



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DEL RESIDENTE

FR - Prevención farmacológica del cáncer cutáneo no-melanoma en pacientes de alto riesgo



RF - Pharmacological Prevention of Nonmelanoma Skin Cancer in High-Risk Patients

X. Bosch-Amate*, D. Morgado-Carrasco y N. Martínez

Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Carcinoma basocelular;
Carcinoma escamoso;
Carcinoma espinocelular;
Prevención;
Cáncer cutáneo;
5-fluorouracilo

KEYWORDS

Basal cell carcinoma;
Squamous cell carcinoma;
Skin cancer;
Prevention;
5-fluorouracil

El cáncer cutáneo no-melanoma (CCNM) es la neoplasia más frecuente en el ser humano. Incluye el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma escamoso (CEC). Sus principales factores de riesgo son: la exposición solar acumulada, la inmunosupresión o la infección por el virus del papiloma humano tipo beta. En la prevención secundaria se indica frecuentemente utilizar fotoprotectores tópicos. En los últi-

mos años, nueva evidencia apoya el uso de algunos fármacos como quimioprolácticos (tabla 1).

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego en 932 pacientes de alto riesgo (98% varones caucásicos, 71 años de edad media). Se estudió la quimioprevención con un ciclo de fluorouracilo al 5% tópico (cada 12 h/durante 4 semanas) (n = 468) versus placebo (n = 464) en la aparición de CCNM de cara y orejas con indicación quirúrgica. En el primer año postratamiento se detectó un menor número de CEC (1 versus 4%) (reducción del riesgo del 75% [IC 95%: 35-91%] [p = 0,002]). No hubo diferencias en CBC (10 versus 11%), aunque disminuyó el número de cirugías de Mohs durante el primer año. A los 4 años de seguimiento no hubo diferencias en el número de CEC o CBC entre ambos grupos (39 versus 38%). En cuanto a los efectos adversos, el 92% del grupo con fluorouracilo presentó eritema (el 21% lo catalogó como grave), pero el 87% utilizaría otra vez el tratamiento de ser necesario¹. Estos resultados sugieren que un ciclo de fluorouracilo tópico sería útil en la prevención secundaria del CEC durante un año. Queda por demostrar si un ciclo anual de fluorouracilo al 5% tópico puede ser una estrategia a largo plazo. Debemos recordar que el 5-fluoracilo no está comercializado en España, debiendo ser formulado. Esto podría limitar su potencial uso en este país.

Anteriormente, un ensayo fase-III, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo en 386 pacientes de alto riesgo había demostrado la eficacia de la nicotinamida oral

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xavi_bosch92@hotmail.com
(X. Bosch-Amate).

Tabla 1 Fármacos utilizados en la prevención secundaria del cáncer cutáneo no-melanoma

Fármaco	Vía de administración	Dosis	Evidencia a favor
5-fluorouracilo	Tópica al 5%	2 veces al día/durante 4 semanas (¿un ciclo anual?)	ECA en pacientes de alto riesgo (n = 932). Disminuyó la tasa de CEC durante el primer año ¹
Retinol	Oral	25.000 UI diarias/durante 5 años	ECA en pacientes de alto riesgo (n = 2297). Disminuyó el riesgo de CEC mientras duró el tratamiento ³
Acitretino	Oral	30 mg diarios/durante 6 meses	ECA en pacientes trasplantados renales (n = 44). Disminuyó el riesgo de CCNM mientras duró el tratamiento ⁴
Nicotinamida	Oral	500 mg/2 veces al día/durante un año	ECA en pacientes de alto riesgo (n = 386). Disminuyó la tasa de CCNM y QA mientras duró el tratamiento ²

CEC: carcinoma escamoso cutáneo; CCNM: cáncer cutáneo no-melanoma; ECA: ensayo clínico aleatorizado; QA: queratosis actínica.

(vitamina B₃ 500 mg/cada 12 h) como quimioprevención del CCNM. Durante los 12 meses que se utilizó nicotinamida disminuyó el número de CCNM por persona (1,8 versus 2,4), con una reducción del riesgo de un 23% (IC 95%: 4-38%) (p = 0,02), y fue bien tolerado. Este efecto protector se perdió a los 6 meses post-finalización del tratamiento².

Los retinoides orales han demostrado ser útiles como quimioprevención del CCNM mientras son usados. En un ensayo clínico aleatorizado (n = 2297) controlado con placebo, el riesgo de CEC fue menor entre los que recibieron 25.000 UI/día de retinol (vitamina A) (*hazard ratio* 0,74 [IC 95%: 0,56-0,99] [p = 0,04])³. Otros estudios más pequeños han demostrado la eficacia de isotretinoína y acitretino oral en la disminución del riesgo de CCNM, pero con mayor toxicidad^{2,4}.

Otros fármacos orales estudiados son la capecitabina, el celecoxib y el ibuprofeno, pero se requiere mayor evidencia para recomendar su uso. La mayoría de tratamientos mencionados anteriormente han demostrado eficacia previniendo el CEC y no el CBC. Esto podría explicarse por sus distintas etiopatogenias, no siendo tan importante el daño por radiación ultravioleta ni la infección viral en el CBC, entre otros factores. En cuanto al tratamiento de lesiones precursoras de CCNM, diversos agentes tópicos han mostrado ser eficaces como el ingenol mebutato, imiquimod y el diclofenaco. Así también la terapia fotodinámica es altamente efectiva en el tratamiento de estas.

En pacientes trasplantados de órgano sólido e inmunosuprimidos es importante disminuir la inmunosupresión a la dosis mínima eficaz y sustituir los inhibidores de calcineurina

(ciclosporina y tacrolimus) por inhibidores mTOR (sirolimus o everolimus). El uso de sirolimus se ha asociado a una disminución significativa del riesgo de CCNM⁵.

En pacientes con alto riesgo de desarrollar CCNM existirían diversas opciones farmacológicas como el fluorouracilo al 5% tópico, los retinoides y la nicotinamida oral para disminuir este riesgo y la morbimortalidad asociada.

Bibliografía

- Weinstock MA, Thwin SS, Siegel JA, Marcolivio K, Means AD, Leader NF, et al. Chemoprevention of basal and squamous cell carcinoma with a single course of fluorouracil, 5%, cream: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2018;154:167-74, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.3631>.
- Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernández-Peñas P, Dalziel RA, McKenzie CA, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med.* 2015;373:1618-26, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506197>.
- Moon TE, Levine N, Cartmel B, Bangert JL, Rodney S, Dong Q, et al. Effect of Retinol in Preventing Squamous Cell Skin Cancer in Moderate-Risk Subjects: A Randomized, Double-Blind. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:949-56.
- Bavinck JN, Tieben LM, Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 1995;13:1933-8, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1995.13.8.1933>.
- Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: A meta-analysis. *Cancer Med.* 2015;4:1448-59, <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.487>.