

Empleo de fotomarcación con ácido 5-aminolevulínico para la comparación de la extensión tumoral de carcinomas cutáneos clínicamente, dermatoscópicamente y por fotomarcación corroborado con la cirugía micrográfica de Mohs

Nicolás Hermosilla¹ , Giana Ramírez² , Antonella Rossi³ , Alicia González⁴ , Verónica Lezué⁴ , Carlos Bazzano¹ , Julio Magliano¹ 

¹Unidad de Dermatología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay

²Asistencial Médica, Maldonado, Uruguay

³Sanatorio Mautone, Maldonado, Uruguay

⁴Unidad de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay

Fecha de recepción: 20-5-2024

Fecha de aceptación: 26-7-2024

*Correspondencia: Nicolás Hermosilla. nehermosilla@uc.cl

Resumen

Introducción: La fotomarcación es una técnica no invasiva que consiste en la aplicación de un fotosensibilizador y la posterior visualización con lámpara de Wood para determinar los márgenes de cáncer de piel no melanoma. Esto podría ser de utilidad en conjunto con la cirugía micrográfica de Mohs, al definir de manera más precisa los márgenes histológicos tumorales.

Objetivo: Comparar los límites tumorales entre la demarcación clínica, la dermatoscópica y la demarcación con ALA en carcinomas cutáneos, y corroborarlos con el defecto quirúrgico obtenido por la CMM.

Método: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo. Se compararon las áreas tumorales de cáncer de piel no melanoma observadas por clínica, dermatoscopia, fotomarcación y defecto quirúrgico final.

Resultados: El promedio del área clínica fue 1,77 cm² (DE 0,55), el promedio de área dermatoscópica fue 1,93 cm² (DE 0,55), el promedio del área por fotomarcación fue 2,14 cm² (DE 0,55) y el promedio del área del defecto quirúrgico final fue 4,41 cm² (DE 1,12).

Conclusiones: No se logró comprobar que la fotomarcación tenga una ventaja estadísticamente significativa respecto a la marcación clínica y dermatoscópica. Se requieren más estudios para determinar el rol de esta técnica.

Palabras clave: Cirugía de Mohs. Carcinoma de células basales. Carcinoma de células escamosas. Ácido aminolevulínico. Dermatoscopia.

Introducción

La fotomarcación es una técnica simple, no invasiva, en la cual un fotosensibilizador es aplicado sobre las lesiones tumorales cutáneas y el área circundante, para luego realizar su lectura mediante lámpara de

Wood¹⁻³. Con esta luz se observa una fluorescencia roja debido a la acumulación de Protoporfirina IX (PpIX) en células tumorales, la que se utiliza para determinar los márgenes del tumor. Los agentes fotosensibilizantes en la lesión son absorbidos preferentemente por las células tumorales. Tales agentes son el ácido

5-aminolevulínico (ALA) y el éster metílico de ALA (MAL). Ambos se convierten, una vez absorbidos, a protoporfirina tipo IX y se acumulan de manera preferencial en las células tumorales.^{4,5}

Estudios han demostrado que el límite visible observado en la terapia fotodinámica corresponde cerca-namente al límite histológico, esto es de ayuda para determinar la extensión de la cirugía.⁴

Se considera una técnica diagnóstica preoperatoria que puede ayudar a detectar bordes tumorales ocultos o mal definidos antes de la cirugía micrográfica de Mohs (CMM).⁴

La CMM consiste en la extirpación de los cánceres cutáneos a través de una serie estandarizada de pasos. Primero se realiza el "*debulking*", que corresponde a la extirpación del tumor a margen mínimo, para luego resear una seccion de piel de aproximadamente 2 mm de espesor tanto hacia lateral como en profundidad, la que se analizará en el microscopio de manera intrapoeoperatoria. Esta fase se repite hasta que la totalidad de los márgenes esten libres de tumor. Las ventajas que tiene son que permite el control paso a paso, a través de los cortes sucesivos, del 100% de los márgenes del tumor, lo que la hace una técnica que obtiene elevados porcentajes de curación en comparación con otros métodos de tratamiento para los carcinomas basocelular (CBC) y espinocelular (CEC).⁶

El objetivo general de este estudio es comparar los límites tumorales entre la demarcación clínica, la dermatoscópica y la demarcación con ALA en carcinomas cutáneos, y corroborarlos con el defecto quirúrgico obtenido por la CMM.

Los objetivos específicos incluyeron el análisis en la población estudiada de:

1. Las características epidemiológicas de los pacientes que se incluyeron en el estudio.
2. Los diámetros de los tumores clínicos, dermatoscópicos y fotomarcados.
3. Analizar la cirugía micrográfica en cuanto a fases, fragmentos, tamaño del defecto final.
4. Comparar el área tumoral objetivada clínicamente versus el área objetivada por dermatoscopia.
5. Comparar el área tumoral objetivada clínicamente versus el área objetivada por fotomarcación con ALA.
6. Comparar el área tumoral objetivada dermatoscópicamente versus el área por fotomarcación con ALA.
7. Comparar el área del defecto final luego de la cirugía de Mohs con las áreas objetivada clínicamente, dermatoscópicamente y por fotomarcación con ALA.

Materiales y métodos

Realizamos un estudio observacional, descriptivo y prospectivo. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado por biopsia de CEC *in situ*, CEC invasor o CBC, con indicación de cirugía micrográfica de Mohs que concurren a la Unidad de Cirugía Dermatológica del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", entre mayo de 2018 hasta enero de 2019.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con hipersensibilidad al producto ácido 5-aminolevulínico y embarazo o lactancia.

Previo a la cirugía, se realizó la medición del área de la extensión tumoral de manera clínica, lo observable a simple vista, a través del diámetro mayor (D) y diámetro menor (d) de la extensión.

Luego se realizó la medición del área de la extensión tumoral con dermatoscopia, la que se utilizó solo para determinar el límite entre piel sana y lesión tumoral mediante el aumento 10x. Para esto se utilizó un dermatoscopio Dermlite 3Gen DL4 con adaptador para registro de imágenes.

