

**DISCURSO DE RECEPCIÓN
DEL ACADÉMICO ELECTO ILMO. SR. DR.
D. Carlos Guillén Barona**

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL ACADÉMICO NUMERARIO ILMO. SR. DR.
D. Antonio Llombart Bosch**

Leídos el 3 de octubre de 2006

VALENCIA

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

Ilmo. Sr. D. Carlos Guillén Barona

Avances en el tratamiento del cáncer cutáneo

PRELUDIO

EXCELENTÍSIMO SEÑOR PRESIDENTE,
EXCELENTÍSIMOS E ILUSTRÍSIMOS SEÑORES ACADÉMICOS,
EXCELENTÍSIMAS E ILUSTRÍSIMAS AUTORIDADES,
SEÑORAS Y SEÑORES:

ES HABITUAL QUE EL DISCURSO DE INGRESO de un nuevo Académico se divida en varios apartados: gratitud del elegido, recuerdo de quien le precedió, presentación de sí mismo, el Discurso propiamente dicho... Debo reconocerles que este orden, que manda por así decir el protocolo, es para mí mucho más que mera retórica –de la que carezco- o mera rutina inevitable. Mientras preparaba estas palabras, he visto -en ese orden que debería seguir mi parlamento- un itinerario cargado de sentido.

Gratitud, en primer lugar. *Denken ist danken*: pensar es agradecer, decía Heidegger. Este ha sido, efectivamente, mi primer sentimiento, al pensar y meditar en el significado del acto que íbamos a celebrar hoy: un sentimiento de gratitud, que en estos momentos no les oculto que me conmueve y emociona, y que va dirigido en primer lugar a quien fue mi maestro y amigo entrañable, el Ilustrísimo Señor Adolfo Aliaga Boniche, cuyo sillón nº 39 dejó vacante al fallecer y me dispongo a ocupar.

Sentimiento de gratitud hacia los Ilustrísimos Señores Académicos, los profesores Antonio Llombart-Bosch, Fernando Gómez-Ferrer Bayo, y Esteban Morcillo Sánchez que me presentaron como candidato. Así como a todos los Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos - pronto voy a tener el honor de ser su más novel colega - que me otorgaron su voto o depositaron en mí su confianza.

¿Cómo no dirigir también mi agradecimiento a cuantos componen el Instituto Valenciano de Oncología? En primer lugar a su director el Dr. Manuel Llombart que gracias a su confianza en nuestro proyecto puso en marcha el servicio de Dermatología y a los componentes de este departamento -especialmente a los que pusieron las primeras piedras- los doctores Onofre Sanmartín, Rafael Botella, y que gracias a su trabajo y ánimo pudieron incorporarse el resto de miembros del servicio: Eduardo Nagore, Celia Requena y Beatriz Llombart, así como a los Residentes, Serra, Alfaro y Hueso. Confieso abiertamente que la mayor parte de mis méritos se los debo a ellos. Todos formamos un conjunto cohesionado de médicos con ilusión y empeño en dar de sí lo mejor de cada uno. Ellos son con mucho mi principal aval. Si, como se ha dicho, ser Académico es como un cierto ennoblecimiento, justo será que les haga partícipes de esta sensación de ennoblecimiento que se me otorga. Ellos son mis compañeros y amigos. Con ellos comparto el trabajo

desde hace años, y ante ellos siento especial indignidad ante este acto, pues conocen bien mis carencias, límites y errores.

Mi agradecimiento se extiende también a mi querido amigo, el Ilmo. Señor Don Enrique Amat Aguirre, a quien debo bellas ideas –que comparto plenamente– acerca de la dimensión sapiencial de las Reales Academias, la vocación a la sabiduría y al compromiso con la verdad que une a sus miembros.

En mi biografía, tengo la fortuna de pertenecer a una saga de dermatólogos valencianos, a quienes debo no sólo mi formación inicial sino también mi vida.

No conocí a mi abuelo, el doctor Mauro Guillén Comín, fundador del Sanatorio de Fontilles, junto a Joaquín Ballester, y al jesuita Padre Ferris. Don Mauro fue el primer Director Médico del Sanatorio. Allí, además de una labor humanitaria de primer orden, se formaron ilustres médicos, y a los cursos de Leprología que entonces se inician acudió un gran porcentaje de los dermatólogos españoles. En 1.931, como consecuencia del ambiente anticristiano creado en la República, comienza una dura etapa de conflictos en el Sanatorio que llevan a que el noble corazón de su dermatólogo fundador, el Doctor Mauro Guillén Comín, no resista físicamente estas pruebas, y muera al año siguiente a consecuencia de un infarto de miocardio. Pocos se han acordado de él, su figura con frecuencia queda en un segundo plano cuando se hace la historia de Fontilles. No me cabe duda: lo que mereció y no tuvo el abuelo, lo va a tener, sin sus méritos y en este acto, el nieto. Es de justicia que aquí y ahora lo manifieste con el más entrañable de mis acentos.

La historia de mi abuelo la aprendí, como tantas otras cosas, de mi padre, el Doctor Don Javier Guillén Prats. No me influyó directamente en la elección de mi carrera y especialidad. Sí lo hicieron su bondad, su natural humildad y sencillez. Destacaban también en su carácter su buen humor y naturalidad. Tuvo una vida tan ejemplar, propia de un profesional cristiano coherente y feliz, que me animó a intentar imitarle en todo. Cuando empecé a ejercer me enseñó con ilusión y fue, además de un buen padre, mi primer maestro.

Quedaría injusta esta relación de gratitud si no mencionara, junto al resto de mi familia, a otras dos personas entrañables: mi madre y mi hermana María Isabel que, día a día, me comprenden, me soportan y hacen que mi actividad diaria sea una tarea agradable y grata.

Permítanme unas palabras más sobre el Ilustrísimo Señor Don Adolfo Aliaga Boniche, a quien voy a suceder.

No voy a relatar su *curriculum*; ya lo hizo de modo magistral nuestro Presidente, el Excelentísimo Señor Don Vicente Tormo Alfonso, en la sesión necrológica. Mi deseo es destacar qué era Adolfo Aliaga para mí. Lo voy a intentar.

Con él compartí los primeros quince años de vida profesional. Ni él ni yo pudimos ni imaginar este acto aquel día de 1977 que, de modo casual –o mejor dicho, providencial, porque pienso que no hay nada casual en la vida– me comunicó la primera convocatoria de plazas de médico residente en el Hospital Provincial. Me animó y me presentó. No olvidaré jamás el día que, por vez primera, fui a saludarle a su Servicio. Nada hay que arrastre más que el entusiasmo y el convencimiento del maestro y Adolfo Aliaga los poseía como don personal. He tenido el honor de pertenecer a uno de los servicios de mayor prestigio, como lo fue bajo su dirección el Servicio de Dermatología. ¿Su secreto? Vocación docente, entrega a ella y trabajo infatigable.

Algunos recuerdos. De toda España llegaban casos-problema para conocer su opinión, en la que siempre procuraba unir los aspectos clínicos al estudio anatómico-patológico. No vivía hasta que llegaba a un diagnóstico: revolvía bibliotecas, preguntaba a colegas y tenía el loable y legítimo orgullo de que nadie saliera de su Servicio sin diagnóstico. Para él, la dermatología era no sólo una ciencia sino un reto constante. Era proverbial y contagiosos su optimismo y su simpatía. Estaba siempre disponible para ayudarnos en cualquier momento. Se ganaba inmediatamente la confianza del enfermo con frases como: “*Se lo explicaré para que usted me entienda.*” Y tras complicadas y detallados pormenores de su enfermedad los pacientes quedaban encantados.

Murió a los 61 años, cuando su madurez profesional presagiaba un futuro cuajado de éxitos. Descansa en paz, querido Adolfo y Dios quiera que ocupe, con dignidad, tu lugar en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana.

Sé que he sido parco en manifestar mi gratitud. Como Hamlet, en la tragedia, afirmo sin un ápice de falsa humildad: *Mendigo como soy, también soy pobre en agradecimientos.*

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER CUTÁNEO

1.- El cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)

Introducción

El cáncer de piel “está de moda”, el patrón de estética de piel bronceada que impuso en los años 60 la modista Coco Chanel provocó que los que se sintieron en la “obligación” de lucir una piel morena acuden ahora a nuestras consultas con problemas de piel secundarios a la sobre exposición a los rayos ultravioleta. Hace 100 años el cáncer de piel se limitaba a los que profesionalmente trabajaban expuestos al sol: marineros, labradores etc. Hoy en día el cáncer de piel esta entre las consultas más frecuentes a los dermatólogos. En Australia donde se combina población de piel clara y gran incidencia solar, el cáncer de piel ha alcanzado dimensiones epidémicas. En mi experiencia como dermatólogo hace 25 años, el melanoma era infrecuente, y ante un nuevo caso era costumbre llamar a todos los médicos del servicio para que su imagen no se nos olvidara. Hoy cada semana vemos nuevos pacientes de melanoma y cada día vemos nuevos carcinomas cutáneos.

El Cáncer de piel constituye hoy en día uno de los principales problemas de salud en los países occidentales, supone una tercera parte de los cánceres diagnosticados y son la neoplasia maligna más frecuente en humanos³⁹.

El 80 % de los canceres de piel son los que proceden de los queratinocitos, es decir las células que componen la epidermis. Estos carcinomas incluyen los carcinomas basocelulares (CBC) y los carcinomas epidermoides (CCE) también denominados carcinomas de células escamosas o espinocelulares. El término CARCINOMA CUTANEO NO MELANOMA (CCNM) se utiliza normalmente para estos dos tumores aunque también incluye otras neoplasias de piel. En este trabajo bajo esta denominación de CCNM nos referiremos a estos dos tipos tumorales excluyendo el resto como linfomas, tumor de células de Merkel, Enfermedad de Paget, angiosarcomas, histiocitomas malignos, dermatofibrosarcomas etc

La incidencia de CCNM (CBC y CCE) es 18-20 veces mayor que la del melanoma maligno⁹.

En la actualidad, es el cáncer con mayor prevalencia en la raza blanca, con un aumento del 4% anual entre 1986 y 1996. Con esta tendencia, un varón blanco tiene un riesgo de un 33% de desarrollar Carcinoma Basocelular (CBC) y más de un 9% de desarrollar un Carcinoma Epidermoide.

Aunque su patogenia es multifactorial, el factor etiológico más relevante es la exposición crónica a los rayos ultravioleta, por lo que se localizan generalmente en zonas expuestas como la cara y el cuello, por lo que son motivo de consulta diaria tanto en atención primaria como en atención especializada.¹⁹

La identificación y eliminación de los factores de riesgo, y el diagnóstico y tratamiento precoces, frenarán esta tendencia alcista.⁹

Además, los pacientes que padecen CCNM presentan mayor susceptibilidad de desarrollar otros cánceres de piel como el melanoma.²¹

Este rápido aumento de la incidencia del CCNM pueda deberse a una combinación de factores como:⁹

- Aumento a la exposición solar o radiación UV
- Aumento de las actividades al aire libre
- Cambio en el modo de vestir que deja la piel más expuesta
- Aumento de la longevidad
- Depleción del ozono (se estima que una destrucción del 1% de la capa de ozono aumenta un 2,7% la incidencia de CCNM)

Epidemiología, evolución y pronóstico

La importancia epidemiológica del CCNM está asociada a la alta prevalencia más que a la tasa de mortalidad. Aunque la mortalidad no es tan alta como en otros cánceres de piel, sí lo son las secuelas y su impacto en la calidad de vida del paciente.

En los últimos 20 años, se ha producido un marcado aumento de la incidencia de CCNM en todo el mundo. En EEUU, se ha producido un aumento de incidencia de CBC de más del 80 % en hombres y mujeres y de Carcinoma epidermoide de un 235% y un 350% en hombres y mujeres, respectivamente⁴⁴. En EEUU se habla de una incidencia de CCNM de 1,3 millones al año con aproximadamente 2000 a 2500 muertes al año por su causa⁴². En el Reino Unido, en 10 años se ha producido un aumento de 173,5 a 265,4 por 100.000 habitantes⁴² habiendo aumentado la incidencia de CBC un 238% en los últimos 14 años²¹.

Carcinoma Basocelular

El Carcinoma Basocelular (CBC) es la forma más frecuente de cáncer en los países occidentales, representando el 75% al 80% de todos los Cáncer Cutáneo No-Melanoma.

El CBC se origina en las células basales epidérmicas y, a diferencia del Carcinoma Epidermoide (CCE), se originan *de novo*, sin existir lesión precursora previa. También se le denomina Epitelioma Basocelular debido a que el riesgo de metástasis, sí existe, es extremadamente bajo; sin embargo, su capacidad de destrucción local, especialmente en ciertas localizaciones como el surco nasogeniano o la región preauricular, es alta; es decir, se asocia con importante morbilidad.

Afecta en mayor proporción a la raza blanca. Las personas de piel clara y ojos azules tiene una mayor incidencia de carcinomas basocelulares, siendo excepcional en la raza negra. Existe un aumento de incidencia en personas con tipo de piel I, II y III. Es más frecuente en el sexo masculino y la mayoría de los casos, se producen a partir de los 40 años, aunque los dermatólogos están asistiendo a una aparición de la enfermedad a edades más tempranas y en población relativamente joven (30-40 años).

El principal factor etiológico conocido es la exposición solar, apareciendo en zonas crónicamente expuestas al sol como la cabeza y el cuello, labios, orejas y manos. Los estudios epidemiológicos sugieren que la exposición al sol hasta los 20 años inicia el proceso de carcinogénesis 40 – 60 años más tarde²¹.

Del 74 al 85% de los CBC se producen en la cabeza o en el cuello²⁵ y un 20% en otras áreas, intermitentemente expuestas al sol³⁵. Se describe una mayor incidencia en personas con ocupaciones al aire libre (marineros, agricultores...). Se ha descrito una mayor incidencia familiar del carcinoma basocelular no ligada a otros factores. Existen varios síndromes hereditarios que condicionan el desarrollo de múltiples carcinomas basocelulares.

Recientes estudios sobre la incidencia de CCNM en nuestro país apuntan nuevos datos epidemiológicos de estas neoplasias que por su baja mortalidad no figuran con frecuencia en los Registros sobre el cáncer. Así, en un estudio realizado en Puerto Real (Cádiz)²², se cita que el CBC es la neoplasia maligna más frecuente con un 73% de incidencia y 203,5 nuevos casos/año, siendo la incidencia anual en hombres de 93,2 /100.000 y en mujeres 67,9/100.000. Además, afecta a fototipos cutáneos I (en un 8%), II (en un 72%) y III (en un 20%) y un 80% de las lesiones se producen en zonas expuestas al sol.

Otro estudio realizado en un Hospital de Soria ha estimado cerca de 43.000 nuevos casos de CBC diagnosticados anualmente en España³⁸.

Una vez que un individuo desarrolla un CCNM, existe un aumento de riesgo de que aparezca un nuevo cáncer cutáneo en los próximos años. El mayor riesgo de CCNM subsecuente se produce

durante el primer año. Según un estudio de seguimiento, el 52% de los pacientes desarrolló subsecuentes CCNMs en los 5 años siguientes al primer CCE. Por lo tanto, todos los pacientes con CCNM (CBC y CCE) deben ser vigilados durante al menos 5 años después del tratamiento⁹.

El carcinoma basocelular es un tumor cutáneo maligno con tendencia a infiltrar por contigüidad siguiendo un patrón tridimensional.

