INFORME

Setembre - 2020

La cirurgia microgràfica de Mohs per al tractament del càncer de pell: informe ràpid d'avaluació de seguretat, eficàcia i efectivitat

Generalitat de Catalunya

Salut/ Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

25 anys 1994/2019

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat de dret públic adscrita al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya que actua al servei de les polítiques públiques. L'AQuAS té la missió de generar coneixement rellevant mitjançant l'avaluació i l'anàlisi de dades per a la presa de decisions amb la finalitat de contribuir a la millora de la salut de la ciutadania i la sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del grup Reference site "quatre estrelles" de l'European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing de la Comissió Europea, del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) i és Unitat Associada a INGENIO (CSIC-UPV). L'any 2019 AQuAS ha estat reconeguda amb la medalla Josep Trueta al mèrit sanitari per part del Govern de la Generalitat de Catalunya.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Reig-Viader R, Mestre B, Vivanco-Hidalgo RM. La cirurgia micrògràfica de Mohs per al tractament del càncer de pell: informe ràpid d'avaluació de seguretat, eficàcia i efectivitat. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.
Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | http://aquas.gencat.cat

© 2020, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, novembre 2020
Correcció: Àrea de comunicació AQuAS

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional.
La llicència es pot consultar a:
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca

La cirurgia microgràfica de Mohs per al tractament del càncer de pell: informe ràpid d'avaluació de seguretat, eficàcia i efectivitat

Autoria

Rita Reig Viader

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Berta Mestre

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Rosa Maria Vivanco-Hidalgo

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Revisors externs

Susana Puig

Servei de Dermatologia, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona

Joan Ramón Garcés Gatnau

Cap clínic del Servei de Dermatologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Col·laboradors

Maria-Dolors Estrada

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

Declaració de conflicte d'interès

Els autors declaren no tenir cap conflicte d'interès en relació amb aquest document

Índex

Índex 4
Resum 6
Resumen 8
Abstract 10
Introducció 12
Justificació 15
Objectius 16
Metodologia 17
Resultats 21
Discussió 37
Conclusions 41
Recomanacions 42
Annexos 43
Glossari 84
Abreviacions 89
Bibliografia 90

Índex de taules

Taula 1. Pregunta clínica en format PICOS derivada dels objectius 1, 2 i 3 a la qual aquest informe pretén donar resposta. 17
Taula 2. Centres hospitalaris registrats al registre REGESMOHS que realitzen CMM segons dades del 2013 i del 2016 (37,38). 33
Taula 3. Distribució, per tipus de càncer de pell, de les intervencions registrades pel REGESMOHS fins el gener del 2016 (38). 34
Taula 4. Distribució dels tumors cutanis rars registrats al REGESMOHS fins al juny del 2018 (39). 35
Taula 5. Característiques de les guies de pràctica clínica seleccionades. 49
Taula 6. Taula d'extracció dels resultats obtinguts (recomanacions) de les guies de pràctica clínica seleccionades. 50
Taula 7. Característiques de les revisions sistemàtiques i metaanàlisis seleccionades. 60
Taula 8. Taula d'extracció dels resultats obtinguts de les revisions sistemàtiques i metaanàlisis seleccionades. 64
Taula 9. Característiques dels estudis econòmics seleccionats. 80
Taula 10. Taula d'extracció dels resultats obtinguts dels estudis econòmics seleccionats 81
Taula 11. Característiques dels estudis publicats a partir de les dades del registre REGESMOHS seleccionats per a l'informe. 83

Índex de gràfics

Figura 1. Diagrama PRISMA (8) *del procés de selecció d'estudis.* 22

Resum

Introducció. La cirurgia micrògràfica de Mohs (CMM) és una tècnica quirúrgica especialitzada per al tractament del càncer de pell que combina l'excisió del tumor amb l'avaluació histopatològica de la totalitat dels marges quirúrgics. Aquesta tècnica permet eliminar completament el tumor i, alhora, conservar el màxim de teixit sa possible, la qual cosa afavoriria els resultats de recurrència i estètics de la intervenció.

Objectius. Identificar i avaluar les indicacions en què la cirurgia de Mohs ha demostrat seguretat, eficàcia i efectivitat en comparació amb el procediment de referència (la cirurgia convencional). Avaluar els resultats estètics i analitzar el cost-efectivitat de la cirurgia de Mohs en el tractament del càncer de pell en comparació amb la cirurgia convencional. Revisar l'ús actual de la cirurgia de Mohs a Catalunya i Espanya.

Metodologia. Es va realitzar una revisió exhaustiva i estructurada de la literatura a les bases de dades Trip Medical Database, Cochrane Library, PubMed i SciELO aplicant uns criteris d'inclusió i exclusió definits prèviament. Es van seleccionar guies de pràctica clínica, revisions sistemàtiques i estudis observacionals primer a partir del títol i resum, i després a partir del text complet. Es va avaluar la qualitat de les publicacions seleccionades i es van recollir els resultats per cadascun dels desenllaços prioritzats en taules d'extracció de resultats. Finalment es va dur a terme una síntesi narrativa i qualitativa dels resultats.

Resultats. En general, la qualitat de la literatura seleccionada es va valorar com a mitjana-alta. La cirurgia de Mohs va mostrar resultats favorables pel que fa a seguretat, supervivència, recurrència i estètica, especialment en els casos de carcinoma basocel·lular. Les guies de pràctica clínica recomanen l'ús de la cirurgia de Mohs tant per al carcinoma basocel·lular com per al carcinoma de cèl·lules escatoses. Per als càncers de pell menys freqüents també es van identificar resultats favorables a la cirurgia de Mohs, especialment pel que fa a la taxa de recurrència, però aquests resultats procedien d'estudis de qualitat més baixa. No es van identificar resultats de seguretat, eficiència i efectivitat desfavorables a la cirurgia de Mohs. Alguns estudis

econòmics, realitzats fora del context català i espanyol, indiquen que la cirurgia de Mohs seria més costosa que la cirurgia convencional. Es van identificar centres que utilitzen la cirurgia de Mohs per tractar tota mena de càncers de pell a 11 comunitats autònomes espanyoles. El càncer tractat més freqüentment amb cirurgia de Mohs en aquests centres és el carcinoma basocel·lular, seguit del carcinoma de cèl·lules escatoses.

Conclusions. Els resultats avalen l'ús de la cirurgia de Mohs per als casos de carcinoma basocel·lular i carcinoma de cèl·lules escatoses. Són necessaris assajos clínics controlats i aleatoritzats i/o estudis observacionals de qualitat que utilitzin dades del món real que confirmin la conveniència de tractar altres tipus de càncer de pell amb cirurgia de Mohs, tant des del punt de vista de resultats de seguretat, eficiència i efectivitat com de cost-efectivitat.

Recomanacions. 1) Es recomana l'ús de la CMM per al tractament del carcinoma basocel·lular primari d'alt risc de recurrència i recurrent (grau d'evidència: alt; força de recomanació: forta). 2) Es recomana l'ús de la CMM per al tractament del carcinoma de cèl·lules escatoses primari d'alt risc de recurrència i recurrent (grau d'evidència: alt; força de recomanació: forta). 3) Es recomana el desenvolupament d'estudis de qualitat (assajos clínics aleatoritzats i controlats, estudis observacionals amb dades del món real) per avaluar l'eficàcia, efectivitat i cost-efectivitat de la CMM per al tractament de càncers de pell de tipus melanoma, carcinoma de cèl·lules de Merkel, carcinoma annexal microquístic, dermatofibrosarcoma *protuberans*, liomiosarcoma superficial, fibroxantoma atípic i carcinoma sebaci.

Què penses d'aquest informe?

La teva opinió ens servirà per millorar els nostres productes.

Només serà 1 minut!

Clica en **QÜESTIONARI INFORMES AQUAS**

Resumen

Introducción. La cirugía micrográfica de Mohs (CMM) es una técnica quirúrgica especializada para el tratamiento del cáncer de piel que combina la escisión del tumor con la evaluación histopatológica de la totalidad de los márgenes quirúrgicos. Esta técnica permite eliminar completamente el tumor y, al mismo tiempo, conservar el máximo de tejido sano posible, lo que favorecería los resultados de recurrencia y estéticos de la intervención.

Objetivos. Identificar y evaluar las indicaciones en las cuales la cirugía de Mohs ha demostrado seguridad, eficacia y efectividad en comparación con el procedimiento de referencia (la cirugía convencional). Evaluar los resultados estéticos y analizar el coste-efectividad de la cirugía de Mohs en el tratamiento del cáncer de piel en comparación con la cirugía convencional. Revisar el uso actual de la cirugía de Mohs en Cataluña y España.

Metodología. Se realizó una revisión exhaustiva y estructurada de la literatura en las bases de datos Trip Medical Database, Cochrane Library, PubMed y SciELO aplicando unos criterios de inclusión y exclusión definidos previamente. Se seleccionaron guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y estudios observacionales, primero a partir del título y resumen, y después a partir del texto completo. Se evaluó la calidad de las publicaciones seleccionadas y se recopilaron los resultados para cada uno de los desenlaces priorizados en tablas de extracción de resultados. Finalmente se llevó a cabo una síntesis narrativa y cualitativa de los resultados.

Resultados. En general, la calidad de la literatura seleccionada se valoró como media-alta. La cirugía de Mohs mostró resultados favorables respecto a la seguridad, supervivencia, recurrencia y estética, especialmente en los casos de carcinoma basocelular. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de la cirugía de Mohs tanto para el carcinoma basocelular como para el carcinoma de células escamosas. Para los cánceres de piel menos frecuentes también se identificaron resultados

favorables a la cirugía de Mohs, especialmente respecto a la tasa de recurrencia, pero estos resultados procedían de estudios de calidad más baja. No se identificaron resultados de seguridad, eficiencia y efectividad desfavorables a la cirugía de Mohs. Algunos estudios económicos, realizados fuera del contexto catalán y español, indican que la cirugía de Mohs sería más costosa que la cirugía convencional. Se identificaron centros que utilizan la cirugía de Mohs para tratar todo tipo de cánceres de piel en 11 comunidades autónomas españolas. El cáncer que se ha tratado con más frecuencia mediante la cirugía de Mohs en estos centros es el carcinoma basocelular, seguido del carcinoma de células escamosas.

Conclusiones. Los resultados avalan el uso de la cirugía de Mohs para los casos de carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas. Son necesarios ensayos clínicos controlados y aleatorizados y/o estudios observacionales de calidad que usen datos del mundo real que confirmen la conveniencia de tratar otros tipos de cáncer de piel con cirugía de Mohs, tanto desde el punto de vista de resultados de seguridad, eficiencia y efectividad como de coste-efectividad.

Recomendaciones. 1) Se recomienda el uso de la CMM para el tratamiento del carcinoma basocelular primario de alto riesgo de recurrencia y recurrente (grado de evidencia: alto; fuerza de recomendación: fuerte). 2) Se recomienda el uso de la CMM para el tratamiento del carcinoma de células escamosas primario de alto riesgo de recurrencia y recurrente (grado de evidencia: alto; fuerza de recomendación: fuerte). 3) Se recomienda el desarrollo de estudios de calidad (ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios observacionales con datos del mundo real) para evaluar la eficacia, efectividad y coste-efectividad de la CMM para el tratamiento de cánceres de piel de tipo melanoma, carcinoma de células de Merkel, carcinoma anexial microquístico, dermatofibrosarcoma *protuberans*, leiomiosarcoma superficial, fibroxantoma atípico y carcinoma sebáceo.

Abstract

Introduction. The Mohs micrographic surgery (MMS) is a specialised surgical technique used for the treatment of skin cancer that combines tumour excision with a histopathological evaluation of all the surgical margins. This technique allows the complete removal of the tumour while preserving as much healthy tissue as possible, which would favour the surgical results regarding aesthetics and recurrence.

Objectives. First, to identify and evaluate the indications in which the Mohs surgery has proved safety, efficacy, and efficiency compared to the standard procedure (the conventional surgery). Second, to evaluate the aesthetic results and to analyse the cost-effectiveness of Mohs surgery in the treatment of skin cancer compared to the conventional surgery. Third, to review the current use of Mohs surgery in Catalonia and Spain.

Methodology. An exhaustive and structured review of the literature was carried out in Trip Medical Database, Cochrane Library, PubMed, and SciELO databases using pre-established inclusion and exclusion criteria. Clinical practice guidelines, systematic reviews and observational studies were selected, first from the title and the summary and then from the complete text. The quality of the selected publications was evaluated and the results for each of the prioritised outcomes were collected in results-extraction tables. Finally, a narrative and qualitative synthesis of the results was carried out.

Results. In general, the quality of the selected literature was rated as medium-high. The Mohs surgery showed favourable results in terms of safety, survival, recurrence, and aesthetics, especially in basal cell carcinoma. Clinical guides recommend the use of Mohs surgery for both basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. For less common skin cancers, favourable results were also identified for Mohs surgery, especially with regards to recurrence rate, but these results were found in lower quality studies. Unfavourable safety, efficiency and effectiveness results were not identified for Mohs surgery. Some economic studies conducted outside the Catalan and Spanish context indicated that the Mohs surgery would be more expensive that the conventional

surgery. Centres that use the Mohs surgery to treat all kinds of skin cancers in 11 Spanish autonomous regions were identified. The cancer most frequently treated with Mohs surgery in these centres is the basal cell carcinoma, followed by squamous cell carcinoma.

Conclusions. The results support the use of Mohs surgery for both basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Controlled and randomised clinical trials and/or quality observational studies using real-world data that would confirm the convenience of treating other types of skin cancer with Mohs surgery should be conducted, both from a safety, efficiency and effectiveness results point of view as well as from a cost-effectiveness one.

Recommendations. 1) The use of MMS is recommended for the treatment of high-risk of recurrence and recurrent primary basal cell carcinoma (level of evidence: high; strength of recommendation: strong). 2) The use of MMS is recommended for the treatment of high-risk of recurrence and recurrent primary squamous cell carcinoma (level of evidence: high; strength of recommendation: strong). 3) The development of quality studies (controlled and randomised clinical trials, observational studies with real-world data) is recommended to evaluate the efficacy, effectiveness, and cost-effectiveness of the MMS for the treatment of melanoma skin cancers, Merkel cell carcinoma, microcystic adnexal carcinoma, dermatofibrosarcoma *protuberans*, superficial leiomyosarcoma, atypical fibroxanthoma, and sebaceous carcinoma.

Introducció

La cirurgia micrògràfica de Mohs (CMM) és una tècnica quirúrgica especialitzada que s'utilitza per eliminar tumors malignes de pell, localment invasius i amb alt risc de recurrència (1). La particularitat més rellevant de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional és que, mentre que en aquesta última només s'avaluen una petita part dels marges quirúrgics, a la CMM els espècimens es tallen en seccions horitzontals que permeten l'avaluació completa dels marges perifèrics i profunds del tumor (1).

Els càncers que es tracten més freqüentment mitjançant CMM són el carcinoma basocel·lular i el carcinoma de cèl·lules escatoses, tot i que aquesta tècnica quirúrgica també s'utilitza per tractar altres càncers de pell com el dermatofibrosarcoma *protuberans*, el carcinoma annexal microquístic, la malaltia de Paget extramamària o el lentigen maligne (1).

La CMM més utilitzada –també anomenada CMM "en fresc"– la realitza un especialista en cirurgia dermatològica, habitualment sota anestèsia local. El tumor és extirpat en angle oblic, l'espècimen resultant es representa en un mapa per orientar-lo, se secciona i un tècnic especialitzat en anatomia patològica el processa amb un criòstat en seccions horitzontals congelades en un laboratori de Mohs adjacent. Aquestes seccions horitzontals serviran per avaluar al microscopi els marges profunds i perifèrics de cadascuna de les seccions que conformen la peça extirpada (1). El tumor residual, identificat mitjançant l'examen histològic, es dibuixa en un mapa de referència (creat prèviament i específicament per a la intervenció) per tal de guiar les excisions (etapes) subsegüents fins que s'aconsegueix obtenir marges negatius. Posteriorment, en la majoria de casos es realitza la reconstrucció immediata de la ferida (1).

Existeixen algunes variants de la CMM, com la CMM lenta, que utilitza seccions permanents incloses en parafina, les quals requereixen un temps de processament d'entre 24 i 48 hores (1), o com la tècnica de Mohs Tübingen (o Tübingen cake), la qual es va desenvolupar específicament per al tractament del dermatofibrosarcoma i

permet la visualització en tres dimensions dels marges d'excisió (2). Això és possible perquè s'obté una vora al voltant del perímetre del tumor de 360° en el sentit de les busques del rellotge, iniciant una marca a les 12 hores relativament a l'eix del cos (3).

Les diferents dificultats tècniques inherents a la CMM que poden influir en l'èxit de la intervenció són: 1) durant l'extirpació del tumor durant la primera etapa de CMM es pot eliminar teixit de manera no uniforme generant marges dentats; 2) una excisió amb un angle de més de 45 graus pot interferir en l'aplanament del teixit i requerir incisions que poden interrompre la continuïtat del marge i confondre l'orientació de l'espècimen resultant; 3) no existeix una forma estandarditzada de crear el mapa de la cirurgia. De fet, molts cirurgians dibuixen el mapa i orienten els espècimens a mà, la qual cosa pot resultar en formes i mides poc fiables; 4) es poden produir laceracions durant l'excisió que es poden confondre amb les marques dibuixades per a la cirurgia; 5) també es poden produir errors durant el processament i obtenció dels espècimens per a la seva avaluació histològica (1).

Un cop els marges de la CMM estan lliures de cèl·lules canceroses, el defecte resultant és analitzat i es determina la tècnica de reparació òptima. Les característiques i localització del tumor, la mida del defecte, les comorbiditats del pacient i les consideracions estètiques guien la tria de la tècnica de reparació (1). Molts dels defectes resultants de la intervenció per CMM poden ser reparats de forma lineal. Les ferides superficials en àrees còncaves cicatritzen bé per segona intenció. De fet, la cicatrització per segona intenció de vegades és una opció a tenir en compte en càncers recurrents, aquells en què la reconstrucció del defecte pot dificultar la vigilància del tumor (1). Els defectes més grans en àrees anatòmicament sensibles requereixen reparació amb empelts de pell i, en casos molt complexes que impliquin estructures vitals, es pot demanar la col·laboració d'un cirurgià plàstic (1).

Els avantatges principals de la CMM sobre la cirurgia convencional són que proporciona un millor maneig clinicopatològic del càncer de pell, permet el control complet dels marges quirúrgics, la màxima preservació del teixit sa i la reconstrucció immediata del defecte (en la majoria de casos). A més, alguns estudis suggereixen que té una taxa de recurrència menor que la cirurgia convencional en tumors d'alt risc (1). Per contra, es tracta d'una tècnica extremadament laboriosa que requereix que

sigui realitzada per un clínic altament qualificat amb experiència en el maneig de càncers de pell d'alt risc juntament amb un tècnic d'anatomia patològica amb formació específica en processament de mostres de CMM, un laboratori especialitzat i un personal d'infermeria també específicament format (1).

Per acabar, alguns estudis indiquen que es tracta d'un procediment quirúrgic segur, amb baix risc de complicacions intra- i postoperatòries, entre les quals s'hi compten: sagnat i/o hematoma, infecció de la ferida quirúrgica, necrosi de l'empelt de reparació i dehiscència (1). De fet, segons un dels experts consultats per a l'elaboració de l'informe, des del punt de vista quirúrgic la CMM no presenta cap diferència amb qualsevol procediment quirúrgic comparable.

Justificació

Aquest informe respon a l'encàrrec fet per la Gerència de Planificació Operativa i Avaluació de l'Àrea Assistencial (CatSalut) per tal d'aportar la millor evidència i avaluació sobre aquesta tècnica en la priorització de les noves accions sol·licitades pels proveïdors del SISCAT.