Para la medición del área delimitada por la fotomarcación con ALA, se colocó la crema de ALA sobre el tumor y 2 cm más allá del mismo, luego se cubrió con gasa y se dejó actuar 2 horas. Después de este tiempo, en un cuarto prácticamente sin luz, se procedió a la visualización con una lampara de Wood (Luz ultravioleta (UV)), demarcación del área fluorescente y cálculo del área.

Para el cálculo de las áreas (cm²) se utilizó la siguiente ecuación: $0,25 \times 3,14 \times D \times d$.

Después de las mediciones, se procedió a realizar la CMM. Primero se realiza el *debulking*, que consiste en la resección completa de la lesión con un margen mínimo, para luego extraer una sección de piel de 2 mm de espesor en sentido lateral y en profundidad. Esta sección se examina al microscopio para verificar que los márgenes sean libres de tumor. Si se observa tumor, se prosigue con la cantidad de etapas necesaria hasta que el 100% de los márgenes estén libres de enfermedad.

Se calculó el área del defecto quirúrgico final, libre de tumor, de la misma manera que para los procedimientos antes mencionados. Esta medición se realizó en todos los pacientes inmediatamente después de finalizada la cirugía, para así homogenizar el efecto de la elasticidad de la piel sobre el defecto quirúrgico, ya que no fue considerado. Luego de finalizada la CMM, el paciente se va a su domicilio con una cura plana e indicación de evitar el contacto con la radiación UV en la piel fotomarcada. Cada una de las etapas del estudio se ilustra en las **figuras 1 y 2**.

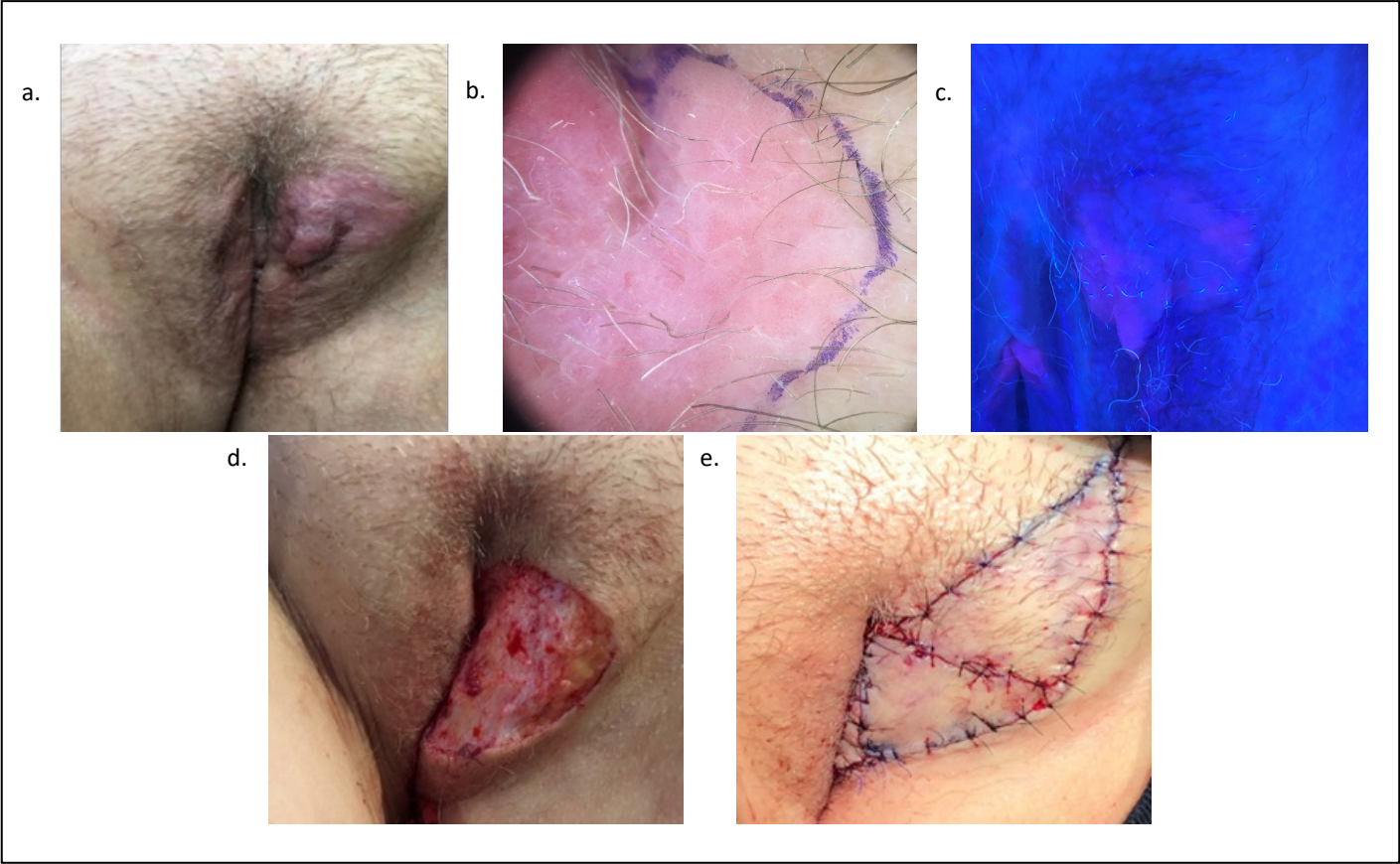


Figura 1.

