



CONSEJO GENERAL  
DE COLEGIOS OFICIALES  
DE FARMACÉUTICOS

Junio 2019

# Punto Farmacológico nº 135



**Cáncer de piel**

# CÁNCER DE PIEL

## SUMARIO

Justificación

Introducción

- Tipos de tumores cutáneos

Epidemiología

- Cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)
- Melanoma
- Carcinoma de células de Merkel (CCM)

Aspectos clínicos

- Cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)
  - o Queratosis actínica (QA)
  - o Enfermedad de Bowen (EB)
  - o Carcinoma de células basales o basocelular (CBC)
  - o Carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide (CE)
  - o Otros tumores epiteliales
- Melanoma

Tratamiento

- Cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)
  - o Tratamiento farmacológico
- Melanoma
  - o Tratamiento farmacológico
- Carcinoma de células de Merkel (CCM)

Prevención

El papel asistencial del farmacéutico

Bibliografía

## JUSTIFICACIÓN

El próximo **13 de junio** se celebra el **Día Europeo de Prevención del Cáncer de Piel**, con el fin de sensibilizar a la población con respecto a un problema de salud que en los últimos años se ha incrementado de forma importante, probablemente como resultado de la mayor y más directa exposición de las personas a los rayos solares. El pasado día 23 de mayo se celebró, asimismo, el Día Mundial del Melanoma, con similares objetivos.

Casi la mitad de los tumores que se descubren en el mundo son cáncer de piel, si bien el concepto amplio de la enfermedad engloba distintos tipos de tumores malignos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el cáncer más frecuente –especialmente en personas de raza blanca– y cada año se diagnostican más de dos millones de nuevos casos en el mundo. En España, concretamente, se diagnostican más de 6.000 nuevos casos cada año, con un aumento de la incidencia anual en torno al 7%, habiéndose duplicado ésta en los últimos 25 años. Se estima que hasta 3 de cada 10 españoles desarrollará cáncer de piel a lo largo de su vida, por lo que se trata de un problema de salud que supone una carga asistencial notable para el Sistema Nacional de Salud.

La celebración del Día Europeo de la Prevención del Cáncer de Piel también pretende concienciar a la ciudadanía de que cualquier persona puede sufrir esta enfermedad aunque no tenga ningún factor de riesgo. De hecho, casi el 90% de los casos se trata de una patología relacionada con la exposición al sol, y se habla de que más del 80% podría prevenirse si se evitara una exposición intensa al sol y las quemaduras cutáneas, especialmente durante la infancia y la adolescencia.

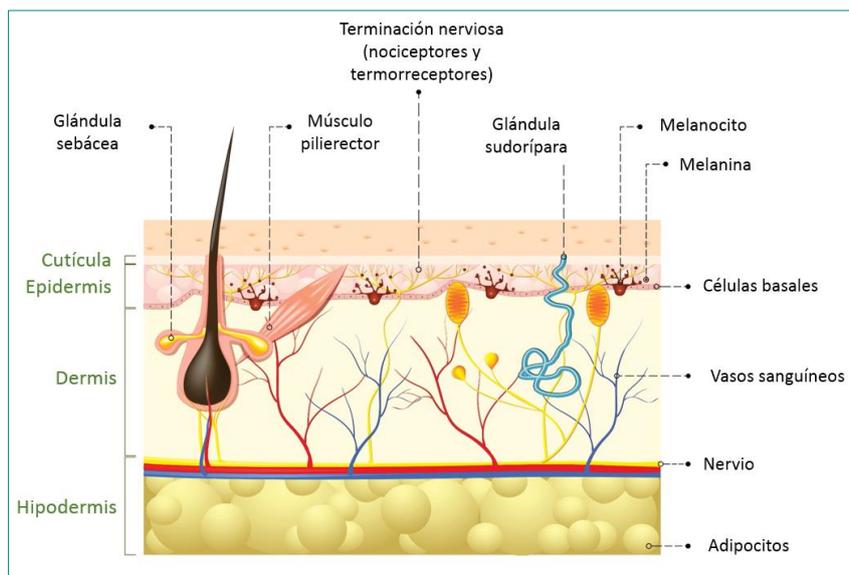
En la conmemoración de esta efeméride en 2019, en que instituciones y colectivos profesionales realizan diversas acciones de concienciación que también buscan la promoción de la investigación en este campo, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos quiere participar con la publicación de este Punto Farmacológico. Se trata de una amplia revisión sobre el estado actual de la epidemiología del cáncer de piel, centrando el foco en su prevención y tratamiento farmacológico –pues se trata de uno de los cánceres que mejor pronóstico y tratamiento tiene (cuando se detecta precozmente)– y en otros aspectos relativos al abordaje sanitario al paciente afectado.

Esta publicación está en la línea de los objetivos de la organización farmacéutica colegial que, en numerosas ocasiones en los últimos años, ha impulsado o colaborado en diversas campañas de fotoprotección a fin de formar a los farmacéuticos en las últimas novedades en ese campo e informar a los usuarios de las oficinas de farmacia sobre la necesidad de protegerse frente a la radiación solar. Todo ello desde la convicción de que el consejo sanitario activo permite al farmacéutico actuar como educador sanitario y agente clave en la detección y prevención de problemas de salud pública.

## INTRODUCCIÓN

La **piel** constituye la cubierta externa de nuestro cuerpo. Se trata de un órgano trascendental, indispensable para la vida. De hecho, es el más grande –y pesado– de todos nuestros órganos, si exceptuamos el conjunto de los músculos. Su volumen representa el 12-15% del total del organismo, supone entre 7 y 12 kilogramos del peso total de un adulto y su superficie es de 1,5-2,5 m<sup>2</sup>. Su grosor total oscila entre 0,5 mm (párpados) y 4 mm (piel del talón).

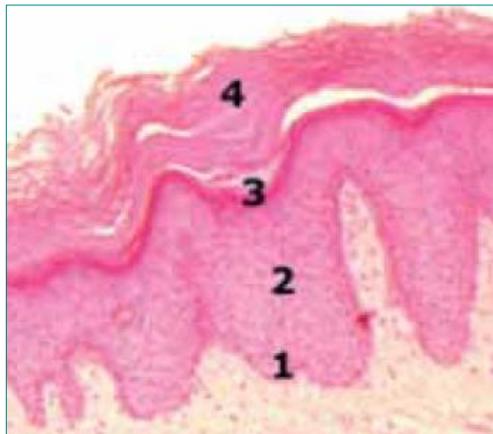
Está constituida por **tres capas**, muy diferentes en estructura y función, aunque íntimamente relacionadas entre sí. La más superficial o externa es la **epidermis**, la **dermis** es la capa intermedia y la **hipodermis** es la más profunda y de mayor peso (**Figura 1**). La piel se une por medio de fibras colágenas a la membrana superficial o **fascia** que recubre los músculos, proporcionando una gran solidez que opone una intensa resistencia a las fuerzas de desplazamiento tangencial.



**Figura 1.** Estructura de la piel y su división en diferentes capas.

La separación entre epidermis y dermis viene determinada por una línea ondulada donde se sitúan las papilas dérmicas y las crestas epidérmicas. Toda la estructura de la piel se sustenta sobre el tejido conectivo fibroso de las fascias y aponeurosis musculares, a las que se une para dar soporte y resistencia a la envoltura cutánea que cubre el cuerpo humano.

La estructura de la **epidermis** es la de un **epitelio** de cubierta **poliestratificado**, es decir, formando varios estratos o capas superpuestas de células epidérmicas, denominadas **queratinocitos**. Desde la profundidad a la superficie, los estratos son (**Figura 2**): basal (el más profundo), espinoso, granuloso y córneo (el más superficial).



**Figura 2.** Corte transversal de la epidermis. Estratos de mayor a menor profundidad: (1) basal, (2) espinoso, (3) granuloso y (4) córneo.

El grosor de la epidermis es variable y depende de la zona de piel: desde 30  $\mu\text{m}$  (0,03 mm) para la epidermis de los párpados hasta 0,2 mm para la plantar. La *capa basal* forma una hilera de células (queratinocitos basales) colocadas en una línea ondulada, en contacto con la dermis y formando con ella una sólida *unión dermo-epidérmica*, en la que la dermis se introduce en la epidermis configurando ensenadas llamadas *papilas dérmicas*, y en donde la epidermis parece introducirse hacia la dermis formando cabos o salientes denominados *crestas epidérmicas*.

Los queratinocitos del *estrato espinoso* se unen por medio de unas estructuras que adosan las membranas celulares entre sí, los *desmosomas*. Por su parte, el *estrato granuloso* contiene queratinocitos que segregan al espacio extracelular una sustancia de naturaleza fosfolipídica asociada a mucopolisacáridos ácidos que evita la pérdida de agua. Por encima se dispone el *estrato córneo*, que es muy compacto en las regiones de la piel de las palmas de las manos y de los pies, donde contiene una subcapa llamada *stratum lucidum* (capa transparente).

Toda la epidermis procede de la división celular de los queratinocitos basales, que al proliferar se sitúan unos encima de los otros y sufren un proceso progresivo de queratinización hasta llegar a la superficie, donde se descaman y se eliminan definitivamente como restos celulares muertos. Un ciclo celular de recambio epidérmico completo dura entre 50 y 75 días, desde que una célula del estrato basal se divide dando lugar a otra y ésta llega a la superficie, donde acaba formando escamas que, en el caso del cuero cabelludo, dan lugar a la conocida *caspa*.

La **dermis** es un auténtico tejido de refuerzo (*tejido conectivo*) por donde discurren vasos y nervios y en el que se integran células y matriz extracelular. A la porción más superficial de la dermis, localizada en contacto con la epidermis (y, por tanto, con las papilas dérmicas), se la llama *dermis papilar*; la porción más profunda recibe el nombre de *dermis reticular*. La célula característica de la dermis es el **fibroblasto**, responsable de la producción de la sustancia o *matriz extracelular* que queda entre las células de la dermis. Esta matriz contiene un componente fibrilar con *fibras colágenas* y *elásticas* y un componente amorfo que recibe el

nombre de *sustancia intercelular* o *sustancia fundamental* amorfa del conectivo, muy rico en glicosaminoglicanos y proteoglicanos. Las *fibras colágenas* son más gruesas y numerosas que las elásticas.

Por último, la **hipodermis** forma una capa de diferente espesor, que depende de la localización topográfica, del sexo y del estado nutricional del individuo. Está constituida por células rellenas de grasa (*adipocitos*), formando voluminosos lóbulos separados por tabiques del mismo tejido conectivo que el de la dermis (Cuéllar, 2014).

---

## TIPOS DE TUMORES CUTÁNEOS

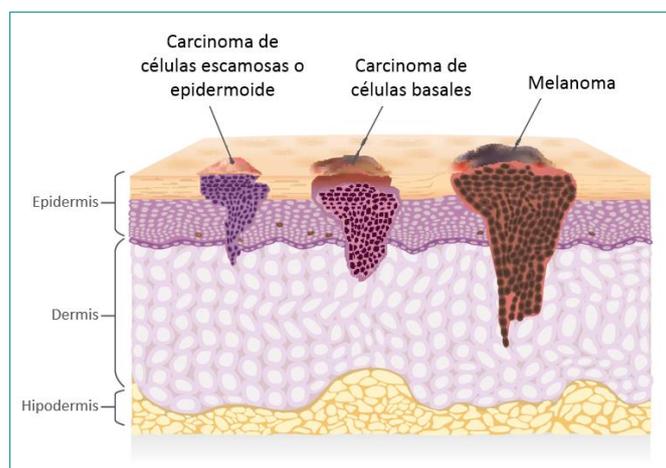
El cáncer de piel o cutáneo se refiere a las lesiones malignas que afectan a la piel y sus órganos anejos. *A priori*, cualquier estructura de la piel puede ser objeto de un proceso tumoral, aunque, en realidad, la mayoría de los tumores y, en particular, de los tumores neoplásicos (tumores cancerosos o precancerosos), tienden a localizarse en el estrato más externo: la epidermis.

En términos generales y considerando las diferencias epidemiológicas y de pronóstico, podemos dividirlo en 2 grandes grupos: el **melanoma** y el **cáncer cutáneo no melanoma** (CCNM). En este último grupo se enmarcan las lesiones premalignas (**queratosis actínicas**, QA) y malignas más frecuentes en dermatología (el **carcinoma basocelular** –CBC– y el **carcinoma de células escamosas o epidermoide** –CE) que derivan de los queratinocitos epidérmicos. También se incluyen como CCNM otros tipos de tumores como el **carcinoma de células de Merkel**, asociado con la radiación ultravioleta pero con una incidencia mucho menor que los anteriores.

Una clasificación más detallada de los tipos y subtipos de tumores cutáneos ha sido postulada en base a la estirpe celular de la piel que se maligniza (García Díez, 2011):

- Procedencia epitelial (fundamentalmente queratinocitos): cánceres no melanoma.
  - o Estados previos a la malignificación (*precancerosis*) y cánceres muy localizados (*in situ*): queratosis actínica, enfermedad de Bowen, etc.
  - o Cánceres invasivos: carcinoma epidermoide (de células escamosas) y carcinoma basocelular (derivado de las células basales de la capa más profunda de la epidermis).
  - o Otros tumores de origen epitelial: tumor de Merkel, enfermedad de Paget extramamaria, etc.
- Derivados de melanocitos (células productoras de melanina o pigmento principal de la piel): melanoma.
- Otros tumores cutáneos (mayoritariamente localizados en la dermis y que representan <1% de los cánceres cutáneos):
  - o De estirpe fibrosa: dermatofibrosarcoma *protuberans*.
  - o De estirpe vascular: angiosarcoma de Kaposi.

Esta revisión centra el foco sobre los dos primeros grupos (**Figura 3**), y quedarían fuera de su objetivo una variedad de tumores que afectan a la piel de forma primaria o secundaria (sarcomas o linfomas cutáneos y tumores que afectan a órganos anejos, como folículos pilosos o glándulas sebáceas), que habitualmente se consideran de forma independiente por sus especificidades en la fisiopatología y tratamiento.



**Figura 3.** Tipos de cáncer cutáneos más importantes por su frecuencia y potencial gravedad.

Sea como fuere, es importante considerar que **la mayoría de los tumores de la piel son benignos** (es decir, no cancerosos) y solo en contados casos acaban malignizándose. Entre los más comunes se incluyen la mayoría de los tipos de lunares o *nevus* (derivados de melanocitos), las queratosis seborreicas, los hemangiomas<sup>1</sup>, los lipomas (tumores blandos formados por células adiposas exclusivamente) y las comunes verrugas provocadas por el virus del papiloma humano.

## EPIDEMIOLOGÍA

### CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA (CCNM)

Los cánceres derivados de queratinocitos son, de lejos, los tipos de cáncer de piel más comunes. En este grupo, la **queratosis actínica (QA)** –considerada como un precursor de cáncer o una lesión precancerosa– es la patología más frecuente. Las tasas de prevalencia de QA presentan un amplio rango de variabilidad a nivel mundial. Se estima que entre un 10% y un 25% de los adultos que viven en zonas de clima templado presentan al menos una lesión de QA, proporción que alcanza el 40-60% en los países próximos al ecuador y con fototipos claros. En España, la tasa de incidencia estandarizada para la población mundial era en 2012 de 13,38

<sup>1</sup> Crecimientos benignos de los vasos sanguíneos que dan a la piel una coloración vinácea, formando los llamados *fresones* o *manchas de Oporto*.

nuevos casos/100.000 personas-año, similar a países como Alemania o Eslovaquia, y por debajo de Suiza, Suecia o Gales (Lomas et al., 2012).

En general, el riesgo de QA aumenta con la edad, pasando de una prevalencia durante las tres primeras décadas de la vida de menos del 10% a más del 90% en los mayores de 80 años, estimándose que el 60% de las personas predispuestas >40 años tienen al menos una queratosis actínica<sup>2</sup>, incrementándose al 80% en >60 años. La prevalencia en hombres es doble que en las mujeres (1,5-2,5:1), con grandes variaciones entre países. En cualquier caso, las personas con piel clara tienen seis veces más probabilidades que las personas con tipos de piel más oscura para desarrollar queratosis actínica, y más de la mitad de ellas se ven afectadas por esta patología a lo largo de su vida (Welzel, 2019).

El **carcinoma basocelular** (CBC) es la forma más común de cáncer cutáneo en los seres humanos, y se estima que el riesgo global de padecerlo a lo largo de la vida está entre un 28 y un 33%. Junto al **carcinoma epidermoide** (CE) o de células escamosas invasivo ha experimentado un aumento persistente en las cifras de incidencia, que han adquirido proporciones epidémicas a pesar de los programas de educación sanitaria a nivel mundial. Algunos autores han estimado un incremento en su incidencia en torno a un 3-8% anual desde el año 1960. Sin embargo, debido a que estos tumores no suelen incluirse en registros oncológicos, es muy probable que las cifras respecto a la incidencia de los subtipos de CCNM –que suelen proceder de estudios realizados sobre poblaciones especialmente seleccionadas– estén subestimadas.

