



# PIEL

## FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

[www.elsevier.es/piel](http://www.elsevier.es/piel)



La piel en la práctica diaria

## Estrategias farmacológicas y no farmacológicas para la prevención del cáncer cutáneo no melanoma

### Pharmacologic and non-pharmacologic strategies to prevent non-melanoma skin cancer

Daniel Morgado-Carrasco<sup>a,\*</sup>, Jaime Piquero-Casals<sup>b</sup> y Xavier Bosch-Amate<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Dermik. Clínica Dermatológica Multidisciplinar, Barcelona, España



#### Introducción

El cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) es la neoplasia más prevalente en el ser humano; incluye al carcinoma basocelular (CBC) y al carcinoma epidermoide cutáneo (CEC), y su prevalencia ha aumentado en los últimos años<sup>1</sup>. En la etiopatogenia del CEC intervienen numerosos factores como alteraciones genéticas, daño crónico por la radiación ultravioleta, infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) y la inmunosupresión, entre otros<sup>2</sup>. El CEC frecuentemente se origina de lesiones precursoras como las queratosis actínicas (QA) y el campo de cancerización<sup>3</sup>. El tratamiento del CCNM es fundamentalmente quirúrgico, y puede ocasionar importante morbilidad y elevados costes sanitarios<sup>4</sup>. La tasa de mortalidad específica del CCNM es baja. Sin embargo, la supervivencia es de tan solo 2 años en aquellos pacientes con CEC metastásico<sup>5</sup>. Además, el CCNM, especialmente el CEC, pareciera asociarse a una mayor mortalidad global (tabla 1)<sup>6</sup>.

En las últimas décadas se han instaurado campañas de fotoprotección, y el tratamiento del campo de cancerización ha cobrado especial relevancia<sup>7,8</sup>. A continuación presentamos una revisión de la literatura identificando estrategias farmacológicas y no farmacológicas para la prevención del cáncer cutáneo.

#### Patogenia del carcinoma epidermoide cutáneo

El CCNM contiene las mayores cargas mutacionales detectadas en neoplasias<sup>9</sup>. Las mutaciones genéticas inducidas por la exposición crónica y de alta intensidad a la radiación ultravioleta son claves para el desarrollo del CEC. Las mutaciones más comunes incluyen las del gen codificante de p53<sup>10</sup>. Otras mutaciones *drivers* son las de NOTCH y MAPK, pero múltiples mutaciones han sido detectadas en CDKN2A, HRAS, FAT1, MMP1, CASP8, RIPK4 y KMT2C<sup>11</sup>. La subsecuente exposición sostenida a dosis bajas de radiación ultravioleta llevaría a la expansión clonal de células con mutaciones de p53 y a la formación de lesiones precancerosas como QA<sup>12</sup>, y de CEC.

#### Lesiones precursoras de carcinoma epidermoide cutáneo

El CEC puede desarrollarse a partir de QA y del campo de cancerización. El campo de cancerización es una zona expuesta crónicamente a radiación ultravioleta, con atipia clínica multifocal, caracterizada por QA y/o CEC *in situ*, con o sin la presencia de CEC invasivos<sup>13,14</sup>. La tasa de progresión de las QA a CEC aumenta significativamente a mayor número de

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [danielmorgado@yahoo.com.ar](mailto:danielmorgado@yahoo.com.ar), [morgadodaniel8@gmail.com](mailto:morgadodaniel8@gmail.com) (D. Morgado-Carrasco).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2020.10.016>

0213-9251/© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Tabla 1 – El cáncer cutáneo no melanoma como problema de salud pública**

Es la neoplasia más frecuente en la especie humana  
 Puede producir significativa morbilidad y afectación de la calidad de vida  
 Su tratamiento puede ser uno de los más costosos para el sistema sanitario (dada su alta prevalencia)  
 Su mortalidad específica es baja. Sin embargo, podría aumentar la mortalidad global

Fuente: Rogers et al.<sup>1</sup> y Housman et al.<sup>4</sup>.

QA<sup>15</sup>, y puede ser aún mayor en aquellos pacientes con campo de cancerización<sup>13</sup>. El manejo adecuado de estas lesiones es clave, y podría disminuir el desarrollo de CEC y mejorar la calidad de vida<sup>16</sup>.

## Prevención del carcinoma cutáneo

### Prevención primaria

Su objetivo es disminuir los factores de riesgo asociados con el desarrollo del CCNM y de sus lesiones precursoras, en especial, disminuir la exposición a la radiación ultravioleta. Incluye evitar la exposición solar durante las horas más críticas del día, el uso de ropa adecuada, evitar las cabinas de bronceado y el uso de fotoprotectores tópicos y/u orales, entre otros. Pese a que la evidencia sobre la utilidad de la fotoprotección tópica en la prevención del CCNM es limitada<sup>17</sup>, el uso de fotoprotectores tópicos es ampliamente recomendado<sup>18</sup>.

### Prevención secundaria

Incluye un conjunto de estrategias y terapias farmacológicas y no farmacológicas en los pacientes con alto de riesgo de desarrollar CCNM (tabla 2)<sup>19</sup>.

Existe importante evidencia sobre la efectividad de diversos agentes en el tratamiento de las QA y del campo de cancerización. Los tratamientos más efectivos serían el 5-fluorouracilo 5% (5-FU), la terapia fotodinámica (TFD) y el imiquimod<sup>20</sup>. Otras alternativas de menor efectividad son el ingenol mebutato, el diclofenaco y otros antiinflamatorios tópicos<sup>21</sup>, y los *peelings*, entre otros<sup>14</sup>. Sin embargo, la evidencia sobre la efectividad de estas terapias en la prevención del desarrollo de nuevos CCNM es limitada, y solo un puñado de fármacos tópicos y sistémicos han demostrado su eficacia. A continuación, expondremos las diversas alternativas disponibles (tabla 3).

#### Fotoprotección

Según los resultados de un ensayo clínico aleatorizado (n = 1.621) el uso diario de fotoprotector tópico podría disminuir la incidencia de CEC<sup>22</sup>. En un estudio prospectivo el uso diario de un fotoprotector SPF 50+ se asoció a un menor número de QA, CEC y CBC en trasplantados de órgano sólido (TOS) durante los 24 meses de duración del estudio<sup>23</sup>.

