

**DISCURSO DE INAUGURACIÓN**

del curso 2024

**ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO  
DEL CÁNCER DE PIEL**

*por el*

*Ilmo. Sr.*

**Dr. D. Carlos Guillén Barona**



EXCMA.SRA. PRESIDENTA DE LA RAMCV,  
EXCMAS. E ILMAS. SRAS. ACADÉMICAS,  
EXCMOS. E ILMOS. SRES. ACADÉMICOS,  
DISTINGUIDAS AUTORIDADES,  
SEÑORAS Y SEÑORES:

**C**OMO INTRODUCCIÓN A ESTA SESIÓN quiero destacar que una de las sesiones de esta Real Academia de Medicina de mayor tradición y lustre la constituye el acto inaugural formal, que este año 2024 me corresponde a mí por el turno establecido. En primero lugar, expreso mi agradecimiento a las autoridades, a mis compañeros de la Academia y a todos ustedes por su amable presencia en este acto.

En 2006 tuve el gran honor de ingresar como Académico de Número en esta docta corporación mediante la lectura del discurso de entrada a esta Real Academia. Estos años han sido de gran provecho ya que, las numerosas actividades que se realizan, y que hemos escuchado en boca del Señor secretario general el Académico Prof. Juan Viña., nos ayudan a tener una constante puesta al día en las diversas materias que se tratan. Es mi deseo ahora agradecer la confianza que el presidente de honor, Excmo. Prof. D Antonio Llombart, depositó en mí para formar parte de la junta directiva y por supuesto a la actual Excma. Presidenta, Prof. Carmen Leal Cercos, con la que compartí años en la junta, quien siempre estuvo dispuesta a ayudarme y a la que tengo un especial aprecio. También agradezco al Prof. Luis Franco la revisión del discurso con aportaciones técnicas valiosas. Utilizando las palabras de mi predecesor en este acto del pasado año, el Excmo. Prof. Esteban Morcillo, soy

muy consciente de la fortuna que tuve de formarme en esta Universidad y también del privilegio de formar parte de esta Real Academia, con casi dos siglos de historia.

La Dermatología ha pasado de ser una especialidad de segundo orden cuando yo comencé la especialidad, a convertirse en la gran deseada por los mejores números del examen MIR. En ocasiones se ha interpretado con cierta frivolidad esta preferencia haciendo referencia a la incorporación de técnicas de medicina estética etc. Con este discurso también quiero poner énfasis en la participación de los dermatólogos en los comités oncológicos lo que demuestra que es una especialidad que conlleva una parte importante en mejorar la salud y la vida de los pacientes.

Y ahora pasamos a la elección del tema del discurso. Los últimos 30 años los dediqué a la Dermatología Oncológica en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Aprovecho para agradecer los años allí pasados a mis compañeros del Hospital y, en especial, al personal del Servicio de Dermatología. En el discurso de entrada realicé una puesta al día sobre las nuevas terapias que entonces estaban emergiendo. El título era "Avances en el tratamiento del cáncer de piel". Ahora 18 años después tengo la satisfacción de poder transmitir aquí la buena nueva de la existencia de revoluciones terapéuticas para el cáncer cutáneo, con unos éxitos que en el momento de mi ingreso eran insospechados.

## **INTRODUCCION**

El cáncer más frecuente del organismo es el cutáneo. Entre estas neoplasias hay una gran variedad de tumores, desde el más frecuente, que es el carcinoma basocelular, de muy buen pronóstico vital, a uno de las más agresivos por la frecuencia con la que desarrolla metástasis, como es el carcinoma de células de Merkel.

En los últimos 15 años venimos asistiendo a una pléyade de avances científicos que han revolucionado el abordaje terapéutico de estos tumores. Son de especial relevancia aquellos tratamientos basados en las terapias dirigidas o la medicina de precisión, así como la inmunoterapia, que han cambiado tanto la forma de tratar como el pronóstico de aquellos tumores en estadios avanzados que anteriormente no tenían una solución terapéutica.

Me voy a centrar en los principales tumores por orden de frecuencia: queratosis actínica, carcinoma basocelular y epidermoide, melanoma, dermatofibrosarcoma y carcinoma de Merkel. Les detallaré muy sintéticamente algunos de los avances que se han conseguido en los últimos años. Muchos de los ensayos clínicos que sirvieron para demostrar la eficacia de estas terapéuticas se desarrollaron en el servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología.

Con el fin de poner en evidencia la importancia que va adquiriendo la dermatología oncológica, me he basado en el denominado libro blanco del cáncer de piel publicado en el año 2016 y titulado “Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España revisión sistemática y metaanálisis” de Tejera-Vaquero y colaboradores. De este trabajo extraigo algunas cifras. La incidencia del carcinoma basocelular, considerado el tumor más frecuente del organismo, pero con una mortalidad muy baja, es de 113 pacientes por cada 100.000 personas/año, pero si se contabilizan el número de tumores la incidencia es de 252 tumores anuales por cada 100.000 personas. Esto es debido al desarrollo de más de un tumor en un mismo paciente. La incidencia del carcinoma epidermoide es de 38 por 100.000 personas/año, la del melanoma 8,7 y de 0,28 para el carcinoma de Merkel.

En el año 2021, Martín-Gorgojo y colaboradores publicaron un trabajo en el que describen la carga asistencial que supone la patología tumoral en las consultas de Dermatología. La cifra es muy considerable: el

46,2% de los diagnósticos realizados en una consulta dermatológica ambulatoria en España son de patología tumoral, de los que un 18,5% se trata de patología tumoral maligna, incluyendo los carcinomas *in situ*.