La mayor parte de los CBC se desarrollan en la cara. Se origina en los queratinocitos de la epidermis, manifestándose en los primeros estadios como pápulas y nódulos translúcidos, suaves a la palpación y con una ligera vasodilatación bajo la epidermis.

Existen 3 tipos clínicos principales de CBC²¹:

- Carcinoma Basocelular Superficial: se produce con mucha frecuencia en zonas no expuestas como el tronco, así como hombros, cara y cuello. Presenta una tendencia a afectar a personas más jóvenes.
- Carcinoma Basocelular Nodular: es la forma de CBC más frecuente. Comienza como una pápula o un nódulo que generalmente presenta episodios de ulceración y hemorragia. Al crecer destruye los tejidos, y estructuras más profundas de la piel, incluyendo los nervios y los vasos.
- Carcinoma infiltrativo (Forma Morfea o Forma No Morfea): aparece exclusivamente en la cara y es muy poco frecuente.

Si bien, en un tumor particular puede concurrir más de un tipo²¹.

El carcinoma basocelular tiene un buen pronóstico siempre y cuando se realice un diagnóstico y tratamiento precoces. En los casos de evolución prolongada la lesión puede extenderse en superficie y profundidad ocasionando una importante destrucción local, incluso hacia los huesos y a otros tejidos subyacentes.

El CBC raramente es mortal, ya que no tiende a metastatizar y su crecimiento es lento. Cuando invade amplias superficies alrededor de los ojos, huesos de la cara y del cráneo, produce una gran ulceración y se asocia a un peor pronóstico e incluso con la muerte.

La exposición solar como factor de riesgo para el CBC en la población mediterránea ha sido analizado en un estudio reciente. Así, la exposición solar de carácter lúdico durante la niñez y la adolescencia es un factor de riesgo importante en el desarrollo de CBC en la edad adulta. Se ha analizado que el riesgo de CBC incrementó 5 veces cuando el individuo se exponía un promedio de 8 a más semanas durante los primeros 20 años de vida. Esta asociación exposición solar-riesgo de CBC es más acusada en la exposición solar de tipo profesional durante más de 8 años.

El CBC comparte factores de riesgo con el melanoma. Así, se observó una asociación de antecedente familiar de cáncer cutáneo y riesgo de CBC, poniendo de manifiesto la importancia de la predisposición genética. Se observó también una tendencia al incremento de riesgo tanto de CBC como de melanoma en individuos con tendencia a la quemadura solar es decir individuos de ojos azules, verdes, con efélides en la cara así como la presencia de queratosis actínicas y léntigos solares resultantes de la acción combinada de la exposición solar y las características de la pigmentación. Estos hallazgos ratifican la importancia de la protección solar, especialmente durante la niñez, en la prevención del cáncer cutáneo ya que la exposición UV antes de los 20 años inicia la carcinogénesis, que dará lugar al desarrollo de carcinoma 40-60 años más tarde.

La tasa de recurrencia del CBC aumenta con el diámetro de la lesión³⁴.

Queratosis actínica

La Queratosis Actínica (QA) es la lesión pre-maligna cutánea más frecuente con una incidencia aún 10 veces mayor que el CBC. La QA es el principal precursor de Carcinoma Epidermoide, que se origina casi siempre sobre una lesión queratósica actínica⁵².

Estas dos patologías cutáneas afectan a una amplia y creciente población en todo el mundo causando una importante morbilidad⁴⁵.

Existe una tendencia creciente a dejar de considerarla como una lesión pre-cancerosa para considerarla como propiamente cancerosa. Muchos clínicos consideran que la designación de pre-maligna no se correlaciona de manera exacta con su comportamiento patológico e incluso se ha propuesto que se cambie su denominación a neoplasia queratinocítica intraepidérmica³⁵. De ahí, la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de las lesiones actínicas.

Así, el riesgo de progresión a CCE invasivo se estima en hasta un 16% ³⁵. Además, en las personas con múltiples QA el riesgo acumulativo de tener al menos un CCE invasivo, es de entre un 6 y un 10% en un periodo de 10 años y personas con más de 10 queratosis actínicas tienen una probabilidad acumulada de 14% de desarrollar CCE en 5 años⁴².

El riesgo teórico de malignización de un paciente típico con QA, sobre el que se ha hecho un seguimiento de 10 años, se ha estimado en un 6,1% a un 10,2% ⁹.

Estos hechos acentúan, la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de las lesiones actínicas, pudiendo evitarse el desarrollo a CCE.

La incidencia de la QA es 10 veces mayor que la del CBC y esta incidencia aumenta con la edad. En la raza blanca, el índice de prevalencia es menor del 10% en la 3ª década de la vida, pero más del 80% en la 7ª década⁴². Es más prevalente en el varón, especialmente en las décadas tempranas de la vida.

La causa más frecuente de aparición es la sobreexposición a los rayos solares y suele desarrollarse en la cara, las orejas, el dorso de las manos y los brazos, así como en otras zonas expuestas al sol, en personas con piel clara, o cuya piel no se broncea, se quema con facilidad o en la que aparecen pecas, especialmente lentiginos en zonas diferentes de la cara.

El pronóstico de la QA es bueno si se diagnostica y se trata correctamente, si bien se deben evaluar qué lesiones pueden presentar un riesgo individual de progresar a cáncer cutáneo invasivo. Por ello, es necesario conocer e identificar los riesgos de progresión, no siendo ésta una tarea fácil²⁰.

Evolución de las queratosis actínicas

Las lesiones de queratosis actínicas pueden evolucionar con el tiempo de tres formas:

- Curación espontánea
- Persistencia
- Progresión a cáncer cutáneo invasivo, generalmente CE

Se deben tener en cuenta otros factores que pueden aumentar el riesgo de progresión, entre los que cabe citar:

- Inmunosupresión, bien por enfermedad o por medicaciones
- Radioterapia previa
- Historia familiar personal de cáncer
- Edad
- Tipo de piel
- Existencia de daño solar importante

En la práctica clínica, no existe ninguna técnica que ayude a predecir qué lesiones de QA desaparecerán espontáneamente, permanecerán estables o progresarán a una forma invasiva, por lo que se debe tomar la decisión de sopesar los riesgos y posible morbilidad del tratamiento frente al riesgo de progresión a largo plazo²⁰. Es decir, es prácticamente imposible determinar de una manera

fiable qué lesiones pueden evolucionar a CE, siendo de gran importancia un diagnóstico y tratamiento tempranos³⁰.

Carcinoma Epidermoide

El CCE es de origen espinoso o basal, de crecimiento más rápido, mayor poder invasor. Las lesiones precursoras de CE son la Queratosis actínica y la enfermedad de Bowen⁹. El CCE presenta riesgo de metastatizar en un 5%, aumentando este riesgo a medida que aumenta el tamaño de las lesiones; así, en lesiones grandes, el riesgo de metástasis se eleva al 30%. En lesiones del labio y oreja la frecuencia de metástasis es del 25%. La metástasis se produce por infiltración linfática y vascular a través de la dermis reticular. Además, su incidencia aumenta más rápidamente con la edad que en el CBC⁹.

Igualmente, la población de transplantados de riñón presenta un riesgo en aumento de sufrir CBC y especialmente, Carcinoma Epidermoide (CCE), que es la forma más grave y con mayores tasas de mortalidad de CCNM. Se ha realizado un estudio prospectivo sobre la incidencia de CCNM y los factores de riesgo en población española mediterránea de pacientes transplantados de riñón¹⁸. Esta población recibe terapia inmunosupresiva durante prolongados periodos de tiempo, que junto con la radiación solar y la infección por papilomavirus son los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer cutáneo. Cabe destacar que, en la mayoría de los pacientes en estudio, presentando CBC o CCE, se pudo demostrar claramente cambios histológicos debidos a daño actínico, lo que confirma a su vez la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de lesiones actínicas precancerosas.

En pacientes transplantados de riñón la incidencia acumulativa de desarrollar cáncer de piel, aumenta progresivamente y es de un 7% después de 1 año de terapia inmunosupresora, a 45% después de 11 años de inmunosupresión y a 70% después de 20 años⁹.

Patogénesis del CCNM

Está demostrado que la luz ultravioleta (UV) juega un papel preponderante en la patogénesis molecular del cáncer cutáneo al desencadenar dos acontecimientos:

- Transformación carcinogénica y mutagénica de las células cutáneas
- Supresión de la inmunidad celular

La radiación UV produce mutaciones en el ADN celular. La falta de reparación de las alteraciones genéticas provoca una proliferación celular desenfrenada y a la formación de tumores. La radiación UV ejerce, asimismo, efectos sobre el sistema inmunológico cutáneo induciendo un estado de inmunosupresión relativa que impide el rechazo del tumor. Se estima que el ADN es el principal cromóforo de la piel, es decir, puede absorber energía fotónica y sufrir mutaciones causadas por la misma. La radiación UV provoca lesiones del ADN de manera directa a indirecta por estrés oxidativo. Los efectos de la radiación UV sobre el ADN están causadas principalmente por la formación de fotoproductos dímeros entre bases de pirimidina adyacentes en la misma cadena, lo que puede inducir mutaciones en células epidérmicas que conducen al desarrollo de células cancerosas.

Un mecanismo esencial en la células humanas para evitar las mutaciones por la radiación UV es la reparación completa antes de su replicación del daño mediante la denominada “reparación de escisión de nucleótidos” (REN). Recientemente se ha demostrado que la citoquina interleuquina-2 potencia la actividad de la REN. También se ha demostrado que la citoquina inmunomoduladora interleuquina-12 puede proteger a los queratinocitos contra la apoptosis inducida por la radiación UV tanto in vitro como in vivo mediante la reparación del ADN además las citoquinas pueden manipular la REN.

Se han identificado diversas dianas de la radiación UV, para la inducción del cáncer, incluido el proto-oncogen ras, los genes supresores de tumores p53 y el gen de segmentación. Algunas mutaciones de estos genes pueden causar que las células se transformen e inmortalicen, dando lugar a células tumorales malignas.

La familia ras de protooncogenes codifica unas proteínas que median la señalización celular para los receptores del factor de crecimiento. El oncogen ras actúa en los acontecimientos precoces de la carcinogénesis cutánea. Se han encontrado mutaciones causadas por la radiación UV en los genes ras en algunos CBC y CEE en el hombre, y los oncogenes ras aislados del CCNM inducen tumores cuando son introducidos en ratones.

La proteína del gen supresor p53, desempeña un papel importante en la respuesta celular de las lesiones del ADN, acumulándose rápidamente en el núcleo de las células lesionadas y provocando un retraso del ciclo celular que puede proporcionar tiempo adicional para la reparación del ADN o la eliminación de la célula por apoptosis. La pérdida de función de p53 por mecanismos tales como las mutaciones inducidas por UV reduce la capacidad de p53 para desencadenar la lisis celular, dando lugar así a un aumento de la proliferación tumoral. Se han detectado mutaciones de la p53 en mas del 90% de los CEE y en mas de la mitad de los CBC, lo que indica el papel tan importante del gen p53 en el preservación de las células.

El papel del sistema inmunológico en la progresión del CCNM se pone de manifiesto por el aumento de la incidencia de CBC y CEE en pacientes inmunodeprimidos, por ejemplo, pacientes trasplantados. También se aprecia en pacientes VIH-positivos.

El desarrollo de la respuesta inmune contra las células tumorales implica las acciones de los diferentes tipos de respuesta inmune:

Respuesta inmune innata y respuesta inmune adquirida, mediada por células.

Características de la respuesta inmune

Innata

adquirida, mediada por células

Rápida

Inicio retardado

No antígeno específico

antígeno específico

Carece de memoria inmune

Memoria inmunológica

Componentes esenciales

Componentes esenciales

-Queratinocitos

-Células presentadoras de antígeno

-Células dendríticas

-Macrófagos

-Células natural killer (NK)

-Células dendríticas

-Citoquinas

-Linfocitos T

La respuesta inmune adquirida de tipo Th1 destruye las células infectadas por virus y las células tumorales a través de una respuesta inflamatoria inducida por linfocitos colaboradores Th1. Esto contrasta con la respuesta adquirida tumoral de tipo Th2, en que las células Th2 inducen la producción de anticuerpos a través de la estimulación de linfocitos B (respuesta humoral) en la lucha contra las infecciones bacterianas y parásitos.

La inmunovigilancia eficaz contra las células cancerosas requiere tanto señales mediadas por células como mediadas por citoquinas. La inmunosupresión inducida por rayos UV comprende la interrupción de estas señales, lo que conduce a una función alterada de las células presentadoras de antígeno y a la producción de citoquinas que en ultimo término pueden modificar el equilibrio de la respuesta inmune desde la vía Th1 a la vía Th2, cuya consecuencia es el desarrollo de células T supresoras, la inducción de inmunosupresión antígeno-específica y un descenso de la inmunidad mediada por células. La radiación UV elimina las células principales presentadoras de antígeno, las células de Langerhans (capaces de inducir respuesta Th1), como consecuencia entran los macrófagos

que inducen la formación de células T supresoras que median la tolerancia tras la exposición a luz UV

II.- Tratamiento del cáncer cutáneo no melanoma

El objetivo del tratamiento del CCNM es conseguir la curación con el mejor resultado estético posible²¹.

El tratamiento debe orientarse a:

- Destruir las células malignas
- Erradicar el tumor
- Evitar la recaída

Además el tratamiento debe orientarse a:

- Recuperar la apariencia estética y funcionalidad de la piel
- Evitar/prevenir complicaciones (baja morbilidad/mortalidad)
- Maximizar el coste-efectividad

Según los recientes trabajos, los clínicos y los sistemas sanitarios no deberían aplazar el tratamiento de un tumor de crecimiento lento, justificando este aplazamiento por la edad del paciente, sino que debe evitarse que el tumor crezca, se ulcere, empiece a sangrar, lo que complica a posteriori la asistencia al paciente. Esto puede evitarse con un tratamiento precoz. Es importante, por tanto hacer, un diagnóstico de estos tumores y tratarlos cuando son pequeños cuando es más fácil el tratamiento²¹.

El pronóstico mejora cuando las lesiones son detectadas y tratadas de manera precoz tanto en Cáncer cutáneo no melanoma como en melanoma⁹. Igualmente, las tasas de curación son mayores en tratamientos previos que en pacientes recidivantes¹.

No existe unanimidad sobre cuál es el tratamiento más idóneo del cáncer de piel. Se han utilizado curetaje, electrocirugía, cirugía convencional, criocirugía y radioterapia. La cifra máxima de curaciones de estos tratamientos es de 90-95% en tumores primarios y del 60-85% en tumores recidivantes¹.

Los tratamientos utilizados para el CBC y la QA incluyen:

- Cirugía escisional
- Curetaje- Electrocirugía (electrocoagulación-radiofrecuencia)
- Criocirugía
- Cirugía micrográfica de Mohs
- Radioterapia
- Láser CO₂
- Tratamiento farmacológico
- Peeling químico

En la práctica clínica habitual y según la literatura revisada, la crioterapia y la cirugía respectivamente son los tratamientos mas utilizados en la queratosis actínica y en el carcinoma basocelular.

La elección de un tratamiento tanto en QA y CBC dependerá de las siguientes características del tumor:

- Localización
- Tamaño
- Número de lesiones
- Tipo y naturaleza de la lesión/es (primaria o recurrente)
- Crecimiento rápido
- Tratamientos previos
- Estado de general del paciente
- Especialización/características del médico/hospital
- Coste-efectividad
- Preferencia del paciente

Cirugía escisional

La **Cirugía** es el primer tratamiento empleado consiguiéndose buenos resultados clínicos y cosméticos y altas tasas de curación.

