



FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS CUTÁNEOS

Prof. Dr. Miguel Angel Allevato*, Prof. Dr. Mario Marini,
Dra. Milagros Branciforte*****

* JEFE DE DIVISIÓN

** PROFESOR TITULAR DE DERMATOLOGÍA. UBA.

*** MÉDICA RESIDENTE.

DIVISIÓN Y CÁTEDRA DE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL DE CLÍNICAS "JOSÉ DE SAN MARTÍN". UBA

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antineoplásicos, también llamados antitumorales o anticancerígenos, son opciones terapéuticas para el cáncer cutáneo que deben ser consideradas cuando la cirugía no puede realizarse o no está indicada y en aquellos casos que obligan a buscar resultados funcionales y/o estéticos.

En este trabajo se revisarán los fármacos (tópicos, intralesionales, sistémicos) estándares utilizados en la actualidad y algunos en ensayo clínico.

FÁRMACOS DE USO TÓPICO

La terapia tópica tiene la ventaja de alcanzar altas concentraciones locales con prácticamente ningún pasaje a la circulación, minimizando así la posibilidad de efectos adversos sistémicos.¹

5-fluorouracilo

El 5 fluorouracilo (5-FU), es el agente de uso más difundido entre los tratamientos de aplicación tópica. Es un anti-metabolito que tiene la misma estructura del uracilo, pero con el reemplazo del átomo de hidrógeno en posición 5 por otro de flúor. Por su similitud con la tiamina (que integra el ADN), desplaza

a la misma por un mecanismo competitivo e inhibe la síntesis de ADN.

Ha sido aprobado por la FDA en presentaciones en crema al 0,5% para una aplicación diaria; al 2% para 2 aplicaciones diarias en QA y crema o loción al 5% para tratar queratosis actínicas (QA) y carcinoma basocelular (CBC) superficial¹. Sin embargo, pueden implementarse esquemas más conservadores (2 veces/semana) de acuerdo a la tolerancia del paciente. Recientemente se ha desarrollado una formulación al 0,5% en microesferas aprobada por la FDA para las QA, con la ventaja de inducir menos irritación.

Los períodos de tratamiento suelen extenderse por 4 a 6 semanas. No está indicado en neoplasias invasivas o de alto riesgo.

El 5-FU intralesional también se usa para tratar QA y enfermedad de Bowen.

Entre los efectos adversos locales se han descrito eritema y erosiones superficiales. Una vez que se alcanza el grado de inflamación predeterminado estas lesiones curan sin cicatriz. Algunos pacientes experimentan prurito e irritación intensa que requiere estrecho seguimiento y monitoreo de la respuesta terapéutica.



Carcinoma basocelular

Imiquimod

Es una molécula sintética de uso tópico (imidazoquinolona) que actúa amplificando la respuesta inmune innata y la adquirida (especialmente la respuesta celular) en la zona de aplicación. En el 2004 fue aprobado por la FDA para el uso tópico (crema 5%) en QA y luego CBC superficial. Produce un estímulo celular del sistema inmune a través de la activación de receptores de membrana (especialmente el Toll-Like 7) llegando a producir efecto antineoplásico e inmunorregulador^{2,3,4}

Con regímenes terapéuticos de 2 aplicaciones semanales para QA o 1 aplicación diaria 5 días a la semana por 6 semanas para CBC, se han obtenido tasas de aclaramiento histológico de hasta el 88%⁵.

También se lo ha usado en CBC nodular pequeño, por períodos más prolongados (6 a 12 semanas) pero con respuestas menos satisfactorias (71 a 76%).

Asimismo, se han realizado ensayos clínicos en enfermedad de Bowen, algunos de los cuales evidenciaron remisiones de hasta el 93%, sin recurrencias⁶.

Algunos trabajos comunican resultados alentadores en lentigo maligno

(melanoma "in situ") inoperables con aplicaciones diarias durante 13 semanas y respuestas de hasta un 100% sin recidivas⁷. Se han publicado casos anecdóticos de aclaramiento de metástasis cutáneas de melanoma tras la aplicación de imiquimod.

La enfermedad de Paget extramamaria es otra patología en la cual se han reportado casos aislados de buena respuesta al imiquimod crema 5%, así como en el linfoma cutáneo. Un estudio sobre 8 pacientes (4 micosis fungoide, 1 linfoma anaplásico CD30+ y 3 linfomas cutáneos de células B primario) mostró remisión completa en 2 MF y el tumor anaplásico y parcial en 2 LCCB⁸. También se ha evaluado su eficacia en 6 casos de micosis fungoide en máculas o placas estadios IA - IIB. Aplicado 3 veces a la semana durante 12 semanas se logró aclaramiento histológico en 3/6 casos y mejoría clínica en 6/6⁹. El efecto adverso más notorio fue la irritación, en algunos pacientes se extendió más allá de los límites de la lesión, lo cual indicaría que su acción abarca además lesiones subclínicas de la enfermedad.