Se calcula que el CBC representa aproximadamente el 75-80% de todos los CCNM (unos 8 de cada 10 casos de cáncer de piel son carcinomas basocelulares), mientras que algo menos del 20% de los casos se deben a CE. Por otra parte, el progresivo cambio demográfico con tendencias al envejecimiento en los países del “primer mundo” conlleva a un aumento en las tasas de incidencia del CCNM debido a que el riesgo de desarrollarlo se incrementa con la edad.

En los Estados Unidos, por ejemplo, se diagnostican al año más de 1,2 millones de casos de CBC (que se traduce en tasas anuales entre 407 y 485 casos por 100.000 habitantes en los hombres y 212-253 en las mujeres) y una cifra muy inferior cercana a los 200.000 de casos de CE (con tasas entre 81 y 136 para los hombres y 26-29 para mujeres). En España, la tasa de incidencia bruta global anualizada ha sido estimada en 113,05 nuevos casos/100.000 habitantes para el CBC y de 38,16 nuevos casos /100.000 habitantes para el CE; no obstante, se han descrito notables diferencias de incidencia entre regiones, siendo, por ejemplo, superior el número de nuevos casos de CCNM en Madrid que en Granada (Tejera-Vaquerizo et al., 2016).

El CBC, debido a su capacidad de invasividad local, puede producir una morbilidad significativa, ya que la mayoría afecta a zonas visibles y funcionales (cara, cabeza y cuello). Sin embargo, a pesar de la menor incidencia, la mortalidad del CCNM es atribuible

---

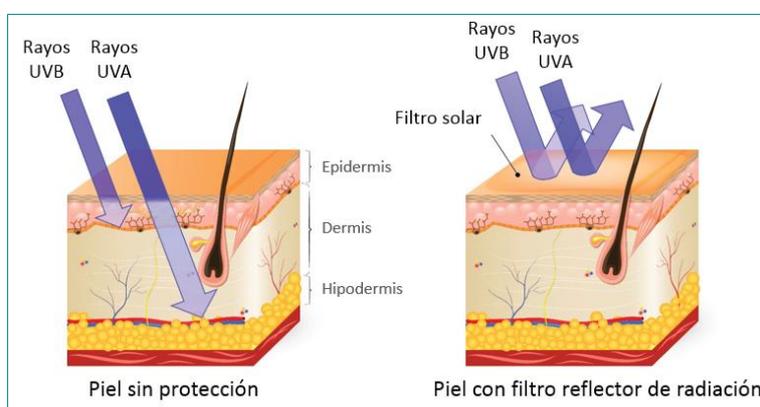
<sup>2</sup> En Europa, la tasa de prevalencia se mueve en el rango de 11-25% para personas >40 años, aunque las personas con ciertas patologías genéticas (especialmente, albinismo y xerodermia pigmentosa) pueden desarrollar queratosis actínica a una edad más temprana que en la población general. En EE.UU., allá por 2004, se describió una prevalencia de hasta 40 millones de personas afectados por queratosis actínica.

fundamentalmente al CE, el cual, aunque menos frecuente, comporta un riesgo mucho mayor de metástasis a distancia que el CBC.

## FACTORES DE RIESGO

En la predisposición o desencadenamiento de un CCNM se ha descrito la participación factores genéticos, fenotípicos y medioambientales. Entre todos ellos, como factor de riesgo principal para el desarrollo de un cáncer cutáneo destaca la **exposición solar** crónica en pacientes con fototipo claro o con una especial sensibilidad. La **radiación ultravioleta B** de la luz solar (UVB; 320-280 nm y 3,9-4,4 eV) produce un daño directo en el ADN y el ARN de las células cutáneas –principalmente en las más superficiales (queratinocitos y melanocitos)– a través de fotoproductos mutagénicos, con la formación de mutaciones<sup>3</sup> que, cuando son incapaces de repararse, inducen a un crecimiento celular descontrolado. Además, actúa como agente inmunosupresor, evitando el rechazo del tejido tumoral por parte del organismo. Las lámparas utilizadas en los dispositivos (“camas”) bronceadores son otra fuente importante de rayos UVB.

La radiación ultravioleta A (UVA; 400-320 nm y 3,1-3,9 eV) es menos mutagénica pero puede provocar un daño indirecto a largo plazo del ADN a través de un mecanismo de estrés foto-oxidativo que resulta en la formación de especies reactivas de oxígeno, y se asocia con la formación de arrugas o manchas cutáneas (**Figura 4**). Los rayos ultravioleta C (UVC; 280-200 nm y 4,4-6,2 eV), aunque son los más energéticos y, por tanto, los más peligrosos para la estructura de la piel y del ADN celular, son filtrados prácticamente en su totalidad por la atmósfera y no parecen estar relacionados con el cáncer de piel.



**Figura 4.** Capacidad de penetración de la radiación UV en las distintas capas de la piel.

El riesgo de padecer cáncer cutáneo es mucho mayor en las personas de **raza blanca** que en las personas de raza negra o, en general, con piel oscura, debido al efecto protector de la

<sup>3</sup> La radiación UVB puede causar la formación de dímeros de timidina en el ADN de los queratinocitos. Muchas de las alteraciones de las bases nucleicas del ADN son reparadas mediante mecanismos bioquímicos específicos, como el expresado por el gen *p53* (localizado en el *locus 17p132*), evitando con ello el daño en el ADN y la consiguiente alteración celular. Pero la exposición crónica a los rayos UVB puede causar una mutación del gen *p53* y, con ello, favorecer la perpetuación y la expansión clonal de los queratinocitos con el ADN dañado, causando la formación de la queratosis actínica, entre otros tumores cutáneos no melanoma.

melanina. Están particularmente expuestas las personas de piel clara que se queman al sol con rapidez o se llenan de pecas. Asimismo, las personas con **albinismo** (ausencia hereditaria de melanina en la piel) tienen un alto riesgo de quemaduras de sol y de padecer cáncer de piel.

Cualquier persona que haya tenido previamente un carcinoma epidermoide tiene una probabilidad mucho mayor de padecer otro de estos cánceres. Asimismo, las cicatrices de **quemaduras** graves, la piel que recubre el área donde se produjo una infección ósea grave y la piel dañada por ciertas enfermedades inflamatorias graves tienen más probabilidades de padecer cánceres de piel, aunque, por lo general, el incremento del riesgo es leve. También los tratamientos con psoralenos y luz ultravioleta (PUVA) –administrados a algunos pacientes con psoriasis– pueden aumentar el riesgo de padecer cáncer de células escamosas y, posiblemente, de otros tipos de cáncer cutáneo.

Como en otros tipos de cáncer (cáncer de cérvix), existe una probable relación causa-efecto del CCNM con la **infección del virus del papiloma humano** (VPH), concretamente por algunos serotipos. Este virus parece actuar de forma indirecta en la etiopatogenia del CCNM a través de un mecanismo facilitador de la carcinogénesis inducida por la radiación ultravioleta (Hasche et al., 2017).

Se ha descrito que el riesgo de cáncer de células basales y de carcinoma epidermoide o de células escamosas aumenta **a medida que las personas envejecen**, aunque probablemente esto es una consecuencia directa de la acumulación de la exposición solar sobre la piel en el transcurso del tiempo. Actualmente estos cánceres se están observando también en personas relativamente jóvenes, posiblemente como consecuencia de que se exponen al sol en mayor grado. En relación con el **sexo**, los hombres tienen, en comparación con las mujeres, el doble de probabilidades de padecer cáncer de células basales y alrededor del triple en el caso del carcinoma epidermoide, posiblemente también por un mayor nivel de exposición al sol.

Otros riesgos de padecer CCNM con más rápida evolución y mayor mortalidad incluyen la **inmunosupresión**, especialmente en pacientes con trasplante de órganos<sup>4</sup>, o los síndromes genéticos asociados a déficit en el mecanismo reparador del ADN, tales como las enfermedades raras xerodermia pigmentosa o el síndrome de nevo de células basales (síndrome de Gorlin).

Finalmente, parece que la exposición a grandes cantidades de **arsénico** (como el que contamina naturalmente los pozos de agua en algunas zonas), a **brea de hulla, parafina y ciertos tipos de aceite** tienen mayor riesgo de padecer cáncer de piel. Las personas sometidas a **radioterapia** también tienen mayor riesgo de cáncer cutáneo en la zona irradiada y el **tabaquismo** puede incrementar la probabilidad de padecer cáncer de células escamosas, especialmente en los labios, pero no así para el cáncer de células basales (Gordon, 2013).

---

<sup>4</sup> Los pacientes con trasplante de órganos presentan un riesgo aumentado en torno a 65-250 y 16 veces de desarrollar CE y CBC, respectivamente, respecto a la población no trasplantada; dicho riesgo parece estar relacionado fundamentalmente con los regímenes inmunosupresores. La tasa de cáncer cutáneo puede llegar al 70% a los 20 años tras el trasplante. En pacientes inmunodeprimidos por infección por VIH en fase SIDA se ha descrito un mayor riesgo de padecer CCNM, incluyendo cáncer de células escamosas y otros tipos menos comunes, como el sarcoma de Kaposi y el carcinoma de células de Merkel.

## MELANOMA

A pesar de ser el tipo de cáncer de piel más populamente conocido, no se trata del tumor cutáneo más común. De hecho, **solo representa el 4% de las lesiones cancerígenas cutáneas**, si bien **es responsable del 80% de las muertes por cáncer de piel**. Derivado de las células precursoras de los melanocitos, la mayoría de los casos (75-80%) se originan, no obstante, sobre piel aparentemente normal, es decir, no se encuentra un nevus melanocítico asociado.

La prevalencia de melanoma tiene una gran **variabilidad geográfica**, siendo uno de los 10 tumores malignos más frecuentes en el mundo occidental, pero es raro en la mayoría de los países de África, Asia y Sudamérica. Su incidencia sigue en aumento, habiéndose descrito un crecimiento global del 2.000% desde el año 1930, especialmente notable en las últimas décadas y en la población blanca; se estima que cada 10 o 20 años se duplica su número. En la actualidad, se diagnostican en el mundo unos 160.000 nuevos casos de melanoma cada año (81.000 en mujeres y 79.000 en hombres).

La mayor incidencia se registra en países con alta irradiación UV y una población predominante de piel clara, como Australia y Nueva Zelanda, con 60 casos por 100.000 habitantes al año. En general, la incidencia del melanoma en todo el mundo aumenta a medida que nos acercamos al Ecuador, pero no así en Europa, donde es más frecuente en países nórdicos. Esto es probablemente debido a un mayor poder adquisitivo y una exposición solar asociada al turismo recreacional en una población de fenotipos claros. Es probable que, en el futuro, con los crecientes movimientos migratorios, las cifras de incidencia presenten cambios significativos.

Según los últimos datos disponibles en EE.UU., relativos al periodo 2012-2016, la tasa de incidencia anualizada era de 22,2 nuevos casos de melanoma/100.000 habitantes (que ha aumentado desde la tasa de 7,9 casos/100.000 descrita en 1975) y la tasa de mortalidad anualizada de 2,5 defunciones/100.000 en 2016; se calcula que, en ese año, vivían casi 1.200.000 personas con melanoma. En base a ello, los expertos estiman que en 2019 habrá unos 96.000 casos y 7.200 muertes por melanoma en ese país, que supondrán, respectivamente, el 5,5% de los nuevos casos de cáncer y el 1,2% del total de muertes (NCI, 2019). En Europa, se habla de que unos 26.100 varones y 33.300 mujeres son diagnosticados anualmente de melanoma y aproximadamente 8.300 varones y 7.600 mujeres mueren por este motivo cada año.

España tiene una de las tasas de incidencia y mortalidad por melanoma más bajas de los países desarrollados: se ha estimado una tasa global de 9,7 nuevos casos/100.000 personas-año para el melanoma maligno, con máxima incidencia en Marbella (17,5) y mínima en Zaragoza (3,6). Sin embargo, es una de las patologías de mayor crecimiento en nuestro país, con aumentos porcentuales de >180% en la tasa de incidencia en hombres y >205% en las mujeres. Ese crecimiento de la incidencia afecta a todas las edades y es solo superado por los cánceres de hígado y de tiroides; a pesar del aumento del número de casos, la mortalidad permanece estable, probablemente en relación con la mejoría diagnóstica y precocidad quirúrgica.

En el registro nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología (periodo 1198-2011) se observó que en nuestro país el melanoma es más común en las mujeres (57,2%), con una edad media en el momento del diagnóstico de 55 años en las mujeres y 57 años en los hombres, siendo el subtipo histológico más frecuente el de extensión superficial (60%). Las últimas predicciones divulgadas sobre la situación epidemiológica en España, en base a datos de 2018, apuntan a que en 2019 se diagnosticarán unos 6.200 casos nuevos de melanoma, de los cuales aproximadamente 2.500 serán en hombres y 3.700 en mujeres. En 2018, algo más de 18.000 personas vivían con melanoma en España, lo que supone el 2,4% del total de la prevalencia (a los 5 años del diagnóstico) de cáncer. En el año 2017, se notificaron un total de 992 muertes por melanoma (566 varones y 426 mujeres) (SEOM, 2019).

---

### FACTORES DE RIESGO

Muchos de los factores de riesgo asociados con un incremento de padecer carcinoma basocelular o de células escamosas (previamente comentados), también lo están con el melanoma. En este sentido, la **exposición a la radiación UV** (natural o artificial) es el factor de riesgo más relevante para la mayoría de los melanomas. De hecho, el melanoma en la zona torácica (pecho o espalda) y las piernas se ha asociado a quemaduras de sol frecuentes, especialmente en la niñez, lo cual enfatiza la importancia de la expresión *“la piel tiene memoria”*.

Tradicionalmente, se considera que los **lunares** son tumores pigmentados benignos que empiezan a aparecer durante la infancia y la primera juventud. La mayoría nunca llegará a causar ningún problema, más allá de los eventuales aspectos estéticos, pero se cree que las personas que tienen muchos lunares son más propensas a padecer melanoma. Los denominados **nevus displásicos** o atípicos tienen cierto parecido con los lunares, pero también presentan algunas características propias del melanoma: pueden ser más grandes que los lunares comunes y presentar forma o colores anormales.

Una pequeña fracción de nevus displásicos puede acabar convirtiéndose en melanomas, aunque la mayoría de ellos se origina sin que exista un nevo displásico preexistente en el lugar. En la patología denominada **síndrome del nevo displásico**, caracterizada por el desarrollo de numerosos nevus, el riesgo de melanoma a lo largo de la vida podría superar el 10%. En cambio, el riesgo de que se desarrolle un melanoma a lo largo de la vida oscila entre el 0% y el 10% en personas con **nevus melanocíticos congénitos** (lunares presentes en el nacimiento), dependiendo del tamaño del nevo: tanto mayor es el riesgo cuanto más extenso es el nevo.

La **raza** (fundamentalmente, en relación con el **fototipo cutáneo**) determina un riesgo de padecer melanoma >10 veces mayor en las personas de raza blanca que en las de raza negra. En particular, aquellas personas de raza blanca de pelo rubio o pelirrojo con ojos azules o verdes, o de piel muy blanca, que se queman o se llenan de pecas con facilidad, tienen un mayor riesgo.

Igualmente, el riesgo de padecer un melanoma es mayor si el individuo **presenta historia personal o familiar** (en familiares de primer grado) de melanoma. Alrededor del 5% de las personas con melanoma padecerán un segundo melanoma en algún momento de sus vidas y el 10% de todas las personas con melanoma tienen antecedentes familiares de esta enfermedad,

aunque no todo implica condicionamiento genético, ya que este incremento del riesgo también puede ser debido al hecho de compartir un estilo de vida. En cualquier caso, ciertas **mutaciones genéticas** (activadoras de la vía de señalización *RAS/RAF/MEK/ERK* o en la cinasa BRAF) tienen una relevancia especial y están presentes en altos porcentajes de los casos.

También la **edad** es un factor de riesgo, con matices: aunque el melanoma es más probable que se presente en personas de edad madura, también se detecta en personas jóvenes. De hecho, es uno de los cánceres más comunes en las personas que tienen menos de 30 años de edad (especialmente en mujeres). Los casos de melanoma con antecedentes familiares evidentes tienden a presentarse a una edad más temprana. Como ocurre con otros cánceres cutáneos, la **inmunosupresión** patológica o farmacológica y la existencia **xeroderma pigmentoso** implican un riesgo aumentado de melanoma, sobre todo a edades tempranas.

### CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL (CCM)

Es un tumor neuroendocrino que también se asocia a la exposición a radiación UV y cuya incidencia se ha cuadruplicado desde 1986 a 2006. Aunque es menos frecuente que el CCNM y el melanoma, el CCM es un tumor muy agresivo que combina la posibilidad de recurrencia del CCNM y la capacidad de diseminación metastásica del melanoma. Los pacientes que desarrollan CCM tienen una supervivencia global a 5 años de entre 30 y 64%.

Los factores de riesgo para desarrollar CCM son una larga historia de exposición solar, edad avanzada (mayores de 65 años), inmunosupresión (trasplante de órganos, enfermedades linfoproliferativas, infección por VIH) y el sexo, pues tiene mayor incidencia en mujeres. Aunque se desconoce una posible relación causal, se ha demostrado la presencia de poliomavirus en el tejido tumoral del CCM en el 43-100% de los casos (Pulitzer, 2017).