**Tabla 2 – Pacientes de alto riesgo en quienes considerar realizar prevención secundaria de cáncer cutáneo**

Imunosuprimidos	Trasplantados de órgano sólido Pacientes con VIH Individuos con neoplasias hematológicas (leucemia linfocítica crónica, linfoma no hodgkiniano) Pacientes bajo agentes inmunosupresores
Síndromes genéticos	Xeroderma pigmentoso Epidermólisis ampollosa distrófica recesiva Síndrome de Gorlin Epidermodisplasia verruciforme Albinismo Síndrome de Bazex Síndrome de Rombo Síndrome de Rothmund-Thomson
Historia previa de cáncer cutáneo	Múltiples CCNM CCNM en zonas de alto riesgo CCNM metastásico Queratoacantomas eruptivos
Fotodaño grave	Numerosas QA o campo de cancerización extenso

CCNM: carcinoma cutáneo no melanoma; QA: queratosis actínicas.  
 Fuente: Nemer et al.<sup>19</sup>.

#### Fotoprotección activa

La fotoliasa es una enzima capaz de reparar los daños del ADN inducidos por la radiación ultravioleta. Una reciente revisión encontró 11 estudios con un total de 228 pacientes que demostraron la efectividad de un dispositivo médico con fotoprotector de amplio espectro y fotoliasa (DM-SPF-FI) (Eryfotona AK-NMSC®) en los pacientes con QA<sup>24</sup>. Múltiples estudios demostraron que DM-SPF-FI disminuye la formación de dímeros de ciclobutano pirimidina, la apoptosis celular<sup>25</sup> y mejora el campo de cancerización<sup>26-30</sup>. En diversos estudios aleatorizados el uso del DM-SPF-FI disminuyó significativamente el número de QA y el campo de cancerización en la evaluación a los 6 meses desde el inicio del estudio<sup>31,32</sup>, y redujo la aparición de nuevas lesiones. Esta reducción fue significativamente mayor que la conseguida con fotoprotectores tradicionales<sup>32</sup>. Un ensayo clínico aleatorizado y ciego que incluyó 30 individuos con QA comparó la eficacia de DM-SPF-FI vs un fotoprotector estándar (SPF 50+) en reducir el riesgo de desarrollar nuevas QA después de realizar TFD. A los 9 meses de tratamiento, el grupo con DM-SPF-FI presentaba una reducción marcada de las QA. Ningún paciente con DM-SPF-FI requirió un nuevo tratamiento de campo, a diferencia del 66% de los individuos con fotoprotección estándar<sup>33</sup>. En un estudio retrospectivo con 8 pacientes con xeroderma pigmentoso, la utilización de DM-SPF-FI redujo un 65% la incidencia de nuevas QA, un 56%, la de CBC y un 100%, la de CEC<sup>34</sup>. Consideramos que el uso de DM-SPF-FI puede ser una alternativa valiosa en la prevención secundaria en individuos de alto riesgo.

#### Fotoprotección oral

Existen disponibles presentaciones orales de extracto del *Polypodium leucotomos* (PL). El PL inhibe el estrés oxidativo inducido por la radiación ultravioleta y puede incrementar la

**Tabla 3 – Alternativas farmacológicas y no farmacológicas disponibles para la prevención del cáncer cutáneo no melanoma**

Fármaco	Mecanismo de acción	Vía de administración	Dosis	Evidencia a favor
DM-SPF-FI	Fotoprotección + reparación del ADN mediante la enzima fotoliasa	Tópica	2 veces al día de forma indefinida	Revisión de 11 estudios (n = 228). Disminuyó el número de QA y el campo de cancerización en monoterapia, o junto a TFD y crioterapia <sup>24</sup>
5-FU	Inhibición de la timidilato sintetasa (síntesis de ADN)	Tópica al 5%	2 veces al día por 4 semanas (¿uno o 2 ciclos anuales?)	ECA en pacientes de alto riesgo (n = 932). Disminuyó la tasa de CEC durante el primer año <sup>41</sup>
5-FU + Calcipotriol	Inhibición de la timidilato sintetasa (síntesis de ADN) + Inmunomodulación	Tópica al 5% (5-FU) + 0,005% (calcipotriol)	2 veces al día por 4 días	ECA (n = 130). Disminuyó QA y CEC en el seguimiento a 3 años (después de solo 4 días de aplicación) <sup>44</sup>
Terapia fotodinámica	Destrucción selectiva de las células displásicas/neoplásicas mediante sustancias fotosensibilizantes	Tópica + física (luz)	Variable. Se pueden indicar uno o múltiples cursos de tratamiento según la respuesta clínica	Disminución de QA y CEC en estudios de pequeño tamaño con pacientes de alto riesgo <sup>46</sup>
Retinol	Regulación de la maduración, crecimiento y muerte celular	Oral	25.000 UI diarias durante 5 años	ECA en pacientes de alto riesgo (n = 2.297). Disminuyó el riesgo de CEC mientras duró el tratamiento <sup>49</sup>
Acitretina	Regulación de la maduración, crecimiento y muerte celular	Oral	De 25 a 50 mg diarios durante 6-24 meses	Diversos ECA en pacientes trasplantados. Disminuyó el riesgo de QA y CCNM mientras duró el tratamiento <sup>52</sup>
Nicotinamida (vitamina B3)	Cofactor de la adenosina trifosfato (reparación ADN)	Oral	500 mg 2 veces al día durante 1 año	ECA en pacientes de alto riesgo (n = 386) <sup>56</sup> y (n = 76) <sup>57</sup> . Disminuyó la tasa de CCNM y QA mientras duró el tratamiento
Capecitabina	Profármaco de 5-FU	Oral	Variable	Estudio casos-contrroles en inmunosuprimidos (n = 38) disminución de QA y progresión a CEC Disminución de QA y CCNM en varios estudios de pequeño tamaño en pacientes inmunosuprimidos <sup>60</sup>