Presenta limitaciones en su realización en tumores de > 1,5 mm de profundidad o en regiones cosmética y funcionalmente críticas como párpados, orejas, nariz y labios, para las que se recurre normalmente a otras técnicas, como la cirugía de Mohs. Se extirpa tejido enfermo y el margen de tejido sano circundante. Requiere puntos de sutura para coser la herida, que normalmente cicatriza en una o dos semanas.

La técnica requiere especialización, tiempo para su realización y los resultados dependen de la habilidad del médico. Se necesita anestesia local en la mayoría de los casos.

Márgenes quirúrgicos

La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección y en la mayoría de los casos es curativa, no obstante en ocasiones el tumor infiltra los límites quirúrgicos de resección (márgenes positivos) siendo necesario realizar una segunda intervención o recurrir a otro tratamiento, cuando el informe histológico muestra escisión incompleta. Algunos autores han observado márgenes quirúrgicos histológicos positivos tras la extirpación quirúrgica hasta en el 15,7% del total de CCNM extirpados¹⁹.

Un reciente trabajo retrospectivo en nuestro país en pacientes con CCNM analiza la incidencia de márgenes quirúrgicos positivos tras la extirpación quirúrgica¹⁹. En este estudio se analizaron un total de 1.104 cánceres no melanocíticos extirpados por el servicio de dermatología, cirugía general y atención primaria, en un total de 1.067 pacientes, hallándose una tasa global de márgenes positivos de 14,7% semejante a la informada por otros autores. Si se analiza esta tasa por servicio, las diferencias son muy llamativas, siendo la tasa del servicio de dermatología la menor de ellas (7,7%, respecto a un 27,3% para cirugía general y un 30,2% para atención primaria, es decir, cuatro y seis veces inferior, a pesar de que estos dos servicios extirpan lesiones de pequeño tamaño).

En un reciente trabajo⁶⁰ se concluye que tras analizar los resultados histológicos de la exéresis de 134 CBC de la cara el 20.1% presentaron márgenes positivos, y requirieron una segunda intervención. Los márgenes de piel clínicamente sana periférica al tumor de 1 mm se asoció a un 16% de recurrencia, con 2 mm 24% y 3 mm 13%. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la aparición de los márgenes positivos respecto al tamaño tumoral o la localización anatómica. Como conclusión para intervenir con unos niveles de seguridad mínimos los CBC el tratamiento quirúrgico debe ser realizado con unos márgenes de piel sana periférica al tumor de 4mm o bien realizar cirugía micrográfica de Mohs para tener control de márgenes histológicos.

Algunos autores opinan que no es necesaria una escisión total del CBC para su curación, si bien, en series de CBC incompletamente extirpados se describen recidivas entre el 26 y 41% después de un seguimiento medio de 5 y 2 años, respectivamente¹⁹.

En los casos analizados de extirpación incompleta, un total de 75,9 % (45,2% para el servicio de dermatología y 30,7% para cirugía general) de los casos reúnen los criterios para reintervención, lo que conduce a un aumento de la ya abultada lista de espera quirúrgica de lesiones dermatológicas y el consiguiente retraso en la curación definitiva de estas lesiones¹⁹.

Otros autores estiman la tasa de recurrencia en caso de “escisión incompleta” en el 30%²¹.

Además, los CBC recurrentes deben ser tratados de manera diferente que el tumor primario puesto que las condiciones que condujeron a un fracaso terapéutico pueden prevalecer, y es más, cabe esperar una mayor tasa de recurrencia con los tratamientos subsecuentes. Siempre que sea posible se recomienda que la cirugía de Mohs sea la modalidad terapéutica empleada en la reintervención²¹.

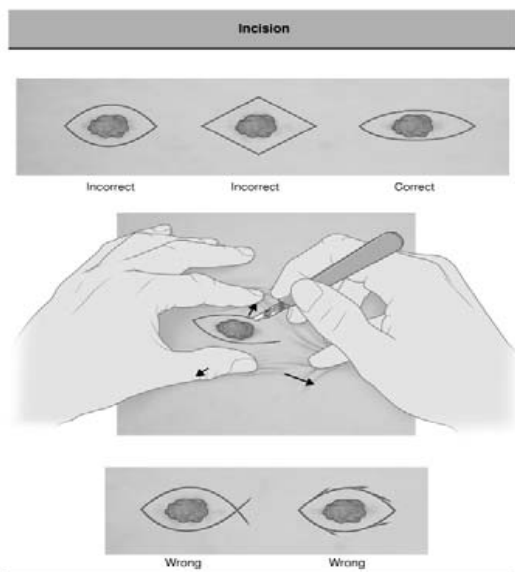


Figura 1. Escisión elíptica de un tumor



Figura 2. Planificación de cierre siguiendo las líneas de tensión.



Figura 3. Cierre mediante sutura continua directa

Curetaje y Electrocirugía

La técnica de **Curetaje** mediante cureta o cucharilla se utiliza normalmente para lesiones superficiales de bajo riesgo, generalmente lesiones de <1,5 mm de profundidad. El procedimiento es rápido y sencillo. Presenta complicaciones de infección y deja cicatriz residual, siempre requiere anestesia³⁶. No es una técnica selectiva produciéndose pérdida de tejido tumoral y tejido sano circundante.

El curetaje, habitualmente, se utiliza junto con **electrocirugía** y consiste en destruir el tejido haciendo llegar a la zona una corriente alterna de alta frecuencia que se produce en el punto de contacto:

Criocirugía

La **criocirugía (crioterapia)** consiste en la aplicación de frío (criógenos) sobre la piel provocando una destrucción local del tejido de forma eficaz y controlada (las células humanas mueren entre -25°C y -50°C). El criógeno más utilizado es el nitrógeno líquido por su gran capacidad de congelación (-196 °C), su facilidad de uso, su disponibilidad y su bajo precio. El mecanismo de acción se piensa que es mediante la formación de cristales de hielo intracelulares que llegan a romper las membranas celulares especialmente en el segundo ciclo de congelación.

La crioterapia normalmente se usa en pacientes con pocas lesiones y puede dejar hipopigmentación³⁶.

Tras la congelación de la lesión es necesario notar un intenso edema y exudación de la zona congelada, sobre todos los tres primeros días post-tratamiento, y la formación de una negra escara necrótica que deja una cicatriz hipopigmentada. Todo este proceso tendrá una intensidad y una duración que dependo del tiempo de ciclo congelación-descongelación.

En los casos en los que utilizamos crioprobeta (es decir en contacto con la piel) es necesaria una esterilización del equipo crioquirúrgico ya que el virus del papiloma humano de la hepatitis B, del herpes simple y de la inmunodeficiencia humana sobreviven y se conservan en el frío. Aunque los equipos de criocirugía tienen un riesgo relativamente bajo de contaminación cruzada ya que raramente entran en contacto con superficies sangrantes, es imperativo adoptar técnicas de esterilización adecuadas.

Como se sabe que el 90% de los CBC son menores de 3 mm de profundidad, la temperatura de congelación letal para las células a esta profundidad se alcanza antes de los 60 segundos con el spray de nitrógeno a unos 2- 3 cm de la lesión. Es importante que se congele los laterales de piel clínicamente sana unos 5 mm para asegurar que la bola de hielo que se forma llegue a la parte profunda del tumor. Para asegurar la destrucción de los CBC se aconseja dos ciclos de congelación-descongelación con un mínimo de 5 minutos de intervalos para cada ciclo.



Figura 4. Técnica de congelación con spray.



Figura 5. Formación del bloque de

hielo.

Cirugía micrográfica de Mohs

La Cirugía micrográfica de Mohs es el método de exéresis quirúrgica de un tumor cutáneo de crecimiento continuo que consigue la eliminación de las células cancerosas mediante el examen histológico de todos los márgenes quirúrgicos que se consigue tras la realización de cortes histológicos horizontales.

Es la técnica quirúrgica que presenta mayores tasas de curación para CBC, un 99% en tumores primarios y un 95% en tumores recidivantes² y muy baja tasa de recurrencia (tasa de recurrencia del 1% a los 5 años)⁴⁰.

El hecho de que la cirugía de Mohs sea el procedimiento quirúrgico que logra mejores tasas de curación no justifica que todos los tumores deban tratarse con esta técnica, dado que es una técnica que solo se realiza en pocos centros muy especializados, se utiliza para lesiones de CBC difíciles de tratar o zonas de alto riesgo o zona "H" (nariz y zonas paranasales regiones pre y retroauriculares y zonas frontotemporales); tumores de CBC grandes de > 2 cm de tamaño; tumores de CBC que muestren mal pronóstico dermatopatológico con aspecto infiltrante, siguiendo un patrón esclerodermiforme, donde la invasión en profundidad es muy acentuada y en los que la cirugía convencional mostró altas tasas de recidivas; y en CBC recurrentes o recidivantes a tratamientos previos².

Es el procedimiento que lleva más tiempo en su realización, ya que no se plantea el cierre de la herida (reconstrucción) hasta que no se confirme que el tumor ha sido completamente eliminado.

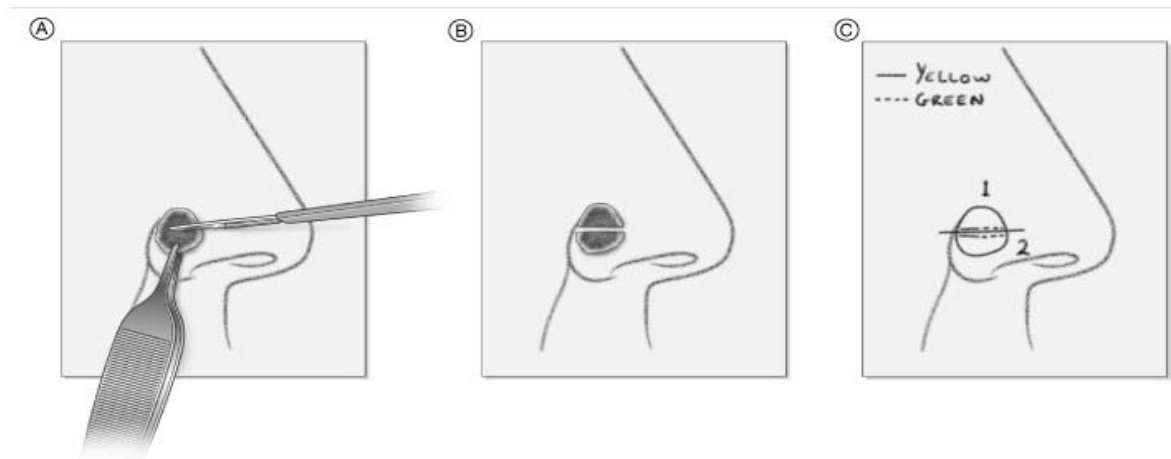


Figura 6. Técnica de Mohs mediante el dibujo de la pieza extirpada.

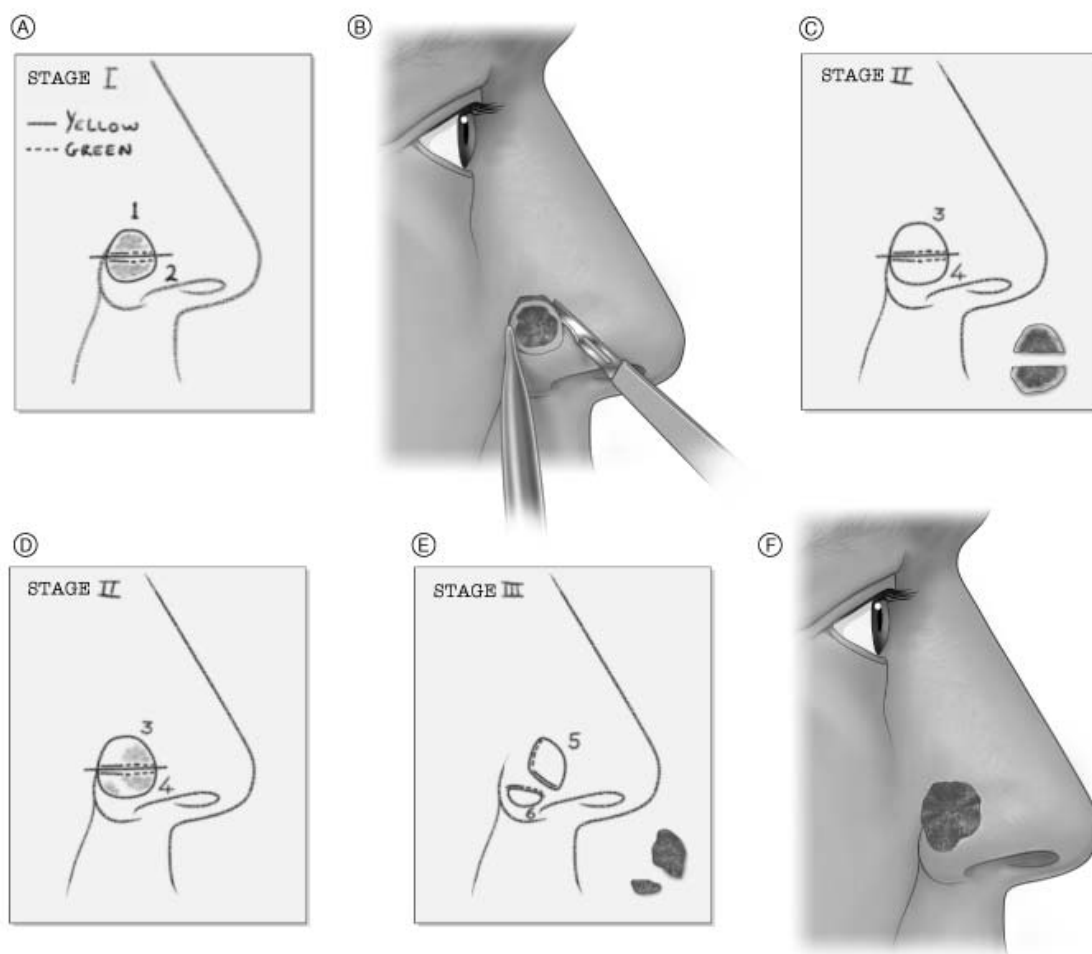


Figura 7. Realización de 3 estadios para la eliminación del tumor.

Radioterapia

La **Radioterapia** se utiliza para tumores de gran severidad, en lesiones muy grandes y generalmente en pacientes de edad y en tumores inoperables. También se considera una técnica especialmente útil en los tumores de párpados, utilizando electrones de baja energía 6-9 MeV. Los Fotones de 4-6 MeV se utilizan para lesiones más grandes y profundas así como en las metástasis cutáneas. El CBC de párpado es ideal tratarlo con rayos x de baja energía como los de la unidad de contacto. Actualmente la braquiterapia con iridio-192 también se está utilizando con éxito en tumores de labio.

La radioterapia presenta tasas de curación de hasta el 90% en los tumores de pequeño tamaño y en manos expertas²¹ y es de utilidad para lesiones extensas o donde es difícil la cirugía.

No hay control de los límites del tumor, es decir, se irradia tanto piel enferma como tejido sano y produce pérdida de cabello o del vello en la zona irradiada.

Son necesarias varias sesiones; tiene un elevado coste; requiere instalaciones radiológicas especiales; requiere tiempo en su realización los efectos secundarios a largo plazo limitan el número de sesiones que puede recibir el paciente.

Las lesiones de CBC recurrentes después de radioterapia suelen ser tumores agresivos e invasivos más difíciles de tratar que el tumor primario⁴⁶.

