



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## REVISIÓN

# Resistencias al tratamiento no quirúrgico en cáncer cutáneo no melanoma. Parte I: tratamientos tópicos



T. Gracia-Cazaña<sup>a,b,\*</sup>, S. González<sup>c,d</sup> y Y. Gilaberte<sup>b,e</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Dermatología, Hospital de Barbastro, Barbastro, Huesca, España

<sup>b</sup> Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Servicio de Dermatología, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE. UU.

<sup>d</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España

<sup>e</sup> Unidad de Dermatología, Hospital San Jorge, Huesca, España

Recibido el 11 de enero de 2016; aceptado el 30 de abril de 2016

Disponible en Internet el 16 de julio de 2016

### PALABRAS CLAVE

Cáncer cutáneo;  
Imiquimod;  
5-Fluorouracilo;  
Diclofenaco;  
Ingenol

### KEYWORDS

Skin cancer;  
Imiquimod;  
5-Fluorouracil;  
Diclofenac;  
Ingenol

**Resumen** En la actualidad existe una amplia variedad de tratamientos para el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM), como son 5-fluorouracilo, mebutato de ingenol, imiquimod, diclofenaco, terapia fotodinámica (TFD), metotrexato, cetuximab, vismodegib, radioterapia, todos ellos con altas tasas de respuesta clínica e histológica. Sin embargo, algunos tumores no responden al tratamiento, debido a la aparición de resistencias, tanto primarias como adquiridas. El estudio de los procesos de resistencia es un campo extenso de investigación que conlleva ampliar los conocimientos de la naturaleza de cada tumor, las características biológicas que lo hacen resistente y el diseño de nuevas terapias dirigidas contra los mismos. En el presente artículo se revisan las resistencias a los tratamientos tópicos autorizados para el CCNM.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Resistance of Nonmelanoma Skin Cancer to Nonsurgical Treatments. Part I: Topical Treatments

**Abstract** A wide range of treatments is now available for nonmelanoma skin cancer (NMSC), including 5-fluorouracil, ingenol mebutate, imiquimod, diclofenac, photodynamic therapy, methotrexate, cetuximab, vismodegib, and radiotherapy. All are associated with high clinical and histologic response rates. However, some tumors do not respond due to resistance, which may

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [tamgracaz@gmail.com](mailto:tamgracaz@gmail.com), [tamara.gracia@hotmail.com](mailto:tamara.gracia@hotmail.com) (T. Gracia-Cazaña).

be primary or acquired. Study of the resistance processes is a broad area of research that aims to increase our understanding of the nature of each tumor and the biologic features that make it resistant, as well as to facilitate the design of new therapies directed against these tumors. In this article we review resistance to the authorized topical treatments for NMSC.  
© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Actualmente disponemos de un gran abanico de tratamientos para el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM), incluyendo las queratosis actínicas (QA). Esto es importante dado que hay situaciones en las que la cirugía presenta ciertas limitaciones, como cuando estéticamente no es una buena opción o el paciente presenta un número elevado de tumores y/o un área extensa a tratar. En los últimos años, las opciones terapéuticas han aumentado a expensas de los quimioterápicos, obteniéndose altas tasas de respuestas completas. Además, dentro de las ventajas de estas nuevas modalidades de tratamiento destacan la no invasividad, el excelente resultado cosmético, la posibilidad de combinar el tratamiento y de repetirlo. Entre las diversas alternativas no quirúrgicas disponibles en la actualidad para los distintos tipos de CCNM se encuentran los retinoides, el 5-fluorouracilo, el diclofenaco, el imiquimod o la terapia fotodinámica, entre otros (tabla 1)<sup>1-13</sup>.

Sin embargo, la efectividad de estas terapias se ve limitada por la resistencia a las mismas. La resistencia de las células tumorales se define como la falta de sensibilidad a tratamientos anticancerígenos, siendo sus causas complejas y multifactoriales. La resistencia a terapias es la principal causa de que los tratamientos no sean efectivos y contribuye, en gran medida, a la progresión tumoral y al mal pronóstico clínico. Aunque lejos de ser entendido, el fenómeno de resistencia ha sido ampliamente estudiado en quimioterapia y radioterapia. Por lo general, el primer tratamiento que se aplica destruye la mayoría de las células tumorales, pero si los tumores no responden adecuadamente a la terapia, se mantienen células cancerosas resistentes que podrían incrementar su agresividad después de varios ciclos de tratamiento<sup>14</sup>.

En general, la resistencia se puede dividir en 2 tipos: a) intrínseca, en la que preexisten factores que condicionan la respuesta en las células tumorales antes de recibir el tratamiento, y b) adquirida, que se desarrolla como consecuencia del tratamiento en tumores inicialmente sensibles. La resistencia intrínseca surge de una compleja gama de características bioquímicas y moleculares del tumor, que favorece que ciertas células puedan escapar a la muerte. La resistencia adquirida puede ser causada por diferentes factores, incluyendo la cantidad limitada de fármaco o radiación que alcanza el tumor, los que afectan al entorno del mismo, así como potenciales mutaciones en las células tumorales que surgirían durante el tratamiento<sup>15</sup>.

Deben considerarse también otras respuestas adaptativas, tales como un aumento en la expresión de la diana terapéutica, o la activación de vías de señalización

alternativas compensatorias. Asimismo, por lo general, un tumor tras el tratamiento, no se hace resistente únicamente a dicha terapia, sino que puede desarrollar resistencia cruzada a otras, como ocurre en la resistencia a múltiples drogas. A lo anterior, es necesario añadir que los tumores pueden poseer alto grado de heterogeneidad, por lo que en un mismo tumor podemos encontrar células con diferentes características fenotípicas, genéticas y/o epigenéticas, lo que implicaría diferentes grados de sensibilidad a una determinada terapia según la zona del tumor<sup>16-18</sup>.

A continuación, realizamos una revisión de las resistencias encontradas en los tratamientos no quirúrgicos para el CCNM, a través de casos publicados aislados y series de casos, así como de las investigaciones realizadas sobre sus mecanismos. El estudio del proceso de resistencia nos permite conocer mejor la biología del propio tumor y la posibilidad de establecer combinaciones que mejoren la eficacia y reduzcan los efectos adversos<sup>19</sup>.