5-FU: 5-fluoracilo; DM-SPF-FI: dispositivo médico con fotoprotector de amplio espectro y fotoliasa; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EOR: especies de oxígeno reactivo; FPS: fotoprotección solar; QA: queratosis actínica; TFD: terapia fotodinámica.

expresión de p53. Estudios en modelos animales han demostrado que el PL puede disminuir el desarrollo de tumores cutáneos después de la exposición crónica a radiación ultravioleta<sup>35</sup>. Un estudio prospectivo aleatorizado con 34 pacientes con QA evaluó la efectividad de TFD y PL o TFD en monoterapia. El grupo con TFD + PL presentó un mayor aclaramiento de las QA y una menor tasa de recurrencia a los 6 meses de seguimiento<sup>36</sup>. El PL también se ha asociado a extracto de té verde. Los polifenoles del té verde tienen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y anticarcinogénicas, disminuyen el daño del ADN producido por la radiación ultravioleta, mediante la inducción de la interleucina 12, y se ha observado en modelos animales que disminuyen la incidencia y el tamaño del CCNM<sup>37</sup>.

Dado los mínimos efectos adversos del PL, este podría ser una opción en la prevención secundaria en los pacientes de alto riesgo o como prevención primaria en aquellos individuos con intensa exposición solar<sup>38</sup>.

#### 5-fluorouracilo

El 5-FU inhibe a la timidilato sintetasa, enzima clave en la síntesis del ADN, induciendo apoptosis en las células con alto índice mitótico. El 5-FU 5% sería el agente más efectivo en el tratamiento de las QA y del campo de cancerización<sup>20,39,40</sup>. En cuanto a la prevención de CCNM, en un ensayo clínico que incluyó 932 individuos de alto riesgo, un ciclo de 5-FU 5% aplicado 2 veces al día por 2 a 4 semanas disminuyó en un

75% la incidencia de CEC que requería cirugía durante el primer año postratamiento<sup>41</sup>. La incidencia de CEC no disminuyó al cabo de 4 años de seguimiento. Probablemente se deban indicar cursos anuales de 5-FU para mantener su efecto protector. El análisis económico demostró que el tratamiento preventivo con 5-FU podría disminuir los costes sanitarios<sup>42</sup>.

En nuestra opinión el 5-FU 5% es la alternativa de elección en la prevención del CEC. En países donde no está disponible comercialmente, como en España, se puede formular en vaselina (más económico) o en base Beeler, e indicar una vez por la noche por uno o 2 meses para incrementar su tolerabilidad. En los pacientes de alto riesgo solemos indicar uno o 2 cursos anuales de tratamiento preventivo.

#### 5-fluorouracilo en combinación con calcipotriol

El calcipotriol es un análogo de la vitamina D con un marcado efecto inmunomodulador. Un reciente ensayo clínico aleatorizado (n = 130) encontró una disminución significativa de las QA (87,8%) en el grupo tratado con calcipotriol 0,005% en combinación con 5-FU 2 veces al día durante solo 4 días, vs. el grupo tratado con 5-FU<sup>43</sup>. En el seguimiento a 3 años se detectó una reducción significativa de desarrollo de CEC en la cara y el cuero cabelludo en el grupo tratado con 5-FU + calcipotriol vs 5-FU en monoterapia (7% vs. 28%, respectivamente)<sup>44</sup>. Se requieren de más estudios para avalar esta nueva forma de inmunoterapia tópica.

### Terapia fotodinámica

Existen diversas modalidades de TFD: TFD convencional, TFD con luz de día, TFD posláser ablativo fraccionado para incrementar la penetración del fotosensibilizante, entre otras. Un estudio abierto aleatorizado intrapaciente que incluyó 27 trasplantados renales con múltiples QA mostró que la TFD con ácido metilaminolevulinato incrementó el tiempo libre de desarrollo de nuevas lesiones cutáneas (no se diferenciaron entre QA, CCNM u otros tumores). A los 12 meses de seguimiento el 62% de las zonas tratadas no habían desarrollado un CCNM vs. el 35% de las zonas no tratadas<sup>45</sup>. Un estudio prospectivo no controlado con 12 trasplantados de órgano sólido evaluó la respuesta a TFD cada 4 a 8 semanas durante 2 años. Se objetivó una reducción del 79% de nuevos CEC a los 12 meses de seguimiento y del 95% a los 24 meses<sup>46</sup>.

La administración cíclica de TFD, especialmente posláser fraccionado, puede ser una opción a considerar en los pacientes de alto riesgo. El coste y accesibilidad a la TFD pueden ser un factor limitante.

### Retinoides orales

Pese a que la evidencia con retinol e isotretinoína puede ser contradictoria<sup>47-50</sup>, existe consenso en que la acitretina puede ser una buena alternativa en la prevención del desarrollo de CEC en población de alto riesgo, fundamentalmente en inmunosuprimidos<sup>51</sup>. Una reciente revisión sistemática describió una reducción del 60% en el desarrollo de nuevos CEC en trasplantados renales en tratamiento preventivo con acitretina<sup>52</sup>. En un ensayo clínico aleatorizado 23 trasplantados renales recibieron 25 a 50 mg de acitretina durante 12 meses, se observó una significativa reducción del desarrollo de CEC mientras recibieron el fármaco. Nueve de los 23 pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos<sup>53</sup>. Otro ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo (44 trasplantados renales con > 10 QA) evaluó la administración de 30 mg/día de acitretina durante 6 meses. Se encontró una reducción significativa de nuevos CEC durante este periodo<sup>54</sup>. En otro ensayo clínico, 26 trasplantados renales fueron aleatorizados a recibir diversas dosis de acitretina por un año. Se describió una reducción del 50% de las QA, sin disminución del número de nuevos CEC, y 7 de los 26 individuos debieron suspender temporalmente el fármaco<sup>55</sup>.

Es importante recordar que en TOS la acitretina no interacciona con la medicación inmunosupresora ni se ha observado deterioro de la función renal, pero es conveniente decidir su iniciación junto al equipo de trasplante. Generalmente se inicia a dosis de 10 mg/día vía oral para aumentar progresivamente hasta 20-30 mg<sup>7</sup>. El tiempo de tratamiento es prolongado, dado que al suspender el fármaco se pierde el efecto protector y puede haber un rebrote de las lesiones. Los efectos adversos incluyen cefalea, alopecia, xerosis cutánea, artromialgias, hipertrigliceridemia, alteraciones del perfil hepático, entre otros.