Láser CO₂

El **láser** es un método quirúrgico y su modalidad de CO₂ se considera el láser quirúrgico por excelencia. Permite intervenciones quirúrgicas muy precisas, con escasa hemorragia².

Su coste es elevado y requiere ambiente adecuado para el tratamiento mediante estrictas medidas de seguridad del paciente y del cirujano. Requiere un aprendizaje previo y una experiencia necesaria para poder evaluar los parámetros técnicos de tratamiento (cantidad de vatios de potencia; emisión continua o pulsátil; el tiempo de exposición y precisión de la profundidad de vaporización láser) y los resultados que se obtendrán en función del tumor (tamaño y profundidad).

Por lo tanto, el resultado clínico dependerá de los parámetros técnicos de tratamiento empleados, estando sujeto a variabilidad y falta de estandarización, y a la propia experiencia del cirujano.

Requiere anestesia local y protección ocular del paciente y el cirujano así como mascarillas y aspirador con filtro para virus para filtrar los humos tóxicos que se producen durante la carbonización de las lesiones.

En la práctica clínica habitual no se utiliza de manera generalizada en QA y CBC.

Tratamiento Farmacológico

El tratamiento farmacológico con crema de **5-fluorouracilo (5FU)** está limitado al tratamiento de QA, para pequeñas lesiones superficiales, presentando solamente eficacia parcial para lesiones más profundas o hiperqueratósicas y además puede presentar potencial de exacerbación de otras lesiones cutáneas como la rosácea³⁰.

Produce un eritema prolongado y exudación durante la fase de recuperación tras la aplicación, lo que dificulta además el cumplimiento por parte del paciente³⁶. La eficacia clínica no se consigue hasta varias semanas.

“Peeling” químico

El peeling químico, no se utiliza en la práctica clínica en CCNM (CBC), sino que se utiliza para fotoenvejecimiento. En su modalidad de peeling profundo se puede utilizar en ocasiones en QA, casi siempre después de un curetaje previo. Se trata la piel mediante ácido tricloroacético o fenol.

Requiere anestesia y sedación. Es doloroso teniendo el paciente la sensación como de quemadura, durante la sesión y 20 minutos después de la misma, el paciente experimenta una dolor intenso que puede durar varias horas. El malestar postoperatorio persiste en los siguientes días al peeling. Al día siguiente, aparece edema, eritema y exudado. El edema puede tardar varios días en desaparecer y el edema en los párpados puede impedir abrir los ojos. La descamación total se produce a los 10-15 días y el eritema persiste durante unas 8 semanas. Se debe evitar la exposición solar durante los 6 meses siguientes.

III.- Necesidad de nuevas alternativas de tratamiento

Pese a las medidas preventivas, como evitar la exposición solar y las campañas informativas para el diagnóstico preventivo precoz, los dermatólogos se están enfrentando a un marcado aumento en la incidencia de nuevos casos de CCNM, así como al comienzo de la enfermedad en edades más tempranas.

Con los métodos terapéuticos descritos es difícil eliminar el CCNM sin provocar alguna reacción en la piel, sin embargo, los dermatólogos deben procurar utilizar nuevas técnicas que presenten

mínimos efectos sobre la piel, al mismo tiempo que una alta tasa de curación y bajos índices de recurrencia. Los nuevos métodos alternativos: *La Terapia fotodinámica y el tratamiento mediante inmunomoduladores tópicos (Imiquimod)* responden a esta necesidad.

El empleo de los tratamientos convencionales puede presentar limitaciones sobre todo en lesiones amplias o lesiones múltiples. Así por ejemplo, la cirugía se puede complicar requiriendo injertos posteriores, o presentar difícil curación de la herida y cicatrices obvias; la crioterapia o quimioterapia farmacológica tópica deben repetirse múltiples veces, lo que resulta en efectos adversos mal tolerados, en especial en una población de riesgo de avanzada edad; la técnica de curetaje es subóptima para amplias superficies, no obteniéndose altas tasas de respuesta, lo que aumenta la posibilidad de recurrencia, de por sí aumentada para tumores que afectan a grandes superficies; la radioterapia requiere dosis muy altas para amplias superficies o lesiones múltiples, lo que supone un riesgo de mala cicatrización o la presencia de cicatrices prominentes.

Por lo tanto, los nuevos tratamientos, no invasivos, de fácil realización que ofrezca altas tasas de eficacia, y además, una buena cosmesis, son una gran ventaja para lesiones amplias o múltiples³¹.

Igualmente, hay pacientes que no pueden o no quieren ser intervenidos quirúrgicamente (pacientes anticoagulados, con multipatologías, con marcapasos, alergias a la anestesia,...), para los que se abre una nueva vía de tratamiento no invasiva con los nuevos tratamientos no quirúrgicos: Imiquimod y la Terapia Foto- dinámica (TFD)

No hay que olvidar a aquellos pacientes que han recibido las terapias actualmente disponibles pero presentan recurrencias. Para estos pacientes la TFD y el Imiquimod abren una nueva puerta de tratamiento.

Igualmente, se produce con cierta frecuencia (15,7%) infiltración del tumor a los límites quirúrgicos de resección, es decir, márgenes histológicamente positivos (extirpación incompleta), que por un lado aumentan el índice de recidivas y por otro hacen necesaria una segunda intervención, lo que aumenta la morbilidad del paciente¹⁹. La TFD y el Imiquimod ha demostrado su utilidad en los casos de recurrencias ya que puede repetirse las veces que sea necesario, sin riesgos para el paciente ni morbilidad añadida.

Además, las tasas de recurrencia acumulativa del tumor a los 5 años para CBC primarios tratados con cirugía, crioterapia, curetaje o radioterapia están en el rango de 2 a 20%⁴⁶.

Un reciente estudio retrospectivo en pacientes con CCNM a los que se les había diagnosticado y extirpado quirúrgicamente un tumor no melanoma, realizado en nuestro país, ha estimado que la probabilidad acumulada a los 5 años de presentar un nuevo CCNM fue del 22,4%, lo que está de acuerdo con los datos encontrados en otros países, con intervalos de 20% a 67%²³.

Con una terapia que pueda repetirse, tantas veces como sea necesario, se reducen significativamente estas tasas de recurrencia. Así diversos estudios, sugieren que la repetición de sesiones de TFD e Imiquimod como parte del tratamiento inicial, aumenta las tasas de respuesta inicial y previene de recurrencias⁴⁶.

En cuanto a la Queratosis Actínica (QA), sus efectos estéticos y la posible progresión a Carcinoma Espinocelular (CE) son motivos de preocupación. El tratamiento ideal debe ser eficaz, bien tolerado y debe proporcionar un excelente resultado cosmético sobre todo en zonas sensibles de la cara. Aunque los tratamientos disponibles son, en general, eficaces, el resultado cosmético es generalmente menos que óptimo³⁶.

En las tablas siguientes, se resumen las ventajas y desventajas de las modalidades de tratamiento del cáncer cutáneo no melanoma (CCNM), incluyendo la terapia fotodinámica⁴³ y el Imiquimod en crema.

Tabla resumen de las opciones terapéuticas disponibles para el CCNM⁴³

Modalidad	Ventajas	Desventajas	CCNM tratado	Comentarios
Terapia Fotodinámica	Alta tasa de respuesta Selectivo, células sanas intactas Excelente resultado cosmético No-invasiva Cicatrización rápida Repetible, si necesario	Dolor local * Riesgo de reacción de fotosensibilidad*, hinchazón y enrojecimiento en el lugar de aplicación Tiempo entre la aplicación de la crema y la iluminación*	CBC CCE QA Enfermedad de Bowen	Altas tasas de remisión completa (90%) No usado de forma rutinaria Altas Tasas de remisión (hasta 97%) En investigación en esta indicación
Crioterapia	Varias lesiones pueden ser tratadas a la vez Respuesta rápida y proceso sencillo Percibido como barato Alto grado de eficacia Útil para 1 o 2 lesiones Puede repetirse varias veces en la misma visita (si el paciente puede tolerar el malestar)	No selectivo (destruye células malignas y sanas) Doloroso, ampollas Riesgo de cicatriz Efectos sobre la pigmentación Número limitado de lesiones de QA tratadas en una visita No estandarización de la extensión y profundidad de la congelación Se requieren varias sesiones de tratamiento Caída permanente de cabello en la zona tratada Requiere anestesia	CBC CCE QA Enfermedad de Bowen CBC CCE	Comúnmente utilizado pero remisión completa solo en el 70% No usado de forma rutinaria Altas tasas de recurrencia de hasta 30% No usado de forma rutinaria Terapia de elección. Recurrencia 7-10,1% (lesión primaria); 17-20% (para lesiones recurrentes)
Técnicas quirúrgicas (incluye todas)	Altas tasas de curación Permiten análisis del tejido por microcopía	Cicatrices: resultado cosmético dependiente de la habilidad del cirujano Caro, consume tiempo en su realización, requiere entrenamiento y especialización	QA Enfermedad de Bowen CBC	Tasa curación 92% /Cirugía de Mohs No utilizado de forma rutinaria

Radioterapia	Dolorosa Puede usarse para lesiones grandes	Caro Intimidante No adecuada para piel dañada por radiación Caída permanente de cabello en la zona tratada La radiación puede causar cáncer cutáneo y dermatitis por radiación Se requieren varias visitas	CCE QA Enfermedad de Bowen	No usado de forma rutinaria No utilizado de forma rutinaria, excepto fallo de tratamientos No utilizado de forma rutinaria, excepto fallo de tratamientos No utilizado No utilizado de forma rutinaria, excepto fallo de tratamientos
---------------------	--	---	----------------------------------	---

Tratamientos farmacológicos 5-FU tópico	Posibilidad de tratar lesiones grandes El paciente se lo aplica en su domicilio Buenos resultados cosméticos	Intensamente irritante Excelente cosmética. Sólo aplicable en lesiones	CBC CCE QA Enfermedad de Bowen	No utiliza de forma rutinaria, excepto fallo de tratamientos.
--	--	--	---	---

Imiquimod 5% crema	Posibilidad de tratar lesiones grandes y múltiples El paciente se lo aplica en su domicilio Buenos resultados cosméticos	Intensamente irritante Hay que seguir el cumplimiento del tratamiento de cerca Enrojecimiento de la zona y posible descamación en los días posteriores.	CBC QA Enfermedad de Bowen	Tasa de curación >80% en CCNM. Excelente resultado estético.
---------------------------	--	---	----------------------------------	---

Tratamiento mediante inmunomoduladores

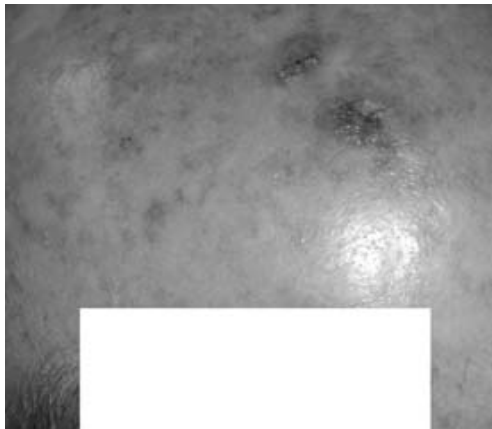
La función del sistema inmunológico en la eliminación de determinadas enfermedades cutáneas virales y neoplásicas proporciona una diana terapéutica para la inmunoterapia del CCNM. Además de la curación clínica, por la activación y estimulación de los recursos inmunológicos del paciente, esta opción terapéutica puede ser un sistema efectivo en la protección a largo plazo de futuros tumores. La respuesta inmune adquirida tipo Th1 es muy eficaz en el control de infecciones virales y tumores en la mayoría de las personas. El papel tan importante de las células dendríticas y

macrófagos en la inducción y regulación de las respuestas Th1 implica que los agentes farmacológicos que modulan las funciones de estas células pueden tener valor terapéutico en el tratamiento del cáncer. Como se ha señalado las citoquinas desempeñan una función muy importante en la regulación de las respuestas inmune antitumorales tanto innata como adquirida. De hecho todos los ensayos clínicos con citoquinas tanto interferones como interleuquina-2 han demostrado su eficacia en el tratamiento de los CBC. Los interferones son eficaces mediante inyecciones intralesionales y perilesionales. Se demostró la existencia de células Th1 CD4+ en el infiltrado perilesional. Los interferones mas utilizados han sido los alfa-2 b.⁵⁶

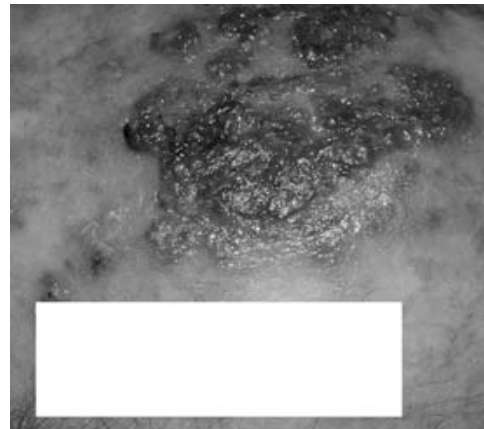
La Interleukina-2 es una citoquina secretada por las células T CD4+ tras el reconocimiento de antígenos. A diferencia del Interferon alfa, carece de efecto directo sobre las células cancerosas, pero alcanza actividad antitumoral por la estimulación de la citotoxicidad de los linfocitos T, células NK (natural killer) y macrófagos. Se ha demostrado que la administración intralesional de IL-2 es beneficiosa en el tratamiento de diversos canceres incluido el CBC.

Imiquimod

A partir del conocimiento de la influencia del sistema inmunológico en la aparición y control de los CCNM, parece ser que la inmunoterapia con la aplicación intralesional de ciertas citoquinas, es beneficiosa en el CBC. Sin embargo, existen inconvenientes para el uso intralesional de citoquinas, incluidos efectos secundarios (dolor local, necrosis cutánea, y efectos sistémicos pseudo-gripales), así como una corta vida media del producto inyectado lo que obliga a repetir las inyecciones con frecuencia.



Queratosis actínicas antes del tratamiento



Estado de la lesión tras 17 días de tratamiento con imiquimod



Tres meses tras finalizar el tratamiento

Figura 8

En el año 2005 se ha aprobado el uso de la crema de Imiquimod al 5% para el tratamiento del CBC, se trata de una molécula sintética que ha demostrado unas propiedades antitumorales y antiviricas importantes. La forma de actuar este producto es mediante la estimulación de la inmunidad celular innata y adquirida. Esta molécula es la primera de una nueva clase de modificadores de la respuesta inmune ⁵⁷. A diferencia de otros modificadores de la respuesta inmune que actúan inhibiéndola, imiquimod actúa estimulándola, induciendo la producción de citoquinas en la piel, lo que promueve que el sistema inmunológico del paciente reconozca la presencia del tumor. Entonces el sistema inmune del paciente es capaz de proceder a eliminar la lesión. Una vía de acción del imiquimod es por la activación de los receptores Toll-like induciendo la liberación de interferones . Estos receptores (que forman parte de una familia de receptores presentes en las células) son capaces de reconocer los patógenos, que están presentes en muchos tipos de células como neutrófilos, macrófagos, y células dendríticas y son los sensores primarios del sistema inmune innato. La activación de estos receptores Toll-like tiene como consecuencia la inducción de la producción de moléculas efectoras tales como citoquinas que subsiguientemente controlan la activación de una respuesta adquirida antígeno-específica. También es capaz de activar las células de Langerhans y la inducción directa de la apoptosis, la actividad de las células Natural Killer (NK) así como de los macrófagos que a su vez segregan citoquinas y óxido nítrico.⁵⁹

El resumen de los resultados de los ensayos clínicos efectuados demuestran que en el carcinoma basocelular el índice de respuesta histológica completa es del 82% tras la aplicación de la crema durante 5 días por semana durante 6 semanas. La reacción inflamatoria es un efecto secundario llamativo e importante, y está relacionado con los índices de respuesta. (Fig. 8).