Sus efectos clínicos se localizan en la piel y la absorción percutánea es mínima. Entre los efectos adversos

locales se describen eritema y edema que ceden al interrumpirse el tratamiento. Los esquemas terapéuticos pueden tener períodos de descanso intercalados si el caso lo requiere, sin que por ello se afecte la respuesta. Sin embargo, es importante recordar que la inflamación se correlaciona con la magnitud de la respuesta.

Tazarotene

Es un retinoide sintético tópico que modula la diferenciación y proliferación epitelial e induce cierto grado de actividad antiinflamatoria e inmunológica. Se ha documentado su utilidad para el manejo de las lesiones de LCCT en estadios tempranos. En un estudio piloto¹⁰ sobre 20 pacientes, la aplicación de tazarotene gel 0,1% una vez al día por 24 semanas, demostró un potencial importante como terapia adyuvante en lesiones refractarias. La mejoría clínica, histológica e inmunohistoquímica resultó significativa. El 58% de los participantes alcanzó una mejoría moderada en cuanto a la extensión del área afectada y el 35% de las lesiones índice aclararon totalmente. También se observó una reducción significativa del área lesional promedio, la elevación de las placas, la descamación y el eritema. El examen histológico mostró reducción del infiltrado linfocítico. La irritación local se redujo espaciando los intervalos de aplicación del fármaco o agregando corticoides de baja y mediana potencia.

Estudios preliminares indican que, tanto imiquimod crema 5% como tazarotene gel 1%, podrían ser una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de los estadios tempranos de la micosis fungoides.

ENSAYOS CLÍNICOS DE EVALUACIÓN DE IMIQUIMOD EN CÁNCER DE PIEL⁷

	CA	diseño	N=	Dosis/Vía	Frec./Durac.	Sem. Tto.	% Resp. parcial	% Resp. total
Wolf et al	M/LM	Pi/RA/No Ra	5	5% crema/T	1xN x 5 a 13 sem	10	100%	0% (13 M/S)
Marks et al	CBCs	Ra/RA/DR	3 33 30 33	5% crema/T	2xD x 7d/sem 1xD x 7d/sem 2xD x 3/sem 1xD x 3/sem	6	100 87,9 73,3 69,7	NR
Geisse et al	CBCs	Ra/DC/PC	185 179 179 181	5% crema/T 5% crema/T Plac/T Plac/T	5 d/sem 1xD x 7d/sem 1xD x 5d/sem 1xD x 7 d/sem	6 * 3*	82 79	NR
Sculze et al	CBCs	Ra/DC/PC C	84 82	5% crema/T Plac/T	1xD x 7 d/sem 1xD x 7 d/sem	6	80 6	NR
Mackenzie Wood et al	Enf Bowen pierna/hombro	Pr/RA	16	5% crema/T	1xD x 7 d/sem	16	93	0 (6M/S)
Lebwohl et al	QA cara/CC	Ra/DC/P C/3 estudios fase 3	215 221	5%crema/T Plac/T	1xD x 2d/sem 1 x D x 2 d/sem	16 16	45,1 3,2	83,3 0 (8 Sem/S)
Korman et al	QA cara/CC	Ra/DC/3 estudios fase 3	242 250	5% crema/T Plac/T	1xD x 3d/sem 1xD x 3d/sem	16	48,3 7,2	86,6 14,3% (8 Sem/S)

Referencias:

CBCs carcinoma de células basales superficial. • M: melanoma. • LM lentigo maligno. • MU: millón de unidades internacionales. • NR: no reportados. • Prs: Prospectivos. • Rnd: randomizados. • Pi: piloto. • No Rnd No randomizado. • RA: rótulo abierto. • Re: retrospectivos. • DC: doble ciego. • DR dosis respuesta. • Pc placebo controlado. • SC: subcutáneos. • Tp: tópico. • 3/sem: tres veces por semana. • 2x D: dos dosis por día. • 1 x D: una dosis diaria. • 1 x N: una dosis por la noche. • (*) combinado. • M/S: meses seguimiento.

