



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Resistencias al tratamiento no quirúrgico en cáncer cutáneo no melanoma. Parte II: terapia fotodinámica, vismodegib, cetuximab, metotrexato intralesional y radioterapia



T. Gracia-Cazaña^{a,b,*}, N. Salazar^c, A. Zamarrón^c, M. Mascaraque^c,
S.R. Lucena^c y Á. Juarranz^c

^a Unidad de Dermatología, Hospital de Barbastro, Barbastro, Huesca, España

^b Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

^c Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 16 de enero de 2016; aceptado el 30 de abril de 2016

Disponible en Internet el 18 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer cutáneo;
Cetuximab;
Vismodegib;
Terapia fotodinámica;
Radioterapia;
Metotrexato;
Resistencia a fármacos

KEYWORDS

Skin cancer;
Cetuximab;
Vismodegib;
Photodynamic therapy;

Resumen En la actualidad existe una amplia variedad de tratamientos para el cáncer cutáneo no melanoma, como son 5-fluoracilo, mebutato de ingenol, imiquimod, diclofenaco, terapia fotodinámica, metotrexato, cetuximab, vismodegib, radioterapia, todos ellos con altas tasas de respuesta clínica e histológica. Sin embargo, algunos tumores no responden al tratamiento, debido a la aparición de resistencias, tanto primarias como adquiridas. El estudio de los procesos de resistencia es un campo extenso de investigación que conlleva a ampliar los conocimientos de la naturaleza de cada tumor, las características biológicas que lo hacen resistente y el diseño de nuevas terapias dirigidas contra los mismos. En este segundo trabajo se revisan las resistencias descritas a otros tratamientos no quirúrgicos frente al cáncer cutáneo no melanoma, diferentes a los tratamientos tópicos, como son diferentes anticuerpos monoclonales frente a CBC y CEC, la quimioterapia intralesional, la terapia fotodinámica y la radioterapia.

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

Resistance of Nonmelanoma Skin Cancer to Nonsurgical Treatments. Part II: Photodynamic Therapy, Vismodegib, Cetuximab, Intralesional Methotrexate, and Radiotherapy

Abstract A wide range of treatments is now available for nonmelanoma skin cancer, including 5-fluorouracil, ingenol mebutate, imiquimod, diclofenac, photodynamic therapy, methotrexate, cetuximab, vismodegib, and radiotherapy. All are associated with high clinical and histologic

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: tamgracaz@gmail.com, tamara_gracia@hotmail.com (T. Gracia-Cazaña).

Tabla 1 Resumen de las tasas de eficacia y los mecanismos de resistencia descritos en terapia fotodinámica, vismodegib y cetuximab

