

# Terapias dirigidas en cáncer de piel, una larga historia para contar

En años recientes nos hemos asombrado con el surgimiento de los tratamientos basados en la interrupción de las vías específicas de señalización para muchas enfermedades. En la pasada década, los dermatólogos encontraron la utilidad de estos medicamentos en los pacientes con psoriasis que no habían mejorado con los tratamientos convencionales, mejorando así su calidad de vida. En los últimos dos años, el momento de la innovación le ha correspondido al tratamiento de dos tumores que hasta ahora habían presentado poca mejoría con los esquemas convencionales de quimioterapia: el carcinoma basocelular y el melanoma maligno.

El propósito de este editorial es hacer un recuento breve del camino que ha recorrido la medicina en el tratamiento médico del cáncer. Para ello, nos remontaremos a los años 40, cuando en Boston, en *Harvard University*, Sydney Farber, médico patólogo obsesionado por las leucemias infantiles, leía los trabajos en los que se mejoraba la médula ósea en la anemia perniciosa con la administración de ácido fólico. Pensó que si se les administraba ácido fólico a los

pacientes con leucemia se podrían obtener los mismos resultados. Al administrarles el medicamento a niños con leucemia, observó que el número de glóbulos blancos aumentaba, por lo cual decidió suspender su estudio. Farber no se rindió y, años después, lo intentó de nuevo, esta vez con un antifolato: la aminopterina. Logró producir las primeras remisiones documentadas de esta enfermedad y, de paso, dio lugar al nacimiento de la oncología clínica, de la cual se le considera el padre.

Después de la segunda guerra mundial, los farmacólogos Louis Goodman y Alfred Gilman, al observar el efecto de aplasia del gas mostaza, extrapolaron su uso y les administraron mostaza nitrogena-

da a los pacientes con linfomas y encontraron una disminución del volumen tumoral.

Otros medicamentos, como la vincristina, serían obtenidos de extractos de plantas que se probaban en animales buscando sus posibles usos terapéuticos; en este caso, fue el extracto de una planta trepadora, de flores violeta, que tenía un posible uso como hipoglucemiente y conducía a la muerte de las ratas del experimento debido a su efecto antimitótico que las llevaba a sepsis por aplasia de la médula ósea. Ya en los años 60, con varios antineoplásicos en el arsenal terapéutico, los médicos observaron que los tumores volvían a aparecer después de remitir, y estas recaídas no eran sensibles

**"El propósito de esta editorial es el de hacer un recuento breve del camino que ha recorrido la medicina en el tratamiento médico del cáncer."**

a los medicamentos previos. Al analizar los modelos animales, se descubrió que los tumores tenían varios clones y que, para combatirlos y lograr remisiones prolongadas, debían usarse varios fármacos de forma simultánea. Entonces, cuando en el *National Cancer Institute* de los Estados Unidos, los médicos Emil Freich y Emil Freireich hicieron sus primeras pruebas con el esquema VAMP (vincristina, aminopterina, mercaptopurina y prednisona) y, asustados, observaron que los pacientes sucumbían a aplasias prolongadas y a efectos secundarios importantes. Ante la mirada escrutadora de sus colegas, meses después obtuvieron las primeras remisiones completas en varios pacientes, algunos de los cuales lograron ser los primeros en ser curados de la leucemia.

Min Chiu Li, ginecólogo chino del *National Cancer Institute*, había leído sobre los antifolatos en el tratamiento de los tumores líquidos y decidió usarlos en una de sus pacientes con diagnóstico de coriocarcinoma; con este tratamiento mejoraron sus metástasis. Li fue más lejos: decidió administrar el medicamento hasta que los niveles de coriogonadotropina  $\beta$  humana (*Beta Human Chorionic Gonadotrophin*, BHCG) hubieran disminuido. Esto es muy importante, pues siempre se busca un marcador que permita medir la actividad del cáncer y el efecto del tratamiento, y este fue el primer caso en que se usó esta herramienta y, además, en el cual se dieron varios ciclos de quimioterapia hasta que los marcadores se tornaron negativos. Este médico innovador perdió su trabajo, pues la junta del hospital consideró que su conducta ponía en riesgo la vida de sus pacientes; posteriormente, se documentó que algunos de sus pacientes fueron los primeros adultos curados del cáncer con quimioterapia.