A finales del siglo pasado, el tratamiento del cáncer de piel se basaba en la cirugía y en la radioterapia. Posteriormente, se incorporaron otras técnicas como la criocirugía, la terapia fotodinámica, la quimioterapia y la inmunoterapia. En los últimos 20 años se han incorporado las terapias biológicas y de precisión dirigidas a dianas terapéuticas, que han supuesto una revolución en el tratamiento de estos tumores. Con todo lo dicho, se puede afirmar que en los últimos 20 años se ha avanzado más en los tratamientos para los cánceres de piel que en toda la vida anterior.

## **CARCINOMA BASOCELULAR**

El carcinoma basocelular (CBC) es la neoplasia maligna más frecuente en los seres humanos, responsable del 75% de todos los cánceres cutáneos. Se estima que la incidencia del CBC se incrementa anualmente un 6,8% en hombres y un 7,9% en mujeres, debido a una mayor exposición a la radiación ultravioleta (UV) solar y artificial, a un aumento de las actividades deportivas y recreativas al aire libre, a una esperanza de vida más alta, así como a la existencia de otros factores de riesgo, como el fototipo de piel clara (I y II), los antecedentes familiares, la exposición a radiaciones ionizantes, la ingesta de arsénico, la inmunosupresión y algunas genodermatosis.

Como ya he indicado, el carcinoma basocelular es el más frecuente del organismo, pero, es tan baja la mortalidad por este tumor, que con frecuencia no se considera en las estadísticas oncológicas. Los tumores de tamaño abordable quirúrgicamente no serán tratados aquí, pues su tratamiento no conlleva ninguna novedad.

Un 1% de los CBC son los denominados localmente avanzados. Aún menos frecuentes son los CBCs metastatizantes, que representan un 0,003-0,05%. Hasta hace 5 años, estas dos formas de presentación tenían un pronóstico infausto dado que las opciones terapéuticas eran prácticamente inexistentes. Y es para estas dos situaciones clínicas para las que voy a discutir las novedades.

En 2012 fue aprobado por la FDA el vismodegib, el primer inhibidor selectivo de la vía de señalización Hedgehog para el tratamiento del CBC localmente avanzado, el metastásico y el síndrome de Gorlin. Sabemos que la causa molecular del CBC es la hiperactivación de esta vía, que conduce a una proliferación celular descontrolada. Este fármaco se une e inactiva específicamente el receptor transmembrana-7 smoothened (SMO), frenando la activación de la familia de factores de transcripción del oncogén asociado a glioma (GLI), suprimiendo la proliferación y el crecimiento tumoral.

El último estudio acerca del vismodegib se publicó en el año 2021. En este ensayo abierto de fase 2, se analizó la eficacia y la seguridad del vismodegib como tratamiento neoadyuvante en el CBC localmente avanzado. El vismodegib se administró por vía oral a una dosis de 150 mg durante 4-10 meses, tanto en el CBC operable como en el no operable. Se incluyeron un total de 55 pacientes con una mediana de edad de 73 años. La tasa de respuesta global fue del 71%. También se observó que el vismodegib producía una regresión tumoral en el CBC localmente avanzado, lo que es especialmente importante en aquellas localizaciones con una mayor relevancia funcional.

Tras el éxito inicial de vismodegib, se desarrolló otro fármaco con unas características similares. El sonidegib tiene un mecanismo de acción similar al del vismodegib. Este fármaco fue aprobado por la FDA y por la EMA en el año 2015. El sonidegib actúa uniéndose a la proteína Smo, suprimiendo así las proteínas Gli factor transcripcional que favorece la

expresión de genes implicados en la proliferación y, de esta forma, evita la posterior proliferación y el crecimiento tumoral.

Los inhibidores de la vía Hedgehog (vía del erizo), vismodegib y sonidegib, son los tratamientos más novedosos indicados para el CBC localmente avanzado inoperable y el CBC metastásico. De forma general, ambos fármacos producen una muy buena respuesta y se pueden usar tanto en monoterapia como en combinación con otras terapias o como terapia neoadyuvante. Los efectos adversos de los inhibidores de la vía Hedgehog, aunque son leves, son frecuentes y pueden influir en la adherencia de los pacientes al tratamiento.

Con la introducción de los antagonistas de la vía del erizo se ha abierto un acceso fundamental en el control del carcinoma basocelular localmente avanzado y metastásico. Queda por definir en los próximos años el papel de la neoadyuvancia, que permita reducir las secuelas estéticas y funcionales que producen la cirugía y la radioterapia en los pacientes con tumores de gran tamaño o con una afectación de las estructuras nobles del organismo, un escenario clínico más común que la indicación actual para los carcinomas basocelulares inoperables o metastásicos.

## **CARCINOMA EPIDERMOIDE**

El carcinoma epidermoide cutáneo, con una incidencia acumulada en la población general de aproximadamente un 10% a lo largo de la vida, es la segunda neoplasia más frecuente dentro del grupo del cáncer cutáneo no melanoma. La mayoría de los carcinomas epidermoides cutáneos muestran un comportamiento relativamente benigno y pueden ser completamente erradicados mediante cirugía y otros procedimientos dermatológicos. Sin embargo, a diferencia del carcinoma basocelular existe un subgrupo de esta entidad que se asocia con una mayor capacidad de desarrollar metástasis nodal y, por tanto, con una elevada morbimortalidad.