	Eficacia	Variables relacionadas con la resistencia
Terapia fotodinámica	<p>Respuesta completa en CBC (a los 3 meses: 91% y a los 5 años: 76%)¹⁰. Recurrencia a los 24 meses: 15%¹³</p> <p>Respuesta completa en EB (a los 3 meses: 86% al 93% y a los 24 meses: 68% al 71%)¹⁰. Recurrencia a los 12 meses: 5%¹⁴</p> <p>Respuesta completa en QA (a los 3 meses: 69-91%)¹². Recurrencia a los 12 meses: 25%¹⁵</p>	<p>Grosor del tumor (> 2 mm)²⁰</p> <p>Variantes histológicas (CBC pigmentados, morfeiforme y la infiltrante, patrón infiltrativo)^{15,22,23}</p> <p>Ulceración²³</p> <p>Hiperqueratosis²⁴</p> <p>Localizaciones (cara y cuero cabelludo) en el CBC²⁹</p> <p>Mutaciones en p53^{37,38}. Sobreexpresión de ciclina D1^{38,39}. Variaciones de la vía Wnt/B-catenina^{38,39}. Mutaciones en el gen PTCH1^{38,39}. Modificaciones en la expresión de Pgp⁴⁰⁻⁴⁴</p> <p>Activación de la vía MAPK y Nrf2^{45,46}</p> <p>La autofagia y la reducción de los mecanismos efectores inmunes⁴⁸</p> <p>Cambios en las proteínas de adhesión celular y en el citoesqueleto⁴⁹</p> <p>Efecto citoprotector del óxido nítrico inducido por la TFD^{50,51}</p> <p>Bajas dosis de ROS con estimulación de las células tumorales⁵⁹</p>
Vismodegib	<p>Respuestas parciales hasta en el 30,3% de CBC metastásicos, duración media de la respuesta de 7,6 meses⁷³</p> <p>CBC localmente avanzados 20,6% de respuestas completas y 22,2% de respuestas parciales, con duración media de la respuesta de 7,6 meses⁷³</p>	<p>Mutaciones en Ptch1⁷⁵</p> <p>Principalmente mutaciones en Smo</p> <p>Cambios en el número de copias en Sufu y Gli2⁷⁹</p> <p>Mutaciones en ciclina D1 (CCND1)^{76,80}</p> <p>Regulación positiva compensatoria del IGF-1R/PI3K^{80,81}</p>
Cetuximab	<p>Respuestas completas en un 5%</p> <p>Respuestas parciales 22,2%</p> <p>Control de la enfermedad en un 69% con una mediana de la supervivencia libre de progresión de 4,1 meses¹⁰¹</p>	<p>Falta de mutaciones en RAS¹⁰¹</p> <p>La actividad Src y su translocación nuclear dependiente de EGFR¹⁰⁶</p> <p>Inestabilidad de PTEN, la hiperactivación de Akt¹⁰⁷</p> <p>Aumento de expresión de ligandos de EGFR^{106,108}</p> <p>Regulación positiva de EGFR, HER 2 y HER 3¹⁰⁹⁻¹¹²</p>

una única sesión de TFD con ALA (Levulan® y Kerastick®) obtiene tasas de curación del 76% y 72% al mes y al segundo mes del tratamiento respectivamente, aumentando al 86% cuando se administran 2 sesiones¹¹. En el caso de la TFD con MAL (Metvix®) las tasas de respuesta por lesión a los 3 meses oscilan entre el 69% y el 91%¹². Además, la TFD con MAL presenta bajas tasas de recurrencia, un 15% de los CBC recidivan a los 24 meses¹³, mientras que en el caso de la EB y las QA un 5% y un 25% recidivan a los 12 meses respectivamente^{14,15}.

Otras ventajas son la posibilidad de combinar con otras terapias¹⁶, repetir el tratamiento cuando fuera necesario y todo ello con un excelente resultado cosmético y una gran satisfacción por parte del paciente¹⁷. Sin embargo, como limitaciones están el dolor durante la iluminación, la capacidad de penetración tanto del fotosensibilizante como de la luz y la posibilidad de aparición de resistencia, encontrando ocasionalmente tumores refractarios al tratamiento^{18,19}.

Existen factores clínicos asociados a la resistencia a la TFD, como el grosor del tumor que ha sido el factor limitante más estudiado, especialmente en el tratamiento del carcinoma basocelular. McKay et al.²⁰ observaron que un tumor mayor de 0,4 mm de grosor tenía más posibilidades

de recidivar. Las guías terapéuticas recomiendan no usar TFD en CBC nodulares de más de 2 mm de grosor²¹.

Respecto a las variantes histológicas de los CBC, los pigmentados son más difíciles de tratar, ya que la melanina absorbe la luz, dejando la parte más profunda del tumor sin la suficiente luz para realizar la reacción fotodinámica, pudiendo dar lugar a tumores resistentes²². La variante histológica morfeiforme y la infiltrante, debido al aumento del colágeno y a los cordones de células que infiltran el tejido conectivo, lo hace más resistente a la penetración del fotosensibilizante, por eso la TFD no tiene indicación en este tipo de tumores¹⁵. Otros factores que influyen son la ulceración, comprobándose que puede ser un predictor negativo de la respuesta, al igual que el patrón infiltrativo²³ y la hiperqueratosis²⁴.

