones se debe por tanto a un mecanismo indirecto a través de reactantes de oxígeno; mientras que las radiaciones fuertemente cargadas suelen ejercer su efecto directamente y crean un daño físico real para sus objetivos.

Parece que el cáncer de piel causado por las radiaciones ionizantes está relacionado y es proporcional total de la radiación. Las estimaciones varían en cuanto a la dosis necesaria de radioterapia; en términos generales, se cree que son necesarias dosis fraccionadas individuales de 12-15 Gy para provocar el desarrollo de tumores.²⁰

La radiación ionizante aumenta con más frecuencia el CBC, mientras que su papel en la inducción del CEC es discutible. Los investigadores han estudiado estos efectos en ratones.²⁴ Un estudio observó que el tratamiento con radioterapia estaba relacionado con la aparición de CBC, pero no de CEC²⁵; mientras que otro equipo de investigación documentó un aumento del riesgo asociado tanto al CEC como al CBC asociado al uso de radioterapia, en particular entre las personas propensas a las manchas solares debido a la exposición al sol.²⁶

4.3. Virus

Los virus del papiloma humano (VPH) forman un extenso grupo de más de 150 genotipos; todos los tipos identificados parecen ser epiteliotrópos por naturaleza y sus ciclos vitales se correlacionan directamente con la diferenciación queratinocítica.

El mecanismo por el cual el VPH induce CEC, está mejor definido en el cáncer anogenital. La infección persistente anogenital de un subgrupo VPH anogenital designados como tipos de alto riesgo (fundamentalmente 16,18, 31, 33 y 45) son la principal causa de los cánceres cervicouterinos y anales; de un subgrupo de los cánceres vaginales, vulvares, penianos, orofaríngeos, y de ciertos CEC de los dedos poco habituales. Las secuencias 5 y 8, se detectan en pacientes con epidermodisplasia

verruciforme, una genodermatosis poco frecuente producida por mutaciones sin sentido de los genes EVER1 Y EVER2 que desarrollan CEC en áreas expuestas al sol en el 30-60% de los afectados. En estos pacientes, parece haber un sinergismo entre la interacción del VPH y la RUV que, junto con las células del huésped, producen una multitud de cambios que inducen estos tumores. Esto también se observa en pacientes trasplantados, los cuales presentan una incidencia de verrugas vulgares y CEC en zonas expuestas al sol (más de 100 veces la incidencia en la población general). Interesante destacar, que cerca del 70-90% de los CEC de esta población, se encuentra ADN de VPH.^{20,27}

La implicación del VPH en el desarrollo de CBC en pacientes inmunosupresos está todavía por determinar. Los trabajos que intentan buscar una asociación entre infección por VPH y CBC son menores y la gran mayoría no encuentran una asociación estadísticamente significativa por lo que no se puede afirmar en este momento una asociación concreta entre el VPH y el CBC.²⁸⁻²⁹

4.4. Compuestos químicos.

Las sustancias químicas fueron los primeros agentes exógenos reconocidos como causantes de cáncer. Según el 11º Informe sobre Carcinógenos del Programa Nacional de Toxicología (2005), más de 200 sustancias químicas se han relacionado con el desarrollo del cáncer humano. Percival Potts demostró en 1750 que la exposición ocupacional puede provocar cáncer; en concreto, demostró que los que trabajan en

chimeneas, desarrollaban cáncer de escroto debido al hollín. Otras exposiciones de sustancias de tipo ocupacional que causan cáncer de piel suelen ser el asfalto, el alquitrán, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y los aceites minerales (para maquinas p. ej: máquinas de hilar algodón). El Arsénico, sobre todo el inorgánico, es otro carcinógeno importante en el desarrollo del CEC y CBC, el cual actúa como un estimulador tumoral al modular las vías de señalización responsables del crecimiento celular. Las fuentes de exposición a Arsénico son el agua potable, los pesticidas, algunas medicaciones como la solución de Fowler y preparados de Herbolario y la industria (minería, fundiciones, desinfectantes). Por última la mostaza nitrogenada también es conocida por favorecer la fotocarcinogénesis y se asocia con a una incidencia del 14% de neoplasias cutáneas, como el CBC y el CEC. La piel genital parece ser especialmente sensible.^{2,6,20}

Las ocupaciones con más riesgo son: destiladores de alquitrán, extracción de aceite de esquisto, productores de materiales para tejados, ebanistas, vidrieros, producción de aluminio, fundidores de plomo, zinc y cromo, productores de pesticidas y herbicidas e industria de semiconductores, trabajos al aire libre, en plantas nucleares y la minería de uranio.^{20,30}

4.5. Tabaco y el cáncer de piel

Los cigarrillos pueden contribuir al cáncer de piel. Un estudio que realizó un seguimiento de 107.900 pacientes durante 8 años, entre 1976 y 1981, en el que participaron fumadores activos de cigarrillos y que se comparó con no fumadores,

descubrió un aumento del 50% del riesgo de CEC debido al tabaquismo activo frente a no fumadores. No se ha observado una clara relación entre el tabaco y el CBC.²⁰

4.6. Hipertermia, irritación crónica y enfermedades asociadas.

Se ha observado que el estrés térmico a largo plazo podría ser un agente carcinogénico potencial en modelos de cáncer de piel, siendo su impacto moderado a través de la inestabilidad genética que hace que las células cancerosas con mutaciones 11q65 proliferen y sean seleccionadas por procesos de selección. El cáncer de Kangri es el resultado de la exposición a altas temperaturas que liberan el carbono de los dispositivos de combustión caliente. El cáncer de Kairo es el resultado de la utilización por lo japoneses de cajas metálicas llenas de brasas calientes para calentarse el abdomen. Los cánceres de Kang son CEC que se dan sobre todo en China y el Tíbet, sobre los trocánteres mayores debido a la proximidad de ladrillos calientes típicamente conocidos como "Kangs". El CEC también puede desarrollarse a partir de lesiones de eritema *ab igne* y se han observado en mujeres que viven en zonas rurales de Irlanda e Inglaterra y que utilizan bolsas de agua caliente o telares de mecha de combustión lenta que precisan colocarse más cerca del fuego.

La piel previamente lesionada o con una dermatitis crónica tiene un mayor riesgo de desarrollar CQ, en particular CEC. Entre las enfermedades que predisponen a padecer CQ están las cicatrices antiguas producidas por traumatismos (quemaduras o congelaciones) o enfermedades crónicas como la hidradenitis supurativa o epidermólisis ampollosa distrófica. Los CEC suelen aparecer en lesiones crónicas, por

ejemplo, en cicatrices de quemaduras de larga evolución (Úlcera de Marjolin). Con frecuencia, estos CEC aparcan en las extremidades, son agresivos localmente y son diferentes a los CEC que aparecen sobre la piel dañada por el sol. Pueden llegar a requerir linfadenectomía radical o amputación del miembro en donde se encuentra. También pueden estar asociados a trayectos fistulosos de osteomielitis, estasis venosa, venas varicosas ulceradas, vacunación, picaduras de serpiente, abscesos pilonidales y úlceras por presión. Se han descrito CEC en quemaduras hasta 30 años después de la misma. Los carcinomas basocelulares también pueden originarse sobre cicatrices. El sitio clásico es sobre una cicatriz antigua secundaria a la vacunación. A diferencia de la úlcera de Marjolin, los CBC aparecen poco después de la lesión inicial y se le conoce con el nombre de “Carcinoma aguda de la quemadura”.

La etiología de estos tumores originados en las cicatrices o quemaduras siguen siendo poco conocidos; sin embargo, las hipótesis predominantes incluyen la inflamación y la irritación prolongada que conducen a una proliferación tisular persistente, la exposición de los tejidos lesionados a sustancias químicas carcinógenas tras la lesión y una vascularización deficiente del tejido cicatricial que da lugar a una inmunidad deficiente. También se han propuesto los factores genéticos como posibles factores contribuyentes, con mutaciones encontradas en los genes p53 y Fas de pacientes con carcinoma de cicatriz de quemadura.^{20,31}

Entre otras muchas enfermedades dermatológicas que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de piel se incluyen el lupus eritematoso discoide, el liquen plano, el liquen escleroso y atrófico, las enfermedades de la tétrada de la oclusión folicular (hidradenitis supurativa, acné conglobata, celulitis disecante, quiste pilonidal), la

tuberculosis cutánea, el linfogranuloma venéreo, el granuloma inguinal y la cromomycosis.³²

5. Generalidades de la biología tumoral y patogénesis del carcinoma basocelular

Se han logrado importantes avances en la identificación de oncogenes y genes supresores del cáncer que, cuando se activan o inactivan respectivamente, producen cáncer de piel. La identificación de estos genes ha permitido investigar las vías moleculares implicadas en la carcinogénesis, así como las mutaciones entre genes que interactúan y cooperan para alterar la proliferación, muerte y diferenciación celular. Por desgracia, los conocimientos sobre los mecanismos genéticos y moleculares subyacentes de estos cánceres están muy lejos de ser completos.

La formación de tumores constituye un proceso que consta de varios pasos y es el resultado de alteraciones genéticas adquiridas y hereditarias. Estos errores provocan desequilibrios en procesos celulares esenciales, como la regulación de la división, el ciclo de proliferación y la muerte y diferenciación de las células. Como resultado, estos desequilibrios permiten la expansión celular clonal y, finalmente, el desarrollo de tumores. En la última década se han producido avances significativos en la comprensión de las bases genéticas del cáncer de piel. Mediante estudios genéticos del cáncer de piel hereditario y/o esporádico, se han identificado genes específicos implicados en la producción de tumores tras su mutación. Además, los resultados de modelos funcionales animales apoyan y confirman su papel en la causa de las neoplasias cutáneas.³³

Los genes que intervienen en la formación del cáncer se dividen en dos categorías: protooncogenes y genes supresores de tumores. Los protooncogenes, como RAS y RAF, suelen estimular la proliferación o la supervivencia celular. Los genes supresores de tumores suelen suprimir estos efectos.

Los protooncogenes mutados pueden convertirse en oncogenes cuando se activan por alguna mutación, eludiendo los mecanismos reguladores que normalmente impiden su funcionamiento y actuando de forma incontrolada. Una mutación activadora en un alelo suele ser suficiente para provocar la formación de cáncer. Por otro lado, los genes supresores de tumores como el inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A) y el gen p53, suelen impedir la progresión del ciclo celular y la proliferación; para que estos genes supresores pierdan su efecto protector y permitan el desarrollo de tumores, ambos alelos deben volverse inactivos por mutación, delección o silenciamiento.³⁰

En un principio, la comprensión de la patogénesis molecular del CBC procede de análisis genéticos realizados en familias afectadas por el síndrome de Gorlin (síndrome del nevo basocelular). Mediante el análisis de ligamiento de familias afectadas con esta afección, se localizó su locus en 9q22.3, observando con frecuencia delecciones en esta región en CBC hereditarios, sin embargo, también se han detectado en CBC esporádicos, lo que sugiere la presencia del locus de un gen supresor tumoral en esta región cromosómica. Más tarde, se identificaron e implicaron en la etiología del síndrome de Gorlin, mutaciones inactivadoras en el homólogo humano del gen *patched* de la *Drosophila* (PTCH).^{32,33} Debido a las pruebas que relacionaban las proteínas

PTCH inactivadas con el desarrollo de tumores en el Síndrome de Gorlin, surgieron especulaciones sobre su posible implicación en la formación de]CBC esporádicos. Estudios posteriores lograron detectar mutaciones del PTCH en el 12-38% de los CBC esporádicos estudiados.^{34,35} Estos hallazgos indican que los defectos en el gen PTCH son frecuentes en el CBC esporádico y sugiere que tanto los hereditarios como los esporádicos podrían tener un mecanismo común.

En modelos vertebrados, se ha implicado el gen PTCH en el desarrollo de diferentes estructuras, como el tubo neural, el esqueleto, las extremidades, estructuras faciales, la piel y los folículos pilosos. Este gen, ejerce su función a través la vía de señalización *Hedgehog* (HH). Existen tres vías homólogas de señalización HH y la *Sonic* (SHH) es la que se ha estudiado con más detalle.^{32,33,34,35}

Las pruebas actuales apoyan que la regulación al alza de la vía de señalización HH, es fundamental en todos los CBC y sólo se requieren pequeñas modificaciones adicionales para su carcinogénesis.³² Las mutaciones que activan esta señalización aberrante se encuentran con mayor frecuencia en las proteínas PTCH1 y *Smoothened* (SMO); aproximadamente el 90% de los CBC esporádicos contienen mutaciones identificables en al menos un alelo de PTCH1, mientras que un 10% adicional presenta mutaciones activadoras en la proteína SMO.³²

Se ha descubierto que alrededor del 50% de los CBC esporádicos tienen mutaciones en el gen supresor p53. Al igual que en el CEC, las mutaciones inactivadoras del p53 que se observan en el CBC muestran típicamente la “marca” de la radiación ultravioleta

(C→T o CC→TT), lo que implica a la radiación solar en la mutagénesis, sin embargo en el CBC es infrecuente que se produzca delección del p53.^{15,36}

Se han realizado estudios para determinar si los defectos tanto de p53 como de del gen PTCH aparecían con frecuencia en un mismo tumor. Un estudio de evaluación investigó 18 tumores, de los cuales 11 cánceres basocelulares (61%) mostraban pérdida de marcadores del gen PTCH y 11 mutaciones en el P53 (61%); 7 de 18 CBC (39%), también mostraban cambios en ambos genes.³⁷ De igual forma, el 38% de los CBC de reciente aparición que se describieron en otro estudio, tenían mutaciones en ambos genes.³⁸ Cuando se evalúan colectivamente estos resultados, muestran cómo los defectos en los genes PTCH y p53 se suelen asociar con el CBC.

Aunque existe considerable información sobre las mutaciones de PTCH o SMO que causan cambios en la regulación de la vía de señalización SHH durante la formación del carcinoma basocelular, es probable que los defectos en otros genes también puedan tener efectos similares. Como ya se ha señalado, en muchos CBC esporádicos se identificaron mutaciones en los genes PTCH o SMO; sin embargo, al menos un tercio de los CBC no se han identificado mutaciones en ninguno de los genes. En parte, esto puede reflejar limitaciones en las técnicas utilizadas para detectar mutaciones; una explicación alternativa podrían ser defectos en otros genes que podrían desempeñar un papel integral en la causa del CBC. Las mutaciones en otros genes, asociadas con frecuencia a otras formas de cáncer de piel, como en los genes RAS y CDKN2A, son poco habituales en el CBC esporádico.³³

Existen otras enfermedades genéticas que a igual que en el Síndrome de Gorlin, existe una predisposición a desarrollar múltiples CBC sin que se hayan identificado mutaciones de PTCH, SMO u otros componentes de la vía de señalización SHH como por ejemplo el síndrome del Nevo Basocelular Lineal, el Síndrome de Bazex – Dupre – Christol y el síndrome de Rombo.³³ Dado que estas enfermedades aumentan la susceptibilidad de padecer carcinomas basocelulares, la identificación de los genes que las producen permitiría conocer mejor los mecanismos implicados en la producción de estas neoplasia , no solo en estas enfermedades sino también en los casos de carcinoma basocelular esporádico.

Tanto la exposición al sol como la zona corporal parecen desempeñar un papel integral en el desarrollo del CBC. La exposición repetida a la radiación UV a lo largo del tiempo supone un mayor riesgo. El desarrollo de esta neoplasia se limita casi con exclusividad a la piel con unidades pilosebáceas. Es evidente, por su frecuente aparición en regiones faciales como la nariz, que las regiones anatómicamente específicas con mayor número de células progenitoras diana, desempeñan un papel integral en la contribución a la formación del CBC, sin embargo, determinar qué origen celular contribuye de forma más significativa en el CBC sigue siendo un área de investigación activa; algunos modelos implican células que se encuentran dentro de los folículos pilosos, mientras que otros se centran más en las células interfoliculares de la epidermis.^{33,39}

Quizá una de las características más llamativas de los CBC es que rara vez hacen metástasis (se estima que entre el 0.0028% - 0.55% de los CBC desarrollan metástasis). Mientras que estas neoplasias pueden seguir creciendo durante muchos años de forma local tras una exposición prolongada a la radiación UV, siguen teniendo un nivel de agresividad muy bajo. Las formas no invasivas de CBC, como los superficiales y nodulares, parecen aparecer *de novo* y continuar creciendo sin pasar a tipos más invasivos de CBC. Las formas invasivas de CBC, como el esclerodermiforme, muestran una estabilidad genómica inusual con un patrón de crecimiento invasivo local y destrucción tisular pero casi nunca sin propagación a sitios distantes. Esto sigue siendo cierto en el caso de los CBC encontrados en pacientes con xerodermia pigmentaria, donde hay un número abrumador de mutaciones sin reparación. Por desgracia, se desconoce por qué las células CBC se resisten a añadir nuevas vías genéticas que conduzcan a un crecimiento más autónomo.³⁹

Una de las hipótesis sobre este crecimiento característico único con muy poca capacidad de transformarse en un tumor metastásico, es la dependencia sin condiciones de un estroma de tejido conjuntivo laxo producido por fibroblastos dérmicos para su crecimiento. Sin un estroma afín, el CBC no prolifera y en cambio, se diferencia en quistes llenos de queratina.⁴⁰ La típica historia de un CBC metastásico es aquel de gran tamaño, ulcerado, localmente invasivo y destructivo que recurre múltiples veces a pesar de procedimientos quirúrgicos y radioterapia.