El avance en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas para el carcinoma epidermoide ha causado un aumento en el interés por este tumor. Entre otros aspectos, ha condicionado un cambio de las guías de estadi-ficación. En ellas se recogen nuevas definiciones para el denominado carcinoma epidermoide avanzado, que engloba la enfermedad metastásica y localmente avanzados. El carcinoma epidermoide avanzado incluye aquellos casos en los que la cirugía o la radioterapia con intención cura-tiva son imposibles, debido a algunas características del tumor, como la extensión y el grado de invasión, así como del paciente, como la edad avanzada y el estado general. Tomando en consideración todas estas va-riables el abordaje de estos tumores debe ser multidisciplinar, en el con-texto de un comité oncológico donde se valoren las distintas opciones te-rapéuticas. En las nuevas guías terapéuticas se incluyen las siguientes opciones para el tratamiento del carcinoma epidermoide avanzado: la in-munoterapia, con inhibidores de la proteína de muerte celular progra-mada (anti-PD1), que impide que las células T destruyan las células can-cerosas, los inhibidores del factor del crecimiento epidérmico (EGFR), la quimioterapia y la electroquimioterapia.

Lo más novedoso en el panorama terapéutico del carcinoma epider-moide ha sido la aparición en el año 2019 del cemiplimab, convirtién-dose en el primer fármaco inmunoterápico aprobado en Europa para el tratamiento de los carcinomas epidermoides avanzados, no suscep-tibles de ser tratados mediante cirugía o radioterapia. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor de la muerte celular pro-gramada 1 (PD1, siglas de su nombre en inglés) que actúa como un in-hibidor de un punto de control inmunológico. En los ensayos clínicos se han obtenido unas tasas de respuesta global del 50% en fase I y del 48% en fase II, con un 7% de respuestas completas. Las tasas de res-puesta fueron similares en los pacientes con metástasis regionales y en los que tenían enfermedad a distancia. En junio del 2020 la FDA aprobó el uso del pembrolizumab, otro fármaco anti PD-1 para el carcinoma epidermoide avanzado. Este fármaco ha demostrado unas buenas tasas

de respuestas objetivas, con un inicio de acción rápido y unos resultados mantenidos a largo plazo.

La vía de señalización molecular relacionada con el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es otra de las nuevas posibilidades terapéuticas en el carcinoma epidermoide avanzado. Se ha demostrado que más del 50% de los carcinomas epidermoides tienen una sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico y esta es proporcional al riesgo de desarrollar metástasis. Por esto se están utilizando anticuerpos dirigidos contra su porción extracelular (cetuximab y panitumumab), en monoterapia o combinados con radioterapia o quimioterapia, así como los inhibidores multiquinasa (MKI), como el erlotinib, el gefitinib o el lapatinib, que inhiben la ruta de señalización iniciada en EGFR.

## **MELANOMA**

El melanoma, a pesar de no ser el cáncer cutáneo más frecuente (representa únicamente el 5% del total), es el de mayor relevancia debido a su gran agresividad y sus tasas de mortalidad elevadas. Es el responsable de la mayoría de los fallecimientos por cáncer cutáneo, con un número estimado de 57.500 fallecidos en 2020 en el mundo. En las últimas décadas su incidencia ha sufrido un incremento constante. Este hecho se ha atribuido tanto a los cambios en los hábitos de exposición solar durante la segunda mitad del siglo XX como al aumento en la capacidad diagnóstica. Así, por ejemplo, el número estimado de melanomas diagnosticados en 2012 fue de 232.000, mientras que en 2015 fue de 351.888. En Australia, entre 1982 y 2016, la tasa de incidencia de melanoma se incrementó de 27 casos por 100,000 en 1982 a 49 por 100,000 en 2016 entre todas las edades. Una proporción importante de este aumento es a expensas de los melanomas in situ, lo que se atribuye a una mejora del diagnóstico precoz, aunque no se puede descartar una influencia relevante del sobrediagnóstico. Precisamente, uno

de los avances que se han producido en el campo del melanoma y que tiene relación con el diagnóstico precoz es el desarrollo de técnicas de imagen que permiten mejorar la capacidad diagnóstica del clínico. La dermatoscopia, y su implementación mediante el registro de imágenes en soporte digital, supuso hace años una importante mejora en la capacidad de detección de melanomas incipientes. La tecnología digital ha mejorado enormemente en los últimos años de forma que los sistemas de registro de imágenes más modernos permiten tomar una imagen de todas las lesiones del cuerpo en unos pocos segundos. Este hecho, junto con los avances enormes en la inteligencia artificial, permiten atisbar un futuro muy prometedor en el diagnóstico precoz. La capacidad de aprendizaje de los programas de análisis que incorporan esta herramienta parece que se convertirán en un instrumento imprescindible en la consulta especializada de detección precoz de melanoma. Además, su difusión en la población general mediante su incorporación a dispositivos móviles podrá facilitar la autoexploración recomendada como pilar fundamental de la prevención secundaria y, eventualmente, reducir la mortalidad. Además, ha habido grandes avances en otras técnicas de imagen que mejoran la precisión diagnóstica sin necesidad de realizar una biopsia, como la microscopia confocal de reflectancia (MCR), técnica que es de especial utilidad en el diagnóstico temprano de lesiones localizadas sobre todo en la cara, donde ha demostrado una sensibilidad del 97% y una de especificidad del 72% para el diagnóstico del melanoma.