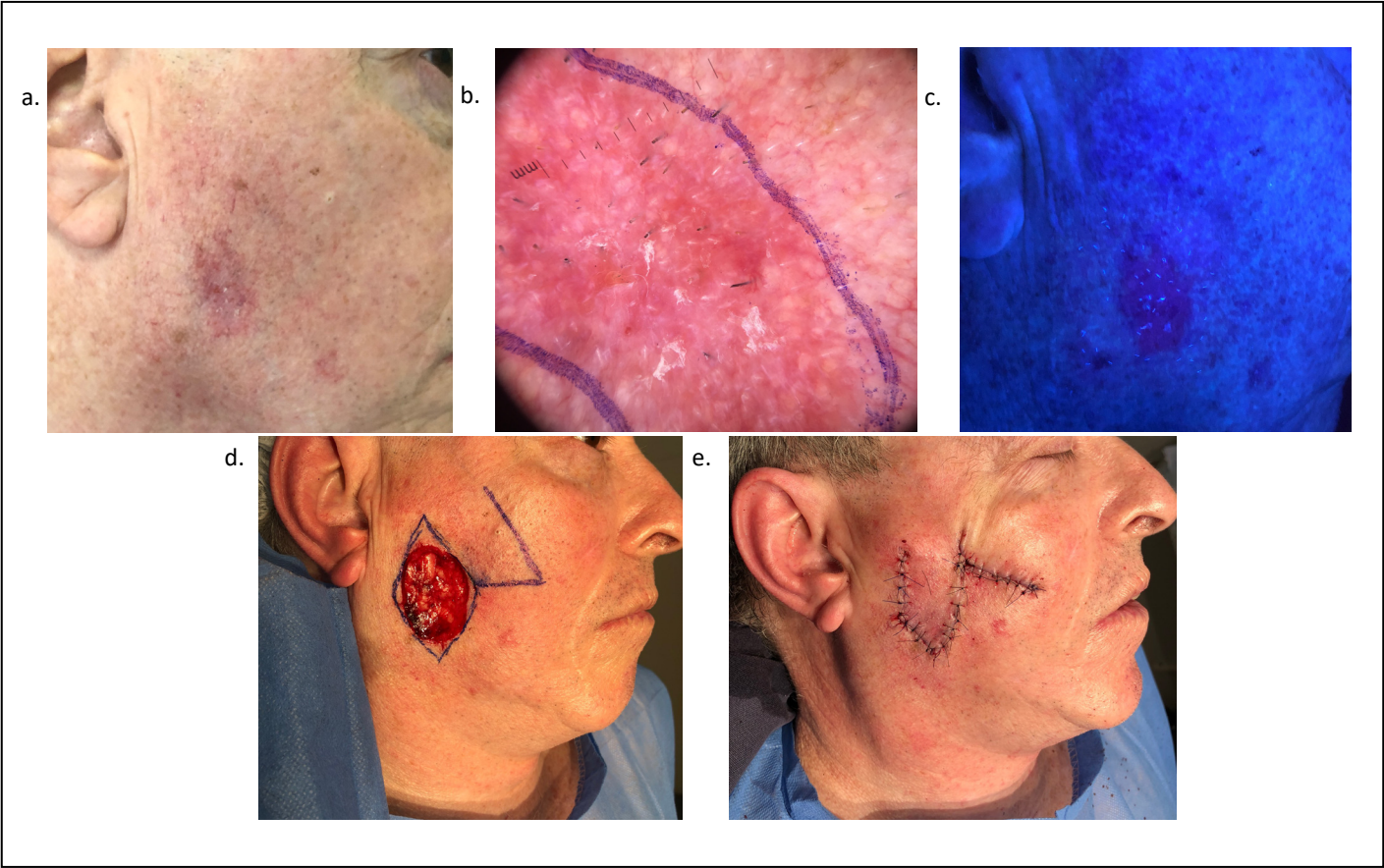


Figura 2.

La recolección de los datos se obtuvo a través de la entrevista con el paciente, de la historia clínica y de los procedimientos antes mencionados. Las variables con las que se trabajó fueron registradas en una planilla para el posterior análisis estadístico de los datos.

Para la recolección de datos se diseñó un instrumento con las variables de interés.

Se obtuvieron las siguientes variables: sexo, edad, tipo tumoral (forma clínica), localización y tamaño del carcinoma (área de extensión visible clínicamente), área de tumor evidenciada dermatoscópicamente, tumor primario o recurrente, tratamientos previos en caso de tumor recurrente, número de etapas que requirió la CMM y tamaño del defecto final posterior a la escisión completa del tumor mediante CMM.

El presente trabajo de investigación está realizado de acuerdo con las normas éticas del comité responsable de la experimentación humana del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay, y fue aprobado por el mismo. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Para el análisis estadístico se utilizó el software STATA v.12. Para la comparación entre los promedios de tamaños (cm²) medidos se utilizó test T de Student para muestras dependientes. Se fijó un umbral de significación en alfa 0,05.

Resultados

Se incluyeron un total de 16 tumores operados por CMM en 14 pacientes. El 62,5% de los tumores correspondían a pacientes mujeres y el 37,5% a pacientes hombres. El promedio de edad fue de 68,9 años (con un rango de 43 y 87 años).

La mayor proporción de pacientes provenía de la zona metropolitana con el 50% de los casos.

Con respecto al fototipo de Fitzpatrick, el de mayor frecuencia correspondió al II, con el 62,5% de los pacientes, y un 37,5% a pacientes con tipo III. No se registraron fototipos I, IV, V y VI.

De los 16 tumores intervenidos, el 37,5% correspondieron a CBC, y el 62,5% restante correspondieron a CEC, de los cuales, 31,2% eran CEC invasor y el 31,3% eran CEC *in situ*.

En relación con la localización tumoral, el 31,3% se localizó en una zona de alto riesgo (H), el 18,8% en zona de riesgo medio (M) y el 50% en zona de bajo riesgo (L).

El 81,3% de los tumores correspondía a tumores primarios y el 18,8% a recidivas.

En lo que respecta al número de fases realizadas, el 87,5% se resolvieron con una sola fase, mientras que el 12,5% restante requirió 2 fases. Para la reconstrucción, se utilizó el cierre simple en 87,5% de los casos y colgajos locales en el 12,5%.

Las mediciones realizadas por la clínica, la dermatoscopia, la fotomarcación y el defecto quirúrgico final se resumen en la **tabla 1**.

Comparación inspección clínica versus dermatoscopia

Si tenemos en cuenta el D mayor (cm) según el área clínica, se encontró una media de 1,52 cm (DE 0,21) con un mínimo y un máximo en 0,70 cm y 3,40 cm, respectivamente. La misma medida por dermatoscopia presentó un tamaño de 1,62 cm (DE 0,22), con un mínimo de 0,70 cm y un máximo de y 3,60 cm, respectivamente. Se estableció una diferencia estadísticamente significativa entre ambas medidas de 0,1 cm (IC 95% 0,01 – 0,18), valor p = 0,018.