En conclusión, el CBC es un tumor de crecimiento lento, con capacidad para crecer de forma local. Menos del 1% de todos los casos originan destrucción locorregional y

metástasis y excepcionalmente la muerte del paciente, sin embargo, su enorme incidencia global hace que los casos agresivos no deban de pasar desapercibidos.

6. Generalidades de la biología tumoral y patogénesis del carcinoma espinocelular.

Al contrario que el melanoma maligno y el CBC, el CEC no se ha asociado con ningún síndrome hereditario ni grupo familiar conocido. La ausencia de un síndrome hereditario que aumente de forma específica la susceptibilidad a padecer CEC, dificultó la identificación de los genes implicados en este tumor. En esencia, el análisis genético del CEC se centró principalmente en los oncogenes y los genes supresores de tumores que, cuando se alteran, contribuyen al desarrollo del cáncer. Los genes RAS, así como los genes supresores del cáncer CDKN2A y p53, fueron a menudo el centro de los estudios; el análisis de mutaciones en CEC esporádicos, así como los estudios funcionales que provocaban una expresión génica aberrante, ayudaron a los investigadores a comprender mejor sus bases genéticas.^{2,33}

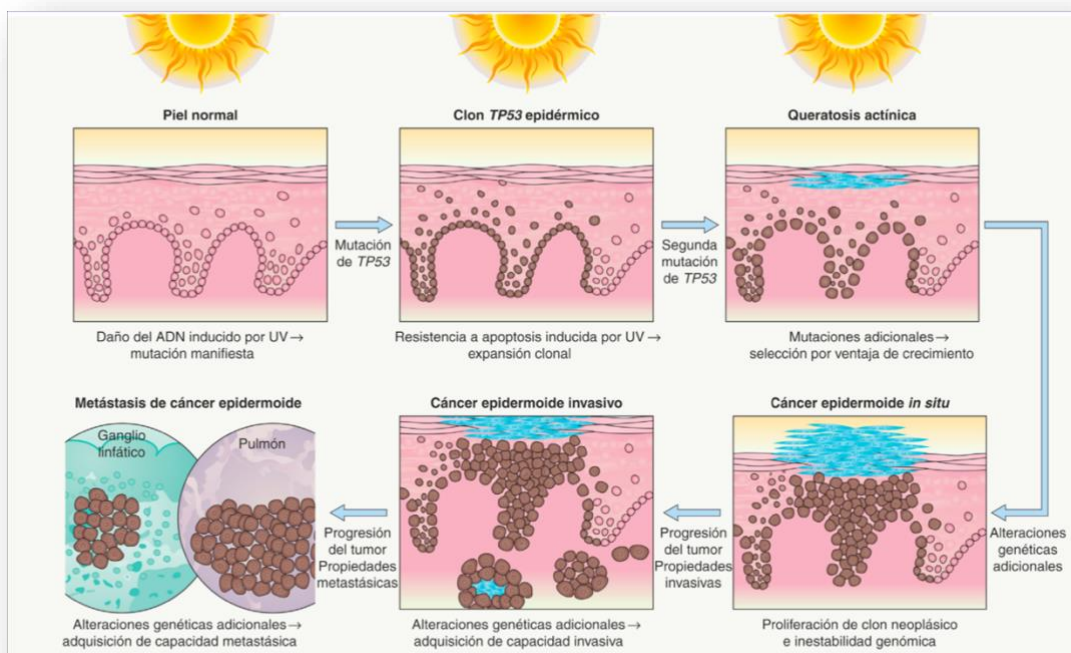
El CEC contiene más mutaciones que otras neoplasias malignas; 5 veces más que las encontradas en el cáncer de pulmón y 4 veces las del melanoma.⁴¹ La acumulación de mutaciones y otros cambios, normalmente como resultado del daño producido por la RUV en el tejido cutáneo, puede dar lugar a niveles crecientes de displasia que conducen a la transformación del CEC.

El gen P53 es el gen supresor de tumores más frecuentemente alterado en pacientes con CEC. La mayoría de las mutaciones TP53 encontradas en el CEC son mutaciones

de transición monobásica C → T en sitios de dipirimidina. Estas mutaciones permiten a las células tumorales evitar la apoptosis y crecer sin control a expensas de los queratinocitos sanos cercanos. Otras mutaciones que se observan con frecuencia son se localizan a nivel del CDKN2A, que regula las proteínas de control del ciclo celular; las mutaciones del RAS, que contribuyen a la transducción de señales celulares; y las mutaciones del homólogo 1 de *Notch*, que actúan como eventos de control durante la carcinogénesis del CEC. También se han identificado mutaciones del P53 y RAS en las queratosis actínicas.^{2,33,39} Esto sugiere que las mutaciones de estos dos genes, junto con las mutaciones del CDKN2A, podrían ser eventos tempranos del daño por RUV que inician el desarrollo CEC; sin embargo, es probable que se necesiten mutaciones adicionales para la iniciación y el crecimiento del tumor.

El CEC es un “cáncer clásico”, ya que tiene lesiones precursoras, progresión del tumor y el potencial de producir metástasis. En la figura 1 se ilustra el desarrollo en múltiples pasos del CEC.³⁹ En particular, el CEC en zonas expuestas al sol crónico muestra un comportamiento indolente y es infrecuente que produzca metástasis (menos del 5% global), sin embargo, existe una correlación fuerte entre el espesor del tumor y las metástasis (2.1 a 6 mm, el 4% metastatizan; más de 6 mm, el 16% metastatizan). Además, la inmunosupresión y la localización (por ejemplo: labios, pabellones auriculares, región anogenital) aumentan el riesgo de metástasis.

Figura 1: desarrollo en múltiples pasos del carcinoma espinocelular.³⁹



7. Clasificación clínica e histológica del carcinoma basocelular.

El CBC es un tumor que suele aparecer en piel dañada por el sol. Pocas veces aparece en palmas, plantas o en las mucosas y esto ocurre generalmente en el síndrome del nevo basocelular. En la actualidad, a pesar de la descripción de más de 26 subtipos diferentes de CBC, no existe una clasificación aceptada de manera universal.⁴²

7.1. La clasificación clínica del carcinoma basocelular.

Las características clínicas y morfológicas de que esta neoplasia son diversas, el CBC presenta 4 tipos anatomo - clínicos principales:

- Superficial (multicéntrico)
- Nodular (ulcero - nodular, *ulcus rodens*)
- Esclerodermiforme o morfeiforme
- Fibroepitelial (también llamado Fibroepitelioma de Pinkus)

Puede haber combinaciones de los últimos 3 con el CBC nodular. Aunque todos los tipos pueden llegar a ulcerarse, las úlceras son más frecuentes en el tipo nodular.

Además, puede haber cantidades variables de melanina encapsuladas por las células basaloides, dando el aspecto pigmentado de algunos de estos tumores. Estos CBC pigmentados se observan más en sujetos con fototipos más oscuros.

A la hora de clasificar los CBC de manera clínica, un factor de confusión es el número de patrones histopatológicos distintivos que se entrelazan con cada subtipo clínico.

Ejemplo de estos son el CBC quístico, mucinoso, micronodular y basoecamoso. Estos patrones pueden verse en los 4 tipos anatomo - clínicos principales, pero se observan con mayor frecuencia en el tipo nodular.⁴²

Carcinoma basocelular nodular

Es el subtipo más frecuente, siendo responsable aproximadamente del 50-70% de todos los casos de CBC. La lesión típica es una pápula o nódulo eritematoso, bien definido, de apariencia translúcida y con telangiectasias en la superficie. Como se mencionó anteriormente, puede observarse un grado variable de pigmentación dentro

del tumor secundario a cantidades variables de melanina de modo que se pueden observar motas de pigmento marrón, gris azulado o negro pudiendo confundirse con una lesión melanocítica. A medida que la lesión aumenta de tamaño, se puede ulcerar (*ulcus rodens*), pero suele quedar un borde enrollado elevado, que es un indicio clínico para el diagnóstico. Las zonas de predilección es la cara, sobre todo mejillas, nariz, pliegues nasolabiales, la frente y los párpados. Aunque son de crecimiento lento, con el paso del tiempo pueden alcanzar un tamaño grande y extenderse profundamente.^{1,32,42}

Carcinoma basocelular superficial

Se encuentra con mayor frecuencia en el tronco y las extremidades, pero también puede afectar cabeza y cuello. Las lesiones típicas de este subtipo son maculas o placas planas y eritematosas con grados variables de pigmento. En su superficie, puede haber una pequeña cantidad de escamas y pueden tener un borde fino sobreelevado translúcido. Puede encontrarse zonas de regresión espontánea que se caracterizan por atrofia e hipopigmentación. El diámetro de la lesión oscila entre unos milímetros a varios centímetros. El patrón de crecimiento es principalmente horizontal, lo que explica el gran tamaño que pueden alcanzar las lesiones. La propagación lateral subclínica es responsable de las cifras de recidiva significativas de estos tumores después de su tratamiento quirúrgico habitual.^{1,32,42}

Carcinoma basocelular esclerodermiforme o morfeiforme

El nombre de esta variante de CBC se debe a su aspecto, parecido a una placa de morfea (esclerodermia localizada) y se presenta con frecuencia con una zona

levemente elevada o incluso deprimida de induración que suele ser de color rosado a blanco y puede parecerse a una cicatriz o a una placa de morfea. La superficie suele ser lisa, aunque a veces puede observarse erosiones o úlceras subyacentes, así como pápulas superpuestas. El comportamiento biológico suele ser más maligno, con destrucción local extensa y extensión subclínica lo cual es responsable de su alta tasa de recurrencia después de tratamiento quirúrgico convencional. ^{1,32,42}

Carcinoma basocelular fibroepitelial (fibroepitelioma de Pinkus)

Esta variante inusual del CBC suele presentarse como una placa sésil o papulonódulo pedunculado del color de la piel o rosado con una superficie lisa, con tendencia a aparecer en el tronco, especialmente en la parte inferior de la espalda. ^{1,32,42}

7.2. Clasificación histopatológica del carcinoma basocelular

Existen más de 26 variedades histológicas descritas de CBC: superficial, sólido o nodular, morfeiforme, infiltrativo, micronodular, metatípico, basoescamoso, con diferenciación escamosa, queratinizante, adenoide, quístico, pigmentado, queloidiano, infundibuloquístico, fibroepiteioma de Pinkus, con diferenciación sebácea, matricial, de células granulares, de células monstruosas, en anillo de sello, adamantinoide o schwannoide y patrones mixtos que son bastante comunes. Sin embargo, el 95% de todos los CBC pertenecen a alguna de las 5 variedades más frecuentes que son: ⁴³

- CBC nodular o solido
- CBC superficial
- CBC Esclerodermiforme o morfeiforme

- CBC micronodular
- CBC infiltrante o trabecular

Existe una variabilidad considerable en la morfología de los CBC y como consecuencia se han definido muchos subtipos histopatológicos. Algunas de estas características se comparten en más de uno de estos subtipos.

Los CBC se caracterizan por presentar islotes con nódulos de células basaloides que se agrupan a lo largo de sus periferias y se dispersan aleatoriamente dentro de sus centros, creando racimos de islotes. Las células tumorales muestran a menudo núcleos hiper cromáticos con citoplasma relativamente pequeño y mal definido.

Existen múltiples figuras mitóticas, a veces atípicas, así como una elevada proporción de células tumorales sometidas a apoptosis, suceso paradójico que refleja el lento crecimiento de los CBC que presentan múltiples mitosis.

La inmensa mayoría de los casos presentan algún tipo de conexión con la superficie subyacente de la epidermis y en lesiones más grandes, suele ser frecuente la ulceración. Las lesiones más crónicas y los subtipos agresivos suelen extenderse a la dermis profunda de forma difusa o a través de las rutas de los anexos. La afectación subcutánea o cartilagosas subyacentes en las lesiones nasales y auriculares es infrecuente y rara vez existe invasión perineural.

Los islotes de células tumorales están rodeados por un estroma, que se forma nuevo y es diferente a la dermis adyacente. En el 90% de los casos, la dermis subyacente presenta elastosis solar de grado variable.^{44,45}

¿Cuáles son los hallazgos y subtipos histopatológicas predictivos de agresividad en el carcinoma basocelular?

Existen hallazgos histopatológicos predictivos de agresividad en el CBC e incluyen subtipos clásicos de este tumor los cuales son: el tipo esclerodermiforme, infiltrativo, micronodular, metatípico, basoesamoso y sarcomatoide. Todos estos, presentan mayor tendencia a la infiltración local, formas recurrentes, localmente avanzadas o a los casos raros de CBC metastásicos. La infiltración perineural de los filetes nerviosos de más de 0,1 mm de diámetro también representa un hallazgo de agresividad.⁴³

En una de las revisiones más exhaustivas de CBC metastásico publicada hasta la fecha, realizada por Bisceglia y cols ⁴⁶, encontró que los subtipos basoescamoso y metatípico son las formas más agresivas de CBC. En uno de los estudios revisados que comprendía 170 casos de CBC metastásico, se encontró el subtipo basoescamoso representó el 14,1% del número total de primarios (24/170 casos) y el 38,1% de los primarios para los que se especificó el subtipo (24/63), lo cual, da una idea de su potencial agresivo si se toma en cuenta que ambas variedades se diagnostican como máximo en un 3% de los casos. La *National Comprehensive Cancer Network* ® (NCCN) menciona que estas variantes pueden tener un pronóstico similar los CEC ⁸, dato relevante a considerar en cuanto al manejo y seguimiento de estos casos. Otro hallazgo encontrado en la revisión de Bisceglia y cols, fué que las variantes esclerodermiformes e infiltrativas fueron responsables del 19% de CBC metastásicos.

Existe confusión en la literatura con respecto al término metatípico y basoescamoso. Muchos autores incluyendo textos clásicos de patología de piel los consideran

sinónimos, sin embargo, otros autores incluyendo también textos de dermatopatología como el Weedon, distinguen claramente estos dos subtipos. Ambos tienen en común, la ausencia de hilera de células columnares en la periferia de sus islotes y pueden tener áreas o no de CBC convencional. Sin embargo, el CBC basoescamoso muestra áreas casi indistinguibles de un CEC que no suelen aparecer en el metatípico. Lo que va a caracterizar a este último y distinguirse del basoescamoso, es la presencia de agregados células metatípicas, las cuales son más pálidas y grandes que las de un CBC convencional, pero con citoplasma menos eosinófilo que las del CEC. Podría definirse así, que el basoescamoso sería un CBC diferenciado que recuerda morfológicamente a un CEC y el metatípico un CBC no diferenciado que recuerda al tumor de Merkel.^{43,44,45,47} No obstante parece que la distinción histopatológica de estas dos variedades no tiene repercusión práctica ya que su comportamiento biológico en cuanto a recurrencias y supervivencia es similar.⁴⁷ Es por esto, que probablemente en la guía de manejo de CBC de la NCCN, unifican es dos subtipos histopatológicos en una misma variante.⁸

En caso de que exista duda del patólogo, la inmunohistoquímica, sería de utilidad para distinguir un basoescamoso de un CEC ya que el CEC es negativo para BER – EP4, que es positiva en el CBC, y la CK20, que es positiva en el tumor de Merkel y negativa para el CBC.⁴⁷

Vale pena mencionar que los reportes de CBC en donde se anota “diferenciación escamosa o queratinizante” no debe alarmar al dermatólogo ya que estudios indican que ninguna de estas diferenciaciones parece implicar un comportamiento más agresivo del

CBC en cuestión. Los CBC con diferenciación queratinizantes se definen como un CBC con áreas de queratinización abrupta, normalmente localizadas centralmente. Los CBC con diferenciación escamosa se definen como CBC que contienen áreas focales de células escamosas, que normalmente también se localizan en el centro. En ambas las zonas de cambio queratósico únicamente están presentes en pequeñas áreas del tumor, predominando las características típicas de un CBC. Ambos subtipos, carecen de células metatípicas y características de CEC invasor. Además, los CBC pueden mostrar histopatológicamente una variedad de otras características de diferenciación del linaje celular que no afectan el tratamiento o el pronóstico (folicular, adenoide, folicular o pilar, eccrino, mioepitelial).⁴⁸

El CBC esclerodermiforme e infiltrantes son también catalogadas clínicamente como variantes “agresivas”. El CBC esclerodermiforme se caracteriza por presentar áreas prominentes de fibrosis del estroma y por nidos de células basaloides delgadas o pequeñas sin tener empalizada periférica ni grietas de retracción estromal. Este subtipo con frecuencia afecta a la dermis profunda y no es rara la infiltración perineural. El CBC infiltrante se parece al esclerodermiforme en cuanto a la presencia de nidos alargados y pequeños, sin hilera en empalizada ni grietas, pero no asocia un estroma fibrótico. Con frecuencia el infiltrante puede presentar áreas con características de un CBC nodular, lo que puede llevar a la infravaloración del diagnóstico, tomando en cuenta que el CBC nodular es una variante “no agresiva” de CBC. Llama la atención que la presencia de patrones histológicos mixtos se ha relacionado en la literatura con la probabilidad aumentada de existencia de extensión subclínica.^{43,48,49}

Otra variedad histológica de CBC “agresivo” que debe mencionarse es la variedad micronodular, que es una variante peculiar constituida al menos en un 50% por pequeños islotes epiteliales basaloides redondeados sin hilera en empalizada en la periferia de los islotes ni grietas. Los islotes del CBC micronodular suelen ser poco cohesivos en la periferia del tumor, de tal forma que esto sumado al pequeño tamaño de dichos islotes pueden dificultar la obtención de unos márgenes libres de tumor fiables, incluso con CMM.^{44,45}

La última variante de CBC “agresivo” es el sarcomatoide, en la que el componente mesenquimal del CBC consiste en un sarcoma pleomórfico, un osteosarcoma, un condrosarcoma, un leiomiomasarcoma o un rhabdomiomasarcoma. Parece que el componente epitelial (el CBC) y el mesenquimal (el sarcoma) tienen un perfil de cambios cromosómicos similares, lo que apoya el origen común pero divergente de ambos componentes.^{43,44,45} En la siguiente tabla (tabla 1), se resume las características clínicas e histopatológicas de los subtipos principales del CBC.