## ASPECTOS CLÍNICOS

### CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA (CCNM)

El **pronóstico** del CCNM depende del tipo de lesión de la que se trate en particular, debido al distinto comportamiento biológico de cada una, de factores inherentes al propio paciente, así como a sus comorbilidades, y a los factores medioambientales que puedan incidir en el desarrollo y la evolución de la lesión cutánea. Los pacientes consultan en general por motivos cosméticos, sintomáticos (dolor, escozor) o por el miedo a tener o desarrollar un cáncer de piel.

Los pacientes con diagnóstico de CCNM que además presenten cualquier tipo de inmunosupresión tienen una mayor tendencia a desarrollar un mayor número de lesiones y de mayor riesgo que aquellos pacientes con un sistema inmune eficiente. La presencia de infiltración perineural en el estudio histopatológico también conlleva un mayor riesgo de recurrencia y de metástasis (fundamentalmente en el CE). Otros factores significativos para el pronóstico de la enfermedad son el tamaño, la profundidad, la localización anatómica, el grado

de diferenciación de la lesión tumoral, el tipo histológico (por ejemplo, el CE acantolítico), la aparición de una lesión sobre un campo de radioterapia previa, etc.

### QUERATOSIS ACTÍNICA (QA)

Las QA, queratosis solares o queratosis seniles son neoplasias cutáneas constituidas por una proliferación de queratinocitos citológicamente anormales, en respuesta a la exposición prolongada a la radiación UV (exposición solar). Inicialmente consideradas como lesiones premalignas (displasias queratinocíticas intraepiteliales), actualmente hay una tendencia a definir las QA como neoplasias malignas ya que éstas son, en esencia, verdaderos carcinomas de células escamosas *in situ* o intraepiteliales –el más común en el ser humano– desde el punto de vista citológico y de su biología molecular, que pueden progresar hacia un estadio invasivo.

La presencia de QA en un individuo indica una exposición prolongada y/o sensibilidad a la radiación UV y constituye uno de los principales factores predictivos de riesgo de desarrollar un cáncer cutáneo de tipo un epiteloma basocelular (CBC), un carcinoma epidermoide (CE) invasivo o un melanoma. Aproximadamente, el 10% de los casos de QA –especialmente aquellas que se infiltran o se erosionan– evolucionan a CE invasivo con la capacidad de metastatizar, mientras que en el 20-30% de los casos sufre una regresión espontánea completa. Es significativo que tanto en la queratosis actínica como en el CE invasivo los cambios histológicos y citopatológicos a nivel de las células individuales sean idénticos, si bien en la queratosis actínica persiste la membrana basal.

Las QA se presentan como **lesiones queratósicas eritematosas** de tamaño habitualmente menor de 1 cm (aunque pueden ser de mayor tamaño y ser confluyentes): son manchas pequeñas y ásperas o escamosas, que pueden ser de color rosado o rojizo (**Figura 5**). En ocasiones, causan picor, punzadas o dolor, y la piel puede estar inflamada y enrojecida a su alrededor. Aparecen en regiones cutáneas que presentan signos de daño solar crónico (telangiectasias, alteraciones del pigmento, atrofia, arrugas, etc.), siendo más común en cara, orejas, dorso de las manos y brazos de las personas de edad mediana o mayores que tienen la piel blanca, aunque también pueden aparecer en otras áreas expuestas al sol. Es habitual que se desarrolle más de una mancha, que tiende a crecer lentamente, y aunque algunas desaparecen por sí solas, pueden reaparecer.



**Figura 5.** Manifestación típica de la queratosis actínica.

El **diagnóstico** es clínico y en ocasiones se requiere la realización de una biopsia cutánea para descartar la presencia de un CE invasivo. Se diferencia entre QA leves (apenas se ven y el tacto es similar al papel de lija), moderadas (fácilmente visibles y palpables) o graves (muy queratósicas). Clínicamente resulta imposible saber qué QA va a progresar hacia un CE invasivo (los datos del riesgo de progresión de una QA individual oscilan entre un 0 y un 0,53% por año), por lo que la recomendación general es que todas las manifestaciones de QA deben tratarse.

### ENFERMEDAD DE BOWEN (EB)

La EB es considerada como la forma más temprana del cáncer de piel de células escamosas o carcinoma epidermoide. Se presenta clínicamente como una placa eritematosa (manchas rojizas) y descamativa (en algunos casos, áspera) (**Figura 6**). Abarca áreas algo más grandes que las de la QA y de un rojo más intenso, afectando con mayor frecuencia zonas de exposición solar como cabeza, cuello y extremidades; también pueden localizarse en zonas intertriginosas, periungueales y afectar mucosas.



**Figura 6.** Placa descamativa característica de la EB.

Como la mayoría de los cánceres de piel (y QA), el principal factor de riesgo es la exposición excesiva a la luz solar, aunque la EB también puede acontecer en la piel de áreas anales y genitales, en este caso posiblemente relacionada con una infección por transmisión sexual de VPH. La localización en el glande se considera una variante de neoplasia intraepitelial peneana y comporta un mayor riesgo de transformación a CE invasivo (30 vs. 3-6%).

De forma similar a las QA, usualmente no causa ningún síntoma, pero podría ocasionar comezón e irritación. La EB puede confundirse con placas de eczema, psoriasis o lupus. Existen ciertos parámetros clínicos que deben hacer sospechar la progresión de una lesión incipiente (QA o EB) a CE invasivo, tales como rápido crecimiento, dolor, ulceración o induración. Es frecuente observar en un campo de QA la presencia de una lesión que se hace más prominente que el resto y que corresponde habitualmente a un CE invasivo.

### CARCINOMA DE CÉLULAS BÁSALES O BASOCELULAR (CBC)

El CBC –también denominado **epitelioma basocelular** o **basalioma**– surge, por lo general, en las zonas expuestas al sol, especialmente la cabeza y el cuello (es muy frecuente en la cara), y tiende a crecer lentamente. Aparece en forma de lesiones clínicas cuya forma de presentación depende del subtipo clínico e histológico: en forma de pápulas de aspecto perlado o nódulos (**CBC nodular**) (**Figura 7**), en forma de placa eritematosa que recuerda a un eczema (**CBC superficial**) o en forma de una lesión semejante a una cicatriz (**CBC esclerodermiforme**).



**Figura 7.** Ejemplo de CBC nodular en la cara.

Es muy infrecuente que se propague a otras partes del cuerpo (metástasis), aunque si no se trata, podría extenderse a los tejidos próximos y llegar a afectar los huesos, dificultando entonces su tratamiento curativo. Incluso después del tratamiento, el CBC puede reaparecer en el mismo u otro lugar de la piel; de hecho, hasta la mitad de las personas diagnosticadas con CBC padecerán un nuevo cáncer de piel dentro de los siguientes cinco años.

Este tipo de cáncer guarda una estrecha relación con el tejido conectivo del entorno, observándose en el mismo una mayor expresión del receptor para el *factor de crecimiento derivado de plaquetas* (PDGFR). También los fibroblastos pueden estar implicados en la liberación de citocinas que faciliten la supervivencia del epitelio tumoral. En el CBC se han descrito mutaciones en los genes supresores de tumores *p53* y *PTCH*, este último asociado al síndrome del carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin) que se hereda de forma autosómica dominante y se expresa con la aparición precoz de estos tumores, alteraciones en los huesos (quistes mandibulares) y pequeñas depresiones en palmas y plantas.

### CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS O CARCINOMA EPIDERMOIDE (CE)

También en las áreas del cuerpo expuestas al sol (frecuentemente en cara, orejas, labios o dorso de manos), el CE se manifiesta inicialmente como una lesión elevada firme, levemente eritematosa, de bordes mal definidos y superficie lisa o escamosa; la lesión aumenta de tamaño progresivamente en diámetro y puede, al cubrirse de un componente queratósico, dar lugar a un *cuerno cutáneo*. Otras veces aparece una úlcera de lecho friable y sucio, con la base indurada y los bordes sobreelevados, adoptando una morfología ulcerovegetante típica de este tumor, que es fácilmente sangrante (**Figura 8**).

A diferencia del CBC, el CE suele asentarse sobre **piel previamente alterada** –regiones con precancerosis o cáncer *in situ*, cicatrices o úlceras– y suele afectar a las mucosas, siendo la forma *de novo* muy infrecuente. Algunas veces comienza como una queratosis actínica y, más raramente, se forman en la piel del área genital. También tiene mayor capacidad metastatizante y mayor probabilidad de crecer hacia las capas más profundas de la piel. La presencia de adenopatías regionales puede ser indicativa de metástasis ganglionares.

Además de la exposición acumulativa a la radiación UV, la radiación ionizante, después de un tiempo prolongado, puede también motivar la aparición de CE. En otros casos, se han detectado partículas de ADN del virus del papiloma, singularmente en los CE de mucosa genital y en los del lecho ungueal. En el desarrollo de carcinomas de labios o cavidad oral interviene, además de determinadas enfermedades (liquen erosivo), el consumo de tabaco. La exposición a hidrocarburos o a otros agentes químicos, como el arsénico, puede también dar origen a este tumor y es sabido que el 60% de los casos de CE escrotal presenta un antecedente de exposición industrial a aceites minerales.

Algunos expertos consideran que los **queratoacantomas** son también un tipo de cáncer epidermoide y, de hecho, los tratan como tales. Son tumores en forma de cúpula (con un cráter central repleto de queratina) que se encuentran en la piel expuesta al sol. Se discute aún hoy si es benigno o maligno: muchos de ellos experimentan una regresión o incluso desaparecen por sí solos con el transcurso del tiempo sin necesidad de tratamiento, pero algunos pueden continuar creciendo de forma rápida e incluso pueden propagarse hacia otras partes del cuerpo.



**Figura 8.** Imagen característica de CE.

## OTROS TUMORES EPITELIALES

De muy baja prevalencia, el **carcinoma de Merkel (CCM)** es un tumor maligno y muy agresivo que posiblemente deriva de las células de Merkel (las células epidérmicas implicadas en la sensibilidad al tacto), si bien no se ha establecido con certeza su origen, habiéndose relacionado con su etiología un poliomavirus. Clínicamente, se caracteriza por lesiones que suelen iniciarse como un nódulo elevado de rápido crecimiento que asienta sobre una zona anatómica fotoexpuesta, habitualmente la cara, con frecuencia de un color violáceo.

El diagnóstico se confirma mediante el estudio histopatológico e inmunohistoquímico (positividad de citoqueratina 20 y negatividad del factor 1 de transcripción tiroidea para excluir que se trate de metástasis de cáncer pulmonar de células pequeñas). Entre los factores de mal pronóstico se hallan el grosor del tumor primario, el índice mitótico, la diseminación a ganglios linfáticos o metástasis, o la presencia de linfocitos intratumorales. Dentro del estudio de extensión (PET/TAC, resonancia magnética –RM–) debe realizarse la *técnica del ganglio centinela* para detectar metástasis ganglionares.

Por su parte, la **enfermedad de Paget extramamaria** es un carcinoma de origen intraepidérmico que afecta a las glándulas sudoríparas apocrinas, por lo que aparece más frecuentemente en las axilas, las ingles y la región perianal. Clínicamente, aparece como una placa eritematoescamosa, de márgenes precisos, no infiltrada y de crecimiento lento. El pronóstico favorable si se trata adecuada y precozmente.

## MELANOMA

El **pronóstico** del melanoma en términos generales depende del **estadio de la lesión**<sup>5</sup> al momento del diagnóstico. Para los estadios I y II (enfermedad localizada) la supervivencia a 5-10 años puede ser superior al 90%; la mayoría de las recurrencias ocurren en los primeros 5 años tras el tratamiento, aunque existe la posibilidad de recurrencias tardías (> 10 años) en un 1-5% de los casos. En el estadio III (afectación ganglionar) la supervivencia a 5 años se reduce a un 38-78% dependiendo de factores como el número de ganglios afectados, la carga tumoral, el nivel de Breslow, el número de mitosis, etc. Cuando se desarrolla enfermedad metastásica (estadio IV), el pronóstico es pobre y la supervivencia no suele ir más allá de 6-8 meses.

Así, según datos del Instituto Nacional del Cáncer estadounidense, el porcentaje global de pacientes vivos a los 5 años del diagnóstico se sitúa en el 92,2% (periodo 2009-2015). No obstante, atendiendo al estadio de la enfermedad, esa cifra oscila desde un 98,7% si el diagnóstico se realizó en fase localizada (estadios 0, I y II), un 64,7% en enfermedad regional (estadio III) y un 24,8% en enfermedad avanzada distante (estadio IV). En cualquier caso, el

<sup>5</sup> El Comité Americano sobre el Cáncer (*American Joint Committee on Cancer*) define detalladamente 4 estadios, con varios subtipos cada uno, en la evolución del melanoma, en base a tres criterios fundamentales: el grosor y la ulceración del tumor, la afectación de nódulos linfáticos (y, en su caso, el número de nódulos afectados), y la presencia y localización de metástasis distales. Para una mayor información, se recomienda consultar:

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. (editors). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017, pp. 563–85.

melanoma es el tumor maligno cutáneo más importante en razón de su pronóstico, ya que es el **responsable de la mayoría de las muertes asociadas a cánceres cutáneos**, por su capacidad de provocar metástasis en órganos distales (cerebro, hígado, pulmones, etc.).

Se presenta predominantemente en adultos y más de 50% de los casos aparecen en un área de la piel (cualquiera) que es aparentemente normal. En la **patogénesis** del melanoma intervienen factores genéticos y adquiridos, entre los que destaca por su importancia, de nuevo, la exposición a la luz ultravioleta, singularmente si es esporádica e intensa (aunque no todos los melanomas están relacionados con el sol). Aparecen más frecuentemente en fototipos I y II (se ponen morenos con dificultad pero se queman fácilmente y se suele acompañar de ojos y pelo claros). La existencia de antecedentes personales o familiares de melanoma o de quemaduras solares en la niñez, un número elevado de nevos, y la presencia de nevos congénitos grandes son considerados factores de riesgo.

La **localización** del melanoma, que deriva de los melanocitos (células que producen el pigmento en la piel) y fundamentalmente de aquellos localizados en la unión dermoepidérmica, es muy frecuentemente la piel (>95%), pero puede aparecer en otras localizaciones como mucosas (oral, nasal, conjuntiva, anogenital), tracto uveal, nódulos linfáticos o leptomeninges. La mayoría de los casos de melanoma se originan *de novo* y otras veces aparece sobre nevos melanocíticos preexistentes. El melanoma en mujeres se presenta con mayor frecuencia en las extremidades, y en hombres, en el tronco, la cabeza o el cuello, pero puede surgir en cualquier sitio de la superficie cutánea.

Cabe destacar que los melanomas producidos en tórax y piernas, áreas habitualmente no expuestas a la luz solar (y a la radiación UV), parecen ser histopatológicamente diferentes a aquellos que se originan en el rostro y el cuello, donde la exposición al sol es más común. Además, estos melanomas son diferentes a los que se originan en las palmas de las manos, las plantas de los pies, debajo de las uñas o en las superficies internas, como lo son la boca y la vagina, donde no hay realmente ninguna exposición solar.

La **manifestación clínica** general del melanoma es una lesión hiperpigmentada (nevus) que presenta cambios en su morfología (tamaño, color, forma) o en la aparición de síntomas (dolor, picor); de hecho, habitualmente los pacientes consultan por un cambio en el tamaño – que crece– o en el color –que suele variar o tornarse más oscuro– de un lunar preexistente. Puede, además, aparecer picazón o el surgimiento de formaciones satélite, siendo la ulceración o hemorragia solo signos tardíos.

La lesión típica es una “mancha”, generalmente asimétrica, mayor de 6 mm de diámetro, cuya coloración varía desde el marrón claro hasta el negro intenso, y generalmente irregular, con bordes dentados (**Figura 9**). Estas 4 características clínicas constituyen la denominada regla **ABCD del melanoma** (A: asimetría; B: bordes irregulares; C: color intenso; y D: diámetro mayor de 6 mm). Sin embargo, estos criterios también pueden observarse en lesiones melanocíticas benignas, así como hay melanomas que no las cumplen, por lo que no constituyen criterios diagnósticos absolutos.



Figura 9. Ejemplo de melanoma.

Las características clínicas del tumor varían según el subtipo:

1. **Melanoma lentigo maligno.** Se origina en la piel fotoexpuesta de la cara de personas de edad avanzada, con fototipo bajo y daño solar crónico. Consiste en una mancha con zonas más claras y bordes irregulares. La lesión tiene un crecimiento superficial lento y años de progresiva evolución, al cabo de los cuales aparece una elevación dentro de la mancha indicando que la lesión ya ha invadido la dermis.
2. **Melanoma de extensión superficial.** Es el más frecuente. Las localizaciones preferentes son zonas de fotoexposición intermitente (espalda en hombres y piernas en mujeres). Es una placa de coloración oscura, con las características ya señaladas, a veces negruzca, generalmente intensa, sobre la que ulteriormente aparece una lesión elevada.
3. **Melanoma lentiginoso acral.** Es más frecuente en las personas de raza negra, apareciendo en palmas, plantas, región subungueal y en mucosas. Es una mácula amplia, de coloración desigual y bordes irregulares, en cuya superficie se pueden encontrar lesiones papulosas o tuberosas.
4. **Melanoma nodular.** Aparece como una lesión papulosa o papulotuberosa, habitualmente en la espalda, de tamaño variable y de superficie habitualmente negruzca, aunque puede ser incolora (*melanoma amelanótico*), que puede estar erosionada o ulcerada. Es la forma clínica de más rápido crecimiento y de peor pronóstico.