Figura 9. Carcinoma basocelular nodular tratado con Imiquimod y resultado a los tres meses.

Área de “cancerización”

Una buena indicación del imiquimod, la constituyen aquellos pacientes que presentan un área cutánea muy dañada por la exposición a los rayos solares, con múltiples lesiones de queratosis

actínica, alguna lesión algo mas infiltrada, presentado la sospecha de que alguna queratosis comienza a infiltrar. Estos pacientes que normalmente han sido tratados mediante crioterapia, u otros sistemas destructivos y raramente cesan de aparecer nuevas lesiones. Es característica esta situación en cuero cabelludo, en varones con alopecia total y de edad avanzada. Stochfleth llama la piel de estos pacientes como *field cancerization*, es decir un área cutánea que toda ella tiene las alteraciones del ADN debido a los rayos UV, de forma que más que una lesión tumoral se trata de una enfermedad crónica de la piel, y que tenemos que saber manejar y controlar la zona para evitar que se formen carcinomas infiltrantes con posibilidad de metastatizar. En esta área es muy difícil distinguir la piel sana de la enferma ya que casi toda la piel está afectada, y si escarificamos con energía con una simple gasa, vemos que se produce un sangrado superficial que nos indica la gran diseminación de su afectación. Se podría definir con una gran área con cáncer de piel. Este tipo de paciente es ideal para el tratamiento mediante la aplicación de la crema Imiquimod al 5% (Aldara). Se producirá un intenso eritema en la zona, que es especialmente visible a las 6 semanas, pero que sabiendo explicar bien estos efectos conseguiremos que a las 10 semanas de comienzo del esquema terapéutico la piel tendrá una apariencia de total normalidad. Muchos pacientes nos comentan que la piel aparece renovada, sin los signos previos de fotoenvejecimiento: manchas marrones (lentigos) rojas (queratosis) etc. El 84% de las queratosis actínicas desaparecen y solo un 10% presentaran recidivas a los largo de su seguimiento. Toda esta teoría de área de cancerificación es especialmente importante en individuos inmunosuprimidos como los pacientes trasplantados.⁵⁸

La terapia Fotodinámica (TFD)

La TFD es un procedimiento terapéutico que consiste en la administración de un agente fotosensibilizante sobre el tejido afectado, seguido de la iluminación del tejido con una dosis lumínica determinada. Esta combinación del fotosensibilizante y la luz produce singlete de oxígeno que a su vez produce daño tisular (citotoxicidad) y destrucción selectiva de los tejidos. La terapia fotodinámica (TFD) se utiliza para tratar enfermedades en tejidos como la piel y otros órganos que pueden ser alcanzados por la luz

La selectividad del tratamiento con respecto al tejido sano adyacente se basa en la mayor capacidad que tienen las células tumorales o alteradas para captar y concentrar la sustancia fotosensibilizante y su menor velocidad de eliminación³. Es decir la TFD es selectiva para las células neoplásicas y dejando intactas las sanas.

Comenzó a utilizarse hace unos 10 años en Europa y en Estados Unidos y se ha probado su efectividad vía venosa en el cáncer de pulmón, vejiga y esófago. En España, se utiliza con éxito en varios hospitales para el tratamiento de estos tipos de cáncer.

La TFD consiste en:

- Administración de una sustancia fotosensibilizante (sensible a la luz) que se absorbe y se acumula en el tejido neoplásico en forma de porfirinas.
- Activación posterior de las porfirinas con luz a una longitud de onda apropiada, lo que produce liberación de radicales de oxígeno, que ocasionan citotoxicidad o destrucción de las células malignas y erradican el tumor.

La efectividad dependerá de las características de la propia sustancia fotosensibilizante y de las de la fuente de iluminación:

- *Sustancia fotosensibilizante*: las principales características a tener en cuenta son la especificidad o selectividad, por las células malignas (acumulación selectiva en las células neoplásicas) y la capacidad de penetración.
- *Fuente de iluminación*: las principales características a tener en cuenta son la longitud de onda, para permitir la activación de la sustancia fotosensibilizante y la liberación de porfirinas a una penetración óptima; así como un bajo poder calorífico para el bienestar del paciente.

La TFD es una modalidad de tratamiento de rápida evolución y creciente interés en dermatología⁴⁶ aplicando sustancias fotosensibilizantes por la vía tópica. La TFD es por tanto una técnica innovadora en el manejo del cáncer cutáneo.

En la tabla siguiente, se muestran las ventajas/limitaciones de esta terapia en el manejo del CCNM.

Ventajas/limitaciones de la terapia fotodinámica

Ventajas Clínicas	Inconvenientes /limitaciones	Análisis costes/recursos
<ul style="list-style-type: none"> - No invasivo, no cirugía - Tratamiento selectivo limitado a la zona neoplásica (no afecta al tejido sano) - Altas tasas de curación en CBC y QA (90%)⁴³ - No efectos secundarios - Excelente resultado cosmético, que mejora con el tiempo - Técnica sencilla tras un entrenamiento (puede ser aplicado por el personal de enfermería) - No riesgo de infecciones/complicaciones - Mínimos cuidados postoperatorios: analgésicos (si necesario); evitar la exposición al sol en los 2 días posteriores; uso de protectores solares - Indicado para lesiones difíciles de tratar en CBC, en las que no se debe usar la cirugía y en pacientes de riesgo - Preferencia del paciente: no intimidante, no dolorosa, puede seguir con su vida normal, excelente resultado clínico y cosmético - Menos doloroso para el paciente que la Crioterapia, 5FU y menos morbilidad que la Cirugía. - No efecto sobre hígado, riñones o médula ósea 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensación de calor o dolor local que desaparece al terminar la sesión - Enrojecimiento de la zona y posible descamación en los días posteriores. 	<ul style="list-style-type: none"> - Técnica ambulatoria no requiere hospitalización - No requiere alta especializada - No necesidad de anestesia - No necesidad de quirófano o sala quirúrgica - No necesidad de control preoperatorio - No necesidad de cirugía de reconstrucción o reparación - No necesidad de cura/retirada de puntos - En general, no necesidad de biopsias confirmatorias - No necesidad de reparación cosmética posterior - El paciente puede hacer su vida normal desde el primer momento, protegiendo la zona de la luz ambiente durante las 24 a 48 h siguientes - Coste de la medicación - Coste de la fuente de iluminación - Reduce la generación de listas de espera de pacientes - Limitada utilización de recursos

Las características que debe reunir el agente fotosensibilizante son⁴⁶:

- Ser altamente selectivo para el tejido dañado (
- Distribuirse de manera homogénea en el tejido diana.
- Presentar alta lipofilia para difundir a través de las membranas biológicas
- Penetrar profundamente en el tumor,
- Requerir una baja dosis lumínica para su activación, lo que disminuye el tiempo de iluminación.
- Presentar un alto rendimiento fotodinámico (producción de singlete de oxígeno 1O_2).
- Presentar una rápida acumulación en el tejido tumoral a la vez que un rápido aclaramiento del mismo.

La primera generación de fotosensibilizantes para uso clínico en TFD fueron los derivados de la hematoporfirina (HpD), de administración intravenosa, y cuya principal desventaja era que presentaban una lenta velocidad de eliminación desde la piel, por lo que el paciente podía presentar reacciones de fotosensibilidad durante 6 –10 semanas después del tratamiento, debiendo evitar la exposición al sol o a una fuente lumínica artificial potente durante ese tiempo⁴⁶.

La segunda generación de fotosensibilizantes surgía, entonces, de la necesidad de desarrollar compuestos que tuvieran una absorción lumínica más allá de los 630 nm, incrementando en consecuencia la penetración tisular, teniendo por tanto, un efecto fotodinámico más profundo; y que por otro lado, presentarían aclaramientos más rápidos desde el tejido⁴⁶.

El punto de partida para el uso de TFD en dermatología por vía tópica se produjo con la administración cutánea del **ácido 5-aminolevulínico (ALA)**. ALA no es fotosensibilizante en sí mismo sino que, tras la administración, es convertido enzimáticamente en protoporfirina IX (PpIX), precursor del grupo hemo en la síntesis celular del hemo y útil clínicamente como fotosensibilizante. La PpIX se activa con luz roja a 630 nm y es completamente metabolizada por el ciclo hemo en 24-48 horas no dejando fotosensibilidad residual en el tejido. Esto es una ventaja muy importante con respecto a otras sustancias fotosensibilizantes de primera e incluso de segunda generación y, es que ALA, presenta un rápido aclaramiento tisular, disminuyendo drásticamente el potencial de reacciones fototóxicas posteriores al tratamiento, es decir, no causa fotosensibilidad generalizada.

Sin embargo, ALA es una molécula hidrofílica, es decir, presenta baja lipofilia por lo que atraviesa pobremente a través de barreras biológicas, como el estrato córneo cutáneo y por lo tanto, para alcanzar niveles clínicamente relevantes de PpIX, es necesario aplicar dosis bastantes altas de ALA (20%)²⁸.

Esta limitación condujo a mejorar la TFD basada en ALA con el desarrollo de su éster metílico, **5- metilo aminolevulinato (MAL)**, que es más lipofílico que el ácido y por tanto presenta mayor penetración tisular requiriéndose menores dosis.

Igualmente, se ha demostrado que el aclaramiento de la piel de las porfirinas formadas es más rápido con MAL que con ALA⁴⁴.

El tiempo de iluminación con la TFD-ALA no está determinado si no que, empíricamente, en algunos trabajos se realiza una exposición de 20 minutos³ y en otros de 30 minutos¹⁰.

Otro aspecto importante es el tiempo óptimo de incubación de la sustancia fotosensibilizante desde su aplicación hasta la iluminación, para la adecuada penetración en el estrato córneo, distribución a través del tejido diana y metabolización a porfirina activa. Con la TFD-ALA este tiempo es de 4 a 6 horas⁴⁶. Algunos trabajos¹⁰ incluso reportan 8 horas de incubación de ALA bajo oclusión.

Por lo tanto, son necesarias instrucciones precisas sobre:

- Dosis de sustancia fotosensibilizante
- Tiempo de incubación de la sustancia fotosensibilizante hasta la iluminación
- Tipo de luz
- Dosis de luz
- Tiempo de iluminación
- Distancia de iluminación

En el desarrollo clínico de la TFD con MAL se ha establecido y validado el proceso de iluminación de manera precisa, de manera que no hay variabilidad en cuanto a los parámetros anteriores.

La TFD con metil aminolevulinato ha producido una tasa de respuesta completa de hasta el 91% en QA y hasta el 97% en lesiones de CBC⁴⁴.

El resultado cosmético fue calificado como de excelente a bueno en una amplísima mayoría de pacientes y según los investigadores fue calificado de mejor que con la crioterapia (para QA y CBC) y mejor que la cirugía (para CBC).

Igualmente, los ensayos clínicos han puesto de manifiesto una mayor preferencia del paciente por TFD que por los tratamientos previos⁴⁴.

La terapia fotodinámica presenta tasas de respuesta completa de hasta 91% en Queratosis Actínica; y es tan eficaz al menos como la crioterapia, pero se obtienen mejores resultados cosméticos de hasta un 96% de cosmética excelente vs 51% para crioterapia y presenta una alta satisfacción del paciente (de hasta 74%).

Los estudios clínicos en CBC han demostrado que la TFD produce hasta un 90% de respuesta completa en CBC, mostrando ser más efectivo que placebo y al menos tan efectivo como la cirugía⁴⁴. A continuación, se resumen los estudios principales.

Procedimiento de la TFD

Para el tratamiento de la queratosis actínica (QA) debe administrarse una sesión de terapia fotodinámica. Las lesiones tratadas deben evaluarse después de tres meses y si fuera necesario, repetir con una segunda sesión de terapia.

Para el tratamiento del carcinoma basocelular (CBC) deben administrarse dos sesiones, con un intervalo de una semana entre sesiones.

Se debe evaluar la respuesta de la lesión a los tres meses, y se recomienda confirmar la respuesta de las lesiones de carcinoma basocelular por biopsia histológica. Después de esta evaluación de la respuesta, las lesiones de QA y CBC que muestren una respuesta incompleta pueden volver a tratarse, si se cree conveniente. La TFD puede repetirse las veces que sea necesario sin morbilidad añadida ni riesgos para el paciente, ya que no se producen efectos tóxicos acumulativos.

Antes de aplicar la crema de MAL, se debe preparar la superficie de la QA y de las lesiones de CBC para retirar las escamas y costras y se debe raspar la superficie de las lesiones (sin dolor o sangrado). La preparación de la lesión dependerá del lugar donde se encuentre la misma y no es necesaria anestesia local para este proceso de preparación³⁴.

Preparación de las lesiones

Previamente a la sesión de TFD se deben retirar las escamas y costras. Esto se puede hacer con una gasa impregnada en solución salina o con curetado suave.

En una misma sesión de tratamiento se pueden tratar lesiones múltiples.

Una vez preparada la lesión, se aplicará una capa de crema de alrededor de 1 mm de espesor, con la ayuda de una espátula, sobre la lesión y sobre 5-10 mm de piel sana circundante, con el fin de asegurarse de que se va a tratar el tumor completo. Posteriormente, se procederá a cubrir la zona tratada con un vendaje oclusivo durante 3 horas.

Transcurrido este tiempo se procederá a retirar el vendaje, limpiar la zona con solución salina y se expondrá la lesión a luz roja de 630 nm que es el pico de absorción de las porfirinas fotoactivas.

Se recomienda iluminar las lesiones con una dosis de 37 J/cm^2 , con una distancia de trabajo de 50-80 mm. El tiempo de iluminación se calcula automáticamente y es normalmente un periodo de 7 a 10 minutos.

Se debe colocar al paciente asegurándose de que está cómodo durante toda la sesión.

Una vez realizada la iluminación de las lesiones, se procederá a aplicar un vendaje oclusivo en el área tratada para protegerla de la luz y se pedirá al paciente que mantenga el vendaje y la zona seca durante 48 horas.

Durante la iluminación no es necesario proteger la piel sana no tratada que rodea a la lesión. Durante la iluminación, es normal notar molestias que van desde una sensación descrita como pequeños pinchazos o quemazón, hasta dolor. La intensidad de estas sensaciones depende de dos parámetros: la localización de las lesiones y la extensión de la zona a tratar. Las zonas de frente y centro faciales son peor toleradas y a mayor extensión son mayores las molestias. En los casos en que estas sean intensas se puede anestésiar localmente la zona o realizar anestesia troncular. Es importante no utilizar anestesia con vasoconstrictor para no limitar la existencia de oxígeno en la zona. Siempre es conveniente utilizar un ventilador y agua pulverizada para minimizar la sensación de calor en el paciente y mejorar su bienestar.



Figura 10. Aplicación de la crema demetil-aminolevulínico (MAL).



Figura 11. Iluminación con luz roja de 630 nm.

Durante la iluminación, el paciente y el personal deben llevar las gafas protectoras, adecuadas para el espectro de luz emitido por la lámpara. La luz roja no supone riesgo para los ojos, pero es incómodo fijar la vista en ella, por lo que se recomienda usar las gafas con filtros adecuados.