En este primer artículo se han revisado los diferentes mecanismos de resistencia que se han publicado tras los tratamientos tópicos disponibles para CCNM: 5-fluorouracilo (5-FU), imiquimod, diclofenaco e ingenol mebutato.

## Resistencia a 5-fluorouracilo

El 5-FU es una fluoropirimidina que actúa como un antimitabólico uniéndose a la enzima timidilato sintasa, encargada de la síntesis de nucleótidos. Como resultado, la enzima es inhibida y se produce una reducción en la síntesis de ADN y en la proliferación celular, y se induce la muerte celular. Estos efectos son particularmente evidentes en células con altos índices mitóticos, como en el caso de las células neoplásicas. Esta molécula también es incorporada al ADN o al ARN, inhibiendo su funcionamiento normal (fig. 1)<sup>20-22</sup>.

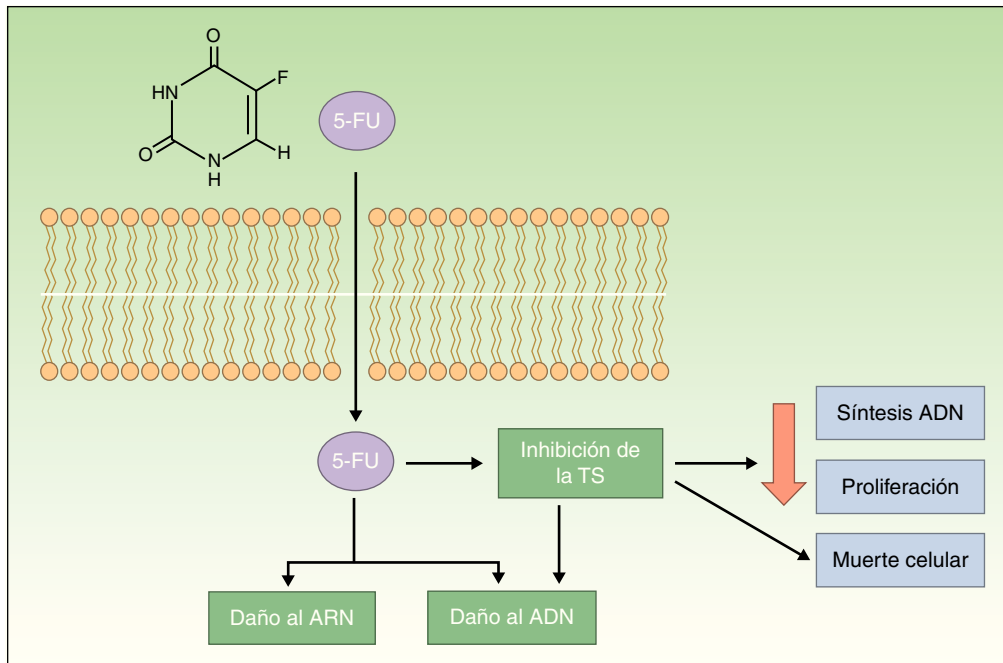
El 5-FU tópico está aprobado a concentraciones de 0,5, 1, 2 y 5% para el tratamiento de las QA. En el caso del carcinoma basocelular (CBC) superficial está aprobado a una concentración del 5%, aplicándose 2 veces al día un mínimo de 6 semanas, con una tasa aproximada de curación del 93%. Sin embargo, no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Bowen (EB)<sup>22-24</sup>.

El 5-FU está aprobado para el tratamiento de CBC superficial. En la serie más larga que respalda su eficacia se observó que la aplicación de 5-FU tópico en 31 CBC superficiales, 2 veces al día durante 11 semanas, obtuvo tasas de curación histológica del 90% a las 3 semanas. Aunque no se realizó un seguimiento a largo plazo, se pudo comprobar que existe una resistencia al tratamiento del 10% de los casos<sup>23,25</sup>. La eficacia en los CBC nodulares es mucho menor, ya que pocos casos han mostrado un resultado exitoso<sup>26</sup>.

**Tabla 1** Indicaciones de los diferentes tratamientos disponibles para el CCNM, dentro de ficha técnica y en otras patologías fuera de ficha

	Imiquimod 5% <sup>1,2</sup>	5-Fluorouracilo <sup>1,3,4</sup>	Gel de diclofenaco tópico al 3% y ácido hialurónico al 2,5% <sup>1,5</sup>	Mebutato de ingenol <sup>1,6,7</sup>	Terapia fotodinámica <sup>1,8</sup>	Vismodegib <sup>1,9</sup>	Cetuximab <sup>10-11</sup>	QMT intralesionales <sup>12-13</sup>
Ficha técnica	QA clínicamente típicas, no hiperqueratósicas y no hipertróficas de la cara y cuero cabelludo en pacientes adultos inmunocompetentes  CBCs	QA hiperqueratósica (grado I/II) ligeramente palpable y/o de un grosor moderado en pacientes adultos inmunocompetentes (a la concentración de 5 mg de fluorouracilo y 100 mg de ácido salicílico) QA múltiples a la concentración del 5%  CBCs	QA	QA no hiperqueratósica y no hipertrófica en adultos	QA     CBCs CBC nodular   EB		CBC metastásico sintomático CBC localmente avanzado y no candidatos para cirugía o radioterapia	
Otras patologías	QA en otras localizaciones y en pacientes IMND CBC nodular EB Queratoacantoma Enfermedad de Paget Eritroplasia de Queyrat CCE	EB	EB	CBCs EB	CCE Queratoacantoma Eritroplasia de Queyrat Enfermedad de Paget Síndrome de Gorlin	Síndrome de Gorlin	CCE localmente avanzado, irresecable o metastásico CBC irresecables en monoterapia o asociados a inhibidores de Smo para disminuir sus resistencias	Metotrexato: queratoacantoma, CCE Bleomicina: QA, CBCs y EB Interferon alfa-2, -2a, y -2b: CBC, CEC, y QA Interferon beta and gamma: CBC

CBC: carcinoma basocelular; CBCs: carcinoma basocelular superficial; CEC: carcinoma de células escamosas; EB: enfermedad de Bowen; INMD: inmunosuprimidos; QA: queratosis actínica; QMT: quimioterapia.