Si en el diagnóstico las técnicas de imagen han cambiado el paradigma diagnóstico del melanoma, los avances en la caracterización molecular de los melanomas han sido cruciales en el pronóstico y el tratamiento. La mejoría de las técnicas de biología molecular, como la secuenciación de última generación, entre otras, ha permitido caracterizar las alteraciones genéticas y epigenéticas más relevantes en el melanoma. La integración de la biología con las características clínicas y epidemiológicas ha dado lugar a una nueva clasificación de los melanomas. Esta clasifica-

ción, propuesta desde la Organización Mundial de la Salud, distingue diferentes tipos de melanomas. En primer lugar, los melanomas asociados a un daño solar acumulado y estos se relacionan con una presencia importante de elastosis solar. En segundo lugar, están aquellos melanomas en los que la exposición solar ocasional está implicada. Se distinguen, además, los melanomas acrales, los melanomas mucosos y otros menos frecuentes, como el melanoma spitzoide. Entre estos tipos, probablemente relacionado con la etiopatogenia de cada uno de ellos, el perfil de alteraciones moleculares es diferente y tiene un valor relevante en el pronóstico y el tratamiento. Por ejemplo, hace muchos años se identificó que los melanomas tenían frecuentemente mutaciones patogénicas en BRAF. En particular, hay una mutación en un codón específico, el 600, que da lugar a una activación de la proliferación, frente a la cual se han desarrollado moléculas que la inactivan y que cambiaron de forma relevante el pronóstico de la enfermedad metastásica. Estas mutaciones son frecuentes en los melanomas localizados en áreas de piel expuestas de forma ocasional al sol y en las que no se encuentra una elastosis solar intensa, pero son mucho menos frecuentes en otros tipos. Dado que el melanoma es uno de los cánceres en los que se encuentra un mayor número de mutaciones, con el tiempo se han identificado muchas otras alteraciones. Entre ellas, destacan las presentes en el promotor de TERT. Estas mutaciones dan lugar a una activación de la telomerasa, lo que favorece la supervivencia de las células que tienen una proliferación importante, como ocurre en el cáncer. Nuestro grupo de la mano de los Dres. Nagore, Requena y Manrique contribuyó a la caracterización de estas mutaciones y está establecido que confieren un peor pronóstico, especialmente cuando coinciden con mutaciones que dan lugar a una mayor proliferación celular, como son las que se encuentran en BRAF o NRAS. Adicionalmente, se han encontrado otras mutaciones asociadas a alteraciones en genes supresores tumorales como CDKN2A, PTEN, TP53 y ARID2, entre otros. Estos hallazgos han producido un profundo cambio en el tratamiento del melanoma, como se discutirá más adelante.

El tratamiento primario sigue siendo la cirugía, que incluye la ampliación de los márgenes quirúrgicos de acuerdo con el espesor de Breslow. Los márgenes han ido reduciéndose a lo largo del tiempo gracias a la realización de diferentes estudios prospectivos aleatorizados y han quedado establecidos en 0,5 cm para los melanomas in situ, en 1 cm para los tumores que tienen hasta 2 mm de espesor y de 2 cm para el resto. Además, se ha establecido que, para algunos de los tipos de melanoma, en concreto aquellos que tienen un crecimiento con un patrón lentiginoso, y especialmente el lentigo maligno/lentigo maligno melanoma, se requieren unos márgenes más amplios incluso en su presentación in situ. Estos tumores precisan la utilización de técnicas quirúrgicas que realicen un análisis completo de todos los márgenes quirúrgicos, como la cirugía de Mohs y todas sus variantes. En cualquier caso, se debe tener en cuenta que el control local y el regional de la enfermedad no tiene un impacto en la supervivencia relacionada con el melanoma. En relación con esta afirmación, merece la pena comentar la situación actual de la cirugía de la enfermedad regional. A diferencia de la teoría de diseminación secuencial de los cánceres que se tenía hace décadas, y que condicionaba cirugías complicadas, muchas veces mutilantes, actualmente está más aceptado que la diseminación linfática y hematogena son eventos independientes. Por ello, un control precoz de la diseminación linfática regional no aporta ninguna ventaja para la supervivencia en comparación con el control tardío. Este hecho ha sido demostrado en dos ensayos clínicos aleatorizados (MSLT-2 y DeCOG) en los que la linfadenectomía tras una afectación metastásica del ganglio centinela se hacía bien de forma inmediata (como era costumbre hace unos años), bien cuando se detectaba la recaída ganglionar durante el seguimiento. De acuerdo con esta evidencia, actualmente no se realiza prácticamente nunca una linfadenectomía tras la detección de un ganglio centinela positivo en los pacientes con melanoma. En contrapartida, se hace un seguimiento clínico-radiológico más intensivo durante los primeros 5 años tras el diagnóstico.

En relación con el tratamiento sistémico, ha habido dos grandes avances. En primer lugar, el desarrollo de fármacos dirigidos a bloquear el efecto que producen algunas de las mutaciones patogénicas que dan lugar a una proliferación descontrolada del cáncer. De estas mutaciones, por su prevalencia y papel en la iniciación del melanoma, sobresalen los tratamientos dirigidos a inhibir el efecto que producen las mutaciones que se producen en el codón 600 de BRAF. En estos pacientes, cuando se presenta la enfermedad metastásica una gran variedad de ensayos clínicos aleatorizados demostraron unas tasas de respuesta objetiva de hasta aproximadamente el 50% cuando se administra un inhibidor de BRAF en monoterapia, que se incrementa hasta el 70% si se combina con inhibidores de MEK. A pesar de sólo lograr respuesta completa en el 16% de los pacientes, las tasas de control de la enfermedad (ya sea respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) llegan a alcanzar el 90% de los casos, demostrando que por lo menos en una etapa inicial, la gran mayoría de los pacientes con melanomas que tienen la mutación se beneficiarán con este tratamiento. Es interesante destacar que la respuesta clínica se caracteriza por ser una respuesta rápida, dependiente de la carga tumoral y de la localización de las metástasis, por lo que es particularmente útil en pacientes con una enfermedad metastásica sintomática y de rápida progresión. El tiempo de supervivencia global medio en pacientes en estadio IV y en tratamiento con inhibidores de BRAF y MEK es de 22 – 25 meses, y la supervivencia global a los 3–5 años de seguimiento es del 40%. Es por ello por lo que los inhibidores de BRAF/MEK están aprobados como tratamientos de primera línea. Además, el uso combinado de drabafenib y trametinib como terapia adyuvante en melanomas en estadio IIIA – IIIC, también mostró beneficios tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global.