Antes del tratamiento con TFD debe interrumpirse cualquier tratamiento con UV. Como precaución general, debe evitarse la exposición solar de las zonas tratadas y la piel circundante

durante dos días después del tratamiento. Debe evitarse que metil aminolevulinato entre en contacto con los ojos.

La crema de MAL debe conservarse entre 2° C y 8° C (en nevera) y el periodo de validez es de 1 semana después de abrir el envase.

Efectos secundarios de la TFD

La TFD fue generalmente bien tolerada en los ensayos clínicos en pacientes que recibieron, al menos, 1 sesión de TFD. Los efectos secundarios fueron de leves a moderados en intensidad siendo hasta un 95% de los mismos, efectos adversos locales, localizados y pasajeros. En los ensayos clínicos en pacientes con QA y con CBC, se ha informado de al menos 1 efecto adverso local en 43-91% de pacientes con TFD comparado con un 26-78%, 26-78% y 16%, de los que recibieron placebo, crioterapia o cirugía, respectivamente⁴⁴.

Las reacciones de fototoxicidad locales fueron los efectos locales más frecuentes en los ensayos clínicos, principalmente, manifestados como sensación de quemazón, eritema, costra y dolor. La mayor parte de estos efectos resolvieron rápidamente en el mismo día de tratamiento y todos ellos lo hicieron en 2 semanas⁴⁴.

No se produjo un aumento de incidencia de efectos adversos locales después de una segunda sesión o incluso después de un segundo ciclo de TFD (x 2 sesiones). La TFD no tuvo ningún efecto sobre la hematología o bioquímica y no se informó de ningún efecto adverso grave⁴⁴.

Muy raramente, se produce hipopigmentación en el lugar de aplicación y de aparecer desaparece con el tiempo, si bien, se recomienda proteger el área tratada de la exposición a la luz solar²⁹.

No se producen reacciones de fototoxicidad generalizada⁶.

Durante la fase de curación o cicatrización se producen eritema o edema debido a la reacción fototóxica localizada y raramente se producen ampollas o ulceración⁶.

Una de las limitaciones de la TFD era el dolor en el lugar de tratamiento, frecuentemente descrito como quemazón, picor o sensación de ardor en el área de iluminación⁶. No se conocen con exactitud los factores determinantes del dolor, si bien, la localización de la lesión parece ser un factor importante²⁹. Normalmente, el malestar asociado no requiere anestesia local¹⁵ y para minimizar este dolor se puede pulverizar agua en el lugar de la iluminación o utilizar un ventilador²⁹.

TFD en pacientes transplantados

El riesgo de desarrollar CCNM está aumentado en pacientes transplantados renales³⁷.

Dos estudios clínicos prospectivos han evaluado la eficacia de la TFD en un total de 44 pacientes transplantados con 392 lesiones displásicas, incluyendo QA y CBC^{11,56}.

A los 6 meses, 76% de los pacientes mostraron respuesta clínica completa de las lesiones⁴⁴.

Uno de los estudios demostró que el tratamiento con una única sesión de TFD se asoció a un mayor tiempo de remisión en la aparición de una nueva lesión en comparación con las zonas no tratadas (9, 6 vs 6,8 meses)⁴⁴.

TFD: Experiencia en Enfermedad de Bowen

El empleo de la terapia fotodinámica en el tratamiento de otros cánceres no- melanoma, como la enfermedad de Bowen, se recoge en Guías Clínicas^{31, 32} y es un procedimiento de rutina para algunas

clínicas^{31,45,55} La terapia fotodinámica basada en ALA se ha utilizado en la enfermedad de Bowen alcanzándose tasas de curación 90%^{32,33}

La TFD tópica es tan eficaz como los tratamientos de rutina en pequeñas lesiones localizadas de enfermedad de Bowen y puede ofrecer ventajas en lesiones más grandes y múltiples; para lesiones en localizaciones de mala cicatrización como la parte inferior de la pierna, el pene y para las lesiones en dedos y en la cara, donde las terapias existentes poseen limitaciones³³. La evidencia hasta la fecha hace que la TFD tópica sea una opción de tratamiento de primera línea para enfermedad de Bowen, siendo al menos tan efectiva como las terapias tradicionales pero con la ventaja de una excelente cicatrización y una buena cosmesis³³.

Los estudios realizados hasta la fecha con TFD [1] confirman los excelentes resultados clínicos en enfermedad de Bowen obtenidos con diversas preparaciones de 5-ALA, si bien, se obtienen mejores resultados cosméticos³³.



Fig. 12. Área de cancerificación: queratosis actínica diseminadas.



Fig. 13. Detección de fluorescencia roja tras la aplicación de la crema MAL.



Figura 14. Carcinoma basocelular superficial.



Figura 15. Resultado tras el tratamiento mediante TFD.

CONCLUSION

Estamos asistiendo a un alarmante aumento del cáncer de piel no melanoma en Europa y en el resto del mundo. Los tratamientos utilizados hasta ahora tienen algunos inconvenientes como son las secuelas cicatriciales, el tratamiento dirigido solo a la zona clínicamente afecta etc. Estamos viviendo también un importantísimo aumento de los pacientes con cáncer de piel, con el denominado “área o campo de cancerización”, no solamente en inmunodeprimidos como los trasplantados sino en aquellos con fototipos cutáneos I y II.

Tenemos recientemente nuevas armas terapéuticas como son los modificadores de la respuesta inmune: Imiquimod y la terapia fotodinámica. Estas dos modalidades ofrecen unos perfiles de eficacia y resultados cosméticos superiores a todos los tratamientos hasta ahora disponibles.

Palabras finales

Comenzaba mis palabras refiriéndome al extenso y profundo sentimiento de gratitud hacia tantas personas, sentimiento que me embarga en estos momentos. Permitidme que me refiera ahora brevemente, para terminar, a otro sentimiento igualmente profundo, acerca del significado del ingreso en la Academia. Es el sentimiento de la necesidad de un compromiso vital con la verdad, que debe estar presente en todo hombre de ciencia, y tanto más en el académico.

Pienso que hablar de Academia es hablar de la dimensión sapiencial que la distingue. Quien ingresa en la Academia, entra en un ámbito al que llegan tantas preguntas e interrogantes tanto espirituales como intelectuales que se hacen los hombres. Ante ellas, el académico, si tiene verdadera sabiduría, no será ni el pretencioso que piensa que lo sabe todo, ni el escéptico que piensa que no es posible tener certeza de nada. Procurará comportarse como el verdadero sabio que ama y busca la verdad humildemente. Cuando el científico está honradamente comprometido con la verdad, sin ambigüedades ante tantas situaciones incómodas, convierte su trabajo en una fascinante aventura, y logra con su trabajo el progreso auténtico de la ciencia al servicio de la humanidad. Es el progreso que nos permite conocer cada día mejor ese “orden de la creación y del gobierno del mundo” que está regido por la eterna Sabiduría de Dios.

En el libro que sostiene la alegoría de la Medicina que nos preside leemos: *Omnis medicina a Deo est*, toda medicina procede de Dios. Quisiera que fuese el culmen sapiencial de nuestra Real Academia de Medicina cuyas puertas, generosamente, me habéis abierto.

Gracias por escucharme.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Basset-Séguin N et al. *A dose finding study of photodynamic therapy with Metvix in patients with basal cell carcinoma*. Journal of European Academy of Dermatology and Venereology, 2000, vol 14, supp 1: 39
2. Basset-Séguin. *Photodynamic therapy using Metvix is as efficacious as cryotherapy in BCC, with better cosmetic results* [Abstract]. Journal of European Academy of Dermatology and Venereology, 2001 volume 15 Suppl 2:p226
3. Braathen L, Paredes B, Saksela et al. *An open explanatory (Phase I/II) study of Metvix Cream 80 mg/g and 160 mg/g in patients with primary actinic keratosis* J Eur Acad Dermatol Venereol (2000)14 (S1): 38
4. Brown SB. *Photodynamic Therapy*. Abstract en el "4th Annual Meeting of European Society for Photodynamic Therapy (EURO-PDT)". Pag 256. Marzo 26-7, 2004
5. Camacho F, De Dulanto F. *Cirugía Dermatológica*. Editorial Aula Médica 1995.
6. Campbell S. *Adverse Reactions to photodynamic therapy and how to manage them*. Abstract en el "4th Annual Meeting of European Society for Photodynamic Therapy (EURO-PDT)". Pag 259. Marzo 26-7, 2004
7. Cisneros JL; Camacho F. *Láser y fuentes de luz pulsada intensa en dermatología y dermatocósmética*. Editorial Aula Medica 2000.
8. Córdoba S. *Aplicaciones prácticas de la terapia fotodinámica en dermatología* Dermatología Práctica Vol 10; N° 9: 4-6
9. Diepgen TL, Mahler V. *The Epidemiology of Skin Cancer*. British Journal of Dermatology 2002; 146 (Suppl) 61):1-6
10. Dijkstra A.T. y cols *Terapia fotodinámica con luz violeta y ácido-aminolevulínico tópico para el tratamiento de queratosis actínicas, enfermedad de Bowen y carcinoma basocelular* Journal of European Academy of Dermatology and Venereology (Ed Esp) Vol III, N° 2; 2002: 16-20
11. Dragieva G, et al. *Topical photodynamic therapy with methyl aminolevulinate (Metvix) in the treatment of actinic keratosis in transplant recipients* [poster] 9th World Congress on Cancers of the Skin; 2003 May 7-11; Seville)
12. Foley et al. *A Phase III Randomized study comparing photodynamic therapy using methyl aminolevulinate or placebo*. [Poster 0231] Journal of European Academy of Dermatology and Venereology, 2003 volume 17 Suppl 3
13. Foley P. et al *A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix®) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study*. Journal of Dermatological Treatment (2003) 14; 99-106
14. Foley P. *Clinical efficacy of methylaminolevulinate (Metvix®) photodynamic therapy*. Journal of Dermatological Treatment (2003) 14 (Suppl 3), 15-22
15. Fraser C y cols. *The effect of air cooling on patient tolerance of topical photodynamic therapy*. Abstract en el "4th Annual Meeting of European Society for Photodynamic Therapy (EURO-PDT)". Pag 265. Marzo 26-7, 2004
16. Fritsch C, Lang K, Neuse W, Ruzicka T, Lehmann P. *Photodynamic Diagnosis and Therapy in Dermatology*. Skin Pharmacol Appl Skin Physicol 1998; 1: 358-373
17. Fritsch C, Neuse W, Bolsen K, Ruzicka T, GoerzG. *Photodynamic diagnosis with δ -aminolevulinic acid is an effective procedure in tumor detection*. Arch Dermatol Res; 1996; 288: 320A
18. Fuente MJ, M. Sabat, J. Roca, R. Lauzurica, MT. Fernández-Figueras, C. Ferrándiz. *A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients*. British Journal of Dermatology 2003; 149; 1221-1226.
19. García-Solano J. y cols *Cánceres cutáneos de estirpe no melanocítica con márgenes quirúrgicos histológicos positivos. Estudio comparativo entre los servicios implicados en su extirpación quirúrgica*. Actas Dermosifiliogr 2004; 95 (6): 358-61
20. Glogau R. *The risk of progression to invasive disease* J Am Acad Dermatol 2000;42:S23-4

21. Goldberg L. *Basal Cell Carcinoma*. Lancet 1996; 347:663-67
22. González A., J.A. Sánchez, J.C. Armario, J.L.Ingunza, J.M. Fernández *Características epidemiológicas del carcinoma basocelular en nuestro área de referencia* [Poster P019] XXXII Congreso Nacional de Dermatología y Venereología Junio 2004 Sevilla
23. Graells J *El riesgo y los factores de riesgo de un segundo cáncer cutáneo no-melanoma: estudio en la población mediterránea* Journal of European Academy of Dermatol y Venereolog (ed esp) Vol V Núm 4, 2004: 219-223.
24. Grapengiesser S. et al: *Pain caused by PDT of skin cancer* Clinical and experimental dermatology 2002, 27, 493-97
25. Herzinger T et col. *Basal cell carcinoma of the toenail unit* J Am Acad Dermatol 2003 277-278
26. Horn M et al. *Topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment*. British Journal of Dermatology 2003; 149: 1242-1249
27. Kapur N et colbs. *A survey of Photodynamic Therapy-induced pain*. Abstract en el "4th Annual Meeting of European Society for Photodynamic Therapy (EURO-PDT)". Pag 258-9. Marzo 26-7, 2004
28. Kloek J., G Beijersbergen. *Prodrugs of 5 aminolevulinic acid for Photodynamic Therapy*. Photochemistry and Photobiology, 1996, 64 (6): 994-1000
29. Larko O. *Pre-and Post-Photodynamic therapy care*. Abstract en el "4th Annual Meeting of European Society for Photodynamic Therapy (EURO-PDT)". Pag 259. Marzo 26-7, 2004
30. Morris H. *Properties of Metvix in Photodynamic Therapy*. Abstract en el "4th Annual Meeting of European Society for Photodynamic Therapy (EURO-PDT)". Pag 261. Marzo 26-7, 2004
31. Morton C. et cols. *Photodynamic therapy for Large or Multiple Patches of Bowen Disease and Basal Cell Carcinoma*. Arch Dermatol 2001; 137:319-324
32. Morton C, et colbs. *A placebo-controlled study comparing Photodynamic therapy using Methyl aminolevulinic acid with cyotherapy and 5-fluorouracil in Bowen's Disease* Plenary Sessions O-4 British Journal of Dermatology 2004 151 (Suppl. 68), 1-9, pag 2
33. Morton C. *The place of Photodynamic Therapy in my Clinic for the treatment of Bowen's disease and squamous cell carcinoma*. Abstract en el "4th Annual Meeting of European Society for Photodynamic Therapy (EURO-PDT)". Pag 257. Marzo 26-7, 2004
34. Morton C. *Methyl aminolevulinic acid (Metvix®) photodynamic therapy-practical pearls*. Journal of Dermatological Treatment (2003) 14 (Suppl 3), 23-26
35. Naylor M. *The Epidemic of nonmelanoma Skin Cancer: Prevention, Diagnosis and Treatment*. May 27 2004 Medscape
36. Pasirer D.et al. *Photodynamic Therapy with topical methyl aminolevulinic acid for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial*. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 227-32
37. Ramsay et colbs. *Incidence of nonmelanoma skin cancer in UK renal transplant recipients: a 5-year nurse-led prospective trial*. Poster P-20 British Journal of Dermatology 2004 151 (Suppl. 68), 21-62, pag 99
38. Revenga F y colbs *Descripción epidemiológica del carcinoma de células basales y del carcinoma cutáneo de células escamosas en Soria (noreste de España) 1998-2000: un estudio hospitalario*. Journal of European Academy of Dermatol y Venereolog (ed esp) Vol V Núm 4, 2004: 215-218
39. Rhodes L.et al. *Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular Basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial*. Arch Dermatol, 2004; 140: 17-23
40. Rowe DE, Carroll RJ, Day Jr CL. *Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: Implications for patient follow-up*. Journal of Dermatologic Surgery and Oncology, 1989; 15 (3):315-328
41. Salam Housman Tamara et al. *Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population*. J Am Acad Dermatol 2003; 48:425-9
42. Salasche S.J. *Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma*. J Am Acad Dermatol 2000; 42:S4-7
43. Schmook T, E. Stockfleth. *Current treatment patterns in non-melanoma skin cancer across Europe*. Journal of Dermatological Treatment 2003; 14 (Suppl 3), 3-10