**Figura 1** Mecanismo de acción del 5-FU, el cual se une a la enzima timidilato sintasa, inhibiéndola y provocando una reducción en la síntesis de ADN y en la proliferación celular, induciendo la muerte celular. 5-FU: 5 fluorouracilo; TS: enzima timidilato sintasa.

En el caso de las QA, se tratan durante 2-4 semanas, con una tasa de mejoría clínica del 96% y una tasa de eliminación histológica del 67% cuando el 5-FU se utiliza al 5%. No obstante, se ha descrito una frecuencia de recurrencia del 54% pasado un año de tratamiento<sup>27</sup>.

A pesar de no estar aprobado para el tratamiento de los carcinomas de células escamosas (CCE), hay algunos estudios realizados al respecto. En uno de ellos se aplicó 5-FU en crema (Efudix®) a 29 pacientes con CCE in situ durante 4 semanas, una vez al día durante la primera semana y 2 veces al día las restantes, obteniéndose una remisión total a los 3 meses del último tratamiento en el 83% de los casos. Tras 12 meses, ya solo el 69% mantenían una curación completa, siendo la tasa de recurrencia de la lesión del 17%<sup>28</sup>. Otro estudio, realizado sobre 26 casos de EB tratados con 5-FU 5% 2 veces al día hasta 9 semanas, mostró que el 92% de los pacientes presentó una curación completa, con un seguimiento medio de 55 meses<sup>26</sup>.

Considerando, por tanto, todo lo expuesto, es evidente que numerosas lesiones de CCNM resisten al tratamiento. Es fundamental entender los mecanismos por los que este agente causa la muerte celular y por los que los tumores no responden al mismo, para predecir y superar esa resistencia<sup>20</sup>.

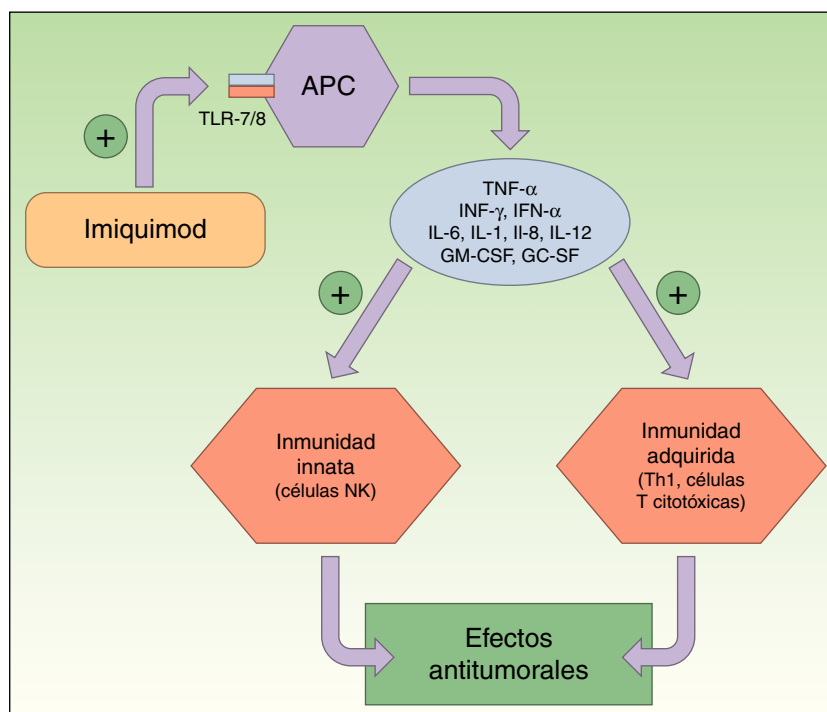
En uno de los estudios anteriormente citados, se describió un paciente con una deficiencia grave de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), la primera enzima involucrada en la degradación del 5-FU, que fue tratado con una dosis estándar para CBC, y que desarrolló toxicidad gastrointestinal y hematológica grave. Se ha demostrado que aproximadamente un 10% del 5-FU tópico se absorbe, y más del 80% del 5-FU es inactivado en el hígado por esta enzima, provocando su déficit toxicidad. En el caso de cáncer colorrectal,

las personas con cifras bajas de esta enzima presentan mejores respuestas, por lo que un motivo de resistencia al 5-FU podrían ser las alteraciones y polimorfismos en la enzima DPD<sup>29</sup>.

Por otro lado, se ha observado que la expresión de la proteína Bag-1 está aumentada en el CCE oral asociado a la progresión y metástasis. Esta proteína tiene una función antiapoptótica asociada a la proteína de shock térmico de 70 KDa o Hsp70, por lo que un aumento de la expresión de ambas proteínas incrementaría la resistencia a la apoptosis de las células tumorales<sup>30</sup>. De la misma manera, se ha descrito que la eliminación de Bag-1 en la línea celular de CCE cutáneo SCC-13 sensibilizaba las células a la apoptosis inducida por 5-FU. En este mismo estudio se comprobó la sobreexpresión de Bag-1 y Hsp70 en una serie de tumores, lo que les llevó a hipotetizar una resistencia en el CCE a 5-FU a través de un mecanismo citoplasmático dependiente de Hsp70<sup>31</sup>.

Por último, existe una teoría sobre las células madre cancerígenas en tumores de origen epitelial. Según esta teoría, en el tumor maligno, al igual que en la epidermis normal, existirían unas «células madre» responsables de proliferar y dar lugar a las células tumorales más diferenciadas, que formarían el *bulk*, o lo que es lo mismo, la masa del tumor. Estas células madre cancerígenas, al igual que las células madre normales, se caracterizan por su ciclo lento. De esta forma, se considera que podrían ser las células responsables de resistencia a los tratamientos quimioterápicos clásicos que afectan sobre todo a las células en proliferación, provocando la resistencia a los mismos<sup>32</sup>.