El segundo gran avance en el tratamiento del cáncer, y probablemente el más revolucionario, viene derivado del trabajo de los premios Nobel de Medicina, James P. Allison y Tasuku Honjo. Estos investigadores fue-

ron los impulsadores del tratamiento del cáncer a través de la regulación de la respuesta negativa inmune. Las células neoplásicas inhiben la respuesta inmunológica frente a ellas mediante la expresión de moléculas de superficie que impiden una señalización adecuada para el desarrollo de clones específicos de linfocitos antitumorales. La identificación de algunas de estas moléculas y el desarrollo de fármacos que revierten esta inhibición haciendo la respuesta inmune efectiva ha cambiado el paradigma del tratamiento antineoplásico. El melanoma es uno de los cánceres con una mayor carga de mutaciones, lo que da lugar a una elevada inmunogenicidad, por ello, es uno de los tumores que se ha visto más beneficiado con el desarrollo de la inmunoterapia. Existe una gran cantidad de moléculas de superficie implicados en la respuesta inmunológica óptima. Entre ellos, destacan dos para los cuales ya hay implementados fármacos que reactivan la respuesta inmunitaria frente a las células neoplásicas. El ipilimumab fue el primer fármaco desarrollado y es un anticuerpo monoclonal del tipo IG1 desarrollado para inhibir la actividad CTLA-4 y permitir la actividad y la proliferación de las células T. Seguidamente, se desarrollaron fármacos dirigidos frente a los receptores PD1 y PDL1, que también reactivan la respuesta inmune, como son el pembrolizumab y el nivolumab. El uso de ipilimumab en adyuvancia muestra una clara mejoría de las tasas de supervivencia, tanto libre de enfermedad como global en los melanomas en estadio III, motivo por el cual está aprobado para su uso en ese contexto clínico. El receptor PD-1, a semejanza del CTLA-4, regula un punto diferente de la respuesta inmune y su inhibición produce la activación de las células T efectoras en la vecindad del tumor. Tanto el pembrolizumab como el nivolumab son anticuerpos monoclonales humanizadas IgG4, en uso aprobado para tratar los melanomas metastásicos con enfermedad irreseccable. La combinación de estas dos líneas conlleva una mejoría notable en la supervivencia, aunque a costa de un aumento de las toxicidades, que obligan a la suspensión del tratamiento hasta en un 21% de los casos. Estos fármacos también se usan en adyuvancia,

donde muestran unos resultados notables, y, más recientemente, en neoadyuvancia, donde los resultados son aún más esperanzadores. Esta opción terapéutica tiene un papel destacado en los estadios IIB, IIC, III y IV resecable, en los que existe un riesgo considerable de recurrencia de la enfermedad. En diciembre del 2017 y en agosto de 2018, el nivolumab recibió la autorización de la FDA y de la Agencia Europea del Medicamento para su uso en adyuvancia.

En conclusión, la prevención, la detección temprana, así como la llegada de nuevas estrategias terapéuticas adyuvantes efectivas en melanomas de estadio III, sin duda alguna, han incrementado las expectativas de supervivencia en los pacientes con melanoma. Actualmente, además del desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a mejorar la respuesta inmune frente al melanoma, de forma similar a los anti-PD1 o anti-CTLA4, los grandes avances se esperan en la identificación de biomarcadores que permitan la individualización del seguimiento y tratamiento del melanoma. Existen firmas de expresión genética que parecen mejorar la capacidad predictiva del comportamiento que va a tener un determinado melanoma y que se espera que en breve se utilicen para mejorar los sistemas de estadificación clásicos y avanzar en la medicina personalizada.

## **DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS**

El dermatofibrosarcoma protuberans es el sarcoma de piel más frecuente, aunque su incidencia es muy baja comparada con otros tumores cutáneos. Se presenta habitualmente como una placa tumoral indurada de crecimiento lento sobre la que aparecen nódulos a medida que el tumor progresa. Se localiza inicialmente en la dermis desde donde infiltra el tejido celular subcutáneo, la fascia, el músculo e incluso el hueso. Estos tumores tienen típicamente la translocación COL1A1-PDGFB, que es específica del dermatofibrosarcoma protuberans y sirve de ayuda en el diagnóstico de determinados casos.

La localización más frecuente del DFSP es el tronco, como muestran todas las series amplias, apareciendo en el 40 al 60% de los casos en esta localización sobre todo en la cintura escapular y la espalda. La segunda localización más frecuente son los miembros, viéndose afectados en un 20-30% de los casos. La cabeza y el cuello se ve afectada en el 10-15% de los casos y cuando esto ocurre suelen aparecer de manera característica en el cuero cabelludo y en la zona supraclavicular.

Desde el punto de vista clínico, los DFSP de gran tamaño y aquellos localizados en la cabeza y en el cuello parecen estar relacionados con un peor pronóstico. Histológicamente, la presencia de áreas de fibrosarcoma en el DFSP se ha relacionado con una evolución más agresiva, así como el aumento del índice mitótico, una mayor densidad celular y la mutación de la p53.