El **diagnóstico** del melanoma se sospecha clínicamente basándose en las características macroscópicas de la lesión cutánea y en el estudio de sus características dermatoscópicas<sup>6</sup>. No obstante, la confirmación del diagnóstico se realiza mediante el **estudio histopatológico e inmunohistoquímico** de la lesión, en el cual se especifica, además del subtipo histológico, la profundidad en la piel (medida en milímetros, es el llamado *nivel de Breslow*) y la presencia o ausencia de otras características que pueden influir en el pronóstico (ulceración, mitosis, regresión, infiltración linfocitaria, invasión linfática o neurotropismo).

<sup>6</sup> El dermatoscopio (microscopio de epiluminiscencia) es un instrumento de luz polarizada que permite al dermatólogo analizar las estructuras que se encuentran por debajo de la capa córnea mediante la eliminación de la reflexión de la luz cuando incide sobre la superficie cutánea.

Dependiendo del índice de Breslow y del resto de las características del tumor se realizan pruebas de imagen (tomografía por emisión de positrones y tomografía axial computarizada – PET/TAC) y la *técnica del ganglio centinela* (GC) para determinar la estadificación y el pronóstico del melanoma. Ésta última consiste en detectar mediante gamma-cámara el primer ganglio de drenaje linfático inyectando en la misma localización del melanoma un trazador radioactivo (tecnecio 99): si este primer ganglio de drenaje resulta afectado por células de melanoma, se procederá a realizar linfadenectomía del territorio.

Cuando la lesión se localiza en sitios poco reconocibles (región plantar, subungueal, cuero cabelludo, mucosas) o cuando carece de pigmentación (melanoma amelanótico), el diagnóstico puede retrasarse y empeorar el pronóstico (Rastrelli et al., 2014).

## TRATAMIENTO

El **objetivo general** del tratamiento del cáncer cutáneo es la **curación** de la patología. Ello se consigue en la mayor parte de los carcinomas basocelulares, en muchos de los epidermoides y en los casos de melanoma en que se actúa eliminando todas las células cancerosas. En todos los casos, pero singularmente en CCNM, además de eliminar el tumor, se pretende **preservar la función cutánea, respetar la mayor parte del tejido sano y conseguir buenos resultados cosméticos**.

Idealmente, el tratamiento debería ser **precoz** –en las etapas más incipientes posibles para mejorar el pronóstico (minimizando el riesgo de metástasis, especialmente en el CE)– y **definitivo**, individualizado de acuerdo con el tipo de tumor, el tipo de paciente y la experiencia clínica.

## CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA (CCNM)

La **primera línea** de tratamiento, en cualquier cáncer cutáneo en general y en el CCNM en particular, es la **cirugía** con la obtención de **márgenes libres de tumor**.

Para ello se dispone de técnicas de **cirugía convencional** (extirpación simple por sutura directa o técnicas de injertos) y de cirugía con control de márgenes (como la **cirugía micrográfica de Mohs**<sup>7</sup>). Esta última técnica es el método de referencia en el tratamiento del cáncer cutáneo no metastásico en la actualidad, pues consigue las mejores tasas de curación y resultados en términos de recurrencia tumoral, especialmente en aquellos pacientes en los que, debido a la localización del tumor (habitualmente en la cara), se precisa preservar la mayor cantidad de tejido sano alrededor de la lesión. Se basa en la combinación de una evaluación microscópica de los márgenes del tumor con cartografía detallada de la orientación del tumor.

<sup>7</sup> En esencia, consiste en, una vez extirpada la lesión tumoral visible, extraer un casquete periférico a la lesión que, adecuadamente marcado, se estudia al microscopio, permitiendo valorar la existencia o no de tumor en el borde sano y situar en qué lugar preciso persiste el tumor para, en una segunda fase, extirpar de forma precisa solo la zona afectada, repitiendo el procedimiento sucesivamente hasta asegurarse de que el tumor haya sido completamente extirpado.

Alternativamente, se puede utilizar **radioterapia** en los tipos potencialmente invasivos del CCNM (CBC y CE) con fines curativos. Su empleo ha disminuido con el tiempo, debido al mejor conocimiento de sus complicaciones a largo plazo y por la mejoría que han experimentado las técnicas quirúrgicas y la farmacoterapia. En todo caso, muchos cánceres cutáneos son sensibles al tratamiento con radioterapia y constituye una opción a tener en cuenta en su tratamiento, siendo efectiva y segura en muchos CBC y CE. La radioterapia también se usa para el tratamiento de los cánceres que recurren tras cirugía y aquellos que han crecido demasiado o han invadido tan profundamente como para no poder ser extirpados quirúrgicamente.

Otras alternativas de **tratamientos ablativos** en el caso de lesiones superficiales de CBC o lesiones precancerosas como la QA comprenden la **crioterapia**, la **utilización de radiofrecuencia** y el **láser**. Estas opciones son empleadas en ocasiones como complemento a la cirugía.

Así, para eliminar las lesiones de QA de alto riesgo y lesiones aisladas se valora el empleo de la **crioterapia**, que consiste en la aplicación directa de frío extremo, generalmente mediante **nitrógeno líquido** a  $-195,8^{\circ}\text{C}$ , en spray o con un aplicador con punta de algodón. Tras la aplicación, se forma una costra que acaba cayendo al cabo de algunos días. Es la técnica más utilizada cuando hay pocas lesiones y éstas están bien delimitadas, pues no requiere de cortes ni anestesia y da lugar a tasas de curación de hasta un 99%. No obstante, dicha tasa depende del tiempo de exposición: una exposición de 1-5 segundos se asocia a tasas de curación por debajo del 40%, en tanto que si la exposición se prolonga durante 20 segundos, dicha tasa supera ampliamente el 80%. La incidencia de hipopigmentación cutánea hasta en el 30% de los casos puede provocar el rechazo en algunos pacientes.

El **láser** es una buena alternativa especialmente en lesiones aisladas o múltiples de queratosis que no responden a terapéutica farmacológica o que están localizadas en la cara. Es a menudo recomendado para tratar específicamente la QA de los labios (*queilitis actínica*), por la precisión de su efecto. Por su parte, la **electrodesecación** o **electrocoagulación** se utiliza, además del curetaje<sup>8</sup>, cuando las lesiones residuales marginales requieren ser destruidas y para realizar hemostasia. Son técnicas con una tasa de curación por encima del 90% de las lesiones.

Por último, se dispone de distintos tratamientos farmacológicos, tanto de administración tópica como sistémica, que adecuadamente utilizados pueden contribuir al control del tumor cuando éste se encuentra ya en una fase avanzada o abiertamente invasiva. En principio, los tumores *in situ* pueden ser tratados con cirugía o con los diversos tratamientos locales. La terapia farmacológica sistémica, como norma general, se reserva para aquellos pacientes en los cuales no está indicada la cirugía (debido a la edad, comorbilidades, etc.), en lesiones muy incipientes o en aquellas que no conllevan un riesgo de diseminación metastásica en caso de que el tratamiento no fuese resolutivo, no sólo desde el punto de vista clínico sino también histopatológico.

---

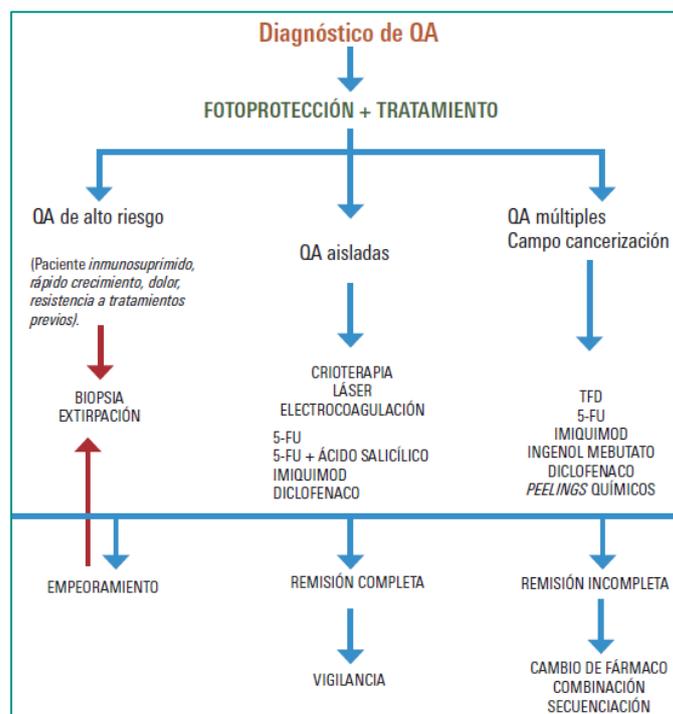
<sup>8</sup> El **curetaje** es un procedimiento que consiste en el raspado de las superficies donde se aplica (piel, mucosa, raíces dentales, etc.), realizado con un instrumento llamado *cureta*. Está indicado para aquellas lesiones que presuntamente puedan ser carcinoma epidermoide invasivo en una fase inicial, queratosis actínicas hipertróficas o hiperqueratósicas y en el tratamiento de lesiones sin respuesta a otros tratamientos; requiere anestesia local.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Como se ha sugerido, se emplea principalmente en el CE en sus formas más incipientes y localizadas en la epidermis (*in situ*: como la **queratosis actínica** o la **enfermedad de Bowen**) y el **CBC** en sus formas **superficial** y **nodular**, evitándose en aquellos tipos histológicos de comportamiento biológico más agresivo como el esclerodermiforme o morfeiforme, o el tipo histológico infiltrativo. En estos últimos resulta más conveniente y adecuada la resección quirúrgica para evitar las recidivas por persistencia de células tumorales viables.

No existen hasta la fecha guías de tratamiento de las **lesiones precancerosas** con criterios absolutos, debido en parte a que los diversos estudios publicados varían de forma considerable en cuanto a su diseño, criterios de selección, objetivos, seguimiento, etc. En el tratamiento de estas lesiones se diferencia entre uno enfocado a las lesiones clínicamente visibles y un tratamiento “de fondo” (denominado “campo de cancerización”) referido a zonas anatómicas de exposición solar crónica con mutaciones o lesiones subclínicas, sobre las que van apareciendo con el tiempo las lesiones clínicamente evidentes. Por tanto, se distinguen diversos escenarios clínicos que determinarán el tratamiento a seguir en cada caso en particular.

Cobra especial relevancia el tratamiento erradicador de las lesiones establecidas de **queratosis actínica**, a fin de minimizar el riesgo de progresión a CE invasivo, aunque la mejora de la estética es otro factor adicional. En cualquier caso, se deben tratar todas las lesiones ya que es muy difícil predecir cuál o cuáles de ellas van a progresar a cáncer invasivo o no. En la siguiente figura (**Figura 10**) se recoge un algoritmo de tratamiento propuesto para la QA según su presentación clínica (Vargas et al., 2017).



**Figura 10.** Algoritmo de tratamiento de la queratosis actínica.  
TFD: terapia fotodinámica; 5-FU: 5-fluorouracilo.

## ENFERMEDAD LOCALIZADA

Por lo que respecta a los **fármacos tópicos**, estos suelen utilizarse preferentemente en cuadros de QA típica delgada no hiperqueratósicas ni hipertróficas, sobre todo en lesiones – aisladas o múltiples– en el cuero cabelludo, orejas, nariz, mejillas, frente y el área perioral que no están bien definidas o que, incluso, confluyan. A día de hoy, los tratamientos tópicos disponibles en España son (**Figura 11**):

- El **imiquimod** es un modificador de la respuesta inmunitaria que actúa como agonista de los receptores *toll-like* 7 y 8, específicos de la membrana en las células inmunes sensibles, y media un incremento en la expresión de citocinas con efecto antitumoral (TNF- $\alpha$ , interferón- $\gamma$  e interleucina-12). Se indica en el tratamiento de la QA no hiperqueratósica en individuos inmunocompetentes; puede utilizarse para QA aisladas o múltiples y como tratamiento del campo de cancerización. Se ha asociado con tasas de curación completa (tras 8 semanas de tratamiento) del 35-45% de los pacientes, con un 60% de éstos que experimentan la eliminación de al menos el 75% de las lesiones. Está aprobado a concentraciones del 5% (Aldara® e Inmunocare®) y recientemente al 3,75% (Zyclara®). Este último se puede aplicar a zonas más extensas (200 cm<sup>2</sup> vs. 25 cm<sup>2</sup> para la crema al 5%) y con una incidencia menor de efectos secundarios locales y menor pérdida de la adherencia al tratamiento.

Imiquimod al 5% se aplica para la QA 3 veces/semana durante 16 semanas o 2 veces/semana durante 4 semanas, con descansos de 4 semanas entre ciclos de tratamiento para minimizar los efectos adversos. Al 3,75%, puede aplicarse 1 vez al día durante 2-3 semanas, con un periodo de descanso de otras 2-3 semanas. El aclaramiento que se consigue de las lesiones es superior para la crema al 5% (45% vs. 35%, respectivamente). También se utiliza como tratamiento del CBC superficial (en este caso, imiquimod al 5% 5 días/semana durante 6 semanas) con cifras de aclaramiento de entre 69 y 100%, aunque en estudios multicéntricos aleatorizados la eficacia resulta inferior al tratamiento quirúrgico. En los tratamientos con este fármaco, si las reacciones locales son graves, puede ser necesarios periodos de descanso (Hanna et al., 2016).

- El **mebutato de ingenol** (Picato®) es un compuesto intensamente irritante obtenido de la savia de la *Euphorbia peplus* (lechetezna, lechecina, lechera, lecheriega) y desarrollado en Australia. Su mecanismo de acción difiere del resto de los tratamientos por su dualidad: induce la necrosis celular a través de la disrupción de la membrana plasmática y el edema mitocondrial y un segundo mecanismo de citotoxicidad celular mediado por neutrófilos, linfocitos T CD4, macrófagos y anticuerpos en dermis y epidermis. Ambos mecanismos parecen ser dependientes de la concentración local del fármaco y, dado que la concentración mayor se produce a nivel epidérmico, en este estrato predomina el efecto necrótico sobre las células de la lesión de QA. A nivel dérmico, donde la concentración es notablemente inferior, predomina el efecto inflamatorio mediado por células del sistema inmunológico (Cuéllar, 2013).

Se encuentra disponible en 2 concentraciones (0,015% y 0,05%). Su principal ventaja, en términos de adherencia y tolerabilidad, es que permite un tratamiento de campo de corta duración (2-3 días), en comparación con otros fármacos (2-3 meses). La respuesta a corto plazo es en general similar a la del resto de los tratamientos (42,2% para ingenol mebutato

al 0,015% en cara y cuero cabelludo vs. 34,1% para QA en tronco y extremidades tratadas con la concentración mayor al 0,05%). Los resultados a los 12 meses demuestran un aclaramiento persistente de un 46,1% y algo menor (44%) en el caso del tronco y las extremidades; cifras que son bastante superiores cuando se comparan con las de la crioterapia (4% de aclaramiento a 12 meses).

Las reacciones adversas locales (eritema, descamación, vesiculación, despigmentación, edema y prurito) alcanzan su máxima expresión a la semana de iniciado el tratamiento y rara vez se prolongan más allá de 1 mes. En este sentido, la supresión prematura por eventos adversos del tratamiento con mebutato de ingenol no llega al 1% (0,4-0,9%) y no difiere de la correspondiente al placebo, mientras que con diclofenaco se sitúa en torno al 14% (vs. 4,0% con placebo) y con imiquimod en el 5,6% (vs. 2,1%) (Kostovic et al., 2017).

- El **diclofenaco** es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que reduce la producción de prostaglandinas a través de la inhibición de la ciclooxigenasa-2, si bien su mecanismo de acción sobre la proliferación celular, la angiogénesis y la apoptosis celular es poco conocido. Está autorizado al 3% en gel de ácido hialurónico al 2,5% (Solarace®, EFG), actuando este último como agente facilitador de la penetración cutánea. La aplicación recomendada es de 2 veces al día durante al menos 60 días (y hasta 90 días, lo cual limita la adherencia), que se indica como alternativa de segunda línea para el tratamiento tanto del campo de cancerización como para lesiones de QA leves.