Tabla I. Hallazgos clínicos e histopatológicos de los subtipos de carcinoma basocelular

Subtipo	Características clínicas	Frecuencia	Características histopatológicas	Comportamiento (agresivo/no agresivo)*
Nodular	Pápula o nódulo brillante, nacarado, de superficie lisa, bordes enrollados y telangiectasias arborizantes con predilección por cabeza y cuello.	50-80%	Nidos discretos de células basaloideas malignas en la dermis, palidez periférica y estroma mucoide que contiene células fusiformes	No agresivo
Superficial	Placa o parche fino eritematoso y bien circunscrito con escamas, aclaramiento central y bordes finos enrollados; más frecuente en el tronco.	10-30%	Múltiples focos lobulares de tumores queratinocíticos basaloideos en empalizada adheridos superficialmente a la epidermis con un estroma mixoide e infiltrado liquenoide en banda.	No agresivo
Fibroepitelioma	Placa sécil color piel o eritematosa o papulonódulo pediculado ⁵¹ con predilección por el tronco.	Poco frecuente	Múltiples colecciones de delicados filamentos de queratinocitos basaloideos epidérmicos dispuestos en un patrón reticular dentro de un estroma de células fusiformes.	No agresivo
Esclerodermiforme	Placa infiltrada con bordes mal definidos y superficie brillante que suele aparecer en la cabeza y el cuello.	<10%	Cordones delgados de células basaloideas rodeados por un estroma colágeno esclerótico, con palidez periférica casi ausente y formación de hendiduras estromales; tinción positiva del estroma tumoral con alfa-actina de músculo liso.	Agresivo
Infiltrante	Placa mal definida, indurada, plana o deprimida de color blanco, amarillo o rosa pálido que puede presentar costras, erosiones, ulceraciones o pápulas suprayacentes.	Difícil de determinar ya que muchas es mixto	Cordones finos con extremos angulados de pocos queratinocitos basaloideos, incrustados en un estroma mucinoso/mixoide clásico.	Agresivo
Micronodular	Mácula eritematosa o pápula/placa delgada	5-15%	Múltiples agregados pequeños de células basaloideas dentro de la dermis, con palidez periférica, sin hilera en empalizada de los islotes ni grietas.	Agresivo
Basoescamoso / metatípico	La mayoría se encuentra en la cabeza y el cuello	< 2-3%	Componente de CBC nodular o superficial bien definido que recubre un frente invasivo que muestra características histológicas de CBC y CEC	Agresivo
* Un comportamiento agresivo implica variantes que con mayor tendencia a la infiltración local y su asociación a formas recurrentes, localmente avanzadas o a mayor riesgo de metástasis.				

8. ¿Cómo se define el carcinoma basocelular con alto riesgo de recurrencia?

Los CBC también pueden clasificarse en función del riesgo de recidiva en “alto” o “bajo” riesgo. Todos los CBC difíciles de tratar presentan un alto riesgo de recidiva, principalmente debido a la dificultad de su tratamiento, que a menudo conduce a compromiso con respecto al tratamiento ideal y a los márgenes de seguridad recomendados para la escisión. La mayoría de los CBC fáciles de tratar tienen un riesgo bajo de recidiva, sin embargo, algunos CBC aparentemente fáciles de tratar pueden seguir teniendo riesgo de recidiva, como los localizados en la zona H de la cara que afectan a la invasión del tumor, los que presentan características histológicas

agresivas (afectación perineural y/o peri-vascular) y los de pacientes inmunodeprimidos. Para complicar aún más el manejo, se ha informado en estudios previos que alrededor de un 20% de los casos la biopsia previa de un CBC puede fallar para definir el subtipo histológico predominante con respecto a lo que determina la extirpación completa del mismo tumor. Esto se explica en parte porque en torno a un 40-70% de los CBC no son puros, sino que son mixtos con distintos patrones coexistiendo en un mismo tumor.⁴³ Izikson y cols³ hallaron subtipos tumorales más agresivos en el 21,1% de los casos de CMM durante el estudio histopatológico intraoperatorio.

Todos los CBC tratados mediante procedimientos ablativos sin control histopatológico en lugar de la escisión quirúrgica presentan un alto riesgo de recidiva.⁵³ Sin embargo, hay que señalar que no todas las recidivas tienen las mismas implicaciones. Una recidiva de un CBC invasivo en párpados, nariz, labios y orejas aumenta significativamente el riesgo de consecuencias nocivas, mientras que una recidiva de un CBC superficial en la espalda se tratará fácilmente. Clasificar el CBC en cuestión en uno de alto o bajo riesgo es uno de los primeros pasos que debe de hacerse para definir el mejor tratamiento del paciente. Por tales razones, es importante saber clasificar de forma objetiva los CBC con base a su riesgo de recurrencia. En la siguiente tabla (tabla 2), se resume los factores clínicos e histopatológicos, que definen lo anterior basado en las diferentes guías actualizadas sobre el manejo de este tumor.

Tabla 2. Estratificación para determinar las opciones de tratamiento del CBC local en función de los factores de riesgo de recurrencia^a.^{54,55,56}

Grupo de riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
Características clínicas e histopatológicas		
Localización y tamaño	Tronco y extremidades < 2 cm	Tronco y extremidades ≥ 2 cm Cara, cuello, manos, pies, pretibial, anogenital (cualquier tamaño) ^b
Bordes	Bien definidos	Mal definidos
Primario vs recurrente	Primario	Recurrente
Sitio previamente irradiado	(-)	(+)
Inmunosupresion	(-)	(+)
Subtipo histopatológico	Nodular, superficial, diferenciación escamosa, infundibuloquistico, adenoide, diferenciación pilar, fibroepitelial	Patrón agresivo (Infiltrante, micronodular, esclerodermiforme ^c , basoescamoso, sarcomatoide).
Infiltración perinueral	(-)	(+)
a) Cualquier factor de alto riesgo sitúa al paciente en la categoría de alto riesgo. b) Esta zona constituye un alto riesgo basado en la localización, independientemente del tamaño. Los márgenes de extirpación estrechos debidos a limitaciones anatómicas y funcionales se asocian a mayores tasas de recurrencia con el procesamiento histológico estándar. Se recomienda una evaluación completa de los márgenes con Mohs o PDEMA, para obtener márgenes clínicamente libres de tumor óptimos sin distorsiones anatómicas o funcionales significativas. c) En algunos casos, los tumores basoescamosos pueden tener un pronóstico similar al carcinoma de células escamosas (CCE); en estos casos se recomienda la correlación clinicopatológica para tener basoescamoso,		

9. Clasificación clínica e histopatológica del CEC

La presentación clínica del CEC puede variar en función de su gravedad, pigmentación contexto clínico y el subtipo histológico. Desde el punto de vista anatómico, el CEC generalmente se presenta en zonas expuestas al sol sobre todo en personas con tipos de piel claros: aproximadamente el 70% puede encontrarse en las zonas de la cabeza y el cuello, mientras que un 15% adicional aparece en las extremidades superiores y en las extremidades superiores; proporciones pequeñas pero significativas aparecen en otros lugares, como los genitales o las regiones glúteas, lo que sugiere que puede haber factores ajenos a la radiación que son importantes en la carcinogénesis. En la

piel expuesta a la radiación UV, los CEC suelen desarrollarse sobre un fondo de queratosis actínicas o enfermedad de Bowen (CEC in situ) como lesiones precursoras. La presencia de un campo de cancerización (numerosas lesiones precursoras en piel dañada por la radiación ultravioleta) constituye un alto riesgo de progresión a un CEC; la formación de novo en piel no dañada es poco frecuente.

El CEC in situ o enfermedad de Bowen se presenta con frecuencia como una placa eritematosa, ligeramente descamativa, bien delimitada, con un borde neto, con frecuencia irregular. Las características de la superficie varían y puede mostrar hiperqueratosis, fisuras, despigmentación, erosiones, y/o ulceraciones.

En cuanto al CEC como tal, hallazgo clínico típico incluye placas o nódulos de crecimiento lento, firmes, de color piel a eritematosos con hiperqueratosis marcada. Se observan patrones de crecimiento ulcerados, exofíticos o infiltrativos.^{2,6,44,45}

La enfermedad de Bowen es una expresión clínica de un CEC in situ.

Histopatológicamente, se caracteriza por ser un tumor intraepidérmico que presenta en toda la epidermis, queratinocitos atípicos. Esto suele estar asociado con una maduración desordenada de la epidermis, mitosis a diferentes niveles, queratinocitos multinucleados y células disqueratóticas.⁴⁵

Por otro lado, el CEC invasor, está formado por nidos de células epiteliales escamosas que se originan en la epidermis y que se extienden siempre hacia la dermis en una distancia variable. Las células presentan un citoplasma eosinofílico extenso y un núcleo grande, a menudo vesicular. Existe queratinización central variable y formación de perlas córneas, dependiendo de la diferenciación de tumor.⁴⁵

El grado de anaplasia en los nidos tumorales se ha utilizado para hacer una valoración subjetiva de la diferenciación, utilizando los términos de “bien”, “moderadamente” y “pobremente” diferenciado. Otras características de suma importancia son el espesor tumoral, el nivel del Clark y en algunas ocasiones la presencia de invasión perineural, fenómeno que ocurre en aproximadamente 5-10% de los CEC.⁴⁵

10. ¿Cuáles son los hallazgos histopatológicos de alto riesgo en el CEC?

La mayoría de los casos CEC muestran un comportamiento benigno y pueden ser tratados de forma satisfactoria y completa mediante cirugía y otros procedimientos dermatológicos. Esto se traduce en una supervivencia global a 5 años tras la resección del CEC superior al 90%, y una tasa de mortalidad de aproximadamente el 1%. Sin embargo, existe un subgrupo de CEC que se asocia con una mayor capacidad de recurrencia, enfermedad localmente avanzada y desarrollar metástasis nodal y con una elevada morbimortalidad.⁵⁰

Diferenciación histológica: El CEC pobremente diferenciado es un indicador de peor pronóstico, con un estudio que indica un riesgo de recurrencia local de más del triple (7% frente a 2%) y un riesgo metastásico de aproximadamente el doble (7% frente a 3%) que el de los CEC bien diferenciados.⁵¹

Espesor tumoral: Se considera en la actualidad, el factor predictivo independiente de metástasis más importante, de forma que, a mayor incremento, mayor el riesgo de enfermedad a distancia. Un Breslow menor o igual a 2mm, representa un riesgo prácticamente nulo, entre 2 y 6 mm, la incidencia de desarrollo de diseminación tumoral

es de un 4% a los 5 años y los tumores con un espesor de más de 6 mm aumentaría a un 16% de riesgo de metástasis. En los informes patológicos, la profundidad del CEC se describe a veces por planos de tejido, en lugar de por milímetro. En términos anatómicos, la extensión más allá de la grasa subcutánea se asocia con altas tasas de recurrencia local (28%) y metástasis ganglionar (27%).²

Invasión perineural (IPN) / linfovascular (ILV): La incidencia general de la invasión perineural en CEC es de aproximadamente entre el 2 y 14%. La evidencia de esta característica, parece estar asociada con un incremento significativo en la tasa de recurrencia y de metástasis a distancia. Algunos autores han definido la ILV, como un factor independiente de desarrollo nodal.^{51,52}

Subtipos: Los subtipos de CEC con mal pronóstico son el CEC acantolítico, adenoescamoso, desmoplásico, metaplásico y el CEC asociado a procesos cicatriciales.

En la última guía de la NCCN del 2023 ⁵⁷ clasifican el CEC en CEC de “bajo”, “alto” y “muy alto riesgo” e incluyen el manejo recomendado para cada uno de ellos. En la siguiente tabla (tabla 3), se muestra la Estratificación para determinar las opciones de tratamiento y seguimiento del CEC local en función de los factores de riesgo de recidiva local, metástasis o muerte por enfermedad.

Tabla 3. Estratificación para determinar las opciones de tratamiento y seguimiento del CEC local en función de los factores de riesgo de recidiva local, metástasis o muerte por enfermedad.⁵⁷

Grupo de riesgo ^a	Bajo riesgo	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Características clínicas e histopatológicas			
Localización y tamaño	Tronco, extremidades ≤ 2 cm	Tronco, extremidades > 2 cm - ≤ 4 cm Cabeza, cuello, manos, pies, pretibial, anogenital (cualquier tamaño) ^d	> 4 cm (cualquier localización)
Extensión clínica	Bien definido	Mal definido	
Primario o recurrente	Primario	Recurrente	
Inmunosupresión	(-)	(+)	
Sitio previo de radioterapia o proceso crónico inflamatorio	(-)	(+)	
Tumor de crecimiento rápido	(-)	(+)	
Grado de diferenciación	Bien o moderadamente diferenciado		Mal diferenciado
Síntomas neurológicos	(-)	(+)	
Subtipos: acantolítico, adenoescamoso, metaplásico, desmoplásico	(-)	(+)	Desmoplásico
Profundidad ^{b,c} : espesor o nivel de invasión	< 2 cm de espesor y no invasión más allá del tejido subcutáneo	2-6 mm de espesor	> 6 mm o invasión más allá del tejido subcutáneo
Infiltración perineural	(-)	(+)	Células tumorales dentro de la vaina nerviosa de un nervio que se encuentra más profundo que la dermis o mide ≥0,1 mm
Infiltración linfovascular	(-)	(-)	(+)

a) La asignación de la categoría de riesgo debe basarse en el factor de riesgo más alto presente. El grupo de riesgo alto presenta un riesgo elevado de recidiva local; el grupo de muy alto riesgo presenta riesgo muy elevado de recurrencia local y elevado riesgo de metástasis.

b) Si la evaluación clínica de la biopsia incisional sugiere que la microestadificación es inadecuada, considere la biopsia escisional de margen estrecho.

c) La invasión profunda se define como la invasión más allá de la grasa subcutánea O >6mm (medida desde la capa granular de la epidermis normal adyacente hasta la base del tumor.

d) Esta zona constituye un alto riesgo basado en la localización, independientemente del tamaño. Los márgenes de extirpación estrechos debidos a limitaciones anatómicas y funcionales se asocian a mayores tasas de recurrencia con el procesamiento histológico estándar. Se recomienda una evaluación completa de los márgenes con Mohs o PDEMA, para obtener márgenes clínicamente libres de tumor óptimos sin distorsiones anatómicas o funcionales significativas

11. La biopsia diagnóstica.

El diagnóstico del CBC y el CEC suele realizarse sobre una base clínica y confirmándose mediante una biopsia diagnóstica. La literatura disponible no identifica una única técnica de biopsia óptima para la toma de muestras de lesiones sospechosas de CBC o CEC. Las técnicas de biopsia recomendadas para estos tumores incluyen la biopsia en sacabocados (*punch*), el rasurado (con técnica tangencial) y la biopsia escisional. La biopsia escisional difiere de la escisión con márgenes en que su objetivo es establecer y/o confirmar el diagnóstico, mientras que el de la escisión con márgenes es extirpar el tumor. Además, los tumores sospechosos pueden ser cureteados y electrodesecados. Esta última técnica tiende a producir muestras indeseables para la subtipificación HP, aunque en algunos casos de sospecha de CBC de bajo riesgo, se puede emitir un diagnóstico confirmatorio. Para todas las técnicas, el tamaño y la profundidad de la muestra de biopsia deben ser adecuados para proporcionar suficiente información clínica y elementos de informe patológico para permitir un diagnóstico preciso y guiar la terapia, incluida la identificación de patrones de crecimiento agresivo si están presentes. Puede considerarse la posibilidad de repetir la biopsia en los casos en que una muestra inicial no proporcione un diagnóstico preciso.^{1,2,54,55,56,57} Muchos clínicos prefieren un método a sobre otro y a menudo basan su decisión terapéutica en gran medida en las características histológicas de cada tumor.