### Nicotinamida

La nicotinamida es la forma activa de la vitamina B3 y tiene un papel clave en la reparación del ADN. En un ensayo clínico

aleatorizado que incluyó 386 pacientes de alto riesgo, la administración oral de 500 mg de nicotinamida vía oral 2 veces al día por 12 meses disminuyó significativamente el riesgo de presentar QA y CCNM (reducción del riesgo del 23% [IC 95%: 4-38%. P = 0,02]). A los 6 meses postratamiento ya no se observaba este efecto protector<sup>56</sup>. Los efectos adversos fueron mínimos y bien tolerados. Similares resultados se observaron en otro ensayo clínico en 76 inmunocompetentes<sup>57</sup>.

La evidencia sobre el uso de nicotinamida en inmunodeficientes es limitada. En un ensayo clínico con 22 trasplantados renales no se encontró una disminución del número de QA o de nuevos CEC durante los 6 meses en los que recibieron nicotinamida<sup>58</sup>. En un estudio de casos y controles se incluyeron a 38 TOS (8 hepáticos y 30 renales). En el grupo tratado con nicotinamida 500 mg/día durante 6 meses se observó una reducción del número y el tamaño de las QA y no se detectó ningún CEC en el periodo de estudio. En el grupo control el 91% presentó un aumento de las QA y 7 lesiones progresaron a CEC<sup>59</sup>.

La nicotinamida es de bajo coste y bien tolerada. Se debería considerar en primera línea en prevención secundaria de nuevos CCNM en los pacientes de alto riesgo.

### Capecitabina

La capecitabina es una prodroga del 5-FU administrada vía oral. Una reciente revisión sistemática de la literatura<sup>60</sup> encontró 3 reportes de casos aislados<sup>61</sup> y 3 series de casos<sup>62-64</sup> que sugieren que la capecitabina podría ser una alternativa preventiva en los pacientes de alto riesgo. En un estudio en 10 TOS la administración de capecitabina disminuyó significativamente la incidencia de CEC (reducción media de 68 ± 30%, p < 0,005). Los efectos adversos incluyeron astenia, síndrome mano-pie, gota y deterioro de la función renal<sup>62</sup>. En un estudio retrospectivo con 15 TOS se observó una significativa reducción de la tasa de nuevos CEC, CBC y de QA. La tasa de suspensión del fármaco fue de 33% al año<sup>63</sup>.

La capecitabina puede ser una alternativa en el manejo de los pacientes refractarios a otras medidas de prevención secundaria. Su tolerabilidad variable hace necesaria la realización de estudios más amplios<sup>60</sup>.

### Otros agentes

#### Vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH).

Existe evidencia sobre el rol del VPH en el desarrollo del CCNM, especialmente en inmunosuprimidos<sup>65,66</sup>. Recientemente, algunos reportes de casos han mostrado resultados prometedores en el tratamiento y/o prevención de CCNM en los pacientes de alto riesgo<sup>67</sup>. Dos individuos con antecedentes de múltiples CBC y CEC recibieron la vacuna tetravalente contra el VPH. Tras 16 meses de seguimiento se observó una reducción > 60% de nuevos CEC y del 100% de nuevos CBC<sup>68</sup>. En otro reporte, un paciente con 3 CEC basaloides inoperables en las piernas recibió intramuscularmente la vacuna nonavalente contra el VPH, y luego de 3 semanas, se le administró en forma intratumoral. Se observó una resolución completa después de 11 meses, sin recidivas ni nuevos CCNM durante 24 meses de seguimiento<sup>69</sup>. Similares resultados se observaron en un trasplantado con un CEC *in situ* en la palma y el dorso de la mano<sup>65</sup>.

Dado el buen perfil de seguridad de la vacuna contra el VPH y los potenciales beneficios añadidos (reducción de las verrugas víricas cutáneas y genitales, y de las displasias/neoplasias genitales)<sup>67</sup> se podría considerar su uso en los pacientes de alto riesgo, especialmente en inmunodeficientes. El coste de la vacuna puede limitar su uso.