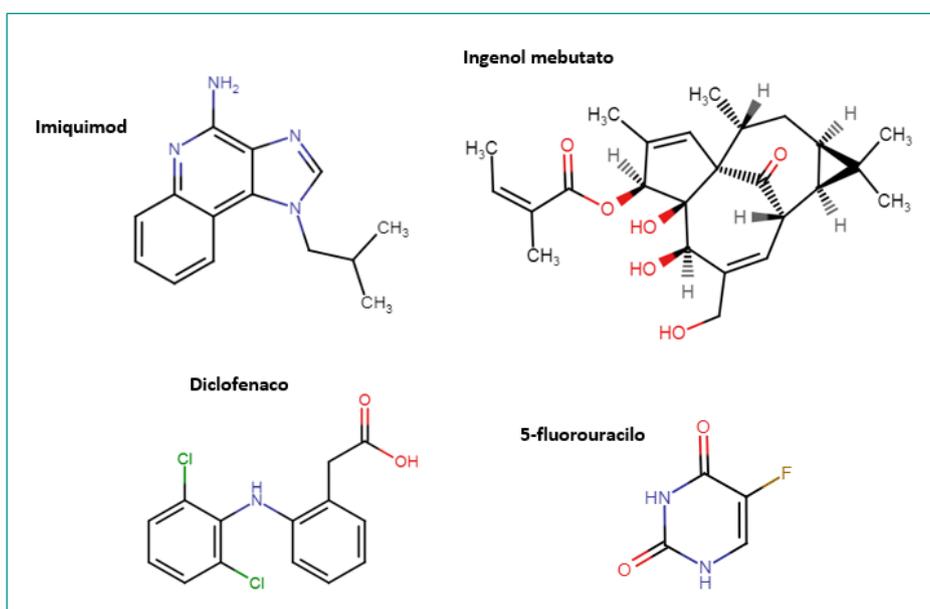
El diclofenaco se asocia con tasas de eliminación completa de QA del 50% de pacientes, pero tiene la ventaja de causar menos inflamación. La percepción por algunos autores es que la eficacia a largo plazo es menor que con otros tratamientos tópicos, aunque puede mejorar en ciertas áreas de aplicación como la cara. Su absorción sistémica es variable (1-12%) y está contraindicado en casos de hipersensibilidad a los AINE.

- Otro fármaco empleado a nivel tópico es el **5-fluorouracilo** (5-FU): un antimetabolito antineoplásico que actúa interfiriendo con la síntesis de ADN y ARN mediante la inhibición de la enzima timidilato sintetasa, de forma que bloquea la proliferación de células de crecimiento rápido (como las células displásicas) en mayor medida que la de las normales. Está indicado fundamentalmente en el tratamiento de la QA (lesiones aisladas o múltiples), pero también en el de epiteloma basocelular superficial (en localizaciones de difícil tratamiento); el hecho de que su efecto no dependa de un mecanismo inmunológico lo convierte en una opción adecuada para aquellos pacientes inmunodeprimidos. Es uno de los principales agentes terapéuticos en el tratamiento del campo de cancerización y con el cual suelen compararse la mayoría del resto de los tratamientos tópicos.

En España, el 5-FU no está disponible en forma tópica (sí que ha sido recientemente comercializado en coformulación con ácido salicílico: Actikerall®) y se formula a concentraciones que varían entre 0,5 y 5%. Esto supone un problema pues la eficacia varía significativamente dependiendo de la preparación de su fórmula magistral.

La aplicación tópica al 5% se asocia a una elevada eficacia, con resultados a largo plazo que demuestran una reducción efectiva en el número de las QA durante al menos 2 años: un 58% de los pacientes presentan una eliminación completa de las lesiones, mientras que un 75%

experimenta una eliminación de al menos el 75% de las lesiones. Suele aplicarse en capa fina 1 o 2 veces al día durante 4 semanas sobre una superficie aproximada que no sobrepase los 23 cm. Sin embargo, existen dificultades para el cumplimiento del tratamiento debido a los efectos adversos, tales como la respuesta inflamatoria local (eritema, vesiculación, erosiones, úlceras, necrosis y reepitelización), hasta el punto de que se asocia con tasas de fracaso del 60%. Los pacientes deben lavarse las manos después de la aplicación y la zona tratada a la mañana siguiente si la aplicación es nocturna, para minimizar los efectos adversos.



**Figura 11.** Estructura química de los fármacos indicados en el tratamiento tópico de queratosis actínica y otras formas leves de cáncer cutáneo no melanoma.

Por otro lado, la **terapia fotodinámica** convencional (TFD) con aplicación de **agentes fotosensibilizantes** como el gel de **ácido 5-delta-aminolevulínico** (Ameluz®) o la crema de **metilaminolevulinato** (Metvix®) durante 3 horas antes de la irradiación constituye un procedimiento aprobado en el tratamiento de la QA, la EB, el CBC y el campo de cancerización.

La aplicación tópica de ácido aminolevulínico (ALA), que ha sido el agente más utilizado en esta indicación durante años en concentración al 16%, o de metilaminolevulinato (MAL), de más reciente comercialización, produce un acúmulo intracelular de protoporfirina IX de forma selectiva en las células neoplásicas de la zona tratada. Los tumores epiteliales sintetizan mayor cantidad de protoporfirina que el resto de la población celular, con lo cual pueden destruirse sin producirse un daño equivalente en el tejido sano que rodea al tumor (proporción de inducción de porfirina de 10:1). La activación del fotosensibilizante por medio de luz visible (luz roja para MAL o azul para ALA) de una apropiada longitud de onda (400-700 nm) y en presencia de oxígeno, desencadena la producción de especies reactivas de oxígeno que inducen la apoptosis o necrosis tumoral: se forma singlete oxígeno que produce daños especialmente a nivel

mitocondrial. Así pues, la activación luminosa de las porfirinas acumuladas induce una reacción fotoquímica y, por tanto, fototoxicidad en las células diana expuestas a la luz.

En este rango de luz visible, la penetración de la luz ocurre exclusivamente hasta unos 3 mm de profundidad, por lo cual **el tratamiento se limita a tumores superficiales**. En el caso de las QA, la terapia fotodinámica está indicada para aquellas que sean finas, no hiperqueratósicas, y que ocupen una amplia extensión en la cara y el cuero cabelludo (campo de cancerización), cuando otros tratamientos no se consideren adecuados. Normalmente causa poco daño a la piel normal circundante, aunque frecuentemente puede ocasionar inflamación. Se asocia con tasas de eliminación completa en el >60% de los pacientes tras 8 semanas de tratamiento.

También está indicada en el tratamiento del epiteloma basocelular superficial, donde alcanza una efectividad equivalente a la crioterapia a los 5 años de seguimiento de los pacientes. Debe evitarse en general en epitelomas de más de 2 mm de grosor, en lesiones pigmentadas, muy hiperqueratósicas y en ciertas variedades histológicas (infiltrativo, esclerodermiforme). Además, la TFD también ha demostrado eficacia en el epiteloma basocelular nodular, previo curetaje de la lesión. Aunque el resultado cosmético de la TFD frente a la cirugía suele ser mejor, los resultados a 5 años demuestran una tasa significativamente mayor de recurrencias cuando se utiliza TFD en comparación con el tratamiento quirúrgico (Rhodes et al., 2007).

La TFD tiene un **excelente perfil de seguridad** con tasas altas de efectividad, siendo su principal inconveniente el eritema y el edema postratamiento. El dolor asociado durante la irradiación en ocasiones requiere la utilización de anestesia local, pudiendo ser motivo de rechazo, pérdida de adherencia al tratamiento o de tratamientos incompletos. Debido a la escasez de datos clínicos en cuanto a eficacia y seguridad de la TFD en el CE invasivo, el tratamiento tópico farmacológico no puede recomendarse en este tipo de lesiones malignas.

Por último, merece una reseña especial los resultados demostrados por la **terapia fotodinámica administrada con luz día** (TFDd) que, en estudios multicéntricos aleatorizados, ha demostrado una eficacia comparable a la de la TFD convencional (TFDc) para el tratamiento de las QA y del campo de cancerización, con menos reacciones adversas y mejor tolerabilidad. La TFDd utiliza la luz visible, la cual presenta una longitud de onda mayor (380-780 nm) que la luz UV (100-380 nm). De esta forma, los pacientes pueden protegerse de la radiación UV mediante filtros químicos (deben evitarse los filtros físicos que bloquean la luz visible) aplicados sobre la zona a tratar, cubriendo el resto de las áreas no tratadas. La exposición a la luz solar se realiza de forma inmediata o dentro de los primeros 30 min de la aplicación de la crema de metilaminolevulinato. Los pacientes deben permanecer a la intemperie durante 2 horas (no se requiere una exposición directa a la luz solar) (Ozog et al., 2016).

En cuanto al **análisis de la eficacia de los distintos fármacos** disponibles en el arsenal terapéutico frente a la QA y otros tumores epiteliales en fases tempranas o poco invasivos, no existen datos concluyentes que permitan una clara individualización del tratamiento para cada paciente en particular. La eficacia inicial parece ser similar para todos los tratamientos tópicos con diclofenaco, fluorouracilo, imiquimod e ingenol mebutato. Un metaanálisis de ensayos clínicos en que se ha valorado la respuesta completa a corto plazo estableció un *ranking* de

eficacia en pacientes con QA en el siguiente orden: fluorouracilo > imiquimod = ingenol mebutato > diclofenaco > placebo (Gupta et al., 2013). Otro metaanálisis comparó la terapia fotodinámica con los tratamientos tópicos, sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa en términos de eficacia.

Por tanto, a la hora de seleccionar un determinado tratamiento, el dermatólogo debe de tener en cuenta los problemas de adherencia terapéutica y las preferencias de los pacientes por tratamientos más cortos o con alternancia de periodos de descanso. Deben también considerarse la posibilidad de resistencia por parte de un paciente a un determinado medicamento, hecho que puede estar determinado por las características inmunológicas del paciente y las características bioquímicas o moleculares del propio tumor, y hará necesario un cambio de tratamiento.

Finalmente, para las *exfoliaciones* o **peeling químico** se utiliza **ácido tricloroacético** (al 35%), **alfa-hidroxiácidos** (como el ácido glicólico) o **ácido salicílico**, directamente sobre la piel. Las capas más superficiales se caen, y generalmente a los siete días son reemplazadas por una nueva epidermis. Esta técnica requiere anestesia local y puede causar una decoloración e irritación temporal. Está especialmente indicada cuando las lesiones cutáneas son múltiples.

La utilización de **retinoides orales** está poco extendida para el tratamiento de pacientes con CCNM y se reserva para aquellos pacientes con inmunodepresión, especialmente en aquellos con trasplante de órganos y que presentan un alto riesgo de desarrollar lesiones. Dentro de los factores de riesgo de este grupo de pacientes se incluye la duración y el grado de inmunosupresión, el grado de exposición a la radiación UV, el fototipo cutáneo, el sexo masculino y la edad. En estos pacientes es de suma importancia recomendar la fotoprotección solar y la visita regular al dermatólogo.

Debido a las diferentes opciones terapéuticas disponibles en la actualidad para el tratamiento del CCNM y a la variabilidad en la respuesta de cada paciente a los mismos, recientemente se está poniendo cada vez más interés en la **alternancia o combinación secuencial de los diversos fármacos**. Entre tales modalidades destacan combinaciones como: crioterapia seguida de imiquimod al 3,75%, 5-fluorouracilo al 0,5% con ácido salicílico al 10%, TFD seguida de imiquimod, diclofenaco al 3% seguido de TFD, 5-fluorouracilo con ácido glicólico al 70%, imiquimod alternando con 5-fluorouracilo, etc. En general, la combinación o alternancia de fármacos demuestra ser superior en muchos casos a la monoterapia (Siegel et al., 2017).

## ENFERMEDAD METASTÁSICA

La capacidad del CCNM de formar metástasis en general es baja y son casos relativamente poco frecuente; sin embargo, en el caso del carcinoma escamoso o epidermoide (CE), el riesgo es mayor: se estima que un 3,7% de los casos metastatiza a los 10 años. Es más frecuente en lesiones de alto riesgo, como aquellas pobremente diferenciadas, de gran tamaño o profundidad, recidivantes, con ciertas características histológicas o localizaciones. Los tumores recurrentes son considerados de alto riesgo para generar metástasis y generalmente son

tratadas mediante escisión, a menudo utilizando la cirugía micrográfica de Mohs. La radioterapia se usa para lesiones que no pueden ser completamente resecaadas.

Si bien no hay una gran evidencia clínica al respecto, las recomendaciones de mayor consenso para el tratamiento del **CE avanzado o metastásico** incluyen la **quimioterapia** convencional y, particularmente, regímenes basados en **cisplatino** como agente único o en combinación con 5-fluorouracilo (y, a veces, doetaxel en CE de cabeza y cuello), o regímenes a base de **interferón alfa** y derivados ácido retinoico, como la **isotretinoína** (NCI, 2018). También se han empleado agentes antineoplásicos como la doxorubicina, topotecán y etopósido.

**Cetuximab** (Erbix<sup>®</sup>) –un anticuerpo monoclonal perteneciente a la familia de receptores erB<sub>B</sub> y que inhibe la actividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)– también ha mostrado eficacia y ha sido autorizado para el tratamiento del CE de cabeza y cuello irresecaable o metastásico en combinación con radioterapia o quimioterapia basada en platino. Frente al empleo de quimioterapia sola, la combinación con cetuximab aumentó en los ensayos clínicos la mediana de supervivencia global de 14,9 a 24,4 meses ( $p=0,018$ ); en combinación con quimioterapia basada en platino también aumentaba esa mediana hasta 10,1 meses (vs. 7,4 meses con quimioterapia;  $p=0,036$ ). Las mejores respuestas se conseguían en aquellos pacientes con sobreexpresión tumoral de EGFR, así como con la ausencia de mutaciones en el gen *RAS*.

Más recientemente (2016), se ha comercializado en España el **nivolumab** (Opdivo<sup>®</sup>), un anticuerpo monoclonal producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante, que es capaz de unirse y antagonizar al receptor de muerte programada 1 (PD-1) situado en la superficie de linfocitos T. Con esa unión, nivolumab impide la inhibición de la respuesta antitumoral de linfocitos T por parte de las moléculas PD-L1 y PD-L2 expresadas en la superficie de la célula tumoral, de tal forma que ejerce un efecto potenciador de dicha respuesta. Como **pembrolizumab** (Keytruda<sup>®</sup>), otro anti-PD-1 (que se describirá más adelante), ha sido autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CE de cabeza y cuello recurrente o metastásico en 2<sup>a</sup> línea, tras progreso durante o después de un tratamiento basado en platino.

En el caso del **CBC metastásico** (aunque es excepcional), pueden emplearse el **vismodegib** (Erivedge<sup>®</sup>), un inhibidor selectivo de la vía Hedgehog (Hh) que impide –mediante la unión a la proteína transmembrana *Smoothed* (SMO)– la activación y la localización nuclear de los factores de transcripción de oncogenes asociados a glioma y de los genes diana Hedgehog, involucrados en la proliferación, supervivencia y diferenciación celular. Constituyó el primer fármaco disponible para el tratamiento del CBC metastásico y localmente avanzado no candidato a cirugía o radioterapia. Por vía oral, ha demostrado eficacia en ensayos en fase II: 48 y 33% de tasa de respuesta con una duración media de 9,5 y 7,6 meses en pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásica, respectivamente (Sekulic et al., 2015). Prácticamente todos los pacientes experimentan al menos un efecto adverso (espasmos musculares, alopecia, pérdida del gusto, pérdida de peso, pérdida de apetito, fatiga, náuseas o diarrea).

Otro inhibidor de la vía Hh, **sonidegib**, no disponible en España, ha demostrado tasas de respuesta similares o algo menores (25 y 32%, respectivamente) con efectos adversos semejantes, además de elevaciones en las enzimas creatina cinasa y lipasa. Una de las principales desventajas del tratamiento con los inhibidores de la vía Hh es el desarrollo de resistencia tumoral a partir de mutaciones en los diferentes genes de la vía Hh (ligando *Hh*, receptor *Patched* y receptor de señal *Smo*).

## MELANOMA

El abordaje terapéutico del melanoma maligno depende de su estadio al momento del diagnóstico. El tratamiento de elección de la **enfermedad localizada cutánea** es la **extirpación quirúrgica** completa dejando márgenes de piel libre de enfermedad alrededor del tumor que dependen de la profundidad (nivel de Breslow) del melanoma al momento del diagnóstico: melanoma *in situ*, 0,5-1 cm; para melanomas de 1-2 cm de grosor, 1-2 cm de margen; para melanomas >2 cm de grosor, 2 cm de margen. La mayoría de los pacientes con melanoma se diagnostican en estadios tempranos con la enfermedad localizada y la extirpación quirúrgica puede ser curativa, empleando por lo general la *técnica del ganglio centinela* (descrita anteriormente).

No obstante, algunos casos se presentan con enfermedad localmente avanzada, con afectación de los ganglios linfáticos regionales o con metástasis por melanoma en órganos distantes (estadios III-IV), bien de inicio o porque progresan tras el tratamiento inicial. En estos casos, es necesaria la administración de tratamientos farmacológicos sistémicos adyuvantes o de tratamiento de la enfermedad metastásica; la **radioterapia** también puede utilizarse como terapia complementaria.