En particular, el diagnóstico de tumores con un patrón de crecimiento superficial (CBC superficial o Bowen) requiere con frecuencia que se examinen secciones seriadas de toda la muestra del *punch*. Además, los cortes seriados aumentan la precisión con respecto tanto a la subclasificación como a la evaluación de la profundidad de la invasión, sin embargo, dado a la falta de homogeneidad de la arquitectura tumoral, hay estudios

que indican que las biopsias diagnósticas a veces no suelen ser suficientemente fiables, ya que se ha detectado cierta incongruencia entre la biopsia diagnóstica y la biopsia intraoperatoria de la CMM. Problemas similares se plantean al medir el diámetro vertical del tumor (grosor tumoral), que se considera un parámetro importante en cuanto al enfoque terapéutico elegido (quirúrgico frente a no quirúrgico) del CEC.^{2,56,58,59}

Los estudios previos en donde se compara la biopsia prequirúrgica y la biopsia de la CMM en el CBC reportan una concordancia entre el 18 al 53.3%.^{3,58,59,60,61} Otros estudios en donde se compara la biopsia prequirúrgica con la biopsia de la cirugía convencional con márgenes amplios, la concordancia es mayor, entre un 54% y un 87%.^{62,63} En comparación con los estudios con CMM, esta mayor concordancia se debe posiblemente al hecho de que en la CMM se evalúa más tejido, lo que aumenta la probabilidad de que se identifiquen pequeñas áreas con otros subtipos y, por tanto, reducir la concordancia. La tasa de discordancia podría estar influida por otros factores, por ejemplo, el tipo de biopsia, el tamaño de la biopsia en comparación con el tamaño de la lesión total, la localización del tumor, la selección de la localización de la biopsia, si el tumor es primario o recidivante y los criterios utilizados por el patólogo para la clasificación de los subtipos histopatológicos del tumor. En todo caso, estos estudios demuestran una discordancia de al menos 20% entre la biopsia prequirúrgica y la biopsia de la resección del tumor, lo que podría explicar las fallas en los tratamientos de algunos tumores con terapias tópicas como imiquimod o 5 - Fluoracilo y las recurrencias tumorales. Los informes en relación a los CEC son limitados e incluyen un menor número de lesiones; sin embargo, los datos disponibles son similares a los encontrados para los CBC. Desde un punto de vista práctico, la precisión en la detección del subtipo más agresivo en la biopsia preoperatoria

es más importante que el subtipo histopatológico, ya que el tratamiento del CBC y el CEC se basa fuertemente en sí es histológicamente agresivo o de alto riesgo.

Informes demuestran que alrededor de un 17-36% de los casos, el subtipo agresivo no es identificado en la biopsia diagnóstica comparándola con la biopsia definitiva de la CMM.^{3,58,59,60,61}

El tipo de biopsia utilizada también podría influir en estos resultados. Algunos estudios han documentado que la biopsia punch fue ligeramente superior al rasurado en detectar los subtipos HP agresivos en la biopsia prequirúrgica en comparación a la definitiva de la cirugía. Esto podría deberse a que la biopsia por rasurado suele ser más superficial que el sacabocado por lo que no identificaría en algunos casos los subtipos localizados a mayor profundidad de la dermis.^{60,61}

Por lo anterior, es importante a la hora de tomar una biopsia diagnóstica, realizar una adecuada técnica, utilizando el tipo y el tamaño de biopsia adecuado para cada caso y seleccionar la zona correcta de la biopsia, con el fin de obtener la mayor cantidad de elementos histopatológicos del tumor para la adecuada clasificación. Por otro lado, partiendo de que se existen estudios que documentan la falla en la detección de un subtipo agresivo de CEC o CBC en la biopsia diagnóstica de al menos un 15%, es importante tomar en cuenta otros factores como la localización y el tamaño del tumor, así como los antecedentes personales patológicos del paciente y si se trata o no de una recidiva tumoral a la hora de la decisión terapéutica.

12. Cirugía micrográfica de Mohs

La CMM es la mejor solución para la dicotomía entre la extirpación completa del cáncer de piel y la conservación del tejido. Dicha técnica altamente especializada, no es nueva, sin embargo, desde su introducción hace más de 8 décadas, ha experimentado un notable desarrollo que ha permitido no solo su establecimiento como técnica idónea para determinadas neoplasias cutáneas, si no también, una ampliación de aplicaciones a una serie de neoplasias que tiempo atrás no consideraban tributarias a la misma.

Cuando un cirujano trata a pacientes con cáncer de piel, debe enfrentarse a dos principios aparentemente contradictorios. El primero y más importante es la extirpación completa de la neoplasia. Todos los métodos de extirpación o terapia destructiva aumentan las posibilidades de alcanzar este objetivo al tiempo que amplían y profundizan el tejido extirpado.

El otro principio en cuestión, el de la conservación del tejido, actúa para contrarrestar la tentación de ampliar o profundizar la extirpación o destrucción del cáncer más allá de lo necesario. ¿Se cumplen los objetivos de extirpación completa y conservación? Para responder a esta pregunta con certeza hace falta algo más que solo la delimitación clínica del tumor. Incluso el ojo más experto en la identificación de márgenes tumorales sigue siendo demasiado inexacto para proporcionar un diagnóstico adecuado. Cada milímetro de margen de piel clínicamente libre de tumor y extirpado por el cirujano aumenta la probabilidad estadística de eliminación de las extensiones sutiles u ocultas del tumor; por desgracia, con cada incremento del espacio “libre” del margen, se

produce un aumento al cuadrado del área de piel extirpada. Es evidente que esta consideración debe tenerse en cuenta en determinadas áreas del cuerpo.

La CMM llegó para eliminar la vieja dicotomía entre extirpar todo el tejido canceroso y conservar la mayor cantidad posible de tejido sano. A medida que la técnica ha seguido avanzando, su uso es más práctico, de menor duración y con tasas de recurrencia local muy bajas. Los estudios han confirmado una y otra vez tasas de curación de CBC y CEC primarios nunca antes alcanzadas que se mantienen en torno al 97-99% de éxito.^{64,65,66}

Aunque el CMM sigue siendo el tratamiento de referencia para el cáncer de piel, puede haber casos en los que métodos de tratamiento menos intensivos técnicamente y de menor coste podrían ofrecer mejores soluciones en determinadas situaciones clínicas. Con este objetivo en mente, la Academia Americana de Dermatología (AAD) ha creado recientemente unos criterios de uso apropiado (CUA) para la CMM que puede ayudar a los médicos a decidir si está cirugía es una opción de tratamiento apropiada para los pacientes con cáncer de piel.⁶⁷ No obstante, como herramienta para la ayuda de toma de decisiones, el CUA no sirve para imponer un tratamiento concreto sobre otro. Los tumores que el CUA considera apropiados para la CMM pueden seguir tratándose con otras técnicas en función de factores específicos del paciente, y los tumores que no son seguros o apropiados pueden tratarse ocasionalmente con CMM si existen factores del paciente no tenidos en cuenta por el AUC que obliguen a tomar esta decisión.

En general, se consideran indicaciones para la CMM en el CQ los siguientes escenarios (tabla 4)^{1,2,54,57,67,68}

Tabla 4: Indicaciones para la cirugía micrográfica de Mohs en el carcinoma queratinocítico (carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular)

Características del tumor
<ul style="list-style-type: none"> • Tumor recidivante • Localización anatómica de alto riesgo (cabeza, cuello, manos, pies, región anogenital) • Tamaño del tumor ≥ 2 cm • Subtipo HP agresivo <ul style="list-style-type: none"> • CBC: basoescamoso, infiltrante, esclerodermiforme, micronodular, sarcomatoide) • CEC: acantolítico, adenoescamoso, metaplásico, desmoplásico, mal diferenciado, Breslow ≥ 2 mm • Invasión perineural • Bordes clínicos mal definidos • Crecimiento rápido • Margen positivo en la escisión reciente
Características de la piel de fondo
Exposición previa a radiación Cicatriz crónica (úlcera de Marjolin)
Características del paciente
Inmunosuprimido: receptor de trasplante de órgano solido, leucemia linfocítica crónica, infección VIH, inmunosupresión farmacológica. Síndrome genético subyacente como xerodermia pigmentaria, síndrome del nevo basocelular, síndrome de Basex – Dupre – Christol Paciente con tumores de alto riesgo sin otros factores de riesgo para la salud conocido

La CMM ha demostrado tener tasas de curaciones a 5 años superiores a otras modalidades de tratamientos para los CQ, razón por la cual no es de extrañar que en los últimos años esta modalidad de tratamiento se venido implementando cada vez más por parte de los médicos cirujanos y dermatólogos. En la siguiente tabla se muestran las tasas de curación a 5 años de diferentes modalidades terapéuticas incluyendo la CMM en CBC Y CEC.^{69,70}

Tabla 5. Tasas de curación de diferentes modalidades de tratamiento para el carcinoma queratinocítico primario (carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular).^{69,70}

Modalidad de tratamiento	Tasa de curación a 5 años (%)	
	CBC	CEC
Cirugía convencional	89.9	91.9
Criocirugía	92.5	N/A
Electrodesección y curetaje	92.3	96.3
Radioterapia	91.3	90.0
CMM	99.0 (tumores primarios) 90-93% (tumores recidivantes)	96.9 (tumores primarios) 90% (tumores secundarios)

Los conocimientos quirúrgicos avanzados de muchos dermatólogos, las mejores oportunidades de formación quirúrgica, el instrumental quirúrgico moderno, los mejores anestésicos locales, los mejores agentes y dispositivos para la hemostasia y los mejores equipos de monitorización y reanimación del paciente facilitan y agilizan el trabajo del cirujano. Los criostatos modernos, las tintas y tinciones de cromacodificación, la mejora del procesamiento automatizado de tejidos y los mejores microscopios se han combinado para que la preparación de los portaobjetos sea más rápida, la calidad mejor y la interpretación más fácil que nunca. Por lo tanto, es razonable suponer que hoy en día es posible utilizar la técnica de Mohs con un mayor grado de precisión que en el pasado.

La cirugía de Mohs difiere de otros tipos de cirugía escisional del cáncer de piel sólo en algunos aspectos: ⁷¹

1. Es muy organizada y dependiente del sistema, ya que requiere la escisión de tejido para permitir un procesamiento óptimo del margen quirúrgico contiguo y completo, así como un técnico altamente cualificado para preparar preparaciones de calidad.
2. Requiere una interpretación patológica precisa del tejido cortado horizontalmente en contraste con el tejido orientado verticalmente que normalmente se revisa en los portaobjetos patológicos y dermatopatológicos.

Existe la idea equivocada de que la CMM es como una religión, con sus estrictas normas que definen quién puede realizarla y cómo. El único precepto absoluto es que, en la medida de lo posible, debe evaluarse con precisión el 100% del margen quirúrgico real para garantizar la extirpación completa del cáncer. La cirugía de Mohs no puede tratar tumores discontinuos, células cancerosas que ya han abandonado el campo quirúrgico o metástasis satélites o en tránsito indetectables, como los tumores discontinuos. Cualquiera que sea el método fiable y reproducible que elijan los cirujanos de Mohs para conseguir una evaluación de los márgenes y una extirpación del cáncer del 100% debe aceptarse sin tener en cuenta consideraciones políticas. Aunque la cirugía de Mohs ofrece varias ventajas a quienes la practican, su objetivo principal sigue siendo curar el cáncer. La CMM correctamente realizada presenta una tasa de curación excepcional, lo que la convierte en una de las principales técnicas utilizadas para la extirpación del cáncer de piel. Aún está por determinar la optimización de las técnicas de Mohs que permitan a los cirujanos de Mohs obtener sistemáticamente estas elevadas tasas de curación.^{65,71}

Como ya se ha comentado en reiteradas ocasiones, el objetivo más importante de la CMM es la extirpación completa del cáncer. El hecho de centrarse en la preservación del tejido lleva a algunos cirujanos de Mohs a extirpar especímenes con márgenes quirúrgicos muy estrechos, incluso en zonas en las que unos márgenes más amplios no comprometerían la función o el cierre. Es evidente que hay muchas situaciones en las que la extirpación de márgenes más amplios permitiría reducir el número de fases quirúrgicas, disminuir los costes quirúrgicos y no cambiaría sustancialmente el tipo de cierre ni provocaría una degradación estética o funcional. Además, si la preservación del tejido fuera el objetivo principal del tratamiento, otras modalidades como la crioterapia, la radiación y, en determinados tipos de cáncer, la inmunoterapia actualmente disponible, como el interferón alfa-2b y el imiquimod, preservarían el tejido en mayor medida y comprometerían las tasas de curación en menos de un 5-10%.⁷¹ Siempre que sea necesario, la preservación del tejido es importante, sobre todo en áreas delicadas de la cara en donde se puede perder la funcionalidad del tejido, empero, esta capacidad está sujeta a abusos. Un CBC esclerodermiforme pequeño en la mejilla, pero mal delimitado, puede extirparse por debajo de la grasa media con poco riesgo de dañar estructuras subyacentes y es poco probable que un margen periférico de 4 o 5 mm en lugar de 1 o 2 mm, cause problemas estéticos y/o funcionales. No obstante, esto sería cierto para la extirpación del mismo tumor en el labio o parpado. En este punto, en donde la capacidad de la CMM para preservar tejido, tiene la misma importancia que su capacidad para reseca por completo el tumor.

El enfoque quirúrgico implica la extirpación microscópica del tejido canceroso por pasos mediante escisión microquirúrgica con evaluación histopatológica en tiempo real de los

márgenes para permitir la identificación y extirpación precisas de las células cancerosas conservando la mayor cantidad posible de tejido sano.