Si tenemos en cuenta el D menor (cm) según área clínica, se encontró un tamaño de 1,12 cm (DE 0,18), con un mínimo de 0,40 cm y un máximo de 2,90 cm, respectivamente. La misma medida por área dermatoscópica presentó un tamaño de 1,21 cm (DE 0,17) con un mínimo de 0,50 cm y un máximo de 2,90 cm, respectivamente. Se estableció una diferencia estadísticamente significativa entre ambas medidas de 0,09 cm (IC 95% 0,01 – 0,17), valor p = 0,023.

Si tenemos en cuenta el tamaño de área clínica encontramos un promedio de 1,77 cm² (DE 0,55) con 0,27 cm² y 7,28 cm² como mínimo y máximo, respectivamente. En relación con el área dermatoscópica el promedio fue de 1,93 cm² (DE 0,55), con mínimo y máximo de 0,27 cm² y 7,28 cm², respectivamente. Se estableció una diferencia estadísticamente significativa entre ambas medidas de 0,17 cm² (IC 95% 0,06 – 0,27), valor p = 0,004.

Comparación inspección clínica versus fotomarcación con ALA

Si tenemos en cuenta el D mayor (cm) según área clínica, se encontró un tamaño de 1,52 cm (DE 0,21), con un mínimo de 0,70 cm y un máximo de 3,40 cm, respectivamente. La misma medida por fotomarcación presentó un tamaño de 1,81 cm (DE 0,22), con un mínimo de 0,70 cm y un máximo de 3,50 cm, respectivamente. Se estableció una diferencia estadísticamente significativa entre ambas medidas de 0,29 cm (IC 95% 0,03 – 0,55), valor p = 0,029.

Si tenemos en cuenta el D menor (cm) según área clínica, se encontró un tamaño de 1,12 cm (DE 0,18), con un mínimo de 0,40 cm y un máximo de 2,90 cm, respectivamente. La misma medida por fotomarcación presentó un tamaño de 1,27 cm (DE 0,16), con un mínimo de 0,40 y un máximo de 3,00 cm, respectivamente. La diferencia entre ambas medidas fue de 0,15 cm (IC 95% -0,02 – 0,32), valor p = 0,086, por lo que no se estableció una diferencia significativa.

Tabla 1.

CASO	TUMOR	CLÍNICA			DERMATOSCOPIA			FOTOMARCACIÓN ALA			DEFECTO QUIRÚRGICO		
		D mayor (cm)	d menor (cm)	Área	D mayor (cm)	d menor (cm)	Área	D mayor (cm)	d menor (cm)	Área	D mayor (cm)	d menor (cm)	Área
1	CEC	1	0,8	0,628	1,4	0,8	0,8792	17	1	1,3345	1,9	1,4	2,0881
2	CEC	2,1	1,9	313,215	2,1	1,9	3,13215	2,3	1,4	2,5277	3,2	2,2	5,5264
3	CBC	1,2	0,8	0,7536	1,2	0,8	0,7536	1,1	0,9	0,77715	1,9	1,5	2,23725
4	CBC	1,7	1	13,345	2,1	1	1,6485	2,1	1	1,6485	2,6	2,3	4,6943
5	CEC in situ	0,7	0,5	0,27475	0,7	0,5	0,27475	2,1	1	1,6485	1,5	1,5	1,76625
6	CBC	0,7	0,6	0,3297	0,7	0,9	0,49455	0,7	0,9	0,49455	1,5	1	1,1775
7	CBC	1	4	0,314	1	0,7	0,5495	1	0,7	0,5495	1,8	1,6	2,2608
8	CEC	3,4	2,5	6,6725	3,6	2,5	7,065	2,9	2,1	4,78065	5,6	3,6	15,8256
9	CEC in situ	1,2	1	0,942	1,4	1,4	1,5386	1,8	1,6	2,2608	1,7	1,7	2,26865
10	CEC in situ	1	0,9	0,7065	1	0,9	0,7065	1	0,9	0,7065	1,4	1,3	1,4287
11	CEC in situ	1,5	1,2	1,413	1,5	1,2	1,413	1,3	1,3	1,32665	2,4	1,7	3,2028
12	CEC in Situ	3,2	2,9	7,2848	3,2	2,9	7,2848	3,5	3	8,2425	4,8	3,5	13,188
13	CBC	2,5	1,4	2,7475	2,5	1,4	2,7475	3,5	2	5,495	4	3	9,42
14	CEC	0,7	0,5	0,27475	0,8	0,8	0,5024	1,1	1	0,8635	1,2	1,1	1,0362
15	CEC	1,3	0,9	0,91845	1,6	1,1	1,3816	1,2	1,1	1,0362	1,4	1,4	1,5386
16	CBC	1,1	0,6	0,5181	1,1	0,6	0,5181	1,7	0,4	0,5338	2	1,8	2,826

Si consideramos el tamaño de área clínica, encontramos un promedio de 1,77 cm² (DE 0,55), con 0,27 cm² y 7,28 cm² como mínimo y máximo, respectivamente. En relación con el área de fotomarcación, el promedio fue de 2,14 cm² (DE 0,55), con mínimo y máximo de 0,49 cm² y 8,24 cm², respectivamente. La diferencia entre ambas medidas fue de 0,37 cm² (IC 95% -0,16 – 0,9), valor p = 0,154, por lo que no se estableció una diferencia significativa.

Comparación dermatoscopia versus marcación ALA

Si tenemos en cuenta el D mayor (cm) según área dermatológica, se encontró un tamaño de 1,62 cm (DE 0,22), con un mínimo de 0,70 cm y un máximo de 3,60 cm, respectivamente. La misma medida por fotomarcación presentó un tamaño de 1,81 cm (DE 0,22), con un mínimo de 0,70 cm y un máximo de 3,50 cm, respectivamente. La diferencia entre ambas medidas fue de 0,19 cm (IC 95% -0,08 – 0,47), valor p = 0,149, por lo que no se estableció una diferencia significativa.

Si tenemos en cuenta el D menor (cm) según área dermatoscópica, se encontró un tamaño de 1,21 cm (DE 0,17), con un mínimo de 0,50 cm y un máximo de 2,90 cm, respectivamente. La misma medida por fotomarcación presentó un tamaño de 1,27 cm (DE 0,16), con un mínimo de 0,40 cm y un máximo de 3,00 cm, respectivamente. La diferencia entre ambas medidas fue de 0,06 cm (IC 95% -0,09 – 0,2), valor p = 0,431, por lo que no se estableció una diferencia significativa.