Objectius

1. Identificar i avaluar les indicacions principals de cirurgia dermatològica en les quals la CMM ha demostrat seguretat, eficàcia i efectivitat en comparació amb el procediment de referència (cirurgia convencional).
2. Identificar i avaluar altres indicacions en què la CMM ha demostrat també seguretat, eficàcia i efectivitat en comparació amb el procediment de referència (cirurgia convencional).
3. Analitzar el cost-efectivitat de l'ús de la CMM per al tractament del càncer de pell en comparació amb el procediment de referència (cirurgia convencional).
4. Ús de la CMM a Espanya i centres que presten aquest servei al SISCAT Catalunya.

Metodologia

Pregunta en format PICOS

Per tal de donar resposta als objectius 1, 2 i 3 posant el focus en les variables de resultat prioritzades en l'encàrrec (supervivència, recurrència i resultats estètics) i duent a terme l'anàlisi dels resultats a partir de formularis d'extracció de dades (vegeu *Annexos 3-5*), s'ha plantejat la pregunta i subpreguntes següents en format PICOS (taula 1).

Taula 1. *Pregunta clínica en format PICOS derivada dels objectius 1, 2 i 3 a la qual aquest informe pretén donar resposta.*

Seguretat, eficàcia, efectivitat i cost-efectivitat **Quina és la seguretat, eficàcia, efectivitat i cost-efectivitat de la CMM per l'extirpació de tumors en pacients amb càncer de pell en comparació amb la tècnica de referència?**	

Població	Persones amb un diagnòstic de càncer de pell (segons tipologia, veure subpreguntes) de qualsevol edat.
	Es té en compte:
	- Casos primaris o casos de recurrents.
	- Tumors invasius o *in situ*. Casos relacionats/secundaris a d'altres malalties (persones immunodeprimides, etc.).
	- Segons part del cos afectada.
	Subpreguntes segons tipologia de càncer de pell:
	- P1. Càncer de pell (en general)
	- P2. Carcinoma basocel·lular
	- P3. Carcinoma de cèl·lules escatoses
	- P4. Melanoma (inclòs melanoma *in situ* o lentigen maligne)
	- P5. Altres tipus menys comuns de càncer de pell
	  ○ P5.1. Carcinoma de cèl·lules de Merkel
	  ○ P5.2. Carcinoma annexal microquístic
	  ○ P5.3. Dermatofibrosarcoma *protuberans*
	  ○ P5.4. Liomiosarcoma superficial
	  ○ P5.5. Fibroxantoma atípic
	  ○ P5.6. Carcinoma sebaci

Intervenció	Cirurgia micrográfica de Mohs (i les seves variants). Aquesta tècnica pot combinar-se amb altres teràpies, com per exemple la radioteràpia o cirurgia estàndard en funció del grau d'invasió o recurrència del tumor (la combinació de la cirurgia de

Seguretat, eficàcia, efectivitat i cost-efectivitat Quina és la seguretat, eficàcia, efectivitat i cost-efectivitat de la CMM per l'extirpació de tumors en pacients amb càncer de pell en comparació amb la tècnica de referència?	
	Mohs amb d'altres tècniques s'inclou en aquesta anàlisi, donat que la combinació de tractaments aplica a tumors de pell invasius o recurrents els qual, en ser més agressius, requereixen també que ho sigui el seu tractament).
Comparador*	Excisió quirúrgica convencional del tumor (termes sinònims en anglès: *conventional wide excision*, *invasive excision*, *surgery (standard)*, *surgical removal of the tumour*).
Resultats	Seguretat (complicacions i deteriorament funcional) Supervivència Recidiva Resultats estètics Costos i cost-efectivitat
Disseny de l'estudi	Guies de pràctica clínica basades en l'evidència Revisions sistemàtiques i metanàlisis Estudis econòmics

CMM: cirurgia micrográfica de Mohs. P: pregunta.

*S'exclouen de la comparació les teràpies superficials, les quals no permeten realitzar una confirmació histològica de l'eliminació del tumor i les taxes de curació són més baixes que les de la cirurgia i la CMM (4): electrodissecció i curetatge, crioteràpia, teràpia fotodinàmica, radioteràpia aïllada, electroquimioteràpia, teràpies tòpiques: Imiquimod i 5-fluorouracil.

Estratègia de cerca

Per respondre a les preguntes d'aquest informe es van dur a terme dues cerques exhaustives i estructurades de la literatura a les bases de dades Trip Medical Database (https://www.tripdatabase.com), Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com), PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) i SciELO (https://scielo.org/es). Les cerques es van realitzar el juny del 2020 aplicant els criteris generals descrits a continuació:

- Període de cerca: de l'1 gener del 2005 al 5 de juny del 2020
- Criteris d'inclusió de les publicacions: revisions sistemàtiques, metanàlisis, informes d'avaluació de tecnologies sanitàries, assajos controlats, guies de

pràctica clínica, estudis econòmics i, en cas que els estudis de les tipologies anteriors no responguin les preguntes plantejades, estudis observacionals comparatius.

- Criteris d'exclusió de les publicacions: estudis en idiomes diferents al català, el castellà o l'anglès, sèries de casos, revisions narratives, publicacions anteriors al 2005, estudis realitzats en animals, comentaris o editorials.

En cadascuna de les bases de dades es va utilitzar una estratègia de cerca *ad hoc*, en funció de les característiques de la base de dades i de les preguntes a respondre (vegeu *Annex 1*).

Procés de selecció dels documents inclosos a l'anàlisi

Tal com es descriu a l'apartat anterior, a la cerca inicial s'hi van incloure tots els documents, amb les característiques especificades, publicats en els últims 15 anys. No obstant això, la selecció final dels documents inclosos en la revisió només va contemplar guies de pràctica clínica, revisions sistemàtiques, metanàlisis i estudis observacionals, que complissin els criteris d'inclusió i d'exclusió i, per prioritzar la literatura més actual, que haguessin estat publicats en els darrers 5 anys.

Per a la descripció de l'ús que es fa actualment de la CMM a Espanya i a Catalunya (objectiu 4), es van seleccionar les publicacions derivades del Registro Español de Cirugía de Mohs (REGESMOHS https://aedv.es/investigacion/proyectos-de-investigacion/registro-nacional-de-cirugia-micrografica-de-mohs/), ja que es tractava dels únics estudis que es van trobar que feien referència directa i específica a aquesta qüestió.

Avaluació de la qualitat dels documents seleccionats

Es va avaluar la qualitat de tots els documents seleccionats per ser inclosos a l'anàlisi. Així, les guies de pràctica clínica van ser avaluades mitjançant l'àrea "Rigor en l'elaboració" de l'eina AGREE-II (5). En les revisions sistemàtiques i metanàlisis es

van avaluar tres criteris de qualitat concrets: 1) si a la publicació hi havia detallada la font d'informació, 2) si hi havia indicat el període de cerca i 3) si s'havia dut a terme l'avaluació de la qualitat dels estudis inclosos. Per als estudis econòmics l'avaluació es va fer a partir de **6** dominis de l'adaptació de l'eina CASP (6), elaborada per la Public Health Resource Unit de l'Institute of Health Science d'Oxford (Regne Unit): 1) si l'estudi havia definit correctament una pregunta, 2) si hi havia evidència que s'havia establert l'efectivitat mitjançant un assaig clínic o un estudi de disseny vàlid, 3) si tots els desenllaços i costos importants i rellevants per a cada alternativa havien estat identificats, 4) si s'havia dut a terme una anàlisi incremental dels desenllaços i dels costos de les alternatives estudiades, 5) si s'havia dut a terme una anàlisi de sensibilitat, i 6) si els resultats podien aplicar-se a la població local.

Per acabar, la qualitat de les publicacions utilitzades per a la descripció de la situació de la CMM a Espanya i a Catalunya es va avaluar amb l'eina ROBINS-I per a l'avaluació del risc de biaix en estudis no aleatoritzats (7).

Síntesi dels resultats

Els resultats identificats a les publicacions seleccionades van ser recollits en taules d'extracció de dades (vegeu *Annexos 3-5* i apartat de *Resultats*) per part de tres investigadores (RRV, MDE, BM). Aquests resultats es van disgregar en funció de les preguntes i objectius descrits anteriorment, i es van redactar en forma de síntesi narrativa i qualitativa per una investigadora (RR). Posteriorment, una tercera investigadora va revisar aquesta síntesi (RVH).

Resultats

Selecció i descripció dels documents inclosos

D'entre totes les publicacions identificades amb la cerca i d'acord amb els criteris d'inclusió i exclusió detallats a l'apartat de metodologia, es van seleccionar 52 documents (18 revisions sistemàtiques i metanàlisis, 13 guies de pràctica clínica i 21 estudis observacionals). D'aquests 52 documents, se'n van seleccionar 26 per ser inclosos a l'anàlisi de l'informe (*Figura 1*), dels quals 13 eren revisions sistemàtiques i metanàlisis, 6 guies de pràctica clínica i 7 estudis observacionals. D'aquests 7 estudis observacionals, 4 corresponen a estudis econòmics i 3 a publicacions derivades del REGESMOHS, els quals s'han utilitzat per descriure l'estat de la CMM a Espanya i a Catalunya.

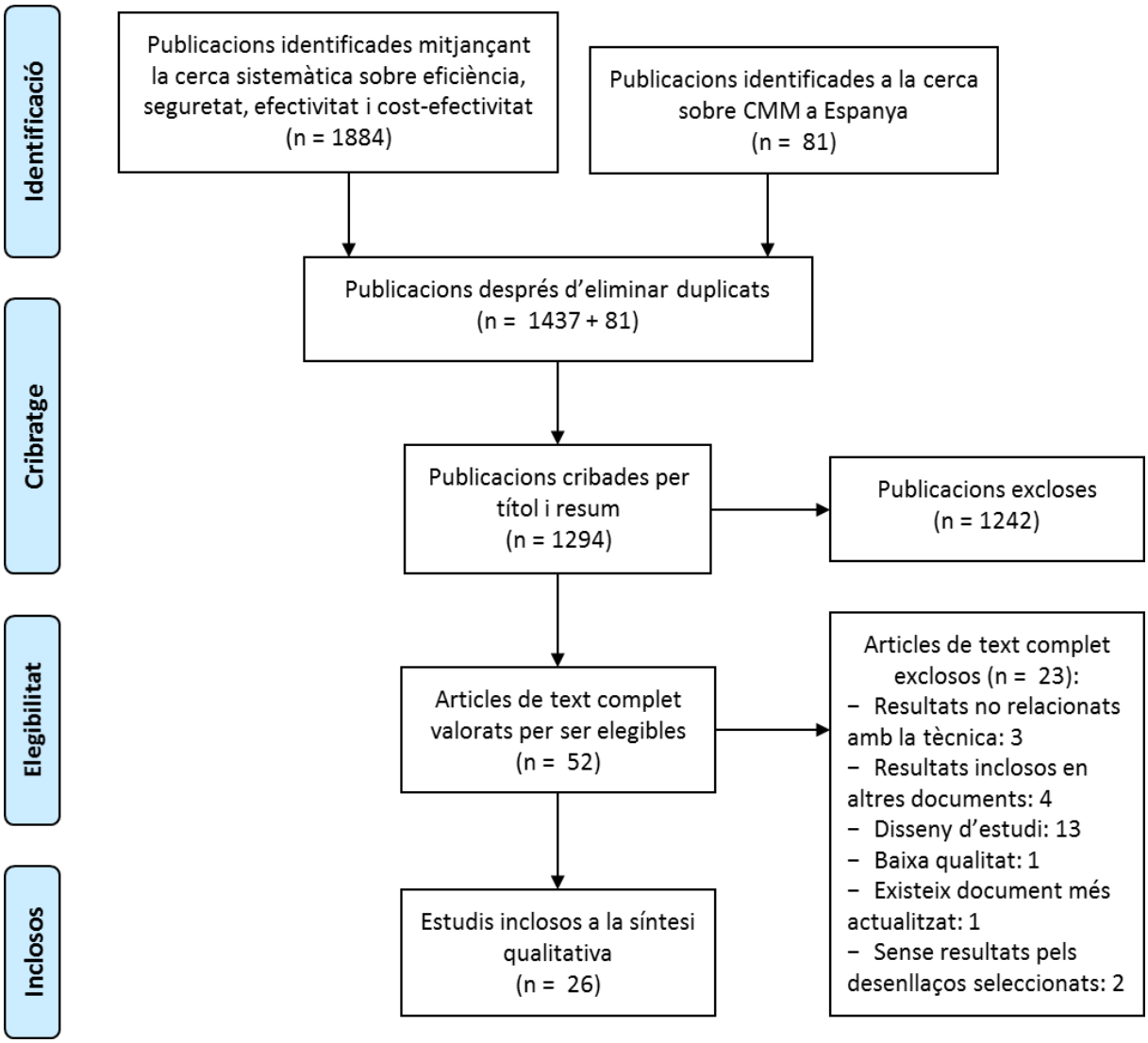

Figura 1. *Diagrama PRISMA* (8) *del procés de selecció d'estudis.*

Qualitat dels documents inclosos

La qualitat general de les publicacions incloses és entre moderada i alta. L'avaluació de la majoria de les revisions sistemàtiques i metanàlisis (9 de 13) va ser bona (vegeu *Annex 4*). No obstant això, cal tenir en compte que els estudis que inclouen són bàsicament observacionals, ja que els assajos clínics publicats actualment que comparin la CMM amb la cirurgia són molt limitats —només se'n van identificar dos, un dels quals se n'ha publicat els resultats en diferents articles (9–13). Pel que fa als estudis econòmics, tres dels quatre inclosos a l'informe van presentar una avaluació

moderada o alta de la qualitat (vegeu *Annex 5*). Les guies de pràctica clínica són les publicacions que van rebre pitjors puntuacions —només dues de cinc van obtenir una valoració alta o mitjana-alta—, principalment degut al fet que moltes d'elles no presentaven una descripció clara de la metodologia utilitzada per a l'elaboració de la guia (vegeu *Annex 3*). El risc de biaix de les publicacions derivades del registre REGESMOHS es va valorar com a moderat en tots els casos (vegeu *Annex 6*).

Resultats dels documents inclosos

RESULTATS DE LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA

Es van seleccionar **6 guies de pràctica clínica** per ser incloses a l'informe (vegeu *Annex 3*), que van proporcionar recomanacions per al càncer de pell en general, el carcinoma basocel·lular, el carcinoma de cèl·lules escatoses, el melanoma, el carcinoma de cèl·lules de Merkel, el carcinoma annexal microquístic i el dermatofibrosarcoma *protuberans*. Totes les recomanacions recollides de les guies esmentades procedien d'evidència de grau baix, excepte dues en què el grau d'evidència reportat era moderat i dues més en què el grau d'evidència era alt i la força de la recomanació era forta.

Així, les guies de pràctica clínica seleccionades **van recomanar la CMM com a opció de primera línia per al tractament del carcinoma basocel·lular i del carcinoma de cèl·lules escatoses primaris d'alt risc de recurrència i recurrents** (grau d'evidència elevat i recomanació forta) (14–16). No obstant això, cal esmentar que, en el cas **del carcinoma de cèl·lules escatoses, també van recomanar (grau d'evidència elevat i recomanació forta) l'excisió per cirurgia amb un marge de 6 a 13 mm i la radioteràpia** (14). Concretament per a aquest tipus de carcinoma, però amb un grau **d'evidència baix**, també es van detectar recomanacions de la CMM per al tractament dels carcinomes de cèl·lules escatoses histològicament agressius, de més de 2 cm de diàmetre, que presenten invasió perineural i/o que es localitzen al llavi (15), i per als carcinomes de cèl·lules escatoses *in situ* de dit (especialment al voltant de l'ungla) i per a alguns casos d'*in situ* genitals (especialment de penis) (14). De manera similar, per al carcinoma basocel·lular en particular, les guies van recomanar,

també amb un grau **d'evidència baix**, l'ús de la CMM per a tumors grans, de més d'1 cm (14) o de 2 cm (15), d'histologia agressiva o que es localitzen a l'àrea H de la cara (15), així com per als subtipus carcinoma basocel·lular esclerodermiforme, infiltrant, micronodular i basoescatós, ja que presenten característiques histològiques d'agressivitat (15).

Per a la resta de càncers de pell, les recomanacions indicades en les guies de pràctica clínica van ser, en general, basades en evidència de **grau baix**. Així, per al **melanoma**, les guies identificades assenyalaven que la CMM es podria utilitzar per al melanoma *in situ*, de tipus lentigen maligne, de cara, orella o cuir cabellut (grau d'evidència de baixa qualitat) (14). No obstant això, la guia de la NICE sobre el maneig del melanoma va recomanar investigar, mitjançant un assaig controlat i aleatoritzat, l'efectivitat de la CMM *vs*. la cirurgia convencional en la prevenció de la recurrència local del melanoma lentigen maligne, provada per biòpsia a 5 anys (17). En el **carcinoma de cèl·lules de Merkel**, la CMM es va considerar apropiada quan el tumor es troba en una àrea sensible (p. ex., cap o coll) i s'estima que hi ha risc de deteriorament funcional degut a la intervenció (grau de recomanació **no indicat**) (14). Per al tractament del **carcinoma annexal microquístic**, es va recomanar la CMM com a tractament de primera línia (grau d'evidència de qualitat **moderada**), i que els tumors **recurrents** es tractin amb tècniques que permetin el control dels marges quirúrgics com la CMM (grau d'evidència **baix**) (18). Per acabar, les guies incloses a l'informe van recomanar l'ús de la CMM com a tractament d'elecció per al tractament del **dermatofibrosarcoma *protuberans*** (grau d'evidència **baix o no indicat**) (15,19).

RESULTATS DE LES REVISIONS SISTEMÀTIQUES I METANÀLISIS

Es van seleccionar 13 revisions sistemàtiques i metanàlisis per ser incloses en aquest informe (vegeu *Annex 4*). D'aquestes 13, es van extreure resultats per als desenllaços: seguretat i eficàcia/efectivitat (supervivència, recurrència i resultats estètics).

SEGURETAT

Es van trobar resultats de seguretat en 2 revisions sistemàtiques (20,21) per a càncer de pell en general i per a carcinoma basocel·lular.

D'una banda, Wang i col·laboradors (20), tot i que no van comparar-ho amb cap altra tècnica, van observar que tots els pacients tractats per **tumors de pell** localitzats a la mà o al peu (n = 4) s'havien recuperat sense presentar deteriorament funcional. Així mateix, cap dels pacients amb carcinoma de queratinòcits, amb tumors de tipus histiocitoma fibrós o amb altres tipus de tumor (n = 16) havia patit complicacions derivades de la intervenció amb CMM (20). En aquest sentit, Murray i col·laboradors (21) van descriure que en un estudi prospectiu s'havia observat que els pacients amb **càncer de pell** tractats amb CMM tenien més probabilitat de risc de "sospita d'infecció" que els tractats amb cirurgia no-CMM, mentre que un altre estudi prospectiu va reportar que el tipus de tractament (CMM o cirurgia convencional) no estava associat amb el sagnat.

D'altra banda, la mateixa revisió de Murray i col·laboradors (21) va documentar un assaig aleatoritzat i controlat realitzat en pacients amb **carcinoma basocel·lular.** En aquest assaig es va observar que el nombre de complicacions era significativament més baix en la CMM (8 %) en comparació amb la cirurgia convencional (19 %) (p = 0,021) en pacients amb tumors recurrents, però no mostrava diferències significatives en pacients amb tumors primaris (p = 0,681). El mateix estudi indicava que les complicacions més freqüents per al carcinoma basocel·lular, tant primari com recurrent, eren la infecció de la ferida i la necrosi dels empelts (21).