Hay que tener en cuenta que el promedio de supervivencia del melanoma en estadio avanzado rondaba los 8 meses hasta hace poco tiempo y que ninguna terapia sistémica había demostrado de manera significativa aumentar la supervivencia. Así, la opción de la observación y el tratamiento conservador puede ser razonable, sobre todo en los pacientes asintomáticos, ancianos o con comorbilidades graves.

---

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento “clásico” del melanoma metastásico ha consistido en el empleo de **quimioterapia**, y más concretamente, de **dacarbazina** (EFG), considerado durante mucho tiempo como el fármaco de mayor eficacia como agente único. Las tasas de respuesta a dacarbazina están en torno al 20% (aproximadamente un 5% son remisiones completas), con una mediana de duración de las respuestas de 4-6 meses. Los principales efectos secundarios son náuseas y vómitos. Por su parte, la **temozolomida** (Temodal®, EFG) es semejante a la dacarbazina, pero es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y puede ser absorbida por vía oral; por ello, se ha utilizado preferentemente como tratamiento de las metástasis cerebrales del melanoma. Se pueden utilizar asimismo diversos tratamientos combinados de

quimioterapia, asociando dacarbazina junto con otros agentes citotóxicos, como cisplatino, vinblastina, carmustina o tamoxifeno.

Pero, a grandes rasgos, para el tratamiento del **melanoma maligno irresecable** (no operable) o **metastásico**, actualmente se recomiendan como primera línea de tratamiento las siguientes opciones:

- **Inmunoterapia**, que incluye fármacos anti-PD-1 en monoterapia –como pembrolizumab o nivolumab– o nivolumab/ipilimumab en combinación. La elección la monoterapia o la combinación debe considerar que, aunque el tratamiento combinado ha mostrado mayor supervivencia libre de progresión, se asocia a mayor toxicidad inmunomediada.

- En pacientes con melanoma metastásico BRAF mutado: **terapia dirigida** mediante inhibición BRAF/MEK combinada con dabrafenib/trametinib o vemurafenib/cobimetinib.

## INMUNOTERAPIA

Dentro de esta opción terapéutica en el tratamiento del melanoma maligno, se consideran varias opciones farmacológicas. En primer lugar, el **interferón alfa-2b** o peginterferón alfa-2b (Introna®) está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma que están libres de enfermedad tras la cirugía, pero con alto riesgo de recidiva sistémica. En el melanoma con afectación de ganglios linfáticos (estadio III), se puede administrar interferón alfa a altas dosis durante 1 año o peginterferón alfa-2b hasta 5 años, pues la terapia adyuvante con interferón ha mostrado un aumento de la supervivencia libre de progresión, si bien su impacto en la supervivencia global de estos pacientes permanece incierto. Adicionalmente, una menor evidencia respalda el empleo de interferón a altas dosis durante 1 año en casos de melanoma localizado con espesor >4 mm y con biopsia de *ganglio centinela* negativa (estadio II), en cuyo caso aumenta la supervivencia libre de progresión pero no ha demostrado aumento de la supervivencia global.

Como tratamiento de inducción se suele administrar una vez al día por vía intravenosa (perfusión de 20 minutos de duración) a dosis de 20 millones de UI/m<sup>2</sup> 5 días por semana durante 4 semanas. Como tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 millones de UI/m<sup>2</sup> vía subcutánea, 3 veces por semana (días alternos), durante 48 semanas. Aunque se desconoce la dosis óptima (mínima) para el beneficio clínico completo, los pacientes deben ser tratados a la dosis recomendada, considerando una reducción de dosis por toxicidad inaceptable.

Otro fármaco es la **interleucina-2 (IL-2)** o aldesleukina (Proleukin®), un modificador de la respuesta biológica que induce la proliferación y diferenciación de células B y T, monocitos, macrófagos y linfocitos citotóxicos. Se cree que su actividad antitumoral resulta de la activación de los linfocitos citotóxicos, aunque el mecanismo exacto no se conoce. A pesar de que en España no tiene autorizada la indicación, se emplea en casos concretos para el tratamiento del melanoma metastásico, incluso en niños, como tratamiento de segunda línea o subsiguientes. No obstante, las tasas de respuesta completa son bajas (6-7%), la respuesta es de corta duración

y tiene una significativa toxicidad, incluyendo eventos adversos como hipotensión, síndrome de fuga capilar, arritmia, dificultad respiratoria, insuficiencia renal y sepsis.

**Ipilimumab** (Yervoy®) es un anticuerpo monoclonal (de tipo IgG1k) anti-CTLA-4 completamente humano producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. El antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador clave de la actividad de los linfocitos T; al inhibir este punto de control inmunológico, ipilimumab bloquea las señales inhibitorias de las células T inducidas por la vía CTLA-4 (mediadas normalmente por la unión de CTLA-4 con las moléculas B7 de las células presentadoras de antígenos), de tal forma que aumenta el número de células T efectoras que se activan y movilizan para dirigir el ataque inmune contra las células tumorales. Habida cuenta de que se trata de uno de los cánceres con mayor actividad inmunogénica, el fármaco se ha relacionado con incrementos dosis-dependiente del recuento absoluto de linfocitos en pacientes con melanoma, así como con un aumento de los linfocitos T de memoria y T activados.

El medicamento está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico), bien en monoterapia o combinado con nivolumab, recomendándose un régimen de inducción de 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas, con un total de 4 dosis. Altas dosis de ipilimumab como tratamiento adyuvante en el melanoma de estadio III se asocian a mejoras en la supervivencia libre de progresión tanto en pacientes *naïve* como previamente tratados; en concreto, la mediana de supervivencia calculada en un meta-análisis de ensayos clínicos es de 18,8 meses, entre 4 y 7 meses más que el resto de las alternativas de quimio o inmunoterapia actualmente disponibles (Dequen et al., 2012). No obstante, no se ha esclarecido su beneficio en la supervivencia global; los datos del principal ensayo pivotal en su autorización (Hodi et al., 2010) apuntan a porcentajes de supervivencia con ipilimumab de solo el 41% a 12 meses, del 18% a 24 meses y del 9,5% a 36 meses.

Respecto a su seguridad clínica, ipilimumab se ha relacionado con frecuentes eventos adversos y discontinuación del tratamiento en el 52% de los pacientes y una tasa de mortalidad debida al fármaco del 1%. Cabe destacar que la toxicidad inmuno-mediada por ipilimumab puede ser grave y potencialmente mortal, entre cuyas reacciones adversas destacan reacciones adversas digestivas, hepáticas, neurológicas o dermatológicas. El manejo clínico de las mismas puede requerir tratamiento con administración de glucocorticoides sistémicos u otros inmunosupresores.

La **terapia combinada con nivolumab/ipilimumab** se ha asociado en un ensayo de fase III con un incremento significativo en la supervivencia libre de progresión, comparado con monoterapia bien con nivolumab o con ipilimumab, en melanoma metastásico o irreseccable, a expensas de un aumento significativo de la toxicidad. El impacto de la combinación sobre la supervivencia global se desconoce (Larkin et al., 2019).

Por su parte, **nivolumab** (Opdivo®) –fármaco anti-PD1– también está indicado en melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en monoterapia, además de en combinación con ipilimumab. El aumento de la supervivencia libre de progresión para esa combinación solo se ha demostrado en los pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor. En monoterapia, el

fármaco ha mostrado superioridad clínica frente a dacarbazina, con una supervivencia global al año de 73% (vs. 42%) y una reducción del riesgo de muerte de casi el 60%.

La dosis recomendada de nivolumab en monoterapia es de 3 mg/kg, administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas; en combinación con ipilimumab (3 mg/kg) la dosis recomendada es de 1 mg/kg de nivolumab por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. En cualquiera de los dos regímenes, el tratamiento con nivolumab se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que no se tolere el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentemente descritas para nivolumab son fatiga, prurito, náuseas y diarrea; un porcentaje de pacientes entre el 7% y el 9% se han visto abocados a interrumpir el tratamiento por toxicidad durante los ensayos clínicos.

De forma similar, **pembrolizumab** (Keytruda®) es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgGk con una alteración en la secuencia estabilizadora en la región Fc) frente al receptor de muerte celular programada- 1 (PD-1), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo la antitumoral, mediante el bloqueo de PD-1 una vez que está unido a PD-L1 y PD-L2, que se pueden expresar en las células presentadoras de antígenos y en células tumorales u otras células en el microambiente tumoral.

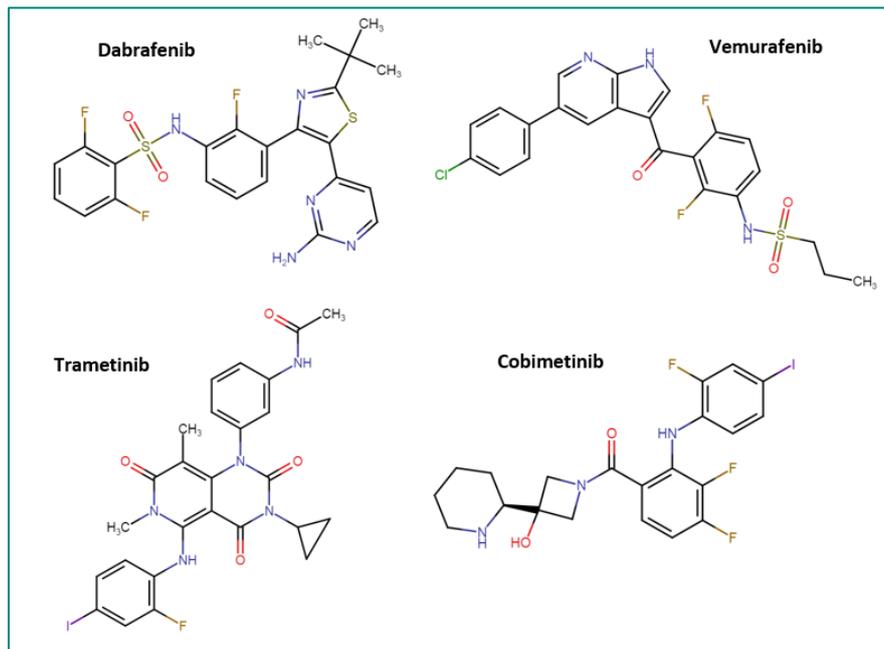
Cabe destacar que su autorización supuso un cambio de paradigma en la inmunoterapia oncológica al ser el primer fármaco disponible en España para el tratamiento de distintos tipos de tumores sólidos en base a la presencia y niveles de expresión de un biomarcador tumoral (PD-L1) con independencia del tejido en que se localice. En melanoma, pembrolizumab se indica en monoterapia para el tratamiento de casos avanzados irreseccables o metastásicos. La dosis recomendada es de 2 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Con una tasa de respuesta global del 26% de los pacientes (la mayoría respuestas parciales), pembrolizumab ha demostrado superioridad clínica sobre ipilimumab en un amplio ensayo pivotal de fase 3: consiguió aumentar la tasa estimada de supervivencia al año en un 10% (68% vs. 58%).

Generalmente, se acepta que los pacientes deben continuar el tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El perfil de seguridad es similar al de nivolumab y para nada desdeñable. Sin embargo, se han observado respuestas atípicas como aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor (*pseudoprogresión tumoral*). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión real de la enfermedad.

#### TERAPIA DIRIGIDA

La terapia dirigida es la opción preferible en pacientes en los que se necesite una respuesta tumoral rápida; suele implicar el empleo de fármacos inhibidores de proteínas cinasas potentes y altamente selectivos. Por lo general, la evidencia disponible respalda el uso

preferente de una **terapia combinada de inhibición BRAF/MEK**, mediante el empleo de **dabrafenib/trametinib** o **vemurafenib/cobimetinib** (Figura 12). Esta última combinación, por ejemplo, mejora la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta tumoral en pacientes con enfermedad en estadio III-IV no tratados previamente, si se compara con vemurafenib en monoterapia; el impacto sobre la supervivencia global aún se desconoce.



**Figura 12.** Estructura química de los fármacos inhibidores de las cinasas BRAF y MEK empleados en terapia combinada del melanoma irreseccable o metastásico.

Alternativamente, tanto **dabrafenib** (Tafinlar®) como **vemurafenib** (Zelboraf®) se pueden administrar **en monoterapia**. Ambos son inhibidores de la serina/treonina proteína cinasa B-raf codificada por este gen (*BRAF*), cuyo valor terapéutico se asocia con la presencia en determinados casos de melanoma (~50% de los tumores metastásicos) de mutaciones en ese gen que implican su sobreactividad. Los datos clínicos disponibles muestran una clara superioridad de vemurafenib y del dabrafenib frente a dacarbazina en pacientes previamente no tratados y que presenten la mutación positiva V600 de dicho gen, con medianas de supervivencia libre de progresión tumoral de 5,3 vs. 1,6 meses (vemurafenib) (Chapman et al., 2011) y de 5,1 vs. 2,7 (dabrafenib) (Hauschild et al., 2012).

En la indicación de melanoma no reseccable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva confirmada en el tumor por un test validado, la dosis recomendada de dabrafenib<sup>9</sup> – tanto en monoterapia como en combinación con trametinib– es de 150 mg/12 h (2 cápsulas de 75 mg 2 veces al día), equivalente a una dosis diaria total de 300 mg. Por su parte, la de

<sup>9</sup> No se ha establecido la eficacia y la seguridad de dabrafenib ni vemurafenib en pacientes con melanoma BRAF de tipo nativo (no mutado) o con mutaciones raras diferentes a V600E y V600K.

vemurafenib es de 960 mg/12 h (4 comprimidos de 240 mg 2 veces al día), equivalente a una dosis diaria total de 1.920 mg. Los tratamientos con estos fármacos deben continuarse hasta progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

**Trametinib** (Mekinist®) y **cobimetinib** (Cotellic®) son dos inhibidores de molécula pequeña, selectivos y reversibles, de las cinasas MEK (MEK 1 y MEK2), activos por vía oral. Ambos medicamentos están disponibles en España desde 2016, autorizados para el tratamiento –en las combinaciones anteriormente indicadas– de melanoma no reseccable o metastásico con una mutación BRAF V600 (V600E o V600K). Trametinib, además, puede emplearse en monoterapia, al haber demostrado un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión respecto al tratamiento con dacarbazina; sin embargo, en monoterapia no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF.

El valor clínico de estos fármacos radica en el hecho de que, en el melanoma, las mutaciones oncogénicas en BRAF conducen a la activación constitutiva de la vía de señalización RAS/RAF/MEK/ERK. Al inhibir la señal extracelular activada por mitógenos que regula la activación y la actividad cinasa de MEK1 y MEK2, provocan una inhibición de la fosforilación de la cinasa reguladora de la señal extracelular ERK1 y ERK 2. Así, se bloquean la proliferación de las células tumorales.

## BIOQUIMIOTERAPIA

Aunque las opciones de primera línea en el tratamiento del melanoma metastásico se centran en los dos apartados anteriores, en algunos casos se recurre a la llamada *bioquimioterapia*, que viene definida por la combinación de quimioterapia y agentes biológicos. Dentro de esta estrategia, se han considerado dos opciones de tratamiento combinado:

- Dacarbazina, cisplatino, vinblastina, IL-2 e interferón alfa-2b, con evidencia moderada en tratamiento adyuvante de melanoma de alto riesgo.
- Dacarbazina o temozolomida, cisplatino o carboplatino y vinblastina o nitrosourea, e IL-2 e interferón alfa-2b, también con evidencia moderada en melanoma metastásico.

Los estudios y meta-análisis realizados al respecto han demostrado que la bioquimioterapia pueden mejora las tasas de respuesta pero no presentan beneficio en la supervivencia global de los pacientes con melanoma metastásico.

## TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA O POSTERIORES

Tras progresión tumoral o tras la obtención del máximo beneficio con terapia dirigida en casos de BRAF mutado, se considerará la administración de agentes de segunda línea que no se han administrado en primera línea y que no sean de la misma clase.

- Anticuerpos anti-PD-1 en monoterapia (pembrolizumab o nivolumab).
- Nivolumab/ipilimumab en combinación.
- Ipilimumab: la reinducción con ipilimumab se puede considerar en pacientes seleccionados que no presenten toxicidad sistémica significativa durante el tratamiento

previo con ipilimumab y en los que la recaída o progresión tumoral se produce en un periodo de tiempo mayor de 3 meses de la respuesta o estabilización tumoral del tratamiento previo con ipilimumab.

- Terapia dirigida si se confirma la mutación de BRAF: terapia combinada (dabrafenib/trametinib) o monoterapia (vemurafenib o dabrafenib).
- Altas dosis de IL-2: no se debe administrar a pacientes con fallo orgánico, mal estado general o con metástasis cerebrales no tratadas o activas. Se debe considerar su administración en pacientes con metástasis cerebrales pequeñas y sin edema cerebral significativo.
- Bioquimioterapia: dacarbazina o temozolomida, y cisplatino o carboplatino ± vinblastina o nitrosourea, e IL-2 e interferón alfa-2b.
- Agentes citotóxicos: dacarbazina, temozolomida, paclitaxel, paclitaxel unido a albúmina, carboplatino/paclitaxel combinados. Éstos han demostrado tasas modestas de respuesta tumoral < 20% en primera y segunda línea de tratamiento de melanoma metastásico.
- Imatinib para tumores con mutación activa de C-KIT (dicha mutación se ha asociado más comúnmente a melanoma de mucosas o melanoma acral). Un estudio en fase II demostró tasas de respuesta tumoral global a imatinib del 20-30% y tasas de control de la enfermedad de 35-55%. Desafortunadamente, muchas de esas respuestas fueron de duración limitada (Hodi et al., 2013).