En los años 60, un químico de Chi-

cago, Henry Jensen, descubrió los receptores de estrógeno del cáncer de mama, con lo cual se abrió una puerta a los tratamientos dirigidos específicamente contra el tumor. En 1962, en la búsqueda de medicamentos anticonceptivos se encontró una molécula que resultó ser un antiestrógeno. La oncóloga y radiooncóloga de Manchester, Mary Cole, decidió utilizar este fármaco en un grupo de pacientes con carcinoma avanzado de mama, y encontró una disminución en la carga tumoral, sin efectos secundarios comparables a los de las quimioterapias previas; esto se debe a que está dirigido específicamente contra las células neoplásicas.

Los años 80 y los principios de los 90 fueron de estudio para entender los mecanismos de la tumorogénesis. Se describieron los protooncogenes y los genes supresores de tumores; se estudiaron los mecanismos secuenciales que llevaban a una célula a mutar hasta el desarrollo de una neoplasia y se pensó que, estudiando a profundidad un tumor y sus vías específicas, se podrían desarrollar medicamentos específicos para destruir el tumor mediante su genética.

En los años 90, en Oregon, Brian Druker, oncólogo y apasionado por el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, ensayó un medicamento que inhibía de forma específica la cinasa de Bcr-Abl. En su primera cohorte de pacientes en 1998 logró resultados sorprendentes, sin los efectos tóxicos de la quimioterapia, en una enfermedad que hasta ese momento conducía a la muerte después de tres a seis años. Así surgió el gleevec, medicamento que transformó la visión de la humanidad sobre la leucemia mieloide crónica y, de paso, abrió esperanzas en el tratamiento del cáncer, ya que estos pacientes se comportan como enfermos crónicos, con supervivencias prolongadas y con el control de su enfermedad me-

dante un medicamento que bloquea únicamente la vía que está activada en este tumor.

A principios de este siglo se empezó a estudiar la posibilidad de usar tratamientos contra el cáncer basados en mecanismos epigenéticos, es decir, con mecanismos que no se relacionan con cambios del ADN, sino que se deben a procesos que alteran la expresión de los genes, sin cambiar su secuencia. En el campo de la Dermatología, en el 2006 la *Food and Drug Administration* aprobó el uso de vorinostat para el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T; este medicamento inhibe la actividad de un grupo de enzimas que se llaman deacetilasas de histonas (*histone deacetylases*, HDAC), las cuales extraen grupos pequeños de compuestos químicos, llamados grupos acetilo, de muchas proteínas, como las que regulan la expresión de los genes. Al alterar la acetilación de estas proteínas, los inhibidores de la deacetilasa de histonas pueden inducir la diferenciación celular de los tumores, el cese del ciclo celular y la apoptosis. Posteriormente, se aprobó otro fármaco de este grupo, llamado romidepsin. Estos medicamentos están indicados en linfomas cutáneos avanzados que no hayan mejorado con otras modalidades terapéuticas. Al ser tratamientos dirigidos, no producen inmunosupresión y, si bien las remisiones que producen pocas veces son prolongadas, en algunos pacientes sí lo son. La historia de los medicamentos oncológicos nos ayuda a entender que, así como el desarrollo de la quimioterapia convencional fue largo y pasaron muchos años antes de que los médicos aprendieran cómo administrarla, cómo combinarla y en qué pacientes utilizarla, este camino de los tratamientos dirigidos es nuevo y debe, de igual forma, madurar progresivamente para que nuestros

pacientes se beneficien plenamente. También, estamos viendo que en algunos casos hay un mayor beneficio con el uso combinado de tratamientos dirigidos.