Per acabar, Wang i col·laboradors van indicar que cap dels pacients amb **dermatofibrosarcoma *protuberans*** localitzat a la mà o al peu (n = 2) havien experimentat deteriorament funcional, però 2 dels 37 pacients identificats amb aquest tipus de tumor havien presentat complicacions (20). Un d'ells va desenvolupar un seroma a la ferida quirúrgica que havia requerit rehospitalització i un altre havia patit cel·lulitis al lloc de l'empelt de pell que va requerir tractament antibiòtic (20). A més, la mateixa revisió va descriure que cap dels casos de **carcinoma annexal microquístic** (n = 5) identificats en la revisió va presentar complicacions (20).

SUPERVIVÈNCIA

Únicament es van trobar resultats per al carcinoma basocel·lular i el dermatofibrosarcoma *protuberans*.

En el cas del **carcinoma basocel·lular**, dues de les revisions sistemàtiques identificades van afavorir la CMM en comparació amb la cirurgia convencional (4,22). Fukumoto i col·laboradors van realitzar una metanàlisi i van concloure que la CMM presentava un èxit de tractament més alt que la cirurgia convencional i la resta de tècniques analitzades (4), entenent l'èxit de tractament com un resultat combinat de supervivència sense fracàs del tractament inicial o signes de recurrència almenys 1 any després de l'inici del tractament. Murray i col·laboradors van reportar un estudi retrospectiu en què van observar que la taxa de supervivència lliure de tumor dels casos tractats amb CMM (92 %; IC 95 % 81-100) era significativament diferent a la dels casos tractats amb cirurgia amb seccions permanents amb marges positius (80 %; IC 95 % 66-93) i cirurgia amb seccions permanents amb marges negatius (87 %; IC 95 % 76-98) ($p = 0,03$) (21). Els mateixos autors van identificar un assaig controlat i aleatoritzat amb seguiment a 10 anys en el qual la supervivència lliure de recurrència va resultar significativament més baixa en pacients amb carcinoma basocel·lular recurrent agressiu que havien rebut cirurgia convencional (80,7 %) en comparació amb els que s'havien sotmès a CMM (96,1 %) ($p = 0,021$) (21). En canvi, la revisió de Drucker i col·laboradors va identificar un assaig controlat i aleatoritzat que va reportar que cap de les morts succeïdes durant els 3 anys posteriors a la intervenció (CMM o cirurgia convencional) havien estat relacionades amb el tumor o amb el tractament (23) i, per tant, van considerar que no es podia fer cap comparació entre les tècniques.

Respecte al **dermatofibrosarcoma *protuberans***, també a la revisió de Murray i col·laboradors, es va identificar un estudi que havia observat que la taxa de supervivència lliure de tumor a 4, 10 i 15 anys era significativament superior en els casos tractats amb CMM que en els tractats amb excisió local ampla ($p < 0,001$) (21).

RECURRÈNCIA

Es van trobar revisions sistemàtiques i metanàlisis que aportaven resultats tant per als càncers de pell més comuns (carcinoma basocel·lular, carcinoma de cèl·lules escatoses i melanoma), com per a d'altres menys freqüents (carcinoma annexal microquístic, dermatofibrosarcoma *protuberans*, liomiosarcoma superficial, fibroxantoma atípic i carcinoma sebaci).

La revisió de Wang i col·laboradors no va documentar recurrències en pacients amb carcinoma de queratinòcits (p. ex. carcinoma basocel·lular o de cèl·lules escatoses), amb tumors de tipus histiocitoma fibrós i amb altres tipus de tumors (20). Un estudi retrospectiu, inclòs a la revisió sistemàtica de Murray i col·laboradors, amb pacients amb **carcinoma basocel·lular, carcinoma de cèl·lules escatoses i amb melanoma maligne**, va observar que els pacients tractats amb CMM presentaven taxes més baixes de **recurrència** (3,1 %) que els tractats amb excisió amb control per seccions congelades (5,7 %) (21).

El **carcinoma basocel·lular**, en particular, va ser el tipus de càncer de pell per al qual es va obtenir un nombre més alt de revisions sistemàtiques/metanàlisis amb resultats de recurrència. D'una banda, Fukumoto i col·laboradors (4) van observar que la CMM presentava una probabilitat més baixa de fracàs de tractament en comparació amb la cirurgia convencional, entre d'altres tècniques –entenent fracàs de tractament com a mort general, fracàs del tractament inicial i recurrència primerenca i a llarg termini. Pel que fa als estudis de carcinoma basocel·lular en localitzacions específiques, Renati i col·laboradors (24) van observar que dels casos de **carcinoma basocel·lular vulvar** identificats a la literatura, cap va presentar recurrència després del tractament per CMM, mentre que un 4,7 % en va presentar després de l'excisió local, i Phan i col·laboradors (25) van observar que en els casos analitzats de **carcinoma basocel·lular periocular**, la taxa de recurrència de l'excisió local ampla (5,9 %; IC 95 % 3,9-8,9 %) va resultar significativament superior en comparació amb les tècniques CMM (2,9 %; IC 95 % 1,9-4,4 %) i l'avaluació de seccions congelades (1,9 %; IC 95 % 1,9-2,4 %) ($p < 0,001$), però similar entre la CMM i l'avaluació de seccions congelades ($p = 0,65$). D'altra banda, Murray i col·laboradors (21) van reportar que un assaig controlat i aleatoritzat només va observar diferències

significatives en la taxa de recurrència entre la CMM i la cirurgia convencional en els casos de carcinoma basocel·lular recurrent a 5 anys (CMM = 2,4 %; cirurgia convencional = 12,1 %; p = 0,015) i a 10 anys (CMM = 3,9 %; cirurgia convencional = 13,5 %; p = 0,023), mentre que en els casos de carcinoma basocel·lular primari no van observar diferències significatives ni als 5 anys de seguiment (CMM = 2,5 %; cirurgia convencional = 4,1 %; p = 0,397), ni als 10 anys (CMM = 4,4 %; cirurgia convencional = 12,2 %; p = 0,100) (21). A més, la mateixa revisió va reportar un estudi retrospectiu que no va trobar diferències entre la CMM i la cirurgia convencional (p = 0,78) (21). De fet, dues revisions sistemàtiques més van descriure **resultats similars**. Drucker i col·laboradors (23) van observar que les taxes de recurrència mitjanes van ser similars per a l'excisió (3,3 %; IC 95 % 1,3-7,8 %) i la CMM (3,8 %; IC 95 % 0,7-18,9 %), i Lee i col·laboradors (26) van observar que la taxa de recurrència local era similarment baixa tant en els resultats de seguiment a 1 any (cirurgia convencional = 0,2 %; IC 95 % 0-0,8 %; CMM = 0 %; IC 95 % 0-0,1 %) com en els resultats a 5 anys (cirurgia convencional = 1,6 %; IC 95 % 0,6-3,0 %; CMM = 1,0 %; IC 95 % 0,2-2,5 %).

En el **carcinoma de cèl·lules escatoses**, un estudi inclòs a la revisió de Murray i col·laboradors (21) en SCC *in situ* va estimar que la taxa de recurrència a 5 anys era més baixa en els pacients tractats amb CMM (6,3 %; IC 95 % 2,4-14,7) que en els tractats amb excisió tangencial (9,0 %; IC 95 % 3,7-19,4). No obstant això, aquests resultats no es van comparar mitjançant un test estadístic. A més, un estudi descrit per Lee i col·laboradors (26) no va trobar diferències significatives entre la CMM i la cirurgia convencional ni en els resultats del seguiment d'1 any (cirurgia convencional = 2,0 %; IC 95 % 0,5-2,5 %; CMM = 0,3 %; IC 95 % 0-1,2 %), ni en els del seguiment de 5 anys (cirurgia convencional = 3,0 %; IC 95 % 1,2-5,7 %; CMM = 2,1 %; IC 95 % 1,0-3,4 %).

Pel que fa al **melanoma**, la revisió de Sharma i col·laboradors (27) va observar una taxa baixa de recurrència tant per a la CMM clàssica en casos de lentigen maligne i de melanoma lentigen maligne (1,17 %) com per a la CMM "lenta" (2,4 %), amb un mínim de 22 mesos de seguiment, i per a CMM amb vídeo-assistència (0 %), amb un seguiment de 5 anys. Tot i així, a la revisió de Murray i col·laboradors (21) un estudi va observar una taxa de recurrència a 5 anys de melanoma invasiu tractat per CMM

local de 6,2 % (*vs*. excisió local ampla = 7,7 %; p = 0,58) i tractat per CMM regional de 8,7 % (*vs*. excisió local ampla = 18,9 %; p = 0,37), de manera que en ambdós casos les diferències no van resultar significatives (21). A més, un segon estudi inclòs a la mateixa revisió tampoc no va obtenir diferències significatives entre la taxa de recurrència en melanoma *in situ* tractat per CMM i la dels casos tractats amb excisió local ampla (p = 0,07) (21).

En quant als **càncers de pell menys freqüents**, segons Chaudhari i col·laboradors (28) la CMM va mostrar la taxa de recurrència més baixa, en comparació amb l'excisió local ampla, per al tractament del **carcinoma annexal microquístic**. I segons Wang i col·laboradors (20), en un estudi realitzat en pacients amb el mateix tipus de càncer, no es van documentar recurrències en un temps de seguiment de 24,1 mesos post-intervenció per CMM. No obstant això, cap d'aquests dos estudis va realitzar una comparació amb altres tècniques utilitzant un test estadístic. Per al **dermatofibrosarcoma *protuberans***, a l'anàlisi de Wang i col·laboradors (20) no van observar recurrències en un temps de seguiment de 24,1 mesos post-intervenció per CMM, tot i que no van comparar estadísticament els resultats amb cap altra tècnica. En aquest mateix sentit, Malan i col·laboradors (29) van observar una taxa de recurrència agrupada per a l'excisió local ampla d'un 9,10 % i per a la CMM d'un2,72 %, obtenint una relació significativa entre la taxa de recurrència més baixa i el tractament per CMM: p = 0,0001. A més, Murray i col·laboradors (21) van trobar un estudi que havia observat una taxa de recurrència local significativament més baixa (p = 0,016) en els pacients tractats per CMM (0 %; IC 95 % 0,0-8,6) que en aquells pacients tractats per excisió local ampla (13,2 %; IC 95 % 4,4-28,1), un segon estudi que havia reportat una taxa de recurrència en pacients tractats per excisió local ampla d'un 30,7 % i en pacients tractats per CMM d'un 3,0 %, i un tercer estudi que comparava la taxa de recurrència entre l'excisió local ampla (8,1 %; 4,7 de mediana de seguiment) i la CMM Tübingen (5,5 %; 9 anys de mediana de seguiment). Per al **liomiosarcoma superficial**, només es van trobar resultats a la revisió de Murphy-Chutorian i col·laboradors (30), en la qual no es van trobar casos amb recurrència reportada en un període mitjà de seguiment de 1133,9 dies (3 anys). En el cas del **fibroxantoma atípic**, Phan i col·laboradors (31) van trobar que tot i que la taxa de recurrència agrupada era més baixa per a la CMM (6,6 %; IC 95 % 3,6-11,9 %) i per

l'excisió local ampla (11,3 %; IC 95 % 7,1-16,5 %), les diferències no van resultar significatives estadísticament (p = 0,12). A més, Tolkachjov i col·laboradors (32) van observar que la taxa de recurrència en aquest tipus de càncer de pell per a la CMM (2,0 %; IC 95 % 0-4,1 %) era més baixa que per a l'excisió local ampla (8,7 %; IC 95 % 5-12,3 %), i que aquesta diferència encara era més notable en pacients immunodeficients (0 % de recurrència en pacients tractats amb CMM i un 40% en aquells pacients tractats amb excisió local ampla). Així mateix, a la revisió de Murray i col·laboradors (21), un estudi va observar taxes de recurrència més baixes en pacients amb fibroxantoma atípic tractats amb CMM (0 %) en comparació amb aquells pacients tractats amb excisió local ampla (8,7 %). No obstant això, en cap d'aquestes dues darreres revisions es va realitzar cap comparació estadística al respecte. Finalment, Murray i col·laboradors (21) van reportar resultats d'un estudi en pacients amb **carcinoma sebaci primari**, el qual va obtenir una taxa de recurrència més baixa en els casos tractats per CMM (2,9 %) que en els casos tractats per excisió local ampla (3,8 %), tot i que, de nou, aquests resultats no es van comparar estadísticament.

RESULTATS ESTÈTICS

Només es van identificar quatre revisions sistemàtiques / metanàlisis que avaluessin els **resultats estètics** en pacients amb **càncer de pell** tractats amb CMM (20,21,23,26), i dues d'aquestes revisions no van diferenciar entre tipus de càncer de pell a l'hora de considerar aquests resultats (20,26).

Així, Lee i col·laboradors **no** van observar diferències significatives en els resultats estètics de la CMM i la cirurgia convencional en pacients amb **carcinoma basocel·lular i carcinoma de cèl·lules escatoses** (26). A la revisió de Wang i col·laboradors, es van identificar 7 estudis —els quals incloïen pacients amb dermatofibrosarcoma *protuberans*, carcinoma basocel·lular, de cèl·lules escatoses o annexal i tumors fibrohistiocítics, entre d'altres— on es suggeria que la reconstrucció després de CMM havia proporcionat uns resultats estètics "excel·lents", tot i que aquests resultats no havien estat avaluats mitjançant sistemes estandarditzats o objectius (20). D'altra banda, Drucker i col·laboradors (23) i Murray i col·laboradors (21) van identificar estudis on s'analitzaven els resultats estètics específicament en

pacients amb **carcinoma basocel·lular**. Drucker i col·laboradors van reportar un assaig controlat i aleatoritzat en què tots els pacients havien valorat els resultats estètics de la intervenció com a bons o millors, tant en la intervenció amb teràpia fotodinàmica seguida de CMM com en el tractament només amb CMM, i un altre assaig controlat i aleatoritzat en què els resultats estètics valorats pels observadors van ser similars entre la CMM i la cirurgia (23). D'altra banda, Murray i col·laboradors van trobar diversos estudis els resultats dels quals afavorien la CMM quant a la mida dels defectes finals després de la intervenció en casos de carcinoma basocel·lular (21). Així, un assaig controlat i aleatoritzat va observar que l'àrea mediana dels defectes quirúrgics era significativament més baixa amb CMM que amb cirurgia convencional (CMM: 116,6 mm^2; cirurgia: 187,7 mm^2; $p < 0,001$) (21). Un estudi retrospectiu va observar que els defectes finals resultaven més petits amb CMM només en carcinomes basocel·lulars localitzats al nas (mida mediana del defecte: CMM = 2,4 mm^2; cirurgia convencional = 5,6 mm^2; $p = 0,038$), però en ajustar per localització i per malaltia primària o recurrent en general els defectes per CMM resultaven significativament més petits ($p = 0,008$) (21). Finalment, un tercer assaig controlat i aleatoritzat va reportar que la mida mitjana del defecte final era més gran en la cirurgia convencional que en la CMM, tant per als tumors primaris (cirurgia: 8,66 ± 4,15 mm^2; CMM: 4,86 ± 7,55 mm^2; $p < 0,001$) com en els recurrents (cirurgia: 14,52 ± 15,28 mm^2; CMM, 7,95 ± 8,11 mm^2; $p = 0,026$), i que els resultats estètics empitjoraven amb l'increment de la mida del defecte, tant en els tumors primaris ($p < 0,001$) com en els recurrents ($p = 0,001$) (21). No obstant això, en aquest mateix estudi van reportar que en una enquesta realitzada a un grup de pacients amb carcinoma basocel·lular primari i recurrent no s'havien observat diferències significatives en la percepció dels resultats estètics entre la CMM i la cirurgia convencional (21).

RESULTATS DELS ESTUDIS ECONÒMICS

En la tria de les publicacions amb estudis de costos i de cost-efectivitat, només 4 publicacions van complir els criteris d'inclusió i exclusió per ser seleccionats per a l'informe (vegeu *Annex 5*). Tots aquestes publicacions van estimar el cost de la CMM i només un va dur a terme una anàlisi de cost-efectivitat.

Nassiripour i col·laboradors (33) són els únics autors que conclouen que el **cost mitjà** de la CMM (408,1 $) seria més baix en comparació amb la cirurgia convencional (618,7 $) per al tractament del **càncer de pell de tipus no-melanoma**. De fet, aquest mateix estudi estima una **relació incremental cost-efectivitat (ICER)** de la cirurgia convencional *vs*. la CMM de 263,2 $ per cada cas de recurrència previnguda (33). En canvi, a l'estudi de Wu i col·laboradors (34) el **cost mitjà** de la CMM per tractar casos de carcinoma basocel·lular va resultar superior (819 $) que el de l'excisió tangencial (449 $), igual que a l'estudi de Sebaratnam i col·laboradors (35), el qual va comparar la CMM amb la cirurgia convencional per al mateix tipus de càncer (**cost mitjà** CMM = 628,47 AU$; IC 95 % 617,73-639,21 AU$; cost mitjà cirurgia convencional = 587,51 AU$; IC 95 % 558,42-616,59 AU$). Per acabar, Ellison i col·laboradors (36) van estimar que el **cost mitjà** general per melanoma tractat amb CMM era de 1.336,60 $ (729,0 $-3.260,76 $), que el cost mitjà dels melanomes de tronc i extremitats tractats amb CMM era de 1.100,89 $ (729,0-2.707,36 $) i que el cost mitjà dels melanomes de cap i coll tractats amb CMM era de 1.459,22 $ (771,93-3.260,76 $), però no van comparar aquests resultats amb cap altre tipus d'intervenció ni van realitzar cap anàlisi estadística.

RESULTATS SOBRE LA CMM A CATALUNYA I A ESPANYA

Es van seleccionar 3 estudis derivats del registre REGESMOHS sobre els centres que realitzen actualment CMM i els pacients inclosos al registre que han estat tractats amb aquesta tècnica (vegeu *Annex 6*).

Segons el registre REGESMOHS, a Espanya hi ha actualment 34 centres mèdics que utilitzen la CMM per al tractament de diferents tipus de càncer de pell, repartits entre 11 comunitats autònomes (*Taula 2*) (37,38). D'aquests centres, 7 es troben a Catalunya, i més concretament a Barcelona. No obstant això, molt probablement el nombre total real de centres espanyols que utilitzen la CMM habitualment és superior, ja que, d'una banda, fora dels grans centres hospitalaris poden existir clíniques dermatològiques de format més reduït i, d'altra banda, pot ser que no tots els centres hospitalaris estiguin avui dia adscrits al REGESMOHS.

Taula 2. *Centres hospitalaris registrats al registre REGESMOHS que realitzen CMM segons dades del 2013 i del 2016* (37,38)*.*

Comunitat Autònoma	Localitat	Centre Hospitalari
Andalusia	Màlaga	Hospital Virgen de la Victoria
	Sevilla	Hospital Virgen del Rocío
	Sevilla	Hospital Virgen Macarena
Castella i Lleó	Lleó	Hospital General Universitario de León
Castella - la Manxa	Guadalajara	Hospital Universitario de Guadalajara
Catalunya	Barcelona	Hospital Clínic
	Barcelona	Hospital del Mar
	Barcelona	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
	Barcelona	Hospital Universitario Sagrado Corazón
	Barcelona	Centre Mèdic Teknon
	Barcelona	Hospital Universitari Dexeus – Grupo Quirónsalud
	Barcelona	Institut Pablo Umbert. Clínica Corachan
Comunitat de Madrid	Madrid	Hospital Clínico San Carlos
	Madrid	Hospital de Alcorcón
	Madrid	Hospital de la Princesa
	Madrid	Hospital Gregorio Marañón
	Madrid	Hospital Ramón y Cajal
	Madrid	Hospital Virgen de la Paloma
	Madrid	Hospital La Zarzuela
	Madrid	Hospital Moncloa
	Madrid	Hospital Quirón Madrid
	Madrid	Hospital de La Paz
Comunitat Valenciana	Valencia	Hospital de Manises
	Valencia	Instituto Valenciano de Oncología
Galícia	Santiago de Compostela	Complexo Hospitalario Universitario de Santiago
País Basc	Barakaldo	Hospital Universitario de Cruces
	San Sebastián	Policlínica Gipuzkoa
	Galdakao	Hospital Galdakao
Illes Balears	Manacor	Hospital Son Llàtzer
	Palma	Hospital Quirón Palmaplanas
Illes Canàries	Las Palmas de Gran Canaria	Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil
	Las Palmas de Gran Canaria	Consulta Dr. Jiménez Acosta
	Las Palmas de Gran Canaria	Hospital San Roque
Navarra	Pamplona	Clínica Universidad de Navarra

El 2017, a partir de les dades d'aquest registre, de Eusebio Murillo i col·laboradors van publicar un estudi de cohorts prospectiu en el qual van descriure les intervencions realitzades amb CMM des de l'inici del registre (el juliol del 2013) fins al gener del 2016

(38). En aquell moment, s'havien registrat un total de 1.796 pacients, de 18 centres espanyols, als quals se'ls havia practicat la CMM almenys un cop (*Taula 3*). Més del 85% d'aquestes cirurgies es van realitzar per tractar el carcinoma basocel·lular, seguit de, amb una proporció molt més baixa, el carcinoma de cèl·lules escatoses (6,2 %) i lentigen maligne (2,8 %).