Tabla n° 1

Bexarotene

Se han realizado estudios con bexarotene tópico (gel 1%) para el tratamiento de lesiones cutáneas de linfoma T. En 50 pacientes con enfermedad refractaria o persistente en estadios tempranos (IA a IIA), se observó mejoría en 62-50% de los pacientes en estadio IA o IB respectivamente¹¹. Se aplica día por medio durante la primera semana, y luego se incrementa, en forma progresiva, hasta 4 veces/día, de acuerdo a la tolerancia.

FÁRMACOS DE USO INTRALESIONAL Y/O SUBCUTÁNEO

Interferón

Es el prototipo de los agentes anti-neoplásicos de uso intralesional en cáncer de piel. Induce apoptosis de las células neoplásicas por medio de la interacción del CD95 con su receptor y la estimulación de IL 2 e IL 10. Se lo ha empleado para tratar el CBC superficial o nodular y el carcinoma espinocelular (CEC) superficial con

resultados variables. La aplicación intralesional de IFN- α -2b a una concentración de 1.5 millones UI por 3 a 4 semanas ha alcanzado tasas de éxito entre un 100% y un 27% según el grado de agresividad del tumor⁷. Debe tenerse presente que la respuesta no siempre persiste en las lesiones de alto riesgo y se requieren múltiples inyecciones, usualmente 3 por semana durante 3 semanas, con desarrollo de un síndrome tipo gripal como efecto adverso más común. Por todas estas desventajas (incluyendo el



Linfoma cutáneo de células T.

costo) su uso se limita a circunstancias específicas como la imposibilidad de la cirugía por condiciones clínicas o tumores localizados en sitios cosmética o funcionalmente comprometidos.

También se usa, en algunos países, como terapia adyuvante en melanomas de alto riesgo de recurrencia. La FDA ha aprobado el INF alfa-2b subcutáneo para tratar pacientes con

melanoma de más de 4 mm de espesor y/o metástasis ganglionares⁷

El linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide y Síndrome de Sézary) es otra de las indicaciones del interferón. Se utiliza por vía subcutánea a razón de 3 millones de UI 3 veces/semana. También se ha ensayado el uso intralesional en las placas de micosis fungoide a razón de 1 millón de UI 3 veces/semana

por 4 semanas con resultados alentadores⁷.

Más recientemente la FDA ha aprobado el uso de interferón alfa 2a y 2b en pacientes con sarcoma de Kaposi HIV (+). La dosis recomendada es de 36 y 30 millones UI subcutánea tres veces a la semana. La tasa de respuesta es baja (30%) y la de recurrencias elevada.

En pacientes con LCCB primario de la zona marginal es una buena opción cuando la localización de la lesión impide realizar cirugía o radioterapia. En un grupo de 8 pacientes, la inyección intralesional de 3 millones de unidades tres veces a la semana produjo regresión completa de la lesión en un promedio de 8 semanas. Las recidivas respondieron bien a la reiteración de las inyecciones¹².

La FDA ha aprobado el uso de interferón alfa 2a y 2b en pacientes con sarcoma de Kaposi HIV (+)

ENSAYOS CLÍNICOS DE EVALUACIÓN DE INTERFERÓN- α -2B EN MELANOMA⁷

	Estadios	diseño	N=	Dosis/Vía	Frec./Durac.	Años Tto.	% Resp. parcial	% Resp. Total
Creagan et al	I/II	Ra; Pr	131	20 MU/m ² /IM	3/sem x 12 sem	6,1	41 (I) 12 (II)	72
Fluck et al	IIC; III	Ra; Re	150	20 MU/m ² /IM 10 MU/m ² /SC	5d/sem x 4 sem; 3/sem x 48 sem	2,9	17(IIC) NR(IIIA) 40(IIIB) 9(IIIC)	73
Kirkwood et al	IIB; III	Ra; Pr	146	20 MU/m ² /IM 10 MU/m ² /SC	5d/sem x 4 sem; 3/sem x 48 sem	6,9	17	38
Kirkwood et al	IIB; III	Ra; Pr	215	20 MU/m ² /IM 10 MU/m ² /SC	5d/sem x 4 sem; 3/sem x 48 sem	4,3	28	84
Kirkwood et al	IIB; III	Ra; Pr	438	20 MU/m ² /IM 10 MU/m ² /SC	5d/sem x 4 sem; 3/sem x 48 sem	1,3	37	46

Referencias:

MU: millón de unidades internacionales. • NR: no reportados. • Prs: Prospectivos. • Rnd: randomizados. • Re: retrospectivos. • SC: subcutáneo. • 3/sem: tres veces por semana.