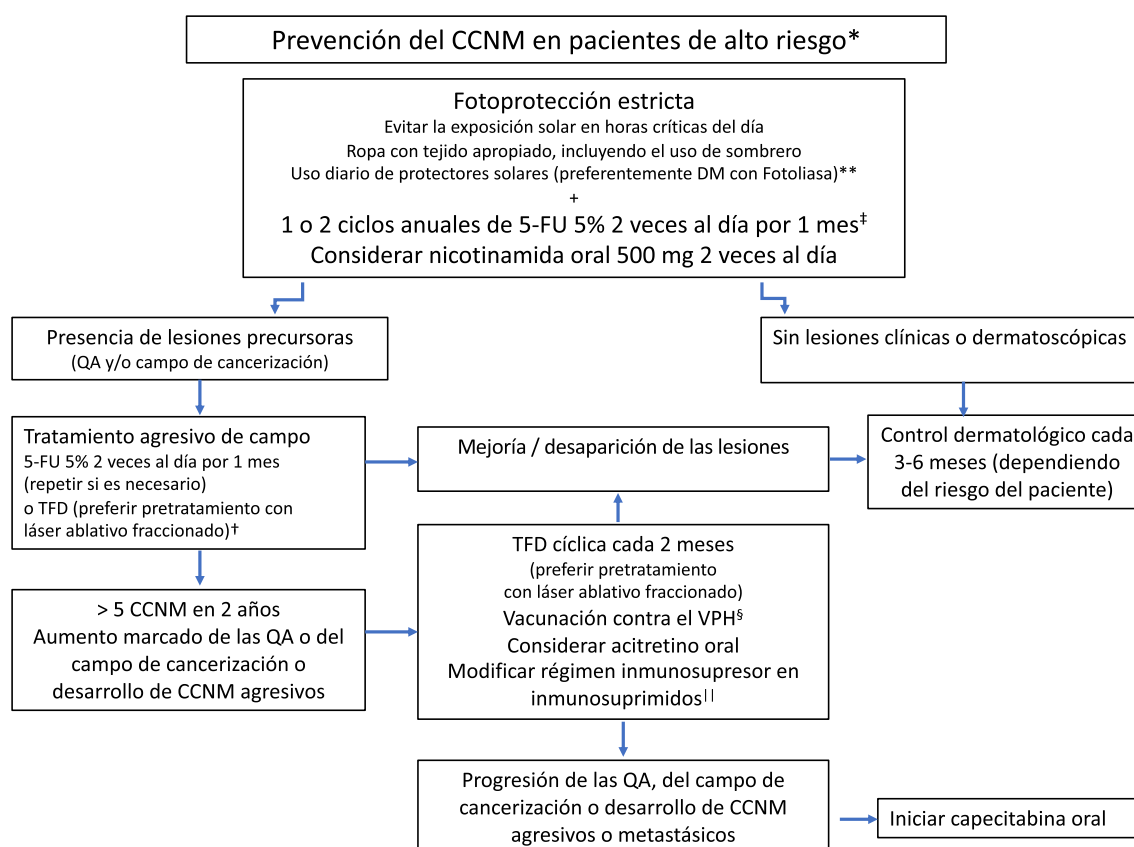
**Celecoxib.** En un ensayo clínico 240 individuos con > 10 QA fueron aleatorizados a recibir celecoxib 200 mg 2 veces al día vía oral por 9 meses vs. placebo. El grupo con celecoxib tuvo un menor número de CCNM (tanto CEC como CBC) a los 11 meses posaleatorización (RR = 0,41, 95% IC = 0,23 - 0,72, P = 0,002). No hubo diferencias en los eventos cardiovasculares entre ambos grupos<sup>70</sup>.

En resumen, en la prevención secundaria del CCNM en los pacientes de alto riesgo es fundamental la fotoprotección

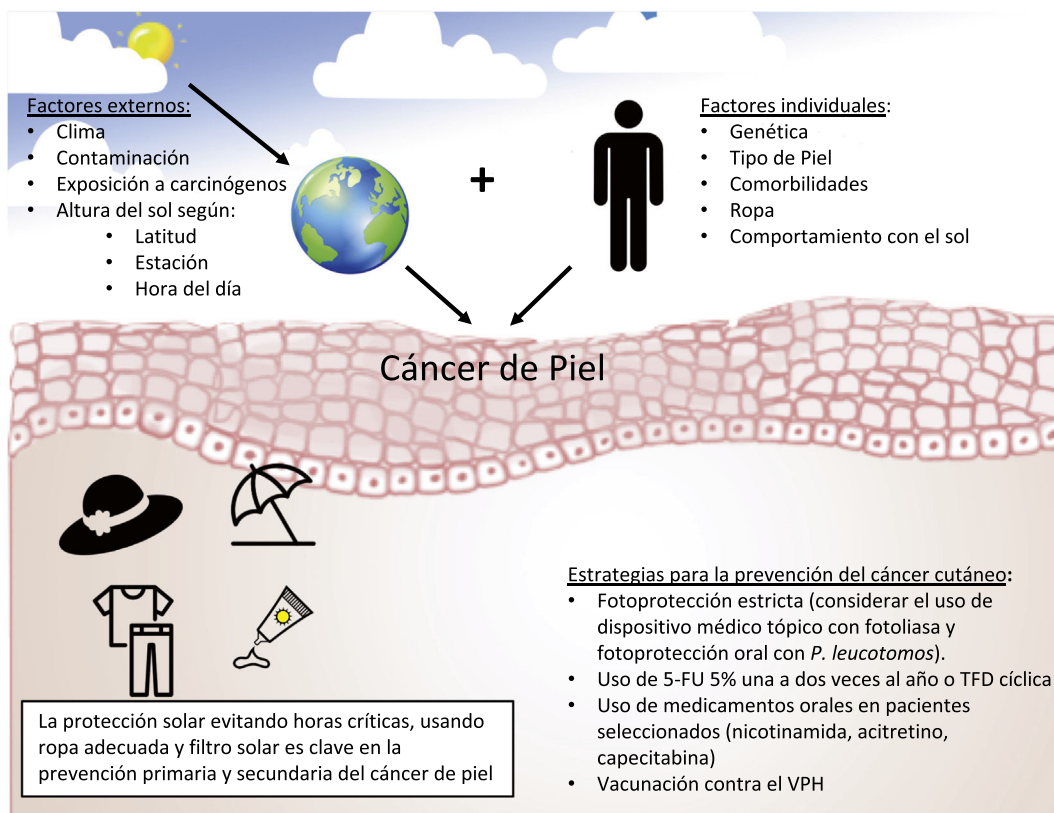
estricta, indicando fotoprotectores tópicos de amplio espectro (considerando el uso de dispositivos con fotoliasa). El 5-FU 5% tópico sería de elección como quimioprevención tópica, con uno o 2 ciclos anuales de tratamiento. Dado el buen perfil de seguridad, se podría indicar la utilización de nicotinamida oral por tiempo indefinido. En casos refractarios, la TFD cíclica (especialmente posláser fraccionado) puede ser útil. En los individuos con progresión de las lesiones se podría considerar la acitretina oral o la vacunación contra el VPH (fig. 1).