Según algunos autores el tamaño tumoral gigante o superior a 4 cm en el caso del CBC puede ser un predictor de mala respuesta a la TFD^{25,26}. Sin embargo, existen más estudios que apoyan la hipótesis de que el diámetro tumoral no afecta a la respuesta²⁷⁻³⁰. En el caso de la EB, Calzavara-Pinton et al.³¹ comprobaron que el diámetro de la lesión no es un predictor de la respuesta final, sin embargo se asocia a recaída.

Localizaciones como la cara o el cuero cabelludo tienen tasas más bajas de respuesta completa en el CBC que el tronco/cuello (a los 24 meses 54% vs. 88%)²⁹. Y dentro de la cara, en la zona H las tasas de respuesta completa son más desfavorables, independientemente del tamaño tumoral²⁹. Sin embargo, respecto a las queratosis actínicas, en estudios comparativos entre TFD vs. crioterapia las situadas en las extremidades parecen ser más resistentes a MAL-TFD que las ubicadas en la cara o en el cuero cabelludo^{32,33}.

Pero no solo los factores clínicos pueden limitar la eficacia; se sabe que las células tumorales no siempre responden al estrés oxidativo generado por el tratamiento fotodinámico. Estas células serían las responsables de las recidivas que podrían progresar a situaciones más agresivas. De forma general, el proceso de resistencia puede deberse a factores tanto intrínsecos a las células tumorales como extrínsecos, en los que el ambiente tumoral desempeña un papel relevante en la respuesta a la TFD al proporcionar gradientes de factores de señalización, oxígeno y metabolitos^{34,35}.

La resistencia a nivel intrínseco puede ser debida a un complejo conjunto de factores, incluyendo los relacionados con la expresión de genes implicados en la propia génesis del CCNM y los derivados del proceso fotodinámico³⁶. En este sentido, las mutaciones en el ADN ocasionadas por la luz UV en los genes supresores de tumores, como p53, son frecuentes, habiéndose descrito como eventos tempranos en la carcinogénesis cutánea en un 50% de CBC y QA, y en un 90% de CCE^{37,38}. También se ha descrito sobreexpresión de ciclina D1 en casi la mitad de QA, modificaciones de la vía Wnt/B-catenina (implicada en CCE) y mutaciones en el gen PTCH1 (que codifica para el receptor de proteínas Hedgehog [Hh]) en CBC, lo que podría afectar a la respuesta a la TFD^{38,39}.

La concentración intracelular del fármaco es un mecanismo a destacar, y viene regulada por transportadores, como la glucoproteína-P (Pgp), que se encarga de expulsar el fármaco al medio. Existen estudios en líneas celulares de morfología epitelial: MA104 (población clonal proveniente de riñón de mono verde africano —*Cercopithecus aethiops*—), MDCK 60 y en células de leucemia mieloide crónica K562, resistentes a TFD obtenidas mediante múltiples ciclos de tratamiento, en las que existe una sobreexpresión de Pgp, mientras que en otros estudios no se ha encontrado dicha sobreexpresión⁴⁰⁻⁴⁴.

El estrés oxidativo ocasionado por la TFD activa cascadas de señalización implicadas en supervivencia, proliferación e inhibición de la apoptosis, mediadas por la proteína quinasa B (PKB/Akt), el factor nuclear κ (NF- κ B), la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), la fosfatidil inositol-3 quinasa (PI3K) y la ciclooxigenasa 2 (COX-2), además de genes implicados en la ruta de respuesta antioxidante, como el factor relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2). La COX-2, que participa en la síntesis de prostaglandinas (PGE) y procesos inflamatorios^{45,46} está sobreexpresada en CCNM y se considera un marcador precoz de daño actínico. Las vías MAPK pueden ser activadas por el tratamiento fotodinámico y tener un papel relevante en el proceso de resistencia a TFD³⁶.