FÁRMACOS DE USO SISTÉMICO

La quimioterapia sistémica en cáncer de piel tiene su principal aplicación en los linfomas de células T y B, en el dermatofibrosarcoma y en el carcinoma de células de Merkel. En todos ellos se emplea, fundamentalmente, como adyuvante de la cirugía o en pacientes en quienes esta no es posible de realizar o en los que no han respondido a las terapias convencionales.

Rituximab

Es un anticuerpo quimérico monoclonal anti CD20, proteína transmembrana localizada en linfocitos preB y B maduros. El CD20 regula la iniciación del ciclo celular y algunas funciones del canal de calcio. El rituximab se une al antígeno desencadenando la activación del complemento y la citotoxicidad mediada por células, con la consecuente muerte celular.

La FDA lo aprobó para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin tipo B de bajo grado, refractarios o recurrentes. Se utiliza por vía endovenosa, en dosis de 375 mg/m² 1 vez por semana, por 4 a 8 dosis, según el tipo de linfoma. Se ha aplicado con éxito al manejo del linfoma cutáneo de células B, tipos folicular y zona marginal. Estas dos formas de LCCB son indolentes, tienen un pronóstico excelente y su manejo es menos agresivo^{13,14}.

El rituximab es una opción en pacientes con lesiones de LCCB primarias o de bajo grado localizadas en sitios de difícil acceso a la cirugía y radioterapia o en los cuales se desea evitar la alopecia cicatrizal. Uno de los tratamientos que se ha ensayado con buena respuesta es la secuencia de rituximab intravenoso /intralesional¹⁵. La dosis de infusión intravenosa semanal es de 375 mg/m² y el mantenimiento de 375 mg/m² cada 2 a 3 meses.

El abordaje primario con quimioterapia sistémica está indicado en el LCCB de células grandes.

Retinoides (isotretinoína, acitretina, etretinato, bexarotene)

Los retinoides sistémicos son derivados de la vitamina A que actúan mediante la inducción de apoptosis, inhibición de la proliferación tumoral y/o estimulación de la diferenciación celular durante la fase promotora de la carcinogénesis. Disminuyen el riesgo de desarrollo de CEC (particularmente en pacientes transplantados renales bajo tratamiento inmunosupresor) y CBC (xeroderma pigmentoso y síndrome del carcinoma basocelular nevoide).

Se consideran terapia estándar para el manejo del linfoma cutáneo de células T, como monoterapia o en combinación con otras terapias, con tasas de respuesta de aproximadamente un 50%¹⁶. Los resultados de la combinación de retinoides con PUVA e interferón alfa en pacientes con enfermedad en estadios tempranos tiene buenos resultados a largo plazo¹⁷.

El bexarotene es un retinoide sintético, con afinidad selectiva por los

receptores de retinoides tipo X, los cuales funcionan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes para el control de la diferenciación y proliferación celular. Está aprobado en EEUU y Europa como terapia sistémica de segunda línea para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T^{18,19}. Las tasas de respuesta terapéutica son altas y el perfil de tolerancia a largo plazo bueno¹⁷. La dosis adecuada oscila entre los 150 y 300 mg/m² y se recomienda iniciar con la dosis más baja hasta obtener la mejor respuesta con mínima toxicidad. El mayor inconveniente de su uso son los efectos adversos: hipotiroidismo, hipertrigliceridemia y disfunción sexual. Para prevenirlos es que se prefieren esquemas combinados con otras drogas a fin de poder reducir las dosis de bexarotene²⁰.

Entre los quimioterápicos convencionales la gemcitabina (antimetabolito de la pirimidina que inhibe la síntesis del DNA) ofrece una alternativa viable en pacientes con lesiones tumorales, con respuestas rápidas pero de breve duración y asociadas con mielo e inmunosupresión. Se la puede emplear como terapia de mantenimiento combinado con bexarotene en pacientes con micosis fungoide en placas y maculosa.



Linfoma cutáneo de células T.

La terapia estándar para el manejo del linfoma cutáneo de células T son los retinoides sistémicos.

En etapas más avanzadas se incorporan citoquinas y retinoides sistémicos.

Danileukina Diftitox

Es una proteína de fusión que combina secuencias de aminoácidos de la toxina diftérica con IL2, que induce actividad citotóxica selectiva de la toxina en las células blanco. Interactúa con el receptor de IL2 inhibiendo la síntesis de proteínas celulares, llevando a la muerte celular. Ha sido aprobada por la FDA para LCCT persistente o recurrente, cuyas células expresen CD25, en dosis de 9 a 18 mcg/kg/day i.v. durante 5 días, cada 3 semanas. Ha obtenido buenos resultados con pocos efectos adversos²¹.