**Prevención secundaria en los pacientes inmunosuprimidos**

Los pacientes TOS o con neoplasias hematológicas como la leucemia linfocítica crónica tienen un riesgo muy elevado de desarrollar QA, campo de cancerización y CCNM, especialmente CEC<sup>13</sup>. Presentan tumores más agresivos, de



**Figura 1 – Algoritmo de prevención del cáncer cutáneo en los pacientes de alto riesgo. \*Ver tabla 2. \*\*Considerar fotoprotección oral con *Polypodium leucotomos* en los meses de mayor incidencia solar o en individuos con exposición solar intensa (ocupacional o recreativa). †Otras alternativas son el imiquimod y la combinación de diversas técnicas como láser ablativo, raspado, electrodisecación, crioterapia, peelings químicos y cirugía, entre otros. ‡Para incrementar la tolerancia se puede indicar 5-FU 5% una vez por la noche por 2 meses. §Pese a que la evidencia es muy limitada, se debería preferir la vacuna nonavalente del VPH. Administración de 2 dosis intramusculares separadas por 6 semanas. Dos semanas después se puede administrar en forma intratumoral (en caso de existir CCNM refractarios o inoperables) y repetir al cabo de 2 semanas<sup>65</sup>. ||Se debería considerar disminuir la dosis de los inmunosupresores, el cambio de azatioprina por micofenolato mofetil o iniciar sirolimus y suspender la ciclosporina. Estas modificaciones deben ser discutidas en un comité multidisciplinario, evaluando los riesgos y beneficios. QA: queratosis actínicas; CCNM: cáncer cutáneo no melanoma; DM: dispositivo médico; 5-FU: 5-fluorouracilo; TFD: terapia fotodinámica.**



**Figura 2 – Factores asociados al desarrollo del cáncer cutáneo y estrategias preventivas. 5-FU: 5-fluorouracilo; TFD: terapia fotodinámica; VPH: virus del papiloma humano.**

rápido crecimiento, con mayor recurrencia, metástasis y mortalidad<sup>71</sup>. Un alto número de QA y la presencia de campo de cancerización aumentan el riesgo de desarrollar GEC en estos pacientes<sup>72,73</sup>. Otros factores de riesgo incluyen historia de CCNM previo al trasplante, sexo masculino, raza blanca, trasplante de órgano torácico y ser trasplantado después de los 49 años, entre otros<sup>74</sup>. El manejo de individuos inmunosuprimidos con historia de múltiples CCNM o QA y/o campo de cancerización extenso puede ser extraordinariamente complejo y requiere un enfoque multidisciplinario. No existen guías estrictas de prevención de CCNM en estos casos. Siempre se debería recomendar fotoprotección estricta, considerando la utilización de fotoprotectores con fotoliasa<sup>24</sup>, y seguimientos habituales con el dermatólogo (cada 3 a 6 meses en individuos con historia de CCNM o múltiples QA o campo de cancerización)<sup>71</sup>. El seguimiento regular de estos pacientes puede reducir la incidencia de CCNM avanzado<sup>75</sup>. Se deberían tratar agresivamente las QA y el campo de cancerización<sup>7</sup>, y en los pacientes de mayor riesgo, considerar terapia preventiva con uno o 2 cursos anuales de 5-FU 5% o TFD cíclica, uso de nicotinamida oral, y acitretina en casos seleccionados, y recomendar la vacunación contra el VPH (fig. 1). En los casos de más alto riesgo se podría plantear disminuir la dosis de los medicamentos inmunosupresores (si es posible),

o modificar el régimen terapéutico: el micofenolato mofetil se ha asociado a una menor incidencia de GEC en TOS al compararlo con azatioprina<sup>71</sup>. En 2 meta-análisis se ha evidenciado que el uso de sirolimus como inmunosupresor reduce significativamente el riesgo (alrededor de un 50%) de desarrollar CCNM al compararlo con otros inmunosupresores, como la ciclosporina<sup>76,77</sup>. Tanto la reducción o el cambio del régimen inmunosupresor puede tener efectos no deseados, por lo que esta decisión debe ser multidisciplinaria.

## Conclusiones

La prevalencia del CCNM y de sus lesiones precursoras ha aumentado en los últimos años, y puede ocasionar importante morbilidad y altos costes sanitarios. La prevención primaria con exposición protegida y responsable a la radiación ultravioleta es fundamental (fig. 2). En aquellos individuos de alto riesgo la prevención secundaria puede jugar un rol primordial. Diversas alternativas como la protección solar estricta con fotoprotectores con fotoliasa, 5-FU tópico, nicotinamida, acitretina y vacunación contra el VPH pueden ser alternativas a considerar.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

### Puntos clave

- El carcinoma cutáneo no melanoma incluye al carcinoma basocelular y al carcinoma epidermoide cutáneo, y es la neoplasia más frecuente en la especie humana.
- La mortalidad del cáncer cutáneo no melanoma es baja, pero puede ocasionar importante morbilidad, disminución de la calidad de vida y altos costes sanitarios.
- El adecuado manejo de las lesiones precursoras del carcinoma epidermoide cutáneo (queratosis actínica y campo de cancerización) puede disminuir el desarrollo de nuevos tumores.
- Existen estrategias primarias y secundarias de prevención del cáncer cutáneo no melanoma.
- La prevención primaria se basa en disminuir el riesgo limitando la exposición ultravioleta y otros carcinógenos.
- La prevención secundaria incluye diversas estrategias para disminuir la probabilidad de desarrollar un cáncer cutáneo no melanoma en los pacientes de alto riesgo (tabla 2).
- El uso de fotoprotectores tópicos de amplio espectro y elevado SPF se debería considerar tanto en prevención primaria como secundaria. Los fotoprotectores que incluyen fotoliasa son una novedosa alternativa y serían más efectivos.
- Solo un pequeño número de intervenciones han demostrado disminuir el desarrollo de cáncer cutáneo no melanoma: 5-FU 5%, terapia fotodinámica, nicotinamida y retinoides orales.
- Inmunosuprimidos como los trasplantados de órgano sólido presentan un alto riesgo de desarrollar cáncer cutáneo no melanoma, su manejo puede ser muy complejo y requiere un enfoque multidisciplinario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1081-1086.
2. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:253-261.
3. Yeung H, Baranowski ML, Swerlick RA, et al. Use and cost of actinic keratosis destruction in the medicare part B fee-for-service population, 2007 to 2015. *JAMA Dermatol.* 2018;154:1281-1285.
4. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the medicare population. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:425-429.
5. Levine DE, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of patients with multiple cutaneous squamous cell carcinomas: a 10-year single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1220-1225.
6. Barton V, Armeson K, Hampras S, et al. Nonmelanoma skin cancer and risk of all-cause and cancer-related mortality: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2017;309:243-251.
7. Cornejo CM, Jambusaria-Pahlajani A, Willenbrink TJ, Schmults CD, Arron S, Ruiz ES. Field cancerization: treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:719-730. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.127>.
8. Song H, Adamson AS, Mostaghimi A. Trends in medicare spending on topical immunomodulators and chemotherapies. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:173-175.
9. Durinck S, Ho C, Wang NJ, et al. Temporal dissection of tumorigenesis in primary cancers. *Cancer Discov.* 2011;1:137-143.
10. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:10124-10128.
11. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2014;20:6582-6592.
12. Roshan A, Jones PH. Chronic low dose UV exposure and p53 mutation: tilting the odds in early epidermal preneoplasia? *Int J Radiat Biol.* 2012;88:682-687.
13. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo C, Schmults CD, Arron S, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:709-717. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.126>.
14. Piquero-Casals J, Morgado-Carrasco D, Gilaberte Y, et al. Management pearls on the treatment of actinic keratoses and field cancerization. *Dermatol Ther.* 2020;10:903-915. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00425-4>.
15. Xiong MY, Rizzo AE, Cohen TSD, et al. Predictors of squamous cell carcinoma in high-risk patients in the VATTC trial. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1521-1532.
16. Tennvall GR, Norlin JM, Malmberg I, Erlendsson AM, Hædersdal M. Health related quality of life in patients with actinic keratosis – an observational study of patients treated in dermatology specialist care in Denmark. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:111.
17. Sánchez G, Nova J, Rodríguez-Hernández AE, et al. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD011161.
18. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinoti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2020;128:60-82.
19. Nemer KM, Council ML. Topical and systemic modalities for chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Clin.* 2019;37:287-295.
20. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2019;380:935-946.