Si consideramos el tamaño del área dermatoscópica, encontramos un promedio de 1,93 cm² (DE 0,55), con 0,27 cm² y 7,28 cm² como mínimo y máximo, respectivamente. En relación con el área de fotomarcación, el promedio fue de 2,14 cm² (DE 0,55), con mínimo y máximo de 0,49 cm² y 8,24 cm², respectivamente. La diferencia entre ambas medidas fue de 0,26 cm² (IC 95% -0,36 – 0,76), valor p = 0,435, por lo que no se estableció una diferencia significativa.

Comparación del área del defecto final luego de la cirugía de Mohs con las áreas objetivada clínicamente, dermatoscópicamente y con fotomarcación con ALA

El promedio del área objetivada clínicamente correspondió a 1,77 cm² (DE 0,55), con un mínimo de 0,27 cm² y un máximo de 7,28 cm², respectivamente. La misma medida para el área del defecto final luego de la cirugía de Mohs correspondió a 4,41 cm² (DE 1,12), con un mínimo de 1,04 cm² y un máximo de 15,83 cm², respectivamente. Se estableció una diferencia estadísticamente significativa entre ambas medidas de 2,64 cm² (IC 95% 1,32 – 3,96), valor p < 0,001.

El promedio del área dermatoscópica correspondió a 1,93 cm² (DE 0,55), con un mínimo de 0,27 cm² y

un máximo de 7,28 cm², respectivamente. La misma medida para el área del defecto final luego de la cirugía de Mohs correspondió a 4,41 cm² (DE 1,12), con un mínimo de 1,04 cm² y un máximo de 15,83 cm², respectivamente. Se estableció una diferencia estadísticamente significativa entre ambas medidas de 2,47 cm² (IC 95% 1,15 – 3,80), valor p = 0,001.

El promedio del área de fotomarcación correspondió a 2,14 cm² (DE 0,55), con mínimo y máximo en 0,49 cm² y 8,24 cm², respectivamente. La misma medida para el área del defecto final luego de la cirugía de Mohs correspondió a 4,41 cm² (DE 1,12), con un mínimo de 1,04 cm² y un máximo de 15,83 cm², respectivamente. Se estableció una diferencia estadísticamente significativa entre ambas medidas de 2,27 cm² (IC 95% 0,80 – 3,73), valor p = 0,005.

Discusión

La CMM se considera la técnica más adecuada para aquellos tumores considerados de alto riesgo, teniendo en cuenta su localización, tamaño, clínica, histología, recurrencias y estado inmunológico del paciente. Esta técnica prioriza la exéresis tumoral en su totalidad, examinando el 100% de los márgenes, y a su vez, minimiza la resección de tejido sano.⁷

En una serie publicada de nuestro servicio de pacientes operados por CMM, se observó que el 62,3% de las CMM fueron realizadas en hombres y 37,7% en mujeres. Sin embargo, en los pacientes en quienes realizamos fotomarcación, encontramos un predominio en sexo femenino, sabiendo que esto no es comparable dada la pequeña muestra y características de los tumores seleccionados.⁷

La mayoría de los pacientes son mayores de 60 años, esto es concordante con la literatura donde el CPNM se presenta en individuos de mayor edad que otros cánceres de piel, como el melanoma, que se presenta a edades más tempranas.⁴

Coincidiendo con la literatura, los carcinomas cutáneos se presentan frecuentemente en los pacientes de piel clara. En nuestro estudio, la mayoría corresponde al fototipo II (62,5%), mientras que el fototipo III representa el 37,5%. Destacamos que el fototipo es una variable a tener en cuenta, ya que se ha observado que en fototipos altos (IV, V, VI), las células tumorales captarían menos PpIX, ya que la melanina absorbe la luz en toda la región de longitud de onda utilizada para la fotomarcación.²

Con respecto a la procedencia de los pacientes, un 50% correspondía a pacientes de Montevideo y el restante 50% a pacientes del interior del país. Esto es importante porque, en primer lugar, indica que nuestro servicio es un centro de referencia en lo que concierne a los tumores cutáneos y, por otro lado, destacar la actualización y concientización de los médicos en

referir a los pacientes que presentan carcinomas con indicación de CMM.

Nuestro estudio muestra una frecuencia mayor de CEC (62,5%) sobre CBC (37,5%), lo cual es diferente en la literatura. Esto podría corresponder a que el subtipo de CBC incluido para nuestro trabajo es un subtipo histológico menos frecuente dentro de estos carcinomas y a que se incluyeron varios subtipos de CEC planos, que algunos autores las consideran como una lesión premaligna.⁷

La mayoría de los tumores eran primarios (81,3%), coincidiendo con Macfarlane *et al.*, que presentó un 72% de los tumores operados.⁸ El 87,5% de los tumores se resolvieron en una fase de CMM y el 12,5% en dos fases. Macfarlane *et al.*, describen que 90% de los tumores se resuelven en las dos primeras fases de la CMM.¹⁰

Con respecto al tamaño de defecto quirúrgico, destacamos que en nuestro estudio encontramos que, de las 16 CMM, el 50% presentó un tamaño entre 1 y 1,9 cm, y el 50% restante fue mayor o igual a 2 cm. Leibovitch *et al.*, en su trabajo de 11.127 pacientes con CBC operados con CMM en 10 años, encontraron que el 41,9% de los defectos fueron menores a 2 cm y el 58,1% fueron mayores a 2 cm.¹¹ Mientras que, en su trabajo para CEC, también con 10 años de experiencia y 1.263 pacientes, los defectos luego de la CMM fueron menores a 2 cm en el 33,9% y mayores a 2 cm en el 66,1%.¹¹ Ningún paciente presentó efectos adversos al fotomarcador.