**Punto clave:** variaciones y polimorfismos en la enzima DPD y mayor expresión de Bag-1 y Hsp-70 son factores que podrían influir en la sensibilidad al tratamiento con 5-FU.



**Figura 2** Mecanismo de acción de imiquimod; se sabe que actúa bloqueando el receptor Toll-like 7 y 8, lo que conlleva la secreción de citoquinas proinflamatorias y antimicrobianas que provoca tanto la estimulación de la inmunidad innata como de la adquirida, con efectos antitumorales.

APC: *antigen-presenting cells*; Células NK: células *natural killer*; Células Th1: células *T helper*; IL: interleucinas; INF: interferón; GC SF: factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; TLR: *Toll-like receptor*; TNF: *tumor necrosis factor*.

## Resistencia a imiquimod

Imiquimod (IQ) es un compuesto sintético perteneciente a la familia de las imidazoquinolinas que actúa como inmunomodulador estimulando la respuesta inmune innata y la adquirida. La modificación de la respuesta inmune tiene lugar a través de la vía de los receptores tipo Toll 7 y 8 (*Toll-like receptor* [TLR]), localizados en la superficie de las células presentadoras de antígeno (*antigen-presenting cells* [APC]), como células dendríticas, macrófagos, células de Langerhans, etc. La activación de estas vías desencadena la producción y liberación de numerosas citoquinas y quimioquinas, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (*tumor necrosis factor* [TNF]), interferón  $\gamma$  (IFN), determinadas interleucinas (IL) o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, y la atracción de células *natural killer* (NK). Así, se produce la estimulación de la respuesta inmune innata y adquirida (fig. 2). Estas características confieren a IQ una potente actividad antiviral y antitumoral, que ha propiciado su aplicación en el campo de la dermatología, particularmente en lesiones cutáneas de carácter maligno<sup>2,26,33-37</sup>.

Numerosos estudios han mostrado que IQ también posee propiedades antiangiogénicas, inhibiendo el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Particularmente, induce un incremento en los niveles de IL-10 e IL-12 que inhiben la angiogénesis, reducen la producción celular de factores proangiogénicos (como el *fibroblast growth factor* [FGF] o IL-8), inhiben la motilidad vascular e inducen la apoptosis de células endoteliales<sup>26</sup>. Además, existen evidencias de

que IQ induce la apoptosis de queratinocitos promoviendo la liberación del citocromo c y la activación de la caspasa 3<sup>38</sup>.

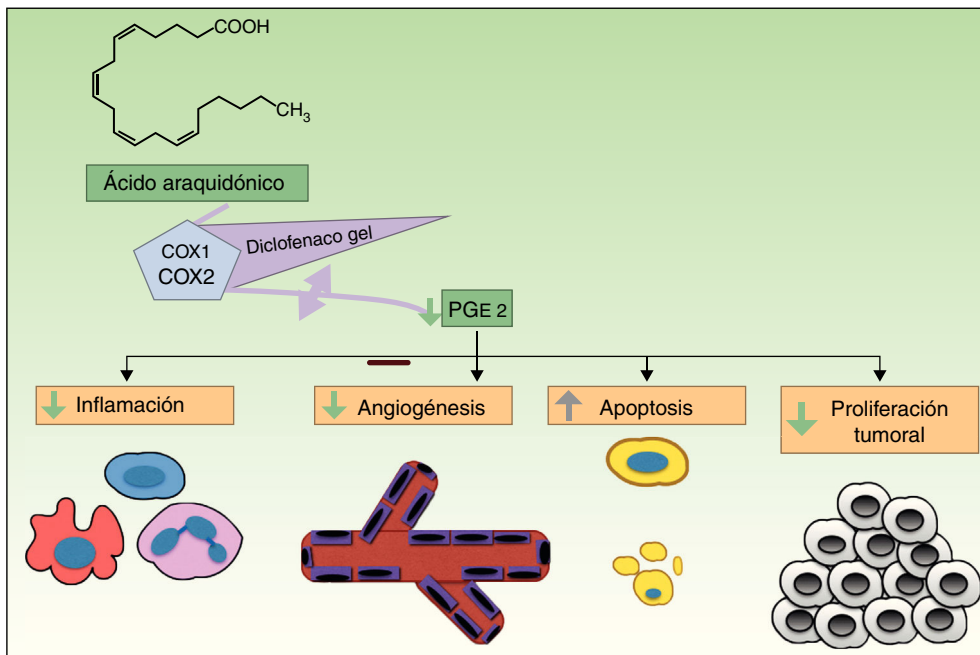
Imiquimod 5% en crema está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en EE. UU. y por la *European Medicines Agency* (EMA) en Europa para el tratamiento de verrugas genitales externas, CBC superficiales y QA<sup>33,39</sup>. Se aplica entre 3 y 5 veces por semana durante 4-16 semanas, dependiendo de si se usa para tratar QA o CBC<sup>40</sup>.

IQ también se ha utilizado para tratar otros tipos de CCNM, incluyendo la EB, la papulosis bowenoide, la enfermedad de Paget extramamaria, el melanoma in situ y el queratoacantoma, entre otros<sup>38</sup>.

Habitualmente, en el tratamiento de lesiones cutáneas, se obtienen mejores resultados mediante técnicas quirúrgicas que mediante tratamiento tópico, por lo que IQ se utiliza mayoritariamente en pacientes que no pueden ser sometidos a cirugía<sup>33</sup>.

Gupta et al.<sup>41</sup> llevaron a cabo un metaanálisis de 4 estudios (393 pacientes) para evaluar la eficacia de IQ 5% en QA, describiendo que esta era del  $70 \pm 12\%$ . En un estudio posterior con 479 pacientes, se evaluó también su eficacia, pero utilizando el producto al 2,5 y 3,75%, una vez al día durante 2 periodos de 2 semanas cada uno, separados por 2 semanas sin tratamiento. Tras 8 semanas de seguimiento, la tasa de respuesta completa y parcial fue de 30,6 y 48,1% con IQ al 2,5%, y de 35,6 y 59,4% con IQ al 3,5%, respectivamente<sup>42</sup>.