21. Jetter N, Chandan N, Wang S, Tsoukas M. Field cancerization therapies for management of actinic keratosis: a narrative review. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:543-557.
22. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 1999;354:723-729.
23. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161(suppl 3):78-84.
24. Puig S, Granger C, Garre A, Trullàs C, Sanmartin O, Argenziano G. Review of clinical evidence over 10 years on prevention and treatment of a film-forming medical device containing photolyase in the management of field cancerization in actinic keratosis. *Dermatol Ther*. 2019;9:259-270.
25. Berardesca E, Bertona M, Altabas K, Altabas V, Emanuele E. Reduced ultraviolet-induced DNA damage and apoptosis in human skin with topical application of a photolyase-containing DNA repair enzyme cream: clues to skin cancer prevention. *Mol Med Rep*. 2012;5:570-574.
26. Puig-Butillé JA, Malvehy J, Potrony M, et al. Role of CPI-17 in restoring skin homeostasis in cutaneous field of cancerization: effects of topical application of a film-forming medical device containing photolyase and UV filters. *Exp Dermatol*. 2013;22:494-496.
27. Laino L, Elia F, Desiderio F, et al. The efficacy of a photolyase-based device on the cancerization field: a clinical and thermographic study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2015;34:84.
28. Puviani M, Barcella A, Milani M. Efficacy of a photolyase-based device in the treatment of cancerization field in patients with actinic keratosis and non-melanoma skin cancer. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 2013;148:693-698.
29. Navarete-Dechent C, Molgó M. The use of a sunscreen containing DNA-photolyase in the treatment of patients with field cancerization and multiple actinic keratoses: a case-series. *Dermatol Online J*. 2017;23.
30. Vañó-Galván S, Jiménez N, Grillo E, Ballester A. Estudio observacional sobre la efectividad y tolerabilidad de un producto tópico con fotoliasa y filtros solares en pacientes con queratosis actínicas tratados con crioterapia en condiciones de uso habitual. *Piel Form Contin En Dermatol*. 2016;31:532-536.
31. Carducci M, Pavone PS, De Marco G, et al. Comparative effects of sunscreens alone vs sunscreens plus DNA repair enzymes in patients with actinic keratosis: clinical and molecular findings from a 6-month, randomized, clinical study. *J Drugs Dermatol JDD*. 2015;14:986-990.
32. Moscarella E, Argenziano G, Longo C, Aladren S. Management of cancerization field with a medical device containing photolyase: a randomized, double-blind, parallel-group pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017;31:e401-e403.
33. Eibenschutz L, Silipo V, De Simone P, et al. A 9-month, randomized, assessor-blinded, parallel-group study to evaluate clinical effects of film-forming medical devices containing photolyase and sun filters in the treatment of field cancerization compared with sunscreen in patients after successful photodynamic therapy for actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2016;175:1391-1393.
34. Giustini S, Miraglia E, Berardesca E, Milani M, Calvieri S. Preventive long-term effects of a topical film-forming medical device with ultra-high UV protection filters and DNA repair enzyme in xeroderma pigmentosum: a retrospective study of eight cases. *Case Rep Dermatol*. 2014;6:222-226.
35. Alcaraz MV, Pathak MA, Rius F, Kollias N, González S. An extract of polypodium leucotomos appears to minimize certain photoaging changes in a hairless albino mouse animal model. A pilot study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1999;15:120-126.
36. Auriemma M, Di Nicola M, Gonzalez S, Piaserico S, Capo A, Amerio P. Polypodium leucotomos supplementation in the treatment of scalp actinic keratosis: could it improve the efficacy of photodynamic therapy? *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2015;41:898-902.
37. Katiyar SK. Green tea prevents non-melanoma skin cancer by enhancing DNA repair. *Arch Biochem Biophys*. 2011;508:152-158.
38. Granger C, Aladren S, Delgado J, Garre A, Trullàs C, Gilaberte Y. Prospective evaluation of the efficacy of a food supplement in increasing photoprotection and improving selective markers related to skin photo-aging. *Dermatol Ther*. 2020;10:163-178.
39. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome «participant complete clearance» in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2013;169:250-259.
40. Wu Y, Tang N, Cai L, Li Q. Relative efficacy of 5-fluorouracil compared with other treatments among patients with actinic keratosis: a network meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2019;32:e12822.
41. Weinstock MA, Thwin SS, Siegel JA, et al. Chemoprevention of Basal and squamous cell carcinoma with a single course of fluorouracil, 5%, cream: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154:167-174.
42. Yoon J, Phibbs CS, Chow A, Weinstock MA. Veterans affairs keratinocyte carcinoma chemoprevention trial group. Impact of topical fluorouracil cream on costs of treating keratinocyte carcinoma (nonmelanoma skin cancer) and actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:501-507 e2.
43. Cunningham TJ, Tabacchi M, Eliane J-P, et al. Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy. *J Clin Invest*. 2017;127:106-116.
44. Rosenberg AR, Tabacchi M, Ngo KH, et al. Skin cancer precursor immunotherapy for squamous cell carcinoma prevention. *JCI Insight*. 2019;4.
45. Wulf HC, Pavel S, Stender I, Bakker-Wensveen CA. Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:25-28.
46. Willey A, Mehta S, Lee PK. Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2010;36:652-658.
47. Moon TE, Levine N, Cartmel B, et al. Effect of retinol in preventing squamous cell skin cancer in moderate-risk subjects: a randomized, double-blind, controlled trial. Southwest skin cancer prevention study group. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 1997;6:949-956.
48. Tangrea JA, Edwards BK, Taylor PR, et al. Long-term therapy with low-dose isotretinoin for prevention of basal cell carcinoma: a multicenter clinical trial. Isotretinoin-Basal cell carcinoma study group. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:328-332.
49. Levine N, Moon TE, Cartmel B, et al. Trial of retinol and isotretinoin in skin cancer prevention: a randomized, double-blind, controlled trial. Southwest skin cancer prevention study group. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 1997;6:957-961.
50. Clouser MC, Roe DJ, Foote JA, Harris RB, Alberts DS. Dose response of retinol and isotretinoin in the prevention of nonmelanoma skin cancer recurrence. *Nutr Cancer*. 2010;62:1058-1066.
51. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:263-279.