44. Siddiqui et al. *Topical Methyl Aminolevulinat*e Adis Drug Profile Am J Clin Dermatol 2004; 5 (2): 127-137
45. Sidoroff A. *The place of photodynamic therapy in my clinic for the treatment of Basal Cell Carcinoma*. Abstract en el "4th Annual Meeting of European Society for Photodynamic Therapy (EURO-PDT)". Pag 257. Marzo 26-7, 2004
46. Soler AMA et al. *A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5 aminolevulinat*e-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. British Journal of Dermatology 2001; 145:467-471
47. Stapleton M, LE Rhodes. *Photosensitizers for photodynamic therapy of cutaneous diseases* Journal Of Dermatological Treatment (2003) 14;107-112
48. Szeimies et al. *Photodynamic Therapy using topical methyl amino 5-levulinat*e compared with criotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. J Am Acad Dermatol 2002; 74: 258-62
49. Szeimies et al. *Fluorescence Diagnosis*. Abstract en el "4th Annual Meeting of European Society for Photodynamic Therapy (EURO-PDT)". Pag 261. Marzo 26-7, 2004
50. Tarstedt M, Wennberg A-M, Rosdahl I et al. *Single PDT treatment with MAL (Metvix) is effective in treatment of actinic keratosis* [Poster] publicado en el Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology Volumen 17, supplement 3.
51. Terencio de las Aguas J. *Nuestra Experiencia en cáncer cutáneo y su tratamiento*. Rev Intern Dermatol Dermocosm 2002; 5:34-37.
52. Tope et al. *Randomized Prospective comparison of topical methyl aminolevulinat*e photodynamic therapy versus placebo photodynamic therapy in nodular basal cell carcinoma [Poster] 2003, World Cancer of the Skin, Seville
53. Vinciullo C. et al. *Photodynamic therapy using methyl aminolevulinat*e in patients with basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2004, vol 50 supp 3 P0124
54. Weigell et al. *Pain associated with PDT using 5 ALA or 5 MAL on tape-stripped normal skin* Archive dermatology 2003, 139: 1173-77
55. Wennberg A. Pain management in Photodynamic therapy. Abstract en el "4th Annual Meeting of European Society for Photodynamic Therapy (EURO-PDT)". Pag 259. Marzo 26-7, 2004
56. Wulf HC et al. *Metvix photodynamic therapy delays occurrence of new skin lesions in organ transplant recipients: a prospective, randomised and controlled study* [poster] 9th World Congress on Cancers of the Skin; 2003 May 7-11; Seville
57. Marks R, Gebauer K, Shumack S et al *Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose response trial*. J Am Acad Dermatol 2001 ;44: 807-13
58. Geisse JK, Rich P. Pandya A et al. *Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a doble blind ramdomized, vehiclke control study*. J Am Acad Dermatol 2002 ; 47:390-8
59. Sockflet E, Meyer T, Benninghoff B et al, *A rambdomized, doble blind, vehicle controlled study to asses 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratosis*. Arch Dermatol 2002 ;138: 1498-502
60. Kimyai-Asadi A, Alam M, Goldberg LH, Peterson SR, Silapunt S, Jih MH. *Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas* .Derm surgery 2005;53:464-8

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr D. Antonio Llombart Bosch

Se reúne hoy esta Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana para recibir como nuevo miembro de la misma al Dr. Carlos Guillen Barona, distinguido especialista en dermatología y prestigioso científico valenciano.

Para mí es un honor y una satisfacción el tener el privilegio de haber sido no sólo patrocinador de su candidatura ante Uds. Ilustrísimos Académicos, sino también el tener la oportunidad de dirigirles a Uds. este discurso de contestación al tema desarrollado por el nuevo Académico bajo el título *Avances en el tratamiento del cáncer cutáneo* en el que se revisa de modo extenso y actualizado las nuevas posturas terapéuticas para controlar las neoplasias malignas de la piel de origen epitelial.

Pero antes de entrar a considerar las particularidades de esta importante aportación científica permítanme, Sres. Académicos, que sitúe al nuevo Académico dentro del marco científico que ocupa hoy la dermatología en el mundo de la medicina, tanto por su trayectoria profesional ante los modernos postulados de la medicina al inicio del siglo XXI, como además como miembro de una distinguida familia científica de dermatólogos valencianos. Cuando me refiero a "familia", lo hago en un doble sentido: no sólo aquella con la que nos unen lazos sanguíneos de ascendencia, sino también la que configuramos como miembro de la familia científica por nuestra propia historia y en ese sentido el Dr. Carlos Guillen Barona muestra afortunada síntesis y rica conjunción.

A nivel familiar procede de una familia valenciana profundamente arraigada en la tradición médica y en la especialidad dermatológica. Su abuelo el Dr. Mauro Guillén Comín, fundó el Sanatorio de Fontilles, siendo su director médico y poniendo en marcha uno de los proyectos médicos más ambiciosos de la medicina valenciana en la lucha contra la lepra, durante los inicios del siglo XX. Tuve ocasión de conocer la calidad asistencial y científica de ese centro, por cuanto mi propio padre, el también académico y patólogo Antonio Llombart Rodríguez, desempeñó el cargo de histopatólogo de dicho centro y efectuó numerosas publicaciones científicas sobre esta enfermedad. La obra de Mauro Guillén ha perdurado en el tiempo, manteniéndose hoy en día activo el Sanatorio de Fontilles gracias al entusiasmo de su actual director el académico correspondiente Dr. Terencio de la Aguas, aunque afortunadamente la lepra haya dejado de tener el impacto socio-sanitario que tenía en nuestra Comunidad hace 100 años. También tuve la fortuna de conocer al padre del nuevo académico el Dr. Javier Guillén Prats, que alcanzó un bien reconocido prestigio como dermatólogo en nuestro entorno profesional.

Es decir, el nuevo Académico posee factores que hoy diríamos de "impronta genética" en su vocación dermatológica, manteniendo una rica tradición familiar.

Pero también señalaba que no sólo son los lazos familiares aquellos que condicionan nuestra vocación profesional y moldean el contexto de nuestra dedicación científica. En ese sentido el Dr. Carlos Guillén Barona se entronca dentro de la dermatología valenciana cuya trayectoria dentro y fuera de nuestra Real Academia ha marcado y continúa haciéndolo, una impronta que deseamos resaltar, aunque sea de modo muy resumido, Me refiero a los distinguidos dermatólogos valencianos que directa o más indirectamente forman la escuela dermatológica en donde se sitúa el nuevo Académico.

Aun a riesgo de olvidar a los más pretéritos y sin ánimo de hacer un estudio exhaustivo, que sería poco adecuado al momento, si quiero rescatar del olvido a figuras como José Esteller Luengo, José María Mascaró, Antonio Castell y el último de nuestros académicos, cuyo sillón hoy se ocupa, la de Adolfo Aliaga Boniche. Todos ellos ocuparon la Cátedra de Dermatología de nuestra Universidad y marcaron el impronta científico y profesional de la especialidad durante el pasado siglo.

El nuevo académico, como él mismo ha señalado, pertenece a esta escuela valenciana a través de su formación con el Prof. Mascaró y el Prof. Aliaga, primero en la Facultad de Medicina y posteriormente en el Hospital Provincial, hoy Hospital General Universitario.

Quienes, por razón de común vocación universitaria y actividad profesional como patólogo, hemos tenido la fortuna de ser discípulos de uno de ellos, el Prof. José Esteller, y compañero de los demás, debemos reconocer la solidez científica y la riqueza espiritual que todos ellos imprimieron con sello específico en la medicina valenciana de la cual, sin lugar a dudas, el nuevo académico ha sabido sacar provecho y lección científica y humana. La escuela dermatológica valenciana es rica hoy en prestigiosos especialistas que forman pléyade y aseguran continuidad en el futuro.

Quizás de una manera mas detallada merecen comentarse los aspectos formativos del Dr. Guillén a través de la dirección del Prof. Adolfo Aliaga, quien realmente contribuyó de modo directo a la misma y a partir de la que se fue progresivamente modelando su personalidad y su especialización dentro de la propia dermatología oncológica y cuya culminación ha sido la Jefatura de Servicio en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO) donde está desarrollando una importante labor asistencial y una atrayente vía de investigación como lo demuestra el discurso que acabamos de conocer.

En el año 1978 inició la residencia en el Servicio de Dermatología del Hospital Provincial dirigido por el Dr. Aliaga. La personalidad de Adolfo era muy peculiar y por entonces comenzó a demostrar un gran interés por la dermatopatología. Eran los comienzos de las técnicas de inmunofluorescencia para detectar anticuerpos tanto en piel como en sangre circulante. Como era característico en su forma de trabajar ponía empeño por disponer en todo momento de las nuevas tecnologías. Por ello, consiguió una beca para el Dr. Guillén con el fin de realizar un curso de la Academia Americana de Dermatología en Washington en el año 1984. Puso en marcha estas técnicas que básicamente se empleaban para las enfermedades de origen autoinmune; conectivopatías y ampollas. Se convirtió en el centro de referencia para estos casos y se recibían pacientes para su estudio y determinación de depósitos de anticuerpos. Estas investigaciones cristalizaron en 1984 bajo la dirección de los Profs. Antonio Castells y Esperanza Jordá en la tesis de Licenciatura *Valor pronóstico de los depósitos de IgA en la dermatitis herpetiforme*, obteniendo la calificación de sobresaliente. Posteriormente este trabajo, junto a la detección de los anticuerpos antiendomiso para la determinación de la enteropatía sensible al gluten en los pacientes afectos de dermatitis herpetiforme, obtuvo el primer premio de investigación que concedía la Academia Española de Dermatología en su congreso anual.

El Servicio de Dermatología tuvo su máximo auge coincidiendo con el nombramiento del Dr. Aliaga como académico de número de esta corporación (1983) y posteriormente con la obtención de la plaza de profesor titular (1987). El Servicio de Dermatología en esos momentos fue un referente en España y se recibían numerosos casos problema. Cada caso era un reto que lo llevaba en su mente y que no descansaba hasta dar con el diagnóstico preciso.

Por entonces, 1985, el Dr. Oliver y el Dr. Fortea, dermatólogos del servicio del Hospital General, realizaron el registro de melanomas que reuniría más de un millar de casos. Dado el interés que este tumor adquirió en aquella época, fue motivo para la realización de la tesis del Dr. Guillén, bajo la dirección de los Profesores Miguel Martorell y Fortea y el asesoramiento del Prof. O'Connor experto en citometría de flujo, sobre el tema: *Estudio mediante citometría de flujo de ADN en el melanoma maligno: Correlación con los factores pronósticos*; era la primera tesis realizada en España en tumores sólidos mediante la utilización de esta técnica. El objetivo era determinar la aneuploidía como factor pronóstico. La conclusión demostró que, aunque los resultados se podían superponer a los que nos proporcionaban otros parámetros como el espesor de Breslow, los artefactos que se introducen en el complejo procesado de las piezas en parafina la hacían poco útil para emplearla de forma rutinaria. Fue leída en 1988 con calificación de *Apto cum laude*. Algunos de los resultados fueron presentados por el Dr. Guillén como ponencia en la *26 Annual Meeting of the Society of Dermatopathology* en Washington, 1988. Un resumen de esta tesis obtuvo el premio Shering de la Academia Española de Dermatología.

Una vez leída la tesis su interés por la dermatología oncológica crecía y el Dr. Guillén fundó la Asociación Oncoderma, cuya finalidad era dar a conocer a médicos de atención primaria y población en general los signos precoces del cáncer de piel. Se promovieron charlas con la colaboración de numerosos dermatólogos en todos los Centros de salud de la Comunidad Valenciana, y comenzó a asistir como médico consultor de dermatología al Instituto Valenciano de Oncología. Estos años de consultor promovieron un crecimiento exponencial del número de pacientes con problemas

dermatológicos en el IVO, por lo que en 1993 el patronato de esta Fundación decide crear el Servicio de Dermatología, ocupando la jefatura el Dr. Guillén.

A partir de estos momentos la motivación por el desarrollo de la oncología dermatológica crece y se obliga a proporcionar a los pacientes las mejores técnicas para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de piel, así como el estudio de las manifestaciones cutáneas derivadas tanto de las neoplasias internas como de las reacciones cutáneas a los tratamientos sistémicos antineoplásicos.

En el IVO se ponen en marcha las siguientes unidades:

1. Cirugía Micrográfica de Mohs, para el tratamiento de tumores de localización difícil, recidivados o de patrón histológico de bordes imprecisos e infiltrantes. Especialmente indicado en dermatofibrosarcomas. El Dr. Sanmartín y la Dra. Llombart son los responsables de esta unidad.

2. Melanomas y ganglio centinela. El servicio fue pionero en la Comunidad y entre los primeros de España en poner en marcha de rutina esta técnica. El Dr. Botella y el Dr. Nagore son los encargados del seguimiento de estos tumores.

3. Terapia Fotodinámica. Absolutamente pioneros, adelantándose en 10 años a la generalización de esta técnica. Actualmente realizan cursos de formación para los dermatólogos que quieren aprender esta técnica. El Dr. Guillén se encarga específicamente de ella.

4. En este Servicio se realizan estudios para comprobar la eficacia del tratamiento mediante inmunomoduladores tópicos en el carcinoma basocelular y las queratosis actínicas. Es el departamento que más estudios ha realizado utilizando el imiquimod y de esto es fiel reflejo las publicaciones recientes del grupo.

5. La realización de tratamiento de malformaciones vasculares mediante láser de colorante pulsado ha sido también objeto de investigación. La Dra. Sevilla, y el Dr. Nagore fueron premiados al mejor poster en la reunión del grupo de Dermatología Pediátrica Americana en Chicago el año 2000.

6. El estudio de los tumores desde el punto de vista anatomopatológico acapara un importante interés, junto al Servicio de Anatomía Patológica del IVO y al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico, realizan estudios de casos problema participando en todas las reuniones dermatopatológicas.

Fruto de toda esta actividad se han leído 4 tesis doctorales co-dirigidas por el Dr. Guillén, y actualmente están pendientes de ser leídas 3 tesis más en el campo de la Oncología dermatológica por miembros de su servicio.

En los cuatro campos ha publicado trabajos en revistas internacionales de gran impacto como por ejemplo en el *British Journal of Dermatology* 2002 "Cronic x-ray dermatitis treated by topical 5-aminolevulanic photodynamic therapy" son los primeros casos publicados en que las radiodermatitis son tratadas mediante terapia fotodinámica evitando por tanto las amputaciones quirúrgicas.

En lo referente al melanoma, junto con el Dr. Nagore, ha publicado en el pasado año tres trabajos de especial repercusión: "HLA Class II polymorphisms in Spanish melanoma patients: Homozygosity for HLA-DQA1 locus can be a potential melanoma risk factor" publicado en 2006 en *Melanoma Research*. "Clinicopathological analysis of 1571 cutaneous malignant melanoma in Valencia, Spain, Factors related to tumour thickness" en la revista *Acta Dermato Venereologica* 2005 y, junto con su discípulo el Dr. Botella como primer autor, publicó en 2005 "Cytokine production by peripheral T lymphocytes in melanoma" en la revista *European Cytokine Network*.

También debemos destacar que cada dos años organiza un Simposium Internacional de Dermatología Oncológica al que acuden una media de 200 especialistas. Este año 2006 se va a realizar el III y está convirtiéndose ya en una reunión clásica de esta parte de la dermatología oncológica.