La primera fase consiste en la extirpación completa del tumor macroscópico, así como de un estrecho margen de piel clínicamente normal inmediatamente alrededor y en la profundidad del tumor para permitir el procesamiento histológico y el control de calidad. En algunas circunstancias, la citorreducción quirúrgica o *debulking* mediante una cureta o con bisturí previa a la primera etapa de la cirugía puede ser muy beneficiosa. El *debulking* por definición, es toda aquella intervención en la que se extirpa la mayor cantidad posible de tejido tumoral con el objetivo de mejorar la respuesta a un tratamiento antineoplásico posterior.^{71,72} Dicho procedimiento, aunque aporta muchas ventajas, aunque no es imprescindible como primer paso de la CMM. En principio, la citorreducción quirúrgica facilita los márgenes clínicos del tumor, disminuyendo el número de etapas necesarias para erradicar el tumor. Por otro lado, disminuye la posibilidad de falsos positivos dado a que disminuye la “contaminación tumoral” es decir, fragmentos tisulares con células tumorales residuales en los cortes de Mohs, simplifica la “nivelación” o aplanamiento de las muestras y, por último, sirve para producir un portaobjetos orientado verticalmente de la patología tumoral cuando no se dispone de una biopsia previa o ésta no se ha realizado. Disponer de la patología tumoral es muy útil para una interpretación precisa del tumor^{65,70,71,72} Dado que no existen recomendaciones basadas en la evidencia sobre el *debulking*, en la actualidad la decisión de realizarlo depende en gran medida de las preferencias de cada cirujano y de su experiencia personal.⁷²

Para el adecuado procesamiento de la muestra, una vez que se envía el tumor extirpado, los bordes del tejido en cada etapa deben estar en contacto con la superficie, es decir, aplanados. Para lograr esto, el cirujano suele extirpar las muestras en un ángulo aproximado de 45 grados. Para garantizar un corte uniforme y una base lo más plana posible, la muestra debe cortarse desde todos los lados hacia el centro y no desde un borde hasta el otro (figura 1). Siempre que sea posible, la primera fase de la cirugía de Mohs debe cortarse hasta la profundidad del cierre final (Figura 2)

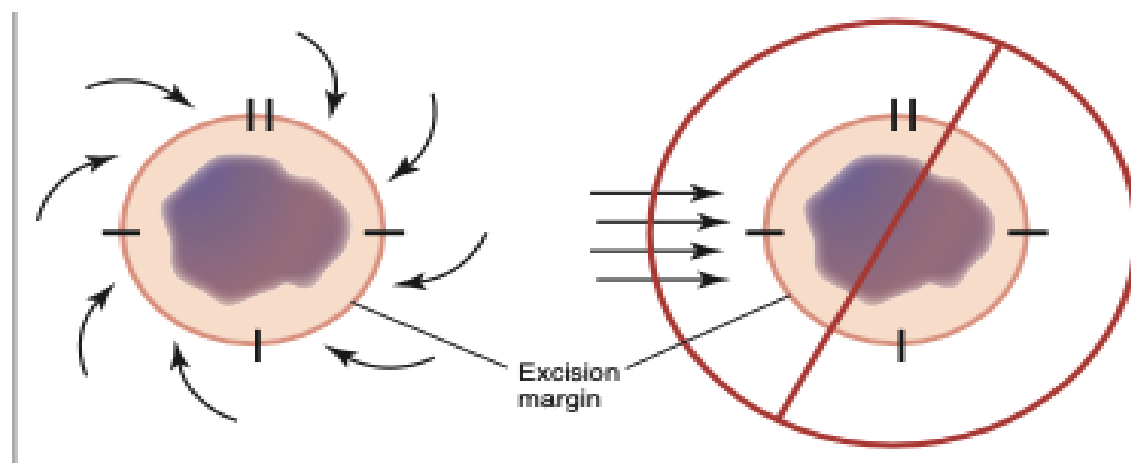


Figura 1. La muestra debe socavarse desde todos los bordes hacia el centro y no desde un borde hacia el otro lado. Las flechas curvas (izquierda) indican que el cirujano de Mohs está cortando correctamente la muestra desde todos los lados hacia el centro. Las flechas rectas (derecha) indican que el cirujano de Mohs está cortando incorrectamente la muestra desde el lado de las 9 en punto en línea recta hacia el otro lado. Es probable que esto dé lugar a una base de la muestra cortada de forma irregular y a un margen periférico biselado irregularmente.⁷¹

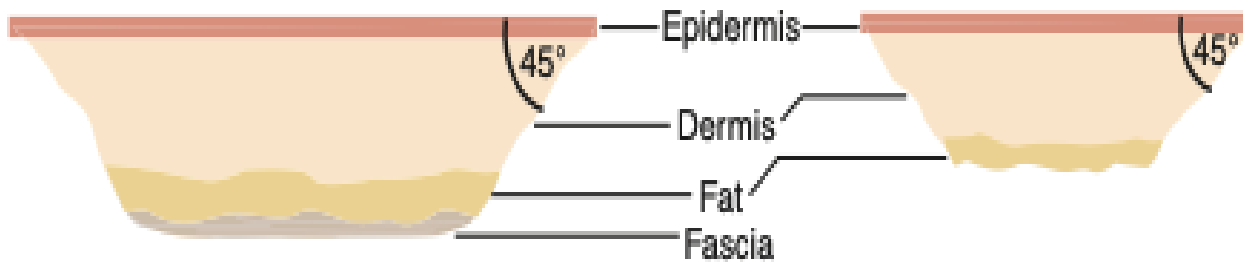


Figura 2. El bisel se continúa hasta el nivel en el que se va a cortar la base horizontal de la muestra, o hasta el nivel en el que se realizará el cierre, si éste es más profundo. En el brazo, el cirujano de Mohs llevaría el bisel hasta el nivel de la fascia, ya que la socavación y la reparación suelen realizarse a ese nivel (izquierda). En la mayoría de las zonas de la cara, el bisel cortará hasta la grasa superficial (derecha), a menos que sea clínicamente obvio que el tumor es más profundo.⁷¹

Marcaje, congelación y división del tejido en capas. Un técnico de Mohs experto, puede salvar tejido extirpado con una técnica quirúrgica deficiente y un técnico deficiente puede hacer basura de un espécimen quirúrgico. El tejido extruido se marca con tintes especiales para guiar al cirujano o patólogo en qué área del tumor se encuentran las células tumorales residuales. Posteriormente se divide en capas muy finas utilizando un microtomógrafo, con cada sección numerada para su posterior análisis. Cada capa se congela y se corta en secciones en miniatura utilizando tintes especiales diseñados para resaltar las células. Por último, estas secciones se ensamblan en objetos portátiles para su transporte.

Análisis con microscopio: El cirujano de Mohs o el patólogo, examina cada sección con un microscopio para detectar y marcar las células cancerosas en sus bordes, marcando su eliminación en un mapa para futuras acciones.

Extirpaciones Adicionales: Si se detectan células cancerosas cerca de los bordes, se realizarán extirpaciones adicionales sólo en esa zona concreta donde existan estas células malignas y se repetirán hasta que no quede ninguna en los márgenes.

Reconstrucción: Una vez eliminado todo el tejido canceroso, el cirujano seleccionará una estrategia de reparación adecuada para cerrar las heridas y conseguir una mejora estética.

Incongruencia de la biopsia diagnóstica y la biopsia definitiva de la cirugía micrográfica Mohs.

El subtipo HP es fundamental para la elección correcta del tratamiento ya que es un determinante clave a la hora de la clasificación de riesgo de los carcinomas cutáneos.^{3,58-63,73} Este surge de una biopsia incisional que representa solo un porcentaje de la masa tumoral, siendo la principal preocupación la no detección de un subtipo agresivo. De ahí nace el interés de comparar la similitud entre esta y la pieza del *debulking* de la CMM. Como se comentó previamente, el CBC y el CEC presentan patrones de crecimiento que se dividen según su comportamiento en agresivos y no agresivos en el caso del CBC y en bajo y alto riesgo en los CEC. Conocer los subtipos histopatológicos del tumor en cuestión, es importante, ya que los patrones difieren en

su comportamiento biológico. Los que presentan patrones histopatológicos agresivos o de alto riesgo, tienen mayor riesgo de crecimiento local y subclínico, destrucción tisular local, mayor posibilidad de recurrencia y metástasis.^{54,55,56,55}

Se ha mencionado en diversos artículos, que las biopsias pueden tergiversar la verdadera naturaleza del tumor y conducir a tratamientos inadecuados. El error de muestreo, una amplitud o profundidad insuficiente de la biopsia, el sitio de la toma, el tamaño y el tipo de la misma y la elevada proporción de CBC con subtipos histopatológicos mixtos son probables explicaciones de la clasificación errónea del carcinoma queratinocítico. Estudios previos que han investigado la proporción de CBC son subtipos histopatológicos mixtos en la biopsia o en el la muestra de escisión final, demuestran resultados que oscilan entre el 37.2% y el 74.1%.^{49,73,74} El hecho de que sea frecuente la existencia de distintos patrones coexistiendo en un mismo CBC, hace suponer que a la hora de la toma de la biopsia insicional, solo se captura una zona en donde tenga hallazgos solo de uno de los subtipos y que al compararla con la biopsia total del tumor de la cirugía convencional o CMM, hace evidente el componente mixto. Cohen y cols encontraron que varios CBC mixtos presentaban una zona de dermis de aspecto normal entre el componente no agresivo de la dermis superficial y el componente agresivo de la dermis profunda.⁴⁹ Otro aspecto a tomar en consideración, es que, en muchos de los casos, cuando el CBC presenta componente mixto, usualmente existe presencia de un subtipo agresivo; casi siempre un CBC nodular con uno o dos subtipos agresivos.⁴⁹

Varios estudios han tratado de determinar la discordancia entre la biopsia prequirúrgica y la CMM del CQ. Los resultados de los diversos estudios oscilan en un rango entre el 18-53.3%.^{3,58,59,60,61,73,74,75} Sin embargo para efectos prácticos, lo que resulta más importante, es determinar el porcentaje de biopsias diagnósticas que no logran identificar el subtipo agresivo cuando se compara con la biopsia definitiva de la CMM. De acuerdo a las publicaciones, la biopsia diagnóstica falla en detectar un subtipo agresivo en un 8-21,1%.^{3,59,60,61,73} Esta discrepancia podría en algunos casos repercutir negativamente en la decisión terapéutica que se le ofrece al paciente.

Metodología

1.1. Tipo de estudio, temporalidad y lugar de la investigación

Es estudio observacional y transversal unicéntrico desarrollado en pacientes con carcinoma basocelular o espinocelular que fueron sometidos a cirugía micrográfica de Mohs entre febrero del 2019 y febrero 2022, operados bajo la misma técnica quirúrgica por el mismo dermatólogo. Dicho estudio fue realizado en el servicio de Dermatología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia (HCG)

1.2. Criterios de inclusión

Se sometieron a revisión pacientes mayores de 18 años, sin distinción por género que se hayan programado para CMM por el diagnóstico de un CBC o CEC, operados por el mismo dermatólogo y bajo la misma técnica quirúrgica en el servicio de Dermatología del HCG en el periodo entre febrero 2019 - febrero 2022.

1.3 Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los pacientes sometidos a CMM sin una biopsia diagnóstica previa, reportes de biopsias prequirúrgicas en donde no se anota el tipo de biopsia realizada (en huso, curetaje o punch) ni el tamaño de la biopsia, reportes de biopsia definitiva del “debulking” en donde no se anote el subtipo histopatológico del tumor, biopsias diagnósticas realizadas a nivel privado y CMM en donde no se haya realizado el “debulking” previo la primera etapa de la cirugía. De los 222 pacientes, se

excluyeron 82 pacientes ya que contaban con al menos un criterio de exclusión. Para el análisis y evaluación de los tipos HP específicos y la concordancia HP se excluyeron 16 pacientes ya que los mismos contaban con biopsias del *debulking* que reportaron ausencia de tumor o cicatriz. Se analizaron un total de 124 casos.

1.4. Fuentes y recopilación de datos

E

1.5. Limitantes

Las limitantes del estudio son el tamaño de la muestra, sin embargo, hay que recordar que es un número no despreciable, ya que existen algunos estudios publicados en la literatura internacional que han sido realizados con menor cantidad de casos y menor cantidad de variables. El estudio con la muestra más grande en la que se comparó la biopsia diagnóstica prequirúrgica con la biopsia de la CMM fue de 894 lesiones. Otra limitante se debe a su diseño transversal unicéntrico. Un estudio prospectivo permitiría controlar algunas discrepancias como, por ejemplo, que se analicen únicamente tumores primarios y no recidivas o previamente tratados con métodos destructivos o que la biopsia inicial diagnóstica y la biopsia durante la cirugía de Mohs sean analizadas por el mismo patólogo utilizando una misma clasificación, ya que existen algunas discrepancias en cuanto a la clasificación histopatológica de algunos libros de patología de piel, sobre todo en el CBC. Tampoco se tomaron en cuenta algunos datos clínicos y antecedentes del paciente, como por ejemplo el tamaño del tumor

inicial, antecedentes personales patológicos (inmunosupresión) y el fototipo según Fitzpatrick. Esto reduce las variables y limita las conclusiones. Esta investigación no tomó todos los casos de CBC o CEC operados mediante CMM en el Servicio de Dermatología del HCG entre el periodo de febrero 2019 y 2022, únicamente se seleccionaron un grupo de pacientes operados por el mismo dermatólogo. Por último, no se documentó el número total de CBC de patrón mixto, ya que se tomó el subtipo más agresivo como diagnóstico definitivo para la biopsia pre y postquirúrgica.

1.6. Operacionalización de variables

A continuación, se presenta la tabla de operacionalización de variables (tabla 6):

Variable y definición conceptual	Indicador	Categorías	Criterios de Medición	Tipo de variable	Escala de Medición (Nominal, continua, discreta, razón)
Edad: Corresponde a la edad en años cumplidos al momento de la CMM	Edad de años cumplidos	No aplica	Años	Cuantitativa	Continua
Género: Corresponde al género indicado en el expediente	Tipo de género	Masculino (M) o femenino (F)	n.a.	Cualitativa	Nominal

médico del paciente					
Etapas: da referencia al número de etapas realizadas durante la cirugía de Mohs	Numero de etapas realizadas en la cirugía de Mohs para llegar a márgenes negativos de tumor	1) 1 etapa 2) 2 etapas 3) 3 etapas 4) 4 etapas	na	cualitativos	Ordinal
Topografía: localización del tumor según el carcinoma/ subtipo	Localización en el cuerpo en donde presenta el tumor según el carcinoma y subtipo	A) nasal B) periorbital C) labio D) Frente E) sien F) Oreja G) preauricular H) retroauricular I) surco nasogeniano J) mentón K) región mandibular L) cuero cabelludo M) genitales N) acral O) Concha auricular	na	Cualitativa	Nominal
Tipo de biopsia: técnica utilizada a la hora de realizar la biopsia diagnóstica previa a la CMM	Tipo de biopsia	a) Huso (elipse) b) Punch c) Rasurado	N.a	Cualitativo	Nominal
Tamaño de la biopsia: tamaño de la biopsia diagnóstica	Tamaño de la biopsia en centímetros	-	n.a	cuantitativo	Continua

medida en centímetros					
Subtipo CBC de la biopsia: subtipo histopatológico de CBC de la biopsia diagnóstica incisional previa a la CMM	Subtipo histopatológico del CBC documentado en la biopsia incisional diagnóstica previo a la cirugía	A) nodular B) Superficial C) Micronodular D) Esclerodermiforme E) Infiltrante F) Basoescamoso	n.a	Cualitativo	nominal
Subtipo CBC en el "debulking": subtipo histopatológico definitivo del "debulking" de la CMM	Subtipo histopatológico definitivo de CBC en el "debulking" de la CMM	A) nodular B) Superficial C) micronodular D) Esclerodermiforme E) infiltrante	n.a	Cualitativo	nominal
Subtipo de CEC de la biopsia: subtipo histopatológico de CEC la biopsia diagnóstica incisional previa a la CMM	Subtipo histopatológico de CEC documentado en la biopsia incisional diagnóstica previo a la cirugía	A) CEC in situ B) CEC invasor	N.a	Cualitativo	nominal

Subtipo CEC en el "debulking" : subtipo histopatológico definitivo del "debulking" durante la CMM	Subtipo histopatológico definitivo de CEC documentado en el "debulking" de la CMM	A) CEC in situ B) CEC invasor	N.a	Cualitativo	Nominal
Comportamiento biológico	Comportamiento biológico según el subtipo histopatológico	A) No agresivo B) Agresivo			

1.7. Análisis de datos

Se recopilaron los datos y se registraron las siguientes características: género, edad, localización del tumor, subtipo HP de la biopsia incisional y la del *debulking* de la CMM, así como el número de etapas. Todas las biopsias fueron reportadas por un especialista en patología (no necesariamente el mismo). En los tumores que mostraban más de un subtipo histológico, se asumió que el tumor más agresivo era el subtipo histológico definitivo del tumor.

En la segunda parte del análisis, se realizó la determinación de la concordancia de los resultados HP de la biopsia pre y post quirúrgica según la presencia de CBC o CEC. Además, se realizó el análisis de la correlación de la agresividad según la biopsia previa y post quirúrgica para cada uno de los dos tipos de carcinomas estudiados. La concordancia entre las biopsias prequirúrgicas y la biopsia del *debulking* así como la concordancia según su comportamiento biológico (agresivo o no agresivo), se calculó mediante el coeficiente Kappa de Cohen. Una puntuación kappa de 1 se considera concordancia completa. Los valores kappa <0 indicaban ausencia de concordancia y 0-0,20 concordancia leve, 0,21-0,40 como concordancia regular, 0,41-0,60 como concordancia moderada, 0,61-0,80 como concordancia sustancial y 0,81-1 como concordancia casi perfecta.

Los subtipos de todos los tumores se identificaron mediante las características histopatológicas estándar y posteriormente se clasificaron en CBC superficiales, nodulares, micronodulares, infiltrativos, esclerodermiformes, metatípicos y basoescamosos. Para los CEC, se clasificaron en in situ o invasores

Para cada registro, el cambio entre la biopsia inicial y la patología intraoperatoria de Mohs se clasificó como más agresivo, menos agresivo o sin cambios. El cambio de tipo de CEC in situ a invasor se consideró más agresivo, mientras que el cambio de invasor a in situ se consideró menos agresivo. El cambio en la diferenciación máxima no se analizó por la poca cantidad de casos. Para el análisis de los carcinomas basocelulares, los cambios en los subtipos superficiales a cualquier otro tipo se consideraron un aumento de la agresividad, al igual que un cambio de nodular a cualquier otro tipo excepto el superficial. Se utilizaron reglas similares para definir los cambios de menor agresividad para el tipo de CBC. Utilizando esta clasificación, se calculó cualquier cambio en la agresividad. Todos los análisis fueron desarrollados por medio de R 4.2.1 (R Foundation. Vienna Austria, 2022).