La inmunoterapia también ha cambiado el panorama del melanoma. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea el receptor CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen-4*) de la célula T. Le quita el freno al sistema inmunitario del paciente; en otras palabras, produce un estado de autoinmunidad que le permite al organismo reconocer y atacar al tumor. Por supuesto, también produce algunos efectos inmunitarios adversos que pueden ser graves y, por consiguiente, debe ser manejado por grupos multidisciplinarios expertos. Algunos de los pacientes mejoran y tienen remisiones duraderas, de meses a años, lo cual nos muestra una luz al final del túnel para los casos de melanoma.

El otro medicamento aprobado para el melanoma metastásico es el vemurafenib. Está dirigido a los pacientes que tienen una mutación en la proteína BRAFV600, que se encuentra en el 50 % de aquellos con melanoma maligno. Posiblemente, en Colombia este porcentaje sea menor, ya que la mutación se presenta, en especial, en los casos de melanoma relacionados con la exposición solar intermitente, y no en los de melanoma lentiginoso acral ni en los de lentigo maligno, los cuales son los más frecuentes en nuestro país. Con este medicamento hay una mejoría clínica en más de la mitad de los pacientes y la mediana de la supervivencia global es de 16 meses. Así como muchos de los tratamientos dirigidos contra el cáncer, su administración es por vía oral. Sus mayores efectos secundarios son dermatológicos, ya que es frecuente la aparición de lesiones epiteliales de tipo queratoacantoma, queratosis actínica y carcinoma escamocelular, además de fotosensibilidad. Una quimioterapia oral, con efectos secundarios principalmente dermatológicos, nos abre otro interrogante y es el del inicio de una era en la cual, posiblemente, los dermatólogos que manejen el melanoma sean partícipes más activos del tratamiento de melanomas avanzados al formular estas nuevas quimioterapias.

En los años en los cuales me formé como dermatóloga oncóloga, aprendí uno de los grandes principios de la quimioterapia de ese momento y era aquel postulado que afirmaba que los tumores que mejoraban con la quimioterapia eran aquellos más indiferenciados y con mayores índices mitóticos, pues los medicamentos actuaban en su mayoría en la fase mitótica de las células malignas. Con las tratamientos dirigidos este gran mito

se ha derrumbado y uno de los hallazgos que nos ha sorprendido es la llegada de un fármaco que se une a la proteína transmembrana *smoothened* y, con ello, bloquea la vía del *sonic hedgehog*, que es la vía que conduce a la aparición de carcinomas basocelulares. En el estudio publicado por el *New England Journal of Medicine*, en el que se evaluaron 96 pacientes con carcinomas basocelulares localmente avanzados (considerados inoperables) o metastásicos, se encontró que el medicamento llamado vismodegib producía tasas de remisión para carcinomas basocelulares avanzados en 43 a 60 % de los casos, y en los basocelulares metastásicos, en 30 a 45 %. La reacción que más se observó fue la disminución del volumen del tumor (que debía ser mayor del 30 % para considerarse positiva), aunque 13 (21 %) de los 63 pacientes del grupo de carcinomas localmente avanzados tuvieron una remisión completa.

Este fármaco también es de administración oral y sus efectos secundarios más comunes son la disgeusia y los calambres; al ser un medicamento dirigido, no produce inmunosupresión y, por lo tanto, también puede ser administrado por dermatólogos. La importancia del vismodegib radica en que, hasta el momento, los pacientes con carcinomas basocelulares que por su tamaño eran imposibles de operar no tenían ninguna buena opción terapéutica.

Estamos ante una nueva era, de una puerta que se abre; el futuro es enorme. Todos estos 70 años de estudio se están viendo reflejados en una mejor calidad de vida para el paciente con cáncer.

## ANA FRANCISCA RAMÍREZ

Dermatóloga Oncóloga

**CONFLICTOS DE INTERÉS:** he recibido patrocinio de los laboratorios Merck Sharp & Dohme y Roche para asistir a diversos congresos.

## Lecturas recomendadas

Mukherjee S. El emperador de todos los males. Una biografía del cáncer. Bogotá: Aguilar, Altea, Taurus, Alfaguara, S.A; 2012.

Acosta AE. La nueva cara de la dermatología oncológica. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2012;20:218-20.

Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hauschild A, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2012;366:2171-9.