## NUEVAS TERAPIAS

Una de las opciones terapéuticas más recientes y prometedoras frente a melanoma viene representada por el **tratamiento intralesional oncolítico** con **talimogén laherparepvec** (Imlygic®) que, aunque sí está autorizado a nivel de la UE, no ha sido comercializado aún en España.

Este novedoso fármaco consiste en un virus herpes simplex tipo 1 modificado genéticamente y diseñado para replicarse dentro del tumor con el objetivo de causar la lisis tumoral y producir factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). La liberación de antígenos junto a la producción de GM-CSF inducida por el virus promueve una respuesta inmunitaria antitumoral, si bien el mecanismo de acción exacto del fármaco es desconocido. Su administración se realizará mediante una inyección intralesional en casos de melanoma cutáneo irresecable, así como para melanomas subcutáneos y lesiones nodales que recurren tras una cirugía inicial. No obstante, la mejoría de la supervivencia global, su efecto sobre metástasis viscerales o sobre la supervivencia global no ha sido completamente dilucidado.

La evidencia disponible al respecto de este tratamiento procede de un ensayo clínico pivotal de fase 3, multinacional y con diseño abierto, en que 436 pacientes con melanoma avanzado e inoperable (estadio III-IV) fueron aleatorizados (2:1) a recibir el fármaco experimental o la administración subcutánea de GM-CSF como comparador activo durante ≥6 meses o hasta ausencia de lesiones potencialmente inyectables. Con una mediana de exposición al fármaco de 23 semanas, la tasa de respuesta duradera (≥6 meses) fue del 16% frente al 2% con GM-CSF; la respuesta fue significativamente superior en pacientes con la enfermedad en

estadios más precoces (33% estadio III vs. 0% con GM-CSF) y en primera línea de tratamiento (24% vs. 0%). Con respecto a la seguridad del fármaco, las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia fueron: fatiga (50%), resfriado (49%), pirexia (43%), náuseas (36%), síntomas gripales (30%), y dolor en el punto de inyección (Andtbacka et al., 2015).

Por tratarse de un virus vivo atenuado, talimogén laherparepvec podría causar una infección herpética diseminada y potencialmente grave/mortal. Así, está contraindicado en pacientes inmunocomprometidos o embarazadas. Tanto profesionales sanitarios como contactos cercanos del paciente deben evitar el contacto directo con las lesiones inyectadas con el fármaco (NCI, 2019).

### CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL (CCM)

El tratamiento del CCM es multidisciplinar e incluye la **extirpación completa del tumor mediante cirugía** (preferiblemente mediante cirugía micrográfica de Mohs debido a su alta tasa de recurrencia), técnica del *ganglio centinela* y radioterapia adyuvante.

Respecto al tratamiento con **quimioterapia**, no existen datos suficientes en la literatura que determinen si el tratamiento de la enfermedad metastásica mejora en términos de enfermedad libre de recurrencia o de supervivencia global. Para la enfermedad metastásica se ha propuesto el empleo de cisplatino o carboplatino asociados o no a etopósido. También se ha empleado el topotecán y la ciclofosfamida asociada a doxorubicina.

Otros autores han evaluado la potencial aplicación de **pembrolizumab** en el tratamiento de CCM. En un estudio multicéntrico de fase II, se administró esta inmunoterapia anti-PD-1 a pacientes con CCM avanzado que no habían recibido tratamiento previo, obteniéndose una tasa de respuestas del 56%. La supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 67%, con lo cual este medicamento se vislumbra como un tratamiento prometedor para esta enfermedad (Nighiem et al., 2016). No obstante, dado la poca experiencia respecto a la enfermedad, la recomendación general suele dirigir a la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos de nuevos tratamientos.

Cabe destacar, por último, que en 2018 se ha comercializado en España el primer fármaco con indicación expresa de CCM metastásico. **Avelumab** (Bavencio®) es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 dirigido contra el ligando de muerte programada 1 (PD-L1), al cual se une bloqueando su interacción con los receptores de muerte programada 1 (PD-1) y B7-1. De esta forma, elimina los efectos supresores de PD-L1 sobre los linfocitos T CD8+ citotóxicos, con la consiguiente restauración de las respuestas antitumorales de los linfocitos T. El fármaco ha demostrado inducir la lisis directa mediada por linfocitos “natural killer” (NK) de las células tumorales mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

En un ensayo clínico de fase 2, abierto y de único grupo, avelumab demostró una respuesta objetiva en 28 de los 88 pacientes tratados (31,8%), como segunda línea de tratamiento o posterior. No obstante, con una mediana de seguimiento de al menos 3 meses,

ha demostrado una tasa de respuesta objetiva de hasta el 62,1% (18/29 pacientes) como primera línea en pacientes *naïve* con melanoma metastásico; se estimó que el 83% de los pacientes respondedores presentaba una duración de la respuesta de  $\geq 6$  meses. La dosis empleada en este estudio (10 mg/kg, por vía IV cada 2 semanas, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable) era relativamente bien tolerada: solo se notificaron reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en 5 pacientes, si bien ninguna era de grado 4 y no se asociaron con ningún caso de muerte (D'Angelo et al., 2018).

## PREVENCIÓN

En general, las medidas profilácticas tienen una especial relevancia en el cáncer de piel, mayor si cabe respecto a otros tipos de tumores. Dado que uno de los principales factores de riesgo asociados a la aparición del cáncer cutáneo es la exposición a la radiación UV de la luz solar (en particular la UVB), la limitación de este factor representa una de las principales estrategias a nivel de **prevención primaria** de esta patología. Éstas deberán enfocarse hacia una **exposición segura** a la radiación, tanto en su dosis acumulativa como en la **prevención de quemaduras solares**, especialmente en la infancia y la adolescencia (los niños menores de 6 meses de edad no deben exponerse a la radiación UV), pues la mayoría de los cánceres de piel probablemente son causados por exposiciones que han tenido lugar muchos años antes.

El grado de exposición a la luz UV que una persona recibe depende de la intensidad de los rayos, del tiempo de exposición cutánea y de si la piel ha estado protegida con ropa o filtros solares. Obviamente, las personas que viven en áreas donde están expuestas todo el año a la luz solar intensa tienen mayor riesgo. Pasar mucho tiempo a la intemperie por motivos de trabajo o recreación (bañistas, excursionistas o montañeros) sin protegerse con ropa, parasoles, gafas y filtros solares aumenta el riesgo.

Está claramente demostrado que la adopción de una **fotoprotección adecuada** protege frente al daño al ADN inducido por la radiación UV, las lesiones precancerosas (como la queratosis actínica) y el carcinoma de células escamosas. Aunque los datos disponibles respecto al carcinoma basocelular y al melanoma son algo menos concluyentes, se considera que utilizar fotoprotección y evitar una excesiva exposición solar y el abuso de lámparas de bronceado artificial son también factores cruciales para prevenirlos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que evitar las dosis eritematógenas (quemadura solar) no es condición suficiente para prevenir la carcinogénesis cutánea, ya que dosis menores de radiación UV son capaces de inducir mutaciones, inmunosupresión y el desarrollo de cáncer cutáneo. Además, es esencial destacar que **la exposición a la radiación UV de la luz solar es imperceptible**, debiéndose el efecto térmico a la radiación infrarroja del sol.

Entre las principales **medidas preventivas** se incluyen las siguientes:

- Deben evitarse las horas de máxima intensidad de la radiación solar (por ejemplo, de 10:00 a 16:00 h), planificando las tareas para disminuir la exposición solar en las horas centrales del día. También debe evitarse el consumo excesivo de rayos UV en cabinas de bronceado.

- Es bueno aprovechar las sombras, sobre todo cuando los rayos UV son más intensos, sin olvidar que las sombrillas o los toldos no protegen totalmente contra la radiación solar.
- Conviene utilizar sombreros de ala ancha o gorras (para proteger la cabeza, cara, orejas y cuello) y ropa (preferiblemente prendas largas y holgadas y de tejido tupido) para proteger la mayor superficie cutánea posible a la exposición directa, y el **empleo de productos con factor de protección solar**. Las cremas fotoprotectoras no deben utilizarse para aumentar el tiempo de exposición al sol, sino, preferiblemente, para aumentar la protección cuando la exposición es inevitable.

El *factor de protección solar* (SPF) se refiere al grado de protección contra la radiación UV-B, que representa la principal causa de la quemadura solar. De esta forma, cuando se aplica una crema con factor de 30, dicho número indica que por cada 30 minutos de exposición al sol se recibe el equivalente a 1 minuto de radiación UV-B directa. Una hora al sol con factor 30, equivale a estar 2 minutos sin ningún tipo de protección. Por otro lado, un factor de 15 es capaz de filtrar cerca del 93% de la radiación UV-B; a partir de ahí, las diferencias son cada vez menores (SPF 50 filtra el 98% y SPF 100 el 99%). Los protectores de amplio espectro son aquellos capaces de filtrar la radiación UV-A y B, y son los ideales para prevenir la carcinogénesis por radiación UV, con SPF >50.

- La protección solar debe hacerse extensiva a los ojos (y piel adyacente) con el empleo de gafas de sol homologadas según normativa de la CE; las gafas con lentes oscuras sin protección adecuada pueden inducir una dilatación del iris con una mayor penetración de radiación al interior del ojo y a la retina. Las gafas ideales deben bloquear del 99 al 100% de la radiación ultravioleta A y B. Especial cuidado debe tenerse con los niños <12 años, pues hasta esa edad el cristalino es particularmente transparente y favorece la absorción de radiaciones UV hasta la retina, pudiendo provocar en ésta graves daños o incluso cáncer.

Por otro lado, como se ha sugerido previamente, el **diagnóstico temprano** de las lesiones permite reducir las tasas de morbilidad, dado el relativamente favorable pronóstico que tienen los cánceres de piel en sus estadios tempranos, cuando suelen ser extirpables por cirugía. Así, en términos de **prevención secundaria**, resulta recomendable la **autoexploración** para detectar ya sea lesiones de reciente aparición o cambios en la morfología de lesiones preexistentes (especialmente en los lunares).

Sin embargo, aunque la mayoría de los melanomas los detecta el propio paciente, la eficacia de la sospecha por medio de la autoexploración se reduce especialmente en la población de hombres mayores de 70 años, por lo que no deja de ser prioritaria la revisión regular por parte del especialista (dermatólogo). Por tanto, en la línea de la detección precoz, las estrategias de prevención secundaria también deben incluir el **screening clínico** del cáncer de piel, que suele involucrar medidas de evaluación estándar con el “ojo desnudo”, mediante un microscopio de epiluminiscencia o por técnicas más avanzadas como la microscopía láser confocal (Seebode et al., 2016).

Diversas consideraciones de importancia sobre la prevención del cáncer de piel se abordan en el siguiente apartado, por la crucial labor que pueden ejercer los farmacéuticos a la hora de transmitir estos mensajes a los ciudadanos.

## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los ciudadanos y pacientes con cáncer cutáneo. Sin embargo, teniendo en cuenta las particularidades comentadas en la presente revisión, la figura del **farmacéutico comunitario** cobra una especial relevancia en la **prevención y detección precoz** de la patología. En este sentido, la información rigurosa y el asesoramiento práctico son piezas clave para combatir un tipo de cáncer en expansión epidemiológica.

España, en general, es un país particularmente soleado. Ello tiene sus vertientes indudablemente favorables (agricultura, turismo, estilo de vida, etc.), pero no hay que olvidar la contrapartida del riesgo que deriva de un uso imprudente del sol. Atendiendo al hecho de que cada día más dos millones de pacientes y usuarios acuden a las más de 22.000 farmacias españolas, y que en ellas se ofrecen al año más de 182 millones de consejos sanitarios, parece evidente el enorme potencial divulgador del farmacéutico como profesional sanitario, así como su incuestionable papel para canalizar hacia el médico a personas con problemas relevantes de salud, para un estudio clínico detallado. Por tanto, la oficina de farmacia constituye un centro sanitario accesible y ubicuo capaz de suministrar una información solvente y ofrecer un servicio de máximas garantías sanitarias con la debida confidencialidad.

Con la integración efectiva del farmacéutico comunitario en los equipos multidisciplinares de atención primaria, se pueden identificar varias **vías asistenciales** enfocadas al abordaje de ciudadanos en riesgo potencial de desarrollar cáncer de piel y de pacientes que puedan comenzar a desarrollarlo. Se debe tener presente que el cáncer de piel es una enfermedad prevenible en alto grado y, a diferencia de otros tipos de tumores, tiene altas tasas de éxito de curación con el tratamiento adecuado, especialmente si se detecta en los estadios iniciales.

### I. Educación sanitaria orientada a la prevención.

Por su cercanía al usuario de la oficina de farmacia, el farmacéutico comunitario se encuentra en una situación privilegiada para identificar personas o situaciones en que pueda haber una mayor exposición a la radiación UV de la luz solar. En línea con lo comentado en el apartado *Prevención*, ante el riesgo de falsas creencias o relajación ante las medidas preventivas, se enumeran a continuación una serie puntos que puede ser necesario recordar al paciente:

- Existe una exposición indirecta, un porcentaje de radiación solar que proviene de la reflexión del suelo (agua, arena, asfalto y, especialmente, en la nieve), por lo cual no basta la protección mediante sombreros o gorros.
- El estar dentro del agua no significa que uno esté protegido del sol, y la presencia de nubosidad en el cielo no es sinónimo de protección solar, ya que un porcentaje no despreciable de la radiación ultravioleta total atraviesa las nubes. En días nublados, también hay que protegerse.

- El hecho de broncearse la piel significa que los queratinocitos han detectado un efecto potencialmente nocivo sobre su integridad, del cual se protegen mediante la formación de melanina.
- Las cremas fotoprotectoras deben renovarse cada cierto tiempo dependiendo de diversos factores (ejercicio, sudoración, baño en el agua, características del producto, etc.).
- El efecto perjudicial de la radiación solar no es únicamente instantáneo (quemadura solar) sino acumulativo, determinando la formación de mutaciones en el material genético que se van sumando hasta comprometer la viabilidad celular.
- Se deben extremar las precauciones en las partes del cuerpo más sensibles al sol: cara, cuello, cabeza, hombros, escote, orejas, manos y empeines. La protección de los labios se puede hacer con lápices o barras fotoprotectoras y la del cabello con productos específicos.
- Cuanto más joven es el individuo, mejor es la capacidad de reparación del daño inducido por el sol en el ADN. Pero esta capacidad se va perdiendo con el tiempo, lo cual unido a la exposición solar acumulativa determinará la aparición progresiva de lesiones premalignas y malignas en el individuo. La protección solar debe ser muy efectiva en niños (especialmente en <6 meses) y adolescentes, ya que una historia de quemaduras solares en estas edades implica un mayor riesgo de desarrollar lesiones malignas en el futuro. Además, en esas etapas de crecimiento, la piel es más sensible que la de un adulto (tiene menos proporción de estrato córneo y más cantidad de agua) y puede quemarse al sol con más facilidad.
- Conviene estar informado del *índice de luz UV* que se da en un área geográfica determinada. Ésta es una medida de la intensidad de la radiación en una escala de 1 al 11, de tal manera que cuanto mayor es el índice, tanto más alto es el riesgo de quemadura solar, daño a la piel y, en última instancia, de cáncer de piel. En España, la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET), ofrece una información permanentemente actualizada de dicho índice en la red (<http://www.aemet.es/es/eltiempo/prediccion/radiacionuv>).
- Las lámparas de bronceado (incluyendo las *camas* para bronceado integral) no puede considerarse exentas de riesgo, puesto que para ejercer su efecto inductor de la producción de melanina por los melanocitos es necesario que llegue a estos una cierta dosis de radiación UV. Lo mismo ocurre con el empleo de bronceadores químicos, como la dihidroxiacetona, que es capaz de reaccionar con las proteínas de las células epiteliales dando lugar a subproductos que oscurecen temporalmente la superficie de la piel; este tipo de bronceado no es igual que el natural (por melanina) y no protege frente a la radiación UV.

El farmacéutico puede, además, aprovechar la oportunidad de transmitir lo fundamental de estos mensajes cuando el paciente le interpele con alguna pregunta al respecto. Entre las **preguntas más frecuentes**, se puede poner como ejemplo las siguientes:

- *¿Debo protegerme del sol sólo en verano?*

La radiación UV no se ve ni se siente y es independiente de la temperatura: puede incluso ser elevada cuando el día está nublado y en invierno. No obstante, cuanto más alto se encuentre el sol (próximo a la vertical respecto al sujeto), mayor será el nivel de radiación, y éste será mayor, pues, en los meses de verano y también en países próximos al ecuador.