Asimismo, tras la TFD se activa la ruta relacionada con Nrf2, el regulador principal de respuesta celular a

procesos oxidativos. Nrf2 activa la transcripción de genes que tienen un elemento ARE en sus promotores, como la glutatión transferasa (GSH), la NADP (H) quinona oxidoreductasa 1 (NQO1), la hemooxigenasa 1 y la superóxido dismutasa, entre otras. Todas ellas tendrían un papel fundamental neutralizando las ROS y promoviendo la detoxificación, lo que podría favorecer la resistencia a TFD⁴⁷.

También existen diversos estudios que relacionan la autofagia mediante la reducción de los mecanismos efectores inmunes⁴⁸, así como proteínas de adhesión celular y del citoesqueleto en la resistencia a TFD⁴⁹.

Además, está bien establecido en una gran variedad de tumores que el óxido nítrico media la supervivencia celular, el crecimiento, así como la migración y la invasión. La TFD resulta en la inducción de óxido nítrico tanto en el propio tumor como en el micro-entorno. El efecto citoprotector del óxido nítrico inducido por la TFD es el resultado de bajos niveles que activan el NF- κ B/Snail YY1, favoreciendo la supervivencia/anti-apoptosis e inhibiendo la *Raf kinase inhibitory protein*, supresor de supervivencia/pro-apoptosis y metástasis^{50,51}.

No hay muchas publicaciones que analicen los mecanismos por los que se produce la mala respuesta a TFD, y menos aún en CCNM, pero en los últimos años esta línea de investigación ha generado un interés creciente. Diferentes estudios ponen de manifiesto la resistencia a la TFD a nivel preclínico en modelos celulares y animales^{40-43,52-54}. De la misma manera se han descrito resistencia a TFD en pacientes^{19,55,56}. Nuestro grupo ha descrito resistencia a TFD con MAL en cultivos de queratinocitos murinos (Pam-212) con activación de la ruta PI3K/Akt⁵⁷. Asimismo, se han aislado y caracterizado células de carcinoma escamoso humano de piel SCC13 resistentes a TFD con activación de la vía de PI3K/Akt⁵⁸ y MAPK/ERK que parecen estar relacionados con el incremento de la agresividad tumoral tras la TFD en pacientes afectados de CCE invasivo¹⁹.

Finalmente, se ha descrito un incremento de la proliferación en cultivos celulares mediado por ROS con bajas dosis de TFD con MAL⁵⁹. Ello podría apoyar el hecho de que en algún área tumoral que reciba una dosis fotodinámica insuficiente para destruir las células tumorales, las bajas dosis de ROS pudieran estimular la proliferación de las mismas.

Punto clave: entre los diversos mecanismos que se han descrito asociados a resistencias a TFD se encuentran parámetros clínicos como el espesor, el tamaño, la localización, el tipo histológico y parámetros moleculares como son: la sobreexpresión de Pgp; la alteración en la vía MAPK; las resistencias tumorales secundarias a Nrf2 y la activación de la transcripción de genes que tienen un elemento ARE en sus promotores; la autofagia y la reducción de los mecanismos efectores inmunes; y el efecto citoprotector del óxido nítrico inducido por la TFD que activan el NF- κ B/Snail YY1 e inhiben la *Raf kinase inhibitory protein* favoreciendo la supervivencia tumoral.

Resistencia a metotrexato

El metotrexato (MTX) intralesional se ha mostrado efectivo en el tratamiento adyuvante a la cirugía del queratoacantoma^{60,61} y también del CCE⁶².