Resultados

De un total de 222 pacientes analizados, 82 casos fueron excluidos cuando se aplicaron los criterios de exclusión. Un total de 140 casos fueron estudiados. La distribución según el género evidenció ser de un 50.7% (71/140) para el sexo femenino y un 49.3% (69/140) para el sexo masculino. La distribución según tipo de carcinoma queratinocítico evidenció que el CBC se documentó en el 92.9% (130/140) y el CEC en el 7.1% (10/140). El valor de la mediana al diagnóstico fue de 70 años con un rango intercuartílico de 59 a 81 años (Tabla 6). El paciente con la menor edad al diagnóstico, fue un caso de un CBC superficial a nivel periorbital en el cual se le realizó el diagnóstico a los 29 años. La biopsia del *debulking* documentó un CBC nodular, correspondiendo a una variante más agresiva en comparación la biopsia original. No es de extrañar que la distribución en cuanto al género fue muy similar, incluso siendo ligeramente superior en el género femenino, lo cual demuestra que aunque los estudios epidemiológicos reportan que la carga de enfermedad de CPMN continua siendo mayor en hombres que en mujeres, estudios recientes han indicado que esta diferencia se está haciendo cada vez menor ⁵

Tabla 7. Distribución del CQ según la edad, género y tipo de tumor.

Características	N=140 ¹
Sexo	
Femenino	71 (50.7%)
Masculino	69 (49.3%)
Tipo	
CBC	130 (92.9%)

CEC 10 (7.1%)

Edad al diagnóstico

70 (59,81)

¹ n (%); Mediana (Rango intercuartílico)

La distribución de los pacientes estudiados en relación con la topografía de los tumores evidenció que la localización más frecuente fue en la región nasal presente en 43.6% (61/140), seguido de la región periorbital en el 20.4% (29/140) de los casos y en menor frecuencia la región auricular y la frente presente en el 5.7%(8/140) cada localización. Casi todos tumores fueron localizados a nivel de cabeza y cuello (98,57%; 138/140) comparable con otros estudios. ^{73,74}

Tabla 8. Distribución de las lesiones con CBC y CEC sometidos a CMM según localización en un grupo de pacientes operados por el mismo dermatólogo y bajo la misma técnica quirúrgica en el HCG, 2019-2022

Localización	N=140¹
Nasal	61 (43.6%)
Periorbital	29 (20.7%)
Oreja	8 (5.7%)
Frente	8 (5.7%)
Surco Nasogeniano	7 (5.0%)
Labio	6 (4.3%)
Mejilla	6 (4.3%)
Retroauricular	5 (3.6%)
Mentón	2 (1.4%)
Preauricular	2 (1.4%)
Acral	1 (0.7%)
Cuero Cabelludo	1 (0.7%)
Genital	1 (0.7%)

Mandíbula	1 (0.7%)
Concha auricular	1 (0.7%)
Sien	1 (0.7%)

La distribución de las lesiones según tipo de biopsia realizada evidenció ser el *punch* el tipo de biopsia más frecuente en el 69.3% (97/140) de los casos y en menor frecuencia el huso o elipse en un 29.3% (41/140). La biopsia contó con una media de tamaño de 0.40 cm con un rango intercuartílico de 0.30 a 0.50 cm.

Tabla 9. Distribución de las lesiones con CBC o CEC sometidos a CMM operados por el mismo dermatólogo y bajo la misma técnica quirúrgica según el tipo biopsia en el HCG ,2019-2022

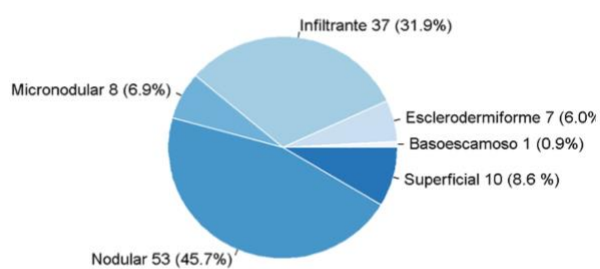
Tipo de biopsia	N=140¹
Punch	97 (69.3%)
Huso	41 (29.3%)
Rasurado	2 (1.4%)

¹ n (%)

Para la evaluación de los tipos histológicos específicos se excluyeron un total de 16 pacientes ya que los mismos presentaban en la biopsia del *debulking* un reporte HP que reportaba ausencia de neoplasia o cicatriz. El CBC nodular fué el subtipo más frecuente tanto en la biopsia prequirúrgica como en la biopsia del *debulking* (42.7% y 36.2 % respectivamente), seguido del CBC infiltrante. Dicho hallazgo es esperable dado a que el CBC nodular representa aproximadamente el 70% de todos los casos CBC.^{15,43,44,45} En el grafico 1 se presenta la distribución de los subtipos HP de CBC según la biopsia diagnóstica y la del *debulking*. El número de CEC reportados fue mucho menor. Hubo un total de 10 casos, sin embargo dos de ellos no se analizaron ya que la biopsia del *debulking* documentó ausencia de neoplasia. La biopsia diagnóstica reportó 4 casos de CEC in situ y 4 casos de CEC invasor. Por la poca cantidad de casos, no se documentó la diferenciación del CEC invasor, sin embargo, todos los CEC invasores fueron bien diferenciados.

Gráfico 1. Subtipos HP de CBC según la biopsia diagnóstica y la del *debulking*

Subtipos de CBC en la biopsia diagnóstica



Subtipos de CBC en el *debulking*

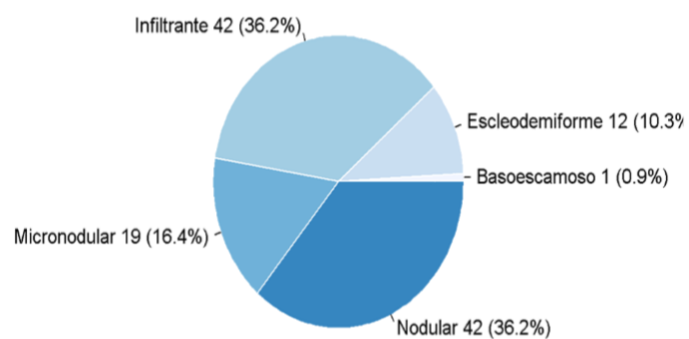
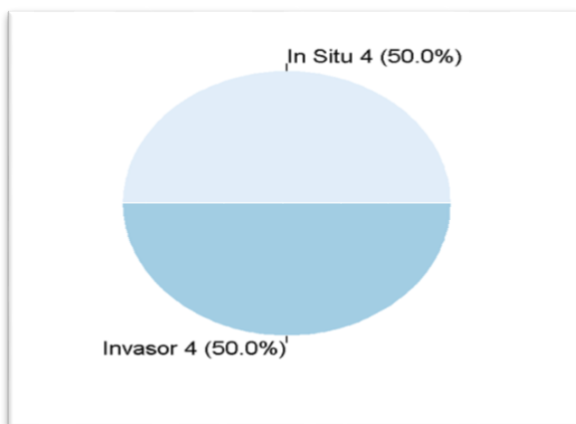
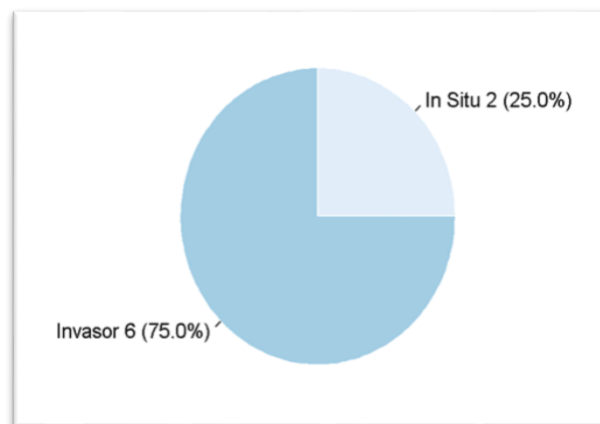


Gráfico 2. Subtipos HP de CEC según la biopsia diagnóstica y la del *debulking*

Subtipos de CEC en la biopsia diagnóstica



Subtipos de CEC en el *debulking*



La distribución de los pacientes según el número de etapas requeridas evidenció que más del 90% de los tumores requirieron como máximo dos etapas. El 60.5% (75/124) requirió solamente 1 etapa y el 31.5% (39/124) de 2 etapas. No se puede demostrar si el *debulking* influyó en que 3/5 partes de todos los tumores hayan requerido solamente 1 etapa dado a que este estudio no toma en cuenta todos los casos operados en el HCG por CMM con y sin *debulking*. No obstante, sería interesante a futuro, realizar un estudio para determinar las posibles ventajas del *debulking* y determinar si esta influye positivamente en la cantidad de etapas requeridas la extirpación completa del tumor.

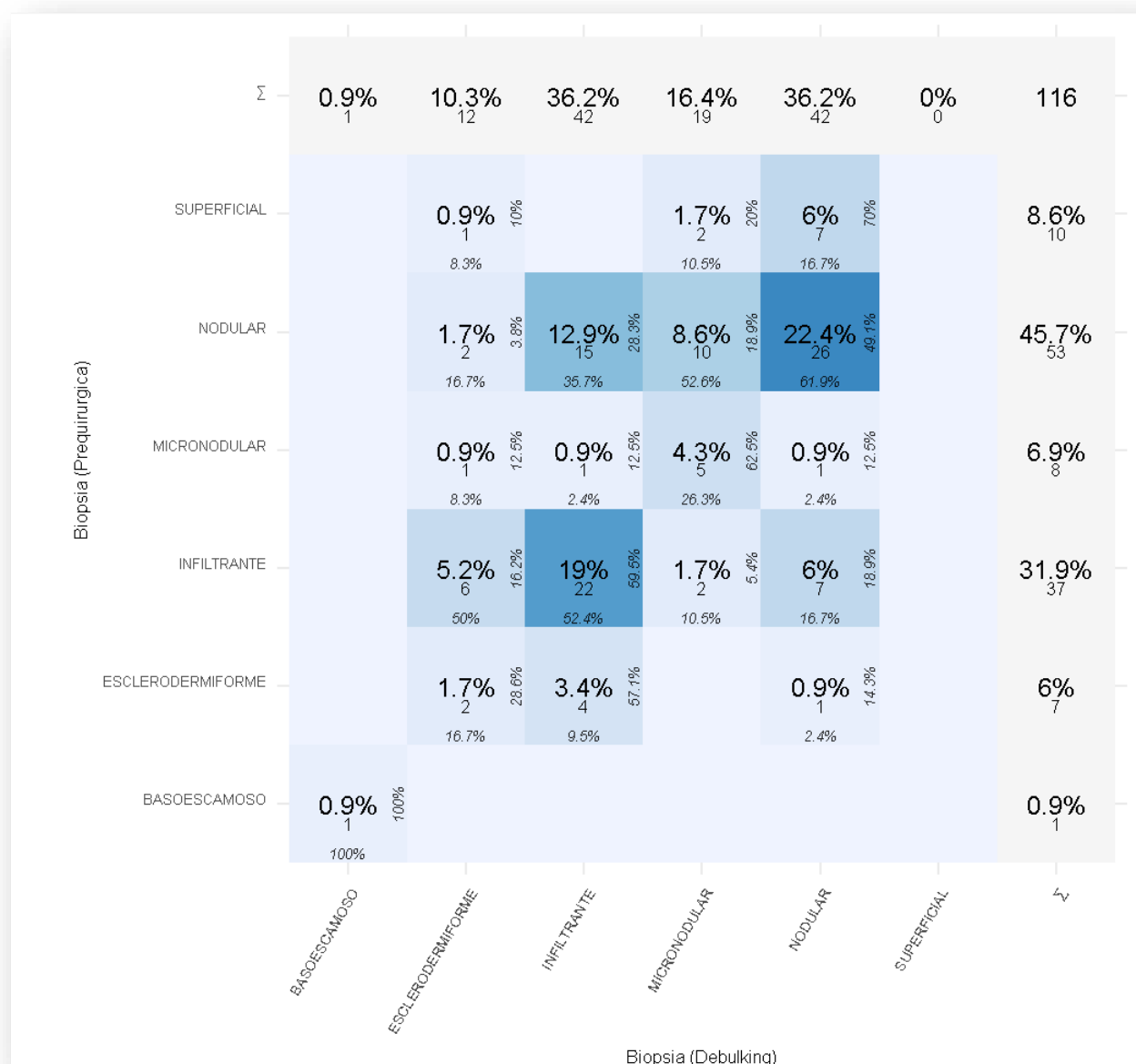
Tabla 10: Distribución de lesiones con CBC o CEC sometidos a CMM según el número de etapas, operados por el mismo dermatólogo y bajo la misma técnica quirúrgica según número de etapas Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia,2019-2022.

Número de etapas	N=124 ¹
1	75 (60.5%)
2	39 (31.5%)
3	6 (4.8%)
4	4 (3.2%)

¹ n (%)

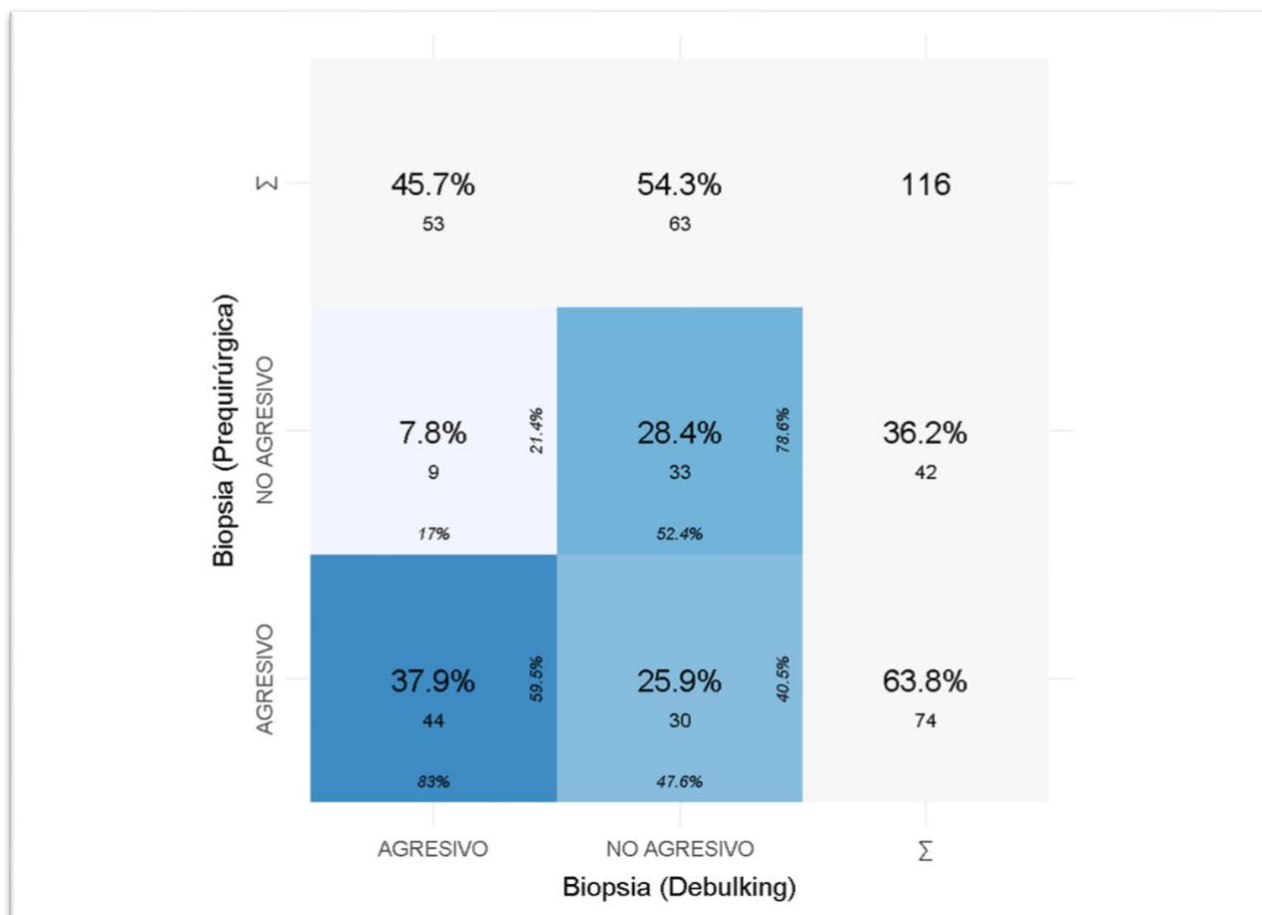
La evaluación de la concordancia de la biopsia prequirúrgica y la del *debulking* de la CMM en pacientes CBC evidenció que la mayor concordancia se presentó con el subtipo nodular con 22.4% (26/116), seguido del CBC infiltrante en un 19.0% (22/116) y en menor porcentaje el micronodular que presentó un 4.3% (5/116) de los casos (grafico 3). El coeficiente de Kappa-Cohen para la evaluación de la biopsia prequirúrgica y la del *debulking* fue de 0.26 (IC95%:0.14-0.38), es decir una concordancia regular. En general la concordancia fue del 48.3% (56/116) mientras que el 51,7% de los casos tuvieron discordancia de las biopsias (60/116).