- *Si voy de vacaciones a la montaña... ¿Debo protegerme igual?*

Debido a una menor densidad atmosférica y a una menor absorción de la radiación UV, ésta será mayor según aumente la altitud (10-12% por cada 1.000 metros). Por tanto, es conveniente extremar las medidas de protección solar en estos casos.

- *¿Es suficiente llevar un sombrero cuando voy a la playa?*

Aunque la sombra es capaz de reducir la radiación UV en más de un 50%, la radiación UV se refleja sobre la arena (y sobre la nieve, el agua o el asfalto) provocando una exposición indirecta que conviene también evitar o reducir mediante el uso de protectores solares.

- *Si me echo factor de protección 50, ¿puedo despreocuparme?*

Hay que subrayar que ningún protector solar ofrece protección total frente a los riesgos derivados de la radiación solar, por lo que no se debe permanecer mucho tiempo al sol a pesar de usar un producto con factor de protección solar (FPS) alto. Adicionalmente, es importante aclarar que la protección que proporcionan depende de su correcta aplicación.

Lo más conveniente es utilizar un protector solar con FPS “alta” (30) o “muy alta” (50) según el tipo de piel, y que proteja frente a la radiación UVB (causante de las quemaduras solares) y UVA (principal responsable del envejecimiento prematuro de la piel). El producto debe ser aplicado en cantidad generosa uniformemente sobre la piel seca, media hora antes de la exposición al sol; su aplicación debe repetirse cada 2 h y después de transpirar, bañarse o secarse. No se deben utilizar protectores solares que estén abiertos desde el año anterior.

- *Me han detectado un déficit de vitamina D y me han dicho que debo tomar el sol, pero he tenido un cáncer de piel. ¿Qué debo hacer?*

En Europa, se ha estimado un déficit de vitamina D en la población general en torno a un 13% (Cashman et al., 2016). Sin duda, la radiación solar es indispensable para la vida y desempeña efectos benéficos sobre la salud: además del aporte obtenido de la ingesta de alimentos (5-10%), una gran cantidad de vitamina D<sup>10</sup> proviene de la exposición solar. Para conseguir una correcta estimulación en la formación de vitamina D suele ser suficiente una mínima exposición (desde 5 minutos o menos en países próximos al ecuador) 2 a 3 veces por semana.

Por tanto, es poco probable un déficit debido a una baja exposición solar, especialmente en España; también es poco probable que la utilización de protectores solares en condiciones habituales de la vida real produzca un déficit de vitamina D. Sin embargo, hay personas que a pesar de una exposición solar regular presentan déficit de vitamina D. En estas personas, una sobreexposición no es capaz de corregir los niveles bajos de vitamina D y sí aumenta el riesgo de desarrollar cáncer cutáneo. En cualquier caso, es preferible suplir las deficiencias con suplementos que mediante la exposición a radiación UV.

Básicamente, hay tres tipos fundamentales de **filtros solares**:

- **Físicos:** son impermeables a la radiación solar y, por tanto, son de amplio espectro, reflejando no solo la radiación UV sino también la visible y la infrarroja. Por este motivo, también se les denomina *pantallas*. Los más utilizados, son el óxido de zinc y el dióxido de titanio, normalmente formando parte de una suspensión semisólida.

<sup>10</sup> La vitamina D actúa sobre el metabolismo del calcio y del fósforo, siendo indispensable para el desarrollo del sistema óseo, el sistema inmune y la formación de las células sanguíneas.

- **Químicos:** actúan absorbiendo la radiación solar ultravioleta, captando así su energía y transformándola en radiación de otra longitud de onda que sea inocua para la piel. Los más empleados son el ácido para-aminobenzoico (PABA), el ácido cinámico (o ésteres del mismo), sulfonatos, alcanfor, benzofenona y dibenzoilmetano. Los cuatro primeros absorben preferentemente los UVB, mientras que los dos últimos lo hacen con los UVA.
- **Órganominerales:** se trata de filtros químicos insolubles que actúan tanto por absorción como por reflexión, asociando las ventajas de los químicos (cosmeticidad) y de los físicos (capacidad de filtro). El más utilizado es el benzotriazol.

La utilización de filtros solares depende no solo de la duración e intensidad de la radiación solar sino también, y en gran medida, del tipo de piel que tiene cada persona. Como profesional sanitario –en muchos casos especializado en dermatología–, el farmacéutico debe conocer los diferentes fototipos cutáneos (**Tabla 1**) a fin de realizar las recomendaciones de filtros solares de forma individualizada según las características del paciente o usuario. A menor número de fototipo, mayor riesgo de melanoma, y las precauciones deben extremarse.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LOS FOTOTIPOS CUTÁNEOS

Fototipo	Características	Susceptibilidad a quemaduras	Susceptibilidad a broncearse	Protección necesaria
I	Piel muy clara (blanco-lechosa), ojos azules, pecas en la piel	Siempre (incluso con exposición breve)	Muy rara vez (tendencia a descamación ostensible)	Ultraprotección (filtros físicos)
II	Piel clara (blanca), pelo rubio-pelirrojo, ojos azules, pecas en la piel	Con mucha frecuencia (quemaduras intensas)	Leve (tendencia a descamación)	Máxima
III	Piel blanca de razas caucásicas (europeos)	Moderada	Media	Entre estándar y máxima
IV	Piel blanca o ligeramente amarronada, pelo y ojos oscuros (zonas mediterráneas y orientales)	Baja	Bronceado oscuro (habitualmente morena)	Moderada
V	Piel amarronada (amerindios, indostánicos, latinoamericanos)	Muy baja	Piel morena natural (pigmentación intensa)	Mínima
VI	Piel muy oscura o de raza negra	Extremadamente baja (nunca se queman)	Piel negra natural (pigmentación inmediata, muy intensa)	No suelen requerir filtros solares

## II. Contribución a la detección y diagnóstico precoz.

Es preciso recordar que, si bien el melanoma es el tumor con mayor aumento de la incidencia en los últimos años, su mortalidad asociada, que también ha crecido, no lo ha hecho de forma paralela a la incidencia, gracias quizá a los progresos en la concienciación en torno a la fotoprotección y a una más efectiva detección precoz. La ausencia actual de tratamiento curativo para los cuadros metastásicos de melanoma subraya la importancia de la detección precoz y de la prevención para disminuir la mortalidad evitable de este tipo de cáncer cutáneo.

Así pues, se revela como una estrategia preventiva fundamental que desde la farmacia comunitaria se recuerde a cualquier persona la **conveniencia de vigilar los lunares sospechosos**: cualquiera que aparezca de nuevo, cambie de tamaño, de coloración o de aspecto. En este sentido, los lunares con mayor capacidad para hacerse malignos son aquellos atípicos o displásicos que presenten variaciones de los criterios que podrían considerarse **señales de alerta**, tales como: asimetría, componente plano (mancha), bordes irregulares, variaciones de color (incluyendo enrojecimiento) o un tamaño mayor de 6 mm.

La **visita regular al dermatólogo** es muy conveniente, pudiéndose recomendar, de forma general, la exploración cutánea por el especialista al menos una vez al año. Esto es particularmente recomendable para las personas de piel clara o muy clara, o cuando existan variaciones de un nevus (o una sospecha de ello). Las personas de entre 20 y 50 años con más de 100 nevus comunes (o con >50 en los demás casos) tienen más riesgo, al igual que quienes presentan más de un nevus atípico. Frecuentemente, la presencia de nevus displásicos sigue una pauta hereditaria, por lo que es muy recomendable que cualquier persona que presente muchos de ellos o tenga/haya tenido algún familiar cercano con melanoma visite periódicamente al dermatólogo, ya que tiene un riesgo elevado de padecer melanoma en el transcurso de su vida. Por último, también se consideran de alto riesgo: las personas albinas o con xerodermia pigmentosa, los pacientes inmunodeprimidos y aquellas personas que trabajen al aire libre o estén crónicamente expuestas al sol.

### III. Optimización de la terapéutica farmacológica.

Como profesional sanitario experto en el medicamento, el farmacéutico debe velar por el uso seguro y eficaz de los medicamentos para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. En este sentido, varios trabajos apuntan a que uno de los factores que compromete en mayor grado la selección por el dermatólogo del mejor tratamiento –e influye directamente en las posibilidades de éxito del mismo– es la falta de adherencia al mismo por parte del paciente, debido en parte a los efectos secundarios muy frecuentes, con cifras de abandono, por ejemplo, en torno al 88% para tratamientos tópicos del CCNM (Shergill et al., 2013). Esto se traduce en muchos casos en la preferencia por parte del paciente por una reducción en las concentraciones del fármaco o de tratamientos de corta duración, o bien alternando ciclos de tratamiento cortos con periodos de descanso.

A este respecto, puede considerarse que la terapia fotodinámica (TFD) con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o con 5-aminolevulinato de metilo (5-ALM) puede ser más cómoda (una administración única, con posible repetición a los tres meses), frente a los tratamientos tópicos convencionales como el mebutato de ingenol (2-3 días, según la localización de las lesiones), que sería la mejor opción dentro de ellos, el imiquimod o el diclofenaco/ácido hialurónico (2-3 meses). Así, la supresión prematura por eventos adversos del tratamiento con diclofenaco se sitúa en torno al 14% (vs. 4,0% con placebo) y con imiquimod en el 5,6% (vs. 2,1%), mientras que con mebutato de ingenol no llega al 1% y no difiere de la correspondiente al placebo, siendo incluso inferior a la de TFD con 5-ALA o con 5-ALM (3,2% y 3,7% vs. 5,3% de placebo) (Cuéllar, 2013).

En todo caso, ante un paciente con diagnóstico confirmado de cáncer cutáneo, desde la oficina de farmacia debe apostarse por una decidida **promoción de la adherencia al tratamiento** prescrito. Las estrategias con este fin deben desarrollarse de forma personalizada, con el paciente o la familia (en caso de niños), fomentando la confianza de los pacientes en los fármacos administrados. Estas estrategias pueden incluir información verbal y escrita, y recursos interactivos, debiendo siempre recordar que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida del paciente, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o incluso de mortalidad. Todo ello, además, puede suponer ingresos hospitalarios y otras intervenciones sanitarias que impliquen ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario.

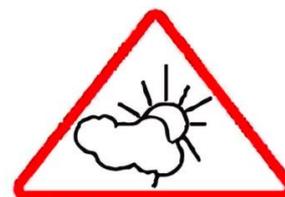
Tras una dispensación de inicio o de continuación, y especialmente en los tratamientos prolongados, un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico** –ofrecido de forma rutinaria por el farmacéutico comunitario– permitirá atenuar la aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la medicación. La **vigilancia ante posibles reacciones adversas**, y la **identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones** del tratamiento antitumoral revertirá en una mejor calidad de vida de los pacientes con cáncer de piel.

Para ello, además de lo especificado en el presente informe y de la recomendación de consultar las fichas técnicas autorizadas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la base de datos *Bot PLUS*, que permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos, para su evaluación a la hora de optimizar los tratamientos.

Por último, se debe tener presente que hay algunos principios activos que aumentan la sensibilidad a la radiación UV (**fármacos fotosensibilizantes**) y que pueden originar lesiones muy diversas –desde reacciones alérgicas leves a pigmentaciones permanentes e incluso grandes quemaduras– en la piel de los pacientes que los tomen (bien por vía sistémica o tópica), a pesar incluso del uso de fotoprotectores solares. En tales casos debería evitarse en mayor medida la exposición a la radiación solar y puede ser recomendable, siempre que sea posible, tomar los medicamentos por la noche, a fin de reducir su concentración cutánea en los momentos de máxima exposición.

Los medicamentos fotosensibilizantes se identifican a veces por un pictograma de advertencia en el envase (**Figura 13**), que si bien dejó de ser obligatorio, aparece en muchos de ellos. Estos medicamentos pueden contener, entre otros, principios activos tan comúnmente empleados y dispensados en oficina de farmacia como los siguientes:

- Antidepresivos: amitriptilina o citalopram.
- Antihipertensivos: enalapril, losartán o valsartán (sobre todo en sus combinaciones con hidroclorotiazida).



**Figura 13.** Pictograma que identifica a los medicamentos fotosensibilizantes.

- Antihistamínicos: cetiricina.
- Antisecretores gástricos: omeprazol, pantoprazol o ranitidina.
- Diuréticos: furosemida o torasemida.
- Hipolipemiantes: simvastatina o fenofibrato.
- Psicolépticos: alprazolam o clorazepato potásico.
- Retinoides antipsoriásicos y antiacnéicos: acitretina o isotretinoína.

Para obtener un listado completo de todos los medicamentos fotosensibilizantes –que deben emplearse con precaución como medida preventiva de lesiones cutáneas– puede también consultarse la base de datos del medicamento Bot PLUS.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al.** Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (25): 2780-8.
- **Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova, et al.** Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016; 103: 1033-44.
- **Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al.** Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011; 364(26): 2507-16.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Cáncer de piel (basioloma, melanoma, carcinoma epidermoide). *Panorama Actual Med.* 2014; 38(375): 567-84.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Mebutato de ingenol (Picato), en queratosis actínica. *Panorama Actual Med.* 2013; 37(366): 751-7.
- **D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, et al.** Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4(9): e180077. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0077.
- **Dequen P, Lorigan P, Jansen JP, van Baardewijk M, Ouwens MJ, Kotapati S.** Systematic Review and Network Meta-Analysis of Overall Survival Comparing 3 mg/kg Ipilimumab with Alternative Therapies in the Management of Pretreated Patients with Unresectable Stage III or IV Melanoma. *Oncologist.* 2012; 17(11): 1376-85. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0427
- **García Díez A.** Terapéutica farmacológica de los cánceres cutáneos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos.* Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 307-20.
- **Gordon R.** Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. *Semin Oncol Nurs.* 2013; 29(3): 160-9. DOI: 10.1016/j.soncn.2013.06.002.
- **Gupta AK, Paquet M.** Network meta-analysis of the outcome “participant complete clearance” in non immunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol.* 2013; 169: 250-9.
- **Hanna E, Abadi R, Abbas O.** Imiquimod in dermatology: an overview. *Int J Dermatol.* 2016; 55(8): 831-44. DOI: 10.1111/ijd.13235.
- **Hasche D, Stephan S, Braspenning-Wesch I, Mikulec J, Niebler M, Gröne HJ, et al.** The interplay of UV and cutaneous papillomavirus infection in skin cancer development. *PLoS Pathog.* 2017; 13(11): e1006723. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006723.
- **Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al.** Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9839): 358-65.
- **Hodi FS, Cotless CL, Giobbie-Hurder A, et al.** Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3182-90.
- **Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al.** Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711-23.

- **Kostovic K, Gulin SJ, Mokos ZB, Ceovic R.** Topical Ingenol Mebutate: A New Treatment Modality for Multiple Actinic Keratoses and Field Cancerization. *Anticancer Agents Med Chem.* 2017; 17(10): 1304-11. DOI: 10.2174/1871520617666170213130523.
- **Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al.** Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 23-34.
- **Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F.** A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 1069-80.
- **Nacional Cancer Institute (NCI).** SEER Cancer Stat Facts: Melanoma of the Skin. 2019. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html> (Último acceso: 29 de mayo de 2019).
- **National Cancer Institute (NCI) - PDQ Adult Treatment Editorial Board.** Skin Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2018. En: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (USA). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65928/> (Último acceso: 30 de mayo de 2019).
- **National Cancer Institute (NCI) - PDQ Adult Treatment Editorial Board.** Melanoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2019. En: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (USA). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66034/> (Último acceso: 30 de mayo de 2019).
- **Nighiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al.** PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl Med.* 2016; 374 (26): 2542-52.
- **Ozog DM, Rkein AM, Fabi SG, Gold MH, Goldman MP, Lowe NJ, et al.** Photodynamic Therapy: A Clinical Consensus Guide. *Dermatol Surg.* 2016; 42(7): 804-27. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000800.
- **Pulitzer M.** Merkel Cell Carcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2017; 10(2): 399-408. DOI: 10.1016/j.path.2017.01.013.
- **Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M.** Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo.* 2014; 28(6): 1005-11.
- **Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, et al.** Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2007; 143: 1131-6.
- **Seebode C, Lehmann J, Emmert S.** Photocarcinogenesis and Skin Cancer Prevention Strategies. *Anticancer Res.* 2016; 36(3): 1371-8.
- **Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, et al.** Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 1021-6.
- **Shergill B, Zokaie S, Carr AJ.** Non-adherence to topical treatments for actinic keratosis. *Patient Prefer Adherence.* 2013; 8: 35-41.
- **Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA.** Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol.* 2017; 177(2): 350-58. DOI: 10.1111/bjd.14852.
- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** Las cifras del cáncer en España – 2019. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf> (último acceso: 28 de mayo de 2019).
- **Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Oter-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al.** Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016; 107(4): 318-28.
- **Vargas Díez E, Marín Palomo A.** Terapéutica farmacológica en el cáncer cutáneo. En: *Trastornos oncológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 395-412.
- **Vegter S, Tolley K.** A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *PLoS One.* 2014; 9 (6): e96829.
- **Welzel J.** From actinic keratosis to squamous cell carcinoma - answers to some open questions. *Br J Dermatol.* 2019; 180(4): 699-700. DOI: 10.1111/bjd.17637.