Waalboer-Spuij et al.<sup>37</sup> realizaron un ensayo clínico con 118 pacientes a los que se les aplicó IQ 5% una vez al día 3 días por semana durante un mes. En el 58% de los casos



**Figura 3** Inhibición de COX-2 por el diclofenaco, provocando un descenso de la PGE<sub>2</sub> y en consecuencia una disminución de sus funciones, como son la angiogénesis, la proliferación tumoral, la inflamación y favoreciendo la apoptosis. COX-1: ciclooxigenasa 1; COX-2: ciclooxigenasa 2; PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E<sub>2</sub>.

fue necesario administrar otro ciclo de un mes por falta de respuesta. A las 16 semanas de seguimiento, la tasa de respuesta completa y parcial fue del 46 y 35%, respectivamente.

Dado que no está aprobado, se sabe muy poco sobre la eficacia de IQ en CCE. En un estudio en el que realizaban curetaje y después aplicaban IQ, se obtuvo una tasa de respuesta del 95% a las 12 semanas<sup>43</sup>. Sin embargo, en otro trabajo en el que solo aplicaban IQ durante 9-12 semanas, se obtuvo una respuesta del 71% en CCE y del 57-80% en EB<sup>40</sup>.

Por el contrario, existen numerosas publicaciones sobre la aplicación de IQ al 5% en CBCs, con distintos regímenes de aplicación; desde 2 veces al día a 2 a la semana, y revisiones postratamiento de 1 a 5 años, con un rango de tasa de curación entre un 42 y un 100%, siendo lo más efectivo la aplicación del compuesto 2 veces al día. La mayoría de casos de recidivas se dan entre el primer y segundo año tras el tratamiento<sup>44-45</sup>.

En el caso del CBC nodular, las tasas de curación son inferiores, siendo del 85,6% al año del tratamiento, aplicándolo una vez al día durante 12 semanas<sup>46</sup>.

Sobre los mecanismos de resistencia que pueden afectar la efectividad del IQ se ha estudiado el gen del receptor TLR 7, localizado en el cromosoma X. Piaserico et al.<sup>47</sup> estudiaron en 34 CBC (28 respondedores vs. 6 no respondedores) que la presencia del alelo T para el polimorfismo rs179008 / Gln11Leu en el gen promotor del TLR 7 constituye un probable factor de resistencia a la terapia IQ. Respecto a este polimorfismo, se ha demostrado que los varones hemicigotos que lo presentaban tenían niveles más bajos de TNF- $\alpha$  después de la estimulación con IQ<sup>48</sup>.

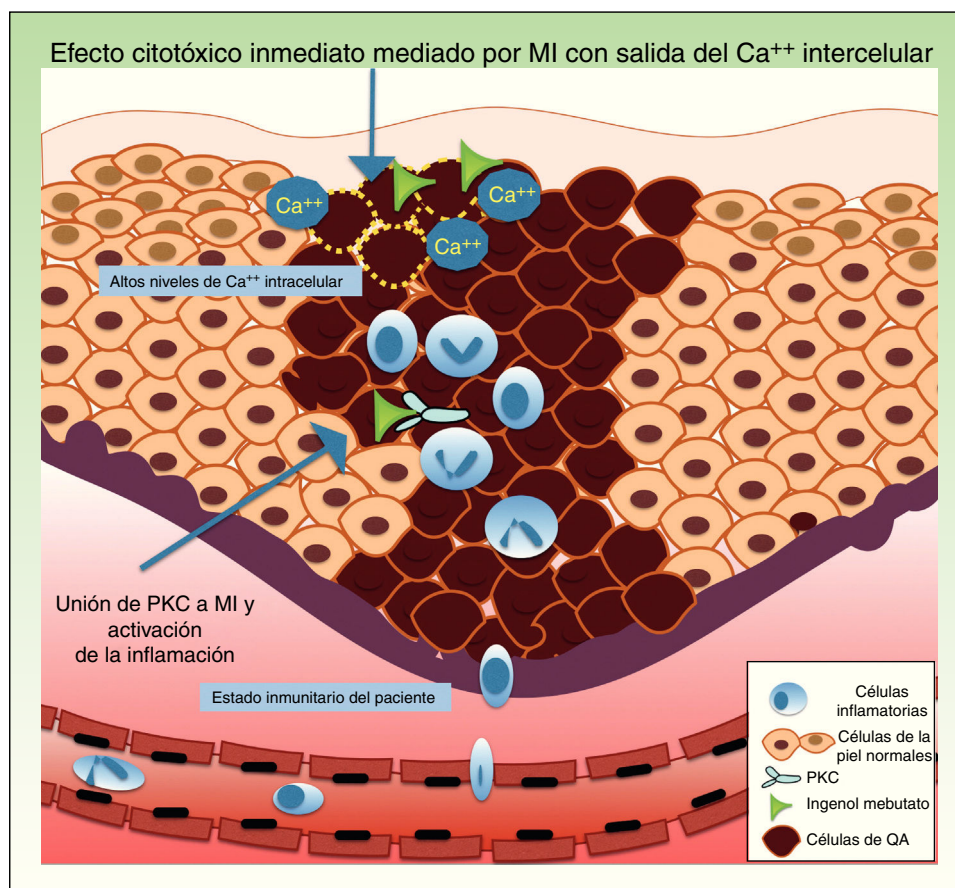
**Punto clave:** determinados polimorfismos en el gen promotor receptor TLR 7 pueden provocar resistencia a IQ, siendo la disminución del TNF- $\alpha$  uno de los posibles mecanismos implicados.

### Resistencia a diclofenaco

Diclofenaco (DF) es un antiinflamatorio no esteroideo que reduce la producción de prostaglandinas mediante la inhibición de ciclooxigenasa 2 (COX-2) (fig. 3). Hay evidencias de que COX-2 desempeña un papel importante durante el desarrollo y progresión del CCNM. COX-2 permite la formación de PGE<sub>2</sub> la cual favorece la proliferación tumoral, la angiogénesis, inhibe la apoptosis y favorece la inflamación. Se piensa que al inhibir esta enzima conseguimos el efecto contrario, sin embargo, su mecanismo de acción en células de cáncer cutáneo es desconocido. El DF al 3% en ácido hialurónico al 2,5% (Solaraze®) ha sido formulado en gel tópico y está autorizado por la FDA y la EMA para el tratamiento de QA. El protocolo de tratamiento consiste en aplicarlo 2 veces al día, durante 60-90 días. Aunque hay trabajos que apoyan su uso tópico para QA<sup>49-52</sup>, y alguno en enfermedad de Bowen<sup>53-54</sup>, no hay datos sobre su eficacia en el tratamiento del CBC o el CCE invasivo<sup>40</sup>.