Gráfico 3. Concordancia HP de la biopsia diagnostica y la del *debulking* en 116 CBC sometidos a CMM en el HCG , 2019-2022



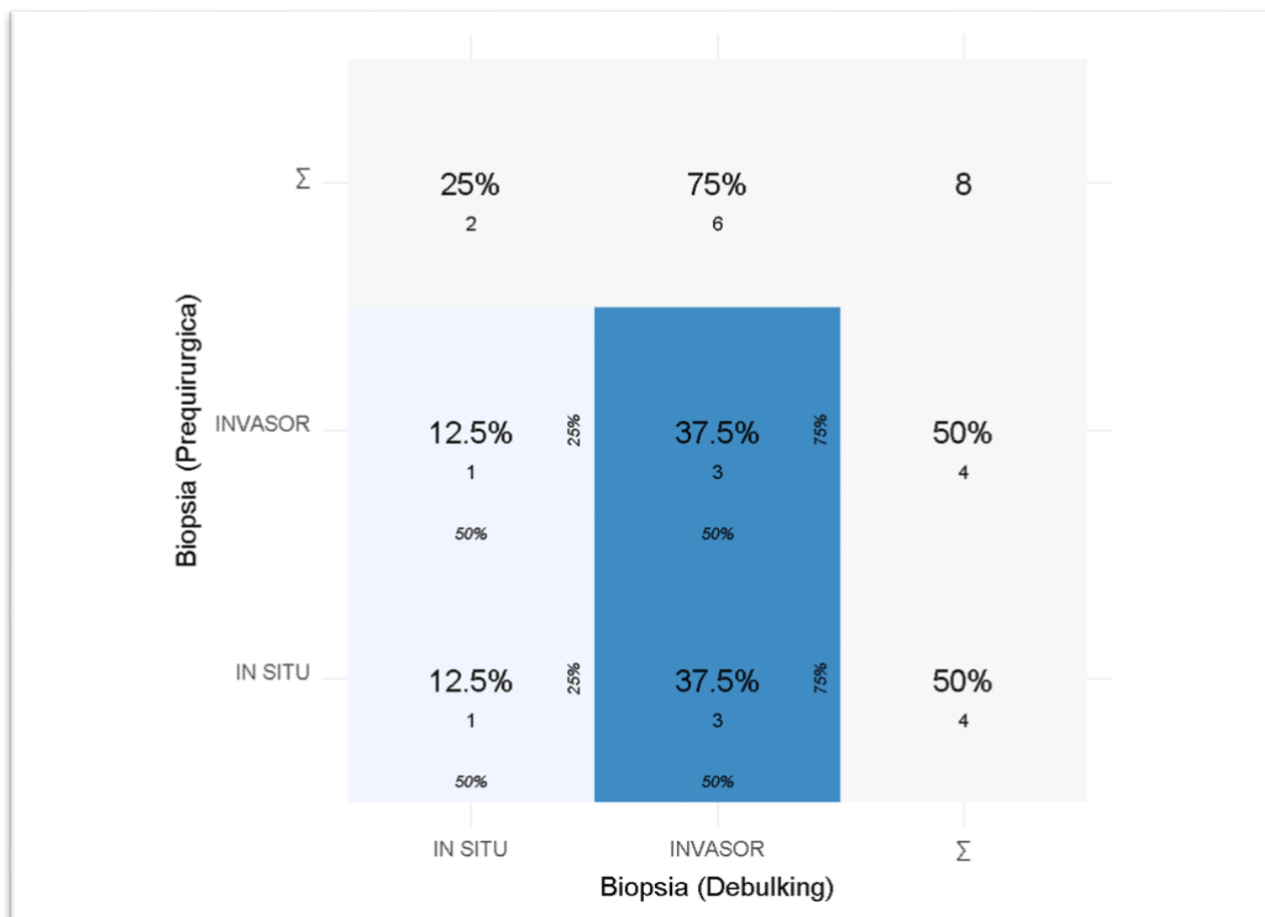
La concordancia de la agresividad biológica del tumor entre la biopsia diagnóstica y la del *debulking* en los CBC evidenció contar con una concordancia en el patrón no agresivo del 28.4%(33/116) mientras que el % de concordancia del patrón agresivo entre las 2 biopsias fue del 37.9% (44/116). Sin embargo, el 7.8% (9/116) el subtipo HP se subestimó en la biopsia previa, no pudiendo identificar el patrón agresivo HP. Entre ellos, el 8.6 % de los casos (10/116) se clasificó inicialmente como superficial para luego ser diagnosticarse de forma definitiva en la biopsia del *debulking* como un subtipo con patrón agresivo. 7 fueron nodulares, 2 micronodulares y 1 esclerodermiforme. De los 53 CBC nodulares que fueron reportados inicialmente en la biopsia diagnóstica , 15 fueron reportados como infiltrantes, 10 como micronodulares, y dos como esclerodermiformes. El 25.9% (30/116) de la biopsias iniciales reportadas como agresivas, tuvieron subtipos HP no agresivos en la biopsia de la CMM. El % concordancia general en cuanto al comportamiento biológico del tumor (agresivo o no agresivo) fué del 66.3% mientras que el 33.7% fueron discordantes. La determinación del coeficiente de Kappa-Cohen fue para la evaluación del patrón de agresividad entre la biopsia pre y post quirúrgica fue de 0.34 (IC95%:0.13-0.50).

Gráfico 4. Concordancia en el patrón de agresividad en la biopsia diagnóstica y la del *debulking* en 116 CBC sometidos a CMM . HCG, 2019-2022.



La evaluación de la concordancia de las biopsias para los CEC evidencian contar con una concordancia para los CEC invasores del 37.5% (3/8) y 12,5% (1/8) para los CEC in situ. El coeficiente de Kappa-Cohen para concordancia de los subtipos de CEC no puede ser evaluada por el tamaño reducido de registros para este tipo de carcinoma.

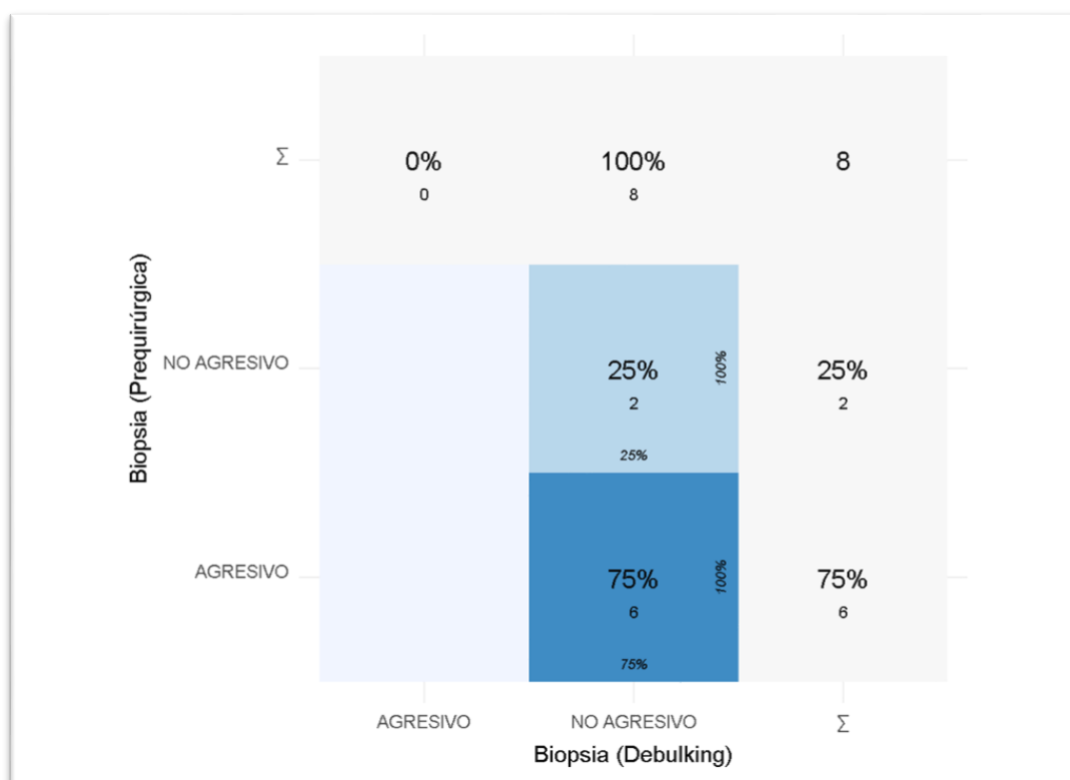
Gráfico 5: Concordancia de la de biopsia diagnostica y la del *debulking* en 8 CEC sometidos a cirugía micrográfica de Mohs. HCG, 2019-2022.



En cuando al comportamiento biologico de la agresividad de la biopsia pre y post quirúrgica en pacientes con CEC evidenció ser de un 25.0% (2/8) para los no agresivos y un 75.0% (6/8) para lo tumores clasificados como. El coeficiente de Kappa-Cohen

para concordancia de los subtipos de CEC y el comportamiento biológico no pudo ser evaluado por el tamaño reducido de registros para este tipo de carcinoma.

Gráfico 6. Concordancia en el patrón de agresividad en la biopsia prequirúrgica y la del *debulking* en 8 CEC sometidos a CMM, HCG, Guardia, 2019-2022



Se analizó la congruencia según la agresividad de la biopsia prequirúrgica y post quirúrgica en pacientes con CBC tomando en cuenta el tamaño de la biopsia (menor o igual a 0,4 y mayor a 0,4 cm). Las biopsias diagnósticas menores o iguales a 0,4 cm no lograron identificar el subtipo agresivo en un 6.2% (5/80), con un coeficiente Kappa – Cohen de 0,42 (IC95%: 0.23 – 0.6). Por otro lado las biopsias mayores a 0,4

cm, subestimaron el patrón agresivo en un 11.1% (4/36), coeficiente Kappa – Cohen 0.21 (IC95%: 0.01-0.41), dato que llamó la atención. Las biopsias en huso fueron los que menos subestimaron el patrón agresivo, no logrando identificarlo correctamente en solo 3.1% de los casos (1/32).

Tabla 11 : Resumen de los resultados según los objetivos

Tumor	CBC (116)		Coeficiente Kappa-Cohen (IC95) del total	CEC (8)	
	% concordancia (# casos)				
Concordancia en subtipos histopatológicos del tumor en casos reportados de CBC o CEC entre la biopsia diagnóstica prequirúrgica y la del <i>debulking</i> .	Nodular	22,4% (26)	0,26 (IC95% 0,14-0,38	Invasor	37,5% (3)
	Infiltrante	19%(22)		In situ	12.5% (1)
	Micronodular	4.3 % (5)			
	Esclerodermiforme	1.7% (2)			
	Basoescamoso	0,9% (1)			
	Superficial	0			
	% Concordancia CBC: 48.3% (56)				
Proporcion de reportes discordantes en el subtipo histopatologico de casos de CBC o CEC entre la biopsia diagnostica prequirurgica y la del <i>debulking</i> .	Nodular	23.2 % (27)		Invasor: 12. 5% (1) In Situ: 37.5 % (3) % discorcancia: 50% (4)	
	Infiltrante	12.9 % (15)			
	Micronodular	2,7 % (3)			
	Esclerodermiforme	4.3 % (5)			
	Basoescamoso	0			
	Superficial	8,6% (10)			
	% Discordancia: 51.7% (60)				
Casos discordantes de la biopsia preoperatoria que					

mostraron un subtipo histopatológico más agresivo y menos agresivo en la pieza del <i>debulking</i> .	<i>Debulking</i> con patrón más agresivo: 7,8 % (9) <i>Debulking</i> con patrón menos agresivo: 25,9% (30)	0.34 (IC95%: 0.12-0.50)	<i>Debulking</i> con patrón menos agresivo 75% (6)
---	---	--------------------------	---

Discusión

En la mayoría de los casos de este estudio, hubo una baja concordancia entre el diagnóstico inicial del CQ y el diagnóstico HP definitivo del *debulking* en la CMM, sobre todo en los casos de CBC que debido al mayor número de casos y mayor cantidad de variables, se logró realizar un mejor análisis de datos. La concordancia HP de la presenta investigación entre la biopsia inicial y la HP del *debulking* en los CBC fué de 48,3%. Esta concordancia parece ser similar a otros porcentajes de concordancia comunicados por estudios similares previos. Izikson y cols³ realizaron un estudio similar de la congruencia del diagnóstico de la biopsia y los cortes de Mohs en 513 casos de CPNM primarios y hallaron una concordancia en el 51,1% de los subtipos tumorales tanto agresivos como no agresivos. Otros 3 estudios previos compararon la concordancia de los subtipos histopatológicos de la biopsia preoperatoria con la observada en la CMM. Stiegel⁶⁰ documentó una concordancia del 46,7%; Orengo,⁶¹ del 42,7% y Cerci y cols⁵⁹, del 40,5%.

La rigurosa clasificación de los subtipos histopatológicos adoptada en el presente estudio pudo haber influido en la menor concordancia. Otra observación importante es que Stiegel no realizó *debulking* en la CMM para una evaluación adicional, reduciendo así la cantidad de tejido que se comparó con la biopsia preoperatoria.

Más allá de conocer si existe o no una incongruencia entre las dos biopsias, a nivel práctico, es mucho más importante determinar si existe una falla en detección del subtipo agresivo en la biopsia inicial, sobre todo a la hora de la clasificación del tumor para un adecuado tratamiento. En el CBC, la falla en la detección del subtipo agresivo correspondió a un 7.8% (9/116 tumores). Este porcentaje es comparable con otros estudios; un estudio australiano realizado por Stewart y cols concluyeron que hasta en un 12,9% (60/464) de los casos, se subestimó el subtipo histopatológico en la biopsia previa a la CMM, con un 13,3% (54/406) de los CBC que mostraban subtipos más agresivos en las muestras en CMM, y entre ellos, el 42,6% (23/54) se registraron inicialmente como CBC superficiales en la biopsia previa a la CMM. Dichos resultados son similares a los encontrados en esta investigación.

Otro hallazgo que llamó la atención fue que las biopsias menores o iguales a 0,4 cm tuvieron mejores porcentaje de congruencia HP y menor porcentaje en el fallo de la detección de un patrón agresivo en comparación a las biopsias mayores a 0,4 cm. El huso en comparación al punch fue mejor en la detección del patrón agresivo, teniendo un fallo del 3.1% (3/32) vs el 9,5% (8/84) de las biopsias punch. Una limitante de estos resultados es que no se documentó el tamaño inicial del tumor.

Algunos autores consideran que la etiología de estas discrepancias puede tener varias atribuciones.⁶⁰ En primer lugar, la técnica de biopsia puede impedir la captura de todos los subtipos histológicos. En el caso de algunas lesiones, muchos clínicos optan por biopsiar sólo una parte de lo que ven clínicamente en lugar de la totalidad de la lesión. Fernández y cols⁷⁶ han observado que el tamaño de las biopsias se ha ido reduciendo con el tiempo. Esta técnica de biopsia suele preferirse para lesiones de mayor tamaño y en zonas estéticamente sensibles si el clínico considera que la porción de la muestra es representativa de toda la lesión. Cuando se utiliza esta técnica, es posible que el componente tumoral agresivo permanezca en la zona no biopsiada. Además, los tumores con componentes subclínicos extensos son imposibles de biopsiar en su totalidad, como se observa a menudo en los tipos morfeiforme e infiltrante de CBC⁷⁷. Cuando sea posible, se recomienda tomar biopsia de la lesión sospechosa en su totalidad para captar todos los subtipos histológicos tumorales potenciales. En particular, si existe la sospecha de un CBC agresivo, una biopsia en sacabocados puede ser más representativa que una biopsia superficial por rasurado. Otros factores clínicos como cicatriz en zona del tumor (recurrencia), áreas previamente irradiadas, tratamiento y tratamiento previos como el 5-fluoracilo pueden estar relacionadas con las discrepancias histopatológicas. Por último, los criterios utilizados a la hora de la clasificación de los subtipos que varían según las referencias. Por ejemplo, Russell y cols⁷⁸ utilizaron una clasificación simplificada que estratificaba los CBC en superficiales, nodulares e infiltrativos.

Una herramienta útil a la hora de tomar una decisión terapéutica son los criterios de riesgo recomendados por las guías de manejo para el CBC y el CEC^{54,57} ya que se ha

demostrado en varios estudios incluyendo la presente investigación de que existe una incongruencia no despreciable de la biopsia inicial y que cerca de un 5 a 10% la biopsia diagnóstica puede subdiagnosticar un subtipo agresivo. Factores como el tamaño y la zona pueden llegar a predecir igual o incluso más el comportamiento agresivo del tumor.