Taula 3. *Distribució, per tipus de càncer de pell, de les intervencions registrades pel REGESMOHS fins el gener del 2016* (38).

Tipus histològic	Número	%
Carcinoma basocel·lular	1.544	85,96
Carcinoma de cèl·lules escatoses	111	6,18
Lentigen maligne	50	2,81
Dermatofibrosarcoma *protuberans*	35	1,97
Carcinoma annexal microquístic	4	0,22
Carcinoma de cèl·lules de Merkel	4	0,22
Malaltia de Paget extramamària	4	0,22
Fibroxantoma atípic / Histiocitoma fibrós maligne	2	0,11
Angiosarcoma	2	0,11
Melanoma acral lentiginós	1	0,06
Carcinoma sebaci	1	0,06
Carcinoma eccrí/mucinós	1	0,06
Tricoepitelioma desmoplàstic	1	0,06

Per acabar, aquest any 2020 Rodríguez-Jiménez i col·laboradors van publicar un estudi amb l'objectiu de descriure les característiques de la CMM com a tractament de tumors cutanis rars (39). Es tracta d'un estudi prospectiu de cohorts amb dades del REGESMOHS de pacients registrades entre juliol del 2013 i juny del 2018. D'entre els 5.090 registres, van seleccionar els pacients amb tumors cutanis amb un diagnòstic final diferent de carcinoma basocel·lular, carcinoma de cèl·lules escatoses, dermatofibrosarcoma *protuberans* o qualsevol tipus de melanoma, els quals van resultar en 73 tumors (*Taula 4*). D'entre els tumors rars analitzats, els més freqüents van ser el fibroxantoma atípic, amb 18 casos, i el carcinoma annexal microquístic, amb 10 casos, els quals representaven el 25 % dels tumors rars identificats.

Taula 4. *Distribució dels tumors cutanis rars registrats al REGESMOHS fins al juny del 2018* (39).

Tipus histològic	Número	%
Fibroxantoma atípic/Histiocitoma fibrós maligne	18	24,7
Carcinoma annexal microquístic	10	13,7
Altres*	10	13,7
Malaltia de Paget extramamària	7	9,6
Carcinoma de cèl·lules de Merkel	5	6,9
Dermatofibroma	4	5,5
Carcinoma triquilemmal	4	5,5
Tricoepitelioma desmoplàstic	4	5,5
Carcinoma sebaci	3	4,1
Liomiosarcoma	2	2,7
Carcinoma/poroma apocrí/eccrí	2	2,7
Angiosarcoma	2	2,7
Tricoblastoma	1	1,4
Mixofibroma acral superficial	1	1,4

*Altres: neurofibroma plexiforme atípic, carcinoma de cèl·lules granuloses, sarcoma de grau baix, tumor maligne mixt, tumor mixoide, carcinoma perineural, perineuroma, rabdomiosarcoma, carcinoma sarcomatoide i carcinoma verrucós.

Integració dels resultats

Totes les guies de pràctica clínica van recomanar l'ús de la CMM per davant de la cirurgia convencional i altres tècniques per al tractament dels diferents càncers de pell. Tot i així, només es van identificar recomanacions robustes i basades en evidència d'alta qualitat en els casos de **carcinoma basocel·lular i de carcinoma de cèl·lules escatoses**. De fet, la majoria de recomanacions de les guies incloses en l'informe estaven basades en evidència de baixa qualitat, tant per als carcinomes esmentats com per al melanoma, el carcinoma de cèl·lules de Merkel, el carcinoma annexal microquístic i el dermatofibrosarcoma *protuberans*.

Aquest resultat està directament relacionat amb el fet que la majoria d'estudis descrits a les revisions sistemàtiques i metanàlisis seleccionades per a l'informe fossin estudis observacionals. Tot i això, cal tenir en compte que, d'entre tots els resultats trobats a les revisions sistemàtiques i metanàlisis incloses a l'informe, un 80 % (4/5) dels resultats de **supervivència** (3 en carcinoma basocel·lular i 1 en dermatofibrosarcoma *protuberans*), un 55,5 % (15/27) dels resultats de **recurrència** (1 en càncer de pell, 5

en carcinoma basocel·lular, 1 en carcinoma de cèl·lules escatoses, 1 en carcinoma annexal microquístic, 3 en dermatofibrosarcoma *protuberans*, 3 en fibroxantoma atípic i 1 en carcinoma sebaci) i un 77,8 % (7/9) dels resultats **estètics** (1 en càncer de pell i 6 en carcinoma basocel·lular) van afavorir la CMM davant la cirurgia convencional, encara que no tots anaven acompanyats d'una comparació estadística. A més, en cap cas no es van identificar resultats desfavorables a la CMM per al tractament de cap tipus de càncer de pell.

En canvi, dels 3 estudis de costos seleccionats que van comparar la CMM amb algun altre tipus de cirurgia per tractar tumors de tipus no-melanoma, 2 van concloure que la CMM resulta més costosa, però l'estudi que va estimar un cost més baix per a la CMM que per a la cirurgia convencional també va obtenir una ICER favorable a la CMM. De totes maneres, cal remarcar que encara que els estudis de costos inclosos en aquest informe van presentar una qualitat general entre moderada i bona, cap d'ells no és aplicable al context espanyol ni català, ja que les dades que utilitzen per a l'anàlisi procedeixen de registres sanitaris de l'Iran, els Estats Units i Austràlia, tots països amb sistemes sanitaris molt diferents al nostre.

Per acabar, els resultats publicats a partir de les dades del registre REGESMOHS van posar de manifest que l'ús de la CMM està bastant estès arreu del territori espanyol, amb 34 centres inscrits al registre d'11 comunitats autònomes diferents. Tot i això, cal destacar que un 50 % dels centres es troben concentrats a Barcelona (Catalunya) i a la Comunitat de Madrid, i que a banda algunes excepcions com Barakaldo o Guadalajara, tots es troben en ciutats grans o mitjanes (de més de 100.000 habitants). D'altra banda, les dades del REGESMOHS també indiquen que els càncers de pell que més habitualment es tracten mitjançant la CMM a Espanya són el carcinoma basocel·lular, el carcinoma de cèl·lules escatoses i el lentigen maligne. No obstant això, aquests mateixos estudis suggereixen que, actualment a Espanya, la CMM s'utilitza per tractar tot tipus de tumors cutanis, inclosos els menys freqüents.

Discussió

Les guies de pràctica clínica recomanen la CMM com a opció de primera línia per al tractament del **carcinoma basocel·lular i del carcinoma de cèl·lules escatoses primaris**, d'alt risc de recurrència i recurrents (grau d'evidència elevat i recomanació forta). Això estaria justificat principalment perquè la presència d'extensió subclínica en tumors recurrents i agressius dificulta la definició dels límits reals del tumor mitjançant cirurgia convencional, la qual cosa incrementa les probabilitats d'eliminació incompleta del tumor i de recurrència. De fet, en general, els estudis inclosos en aquest informe van observar resultats significativament favorables a la CMM —per davant de la cirurgia convencional—tant de seguretat com de supervivència, recurrència i d'estètica, per al tractament del carcinoma basocel·lular. A més, tot i que no es van observar diferències significatives, els resultats de recurrència observats en els estudis carcinoma de cèl·lules escatoses també van ser més favorables per a la CMM que per a la cirurgia convencional. En canvi, en general, els estudis de costos analitzats, que incloïen pacients amb carcinoma basocel·lular i carcinoma de cèl·lules escatoses, van considerar que la CMM era més costosa que la cirurgia convencional.

Amb un grau d'evidència més baix, les guies de pràctica clínica també recomanen la indicació de la CMM per sobre de la cirurgia convencional per al tractament del **melanoma de tipus lentigen maligne**, ja que sembla haver demostrat una millor taxa de teixit lliure de tumor i una recurrència més baixa en comparació amb la cirurgia convencional encara que els estudis analitzats no van reportar diferències significatives; del **carcinoma de cèl·lules de Merkel**, especialment quan es troba en zones sensibles la funcionalitat de les quals es pot veure afectada per la intervenció (14) i per al qual no es van identificar revisions sistemàtiques ni metanàlisis; del **carcinoma annexal microquístic**, ja que s'ha associat amb probabilitats més elevades de curació (18) i una recurrència més baixa que la cirurgia convencional i no s'han identificat problemes de seguretat, tot i que els estudis identificats a la cerca no van realitzar una comparació estadística dels resultats; i el **dermatofibrosarcoma *protuberans***, ja que sembla que el risc de recurrència es reduiria significativament i no sembla presentar problemes de seguretat.

Tot i que no es van trobar recomanacions per al tractament mitjançant CMM del **liomiosarcoma superficial**, el **fibroxantoma atípic** i el **carcinoma sebaci** a les guies de pràctica clínica, els resultats de recurrència descrits a les revisions sistemàtiques i metanàlisis incloses a l'informe afavoreixen l'ús d'aquesta tècnica per davant de la cirurgia convencional. No obstant això, és important subratllar que tots aquests resultats procedeixen d'estudis observacionals amb limitacions.

Per acabar, cal afegir que, d'acord amb la informació aportada per un dels professionals revisors de l'informe, la CMM està especialment indicada per a l'eliminació de tumors que normalment no presenten positivitat més enllà del seu nucli sense connexió interna (tipus satel·litosi), com són el carcinoma basocel·lular, el carcinoma de cèl·lules escatoses, el dermatofibrosarcoma *protuberans* o el lentigen maligne. En canvi, el carcinoma de cèl·lules de Merkel i el carcinoma sebaci, entre d'altres, han demostrat dispersió tumoral (satel·litosi), motiu pel qual és habitual que presentin pitjors taxes de curació en ser tractats amb CMM.

En relació amb el nostre context, en general, s'observa una manca d'estudis de qualitat que analitzin la supervivència lliure de tumor dels pacients sotmesos a CMM, la seguretat de la tècnica i els seus resultats estètics, bé sigui des del punt de vista del pacient, bé del cirurgià o bé d'estudis econòmics que analitzin els costos i el cost-efectivitat de l'ús de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional. Així mateix, d'acord amb la cerca realitzada per a aquest informe i a la bibliografia consultada, s'han detectat només dos assajos clínics controlats i aleatoritzats que s'hagin dut a terme dins el context europeu (9–13).

Degut a les llacunes de coneixement trobades, i amb l'objectiu de generar evidència amb dades del món real, el registre espanyol REGESMOHS és una font d'informació per a generar estudis que ajudin a donar-hi resposta. Aquest registre es va crear el 2013 des de l'Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) amb l'objectiu de recollir la quantitat de dades més alta possible a temps real de les intervencions mitjançant CMM que s'estan duent a terme als diferents centres mèdics d'Espanya. D'aquesta manera, pretenen descriure els resultats de recurrència de la CMM en condicions reals, factors pronòstics de resultat, les característiques dels pacients que se sotmeten a aquesta intervenció i el consum de recursos de la tècnica,

entre d'altres paràmetres. De fet, tal com suggereixen les publicacions derivades del REGESMOHS, la CMM és una tècnica amb un ús bastant estès entre els centres mèdics espanyols per al tractament de múltiples tipus de càncers de pell, des dels més comuns, com el carcinoma basocel·lular, fins als més rars, com el liomiosarcoma o el carcinoma de cèl·lules de Merkel. A més, els resultats d'aquests estudis estan alineats amb els resultats obtinguts en aquest informe, sobretot pel que fa a seguretat. Per exemple, de Eusebio Murillo i col·laboradors van observar que la majoria de pacients inclosos al seu estudi (amb diferents tipus de càncer de pell) no van presentar complicacions intraoperatòries (98,4 % de 1760) i només 29 pacients van experimentar morbiditat intraoperatòria significativa —definida com a complicacions que van requerir intervenció immediata o modificacions del procediment quirúrgic— però en tots els casos excepte un les complicacions es van poder resoldre i la intervenció es va completar (38). En canvi, Rodríguez-Jiménez i col·laboradors no van observar morbiditat intraoperatòria entre els casos de tumors de pell menys freqüents que van analitzar, però sí que van detectar algunes complicacions lleus que van aparèixer després de la cirurgia, com per exemple un pacient que va patir hemorràgia o un altre que va patir dany en un nervi sensitiu (39). A més, aquest mateix estudi va descriure que dels 73 casos analitzats es va detectar recurrència en 9 d'ells, dins d'un període de seguiment de 0,9 anys (39).

Per acabar, donat que només s'han identificat dos assajos clínics controlats i aleatoritzats que comparin la CMM amb la cirurgia per al tractament del càncer de pell, i que tots dos s'han dut a terme només en pacients diagnosticats amb carcinoma basocel·lular (9–13), es considera que cal promoure el disseny d'assajos clínics de qualitat. De fet no s'han identificat assajos clínics que s'estiguin duent a terme o que estiguin planificats a la base de dades ClinicalTrials.gov que comparin la CMM amb la cirurgia convencional.

Limitacions de l'informe

Una de les limitacions a considerar en aquest informe és el període escollit (literatura publicada durant els últims 5 anys, 2015-2020) per fer la selecció d'estudis inclosos,

ja que s'han prioritzat els més actuals. D'altra banda, l'avaluació de l'evidència disponible pel que fa a l'eficàcia clínica es va limitar a guies de pràctica clínica i a revisions sistemàtiques i metanàlisis, les quals van detectar pocs assajos clínics de qualitat, i majoritàriament s'hi descrivien resultats de recurrència. Finalment, l'única font d'informació identificada per descriure l'ús de la CMM a Catalunya i Espanya són les publicacions derivades del registre espanyol REGESMOHS. Una anàlisi de dades de registres administratius podria aportar informació d'interès, tot i que podria haver-hi una limitació quant a la codificació correcta de la CMM en aquests registres (segons el CIM9-MC, el procediment es codificaria com 86.24: Quimiocirurgia de pell, però no correspondria a la definició més acurada, ja que es tracta d'una definició antiga. En alguns casos s'ha trobat la CMM codificada com 86.4, 86.6 i 86.7, però el fet que tampoc correspongui exactament amb la descripció de la tècnica suggereix que hi podria haver una gran heterogeneïtat entre Centres quant a la codificació de la CMM).

Conclusions

L’evidència clínica que recolza la indicació de la CMM per al tractament del carcinoma basocel·lular i el carcinoma de cèl·lules escatoses primaris d’alt risc de recurrència i recurrent és de bona qualitat. No obstant això, tot i que els resultats de recurrència i de seguretat avalen la CMM per al tractament de múltiples tipus de càncer de pell, la baixa qualitat d’alguns d’ells requereix que siguin confirmats per assajos controlats i aleatoritzats i/o estudis observacionals de qualitat que utilitzin dades del món real. De totes maneres, els resultats d’aquest informe suggereixen que l’ús de la CMM en el tractament del càncer de pell no suposaria un perjudici per als pacients en comparació amb la cirurgia convencional. Finalment, tant a Catalunya com a l’Estat Espanyol, la CMM seria una tècnica àmpliament utilitzada per al tractament dels diferents tipus de càncer de pell.

Recomanacions

1. Es recomana l'ús de la CMM per al tractament del carcinoma basocel·lular primari d'alt risc de recurrència i recurrent (grau d'evidència: alt; força de recomanació: forta).
2. Es recomana l'ús de la CMM per al tractament del carcinoma de cèl·lules escatoses primari d'alt risc de recurrència i recurrent (grau d'evidència: alt; força de recomanació: forta).
3. Es recomana el desenvolupament d'estudis de qualitat (assajos clínics aleatoritzats i controlats; estudis observacionals amb dades del món real) per avaluar la seguretat, l'eficàcia, efectivitat i cost-efectivitat de la CMM per al tractament de càncers de pell de tipus melanoma, carcinoma de cèl·lules de Merkel, carcinoma annexal microquístic, dermatofibrosarcoma *protuberans*, liomiosarcoma superficial, fibroxantoma atípic i carcinoma sebaci.

Annexos

Annex 1. Estratègies de cerca

1. **ESTRATÈGIA GENERAL PER AVALUAR SEGURETAT, EFICÀCIA I EFECTIVITAT DE LA CMM.**

Període: 15 anys

Tecnologia:

(#A) “Mohs micrographic surgery”[Tiab] OR “MMS”[Title] OR Mohs[Title] OR “Mohs surgery”[Tiab]

Tipus de publicació:

(#1) “systematic review”[title] OR (systematic[title] AND review[title]) OR systematic[sb] OR Cochrane Database Syst Rev[ta] OR "systematic review"[pt] OR Metaanal*[title] OR meta-analysis[title] OR Meta-Analysis[pt]

(#2) randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[title] OR trial*[title]

(#3) comparative study[pt] OR (comparative[Tiab] AND study[Tiab]) or comparison[title]

(#4) “costs and cost analysis”[MeSH] OR "cost-benefit analysis"[MeSH] OR "cost allocation"[MeSH] OR "cost control"[MeSH] OR "cost of illness"[MeSH] OR "cost savings"[MeSH] OR "cost sharing"[MeSH] OR cost[title] OR costs[title] OR “cost-effectiveness”[Tiab] OR “cost-utility”[Tiab]

(#5) “evaluation”[Title] OR “assessment”[Title] OR “health technology assessment”[Tiab] OR (“health”[Tiab] AND “assessment”[Tiab]) OR (“technology”[Tiab] AND “assessment”[Tiab]) OR “health technology assessment”[pt] OR “assessment”[pt]

(#6) “guideline”[Tiab] OR “guideline”[pt] “clinical practice guidelines”[Tiab] OR (“clinical”[Tiab] AND “practice”[Tiab] AND “guideline”[Tiab]) OR “clinical guideline”[Tiab] OR “clinical guide”[Tiab]

1.1. CERCA A TRIP MEDICAL DATABASE

- Query: (“Mohs micrographic surgery” or “Mohs surgery”) from:2005 to:2020
- Resultats totals i exportats(*):
    - All: 1576
    - Systematic Reviews*: 42
    - Evidence-based Synopses*: 8
    - Guidelines*: 25
    - Key primary research*: 3
    - Controlled trials*: 46
    - Primary research*: 891

1.2. CERCA A LA BIBLIOTECA COCHRANE

- Query: Mohs
- Període: 2005-2020
- Resultats:
    - Reviews: 6
    - Trials: 428

1.3. CERCA A PUBMED

- Queries: #A + (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
- Període: 2005-2020
- Resultats:
    - Systematic reviews & meta-analysis: 41
    - RCTs: 71
    - Comparative studies: 158
    - Costs assessments: 51
    - HTAs: 85
    - Guidelines: 2

1.4. CERCA A SCIELO

- Query: #A (sense [ ])
- Resultats: 27

2. ESTRATÈGIA PER ANALITZAR L'ÚS DE LA CMM A CATALUNYA I ESPANYA

2.1. CERCA A PUBMED

- Query: Spain AND Mohs
- Període: 15 anys
- Resultats: 82

2.2. CERCA A TRIP MEDICAL DATABASE

- Query: (Mohs Spain) from:2005 to:2020
- Resultats: 62
    - 22 systematic reviews: cap relacionada amb la cirurgia de Mohs a Espanya
    - 15 evidence-based synopses: cap relacionada amb la cirurgia de Mohs a Espanya
    - 23 guidelines: cap relacionada amb la cirurgia de Mohs a Espanya
    - 8 primary research studies: 1 estudi relacionat amb la cirurgia de Mohs a Espanya (Rodríguez-Jiménez 2011, també identificat a la cerca realitzada a PubMed)

2.3. CERCA A SciELO

- Query: Mohs + Spain
- Resultats: cap

Annex 2. Referències excloses i motius d'exclusió

(40) Likhacheva, A., Awan, M., Barker, C. A., Bhatnagar, A., Bradfield, L., Brady, M. S., ... & Devlin, P. M. (2020). Definitive and postoperative radiation therapy for basal and squamous cell cancers of the skin: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. Practical Radiation Oncology, 10(1), 8-20. [No elabora recomanacions sobre la cirurgia de Mohs].