La afectación ganglionar por un DFSP es un hecho muy poco frecuente. Son muy pocos los casos aislados que se han publicado de DFSP con metástasis ganglionares. Según la revisión de Rutgers et al. en los 913 casos de DFSP encontraron solamente 11 con metástasis linfáticas regionales, lo que supone el 1%. Este hecho significó un drástico empeoramiento del pronóstico, puesto que la mayoría de los pacientes murieron en los 2 primeros años tras la aparición de la afectación ganglionar. Por otra parte, las metástasis ganglionares son hasta 3 veces menos frecuentes que las viscerales. Por todo ello no está indicada la linfadenectomía rutinaria en el DFSP.

La extirpación quirúrgica completa es el tratamiento de elección para el DFSP. Es preciso tener en cuenta que el modo de crecimiento del DFSP, mediante proyecciones digitiformes, lo convierte en un tumor muy asimétrico, cuya extensión subclínica puede llegar a gran distancia del centro del tumor. Estas proyecciones en forma de tentáculos en la periferia del tumor pueden pasar desapercibidas incluso en un estudio

histológico convencional y explican el alto índice de recurrencias locales que presenta el DFSP.

El empleo de cirugía convencional o de cirugía micrográfica de Mohs (CMM) para el tratamiento del DFSP, es un debate que persiste hoy en día, aunque la evidencia científica apunta a un menor porcentaje de recidivas cuando se trata con cirugía micrográfica de Mohs que cuando se emplea la cirugía convencional con márgenes amplios. Hay que tener en cuenta que el factor de mal pronóstico más reconocido en el DFSP es la extirpación quirúrgica inadecuada con márgenes de resección positivos para tumor o muy próximos al borde quirúrgico. Este hecho se relaciona directamente con la posibilidad de recidiva tumoral y con la evolución del DFSP a formas histológicas más agresivas, tipo fibrosarcoma.

El primer autor en publicar el empleo de la CMM en el DFSP fue el propio Dr. Mohs en 1978. Desde entonces han sido muchos los casos aislados y las series publicadas que demuestran la utilidad de la CMM en el tratamiento del DFSP y la proponen como tratamiento de elección. Se han publicado 26 series de 10 casos o más de DFSP tratados con CMM. Según las 27 series de DFSP tratados con CMM, las recidivas con esta técnica son del 0-8,3%, porcentajes muy inferiores a los encontrados cuando se emplea cirugía con márgenes amplios. Además, en 22 de las 27 series no encuentran ninguna recidiva con seguimientos superiores a los 2 años. Por otra parte, la CMM proporciona el verdadero y ajustado margen exclusivo de cada caso a diferencia de la extirpación convencional con márgenes amplios que puede ser incompleta y al mismo tiempo puede extirpar una gran cantidad de tejido sano no tumoral. Esos datos fueron estudiados y publicados por los Dres Serra, Sanmartin y la Dra Llombart del IVO.

La identificación de una expresión desregulada del receptor del PDGFB como resultado de la translocación t(17;22) permitió utilizar

identificar inhibidores de la proteína tirosina quinasa presentes en dicho receptor, como el imatinib, para su uso terapéutico en el DFSP. El imatinib se fija de forma competitiva en el receptor PDGF y bloquea su actividad tirosina quinasa. Después de los estudios preclínicos con resultados favorables, existen varios trabajos con buenas respuestas del imatinib en DFSP metastásicos o localmente avanzado. Se ha empleado de manera neoadyuvante, previo a la extirpación quirúrgica, con una reducción del tamaño tumoral que oscila del 19% hasta la respuesta clínica completa.

En general, en la mayoría de los casos de DFSP no complicados la aparición de metástasis viscerales es un acontecimiento excepcional que se estima ocurre entre el 1 y el 5% de los casos. La localización más frecuente de las metástasis en el DFSP es el pulmón que supone hasta el 75% de los casos metastásicos. Como el 10% de los DFSP presentan resistencia al imatinib, se han ensayado otros inhibidores multiquinasa como sunitinib o pazopanib un inhibidor tirosín-quinasa que inhibe además la angiogénesis al bloquear el factor del crecimiento endotelial vascular. Las tasas de respuesta a estos compuestos son del 22% con una reducción media del 30% del tamaño tumoral. Sin embargo, la tolerancia es baja y precisa la retirada de fármaco en un 39% debido a la toxicidad, por lo que se consideran un tratamiento de segunda línea.

## **CARCINOMA DE CELULAS DE MERKEL**

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor poco frecuente, con un curso evolutivo muy agresivo, que con frecuencia origina recidivas locorregionales y metástasis. Asienta predominantemente en la piel fotoexpuesta de pacientes ancianos. Su incidencia se ha cuadruplicado en las últimas décadas debido al envejecimiento de la población y a un mejor diagnóstico gracias al uso de técnicas inmunohistoquímicas. La patogénesis del CCM no está clara, pero la radiación ultravioleta, la

inmunosupresión y la presencia del poliomavirus en el genoma del tumor parecen desempeñar un papel fundamental en su desarrollo.

El CCM afecta casi exclusivamente a la raza blanca, mientras que es excepcional en la raza negra. Se ha descrito en algunos estudios que tiene una mayor incidencia en varones (1,4:1), aunque en otros no se encuentran diferencias.