En relación con las tasas de respuesta completa a DC en QA, estas son muy diferentes según los estudios, oscilando entre el 33 y el 81%, existiendo incluso un estudio con 130 pacientes en el que no encontraron ninguna mejora significativa<sup>55-59</sup>. Por lo tanto, hay pacientes que no responden completamente al tratamiento y/o aparecen recurrencias.

En cuanto a los posibles mecanismos de la resistencia de las QA al DF, hay que destacar que su mecanismo de acción no está claro. Basado en las similitudes entre las QA y el CCE (p53 mutado y sobreexpresión de COX-2), Rodust et al.<sup>60</sup> usaron 4 líneas de CCE como modelo de QA y estudiaron su resistencia a DF. Tres de ellas eran sensibles a los efectos proapoptóticos asociados con activación de las caspasas por parte del DF, mientras que una era resistente. Cuando se trataban las células sensibles al DF, se producía



**Figura 4** Los mecanismos de resistencia que se pueden ver involucrados en la terapia con mebutato de ingenol son los niveles de Ca<sup>++</sup> intracelular, a nivel de los receptores de unión y del propio estado inmunitario del paciente. Ca<sup>++</sup>: calcio; MI: mebutato de ingenol; PKC: proteína quinasa C; QA: queratosis actínica.

el efecto proapoptótico característico a nivel de proteínas de la familia *B-cell lymphoma* (2Bcl-2), incremento de Bad (proapoptótico) y disminución de *myeloid cell leukemia 1* (Mcl-1) y de Bcl-w (antiapoptóticos). Sin embargo, en la línea resistente, la falta de COX-2 se correlacionaba ya con una baja expresión de Mcl-1 y Bcl-w, así como una alta expresión de Bad, antes del tratamiento con DF, que podría ser explicado por la falta de PEG2 en estas células. En esta situación, no podrían ocurrir los efectos proapoptóticos del DF. Sin embargo, se vio que en estas células, Noxa y Puma, miembros proapoptóticos también de la familia Bcl-2, se encontraban subexpresados, lo que podría favorecer, en conjunto, la respuesta antiapoptótica al tratamiento por DF de manera independiente de COX-2.

**Punto clave:** la falta de respuesta a DF en células de CCE parece ser independiente de las vías mediadoras de apoptosis a través de COX-2 en células de CCE.

### Resistencia a mebutato de ingenol

El mebutato de ingenol (MI) es un extracto natural de la planta *Euphorbia peplus*, que desde hace tiempo se ha usado en el tratamiento de diferentes problemas cutáneos como verrugas virales y neoplasias<sup>61</sup>. Presenta un doble mecanismo de acción: la inducción de una muerte celular

rápida, en horas, mediante necrosis de los queratinocitos displásicos a través de daño mitocondrial y en la membrana plasmática<sup>62</sup>, y, a los pocos días, una respuesta inflamatoria a través de la proteína quinasa C  $\delta$  (PKC) con la producción de citoquinas proinflamatorias y anticuerpos específicos del tumor que provocan una citotoxicidad celular mediada por neutrófilos dependiente de anticuerpos (fig. 4)<sup>63</sup>.

Actualmente su uso tópico en forma de gel está aprobado en QA en 2 concentraciones: 0,015% para las lesiones localizadas en cabeza, aplicado una vez al día durante 3 días, y al 0,05% para las de tronco aplicado solo 2 días<sup>64</sup>. Otras patologías cutáneas para las que se ha usado el MI son el CBC<sup>6</sup>, la EB<sup>7</sup>, un caso de poroqueratosis gigante<sup>65</sup>, las verrugas anogenitales<sup>66</sup>, e incluso en el melanoma in situ recurrente<sup>67</sup>.

La tasa de respuesta completa para QA en cara y cuero cabelludo es del 42,2%, y en tronco y extremidades es del 34,1%<sup>68</sup>.

Respecto a los factores que pueden influir en la resistencia relacionada con el efecto citotóxico agudo, se ha postulado que MI provoca la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico (en lugar de una afluencia de calcio extracelular). En este sentido, los queratinocitos humanos diferenciados presentan niveles altos de calcio, siendo significativamente menos sensibles a la muerte celular mediada por MI que los queratinocitos

indiferenciados y proliferantes con menor contenido intracelular de calcio<sup>62,69</sup>.

Un factor que puede intervenir como mecanismo de resistencia a MI es el reclutamiento de neutrófilos. A nivel preclínico, el efecto inflamatorio del MI se estudió en el ratón *Foxn1nu* (ratones denominados «desnudos» con una mutación autosómica recesiva en el gen *FOXN1* [Forkhead box N1] relacionada con inmunodeficiencia de células T, alopecia y oncodistrofia) a los cuales además se les indujo una depleción de los neutrófilos, y en otro modelo murino CD 18 deficiente (expresión deficiente de molécula de adhesión leucocitaria)<sup>70</sup>. En ambos grupos se les inyectaron células LK2 que desarrollan CEC inducido por la radiación UV, observando un aumento significativo de las tasas de recaída del tumor (> 70%) a las semanas, ya que los neutrófilos serían los causantes de la muerte de células tumorales residuales. Los autores concluyeron que el estado inmunitario del individuo puede contribuir a la resistencia de MI<sup>70</sup>.

**Punto clave:** el estado inmunitario del individuo consistente en déficit de linfocitos T, déficit de PMN y diferentes factores como los niveles de Ca<sup>++</sup> intracelular podrían influir en su sensibilidad al tratamiento con MI.