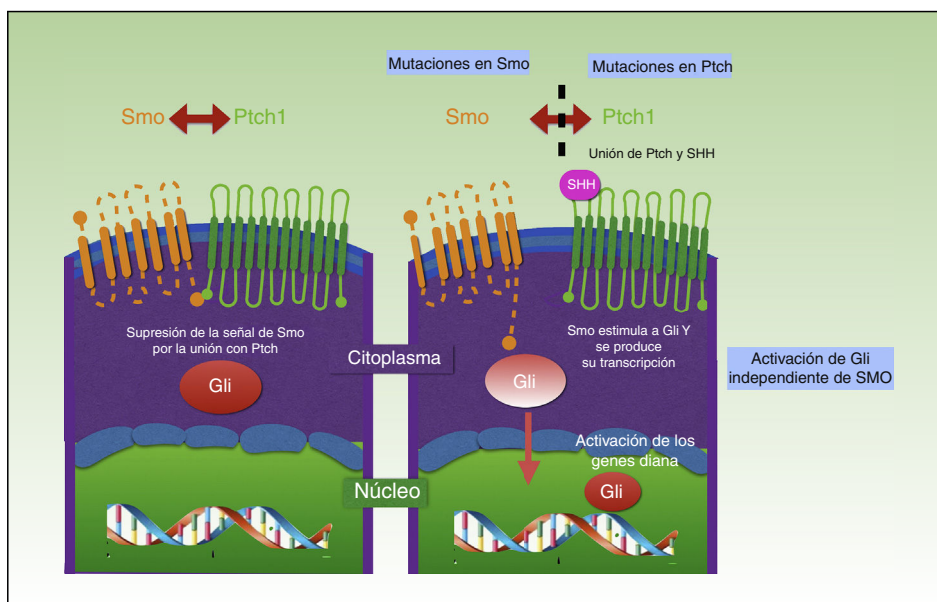


Figura 2 Esquema en el que se representa el mecanismo de acción de vismodegib y las diferentes mutaciones en la vía Hedgehog que provocan la resistencia tumoral.

El MTX es un análogo del ácido fólico que se une a la dihidrofolato reductasa, provocando la inhibición de la síntesis de ADN y la posterior muerte celular. En muchas ocasiones los queratoacantomas, dado su rápido crecimiento, se convierten en grandes tumores que, al tratarlos quirúrgicamente, pueden ocasionar defectos funcionales y cosméticos importantes. Annett et al. trataron con MTX —una media de 2,1 inyecciones durante un promedio de 18 días— una serie de 38 pacientes con queratoacantomas, obteniendo unas tasas de curación del 92%⁶³.

La velocidad de crecimiento del queratoacantoma parece determinar su sensibilidad o resistencia al MTX. Así, la sensibilidad es alta al comienzo de la aparición del queratoacantoma, mientras que en estadios finales, en los que el crecimiento es más lento, no es de gran utilidad⁶⁴.

Actualmente, aunque no existe un protocolo estandarizado de tratamiento con MTX, la concentración del compuesto (generalmente entre 12,5 a 25 mg/ml) y/o la frecuencia de las inyecciones (desde una hasta 4 veces semanalmente) parecen estar en relación con la respuesta tumoral⁶⁵.

Punto clave: la velocidad de crecimiento del queratoacantoma parece influir en su respuesta, encontrándose una mayor tasa de resistencia en aquellos de crecimiento lento.

Resistencia a vismodegib

Vismodegib (GDC-0449) es una molécula de administración oral que inhibe selectivamente la vía de señalización Hh. Consituye el primer fármaco disponible para el tratamiento del CBC localmente avanzado y metastásico^{66,67}.

Se han descrito 3 moléculas de señalización de Hh en vertebrados que son Indian Hh ([Ihh] expresado en intestino y condrocitos), Desert Hh ([Dhh] expresado en las células de Sertoli) y Sonic Hh (Shh), relacionado con muchos procesos

y mejor conocido. La vía de señalización Hh está compuesta por 3 elementos fundamentales: ligandos Hh, el receptor inhibitorio Patched (Ptch) y el receptor de señal Smoothened (Smo)⁶⁸.