En 1981 Kennedy *et al.*, usaron el diagnóstico fotodinámico con ALA y terapia fotodinámica en humanos por primera vez.⁹

Jeon *et al.*, en su estudio "eficacia de la cirugía micrográfica de Mohs guiada por diagnóstico fotodinámico (PDD) en el carcinoma primario de células escamosas", examinaron 67 casos de CEC faciales primarios confirmados por biopsia y tratados con CMM. Los dividieron en dos grupos: aplicación de PDD (n = 38, 56,7%) y sin aplicación de PDD (n = 29, 43,3%). Demostraron el beneficio del diagnóstico fotodinámico para delimitar márgenes de CPNM evidenciando que el borde encontrado por fotomarcación se corresponde al borde histológico.²

En nuestro estudio, encontramos que los márgenes tumorales obtenidos clínicamente versus dermatoscópicamente presentan diferencias estadísticamente significativas a favor de esta última. Carducci *et al.*, encontraron que los márgenes de resección determinados mediante dermatoscopia se correspondieron con los márgenes reales de CBC en el 93% de los casos, en comparación con la inspección clínica, la cual demostró que el 22% de los pacientes presentaban lesión residual postcirugía convencional. En conclu-

sión, el análisis dermatoscópico prequirúrgico de los márgenes del CBC es más específico que la observación clínica para determinar los márgenes tumorales.¹³ Terushkin *et al.*, demostraron que los bordes de CBC obtenidos por dermatoscopia se corresponderían a los obtenidos por la histopatología, reduciendo así el tiempo quirúrgico y el número de fases de CMM.¹⁴

En nuestro estudio, al comparar la inspección clínica versus fotomarcación, obtuvimos sólo diferencias estadísticamente significativas en D; sin embargo, el d y el área se comportaron de manera similar. Casey *et al.*, encontraron que la fotomarcación con fluorescencia de PpIX conduce a márgenes de resección más claros que la inspección clínica, sobre todo para tumores de bordes mal definidos, tanto CBC como CEC.²

De nuestro estudio, obtuvimos que, en cuanto a la dermatoscopia versus la fotomarcación, no se pudo establecer una diferencia estadísticamente significativa entre ambas medidas, con un valor $p = 0,435$. Sin embargo, si consideramos los valores del área dermatoscópica y el área de fotomarcación, encontramos un promedio de $1,93 \pm 0,55 \text{ cm}^2$ y de $2,14 \pm 0,55 \text{ cm}^2$, respectivamente, existiendo una diferencia de $0,21 \pm 0,55 \text{ cm}^2$. Aunque la diferencia entre el área demarcada con la dermatoscopia y el área fotomarcada es muy pequeña, esto demuestra que, en muchas ocasiones, el tumor se extiende más allá que lo que se puede ver dermatoscópicamente. Desde el punto de vista clínico-práctico, creemos que la fotomarcación podría ser una herramienta útil que aporte mayor precisión al margen tumoral en comparación con la dermatoscopia.

Andrade *et al.*, evaluaron la eficacia de un protocolo de diagnóstico fotodinámico con ALA en la detección de 29 casos de CBC (sin identificar subtipo), 31 casos de queratosis actínicas y 11 casos de queratosis seborreicas, y concluyeron que esto mejora la detección de los márgenes tumorales en los CBC.¹⁵

Magliano *et al.*, analizaron con la técnica micrográfica de Mohs 101 CBC y 26 CEC tratados con cirugía convencional e informados con márgenes libres mediante la técnica de la rebanada de pan. El 8,7% de los tumores presentaban márgenes comprometidos al ser analizados con la técnica micrográfica de Mohs, mostrando la importancia de la CMM como estándar de oro para el análisis de márgenes de estos tumores.¹⁴

En cuanto a la fotomarcación y la CMM, encontramos que existen diferencias entre ambas técnicas, donde el valor promedio del área para el ALA fue de $2,14 \pm 0,55 \text{ cm}^2$, y el área del defecto final luego de la cirugía de Mohs correspondió a $4,41 \pm 1,12 \text{ cm}^2$. Aplicado a la clínica, esta diferencia es una característica a tener en cuenta, ya que el borde tumoral real no pudo ser establecido por fotomarcación, como se observó en otros estudios. ($p = 0,005$). Se tomó como tamaño

tumoral real al área luego de la cirugía de Mohs, sabiendo que el tamaño real es difícil de saber porque lo que se analiza en las fases son el margen lateral y no se puede saber cuánto dista el tumor de este margen.

Autores han publicado que la fotomarcación sería útil para medir márgenes tumorales en CPNM. Su-Young *et al.*, en un estudio de 67 casos de CEC faciales primarios confirmados con biopsia tratados con CMM, y luego divididos en dos subgrupos (uno con aplicación de fotomarcador y otro sin el mismo), concluyeron que la fotomarcación aumentó la eficacia quirúrgica de la CMM para delimitar los márgenes tumorales, presentando, por lo tanto, efectos favorables en los resultados quirúrgicos en CEC primarios durante la CMM.⁷ Won *et al.*, en su estudio de 50 muestras de tejido obtenidas de 10 pacientes con CBC, concluyeron que la imagen de fluorescencia con PpIX podría ser una herramienta útil para detectar el borde lateral entre el tumor y el área libre de tumor en CBC faciales. Por lo tanto, tiene el potencial de ser un método de imagen *in vivo* prequirúrgico eficiente para determinar los márgenes laterales quirúrgicos apropiados de CBC.^{4,17}

Jeon *et al.*, en su trabajo sobre eficacia de la fotomarcación en diagnóstico fotodinámico guiado para CMM en CBC pigmentados versus CBC no pigmentados, estudiaron 258 tumores, de los cuales 199 eran pigmentados. Concluyeron que la fotomarcación mejora los resultados quirúrgicos en los casos de CBC no pigmentados.¹⁶

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, destaca el pequeño tamaño muestral, debido principalmente al elevado costo y a la poca accesibilidad del fotomarcador en nuestro medio. Se ha descrito el descostrado de lesiones queratinizantes para favorecer la absorción del fotomarcador,¹⁵ lo cuál no se realizó en nuestro estudio, ya que el objetivo era evidenciar las zonas subclínicas en la periferia del tumor, y la costra se interpretó como tumor clínicamente visible.

Por otro lado, el tiempo del fotomarcador en la piel antes de la CMM fue de 2 horas, mientras que en otras series como la de Jeon *et al.*, fue de 6 horas, además de colocación de vendaje con papel aluminio²; la de Stenquist *et al.*, fue de 3 horas y utilizó un vendaje para protección de luz¹⁸; en la series de Redondo *et al.*, y Xiaoqiong *et al.*, también el tiempo fue de 3 horas.^{1,19} Creemos esto pudo haber sido una de las variables que modificó nuestros resultados.