CONCLUSIONES

Los médicos deben conocer los factores de riesgo que predicen el potencial comportamiento más agresivo del carcinoma queratinocítico. Estos factores de riesgo se dividen esencialmente en factores clínicos y en factores histológicos. Cada paciente que llega a la consulta, debe individualizarse, identificar los posibles factores de riesgo y decidir la mejor terapéutica para cada caso. Los grandes avances que ha tenido la cirugía de Mohs en las últimas décadas y los excelentes resultados terapéuticos la siguen colocando como terapia “gold standard” para este tipo de tumores y debe ofrecérsele a todo paciente que cumple con los criterios.

El presente estudio demostró que la concordancia entre los subtipos histopatológicos de los CBC y CEC observados en la biopsia preoperatoria y en el *debulking* fue relativamente baja (48.3% y 50% respectivamente). Sin embargo, la biopsia prequirúrgica logró tener porcentajes de concordancia más elevados identificando los tumores en cuanto a su agresividad en 66.3% de los casos, no obstante, en el 7,8 % de

los casos, no se logró identificar el subtipo agresivo por lo que los médicos deben estar conscientes del infra-diagnóstico de la biopsia diagnóstica de algunos tumores queratinocíticos.

REFERENCIAS

1. Work Group, Invited Reviewers, Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018;78(3):540–59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.006>
2. Work Group, Invited Reviewers, Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018;78(3):560–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.007>
3. Izikson L, Seyler M, Zeitouni NC. Prevalence of underdiagnosed aggressive non-melanoma skin cancers treated with Mohs micrographic surgery: analysis of 513 cases. *Dermatol Surg* [Internet]. 2010;36(11):1769–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01747.x>

4. Melody J. Eide y Martin A. Weinstock. Epidemiología del Cáncer de Piel. En: Cáncer de Piel. Darrel R, Robert F, Robin M, Elsevier, España, 2009, 47-60.
5. Hu W, Fang L, Ni R, Zhang H, Pan G. Changing trends in the disease burden of non-melanoma skin cancer globally from 1990 to 2019 and its predicted level in 25 years. BMC Cancer [Internet]. 2022;22(1):836. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-022-09940-3>
6. Anke S, Lonsdorf N, Eva N et al. Squamous Cell Carcinoma and Keratoacanthoma. En: Fitzpatrick Dermatology. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Mc Graw Hill Education, New York, 2019, 1901-1916.
7. Aggarwal P, Knabel P, Fleischer AB Jr. United States burden of melanoma and non-melanoma skin cancer from 1990 to 2019. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2021;85(2):388–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.03.109>
8. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, et al. Basal Cell Skin Cancer, version 1.2016, NCCN clinical practice Guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(5):57497. [://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2016.0065](http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2016.0065)
9. Jaramillo O, De la Cruz M. El Cáncer de Piel en Costa Rica. AMC, 1986; volumen 29: 108-112. URL: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/amc/v29n21986/art9.pdf>
10. Brenes DM. Carga de la enfermedad y mortalidad por cáncer de piel no melanómico, en Costa Rica según provincias y cantones 2000-2019. San José, Costa Rica; Universidad Hispanoamericana, 2021. 63-89 pp.

11. Victoria R. Perfil del País, Costa Rica. En: Organización Panamericana de la Salud. 2022. <https://hia.paho.org/es/paises-2022/perfil-costa-rica>.
12. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. JAMA. 2005;294(6):681–90.
doi.org/10.1001/jama.294.6.68.
13. Ferrucci LM, Vogel RI, Cartmel B, Lazovich D, Mayne ST. Indoor tanning in businesses and homes and risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in 2 US case-control studies. J Am Acad Dermatol. 2014;71(5):882–7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.06.046>.
14. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjær SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. Int J Cancer.2010;127(9):2190–8.:
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25411>.
15. Jean Y, Tang H, Ervin H, Epstein J, Oro E. Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Nevus Syndrome. En: Fitzpatrick Dermatology. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Mc Graw Hill Education, New York, 2019, 1884-1885.
16. Eide MJ, Weinstock MA, Dufresne RG Jr, Neelagaru S, Risica P, Burkholder GJ, et al. Relationship of treatment delay with surgical defect size from keratinocyte carcinoma (basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin). J Invest Dermatol [Internet]. 2005;124(2):308–14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23546.x>.

17. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods: GLOBOCAN 2018 sources and methods. *Int J Cancer* [Internet]. 2019;144(8):1941–53. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31937>
18. Langbecker D, Diaz A, Chan RJ, Marquart L, Hevey D, Hamilton J. Educational programmes for primary prevention of skin cancer. *Cochrane Libr* [Internet]. 2018; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd011061.pub2>
19. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Skin cancer: Epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2017;7(Suppl 1):5–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-016-0165-y>
20. Scheinfeld A, Vincent A, De Leo. Factores etiológicos en el cancer de piel: ambientales y biológicos. En: *Cáncer de Piel*. Darrel R, Robert F, Robin M, Elsevier, España, 2009, 61-68 pp.
21. Dans S, Fakharzadeh S. Bases genéticas del cáncer de piel. En: *Cáncer de Piel*. Darrel R, Robert F, Robin M, Elsevier, España, 2009, 15-25 pp.
22. Valdés A. Carcinogénesis y fotocarcinogénesis. En: *Radiación Ultravioleta y Salud*. Cabrera S, Lissi G, Honeyman M, editorial universitaria, Chile, 176-182
23. Seuma JMC, Vilardell F, Gari E. Fotocarcinogénesis cutánea y respuesta inmune. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria (FMC)*. 2023;30(3):1–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fmc.2023.02.002>

24. Bowden GT, Jaffe D, Andrews K. Biological and molecular aspects of radiation carcinogenesis in mouse skin. *Radiat Res.* 1990;121(3):235–41.
<http://dx.doi.org/10.2307/3577771>
25. Karagas MR, McDonald JA, Greendberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, et al. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. *J Natl Cancer Inst [Internet].* 1996;88(24):1848–53.
<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/88.24.1848>
26. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol [Internet].* 2000;136(8):1007–11.
<http://dx.doi.org/10.1001/archderm.136.8.1007>
27. Kirnbauer P, Lenz P. Virus del Papiloma Humano. En: *Dermatología.* Bologna L, Schaffer V, Cerroni L. Elsevier, Barcelona, España, 2018,1383-1397 pp
28. Ally MS, Tang JY, Arron ST. Cutaneous human papillomavirus infection and Basal cell carcinoma of the skin. *J Invest Dermatol [Internet].* 2013;133(6):1456–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2013.46>
29. Escutia B, Ledesma E, Serra-Guillen C, Gimeno C, Vilata JJ, Guillén C, et al. Detection of human papilloma virus in normal skin and in superficial and nodular basal cell carcinomas in immunocompetent subjects: Detection of HPV in basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet].* 2011;25(7):832–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03875.x>

30. Benedetto P, Taylor S, Sood A. Occupational Noneczematous Skin Diseases Due to Biologic, Physical, and Chemical Agents: Introduction. En: Dermatology in general medicine. Goldsmith A, Katz I, Gilchrest A, Paller S, Leffell J, Wolff K. Mc Graw Hill Medical, United States, 2012, 2630-2631 pp
31. Wallingford SC, Olsen CM, Plasmeijer E, Green AC. Skin cancer arising in scars: a systematic review. Dermatol Surg [Internet]. 2011;37(9):1239–44. Disponible en:
32. Carucci A, Leffell J, Pettersen S. Basal Cell Carcinoma. En: Dermatology in general medicine. Goldsmith A, Katz I, Gilchrest A, Paller S, Leffell J, Wolff K. Mc Graw Hill Medical, United States, 2012, 1294-1303 pp
33. Fidler J. Bases genéticas del cáncer de piel. En: Cáncer de Piel. Darrel R, Robert F, Robin M, Elsevier, España, 2009, 15-25 pp.
34. Gailani MR, Ståhle-Bäckdahl M, Leffell DJ, Glynn M, Zaphiropoulos PG, Pressman C, et al. The role of the human homologue of Drosophila patched in sporadic basal cell carcinomas. Nat Genet [Internet]. 1996;14(1):78–81. doi.org/10.1038/ng0996-78.
35. Aszterbaum M, Rothman A, Johnson RL, Fisher M, Xie J, Bonifas JM, et al. Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. J Invest Dermatol [Internet]. 1998;110(6):885–8. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00222.x>.

36. Bolshakov S, Walker CM, Strom SS, Selvan MS, Clayman GL, El-Naggar A, et al. P53 mutations in human aggressive and nonaggressive basal and squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2003;9(1):228–34.
37. Gailani MR, Leffell DJ, Ziegler A, Gross EG, Brash DE, Bale AE. Relationship between sunlight exposure and a key genetic alteration in basal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst [Internet]*. 1996;88(6):349–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/88.6.349>.
38. Zhang H, Ping XL, Lee PK, Wu XL, Yao YJ, Zhang MJ, et al. Role of PTCH and p53 genes in early-onset basal cell carcinoma. *Am J Pathol*, 2001;158(2):381–5. [doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63980-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63980-6).
39. Colegio R, Toole A, Pontén A, Lundeberg J, Asplund A. Principios de biología tumoral y patogenia de los CBC y los CE. En: *En: Dermatología*. Bologna L, Schaffer V, Cerroni L. Elsevier, Barcelona, España, 2018, 1858-1871 pp.
40. Van Scott EJ, Reinertson RP. The modulating influence of stromal environment on epithelial cells studied in human autotransplants. *J Invest Dermatol*. 1961; 36:109–31.
41. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res [Internet]*. 2014;20(24):6582–92. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1768.
42. Soyer H, Rigel S, McMeninman E. Queratosis actínica, carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide. En: *Dermatología*. Bologna L, Schaffer V, Cerroni L. Elsevier, Barcelona, España, 2018, 1876-1884 pp.

43. Requena C, Serra-Guillén C, Sanmartín O. Carcinoma basocelular histológicamente agresivo con especial atención a la infiltración galeal del cuero cabelludo. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2022;113(6):575–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2022.01.026>.
44. Kirkham N. Tumors and cysts of the epidermis. En: *Lever's Histopathology of the skin*. Elder E, Elenitsas R, Johnson L, Murphy G. Lippinkot Williams and Wilkins, Estados Unidos, novena edición, 836-849 pp.
45. Weedon D, Strutton G. Tumores de la epidermis. En: *Weedon, piel y patología*. Weedon D, Strutton G, Marbán, Madrid, España, 2002, 648-662 pp.
46. Bisceglia M, Panniello G, Galliani CA, Centola M, D'Errico MM, Minenna E, et al. Metastatic basal cell carcinoma of the skin: A comprehensive literature review, including advances in molecular therapeutics. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2020;27(5):331–53. <http://dx.doi.org/10.1097/PAP.000000000000267>.
47. 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* [Internet]. 2014;53(11):1395–403. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.12587>.
48. Hoorens I, Batteauw A, Van Maele G, Lapiere K, Boone B, Ongenae K. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma: evaluation of the indication criteria and predictive factors for extensive subclinical spread. *Br J Dermatol* [Internet]. 2016;174(4):847–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14308>

49. Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Basal cell carcinoma with mixed histology: a possible pathogenesis for recurrent skin cancer. *Dermatol Surg* [Internet]. 2006;32(4):542–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32110.x>.
50. Martorell-Calatayud A, Sanmartín Jimenez O, Cruz Mojarrieta J, Guillén Barona C. Carcinoma epidermoide cutáneo: definiendo la variante de alto riesgo. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2013;104(5):367–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.12.019>.
51. Brantsch KD, Meisner C, Schönfish B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2008;9(8):713–20. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70178-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70178-5).
52. Moore BA, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* [Internet]. 2005;115(9):1561–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000173202.56739.9f>.
53. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer* [Internet]. 2019;118:10–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.003>.
54. Schmults. C, Blizblau R, Aasi S, Alam M, Amini A, Baumann B et cols. Basal Cell Skin Cancer [Internet]. NCCN. 2023. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1416>

55. Seidl-Philipp M, Frischhut N, Höllweger N, Schmuth M, Nguyen VA. Known and new facts on basal cell carcinoma. J Dtsch Dermatol Ges [Internet]. 2021;19(7):1021–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.14580>.
56. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, et al. S2k guidelines for cutaneous basal cell carcinoma - part 2: Treatment, prevention and follow-up: S2k guidelines for basal cell carcinoma - part 2. J Dtsch Dermatol Ges [Internet]. 2019;17(2):214–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.13755>.
57. Schmults C, Blitzblau R, Aasi S, Amini A, Baumann B, Bordeaux J et cols. NCCN guidelines version 1.2023 squamous cell skin cancer [Internet]. NCCN. 2023 [citado el 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1465>
58. Bermudez L, Muguruza R, Bazzano C, Magliano J. Comparación histopatológica entre biopsia preoperatoria y debulking luego de la cirugía micrográfica de Mohs en carcinomas cutáneos. Rev Med Urug (Montev) [Internet]. 2022;38(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29193/rmu.38.1.7>
59. Cerci FB, Kubo EM, Werner B. Comparison of basal cell carcinoma subtypes observed in preoperative biopsy and Mohs micrographic surgery. An Bras Dermatol [Internet]. 2020;95(5):594–601. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.abd.2020.04.005>.
60. Stiegel E, Lam C, Schowalter M, Somani A-K, Lucas J, Poblete-Lopez C. Correlation between original biopsy pathology and mohs intraoperative

- pathology. *Dermatol Surg* [Internet]. 2018;44(2):193–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/dss.0000000000001276>.
61. Orengo IF, Salasche SJ, Fewkes J, Khan J, Thornby J, Rubin F. Correlation of histologic subtypes of primary basal cell carcinoma and number of Mohs stages required to achieve a tumor-free plane. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1997;37(3):395–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622\(97\)70138-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622(97)70138-5).
62. Sun MT, Wu A, Huilgol SC, Selva D. Accuracy of biopsy in subtyping periorcular basal cell carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2015;31:449–51.
63. Wolberink EAW, Pasch MC, Zeiler M, van Erp PEJ, Gerritsen MJP. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases: Diagnosing BCC subtype: biopsy vs. excision. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2013;27(8):985–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04628.x>
64. Woodhouse J, Vidimos A. Mohs Micrographic Surgery. En: *Dermatologic Surgery*. Vidimos A, Ammirati C, Poblete – Lopez C, Saunders, Elsevier, New York, 2009, 200-206 pp.
65. Golda N, Hruza G. Mohs micrographic surgery. *Dermatol Clin* [Internet]. 2023;41(1):39–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2022.07.006>
66. Cernea SS, Gontijo G, Pimentel ER de A, Tarlé RG, Tassara G, Ferreira JA de SLB, et al. Indication guidelines for Mohs micrographic surgery in skin tumors. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2016;91(5):621–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164808>

67. Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, Fazio MJ, Storrs PA, Vidimos AT, et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for mohs micrographic surgery: A report of the American academy of dermatology, American college of mohs surgery, American society for dermatologic surgery association, and the American society for mohs surgery. *Dermatol Surg* [Internet]. 2012;38(10):1582–603. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02574.x>.
68. Lam C, Vidimos A. Cirugía Micrografica de Mohs. En: *Dermatología*. Bologna L, Schaffer V, Cerroni L. Elsevier, Barcelona, España, 2018, 2542-2553 pp.
69. Coldiron B. Commentary: Implementation of the appropriate-use criteria will not increase Mohs micrographic surgery utilization. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014;71(1):36–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.049>
70. Kershenovich R, Atzmony L, Reiter O, Lapidoth M, Mimouni D. Trends in the mohs surgery literature: 1994-2013: 1994-2013. *Dermatol Surg* [Internet]. 2017;43(6):876–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/DSS.0000000000001061>
71. Gross K, Steinman H. How to Excise Tissue for Optimal Sectioning. En: *Mohs Surgery And Histopathology*. Steinman H, Gross K. Cambridge University Press, 2009, United States of America, 1-14 pp.
72. Bouzari N, Olbricht S. Histologic pitfalls in the Mohs technique. *Dermatol Clin* [Internet]. 2011;29(2):261–72, ix. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2011.01.002>
73. Stewart N, Rodríguez Bandera AI, Lee S. Histopathological discrepancy between biopsy and Mohs micrographic surgery in keratinocyte carcinoma: A

464 case series in an Australian population. *Australas J Dermatol* [Internet]. 2021;62(1):41–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ajd.13382>.

74. Kamyab-Hesari K, Seirafi H, Naraghi ZS, Shahshahani MM, Rahbar Z, Damavandi MR, et al. Diagnostic accuracy of punch biopsy in subtyping basal cell carcinoma: Punch biopsy accuracy for BCC subtype diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2014;28(2):250–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04695.x>
75. Roozeboom MH, Mosterd K, Winnepenninckx VJL, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma: Correct subtyping of primary BCC by punch biopsy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2013;27(7):894–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04608.x>