Vorinostat

Es un inhibidor de la histona deacetilasa clase I y II, por lo cual induce alteraciones estructurales en la cromatina con la consecuente muerte celular. Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del linfoma cutáneo de células T en pacientes con enfermedad progresiva, persistente o recurrente en el curso o después de 2 esquemas de terapia sistémica^{22,23}. La dosis usual es de 400 mg vía oral 1 vez al día, que podría reducirse a 300 mg/día o 5 días a la semana.

Los resultados de estudios en fase II lo señalan como un tratamiento seguro y efectivo con tasas de respuesta del 30 a 31% en pacientes con LCCT avanzado y refractario, incluyendo aquellos con transformación a síndrome de Sézary¹⁶. El estudio en cuestión (23) a rótulo abierto, incluyó 74 pacientes con LCCT estadio IB, IIB o

más (n= 61) o síndrome de Sézary (n= 30), con mala respuesta a 2 esquemas terapéuticos (uno de los cuales incluía bexarotene). El tratamiento se administró por un promedio de 118 días. La tasa de respuesta fue de un 30%, con un tiempo promedio de duración de 168 días y un tiempo promedio hasta el inicio de la progresión del tumor de 202 días. La mayoría de los efectos adversos se incluyen en la categoría 1-2 y son diarrea, fatiga, náuseas y anorexia.

Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti CD52, que ha sido ensayado en el LCCT agresivo y en el síndrome de Sézary, pero con importantes efectos tóxicos hematológicos e infecciosos que limitan su uso. Para contrarrestar este inconveniente se han aplicado pequeñas dosis (máximo 10 mg) por vía subcutánea con alta tasa de respuesta y remisiones duraderas y bajo perfil de efectos colaterales²⁴.

La FDA ha aprobado vorinostat, para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del LCCT progresivo, persistente o recurrente en el curso o después de dos esquemas de terapia sistémica.

Bortezomib

Es el primer inhibidor de proteosomas testeado en humanos y aprobado para el tratamiento de mieloma múltiple y linfoma de células del manto. Se une selectivamente e inhibe de forma reversible el proteosoma con la consecuente apoptosis de las células malignas²⁵. En un estudio fase II, 12 pacientes con LCCT refractario o lesiones cutáneas de linfoma T recibieron 6 ciclos de bortezomib (1.3

mg/m² IV días 1,4,8, y 11 de un ciclo de 21 días)²⁶. La droga fue bien tolerada y demostró una tasa de respuesta del 67%.

Zanolimumab

Existen 2 estudios en fase II que utilizan este anticuerpo humano anti CD4 en pacientes con micosis fungoides refractaria CD4 positiva o síndrome de Sézary²⁷. Se comunicó respuesta objetiva en 56% de los pacientes con micosis fungoides, con un tiempo de respuesta de 2 a 12 semanas y una duración de la misma de 81 semanas. El tratamiento fue bien tolerado, observando depleción de linfocitos T periféricos. Basándose en estos hallazgos, se ha iniciado un estudio en pacientes que no respondieron al bexarotene y al menos un tratamiento sistémico.

TUMOR DE MERKEL

En lo que respecta al tumor de Merkel el papel de la quimioterapia sistémica como adyuvante después de la cirugía es discutido. La mayoría de los trabajos usan esquemas similares a los que se emplean en el manejo de los carcinomas pulmonares de células pequeñas (ciclofosfamida y doxorubicina con o sin vincristina o dacarbazina, cisplatino o carboplatino y etopósido; ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo) con tasas de respuesta del 50% al 65%²⁹. Pero, los beneficios son breves y sólo se observan en pacientes con tumores primarios o metástasis limitadas a los ganglios regionales^{28,29}.