Otra limitación de nuestro trabajo fue que la lectura de la fluorescencia con lámpara de Wood fue realizada a ojo desnudo por un dermatólogo cirujano de Mohs. Por lo tanto, los límites fluorescentes dependieron únicamente del observador, lo que podría haber llevado a una subestimación de los márgenes tumorales. Otra explicación sería que, a medida que las capas de

CMM se extraen con márgenes de 2 mm, la capa final incluye un perímetro de tejido normal, lo que aumenta el tamaño del defecto quirúrgico final.

Una posible explicación de la menor eficacia del fotomarcador en nuestro estudio podría ser la falta de acumulación de PpIX asociada con la profundidad de penetración del fotosensibilizante. Un estudio de Sandberg *et al.*, mostró que las concentraciones acumuladas de ALA o MAL a profundidades de 1 a 2 mm se obtuvieron en solo el 50% de las lesiones investigadas.²⁰

Los CEC tienen patrones de crecimiento más agresivos y patrones infiltrativos más profundos que otros CPNM. Además, los queratinocitos de estos tumores producen menos PpIX que los queratinocitos de la piel normal. Otra explicación puede ser que el fotomarcador conduce a falsos negativos debido a la falta de acumulación intracelular de PpIX en células de CEC. Lee *et al.*, cultivaron diferentes tipos de células, incluyendo queratinocitos epidérmicos humanos, fibroblastos dérmicos humanos, células de CEC y células de melanoma antes del tratamiento con fotosensibilizante, y midieron las cantidades de PpIX sintetizadas en cada célula en función de la fluorescencia. El estudio mostró que las células del CEC producían menos PpIX que los queratinocitos normales.^{2,21,22} Estas características biológicas de las células de CEC pueden explicar la menor eficacia de fotomarcador en nuestro estudio.

La fotomarcación con ALA mostraría márgenes tumorales más cercanos a los valores obtenidos con el defecto quirúrgico final por CMM. Por lo tanto, sería útil antes del mismo para delimitar los márgenes laterales de CPNM, disminuyendo así el número de fases y agilizando el procedimiento quirúrgico. Sin embargo, también debemos tener en cuenta el tiempo prolongado de incubación que requiere el fotomarcador tópico, además de que debe ser aplicado por personal capacitado. Por un lado, con la fotomarcación se intenta delimitar bien el tumor para ahorrar tiempo en la CMM, y comenzar la primera fase del margen real del tumor, pero, por otro lado, tenemos el aumento del tiempo que lleva el procedimiento de fotomarcación previo a la CMM, lo que plantea la pregunta de si realmente es útil o no.

Este estudio también estuvo limitado por su diseño de un solo centro y un pequeño número de tumores. Se requiere un estudio multicéntrico y prospectivo, con un tamaño de muestra más grande y mayor tiempo de incubación del fotomarcador. Se necesitan futuros estudios que utilicen tecnología de imágenes computarizadas, lecturas espectrofotométricas y tiempos de incubación de fotomarcadores variables para superar estas limitaciones y facilitar su aplicabilidad clínica antes de la CMM.

Conclusión

Mediante el presente trabajo no se logró comprobar que la fotomarcación tenga una ventaja estadísticamente significativa en comparación con la marcación clínica y dermatoscópica. Sin embargo, se demostró una ventaja estadísticamente significativa de la marcación dermatoscópica respecto a la clínica.

Aunque creemos que la fotomarcación puede acortar el tiempo de la CMM debido a la mejor visualización de las áreas tumorales subclínicas, el tiempo en total que le llevaría al paciente realizar la fotomarcación y la cirugía sería mayor que realizar solo esta última, ya que es necesario aplicar el fotosensibilizador por lo menos 3 horas antes del inicio de la cirugía.

Consideramos que se necesitan estudios con un mayor tamaño muestral para comprobar si esta técnica puede tener un rol previo a la CMM.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Responsabilidades éticas

El artículo cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay, y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para su publicación.

Contribución de los autores

Nicolás Hermosilla: Diseño, análisis y redacción

Giana Ramirez: Concepción, ejecución y análisis Antonella Rossi: Concepción, ejecución y análisis