52. Badri O, Schmults CD, Karia PS, Ruiz ES. Efficacy and cost analysis for acitretin for basal and squamous cell carcinoma prophylaxis in renal transplant recipients. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2021;47:125–126. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002423>.
53. George R, Weightman W, Russ GR, Bannister KM, Mathew TH. Acitretin for chemoprevention of non-melanoma skin cancers in renal transplant recipients. *Australas J Dermatol*. 2002;43:269–273.
54. Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995;13:1933–1938.
55. De Sévaux RGL, Smit JV, De Jong EMGJ, Van de Kerkhof PCM, Hoitsma AJ. Acitretin treatment of premalignant and malignant skin disorders in renal transplant recipients: clinical effects of a randomized trial comparing two doses of acitretin. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:407–412.
56. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015;373:1618–1626.
57. Surjana D, Halliday GM, Martin AJ, Moloney FJ, Damian DL. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1497–1500.
58. Chen AC, Martin AJ, Dalziel RA, et al. A phase II randomized controlled trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2016;175:1073–1075.
59. Drago F, Ciccarese G, Cogorno L, Calvi C, Marsano LA, Parodi A. Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: a case-control study. *Eur J Dermatol EJD*. 2017;27:382–385.
60. Schauder DM, Kim J, Nijhawan RI. Evaluation of the use of capecitabine for the treatment and prevention of actinic keratoses, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma: a systematic review. *JAMA Dermatol*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2327> Online ahead of print.
61. Breithaupt AD, Beynet D, Soriano T. Capecitabine for squamous cell carcinoma reduction in solid organ transplant recipients. *JAAD Case Rep*. 2015;1:S16–S18.
62. Endrizzi B, Ahmed RL, Ray T, Dudek A, Lee P. Capecitabine to reduce nonmelanoma skin carcinoma burden in solid organ transplant recipients. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2013;39:634–645.
63. Jirakulaporn T, Endrizzi B, Lindgren B, Mathew J, Lee PK, Dudek AZ. Capecitabine for skin cancer prevention in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant*. 2011;25:541–548.
64. Endrizzi BT, Lee PK. Management of carcinoma of the skin in solid organ transplant recipients with oral capecitabine. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2009;35:1567–1572.
65. Nichols AJ, De Bedout V, Fayne RA, Burke GW, Kirsner RS, Ioannides T. Systemic and intratumoral 9-valent human papillomavirus vaccine treatment for squamous cell carcinoma in situ in a renal transplant recipient. *JAAD Case Rep*. 2020;6:289–291.
66. Strickley JD, Messerschmidt JL, Awad ME, et al. Immunity to commensal papillomaviruses protects against skin cancer. *Nature*. 2019;575:519–522.
67. Pham CT, Juhasz M, Sung CT, Mesinkovska NA. The human papillomavirus vaccine as a treatment for human papillomavirus-related dysplastic and neoplastic conditions: a literature review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:202–212.
68. Nichols AJ, Allen AH, Shareef S, Badiavas EV, Kirsner RS, Ioannides T. Association of human papillomavirus vaccine with the development of keratinocyte carcinomas. *JAMA Dermatol*. 2017;153:571–574.
69. Nichols AJ, Gonzalez A, Clark ES, et al. Combined systemic and intratumoral administration of human papillomavirus vaccine to treat multiple cutaneous basaloid squamous cell carcinomas. *JAMA Dermatol*. 2018;154:927–930.
70. Elmets CA, Viner JL, Pentland AP, et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1835–1844.
71. Bangash HK, Colegio OR. Management of non-melanoma skin cancer in immunocompromised solid organ transplant recipients. *Curr Treat Options Oncol*. 2012;13:354–376.
72. Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, et al. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J Invest Dermatol*. 2007;127:1647–1656.
73. Wallingford SC, Russell SA, Vail A, Proby CM, Lear JT, Green AC. Actinic keratoses, actinic field change and associations with squamous cell carcinoma in renal transplant recipients in Manchester, UK. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:830–834.
74. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer in organ transplant recipients in the United States. *JAMA Dermatol*. 2017;153:296–303.
75. Chan A-W, Fung K, Austin PC, et al. Improved keratinocyte carcinoma outcomes with annual dermatology assessment after solid organ transplantation: population-based cohort study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2019;19:522–531.
76. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*. 2015;4:1448–1459.
77. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014;349:g6679.