## Conclusiones

En los últimos años hemos asistido a un incremento en el número de tratamientos tópicos para el CCNM, principalmente a expensas de una generación de fármacos bautizados con el nombre de inmunomoduladores tópicos. Sin embargo, desde su lanzamiento, se han publicado diferentes mecanismos de resistencia que pueden depender tanto del estado inmunológico del paciente como de características propias, bioquímicas y moleculares, de las células tumorales.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- European Medicines Agency [consultado 2 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
- Bubna AK. Imiquimod — its role in the treatment of cutaneous malignancies. *Indian J Pharmacol.* 2015;47:354–9.
- Fluoracil [consultado 5 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fluorouracil>
- Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: A systematic review. *Arch Dermatol.* 2009;145:1431–8.
- Gracia-Cazaña T, López MT, Oncins R, Gilaberte Y. Successful treatment of sequential therapy in digital Bowen's disease with methyl aminolevulinate photodynamic therapy and topical diclofenac 3% in hyaluronan 2.5% gel. *Dermatol Ther.* 2015;28:341–3.
- Cantisani C, Paolino G, Cantoresi F, Faina V, Richetta AG, Calvieri S. Superficial basal cell carcinoma successfully treated with ingenol mebutate gel 0.05%. *Dermatol Ther.* 2014;27:352–4.
- Braun SA, Homey B, Gerber PA. [Successful treatment of Bowen disease with ingenol mebutate]. *Hautarzt.* 2014;65:848–50.
- Fernández-Guarino M, García-Morales I, Harto A, Montull C, Pérez-García B, Jaén P. Terapia fotodinámica: nuevas indicaciones. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:377–95.
- Xie J, Bartels CM, Barton SW, Gu D. Targeting hedgehog signaling in cancer: Research and clinical developments. *Onco Targets Ther.* 2013;6:1425–35.
- Maubec E, Petrow P, Duvillard P, Laouenan C, Duval X, Lacroix L, et al. Cetuximab as first-line monotherapy in patients with skin unresectable squamous cell carcinoma: Final results of a phase II multicenter study. *J Clin Oncol.* 2010;28:8510.
- Wollina U. Update of cetuximab for non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:271–6.
- Martorell-Calatayud A, Requena C, Nagore E, Sanmartín O, Serra-Guillén C, Botella-Estrada R, et al. Ensayo clínico: la infiltración intralesional con metotrexato de forma neoadyuvante en la cirugía del queratoacantoma permite obtener mejores resultados estéticos y funcionales. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:605–15.
- Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Sánchez-Arca M, Moreno-Giménez JC. Neoadjuvant intralesional methotrexate before surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the lower lip. *Dermatol Surg.* 2012;38:1849–50.
- Juarranz de la Fuente A. Factores celulares implicados en resistencia a terapia fotodinámica en carcinoma escamoso. *Piel.* 2014;29 Supl. 1:2–3.
- Perona R, Sánchez-Pérez I. Signalling pathways involved in clinical responses to chemotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2007;9:625–33.
- Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: Causes and consequences. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1805:105–17.
- Zamarrón A, Lucena SR, Salazar N, Sanz-Rodríguez F, Jaén P, Gilaberte Y, et al. Isolation and characterization of PDT-resistant cancer cells. *Photochem Photobiol Sci.* 2015;14:1378–89.
- Zamarrón A, Lucena S, Salazar N, Jaén P, González S, Gilaberte Y, et al. Isolation and initial characterization of resistant cells to photodynamic therapy. En: Rapozzi V, Jori G, editores. *Resistance to photodynamic therapy in cancer.* Suiza: Springer; 2015. p. 117–45.
- Lucena SR, Salazar N, Gracia-Cazaña T, Zamarrón A, González S, Juarranz Á, et al. Combined treatments with photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Int J Mol Sci.* 2015;16:25912–33.
- Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:330–8.
- Nikkhah D, Abood A, Watt D. Cicatricial ectropion: A complication of topical 5-fluorouracil. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65:e9–10.
- Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer: Part I. Pharmacology. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:965.
- Aguayo-Leiva IR, Ríos-Buceta L, Jaén-Olasolo P. Tratamiento quirúrgico vs. no quirúrgico en el carcinoma basocelular. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:683–92.
- Firnhaber JM. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinoma. *Am Fam Physician.* 2012;86:161–8.
- Gross K, Kircik L, Ricorian KG. 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial basal cell carcinoma: Efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction. *Dermatol Surg.* 2007;33:433–9.
- Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Ferraro S, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer: Part II. Clinical applications. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:979.
- Ishioaka P, Maia M, Rodrigues SB, Marta AC, Hirata SH. Evaluation of the therapeutic results of actinic keratosis treated with topical 5% fluorouracil by reflectance confocal laser microscopy: Preliminary study. *An Bras Dermatol.* 2015;90:426–9.