Alicia Gonzalez: Ejecución y análisis

Verónica Lezué: Ejecución y análisis

Carlos Bazzano: Análisis y revisión crítica

Julio Magliano: Concepción, ejecución y revisión crítica

Referencias

- Redondo P, Marquina M, Pretel M, Aguado L, Iglesias ME. Methyl-ALA-induced fluorescence in photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma prior to Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol*. 2008; 144(1):115-7.
- Jeon SY, Kim KH, Song KH. Efficacy of photodynamic diagnosis-guided Mohs micrographic surgery in primary squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2013; 39(12):1774-83.
- Jeon SY, Kim KH, Song KH. Efficacy of fluorescence diagnosis-guided Mohs micrographic surgery for pigmented vs non-pigmented basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2014; 94(5):568-73.
- Won Y, Hong SH, Yu HY, Kwon YH, Yun SJ, Lee SC, et al. Photodetection of basal cell carcinoma using methyl 5-aminolaevulinate-induced protoporphyrin IX based on fluorescence image analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32(4):423-9.
- Casey S, Best L, Vujovic O, Jordan K, Fisher B, Carey D, et al. Use of protoporphyrin fluorescence to determine clinical target volume for non-melanotic skin cancers treated with primary radiotherapy. *Cureus*. 2016; 8(9):e767.
- Olivares S, Santa RD, González A, Lezué V, Asuaga MM, Bazzano C, et al. Cirugía micrográfica de Mohs en carcinomas cutáneos. *Rev Méd Urug*. 2023; 39(2):e202.
- Magliano J, Navarrete J, Martínez M, Bazzano C, Magliano J, Navarrete J, et al. Cirugía micrográfica de Mohs en Uruguay: primeros 130 casos en carcinomas cutáneos. *Rev Méd Urug*. 2018; 34(1):64-87.
- Singhal RR, Patel TM, Pariath KA, Vora RV. Premalignant male genital dermatoses. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2019; 40(2):97-104.
- Musaddique Ansari SM, Gupta A, Nayak CS. Bowen's disease on two different unrelated anatomical sites (genitals and nail) in succession in an immunocompromised patient. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2022; 43(2):189-91.
- Macfarlane L, Waters A, Evans A, Affleck A, Fleming C. Seven years' experience of Mohs micrographic surgery in a UK centre, and development of a UK minimum dataset and audit standards. *Clin Exp Dermatol*. 2013; 38(3):262-9.
- Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(2):253-60.
- Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B*. 1990; 6(1-2):143-8.
- Carducci M, Betti R. Basal cell carcinoma: surgical margin detection using digital dermoscopy. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2012; 38(6):964-5.
- Terushkin V, Wang SQ. Mohs surgery for basal cell carcinoma assisted by dermoscopy: report of two cases. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2009; 35(12):2031-5.
- Andrade CT, Vollet-Filho JD, Salvio AG, Bagnato VS, Kurachi C. Identification of skin lesions through aminolaevulinic acid-mediated photodynamic detection. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014; 11(3):409-15.
- Magliano J, Navarrete J, Lezué V, González A, Martínez M, Bazzano C. Margin Reanalysis With 3-Dimensional Micrographic Surgery Technique of Conventional Excision Specimens With Negative Margin Readings. *Am J Dermatopathol*. 2021; 43(7):485-8.
- El Hoshy K, Bosseila M, El Sharkawy D, Sobhi R. Can basal cell carcinoma lateral border be determined by fluorescence diagnosis?: Verification by Mohs micrographic surgery. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016; 14:4-8.
- Stenquist B, Ericson MB, Strandeberg C, Mölne L, Rosén A, Larkö O, et al. Bispectral fluorescence imaging of aggressive basal cell carcinoma combined with histopathological mapping: a preliminary study indicating a possible adjunct to Mohs micrographic surgery. *Br J Dermatol*. 2006; 154(2):305-9.
- Peng X, Qian W, Hou J. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence-guided Mohs surgery resection of penile-scrotal extramammary Paget's disease. *Biosci Trends*. 2017; 11(5):595-9.
- Sandberg C, Halldin CB, Ericson MB, Larkö O, Krogstad AL, Wennberg AM. Bioavailability of aminolaevulinic acid and methylaminolaevulinate in basal cell carcinomas: a perfusion study using microdialysis in vivo. *Br J Dermatol*. 2008; 159(5):1170-6.

21. Milla LN, Cogno IS, Rodríguez ME, Sanz-Rodríguez F, Zamarrón A, Gilaberte Y, et al. Isolation and characterization of squamous carcinoma cells resistant to photodynamic therapy. *J Cell Biochem.* 2011; 112(9):2266-78.
22. Lee JB, Choi JY, Chun JS, Yun SJ, Lee SC, Oh J, et al. Relationship of protoporphyrin IX synthesis to photodynamic effects by 5-aminolevulinic acid and its esters on various cell lines derived from the skin. *Br J Dermatol.* 2008; 159(1):61-7.

Use of photomarking with 5-aminolevulinic acid for the comparison of tumor extension of skin carcinomas clinically, dermatoscopically, and by photomarking corroborated with Mohs micrographic surgery

Abstract

Introduction: Photomarking is a non-invasive technique that involves the application of a photosensitizer and subsequent visualization with a Wood's lamp to determine the margins of non-melanoma skin cancer. This could be useful in conjunction with Mohs micrographic surgery by more precisely defining the histological tumor margins.

Objective: To compare the tumor limits between clinical demarcation, dermatoscopic demarcation, and ALA demarcation in cutaneous carcinomas, and corroborate them with the surgical defect obtained by MMS.

Method: Observational, descriptive, and prospective study. The tumor areas of non-melanoma skin cancer observed by clinic, dermatoscopy, photomarking, and final surgical defect were compared.

Results: The average clinical area was 1,77 cm² (SD 0,55), the average dermatoscopic area was 1,93 cm² (SD 0,55), the average area by photomarking was 2,14 cm² (SD 0,55), and the average area of the final surgical defect was 4,41 cm² (SD 1,12).

Conclusions: It was not possible to demonstrate that photomapping provides a statistically significant advantage over clinical and dermatoscopic marking. Further studies are needed to determine the role of this technique.

Keywords: Mohs Surgery. Basal cell carcinoma. Squamous cell carcinoma. Aminolevulinic acid. Dermoscopy.

Uso de fotomarcção com ácido 5-aminolevulínico para a comparação da extensão tumoral de carcinomas cutâneos clinicamente, dermatoscopicamente e por fotomarcção corroborada com a cirurgia micrográfica de Mohs

Resumo

Introdução: A fotomarcção é uma técnica não invasiva que envolve a aplicação de um fotossensibilizador e a subsequente visualização com lâmpada de Wood para determinar as margens do câncer de pele não melanoma. Isso poderia ser útil em conjunto com a cirurgia micrográfica de Mohs ao definir de forma mais precisa as margens histológicas tumorais.

Objetivo: Comparar os limites tumorais entre a demarcação clínica, a demarcação dermatoscópica e a demarcação com ALA em carcinomas cutâneos, e corroborá-los com o defeito cirúrgico obtido pela CMM.

Método: Estudo observacional, descritivo e prospectivo. Foram comparadas as áreas tumorais de câncer de pele não melanoma observadas por clínica, dermatoscopia, fotomarcção e defeito cirúrgico final.

Resultados: A média da área clínica foi de 1,77 cm² (DP 0,55), a média da área dermatoscópica foi de 1,93 cm² (DP 0,55), a média da área por fotomarcção foi de 2,14 cm² (DP 0,55) e a média da área do defeito cirúrgico final foi de 4,41 cm² (DP 1,12).

Conclusões: Não foi possível comprovar que a fotomarcção tenha uma vantagem estatisticamente significativa em relação à marcação clínica e dermatoscópica. Mais estudos são necessários para determinar o papel dessa técnica.

Palavras-chave: Cirurgia de Mohs. Carcinoma de células basais. Carcinoma de células escamosas. Ácido aminolevulínico. Dermatoscopia.