(41) Swetter, S. M., Tsao, H., Bichakjian, C. K., Curiel-Lewandrowski, C., Elder, D. E., Gershenwald, J. E., ... & Sober, A. J. (2019). Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. Journal of the American Academy of Dermatology, 80(1), 208-250. [Inclosa en Ho *et al*., 2019]

(42) Alam, M., Armstrong, A., Baum, C., Bordeaux, J. S., Brown, M., Busam, K. J., ... & Messina, J. (2018). Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. Journal of the American Academy of Dermatology, 78(3), 560-578. [Inclosa en Ho *et al*., 2019]

(43) Bibbins-Domingo, K., Grossman, D. C., Curry, S. J., Davidson, K. W., Ebell, M., Epling, J. W., ... & Kurth, A. E. (2016). Screening for skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Jama, 316(4), 429-435. [Sobre cribratge, no compara alternatives de tractament, no elabora recomanacions relacionades amb la tècnica].

(22) Murray, C., Sivajohanathan, D., Hanna, T. P., Bradshaw, S., Solish, N., Moran, B., ... & Petrella, T. (2019). Patient indications for Mohs micrographic surgery: a clinical practice guideline. Current Oncology, 26(1), e94. [Inclosa en Ho *et al*., 2019]

(44) Kauvar, A. N., Cronin Jr, T., Roenigk, R., Hruza, G., & Bennett, R. (2015). Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. Dermatologic Surgery, 41(5), 550-571. [Revisió narrativa].

(45) Kauvar, A. N., Arpey, C. J., Hruza, G., Olbricht, S. M., & Bennett, R. (2015). Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment, part II: squamous cell carcinoma,

including a cost analysis of treatment methods. Dermatologic Surgery, 41(11), 1214-1240. [Revisió narrativa].

(46) Polcz, M. M., Sebaratnam, D. F., & Fernández-Peñas, P. (2018). Atypical fibroxanthoma management: Recurrence, metastasis and disease-specific death. Australasian Journal of Dermatology, 59(1), 10-25. [Revisió de sèries de casos. La mateixa revista publica el mateix any una revisió millor sobre el mateix tema].

(47) Drucker, A., Adam, G. P., Langberg, V., Gazula, A., Smith, B., Moustafa, F., ... & Trikalinos, T. A. (2017). Treatments for Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma of the Skin. [Ja s'inclou una revisió del mateix autor més actual].

(48) Singh, B., Dorelles, A., Konnikov, N., & Nguyen, B. M. (2017). Detection of high-risk histologic features and tumor upstaging of nonmelanoma skin cancers on debulk analysis: a quantitative systematic review. Dermatologic Surgery, 43(8), 1003-1011. [L'objectiu de l'estudi no és l'anàlisi de la cirurgia de Mohs].

(49) Nazemi, A., Higgins, S., Swift, R., In, G., Miller, K., & Wysong, A. (2018). Eccrine porocarcinoma: new insights and a systematic review of the literature. Dermatologic Surgery, 44(10), 1247-1261. [No proporciona resultats per als desenllaços avaluats a l'informe].

(50) Hoorens, I., Vossaert, K., Ongenae, K., & Brochez, L. (2016). Is early detection of basal cell carcinoma worthwhile? Systematic review based on the WHO criteria for screening. British Journal of Dermatology, 174(6), 1258-1265. [No analitza els costos ni el cost-efectivitat de la CMM].

(51) Chen, J. T., Kempton, S. J., & Rao, V. K. (2016). The economics of skin cancer: an analysis of Medicare payment data. Plastic and Reconstructive Surgery Global Open, 4(9). [Revisió narrativa sense metodologia i de baixa qualitat segons (52)].

(52) Kantor, J. (2017). Costs and economics of skin cancer management, Mohs surgery, and surgical reconstruction. Plastic and Reconstructive Surgery Global Open, 5(6). [Carta a l'editor sobre Chen *et al*., 2016].

(53) Tolkachjov, S. N., Brodland, D. G., Coldiron, B. M., Fazio, M. J., Hruza, G. J., Roenigk, R. K., ... & Harmon, C. B. (2017, August). Understanding Mohs micrographic surgery: a review and practical guide for the nondermatologist. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 92, No. 8, pp. 1261-1271). Elsevier.

Annex 3. Característiques i extracció de resultats de les guies de pràctica clínica seleccionades

Taula 5. *Característiques de les guies de pràctica clínica seleccionades.*

Referència	Any	País	Població	Intervenció	Disseny dels estudis	Període de cerca	Qualitat*
Ho *et al*. (14)	2019	Canadà	Persones diagnosticades amb càncer de pell	Cirurgia micrògràfica de Mohs	Guies de pràctica clínica basades en l'evidència	D'1 gener 2014 a 20 febrer 2019	En tractar-se d'una revisió de guies, no li correspon ser avaluada mitjançant AGREE-II. No obstant això, la identificació i anàlisi de les guies es va dur a terme de forma sistemàtica i avaluant-ne la qualitat.
Worley *et al*. (18)	2019	Estats Units i Canadà	Adults amb carcinoma adnexal microquístic	Tècniques destructives superficials, tècniques quirúrgiques i radioteràpia	No especificat	De 1990 a juny 2018	Mitjana-alta
Schuartz *et al*. (15)	2016	Brasil	Casos de carcinoma basocel·lular, carcinoma de cèl·lules escatoses o dermatofibrosarcoma *protuberans*	Cirurgia micrògràfica de Mohs	No especificat	No especificat	Baixa, però les recomanacions van associades al grau d'evidència.
Newlands *et al*. (16)	2016	Regne Unit	Casos de carcinoma basocel·lular o de carcinoma cutani de cèl·lules escatoses	Tècniques destructives superficials, tècniques quirúrgiques i radioteràpia	No especificat	No especificat	Baixa

Referència	Any	País	Població	Intervenció	Disseny dels estudis	Període de cerca	Qualitat*
Saiag *et al*. (19)	2015	Europa	Casos de dermatofibrosarcoma *protuberans*	Qualsevol	Tots excepte estudis de cas i estudis en localitzacions específiques	No especificat	Baixa
NICE (17)	2015	Regne Unit	Nens, joves i adults amb sospita de melanoma; nens, joves i adults amb nou diagnòstic de melanoma cutani, inclosos melanoma vulvar i penià; subgrups que es va considerar que era necessari tenir-los en compte	Segons pregunta clínica	Segons pregunta clínica	Segons pregunta clínica	Alta

*La qualitat de les guies ha estat avaluada amb l'eina AGREE-II.

Taula 6. *Taula d'extracció dels resultats obtinguts (recomanacions) de les guies de pràctica clínica seleccionades.*

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?		
Referència	**Recomanacions**	**Grau d'evidència**

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?		
Schuartz *et al*., 2016 (15)	Tot i que la mida de la lesió hauria de ser analitzada conjuntament amb la localització i el patró histològic de la neoplàsia, els tumors grans (> 2 cm) presenten una extensió subclínica més gran, resultant en una probabilitat més alta d'eliminació incompleta del tumor per cirurgia convencional. La CMM hauria de ser considerada una opció terapèutica millor.	Grau d'evidència: D (D: opinió sense avaluació crítica, basada en consens, estudis fisiològics o models animals).
CARCINOMA BASOCEL·LULAR P2. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació del carcinoma basocel·lular?		
Referència	**Recomanacions**	**Grau d'evidència**
Ho *et al*., 2019 (14)	Es recomana la CMM per als carcinomes basocel·lulars recurrents de cara histològicament confirmats, i és apropiada per als carcinomes basocel·lulars primaris de la cara que presenten una mida > 1 cm, histologia agressiva, o que es localitzen a la àrea H de la cara.	Grau d'evidència i força de la recomanació no indicats. Referència original (21).
Ho *et al*., 2019 (14)	Si hi ha disponibilitat, la CMM pot ser considerada com una opció de primera línia per al tractament del carcinoma basocel·lular primari d'alt risc, del carcinoma basocel·lular d'alt risc eliminat de forma incompleta i per a la majoria de carcinomes basocel·lulars recurrents elegibles per cirurgia.	Grau d'evidència: elevat (és poc probable que futures investigacions modifiquin la confiança en l'estimació de l'efecte). Força de la recomanació: forta (els efectes desitjables superen els indesitjables). Referència original (54).

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?		
Schuartz *et al*., 2016 (15)	En els carcinomes basocel·lulars recurrents, la presència significativa d'extensió subclínica dificulta la definició dels límits de la lesió, resultant en una eliminació incompleta del tumor per mitjà de les tècniques convencionals i en un elevat índex de tumors recurrents. Els estudis disponibles han demostrat millors taxes de curació quan s'aplica CMM.	Grau d'evidència B, D (B: estudis experimentals o observacionals de baixa consistència; D: opinió sense avaluació crítica, basada en consens, estudis fisiològics o models animals).
Schuartz *et al*., 2016 (15)	Els subtipus de carcinoma basocel·lular esclerodermiforme (o morfeïforme), infiltrant, micronodular i basoescatós (o metatípic) presenten característiques histològiques d'agressivitat, donada la presència de grans extensions subclíniques i l'elevada recurrència. Mitjançant l'estudi de l'extensió total dels marges tumorals, la CMM permet l'excisió completa d'aquests tumors, amb taxes de curació superiors.	Grau d'evidència: B, C, D (B: estudis experimentals o observacionals de baixa consistència; C: estudis de cas o no controlats; D: opinió sense avaluació crítica, basada en consens, estudis fisiològics o models animals).
Schuartz *et al*., 2016 (15)	L'ús de la CMM per tractar el carcinoma basocel·lular localitzat en zones d'alt risc presenta més avantatges que la cirurgia convencional, degut a una taxa d'excisió incompleta més baixa gràcies a l'avaluació meticulosa dels marges del tumor i, per tant, mostra millors taxes de curació. La possibilitat d'eliminar només el teixit compromès pel tumor preservant la pell sana permet defectes menors i proporciona millors resultats estètics i funcionals.	Grau d'evidència: B, D (B: estudis experimentals o observacionals de baixa consistència; D: opinió sense avaluació crítica, basada en consens, estudis fisiològics o models animals).
Newlands et al., 2016 (16)	En els casos en què hi ha un elevat risc de recurrència s'ha de realitzar reconstrucció retardada o CMM.	Grau d'evidència: R (basat en l'evidència).
CARCINOMA DE CÈL·LULES ESCATOSES P3. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació del carcinoma de cèl·lules escatoses?		

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?		
Referència	**Recomanacions**	**Grau d'evidència**
Ho *et al*., 2019 (14)	La CMM es recomana per al carcinoma de cèl·lules escatoses cutani.	Grau d'evidència: II, III (II: evidència de qualitat limitada orientada als pacients. III: altra evidència, incloent guies de consens, opinió, estudis de cas o evidència orientada a la malaltia; p. ex., evidència que mesura desenllaços intermedis, fisiològics o subrogats que poden reflectir o no millores en els resultats dels pacients. Força de les recomanacions: B (recomanació basada en evidència inconsistent o de qualitat limitada i orientada als pacients) Referència original (42)
Ho *et al*., 2019 (14)	Les opcions de tractament per a les lesions de carcinoma de cèl·lules escatoses recurrent o d'alt risc inclouen les següents: - CMM - Excisió per cirurgia amb un marge de 6 a 13 mm - Radioteràpia (en pacients seleccionats en què la cirurgia està contraindicada o pot provocar desfiguracions, o quan la radioteràpia és necessària per pal·liació).	Grau d'evidència: elevat (és poc probable que futures investigacions modifiquin la confiança en l'estimació de l'efecte). Força de la recomanació: forta (els efectes desitjables superen els indesitjables). Referència original (55)

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?		
Ho *et al*., 2019 (14)	La CMM hauria de ser considerada a la reunió de l'equip multidisciplinari, per a pacients seleccionats amb tumors d'alt risc en què la conservació del teixit o el control del marge són difícils, i de forma individualitzada per a pacients amb qualsevol tumor en un lloc anatòmic crític.	Força de la recomanació: el grup de treball de la guia confia que, per a la gran majoria de les persones, la intervenció farà més bé que mal. Referència original (56)
Ho *et al*., 2019 (14)	La CMM pot estar indicada per al carcinoma de cèl·lules escatoses *in situ* de dit (en particular, al voltant de l'ungla) i per a alguns casos de carcinoma de cèl·lules escatoses genital *in situ* (especialment de penis) pels seus beneficis d'estalvi de teixit. També hi pot haver un paper per a la CMM en les lesions recurrents o incompletament extirpades. En absència de noves teràpies, i amb una variació limitada en les recomanacions de tractament des de l'ultima actualització de la guia, no hi hauria d'haver barreres financeres o organitzatives significatives per a les recomanacions de tractament contingudes en aquesta guia.	Grau d'evidència: 3 (estudis no analítics, p. e. estudis de cas, sèries de casos) Força de la recomanació: D (evidència de nivell 3 o 4, o evidència extrapolada d'estudis valorats com a 2+, o consens formal). Referència original (57)
Schuartz *et al*., 2016 (15)	Es recomana l'ús de la CMM per al tractament del carcinoma de cèl·lules escatoses recurrent, ja que presenta taxes de recurrència més baixes, en un període de seguiment de 5 anys, en comparació amb la cirurgia convencional.	Grau d'evidència: B, D (B: estudis experimentals o observacionals de baixa consistència; D: opinió sense avaluació crítica, basada en consens, estudis fisiològics o models animals).
Schuartz *et al*., 2016 (15)	En el tractament del carcinoma de cèl·lules escatoses histològicament agressiu, la CMM sembla ser la millor opció terapèutica en comparació amb la cirurgia convencional, ja que presenta una taxa de recurrència més baixa i una taxa de curació més alta després d'un període de seguiment de 5 anys.	Grau d'evidència: B, D (B: estudis experimentals o observacionals de baixa consistència; D: opinió sense avaluació crítica, basada en consens, estudis fisiològics o models animals).

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?		
Schuartz *et al*., 2016 (15)	La CMM sembla ser la millor opció terapèutica, en comparació amb la cirurgia convencional, per tractar els carcinomes de cèl·lules escatoses de més de 2 cm de diàmetre, ja que presenta una taxa de curació més alta.	Grau d'evidència: B, D (B: estudis experimentals o observacionals de baixa consistència; D: opinió sense avaluació crítica, basada en consens, estudis fisiològics o models animals).
Schuartz *et al*., 2016 (15)	La CMM sembla ser la millor opció terapèutica per tractar els carcinomes de cèl·lules escatoses que presenten invasió perineural, en comparació amb la cirurgia convencional, ja que proporcionen taxes de recurrència més baixes.	Grau d'evidència: B, C, D (B: estudis experimentals o observacionals de baixa consistència; C: estudis de cas o no controlats; D: opinió sense avaluació crítica, basada en consens, estudis fisiològics o models animals).
Schuartz *et al*., 2016 (15)	L'ús de la CMM està recomanat en els carcinomes de cèl·lules escatoses de la regió del llavi, ja que tenen un risc elevat de metàstasi.	Grau d'evidència: B, C, D (B: estudis experimentals o observacionals de baixa consistència; C: estudis de cas o no controlats; D: opinió sense avaluació crítica, basada en consens, estudis fisiològics o models animals).
Newlands et al., 2016 (16)	La CMM té un paper en alguns carcinomes de cèl·lules escatoses cutanis de risc elevat un cop discutit dins l'equip mèdic multidisciplinari.	Grau d'evidència: R (basat en l'evidència).
MELANOMA P4. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació del melanoma?		
Referència	**Recomanacions**	**Grau d'evidència**

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?		
Ho *et al*., 2019 (14)	La CMM o l'excisió per etapes amb seccions permanents incloses en parafina pot ser utilitzada per al melanoma *in situ*, de tipus lentigen maligne, a la cara, orelles o cuir cabellut per a una excisió amb estalvi de teixit i avaluació histològica exhaustiva dels marges perifèrics.	Grau d'evidència: II, III (II: evidència de qualitat limitada orientada als pacients. III: altra evidència, incloent-hi guies de consens, opinió, estudis de cas, o evidència orientada a la malaltia; p. e. evidència que mesura desenllaços intermedis, fisiològics o subrogats que poden reflectir o no millores en els resultats dels pacients. Força de les recomanacions: B (recomanació basada en evidència inconsistent o de qualitat limitada i orientada als pacients) Referència original (41)
Ho *et al*., 2019 (14)	La CMM ha mostrat una millora de la taxa de teixit lliure de tumor i una recurrència més baixa en comparació amb l'eliminació de lentigen maligne per cirurgia convencional.	Grau d'evidència: III – 2 (estudi comparatiu amb controls coincidents: no aleatoritzat, assaig experimental, estudi de cohorts, estudi de casos-controls, sèries interrompudes en el temps amb un grup control). Força de la recomanació: no indicada. Referència original (58)
NICE, 2015 (17)	Per a persones amb lentigen maligne (estadi 0 en pell danyada pel sol, normalment localitzat a la cara) com n'és d'efectiva la CMM, en comparació amb una excisió amb un marge clínic de 0,5 cm, en la prevenció de la recurrència local provada per biòpsia a 5 anys? Això hauria de ser investigat en un assaig controlat i aleatoritzat. Els desenllaços secundaris haurien d'incloure resultats estètics i funcionals.	No aplica

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?		
P5. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors d'altres tipus menys comuns de càncer de pell? **P5.1. CARCINOMA DE CÈL·LULES DE MERKEL**		
Referència	**Recomanacions**	**Grau d'evidència**
Ho *et al*., 2019 (14)	La CMM és apropiada com a tècnica d'estalvi de teixit quan el tumor es troba en una àrea sensible com la zona del cap o el coll i existeix preocupació de deteriorament funcional per una excisió massa radical.	No indicat. Referència original: (59)
P5. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors d'altres tipus menys comuns de càncer de pell? **P5.2. CARCINOMA ANNEXAL MICROQUÍSTIC**		
Referència	**Recomanacions**	**Grau d'evidència**
Worley *et al*., 2019 (18)	La CMM o l'avaluació completa dels marges perifèric i profund de la circumferència, mitjançant seccions intraoperatòries congelades o permanents i seccionament "en face" amb reconstrucció retardada s'associa amb la probabilitat més alta de curació.	Grau d'evidència: GRADE B (B o qualitat moderada: és probable que futures investigacions tinguin un impacte important en la confiança en l'estimació de l'efecte i en poden canviar l'estimació).
Worley *et al*., 2019 (18)	Es recomana la CMM o l'avaluació completa dels marges perifèric i profund de la circumferència com a tractament de primera línia per al tractament del carcinoma annexal microquístic.	Grau d'evidència: Categoria 2A (revisió sistemàtica amb homogeneïtat[ϕ] o estudis de cohorts), GRADE B (B o qualitat moderada: és probable que futures investigacions tinguin un impacte important en la

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?		
		confiança en l'estimació de l'efecte i en poden canviar l'estimació).
Worley *et al*., 2019 (18)	D'acord amb l'evidència procedent d'estudis petits i extrapolació de dades sobre el tractament de tumors primaris, es recomana que el carcinoma annexal microquístic recurrent es tracti amb tècniques que permetin el control dels marges com la CMM o l'avaluació completa dels marges perifèric i profund de la circumferència.	Grau d'evidència: Categoria 2A (revisió sistemàtica amb homogeneïtat[ϕ] o estudis de cohorts), GRADE C (C o qualitat baixa: és molt probable que futures investigacions tinguin un impacte important en la confiança en l'estimació de l'efecte i és probable que en canviïn l'estimació).
P5. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors d'altres tipus menys comuns de càncer de pell? **P5.3. DERMATOFIBROSARCOMA *PROTUBERANS***		
Referència	**Recomanacions**	**Grau d'evidència**
Schuartz *et al*., 2016 (15)	Es recomana l'ús de la CMM per al tractament del dermatofibrosarcoma *protuberans* d'acord amb l'evidència disponible que suggereix que reduiria el risc de recurrència. L'explicació rau en el seu mètode, ja que permet identificar l'extensió subclínica d'aquests tumors mitjançant un mapeig detallat dels marges quirúrgics.	Grau d'evidència: B, C, D (B: estudis experimentals o observacionals de baixa consistència; C: estudis de cas o no controlats; D: opinió sense avaluació crítica, basada en consens, estudis fisiològics o models animals).
Saiag *et al*., 2015 (19)	Per reduir la taxa de recurrència, el tractament d'elecció per al dermatofibrosarcoma *protuberans* sembla ser la CMM i les seves variants relacionades, amb marges laterals de seguretat d'1 a 1,3 cm.	No indicat.