En general, la mayoría de los ensayos clínicos no logran demostrar beneficio en la tasa de supervivencia, además de una considerable mortalidad asociada y resistencia a la quimioterapia. Se propone que el impacto



Tumor de Merkel.

negativo de la quimioterapia sistémica en el tumor de Merkel se debe a la depresión del sistema inmune, fundamental en la prevención del desarrollo y detención de la progresión de estas neoplasias³⁰. Es por ello que se recomienda limitar la prescripción de quimioterapia a pacientes con enfermedad avanzada y aquellos en quienes no es posible una intervención quirúrgica. Una revisión de la literatura muestra 204 casos de Merkel tratados con quimioterapia³¹ revela como el esquema terapéutico más usual a la combinación de ciclofosfamida/ doxorubicina (o epirrubicina) /vincristina +/- prednisona (n= 47) con una tasa de respuesta total del 75.7% (35.1% completa, 35.1% parcial y 5.4% mínima). Le sigue en orden de frecuencia la combinación de etopósido/cisplatino (o carboplatino) (n= 27) con una tasa de respuesta del 60% (36% completa y 24% parcial). Se registraron 7 (3.4%) muertes por quimiotoxicidad. En definitiva el tumor de Merkel es quimiosensible pero no quimiocurable y tiene una elevada incidencia de muertes por quimiotoxicidad.

DERMATOFIBROSARCOMA

El dermatofibrosarcoma protuberans se caracteriza por una anomalía cromosómica específica que involucra al factor de crecimiento plaquetario, lo cual lo hace un blanco para el imatinib mesilato. Este inhibidor de la tirosina quinasa se ha ensayado con éxito en pacientes con tumores recurrentes poscirugía lográndose respuesta clínica (documentada en la tomografía computada y por emisión de positrones) y duradera por 20 meses^{32,33}. Se lo puede emplear para reducir la masa tumoral previa a la cirugía, cuando el tumor es muy grande.

ELECTROQUIMIOTERAPIA

La electroquimioterapia combina electroporación de un tumor cutáneo y subcutáneo con la administración local o sistémica de bleomicina o cisplatino. Se ha constatado que este tratamiento controla a largo plazo los tumores con mínimos efectos tóxicos y buen resultado cosmético³⁴. El sistema actúa aumentando la permeabilidad de la membrana plasmática y nuclear de las células tumorales facilitando a las drogas alcanzar los blancos de acción intracelulares. El mayor efecto adverso del sistema, es el dolor asociado a la aplicación de los pulsos eléctricos.

En general se la indica para tratar lesiones irresecables quirúrgicamente o diseminadas: metástasis múltiples de melanoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma espinocelular y carcinoma basocelular de cabeza y cuello³⁵.

La bleomicina es un glicopéptido modificado que inhibe la síntesis de ADN, es hidrofílica y no cruza fácilmente la membrana. Su penetración

aumenta hasta 700 veces mediante la electroporación. La ventana terapéutica para aplicar los pulsos eléctricos es de 8 a 28 minutos después de la inyección IV. Usando una frecuencia de repetición de 5 Hz, se pueden tratar hasta 100 lesiones en cada sesión.

También se ha empleado electroquimioterapia con bleomicina intralesional para tratar metástasis cutáneas de melanoma³⁶. El tratamiento de 54 lesiones en 12 pacientes (n= 8 estadio IV y n=4 estadio III) alcanzó una respuesta completa en el 36% (11/30) de las lesiones tratadas con bleomicina + electroporación versus 8 (2/24) tratadas con bleomicina intralesional únicamente. Un dato importante es que esta terapia controla las metástasis cutáneas sin inducir efectos sistémicos, lo cual podría ser útil como paliativo en pacientes con múltiples lesiones sin la posibilidad de cirugía³⁶.

También se han comunicado buenos resultados con electroporación y bleomicina intralesional en pacientes con sarcomas de partes blandas de cabeza y cuello³⁷.

Esta técnica tiene la ventaja de preservar mejor los tejidos, mejorar la calidad de vida y reducir costos al posibilitar terapias ambulatorias. Es particularmente útil para controlar enfermedad localizada en regiones en las cuales fracasaron otros tratamientos.

La electroquimioterapia aumenta la permeabilidad de la membrana plasmática y nuclear de las células tumorales facilitando a las drogas alcanzar los blancos de acción intracelulares.

EN FASE DE INVESTIGACIÓN

Interleuquinas

La IL-2 se ha ensayado en **melanoma** por vía intravenosa con escasa respuesta y muy elevada incidencia de toxicidad. Existen estudios sobre el posible beneficio de la administración intratumoral en casos de pocas metástasis, con menor toxicidad.

En un estudio de 24 pacientes con melanoma primario y escasas metás-

tasis o metástasis de partes blandas, se aplicó IL 2 intralesional (desde 0.6 a 6×10^6 IU por dosis, según el tamaño tumoral) 2 a 3 veces por semana³⁸. Se observó respuesta completa en 209 de las 245 metástasis tratadas, con respuesta parcial en las 21 restantes. Sin embargo, a pesar de la respuesta de las metástasis cutáneas, la sobrevida a largo plazo está limitada a los pacientes que no desarrollen otras metástasis a distancia. Ningún estudio ha demostrado aún

mejoría de la sobrevida con la terapia intralesional.