Si tratamos de resumir toda esta obra científica debemos señalar las 20 publicaciones en revistas en idioma inglés, con revisión por pares y de alto índice de impacto. Sus 54 trabajos en colaboración con miembros de su propia escuela, en revistas nacionales. Los 11 capítulos de libros de la especialidad y los tres libros escritos por él mismo junto a distintos miembros de su propio servicio, revisando aspectos generales de enfermedades de la piel y de modo especial "La Dermatología Oncológica" publicada en 2002 en el que se recopila la ya muy amplia experiencia del grupo en esta área de la patología de la piel.

Tampoco deben olvidarse las más de 100 ponencias y comunicaciones científicas presentadas en congresos nacionales e internacionales que son un corolario de su continua intranquilidad investigadora.

Creemos importante destacar como esta obra científica se encuentra hoy en plena expansión y progresión. El Dr. Guillén nos brinda a la Academia el aporte y la energía de una necesaria renovación con su madurez y dedicación bien demostrada.

Es particularmente interesante el revisar el *curriculum* de nuestro nuevo académico por cuanto a través del mismo hemos podido seguir los cambios y avances que la medicina dermatológica ha sufrido a lo largo de estos últimos años, transformándose, de una especialidad con dominante práctica asistencial, en una especialidad científica con sólidos soportes en la investigación básica y en la aplicación de técnicas terapéuticas modernas que abren grandes expectativas en el control del cáncer dermatológico y especialmente como hemos oído, en los tumores epiteliales malignos de la piel.

Por ello, merece interés el retrotraernos brevemente a los orígenes de una especialidad médica que nace en el siglo XIX fundamentalmente en las escuelas francesas con personalidades como Ernest Besnier, Alfred Fournier, Raymond Sebourald, Louis Brocq y Jean Darier, que fueron llamados con razón "le grand cinq" del Hospital Saint Louis en París. En este centro se describieron gran parte de los procesos dermatológicos unidos a las enfermedades infecciosas y a la venearología, estableciéndose lo que se dio en llamar "la pratique dermatologique" fundamentada en la obra escrita por Besnier, Brocq y Jaquet. En ella se racionalizaron buena parte de los procesos patológicos de la piel, estableciéndose su relación con la medicina interna y las enfermedades infecciosas de manifestación cutánea.

La dermatología alemana también dio un impulso científico al incorporar la histopatología de la piel al diagnóstico nosológico cutáneo a través de clínicos como Paul G. Unna y los histólogos Waldeyer, von Recklinhausen y Hoppe-Seyler.

No debemos olvidar las escuelas dermatológicas británicas, con personalidades como John Pringle (1855-1922) y Jonathan Hutkinson (1828-1913) o la importante Escuela de Dermatología de Viena con Heinrich Auspitz, Filip J. Pick y Fernidant von Hehra, nombres todos ellos unidos no sólo a la primera revista especializada en lengua alemana *Archiv für Dermatologie und Syphilis* (1869 Viena) así como su influjo en la vecina Alemania donde florecieron científicos dermatológicos de la talla de Moriz Oppenheim, Erich Urbach y Leopold Freund, este último pionero en la utilización de los entonces recién descubiertos rayos X.

En España sería José Eugenio de Olavide (1836-1901) quien impulsaría la dermatología científica como especialidad médica junto con Juan de Azua, orientándose hacia las enfermedades venéreas, que dominaban a principios del siglo XX la patología cutánea.

El siglo XX ha sido testigo de la progresiva transición de una dermatología empírica a otra basada en la anatomía patológica y bacteriológica como diagnóstico hasta una especialidad dominada por los conocimientos de la inmunidad y la biología molecular. A nivel terapéutico el avance de la farmacología con los antibióticos, corticoides, antifúngicos, la fototerapia y más recientemente la dermatología quirúrgica han abierto expectativas de subespecialización, cuyos límites hoy por hoy son difíciles de definir, entrando en conjunción con otras especialidades médicas, en donde se borran las fronteras al llegar a una globalización del conocimiento que sitúan a la dermatología como una especialidad médico-quirúrgica perfectamente definida dentro del campo de la medicina científica actual a principios del siglo XXI.

El discurso del nuevo académico versa sobre los "Avances en el tratamiento del cáncer cutáneo". He tenido curiosidad por conocer los discursos que previamente pronunciaron sus dos predecesores en esta Real Academia. El Prof. José Esteller Luengo leía su discurso el 18 de Abril de 1967 tratando el tema de los "Estudios de la involución cutánea" asociados a la edad y a los factores exógenos causantes de su patología. Se trata de un interesante y exhaustivo trabajo sobre la histopatología de la piel, las hipótesis sobre su envejecimiento, tanto a nivel dérmico como epidérmico, con un estudio exhaustivo del comportamiento de la membrana basal dermo-epidérmica y de la involución de las fibras colágenas y elásticas que la configuran. Señalaba cómo el problema de la senescencia alteraría el edificio macromolecular que configura la célula como primera aparente de vida organizada, siguiendo el pensamiento evolucionista de Teilhard du Chardin en una estructura inviable sometida a un destino involucionista de autodestrucción. Su transformación maligna en célula cancerosa sería una opción de respuesta patológica a esta involución senil.

Merece destacarse en este discurso del Prof. José Esteller su influencia anatomopatológica como sustento fundamental de la estructuración científica. No es de extrañar esta postura por cuanto él sucedía en esta Real Academia a otro distinguido miembro de nuestro mundo científico, el Prof. Juan Bartual Moret, distinguido histólogo, quien ocupó la primera Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de nuestra Universidad al permutar la Cátedra de Cádiz por la de Valencia en 1889.

Pero también el discurso de recepción del Prof. Adolfo Aliaga en esta Real Academia de Medicina, que tuvo lugar el 15 de Noviembre de 1983 mantiene un hilo de continuidad con su predecesor al ocuparse del tema "El sol y el hombre", desarrollando un exhaustivo análisis de la acción de las radiaciones ultravioleta como agente patógeno en la epidermis y como causante fundamental del envejecimiento prematuro de la misma, así como agente cancerígeno de primer orden en los tumores epiteliales y melanomas cutáneos, tanto a nivel experimental como clínico. Por otro lado, inicia la valoración de la fototerapia en las enfermedades dermatológicas y de la puvaterapia para el control de la micosis fungoide. Finalmente señalaba, a modo premonitor, el valor de la fotobiología y fotomedicina en el posible control de los procesos tumorales.

Hago estas consideraciones por cuanto el discurso del nuevo académico parece, aunque creo de modo imprevisto, llevarse a través del mismo hilo conductor de los discursos de sus predecesores, enlazándose de modo casual, pero sin duda de modo continuado, en uno de los problemas que afectan hoy día a la sociedad: el envejecimiento de la piel, su malignización y el cáncer cutáneo y finalmente el modo de ejercer su control a través de los nuevos avances en el tratamiento.

Los tres académicos en un lapso de 50 años abordaron el mismo problema en base a la problemática que cada época del conocimiento les proporcionaba.

Yo creo que merecía aventurarse en este análisis por cuanto enriquece el valor del discurso que ahora deseamos comentar, resaltando alguno de los aspectos mas esenciales del mismo, en el que se debe destacar ya de inicio los importantes avances logrados en estos últimos años mediante las nuevas técnicas de cirugía por técnica de Mohl y las formas mas incruentas de terapia fotodinámica tópica. Basa su postura en el conocimiento de que los CCNM (carcinomas cutáneos no melanomas) son imposibles de tratar con éxito sin producir algún tipo de reacción o lesión residual en la piel y señala específicamente "los dermatólogos clínicos deben procurar utilizar nuevas técnicas que presenten mínimos efectos sobre la piel, al mismo tiempo que una alta tasa de curación y bajos índices de recurrencia. Particularmente, el empleo de los tratamientos convencionales puede presentar limitaciones sobre todo en lesiones amplias o lesiones múltiples".

Con esta premisa de *nihil nocere*, tan importante en medicina pero tan difícil en cuanto al tratamiento del cáncer se refiere, el nuevo académico hace una exhaustiva revisión del cáncer epitelial de la piel excluyendo los melanomas.

Su discurso no es fruto fortuito de la improvisación, ni tampoco obedece a una exhaustiva revisión bibliográfica, que obviamente acompaña a su trabajo, sino que además es la expresión de una larga experiencia clínica y de investigación sobre este tema, en el cual él es un experto a nivel nacional de prestigio reconocido, como por lo demás también lo es en el difícil problema del melanoma cutáneo.

Si nos centramos en alguno de los aspectos del discurso que acabamos de oír, me gustaría profundizar en los comentarios relativos a la terapia fotodinámica (TFD) cuyas posibilidades y resultados hasta ahora logrados, aparentemente van a revolucionar no solo el tratamiento del cáncer cutáneo, sino también de una larga serie de lesiones precancerosas, linfomas y pseudolinfomas cutáneos o procesos no tumorales como es el caso de psoriasis, morfea, acné, etc., sin olvidar sus posibilidades cosméticas al controlar localmente el envejecimiento cutáneo. Creo Sres. Académicos que nos encontramos ante un avance terapéutico fundamental que va a revolucionar la dermatología y la cosmética en los próximos años.

Hemos oído como la "TFD y el imiquimod han demostrado su utilidad también casos de recurrencias tumorales atendido que el tratamiento puede repetirse las veces que sea necesario sin riesgos para el paciente ni morbilidad añadida" teniendo en cuenta que la recurrencia acumulativa a los 5 años de CBC primario tratado con las técnicas tradicionales y en condiciones óptimas está en un amplio rango que varía del 2 al 20% de los enfermos tratados. Además, cuando se trata de lesiones cutáneas múltiples, cosa extremadamente frecuente en ancianos, los tratamientos convencionales ofrecen limitaciones en cuanto al número de procesos individualizados a tratar (5 lesiones/sesión de crioterapia).

Teóricamente, nos encontramos ante una nueva postura terapéutica de valor indudable, que hemos de considerar con profundidad y detalle en los años venideros.

Como patólogo interesado en los mecanismos de inducción y progresión neoplásica (carcinogénesis) así como en el estudio de su control, ha despertado mi particular atención el análisis de los mecanismos que esta nueva manera de control de la célula tumoral pone en funcionamiento en los CCNM.

Sabemos que los mecanismos de transformación maligna del CBC y del CEC son distintos aunque ambos tomen como punto de partida los queratinocitos de reserva presentes en la basal epidérmica (células madre progenitoras de queratinocitos). El carcinoma basocelular se inicia a través de factores etiológicos ya indicados con claridad por el Dr. Carlos Guillen poniendo en marcha la vía de transducción de señales del SHH (sonic hedgehog) tanto en la forma esporádica como en la variante familiar (síndrome de Gorlin) al cual se añade mutación del PTCH, como consecuencia ocurre una sobreexpresión de GLT1 y GLT2 así como de SHH. Esta última motivaría el bloqueo de la expresión de las proteínas de adhesión de la membrana basal favoreciendo la invasión. Dato sorprendente en el CBC es que la alteración de un solo gen, capaz de activar una vía de señales específica, sea capaz de condicionar el mecanismo de malignización del cáncer cutáneo más frecuente

Por el contrario, los mecanismos moleculares que inducen la transformación de un queratinocito de reserva normal en un clon neoplásico son más complejos siendo el CEC consecuencia de un desorden complejo en el que intervienen trastornos de la reparación del DNA y de la estabilidad genómica como ocurre en la enfermedad hereditaria familiar xeroderma pigmentosa o también en la disqueratosis congénita que se producirían como consecuencia de una aumentada mutagenesis genómica. También el gen RAS, como hemos previamente oído, aparece fuertemente activado en este proceso tumorigénico como consecuencia de su propia mutación que origina amplificación y sobreexpresión de señales relacionadas con los receptores tirosina-quinasa, estando además asociado a la pérdida de la acción inhibidora de microRNA tal y como también ocurre en el cáncer de mama y de pulmón.

También la sobreexpresión de CDK4 (Ciclina cinasa dependiente 4) y el bloqueo de NF- κ B (nuclear factor kappa beta) juegan un papel esencial en la transformación maligna y producción del carcinoma epidermoide de la piel: la co-expresión del gen RAS mutado asociado bien a CDK4 o/a NF- κ B es capaz experimentalmente de producir tumores cutáneos escamosos de alta malignidad. También hay que mencionar las mutaciones inducidas en el gen COL7A1 que codifica en condiciones normales el colágeno tipo VII y que es causante de la llamada epidermolisis bullosa distrofica, relacionada con una mayor incidencia en cáncer epidermoide de piel.

¿Cómo actúan sobre la célula cancerosa la TFD y cómo es capaz de bloquear el crecimiento maligno en el epiteloma cutáneo?

Al parecer la acción fotoquímica de la TFD está basada en la capacidad foto-oxidativa que es capaz de producir sobre los tejidos tumorales, a través de la transferencia de electrones produciendo electrones libres en forma de radicales libres de oxígeno (ROS) los cuales inician una reacción en cadena dando lugar a oxígeno singlete que es capaz de alterar la biología celular induciendo la apoptosis de los queratinocitos transformados tras lesión mitocondrial previa. También al parecer causan peroxidación de lípidos de la membrana citoplasmática e inactivación proteico-enzimática. Hay además activación del calcio iónico unido a una disminución de ATP. Efectivamente, a nivel estructural se han podido observar signos de daño celular además de los fenómenos de apoptosis, como bloqueo divisional y edema citoplásmico con degeneración de las membranas celulares.

Sin embargo, la TFD no induciría daño directo sobre el DNA celular careciendo de efecto mutágeno. Esto último es importante por cuanto este tipo de terapia causaría la muerte de las células neoplásicas pero no afectaría a las células vecinas no transformadas.

El hecho de que además la ALA sea capaz de inducir la producción del factor de crecimiento vascular (VEGF) y regular la reparación de la matriz extracelular de la zona de la membrana basal, aumentando la expresión de metaloproteinasas (MMP1,3,8,9) hace que se regule la respuesta inflamatoria local y disminuya la intensidad de esta respuesta, mejorando la reparación y cicatrización local. Probablemente ahí se encuentra también situada la acción regeneradora de la dermis y su capacidad rejuvenecedora bloqueando distintos signos visibles de envejecimiento de la piel y produciendo de tal forma un fotorejuvenecimiento que pudiera tener una importante aplicabilidad clínica en la cada vez más demandada cosmética, por parte de una sociedad que lucha por no envejecer.

En resumen nos encontramos, como ha señalado, en los umbrales de una nueva medicina aplicable a través de un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan la reparación y renovación de la epidermis y su soporte dérmico, al mismo tiempo que se abren perspectivas esperanzadoras para el mejor control del cáncer cutáneo.

Terminamos, Señores Académicos, el sol es sin lugar a dudas la base de la vida en nuestro planeta y la fuente mayor de energía, pero también las radiaciones ultravioleta ofrecen efectos perjudiciales sobre nuestro organismo, estableciendo un balance, que sin lugar a dudas es favorable para el efecto beneficioso sobre el dañino. Como médicos, nos corresponde alertar de los beneficios y peligros que el astro rey brinda a la humanidad tratando de limitar su peligro.

También hoy es un día importante para la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana al dar figura de miembro de la misma con plena responsabilidad y derecho al Dr. Carlos Guillén Barona. Estoy seguro que hará honor a su nueva situación y honrará a quienes ocuparon con tanta brillantez como eficiencia en tiempos pretéritos su mismo sillón.

La Real Academia de Medicina se congratula por ello, y yo, uno de sus miembros, me felicito también al acoger entre nosotros no solo a un brillante científico y un preclaro médico sino también a una gran persona de cuya amistad me honro.

He dicho.

Valencia/Puzol a 24 de Abril 2006 - día de San Vicente Ferrer