CMM: Cirurgia microgràfica de Mohs.

CÀNCER DE PELL

P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?

* El grau d'evidència s'ha indicat traslladant literalment la valoració de la força de la recomanació i de la qualitat de l'evidència indicada a cadascuna de les publicacions incloses.

ϕ Revisió sistemàtica lliure de variacions preocupants (heterogeneïtat) pel que fa a les direccions i graus de resultats entre estudis individuals.

Annex 4. Característiques i extracció de resultats de les revisions sistemàtiques i metanàlisis seleccionades

Taula 7. *Característiques de les revisions sistemàtiques i metaanàlisis seleccionades.*

Referència	Any	Població	Intervenció	Comparador	Disseny dels estudis	Període de cerca	Desenllaços	Qualitat*
Wang *et al*. (20)	2020	Pacients de 0 a 18 anys intervinguts per CMM	CMM	No ho especifica, però als resultats es parla de l'excisió local ampla con a tractament comparador en algun estudi inclòs o bé utilitzat abans de la CMM	Estudis de cas	De 1993 a 2018	- Recurrència - Complicacions - Reparació	Bona (Compleix 3/3 criteris)
Murray *et al*. (21)	2019	Pacients adults amb càncer de pell	CMM	Cirurgia amb radiació o CMM amb excisió local ampla o CMM amb radiació	Assajos controlats i aleatoritzats, estudis comparatius prospectius i retrospectius amb més de 30 pacients i estudis retrospectius d'un sol grup de pacients amb anàlisis multivariades	De 1970 a 2017	- Taxes de curació i taxes de recurrència - Qualitat de vida - Complicacions - Resultats estètics	Bona (Compleix 3/3 criteris)
Malan *et al*. (29)	2019	Pacients de qualsevol edat amb dermatofibrosarcoma *protuberans* primari	CMM	Excisió local ampla	Assajos controlats i aleatoritzats, assajos clínics, estudis comparatius,	De 2008 a 2018	- Taxa de curació - Taxa de recurrència	Bona (Compleix 3/3 criteris)

Referència	Any	Població	Intervenció	Comparador	Disseny dels estudis	Període de cerca	Desenllaços	Qualitat*
		o secundari a qualsevol part del cos			assajos clínics controlats, metanàlisis, estudis observacionals, revisions sistemàtiques i revisions			
Fukumoto *et al*. (4)	2019	Qualsevol cas de carcinoma basocel·lular	CMM, cirurgia convencional, crioteràpia i teràpia fotodinàmica	Comparació entre les diferents opcions identificades de tractament per al carcinoma basocel·lular	Assajos individualment aleatoritzats comparant dos o més tractaments per al carcinoma basocel·lular	No s'apliquen restriccions	- *Odds ratio* de fracàs de tractament a llarg termini: mort general, fracàs del tractament inicial i recurrència primerenca i a llarg termini. - *Odds ratio* d'èxit del tractament: supervivència sense fracàs del tractament inicial o signes de recurrència d'almenys 1 any des de l'inici del tractament	Bona (Compleix 3/3 criteris)
Lee *et al*. (26)	2019	Casos de carcinoma basocel·lular i carcinoma de	CMM, excisió quirúrgica, radioteràpia de feix	Comparació entre tècniques	Assajos clínics, estudis clínics, estudis d'avaluació,	De 1985 a 2017	- Resultats estètics	Bona (Compleix 3/3 criteris)

Referència	Any	Població	Intervenció	Comparador	Disseny dels estudis	Període de cerca	Desenllaços	Qualitat*
		cèl·lules escatoses de la pell	extern i braquiteràpia		estudis comparatius, estudis multicèntrics i estudis de cas		- Taxes de recurrència local a 1 any i a 5 anys	
Murphy-Chutorian *et al*. (30)	2019	Casos de liomiosarcoma superficial	CMM	Cap	Qualsevol	No s'apliquen restriccions	- Taxa de recurrència - Taxa de metàstasi	Bona (Compleix 3/3 criteris)
Sharma *et al*. (27)	2019	Casos de lentigen maligne *in situ* i de melanoma lentigen maligne	CMM	Diferents modalitats de CMM	Estudis de cas, sèries de casos, assajos prospectius o retrospectius i assajos controlats i aleatoritzats	De 1971 a abril 2019	- Taxa de recurrència	Bona (Compleix 3/3 criteris)
Renati *et al*. (24)	2019	Adults amb carcinoma basocel·lular de vulva	CMM, excisió local ampla, excisió local simple, vulvectomia, biòpsia per excisió, radioteràpia, electrocauterització	Comparació entre tècniques	Estudis de cas o sèries de casos	De 1950 a 2015	- Taxa de recurrència	Moderada (Compleix 2/3 criteris)
Phan *et al*. (25)	2019	Casos de carcinoma basocel·lular periocular	CMM, excisió local ampla i excisió amb avaluació de seccions congelades	Comparació entre tècniques	Estudis comparatius o amb un sol grup de pacients	No s'apliquen restriccions	- Taxa de recurrència	Moderada (Compleix 2/3 criteris)
Phan *et al*. (31)	2019	Casos de fibroxantoma atípic	CMM i excisió local ampla	Comparació entre tècniques	Qualsevol	Fins agost 2018	- Taxa de recurrència	Moderada (Compleix 2/3 criteris)

Referència	Any	Població	Intervenció	Comparador	Disseny dels estudis	Període de cerca	Desenllaços	Qualitat*
Drucker *et al*. (23)	2018	Adults amb carcinoma basocel·lular primari	CMM, excisió, curetatge i diatèrmia, radioteràpia de feix extern, crioteràpia, curetatge i crioteràpia, imiquimod, teràpia fotodinàmica utilitzant àcid metil-aminolevulínic o àcid aminolevulínic	Comparació entre tècniques	Estudis comparatius	Fins maig 2018	- Recurrència del tumor - Manca d'eliminació histològica del tumor (aproximació de manca de curació) - Resultats estètics (reportada pel pacient o l'observador) - Qualitat de vida - Costos	Bona (Compleix 3/3 criteris)
Tolkachjov *et al*. (32)	2018	Casos de fibroxantoma atípic	Excisió local ampla i CMM	Comparació entre tècniques	Assajos controlats i aleatoritzats i estudis prospectius o retrospectius, observacionals comparatius i no comparatius	De 1946 a 20 de març de 2017	- Taxa de recurrència - Metàstasi	Bona (Compleix 3/3 criteris)
Chaudhari *et al*. (28)	2016	Casos de carcinoma annexal microquístic	Excisió local ampla, CMM, radioteràpia, quimioteràpia	Comparació entre tècniques	Assajos controlats i aleatoritzats, estudis prospectius oberts, estudis pilot, observacions retrospectives i estudis de cas	Fins novembre 2014	- Taxa de recurrència - Temps fins recurrència - Desenllaç clínic	Moderada (Compleix 2/3 criteris)

CMM: Cirurgia micrográfica de Mohs. RS: revisió sistemàtica.

Referència	Any	Població	Intervenció	Comparador	Disseny dels estudis	Període de cerca	Desenllaços	Qualitat*

*Criteris de qualitat: va ser possible identificar la font d'informació, el període de cerca i l'avaluació de la qualitat dels estudis inclosos.

Taula 8. *Taula d'extracció dels resultats obtinguts de les revisions sistemàtiques i metaanàlisis seleccionades.*

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
Referència	**Seguretat**	**Supervivència**	**Recurrència**	**Resultats estètics**
Lee *et al.*, 2019 (26)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	No es van observar diferències significatives entre la CMM i les altres tècniques analitzades (cirurgia convencional, radioteràpia de feix extern i braquiteràpia). (n = 21.371 pacients amb BCC o SCC; no s'indica la proporció de cadascun)
Wang *et al.*, 2020 (20)	Tots els pacients amb tumors a la mà o el peu (4 de 16) es van recuperar sense presentar deteriorament funcional. Cap dels pacients va presentar complicacions (n = 16 pacients: 6 amb carcinoma de queratinòcits (ex. BCC o SCC), 3 amb tumors de	No hi ha resultats.	No es van documentar recurrències en un temps de seguiment de 24,1 mesos post-intervenció per CMM (n = 16 pacients: 6 amb carcinoma de queratinòcits (ex. BCC o SCC), 3 amb tumors de tipus histiocitoma fibrós i 7 amb altres tipus de tumor).	7 articles van suggerir que la reconstrucció després de CMM va proporcionar uns resultats estètics "excel·lents", tot i que aquests resultats no van ser avaluats mitjançant sistemes estandarditzats o objectius.

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
	tipus histiocitoma fibrós i 7 amb altres tipus de tumor).			[n = 58 pacients: 37 amb dermatofibrosarcoma *protuberans*, 6 amb carcinoma de queratinòcits (ex. BCC o SCC), 5 amb carcinoma annexal, 3 amb tumors de tipus histiocitoma fibrós i 7 amb altres tipus de tumor]
Murray et al., (21)	Un assaig prospectiu va observar que els pacients tractats amb CMM tenien més probabilitat de risc de "sospita d'infecció" que els tractats amb cirurgia no-CMM. Un assaig prospectiu va reportar que el tipus de tractament (CMM o cirurgia convencional) no estava associat amb el sagnat.	Resultats disgregats segons tipus de càncer de pell (més avall).	Un estudi retrospectiu (90,8 % pacients amb BCC, 8,6 % amb SCC i 0,6 % amb melanoma maligne) va observar que els pacients tractats amb CMM presentaven taxes de recurrència més baixes (3,1 %; n = 32) que els tractats amb excisió amb control per seccions congelades (5,7 %; n = 87).	Resultats disgregats segons tipus de càncer (més avall).
CARCINOMA BASOCEL·LULAR P2. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació del carcinoma basocel·lular?				
Referència	**Seguretat**	**Supervivència**	**Recurrència**	**Resultats estètics**
Fukumoto *et al*., 2019 (4)	No hi ha resultats.	A l'anàlisi a nivell de tumor, la CMM va presentar l'OR més alta d'èxit de tractament* (OR = 1,12; 95 % IC 0,29-4,36), seguida per la cirurgia convencional (OR = 1),	A l'anàlisi a nivell de tumor, la CMM va presentar l'OR més baixa de fracàs de tractament* (OR = 0,50; 95 % IC 0,24-1,03), seguida de la cirurgia convencional (OR = 1), la	No hi ha resultats.

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
		la crioteràpia (OR = 0,21; 95 % IC 0,06-0,69) i la teràpia fotodinàmica (OR = 0,15; 95 % IC 0,06-0,38), (n = 2.524 pacients i 1.738 tumors).	crioteràpia (OR = 4,06; 95 % IC 1,65-9,98) i la teràpia fotodinàmica (OR = 10,30; 95 % IC 4,66-22,74), (n = 2.524 pacients i 1.738 tumors).	
Renati *et al.*, 2019 (24)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	A la literatura es van identificar 23 casos de recurrència local (5,1 % de 446 casos de BCC vulvar). - Cap d'ells després de tractament per CMM. - 21 després de l'excisió local. - La resta (2), després de radioteràpia i de biòpsia d'excisió.	No hi ha resultats.
Phan *et al.*, 2019 (25)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	[BCC periocular] Taxa de recurrència agrupada: - CMM = 2,9 % (IC 95 % 1,9-4,4 %) en una mitjana de 48,8 ± 14,9 mesos (n = 3.744). - Avaluació de seccions congelades = 1,9 % (IC 95 % 1,9-2,4 %) en una mitjana de 70,7 ± 48,0 mesos (n = 3.520). - Excisió local ampla = 5,9 % (IC 95 % 3,9-8,9 %) en una mitjana de 49,2 ± 29,3 mesos (n = 2.804).	No hi ha resultats.

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
			La taxa de recurrència de l'excisió local ampla va resultar significativament superior en comparació amb les tècniques CMM i avaluació de seccions congelades (p < 0,001), però similar entre la CMM i l'avaluació de seccions congelades (p = 0,65).	
Drucker et al., 2018 (23)	No hi ha resultats.	Es va identificar 1 ACA que va reportar mortalitat general fins a 3 anys post-intervenció per la cirurgia convencional (n = 199) i la CMM (n = 198). Cap de les morts es va associar al tumor o al tractament.	Les taxes de recurrència mitjanes van ser similars per a l'excisió (3,3 %; IC 95 % 1,3-7,8 %), la CMM (3,8 %; IC 95 % 0,7-18,9 %), el curetatge i diatèrmia (5,9 %; IC 95 % 0,7-34,9 %) i radiació de feix extern (3,2 %; IC 95 % 0,6-16,1 %). Les taxes de recurrència van ser més altes per a la crioteràpia (21,0 %; IC 95 % 9,0-41,4 %), curetatge i crioteràpia (17,1 %; IC 95 % 3,6-53,4 %), 5-fluorouracil (24,7 %; IC 95 % 7,1-58,4 %), imiquimod (14,1 %; IC 95 % 5,4-32,4 %) i teràpia fotodinàmica amb àcid metil-aminolevulínic (17,8 %; IC 95 % 9,1-31,8 %) o àcid aminolevulínic (16,9 %; IC 95 % 7,4-34,4 %). (n total = 6.789).	Resultats estètics reportats per pacients: - En un ACA, 7 de 7 pacients van valorar els seus resultats com a bons o millors després de teràpia fotodinàmica amb àcid metil-aminolevulínic seguit de CMM, i 10 de 10 després de només CMM. Resultats estètics reportats per observadors: - Un ACA va afavorir l'excisió o la CMM per sobre la radioteràpia de feix extern o la braquiteràpia (n = 244; OR = 5,56; IC 95% 3,17-9,76). No va observar diferències significatives entre la cirurgia i la CMM.

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
Lee *et al.*, 2019 (26)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats	(n = 21.371 pacients amb BCC o SCC; no s'indica la proporció de cadascun) Taxa de RL a 1 any: - La cirurgia convencional i la CMM van mostrar una baixa RL (respectivament, 0,2 %; IC 95 % 0-0,8 % i 0 %; IC 95 % 0-0,1%). - La radioteràpia de feix extern va presentar una RL del 2,0 % (IC 95 % 0,8-3,7 %), comparable a la cirurgia convencional i a la braquiteràpia, però significativament diferent a la CMM (p = 0,0016). - La braquiteràpia va mostrar una RL del 0 % (IC 95 % 0-0,8 %), similar la cirurgia convencional i la CMM. Taxa de RL a 5 anys: - La cirurgia convencional i la CMM van mostrar una RL similar: 1,6 % (IC 95 % 0,6-3,0 %) i 1,0 % (IC 95 % 0,2-2,5 %), respectivament. - La radioteràpia de feix extern va presentar pitjors resultats que les dues tècniques quirúrgiques amb	Resultats agregats, sense diferenciar entre tipus de càncer de pell.

			una RL de 6,8 % (IC 95 % 5,0-8,9 %). - La RL de la braquiteràpia va ser comparable a la de la CMM i la cirurgia convencional amb un 2,0 % (IC 95% 0,4-4,9 %).	
Murray et al., (21)	Un ACA (n = 222; 133 amb BCC primari i 89 amb BCC recurrent) va observar: - Diferències significatives en el nombre de complicacions entre la CMM (8 %) i la cirurgia convencional (19 %) en pacients amb BCC recurrent (p = 0,021). - Diferències no significatives en el nombre de complicacions entre CMM i cirurgia convencional en pacients amb BCC primari (p = 0,681). - Complicacions més freqüents per al BCC primari i recurrent: infecció de la ferida i necrosi dels empelts.	Un estudi retrospectiu va observar diferències significatives (p = 0,03) en la taxes de supervivència lliure de recurrència entre pacients tractats per: - CMM amb marges negatius (92 %; IC 95 % 81-100; n = 43). - Seccions permanents amb marges positius (80 %; IC 95 % 66-93; n = 259). - Seccions permanents amb marges negatius (87 %; IC 95 % 76-98; n = 87). En un ACA amb seguiment a 10 anys (n = 99 CMM, 102 cirurgia convencional) van observar que la supervivència lliure de recurrència era significativament més baixa en pacients amb BCC recurrent agressiu que havien rebut cirurgia convencional (80,7 %) que en els	Un ACA va comparar les taxes de recurrència de la CMM i la cirurgia convencional en BBC de cara primari i recurrent: - BCC primari a 5 anys: CMM = 2,5 % (n = 198); cirurgia convencional = 4,1 % (n = 199); p = 0,397 - BCC primari a 10 anys: CMM = 4,4 % (n = 198); cirurgia convencional = 12,2 % (n = 199); p = 0,100 - BCC recurrent a 5 anys: CMM = 2.4 % (n = 99); cirurgia convencional = 12,1 % (n = 102); p = 0,015 - BCC recurrent a 10 anys: CMM = 3,9 % (n = 99); cirurgia convencional = 13,5 % (n = 102); p = 0,023	Un ACA va comparar els resultats estètics entre la CMM (n = 198 tumors primaris + 99 tumors recurrents) i la cirurgia convencional (n = 199 tumors primaris + 102 tumors recurrents): - No va observar diferències significatives entre BCC primaris i recurrents. - En tumors que requerien més d'1 excisió o almenys 2 etapes de CMM per a l'eliminació completa, la mida mitjana del defecte final era més gran en la cirurgia convencional que en la CMM, tant per als tumors primaris (cirurgia: 8,66 ± 4,15 mm^2; CMM: 4,86 ± 7,55 mm^2; p < 0,001) com en els recurrents (cirurgia: 14,52 ± 15,28 mm^2;

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
		que havien rebut CMM (96,1%) (p = 0,021).	Un estudi retrospectiu no va trobar diferències entre la CMM (n = 795) i la cirurgia convencional (n = 709) (p = 0,78).	CMM, 7,95 ± 8,11 mm^2; p = 0,026). - Els resultats estètics empitjoraven amb l'increment de la mida del defecte, tant en els tumors primaris (p < 0,001), com en els recurrents (p = 0,001). - En una enquesta en un grup de pacients (n = 222; 133 amb BCC primari i 89 amb BCC recurrent) no es van observar diferències significatives en la percepció dels resultats estètics comparant la CMM i la cirurgia convencional. En un ACA (n = 30) amb BCC d'alt risc, l'àrea mediana dels defectes quirúrgics era significativament menor amb CMM que amb cirurgia convencional (CMM: 116,6 mm^2; cirurgia: 187,7 mm^2; p < 0,001). Un estudi retrospectiu va observar que els defectes eren més petits amb CMM només en BCC localitzats al nas (mida mediana del defecte: CMM = 2,4 mm^2;

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
				cirurgia convencional = 5,6 mm^2; p = 0,038). No obstant això, en ajustar per localització i per malaltia primària o recurrent, els defectes per CMM resultaven significativament més petits (p = 0,008).
CARCINOMA DE CÈL·LULES ESCATOSES P3. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació del carcinoma de cèl·lules escatoses?				
Referència	**Seguretat**	**Supervivència**	**Recurrència**	**Resultats estètics**
Lee *et al.*, 2019 (26)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	(n = 21.371 pacients amb BCC o SCC; no s'indica la proporció de cadascun) Taxa de RL a 1 any: - Similar entre tots els tractaments analitzats: cirurgia convencional = 2,0 % (IC 95 % 0,5-2,5 %), CMM = 0,3 % (IC 95 % 0-1,2 %), radioteràpia de feix extern = 3,1 % (IC 95 % 0,9-6,8 %), i braquiteràpia = 0 % (IC 95 % 0-2,0 %). Taxa de RL a 5 anys:	Resultats agregats, sense diferenciar entre tipus de càncer de pell.