28. Morton C, Horn M, Leman J, Tack B, Bedane C, Tjioe M, et al. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol.* 2006;142:729–35.
29. Johnson MR, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, Diasio RB. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res.* 1999;5:2006–11.
30. Weber A, Hengge UR, Stricker I, Tischoff I, Markwart A, Anhalt K, et al. Protein microarrays for the detection of biomarkers in head and neck squamous cell carcinomas. *Hum Pathol.* 2007;38:228–38.
31. Wood J, Pring M, Eveson JW, Price N, Proby CM, Hague A. Co-overexpression of Bag-1 and heat shock protein 70 in human epidermal squamous cell carcinoma: Bag-1-mediated resistance to 5-fluorouracil-induced apoptosis. *Br J Cancer.* 2011;104:1459–71.
32. Han L, Shi S, Gong T, Zhang Z, Sun X. Cancer stem cells: Therapeutic implications and perspectives in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B.* 2013;3:65–75.
33. Bangash HK, Colegio OR. Management of non-melanoma skin cancer in immunocompromised solid organ transplant recipients. *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13:354–76.
34. Knackstedt TJ, Quitadamo M. Imiquimod induces sustained remission of actinic damage: A case report spanning one decade of observation. *Cutis.* 2015;95:20–3.
35. De Macedo EM, Carneiro RC, de Lima PP, Silva BG, Matayoshi S. Imiquimod cream efficacy in the treatment of periocular nodular basal cell carcinoma: A non-randomized trial. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:35.
36. Sohn KC, Li ZJ, Choi DK, Zhang T, Lim JW, Chang IK, et al. Imiquimod induces apoptosis of squamous cell carcinoma (SCC) cells via regulation of A20. *PLoS One.* 2014;9:95337.
37. Waalboer-Spuij R, Holterhues C, van Hattem S, Schuttelaar ML, Gaastra MT, Kuijpers DJ, et al. Patient perception of imiquimod treatment for actinic keratosis and superficial basal cell carcinoma in 202 patients. *Dermatology.* 2015;231:56–62.
38. Chakrabarty A, Geisse JK. Medical therapies for non-melanoma skin cancer. *Clin Dermatol.* 2004;22:183–8.
39. Kopera D, Kerl H. Visualization and treatment of subclinical actinic keratoses with topical imiquimod 5% cream: An observational study. *Biomed Res Int.* 2014;2014:135916.
40. Bahner JD, Bordeaux JS. Non-melanoma skin cancers: Photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:792–8.
41. Gupta AK, Davey V, Mcphail H. Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5-fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies. *J Cutan Med Surg.* 2005;9:209–14.
42. Swanson N, Smith CC, Kaur M, Goldenberg G. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: Two phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:166–9.
43. Tillman DK Jr, Carroll MT. Topical imiquimod therapy for basal and squamous cell carcinomas: A clinical experience. *Cutis.* 2007;79:241–8.
44. Chitwood K, Etzkorn J, Cohen G. Topical and intralesional treatment of nonmelanoma skin cancer: Efficacy and cost comparisons. *Dermatol Surg.* 2013;39:1306–16.
45. Arits AH, Mosterd K, Essers BA, Spoorenberg E, Sommer A, de Rooij MJ, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: A single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:647–54.
46. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, Colver GB, Perkins W, Miller PS, et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): A multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:96–105.
47. Piaserico S, Michelotto A, Frigo AC, Alaibac M. TLR7 Gln11Leu single nucleotide polymorphism and response to treatment with imiquimod in patients with basal cell carcinoma: A pilot study. *Pharmacogenomics.* 2015;16:1913–7.
48. Clifford HD, Hayden CM, Khoo SK, Naniche D, Mandomando IM, Zhang G, et al. Polymorphisms in key innate immune genes and their effects on measles vaccine responses and vaccine failure in children from Mozambique. *Vaccine.* 2012;30:6180–5.
49. Russo G. Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: Uncommon treatments. *Clin Dermatol.* 2005;23:581–6.
50. Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Austr J Dermatol.* 2003;44:40–3.
51. Del Rosso JQ. New and emerging topical approaches for actinic keratoses. *Cutis.* 2003;72:273–9.
52. Lang P. Management of actinic keratoses. *Comp Ther.* 2003;29:108–14.
53. Dawe SA, Salisbury JR, Higgins E. Two cases of Bowen's disease successfully treated topically with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:712–3.
54. Patel MJ, Stockfleth E. Does progression from actinic keratosis and Bowen's disease end with treatment: Diclofenac 3% gel, an old drug in a new environment? *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl. 3:53–6.
55. Rivers JK, McLean DI. An open study to assess the efficacy and safety of topical 3% diclofenac in a 2.5% hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 1997;133:1239–42.
56. McEwan LE, Smith JG. Topical diclofenac/hyaluronic acid gel in the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol.* 1997;38:187–9.
57. Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2001;40:709–13.
58. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol.* 2002;146:94–100.
59. Akarsu S, Aktan S, Atahan A, Koç P, Özkan S. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:479–84.
60. Rodust PM, Fecker LF, Stockfleth E, Eberle J. Activation of mitochondrial apoptosis pathways in cutaneous squamous cell carcinoma cells by diclofenac/hyaluronic acid is related to upregulation of Bad as well as downregulation of Mcl-1 and Bcl-w. *Exp Dermatol.* 2012;21:520–5.
61. Ramsay JR, Suhrbier A, Aylward JH, Ogbourne S, Cozzi SJ, Poulsen MG, et al. The sap from *Euphorbia peplus* is effective against human nonmelanoma skin cancers. *Br J Dermatol.* 2011;164:633–6.
62. Ogbourne SM, Suhrbier A, Jones B, Cozzi SJ, Boyle GM, Morris M, et al. Antitumor activity of 3-ingenyl angelate: Plasma membrane and mitochondrial disruption and necrotic cell death. *Cancer Res.* 2004;64:2833–9.
63. Kedeei N, Lundberg DJ, Toth A, Welburn P, Garfield SH, Blumberg PM. Characterization of the interaction of ingenol 3-angelate with protein kinase C. *Cancer Res.* 2004;64:3243–55.
64. Berman B. New developments in the treatment of actinic keratosis: Focus on ingenol mebutate gel. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2012;5:111–22.
65. Kindem S, Serra-Guillén C, Sorní G, Guillén C, Sanmartín O. Treatment of prokeratosis of Mibelli with ingenol mebutate: A possible new therapeutic option. *JAMA Dermatol.* 2015;151:85–6.

66. Schopf RE. Ingenol mebutate gel is effective against anogenital warts - a case series in 17 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1041-3.
67. Mansuy M, Nikkels-Tassoudji N, Arrese JE, Rorive A, Nikkels AF. Recurrent in situ melanoma successfully treated with ingenol mebutate. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2014;4:131-5.
68. Lebowitz M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2012;366:1010-9.
69. Stahlhut M, Lord JM, Bertelsen M, Worm J, Hampson P, Chalal H, et al. Ingenol mebutate initiates multiple specific cell death pathways in human cancer cells. Poster n.º P5517, presentado en: Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; 16-20 marzo, 2012; San Diego, CA.
70. Challacombe JM, Suhrbier A, Parsons PG, Jones B, Hampson P, Kavanagh D, et al. Neutrophils are a key component of the antitumor efficacy of topical chemotherapy with ingenol-3-angelate. *J Immunol.* 2006;177:8123-32.