Se han reportado unos pocos casos de regresión con infusiones de **IL-2** en pacientes con **LCCT** pero con elevada toxicidad. La **IL-12 recombinante** por vía subcutánea podría ser una opción menos tóxica en pacientes con LCCT. Un estudio en fase II observó una respuesta modesta en pacientes con LCCT en estadios avanzados, apenas un 18% que los autores consideran ineficaz³⁹. □

BIBLIOGRAFÍA

- Naylor M.: *The Epidemic of Nonmelanoma Skin Cancer: Prevention, Diagnosis, and Treatment*. www.medscape.com May 27, 2004.
- Allevato M., Marini M.: *Imiquimod*. *Act Terap Dermatol* 2005; 28: 374
- Marini M.A., Starck F., Magariños R. : *Utilización de imiquimod en crema al 5% para el tratamiento de carcinomas basocelulares y queratosis actínicas*. *Act Terap Dermatol* 2004; 27: 98
- Marini M. : *Imiquimod 5% cream: a topical immune response modifier*. *Int J Dermatol* 2002, 41 (Suppl. 1), 1-2
- Marks R. y col.: *Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial*. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 807-813
- Neville J., Welch E., Leffell D.: *Management of Nonmelanoma Skin Cancer in 2007*. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(8):432-469.
- Berman B., Perez O., Zell D.: *Immunological Strategies to Fight Skin Cancer*. *Skin Therapy Lett* 2006; 11(5):1-7.
- Coors E., Schuler G., Von Den Driesch P. : *Topical imiquimod as treatment for different kinds of cutaneous lymphoma*. *Eur J Dermatol* 2006; 16(4):391-3.
- Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP. : *Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream*. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(2):275-80.
- Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S. : *Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study*. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(4):600-7.
- Heald P; Mehlmauer M; Martin AG. *TI - Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial*. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(5):801-15.
- Cozzio A., Kempf W., Schmid-Meyer R.: *Intra-lesional low-dose interferon alpha2a therapy for primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma*. *Lymphoma* 2006; 47(5):865-9.
- Willemze R. : *Primary cutaneous B-cell lymphoma: classification and treatment*. *Curr Opin Oncol* 2006; 18(5):425-31.
- Kyrtsonis MC, Siakantaris MP, Kalpadakis C. : *Favorable outcome of primary cutaneous marginal zone lymphoma treated with intralesional rituximab*. *Eur J Haematol*. 2006; 77(4):300-3.
- Gitelson E, Al-Saleem T, Millenson M.: *Cutaneous B-cell lymphoma responds to rituximab: a report of five cases and a review of the literature*. *Lymphoma* 2006; 47(9):1902-7.
- Duvic M, Vu J.: *Vorinostat in cutaneous T-cell lymphoma*. *Drugs Today (Barc)*. 2007; 43(9):585-99.
- Hymes KB. : *Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma*. *Oncology* 2007; 21(2 Suppl 1):18-23.
- Bohmeyer J., Stadler R., Kremer A.y col.: *Bexarotene--an alternative therapy for progressive cutaneous T-cell lymphoma? First experiences*. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003;1(10):785-9.
- Lasa O., Izu R., Acebo E.: *Treatment of cutaneous T-cell lymphomas with bexarotene*. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96(10):669-73.
- Drugeon C., Charlat I., Boulinguez S., Viraben R. : *Bexarotene therapy in folliculotropic cutaneous T-cell lymphoma*. *Ann Dermatol Venereol*. 2007; 134(8-9):639-43.
- Chin K., Foss F. : *Biologic correlates of response and survival in patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with denileukin difitox.*. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006; 7(3):199-204.
- Hubbs J., Zhou H., Kral A.: *Amino acid derivatives as histone deacetylase inhibitors*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008; 18(1):34-8.