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
			- Similar entre la cirurgia convencional 3,0 % (IC 95 % 1,2-5,7 %) i la CMM 2,1 % (IC 95 % 1,0-3,4 %). - La RL de la radioteràpia de feix extern va resultar pitjor que la de la CMM: 7,9 % (IC 95 % 4,8-11,7 %), p = 0,0012. - La RL de la braquiteràpia va resultar similar a la de la CMM i la cirurgia convencional: 2,9 % (IC 95 % 0,0-11,3 %).	
Murray et al., (21)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	Un estudi en pacients amb SCC *in situ* va estimar unes taxes de recurrència a 5 anys del 6,3 % (IC 95 % 2,4-14,7; n = 83 tumors) per la CMM, del 9,0% (IC 95 % 3,7-19,4; n = no indicada) per la excisió tangencial i del 5,5 % (IC 95 % 2,2-12,4; n = 109) per l'excisió fusiforme.	No hi ha resultats.
MELANOMA P4. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació del melanoma?				
Referència	**Seguretat**	**Supervivència**	**Recurrència**	**Resultats estètics**

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
Sharma *et al*., 2019 (27)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	- Taxa de recurrència incloent totes les tècniques de CMM analitzades: 1,35 % (n = 3033), amb un seguiment d'entre 3 mesos i 5 anys. - Taxa de recurrència per a CMM clàssica en casos de lentigen maligne i de melanoma lentigen maligne: 1,17 % (n = 2565). - Taxa de recurrència per a CMM "lenta": 2,4 % (n = 461) amb un mínim de 22 mesos de seguiment. - Taxa de recurrència per a CMM amb vídeo-assistència: 0 % (n = 7) amb un seguiment de 5 anys.	No hi ha resultats.
Murray et al., (21)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	Dos estudis no van observar diferències significatives entre la CMM i l'excisió local ampla: - Taxa de recurrència a 5 anys en melanoma invasiu tractat per CMM local (6,2 %) *vs*. excisió local ampla (7,7 %); p = 0,58 (n CMM = 60; n excisió local ampla = 91).	No hi ha resultats.

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
			- Taxa de recurrència a 5 anys en melanoma invasiu tractat per CMM regional (8,7 %) *vs*. excisió local ampla (18,9 %); p = 0,37 (n CMM = 60; n excisió local ampla = 91). - Taxa de recurrència en melanoma *in situ* tractat per CMM (n = 277) *vs*. excisió local ampla (n = 385); p = 0,07.	
P5. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia i costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors d'altres tipus menys comuns de càncer de pell? **P5.2. CARCINOMA ANNEXAL MICROQUÍSTIC**				
Referència	**Seguretat**	**Supervivència**	**Recurrència**	**Resultats estètics**
Chaudhari, *et al*., 2016 (28)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	La CMM va mostrar la taxa de recurrència més baixa en comparació amb l'excisió local ampla, la radioteràpia i la quimioteràpia (n = 195).	No hi ha resultats.
Wang *et al*., 2020 (20)	Cap dels pacients va presentar complicacions (n = 5).	No hi ha resultats.	No es van documentar recurrències en un temps de seguiment de 24,1 mesos post-intervenció per CMM (n = 5).	Resultats agregats, sense diferenciar entre tipus de càncer de pell.

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell? P5. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors d'altres tipus menys comuns de càncer de pell? **P5.3. DERMATOFIBROSARCOMA *PROTUBERANS***				
Referència	**Seguretat**	**Supervivència**	**Recurrència**	**Resultats estètics**
Wang *et al*., 2020 (20)	Tots els pacients amb tumors a la mà o el peu (2 de 37) es van recuperar sense presentar deteriorament funcional. 2 dels 37 pacients van presentar complicacions (seroma a la ferida quirúrgica que va requerir rehospitalització i cel·lulitis al lloc de l'empelt de pell que va requerir tractament antibiòtic).	No hi ha resultats.	No es van documentar recurrències en un temps de seguiment de 24,1 mesos post-intervenció per CMM (n = 37).	Resultats agregats, sense diferenciar entre tipus de càncer de pell.
Malan et al., 2019 (29)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	Taxa de recurrència agrupada excisió local ampla = 9,10 %; CMM = 2,72 % (n = 684). L'OR agrupada va indicar una relació directa entre la taxa de recurrència més baixa i el grup de pacients tractats per CMM: OR = 0,31; IC 95 % 0,17-0,56.	No hi ha resultats.

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
			Relació significativa entre la menor taxa de recurrència i el tractament per CMM: p = 0,0001.	
Murray et al., (21)	No hi ha resultats.	Un estudi va observar que la taxa de supervivència lliure de recurrència a 4, 10 i 15 anys era significativament superior amb CMM (n = 82) en comparació amb l'excisió local ampla (n = 104) (p < 0,001).	Un estudi va observar una taxa de recurrència local significativament menor (p = 0,016) als pacients tractats per CMM (0 %; IC 95 % 0,0-8,6; n = 41) que els tractats per excisió local ampla (13,2 %; IC 95 % 4,4-28,1; n = 38). Un estudi va reportar una taxa de recurrència en pacients tractats per excisió local ampla de 30,7 % (n = 104) i en pacients tractats per CMM de 3,0 % (n = 82). Un estudi va comparar la taxa de recurrència entre l'excisió local ampla (8,1 %; n = 62; 4,7 de mediana de seguiment) i la CMM Tübingen (5,5 %; n = 73; 9 anys de mediana de seguiment).	No hi ha resultats.
P5. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors d'altres tipus menys comuns de càncer de pell? **P5.4. LIOMIOSARCOMA SUPERFICIAL**				

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
Referència	**Seguretat**	**Supervivència**	**Recurrència**	**Resultats estètics**
Murphy-Chutorian *et al*., 2019 (30)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	No es van trobar casos amb recurrència reportada en un període mitjà de seguiment de 1133,9 dies (3 anys), incloent-hi 11 casos amb un seguiment documentat de 5 anys o més (n = 43 casos).	No hi ha resultats.
P5. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors d'altres tipus menys comuns de càncer de pell? **P5.5. FIBROXANTOMA ATÍPIC**				
Referència	**Seguretat**	**Supervivència**	**Recurrència**	**Resultats estètics**
Phan *et al*., 2019 (31)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	(n = 188 casos tractats amb CMM + 783 casos tractats amb excisió local ampla) Taxa de recurrència agrupada (p = 0,12): - CMM: 6,6 % (IC 95 % 3,6-11,9 %). - Excisió local ampla: 11,3 % (IC 95 % 7,1-16,5 %). Temps fins recurrència agrupat (p = 0,86):	No hi ha resultats.

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
			- CMM: 14,2 mesos (IC 95 % 11,6-16,8 %). - Excisió local ampla: 13,3 mesos (IC 95 % 9,99-16,6 %).	
Tolkachjov *et al*., 2018 (32)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	- CMM: taxa de recurrència = 2,0 % (IC 95 % 0-4,1 %), n = 175 pacients. - Excisió local ampla: taxa de recurrència = 8,7 % (IC 95 % 5-12,3 %), n = 732 pacients. - Pacients amb immunodeficiència: 0 % (n = 11) de recurrència als tractats amb CMM; 40 % (n = 10) als tractats amb excisió local ampla.	No hi ha resultats.
Murray et al., (21)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	Un estudi va observar taxes de recurrència més baixes en pacients tractats amb CMM (0%; n = 59 tumors) en comparació amb aquells tractats amb excisió local ampla (8,7%; n = 23 tumors).	No hi ha resultats.
P5. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors d'altres tipus menys comuns de càncer de pell? **P5.6. CARCINOMA SEBACI**				

CÀNCER DE PELL P1. Quina és la seguretat, efectivitat/eficàcia de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?				
Referència	**Seguretat**	**Supervivència**	**Recurrència**	**Resultats estètics**
Murray et al., (21)	No hi ha resultats.	No hi ha resultats.	Un estudi en pacients amb tumor primari va identificar una taxa de recurrència més baixa en els casos tractats per CMM (2,9%; n = 35 tumors) que en els tractats per excisió local ampla (3,8 %; n = 26 tumors).	No hi ha resultats.

CMM: cirurgia micrográfica de Mohs. CMM Tübingen: tècnica de Mohs lenta. IC: Interval de confiança. BCC: carcinoma basocel·lular. SCC: carcinoma de cèl·lules escatoses. ACA: assaig controlat i aleatoritzat. OR: Odds ratio. RL: recurrència local.

*Fracàs de tractament: mort general, fracàs del tractament inicial, i recurrència primerenca i a llarg termini. Èxit de tractament: supervivència sense fracàs del tractament inicial o signes de recurrència almenys 1 any des de l'inici del tractament. (4)

Annex 5. Característiques i extracció de resultats dels estudis econòmics seleccionats

Taula 9. *Característiques dels estudis econòmics seleccionats.*

Referència	País	Comparador	Estudi associat	Població	Perspectiva	Anàlisis realitzades	Qualitat*
Ellison *et al*., 2019 (36)	Estats Units	Cap	Estudi observacional prospectiu	518 pacients amb 562 melanomes	Sistema sanitari	Costos	Baixa (no compleix els criteris avaluats o no apliquen)
Nassiripour et al., 2016 (33)	Iran	Cirurgia convencional	Estudi de cohorts retrospectiu	630 pacients amb càncer de pell no-melanoma (BCC o SCC) amb tumor > 1cm (276 CMM + 354 cirurgia convencional)	Pagador	Costos ICER	Bona (compleix 4/6 criteris i està associat a un estudi retrospectiu de cohorts)
Wu et al., 2015 (34)	Estats Units	Excisió tangencial	Anàlisi de decisions	240 tumors de BCC: 36 tractades per CMM i 204 per excisió tangencial	Societat	Costos	Bona (compleix 4/6 criteris i 2 no apliquen)
Sebaratnam et al., 2016 (35)	Austràlia	Cirurgia convencional	Estudi de cohorts prospectiu	383 pacients amb 426 BCC	Sistema sanitari	Costos	Moderada (compleix 3/6 criteris i està associat a un estudi prospectiu de cohorts)

CMM: Cirurgia micrògràfica de Mohs. BCC: carcinoma basocel·lular. ICER: relació incremental cost-efectivitat

*La qualitat dels estudis econòmics ha estat avaluada utilitzant 6 dominis de l'eina CASP modificada (6).

Taula 10. *Taula d'extracció dels resultats obtinguts dels estudis econòmics seleccionats*

CÀNCER DE PELL P1. Quins són els costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?		
Referència	**Resultats de costos**	**Resultats de cost-efectivitat**
Nassiripour et al., 2016 (33)	Cost mitjà de la cirurgia convencional = 618,7 $ (18.550.170 Rials). Cost mitjà de la CMM = 408,1 $ (12.236.890 Rials).	L'ICER de la cirurgia convencional, en comparació amb la CMM, va resultar ser de 263,2 $ (7.891.600 Rials) més per cada cas de recurrència previnguda.
CARCINOMA BASOCEL·LULAR P2. Quins són els costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació del carcinoma basocel·lular?		
Referència	**Resultats de costos**	**Resultats de cost-efectivitat**
Wu et al., 2015 (34)	Cost mitjà excisió tangencial = 449 $ Cost mitjà CMM = 819 $	No hi ha resultats.
Sebaratnam et al., 2016 (35)	Cost mitjà cirurgia convencional = 587,51 $ (IC 95 % 558,42–616,59 $)* Cost mitjà CMM = 628,47 $ (IC 95 % 617,73–639,21 $)*	No hi ha resultats.
MELANOMA P4. **Quins són els costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació del melanoma?**		
Referència	**Resultats de costos**	**Resultats de cost-efectivitat**

CÀNCER DE PELL P1. Quins són els costos/cost-efectivitat de la CMM en comparació amb la cirurgia convencional per a l'eliminació de tumors de càncer de pell?		
Ellison *et al.*, 2019 (36)	Cost mitjà general per tumor tractat amb CMM = 1.336,60 $ (rang: 729,0–3.260,76 $). Cost mitjà dels tumors de tronc i extremitats tractats amb CMM = 1.100,89 $ (rang: 729,0–2.707,36 $). Cost mitjà dels tumors de cap i coll tractats amb CMM = 1.459,22 $ (rang: 771,93–3.260,76 $).	No hi ha resultats.

CMM. Cirurgia microgràfica de Mohs.

*Dòlars australians.

Annex 6. Característiques dels estudis del REGESMOHS seleccionats

Taula 11. *Característiques dels estudis publicats a partir de les dades del registre REGESMOHS seleccionats per a l'informe.*

Referència	Any	Disseny d'estudi	Població	Període estudiat	Desenllaços	Qualitat*
Alonso-Alonso *et al*.	2015	Cens	Centres que realitzen CMM a Espanya	desembre 2012 – gener 2013	- Dades del centre - Activitat del centre	Risc de biaix moderat
De Eusebio Murillo *et al*.	2017	Estudi prospectiu de cohorts	Pacients que van ser sotmesos a CMM almenys un cop	juliol 2013 – gener 2016	- Tipus d'anestèsia - Tècnica quirúrgica - Ingrés hospitalari - Nombre d'etapes de CMM - Maneig dels factors de risc preoperatoris - Tractaments addicionals - Tractaments previs - Tipus de tumor - Temps d'operació - Complicacions	Risc de biaix moderat
Rodríguez-**Jiménez** *et al*.	2020	Estudi prospectiu de cohorts	Pacients amb tumors cutanis amb diagnòstic final diferent de carcinoma basocel·lular, carcinoma de cèl·lules escatoses i qualsevol tipus de melanoma	juliol 2013 – juny 2018	No definits	Risc de biaix moderat

CMM: cirurgia micrográfica de Mohs

*La qualitat dels estudis ha estat avaluada utilitzant l'eina d'avaluació dels risc de biaix ROBINS-1 (7).

Glossari

Angiosarcoma. Sarcoma degut a una proliferació anòmala de vasos sanguinis i de les cèl·lules del teixit que els envolta.

Àrea H. "àrees màscara" de la cara (cara central, parpelles [inclosos angles interior/exterior], celles, nas, llavis [pell/mucosa/vermelló], barbeta, orella i pell periauricular/solc, templa), genitals (inclosos perineal i perianal), mans, peus, ungles, turmells i mugrons/arèola.

Avaluació completa dels marges perifèric i profund de la circumferència. De l'anglès *complete circumferential peripheral and deep margin assessment* (CCPDMA). Tècnica quirúrgica molt similar a la cirurgia de Mohs en què un patòleg analitza separadament les mostres de teixit.

Braquiteràpia. Tipus de radioteràpia interna en què es col·loquen llavors, llistons o càpsules que contenen una font de radiació dins el cos, dins o a prop del tumor. La braquiteràpia és un tractament local i tracta només una part específica del cos. S'utilitza freqüentment per tractar càncer de cap i coll, de pit, coll uterí, pròstata i ull.

Carcinoma annexal microquístic[a]. Carcinoma rar i maligne de les glàndules sudorípares generalment classificat com a carcinoma de glàndules sudorípares de grau baix. Acostuma a aparèixer al cap i al coll, particularment a la cara central. Mostra una invasió local agressiva però rarament genera metàstasis ganglionars.

Carcinoma basocel·lular. Carcinoma cutani derivat de cèl·lules similars a les basals, produït per l'acció repetida dels raigs ultraviolats i que només causa metàstasi en casos excepcionals. Es manifesta clínicament per una sobreelevació de la pell amb

[a] Traduït de la terminologia anglesa "microcystic adnexal carcinoma" i de la terminologia castellana "carcinoma anexial microquístico". No s'ha trobat el terme específic en català.

formacions perlades a la perifèria i ulceració central, amb una evolució en general lenta.

Carcinoma de cèl·lules de Merkel. Carcinoma neuroendocrí de la pell format per cèl·lules de Merkel. Clínicament es manifesta per un petit node solitari localitzat al cap o al coll, que creix ràpidament i que produeix metàstasi a ganglis limfàtics, i a altres òrgans (fetge, cervell, ossos, pulmons, ronyons, etc). Sovint coexisteix amb altres carcinomes cutanis (basocel·lulars, escatosos, de Bowen) i recidiva freqüentment.

Carcinoma de cèl·lules escatoses. Tumor epitelial maligne de la pell, de la zona de transició entre la pell i les mucoses o de la pròpia mucosa (cavitat oral, llavi, llengua, anus, penis, vulva). Creix localment de forma destructiva i produeix metàstasi principalment per via limfàtica.

Carcinoma de cèl·lules escatoses *in situ* o Malaltia de Bowen. Malaltia inflamatòria de la pell produïda per un carcinoma *in situ*, el qual té capacitat de desenvolupar un creixement escatós i invasor al cap d'uns quants anys (carcinoma de Bowen). Pot presentar-se en qualsevol part de la superfície cutània o de les mucoses (vulvar, vaginal, nasal, laríngia). La localització cutània consisteix en una o diverses plaques eritematoses recobertes per escates o crostes, d'un diàmetre que oscil·la entre uns quants mm i 10 cm, ben delimitades i que poden confondre's amb psoriasi, èczema nummular i queratosi.

Carcinoma mucinós eccrí o carcinoma mucinós primari de la pell. Carcinoma de les glàndules sudorípares ecrines. El carcinoma mucinós primari de la pell es caracteritza clínicament per una massa arrodonida, elevada, vermella, a vegades ulcerada, que es localitza a la cara, el cap o el tronc, de creixement lent, i que es pot confondre amb un quist epidermoide o un hemangioma. Té tendència a recidivar localment i fa metàstasi amb poca freqüència.

Carcinoma sebaci. Càncer poc freqüent que s’origina a les glàndules sebàcies de la pell i afecta principalment les parpelles. Pot començar com un bony indolor o com un engrossiment de la pell de la parpella. A mesura que creix, aquest tipus de càncer pot sagnar o supurar. Si el carcinoma sebaci apareix en altres parts del cos, en general, ho fa en forma d’un bony groguenc que pot sagnar.