La edad media al diagnóstico es de 75 años, con un pico de incidencia entre la séptima y la octava décadas de la vida. Solo el 5% de los pacientes son menores de 50 años, habitualmente asociados a algún tipo de inmunosupresión. Es excepcional en niños en los que el más joven tenía 7 años. En los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana existe un riesgo 13 veces mayor para el desarrollo del CCM en comparación con la población general. En estos pacientes, la mayoría son varones y más jóvenes, y el tumor se localiza en áreas no fotoexpuestas (35% en nalgas), y la media de supervivencia es de menos de 19 meses tras el diagnóstico. El CCM también se ha descrito con una incidencia aumentada en los pacientes con enfermedades hematológicas (leucemia linfática crónica, linfoma no Hodgking, mieloma múltiple), tumores sólidos (pulmón, páncreas, próstata, mama o colon) y enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria intestinal). De todos ellos la leucemia linfocítica crónica es la enfermedad que más frecuentemente se asocia a CCM. Se ha descrito de manera esporádica la asociación con displasia ectodérmica congénita y con la enfermedad de Cowden. El descubrimiento más importante relacionado con la patogenia del CCM fue la caracterización en el año 2008 de un virus, denominado poliomavirus de las células de Merkel (MCV o MCPyV) en el genoma de las células del tumor. Feng et al. encuentran el genoma de este virus en el 80% de los CCM analizados (8/10), y solamente en el 8% de controles en diferentes órganos y en el 16% de controles en piel sana. Estudios posteriores han confirmado que apro-

ximadamente el 80% de los CCM tienen el poliomavirus. No obstante, la incidencia de casos que presentan el poliomavirus es variable y algunos investigadores relacionan esta variabilidad con las diferentes áreas geográficas.

El tratamiento del CCM debe incluir una extirpación quirúrgica con unos márgenes de piel sana circundante de 1-2cm. A pesar de la ausencia de estudios prospectivos, la CMM no ha demostrado diferencias significativas ni en la presencia de tumor residual o en los márgenes quirúrgicos afectados ni en la supervivencia global. Si la exploración física no evidencia afectación ganglionar, la extirpación quirúrgica debe acompañarse de la biopsia selectiva del ganglio centinela. Además, si existen factores de alto riesgo (tumor >1cm, márgenes quirúrgicos afectados o insuficientes, afectación linfovascular o localización en cabeza y cuello), las guías actuales recomiendan aplicar RT 50-66Gy sobre el lecho tumoral. En estadios avanzados y en función de la presencia de diseminación linfática y/o metástasis a distancia, la RT del territorio ganglionar y la quimioterapia pueden ser necesarias.

La principal novedad en el tratamiento es la inmunoterapia, en la que el avelumab, un anticuerpo monoclonal contra el PD-L1, fue el primero en aprobarse para el CCM metastásico. Con este fármaco se obtiene una respuesta objetiva en un 60% en primera línea de los pacientes con enfermedad metastásica con un buen perfil de seguridad. También hay trabajos con unas tasas de respuesta similares con nivolumab y pembrolizumab, lo que coloca a la inmunoterapia en la primera línea de tratamiento de la enfermedad metastásica. Además, actualmente, se está estudiando su papel en adyuvancia o neoadyuvancia, así como la combinación con otros inmunomoduladores, de forma similar a lo que ocurre con el melanoma.

En conclusión, el CCM es una neoplasia maligna muy agresiva. Con frecuencia el diagnóstico es tardío. Actualmente la aprobación de nuevos

fármacos de inmunoterapia ha supuesto una esperanza para pacientes con CCM metastásico.

## **QUERATOSIS ACTINICAS**

Las queratosis actínicas (QA) son una patología de interés creciente en Dermatología. Se definen como una neoplasia intraepidérmica que aparece en la piel dañada por el sol y caracterizada histológicamente por una atipia de los queratinocitos. Para su tratamiento, la crioterapia es el método más frecuentemente utilizado por la mayoría de los dermatólogos, especialmente cuando se tratan lesiones aisladas. Para los pacientes con múltiples QA, o en aquellos que presenten lo que se conoce como campo de cancerización, se emplean los llamados tratamientos de campo. El concepto de campo de cancerización hace referencia a la presencia de alteraciones moleculares y celulares relacionadas con el daño actínico, en un área relativamente extensa de la piel fotoexpuesta en la que se observan lesiones individuales y también signos clínicos de daño solar. En estas áreas, es interesante eliminar tanto las lesiones clínicamente visibles como aquellas subclínicas correspondientes a displasia de queratinocitos. El imiquimod es uno de los tratamientos de campo de los que se tiene una mayor experiencia y conocimiento. La concentración más empleada es de 5% y el esquema de tratamiento más frecuentemente utilizado es de 3 veces a la semana durante 4 semanas, aunque hay otras pautas que también han demostrado su eficacia. Su complejo mecanismo de acción antitumoral combina sinérgicamente la liberación de citoquinas proinflamatorias, la actividad antiangiogénica y la estimulación de la apoptosis. El principal efecto secundario que habitualmente aparece durante el tratamiento con imiquimod es una reacción inflamatoria cutánea local que se manifiesta como un eritema, edema, prurito, erosión, ulceración, costras y exudación en diferentes grados, que se inicia a los pocos días de comenzar el

tratamiento, alcanza su máxima intensidad a las 4 semanas y se resuelve en 2 semanas aproximadamente tras finalizar el tratamiento. La gravedad de esta reacción local parece ser dosis dependiente teniendo en cuenta su mecanismo de acción, aunque también está relacionada con el grado de afectación de la piel y la susceptibilidad individual, y podría asociarse a una mejor respuesta. También se pueden referir durante el tratamiento con imiquimod la aparición de efectos secundarios sistémicos debido a la absorción del producto y a la consecuente liberación de interleuquinas y sobre todo de interferón. Estos cuadros sistémicos consisten en síntomas pseudogripales, cefalea, náuseas, mialgias o artralgias, y aunque están bien reconocidos y asociados al tratamiento, parecen ser poco frecuentes, de entre el 0,5% y el 6% de los pacientes. Todos estos efectos secundarios, locales y sistémicos, pueden condicionar la prescripción de este medicamento y también pueden influir en la correcta cumplimentación por parte del paciente.