23. Mann B., Johnson JR., Cohen M.: FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist*. 2007; 12(10):1247-52.
24. Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A.: Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica* 2007; 92(6):784-94.
25. Heidary N, Naik H, Burgin S. : Chemotherapeutic agents and the skin: an update. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:545-70.
26. Zinzani P., Musuraca G., Tani M. y col.: Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(27):4293-7.
27. Kim Y., Duvic M., Obitz E. y col.: Clinical efficacy of zanolimumab (HuMax-CD4): two phase 2 studies in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2007; 109(11):4655-62.
28. Akhtar S, Oza KK, Wright J. : Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:755-67.
29. Voog E, Biron P, Martin JP. : Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85(12):2589-95.
30. Garneski KM, Nghiem P.: Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(1):166-9.
31. Tai PT, Yu E, Winquist E. : Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000; 18(12):2493-9.
32. Kasper B, Lossignol D, Gil T, Flamen P.: Imatinib mesylate in a patient with metastatic disease originating from a dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp. *Anticancer Drugs* 2006;17(10):1223-5.
33. Labropoulos SV, Fletcher JA.: Sustained complete remission of metastatic dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate. *Anticancer Drugs* 2005; 16(4):461-6.
34. Snoj M., Cemazar M., Slekovec Kolar B. y col.: Effective treatment of multiple unresectable skin melanoma metastases by electrochemotherapy. *Croat Med J*. 2007; 48(3):391-5.
35. Byrne CM, Thompson J.F.: Role of electrochemotherapy in the treatment of metastatic melanoma and other metastatic and primary skin tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006; 6(5):671-8.
36. Gaudy C, Richard MA, Folchetti G.: Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma. *J Cutan Med Surg*. 2006; 10(3):115-21.
37. Bree R, Tink BM, van Groeningen C.: Electroporation therapy in soft tissue sarcoma: a potentially effective novel treatment. *Sarcoma* 2006; 852-34.
38. Radny P; Caroli UM; Bauer J; Paul T. : T1 - Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br J Cancer* 2003; 89(9):1620.
39. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J.: Phase II trial of subcutaneous injections of human recombinant interleukin-2 for the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(4):580-3.

.....

*L*a victoria es del más perseverante.

NAPOLEÓN

Educación Continua

Autoevaluación*

Señale lo correcto:

1. Es/son fármaco/s antineoplásico/s de uso tópico para el cáncer cutáneo:

- a) 5 fluorouracilo
- b) imiquimod
- c) tazarotene
- d) bexarotene
- e) todas son correctas
- f) sólo son correctas a y b

2. Las presentaciones del 5 FU aprobadas por la FDA son:

- a) al 2 % en crema
- b) al 5 % en crema y loción
- c) al 0,5 % en crema
- d) al 0,5 % en microesferas
- e) todas son correctas

3. El imiquimod es útil en:

- a) queratosis actínica
- b) carcinoma basocelular
- c) enf. de Bowen
- d) enf. de Paget extramamaria
- e) todas son correctas
- f) sólo son correctas a y b

4. Imiquimod:

- a) es eficaz en micosis fungoide en estadios IA - IIB
- b) sus efectos benéficos se localizan en la piel, la absorción es mínima
- c) entre sus efectos adversos se describen eritema y edema
- d) todas son correctas

5. Interferón:

- a) es el prototipo de los agentes anti-neoplásicos de uso intralesional
- b) actúa por apoptosis de las células neoplásicas
- c) se lo ha empleado para el basocelular superficial y nodular
- d) es terapia adyuvante en melanoma avanzado
- e) todas son correctas

6. Interferón:

- a) se lo emplea vía subcutánea en micosis fungoide
- b) se ha aprobado el INF 2a y 2b en sarcoma de Kaposi en HIV+
- c) es buena opción para el LCCB de la zona marginal primario
- d) todas son correctas

7. Son antineoplásicos de uso sistémico:

- a) rituximab
- b) vorinostat
- c) alemtuzumab
- d) isotretinoína
- e) todas son correctas

8. El bexarotene:

- a) es un retinoide sintético
- b) aprobado por la FDA para el LCCT
- c) son importantes sus efectos adversos: hipotiroidismo, disfunción sexual
- d) todas son correctas
- e) sólo son correctas a y b

9. Electroquimioterapia:

- a) combina electroporación y la administración local o sistémica de bleomicina o cisplatino
- b) el mayor efecto adverso es el dolor
- c) se indica para lesiones irresecables de melanoma o sarcoma de Kaposi
- d) todas son correctas

10. Para LCCT avanzados están indicados:

- a) vorinostat
- b) bortezomid
- c) zanolimumab
- d) todas son correctas

* Las respuestas serán publicadas en el próximo número

RESPUESTAS CORRECTAS DEL NÚMERO ANTERIOR

Envejecimiento

Prof. Dr. M. A. Allevato y Dr. J. Gaviria

Act. Terap. Dermatol., 2008; 31: 154

- | | |
|------|-------|
| 1. e | 6. d |
| 2. d | 7. e |
| 3. d | 8. e |
| 4. d | 9. V |
| 5. d | 10. V |