Dermatofibroma. Tumor benigne del teixit connectiu cutani en forma de node, sobreelevat i pigmentat, generalment únic. Histològicament es caracteritza per una proliferació fibroblàstica, sense fibres elàstiques, i acantosi de l'epidermis.

Dermatofibrosarcoma *protuberans*. Sarcoma rar de teixit tou infiltrant, generalment amb un grau baix de malignitat, que es presenta a la dermis de la pell i que s'associa a una translocació cromosòmica específica: la t(17;22).

Excisió fusiforme. És la tècnica més utilitzada per a l'eliminació de lesions cutànies superficials, i també com a mitjà per accedir a plans més profunds. Consisteix en dissenyar un fus el·líptic amb una relació llargada:amplada de 3:1. L'eix més llarg de l'el·lipse s'orienta paral·lelament a les línies de tensió cutània de la zona.

Excisió local ampla. De l'anglès *wide local excision*. Cirurgia per extirpar el càncer i part del teixit sa que l'envolta.

Excisió tangencial (afaitat i curetatge). Extirpació de lesions cutànies prominents amb un bisturí, utilitzat en paral·lel a la superfície cutània. També es pot realitzar amb una cureta.

Extensió subclínica (d'un tumor). Es considera la diferència entre la mida final del teixit defectuós mesurada després de l'eliminació de la lesió i les dimensions mesurades prèviament a la intervenció.

Fibroxantoma atípic. Tumor de cèl·lules fusiformes que es presenta típicament al cap i al coll de persones grans amb danys provocats per exposició al Sol. Avui dia es considera un tumor amb potencial maligne intermedi, per la seva capacitat ocasional de produir metàstasi i fins i tot de causar la mort.

Histiocitoma cutani. Tumor benigne de la pell que es presenta clínicament en forma d'un node lleugerament bru o vermellós, a vegades amb un matís groguenc, d'entre 4 i 15 mm, que es localitza principalment a les extremitats inferiors, encara que pot presentar-se en qualsevol indret de la superfície cutània. També n'existeix una varietat maligna anomenada histiocitoma fibrós maligne cutani.

Histiocitoma fibrós maligne cutani. Tumor clínicament semblant al dermatofibrosarcoma protuberant, que histològicament es caracteritza per elements

cel·lulars pleomòrfics i atípies cel·lulars. Les metàstasis es produeixen molt rarament, però confirmen la natura maligna de la lesió.

Lentigen maligne. Lesió cutània macular precancerosa, de creixement lent, ocasionada per la proliferació de melanòcits atípics a la capa de cèl·lules basals de l'epidermis, que es localitza preferentment a la cara, sobretot en dones de mitjana edat. La coloració de la màcula és bigarrada amb diferents tons marronosos i negres. En el 25-30 % dels casos es converteix en un melanoma maligne, i en un termini que oscil·la entre els 10 i 20 anys. Alguns autors l'etiqueten d'autèntic melanoma maligne no invasor o *in situ*.

Liomiosarcoma. Tumor maligne originat en el teixit muscular, localitzat preferentment a l'úter i al tracte gastrointestinal, encara que també s'ha observat la seva presència en les parts toves profundes (espai retroperitoneal, epipló, mesenteri), a la pell, el teixit cel·lular subcutani i als vasos sanguinis. Hi ha escasses evidències que el tumor provingui de la transformació maligna d'un liomioma. Es tracta més aviat d'un tumor mesenquimàtic maligne compost de cèl·lules fusiformes, les quals exhibeixen una diferenciació de teixit muscular llis. Una localització molt rara és els ossos (liomiosarcoma ossi primari). La majoria de lesions òssies liomiosarcomatoses són metàstasis de tumors uterins o gastrointestinals.

Malaltia de Paget. Afecció rara del mugró observada en dones de més de 40 anys, que comença com un èczema i es converteix en infiltració cancerosa progressiva de la glàndula mamària. Pot adoptar una forma extramamària i afectar la vulva o la regió perianal.

Melanoma. Tumor maligne que afecta les cèl·lules de la pell productores de melanina, els melanòcits, que es caracteritza per la seva tendència a fer metàstasis. Es presenta principalment en persones de pell clara, possiblement en relació amb una exposició solar crònica. Pot desenvolupar-se sobre una pell prèviament normal, sobre un lentigen maligne, sobre una lesió acral lentiginosa dels palmells de les mans, de les plantes dels peus o de la regió unguial, o bé a partir d'un nevus nevocel·lular.

Melanoma acral lentiginós. Varietat del melanoma que es localitza específicament als palmells de les mans, les plantes dels peus, la punta dels dits (sobretot el polze i

el dit gros del peu) i els plecs o llits unguials (melanoma unguial). En un primer moment es manifesta per una zona de coloració bruna, més o menys fosca, o francament negra. Ulteriorment la lesió es fa més nodular, s'erosiona fins a ulcerar-se amb exsudació sanguinolenta i s'envolta d'una capa còrnia gruixuda (call marginal). Si l'afectació és unguial, hi ha una elevació de l'ungla, que s'erosiona i es fa escatosa, que pot confondre's amb una onicomicosi, una paroníquia crònica, una hiperqueratosi subunguial o un hematoma subunguial. El melanoma de les mucoses (oral, anal, genital) sovint correspon, també, a aquest tipus de melanoma.

Mixofibroma. Tumor mixt, benigne, format per teixit fibromatós i mixomatós.

Poroma eccrí maligne. Poroma eccrí (tumor benigne lleugerament protuberant, sèssil, tou i vermellós, localitzat en la planta del peu o en el palmell) que produeix metàstasis cutànies, ganglionars i viscerals.

Tricoblastoma. Condició cutània caracteritzada per neoplàsies benignes de cèl·lules mare fol·liculars.

Tricoepitelioma. Tumor benigne de la pell que es presenta en forma de nòduls o pàpules múltiples que, microscòpicament, mostren quists queratinosos i masses de cèl·lules embrionàries semblants a les de la capa basal o a les de la beina externa de l'arrel del fol·licle pilós. Pot presentar-se en forma múltiple heretada amb caràcter autosòmic dominant o com una lesió solitària. Es localitza a la cara, sobretot al voltant dels ulls, i també al cuir cabellut, el coll i el tronc.

Tricoepitelioma desmoplàstic. Varietat de tricoepitelioma solitari localitzat gairebé sempre a la cara. Posseeix un abundant estroma de col·lagen dens.

Abreviacions

BCC. Carcinoma basocel·lular (per les seves sigles en anglès)

IC. Interval de confiança

ICER. Relació incremental cost-efectivitat (per les seves sigles en anglès)

CMM. Cirurgia micrògràfica de Mohs

PICOS. Patient, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design

PRISMA. Preferred reported items for systematic reviews and meta-analyses

REGESMOHS. Registro Español de Cirugía de Mohs

SCC. Carcinoma de cèl·lules escatoses (per les seves sigles en anglès)

Bibliografia

1. Nehal K, Lee E. Mohs surgery - UpToDate [Internet]. 2020 Mar [consultat 4 set 2020]. Disponible a: www.updotate.com

2. Veronese F, Boggio P, Tiberio R, Gattoni M, Fava P, Caliendo V, et al. Wide local excision vs. Mohs Tübingen technique in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: a two-centre retrospective study and literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(12):2069–76.

3. Carbajosa J, García AB. Estudio retrospectivo de la eficacia de la técnica de Tübingen Torte para carcinoma basocelular comparado con resección simple. Med Cutan Ibero Lat Am. 2013;41(4):161-4. [consultat 4 set 2020]. Disponible a: www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=51816

4. Fukumoto T, Fukumoto R, Oka M, Horita N. Comparing treatments for basal cell carcinoma in terms of long-term treatment-failure: a network meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(11):2050–7.

5. Consorcio AGREE. Instrumento AGREE II para la evaluación de guías de práctica clínica. Versión en español. Zaragoza: GuíaSalud. I+CS. The AGREE Research Trust; 2009 (2013). Disponible a: www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Spanish.pdf

6. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 4th ed. Oxford (United Kingdom): Oxford University Press; 2015. [consultat 9 ar 2020]. Disponible a: https://global.oup.com/academic/product/methods-for-the-economic-evaluation-of-health-care-programmes-9780199665884?cc=es&lang=en&

7. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct 12;355:i4919.

8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009 Jul 21 [consultat 31 Mar 2020];6(7):e1000097. Disponible a: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000097

9. van Loo E, Mosterd K, Krekels GAM, Roozeboom MH, Ostertag JU, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. Eur J Cancer. 2014;50(17):3011–20.

10. Essers B, Nieman F, Prins M, Smeets N, Neumann H. Perceptions of facial aesthetics in surgical patients with basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Oct [consultat 4 Set 2020];21(9):1209–14.

11. Mosterd K, Krekels GAM, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BAB, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. Lancet Oncol. 2008;9(12):1149–56.

12. Smeets NWJ, Krekels GAM, Ostertag JU, Essers BAB, Dirksen CD, Nieman FHM, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: Randomised controlled trial. Lancet. 2004;364(9447):1766–72.

13. Muller FM, Dawe RS, Moseley H, Fleming CJ. Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome.Dermatol Surg. 2009;35(9):1349-54.

14. Ho C, Argáez C. Mohs Surgery for patients with skin cancer: a review of guidelines. Otawa (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Rapid Review; 2019. [consultat 4 Set 2020]Disponible a: www.cadth.ca/mohs-surgery-patients-skin-cancer-review-guidelines

15. Schuartz Cernea S, Gontijo G, de Almeida Pimentel ER, Gomes Tarlé R, Tassara G, Areas de Souza Lima Beltrame Ferreira J, et al. Indication guidelines for Mohs micrographic surgery in skin tumors. An Bras Dermatol. 2016;91(5):621–7. [consultat 4 Set 2020]. Disponible a: www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962016000500621&lang=es

16. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S125–32.

17. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Melanoma: assessment and management - NICE guideline NG14. London (United Kingdom): NICE; 2015. [consultat 4 Set 2020]. Disponible a: www.nice.org.uk/guidance/ng14

18. Worley B, Owen JL, Barker CA, Behshad R, Bichakjian CK, Bolotin D, et al. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Microcystic Adnexal Carcinoma: Informed by a Systematic Review. JAMA Dermatol. 2019 Jul 3. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1251.

19. Saiag P, Grob J-J, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and Treatment of Dermatofibrosarcoma Protuberans. European Consensus-based Interdisciplinary Guideline. Eur J Cancer. 2015;51(17):2604–8.

20. Wang S, Ezaldein HH, Delost GR, Tripathi R, Stamey C, Neudecker M, et al. Safety and Efficacy of Mohs Micrographic Surgery in Children and Adolescents: A Systematic Review. Dermatol Surg. 2020 Jul;46(7):880-4.

21. Murray C, Sivajohanathan D, Hanna TP, Bradshaw S, Solish N, Moran B, et al. Patient Indications for Mohs Micrographic Surgery: A Systematic Review. J Cutan Med Surg. 2019;23(1):75–90.

22. Murray C, Sivajohanathan D, Hanna TP, Bradshaw S, Solish N, Moran B, et al. Patient indications for mohs micrographic surgery: A clinical practice guideline. Curr Oncol. 2019;26(1):e94–9.

23. Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, Gazula A, Smith B, Moustafa F, et al. Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2018;169(7):456–66.

24. Renati S, Henderson C, Aluko A, Burgin S. Basal cell carcinoma of the vulva: a case report and systematic review of the literature. Int J Dermatol. 2019;58(8):892–902.

25. Phan K, Oh LJ, Goyal S, Rutherford T, Yazdabadi A. Recurrence rates following surgical excision of periocular basal cell carcinomas: systematic review and meta-analysis. J Dermatolog Treat. 2020;31(6):597-601.

26. Lee CT, Lehrer EJ, Aphale A, Lango M, Galloway TJ, Zaorsky NG. Surgical excision, Mohs micrographic surgery, external-beam radiotherapy, or brachytherapy for indolent skin cancer: An international meta-analysis of 58 studies with 21,000 patients. Cancer. 2019;125(20):3582–94.

27. Sharma AN, Foulad DP, Doan L, Lee PK, Atanaskova Mesinkovska N. Mohs surgery for the treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma - a systematic review. J Dermatolog Treat. 2019 Nov 20:1-7. doi: 10.1080/09546634.2019.1690624.

28. Chaudhari SP, Mortazie MB, Blattner CM, Garelik J, Wolff M, Daulat J, et al. Treatments for Microcystic Adnexal Carcinoma - A Review. J Dermatolog Treat. 2015;27(3):278–84.

29. Malan M, Xuejingzi W, Quan SJ. The efficacy of Mohs micrographic surgery over the traditional wide local excision surgery in the cure of dermatofibrosarcoma protuberans. Pan Afr Med J. 2019;33:297.

30. Murphy-Chutorian B, Routt E, Vinelli G, Ciocon D. A Systematic Review of the Treatment of Superficial Leiomyosarcoma With Mohs Micrographic Surgery. Dermatologic Surg. 2019;45(12):1437–41.

31. Phan K, Onggo J. Time to recurrence after surgical excision of atypical fibroxanthoma-updated systematic review and meta-analysis. Australas J Dermatol. 2019;60(3):e220–2.

32. Tolkachjov SN, Kelley BF, Alahdab F, Erwin PJ, Brewer JD. Atypical fibroxanthoma: Systematic review and meta-analysis of treatment with Mohs micrographic surgery or excision. J Am Acad Dermatol. 2018;79(5):929-34.

33. Nassiripour L, Amirsadri M, Tabatabaeian M, Maracy MR. Cost-effectiveness of surgical excision versus Mohs micrographic surgery for nonmelanoma skin cancer: A retrospective cohort study. J Res Med Sci. 2016 Oct 18;21:91.

34. Wu X, Elkin EB, Jason Chen C-S, Marghoob A. Traditional versus streamlined management of basal cell carcinoma (BCC): A cost analysis. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5):791–8.

35. Sebaratnam DF, Choy B, Lee M, Paver R, Fernández Peñas P. Direct Cost-Analysis of Mohs Micrographic Surgery and Traditional Excision for Basal Cell Carcinoma at Initial Margin Clearance. Dermatologic Surg Off Publ Am Soc Dermatologic Surg. 2016;42(5):633–8.

36. Ellison PM, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs micrographic surgery for melanoma: A prospective multicenter study. J Am Acad Dermatol. 2019;81(3):767–74.

37. Alonso-Alonso T, Redondo-Bellon P, Sanmartín-Jiménez O, de Eusebio-Murillo E, García-Doval I, Rodríguez-Prieto MÁ. Census of Centers That Perform Mohs' Micrographic Surgery in Spain and Description of Their Activity: A Feasibility Study for the Mohs' Micrographic Surgery Registry of the Foundation of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr. 2015;106:764-6.

38. de Eusebio Murillo E, Martín Fuentes A, Ruiz-Salas V, Garcés JR, Miñano Medrano R, López-Estebaranz JL, et al. Characterization of Surgical Procedures in the Spanish Mohs Surgery Registry (REGESMOHS) for 2013-2015. Actas Dermosifiliogr. 2017;108:836–43.

39. Rodríguez-Jiménez P, Jimenez YD, Reolid A, Sanmartin-Jimenez O, Garces JR, Rodríguez-Prieto MA, et al. State of the art of Mohs surgery for rare cutaneous tumors in the Spanish Registry of Mohs Surgery (REGESMOHS). Int J Dermatol. 2020;59(3):321–5.

40. Likhacheva A, Awan M, Barker CA, Bhatnagar A, Bradfield L, Brady MS, Buzurovic I, Geiger JL, Parvathaneni U, Zaky S, Devlin PM. Definitive and Postoperative Radiation Therapy for Basal and Squamous Cell Cancers of the Skin: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2020;10(1):8-20.

41.Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol. 2018;80(1):208–50.

42. Alam M, Armstrong A, Baum C, Dordeaux JS, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2018;78(3):560-78.

43. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Ebell M, Epling JW, et al. Screening for skin cancer. US preventive services task force recommendation statement. JAMA - J Am Med Assoc. 2016;316(4):429–35.

44. Kauvar ANB, Cronin TJ, Roenigk R, Hruza G, Bennett R. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. Dermatologic Surg. 2015;41(5):550–71.

45. Kauvar ANB, Arpey CJ, Hruza G, Olbricht SM, Bennett R, Mahmoud BH. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. Dermatologic Surg. 2015;41(11):1214-40.

46. Polcz MM, Sebaratnam DF, Fernández-Peñas P. Atypical fibroxanthoma management: Recurrence, metastasis and disease-specific death. Australas J Dermatol. 2017;59(1):10-25.

47. Drucker A, Adam GP, Langberg V, Gazula A, Smith B, Moustafa F, et al. Treatments for Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma of the Skin. Comparative Effectiveness Review No. 199. Rockville, MD (USA): Agency for Healthcare Research and Quality; December 2017. AHRQ Publication No. 17(18)-EHC033-EF.[consultat 4 Set 2020]. Disponible a: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/evidence-summary-cer-199-skin-cancer_1.pdf

48. Singh B, Dorelles A, Konnikov N, Nguyen BM. Detection of High-Risk Histologic Features and Tumor Upstaging of Nonmelanoma Skin Cancers on Debulk Analysis: A Quantitative Systematic Review. Dermatologic Surg. 2017;43(8):1003–11.

49. Nazemi A, Higgins S, Swift R, In G, Miller K, Wysong A. Eccrine Porocarcinoma: New Insights and a Systematic Review of the Literature. Dermatologic Surg. 2018;44(10):1247–61.

50. Hoorens I, Vossaert K, Ongenae K, Brochez L. Is early detection of basal cell carcinoma worthwhile? Systematic review based on the WHO criteria for screening. Br J Dermatol. 2016;174(6):1258–65.

51. Chen JT, Kempton SJ, Rao VK. The Economics of Skin Cancer: An Analysis of Medicare Payment Data. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016 Sep;4(9):e868.

52. Kantor J. Costs and Economics of Skin Cancer Management, Mohs Surgery, and Surgical Reconstruction. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017;5(6):e1380.

53. Tolkachjov SN, Brodland DG, Coldiron BM, Fazio MJ, Hruza GJ, Roenigk RK, et al. Understanding Mohs Micrographic Surgery: A Review and Practical Guide for the Nondermatologist. Mayo Clin Proc. 2017;92(8):1261–71.

54. Zloty D, Guenther LC, Sapijaszko M, Barber K, Claveau J, Adamek T, et al. Non-melanoma skin cancer in Canada chapter 4: Management of basal cell carcinoma. J Cutan Med Surg. 2015;19(3):239–48.

55. Sapijaszko M, Zloty D, Bourcier M, Poulin Y, Janiszewski P, Ashkenas J. Non-melanoma skin cancer in Canada chapter 5: Management of squamous cell carcinoma. J Cutan Med Surg. 2015;19(3):249–59.

56. SIGN. Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - Edinburgh (United Kingdom); 2014;140. [consulta 7 set 2020]. Disponible a: http://www.sign.ac.uk/assets/sign140.pdf

57. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. Br J Dermatol. 2014;170(2):245–60.

58. Soyer P, Kakani M, Guitera P, Hong A, Scolyer R, Stretch J, et al. What are the most effective treatment/management interventions to improve outcomes in patients with lentigo maligna? [Internet]. Sidney (Australia): Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma; May 2018. [consultat 2020 Aug 24]. Disponible a: https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:Effective_interventions_to_improve_outcomes_in_lentigo_maligna%3F

59. Craighead P, Joseph K, Mckinnon JG, Salopek T, Temple-Oberle C. Merkel Cell Carcinoma Clinical Practice Guideline [Internet]. Alberta, Edmonton (Canada): Health Services, Alberta - Guideline Resource Unit; 2019. [consultat 24 Ago 2020]. Disponible a: www.ahs.ca/guru

Generem coneixement per a la presa de decisions