Otro de los tratamientos bien establecidos es la terapia fotodinámica. Este tratamiento se dirige de forma selectiva a las células neoplásicas. Utiliza una sustancia de administración tópica fotosensibilizante, una molécula sensible a la luz que se acumula en la célula tumoral, y una fuente de luz que se aplica una vez la sustancia aplicada se ha absorbido y ubicado en la célula diana. La irradiación de la célula que contiene el fotosensibilizante da lugar a una producción de especies reactivas de oxígeno que destruyen la célula mediante apoptosis, autofagia y necrosis. Los fármacos más frecuentemente utilizados son el ácido 5-amino levulínico y el metil amino-levulinato, ambos precursores de la protoporfirina IX. Para ambos se puede usar una fuente artificial de luz o la luz solar. Debido a su mecanismo de acción, para lesiones hiperqueratóticas requiere de la eliminación previa del exceso de queratina presente en muchas queratosis actínicas, lo que se consigue con la aplicación de ácido salicílico o urea, curetaje o el láser ablativo fraccionado, entre otros. Con la terapia fotodinámica se obtienen unas tasas elevadas de respuestas y de control de la enfermedad a largo plazo.

Además, más recientemente han aparecidos nuevos fármacos de administración tópica con una buena respuesta terapéutica.

El 5 Fluoracilo es un tratamiento que ya se conocía bien para esta patología en concentraciones entre 0,5 y 5%. En muchos trabajos se refieren con el tratamiento que obtiene una mayor tasa de curaciones. El 5-FU es un análogo de la pirimidina que reduce la síntesis y replicación del ADN mediante la inhibición de la enzima timidil sintetasa. Esta inhibición causa una deficiencia de timidina particularmente en las células de rápido crecimiento lo que conlleva la alteración en la síntesis del ADN y que las células tumorales entren en apoptosis. Actualmente, el 5-FU está recientemente comercializado en crema al 4% y se utiliza una vez al día durante 4 semanas con una reacción local similar a la que ocurre con el imiquimod y una respuesta excelente.

La tirbanibulina tiene un nuevo mecanismo de acción, ya que detiene el ciclo celular mediante la degradación de los microtúbulos e inhibidor competitivo de la vía SRC, que esta sobreexpresada en las QA y el carcinoma epidermoide. Se utiliza a una concentración del 1% y es bien tolerada cuando se aplica una vez al día durante 5 días con unas tasas de respuestas del 54% de respuesta completa y 99% de cumplimentación. Los efectos secundarios son al día 8 en forma de eritema descamación y prurito que son bien tolerados y llegan a desaparecer a los pocos días. La principal ventaja es la adherencia puesto que la reacción local, limitante en el resto de tratamientos tópicos, aparece una vez se ha finalizado la administración.

Por ultimo los tratamientos combinados están siendo cada vez más utilizados pues mejoran mucho la eficacia y como ejemplo ponemos la combinación de calcipotriol 0.005% y 5-FU al 5%. El calcipotriol se ha demostrado capaz de producir una citoquina antitumoral llamada linfopoyetina estromal tímica. Este efecto se demostró que disminuye el número de carcinomas epidermoides en un modelo de carcinogénesis

experimental. Esta combinación ha demostrado que es más eficaz que la sola aplicación de 5-FU, especialmente en seguimientos a largo plazo donde se aprecia la disminución de las QA y de la aparición de carcinomas epidermoides.

## **RESUMEN**

La oncología cutánea está en auge por dos motivos: el incremento de casos debido al envejecimiento de la población y a la sobreexposición solar y por la aparición de nuevas terapias capaces de convertir algunos tumores hace 20 años mortales de necesidad en pacientes crónicos con supervivencias muy largas.

Los carcinomas basocelulares metastásicos o inoperables responden a los inhibidores de la vía del erizo: vismodegib y sonidegib son actualmente la esperanza para estos pacientes.

Los carcinomas epidermoides avanzados no susceptibles de cirugía o radioterapia se tratados mediante la inmunoterapia con cemiplimab o bien con cetuximab a través de la intervención en la vía de señalización del factor de crecimiento epidérmico.

El melanoma avanzado o metastásico, es uno de los tumores que más se está beneficiando de estas nuevas terapias con terapias dirigidas, los que presentan mutación BRAF V600 son tratados con inhibidores de BRAF como el vemurafenib, dabrafenib o encorafenib, en combinación con inhibidores de las tirosin quinazas como el cobimetinib, trametinib o binimetinib, obteniendo respuestas a más de 5 años de seguimiento que superan el 50%. En este tumor, la inmunoterapia con moléculas que actúan en puntos de control de la respuesta inmune ha cambiado el paradigma del tratamiento con respuestas excelentes y mantenidas tanto en la enfermedad metastásica como en adyuvancia o neoadyuvancia.

El dermatofibrosarcoma protuberans se debe tratar con su exéresis mediante la cirugía de Mohs y, en casos muy avanzados o metastásicos que tienen la traslocación PDGFB pueden tratarse mediante el imatinib, aunque las respuestas completas no superan el 20%.

Para el carcinoma de Merkel metastásico, la principal novedad ha sido la aprobación del avelumab y, consiguientemente, inmunoterápicos (pembrolizumab o nivolumab) como fármacos para la primera línea de tratamiento, aunque la respuesta depende en cierta medida de la expresión del virus MCPyV.

Por último, para las queratosis actínicas se dispone de una gran variedad de tratamientos entre los que destaca la reaparición del 5 Fluoracilo, especialmente cuando se combina con un análogo de la vitamina D, como es el calcipotriol, que ha demostrado eficacia en disminuir la progresión a un carcinoma epidermoide invasor.