La proteína Ptch es el receptor de Shh y regula negativamente esta vía. El regulador positivo de la vía es la proteína Smo, que se encuentra permanentemente activada en ausencia de Ptch. A su vez, Smo activa los factores de transcripción Gli, que penetran en el núcleo activando la transcripción de genes implicados en el crecimiento celular, los cuales, a su vez, mediante *feedback* negativo, controlan a Ptch y a Gli. El resultado es una activación de la vía con proliferación, apoptosis y diferenciación epidérmica (fig. 2). Cuando los factores Gli están proteolizados actúan como inhibidores de la transcripción; su proteólisis depende de la unión a microtúbulos y a las proteínas denominadas *supresor of fused* (Sufu) que se unen a Gli impidiendo la activación de los genes diana de la vía Hh⁶⁹⁻⁷¹.

En los CBC esporádicos podemos encontrar mutaciones en esta vía provocadas por la radiación UV. En un 80% por la inactivación de Ptch1, en un 10% por la ganancia de función en Smo y solo en un 1% por mutaciones en Sufu⁶⁸.

Vismodegib se une e inactiva específicamente a Smo, impidiendo la activación de Gli, lo que frena la proliferación y el crecimiento tumoral. Von Hoff et al.⁷², en un ensayo clínico en fase I, observaron una tasa de respuesta en pacientes con CBC localmente avanzado y metastásico del 60% y 50%, respectivamente. Se ha comprobado en ensayos en fase II que con una dosis diaria de vismodegib 150 mg se obtuvieron respuestas parciales hasta en el 30,3% de CBC metastásicos, y en CBC localmente avanzados 20,6% de respuestas completas y 22,2% de parciales⁷³.

Sin embargo, desde su aprobación se han ido notifiando casos de resistencia. El primer caso se publicó en un paciente con un meduloblastoma debido a una mutación en Ptch1 (PTCH1-W844C), y en otros genes implicados en la vía Hh, provocando una rápida progresión de la enfermedad.

Posteriormente se han ido publicando casos de mutaciones aisladas principalmente de manera heterocigota en Smo^{74,76}.

Por otro lado, Brinkhuizen et al.⁷⁷ investigaron la respuesta a Vismodegib en función de diferentes mutaciones que no estuviesen presentes en el tumor primario, es decir, que fueran resistencias adquiridas. Así, observaron que la mutación en SMO —c.842G[T (p.Trp281Leu) en el exón 4 y c.961G[A(p.Val321Met) en el exón 5— no estaba presente en el tumor inicial y sí en el tumor resistente.

Prictl et al.⁷⁸ realizaron un estudio sobre resistencia primaria y adquirida a vismodegib describiendo 2 casos. El primero fue un caso con CBC metastásico que tras 2 meses de tratamiento con vismodegib 150 mg/día se confirmó mediante un TAC la progresión de la enfermedad (resistencia primaria). El segundo paciente era un CBC localmente avanzado de gran tamaño (12 cm), ulcerado, localizado en la región supraescapular y que debido a su irreseabilidad se decidió iniciar el tratamiento con 150 mg/día de vismodegib. Aunque se obtuvo una respuesta clínica completa a los 5 meses, se produjo una recidiva tumoral 6 meses más tarde (resistencia adquirida). En el primer caso se descubrió una nueva mutación SMO G497W, y en el segundo existía en SMO una mutación D473Y solo en las biopsias postratamiento. La primera mutación SMO G497W da lugar a un reordenamiento conformacional de la proteína que resulta en una obstrucción parcial del sitio de entrada del fármaco, mientras que la mutación SMO D473Y induce un efecto directo en la geometría del sitio de unión que conduce a una interrupción total de la formación de enlaces de hidrógeno. Por lo tanto, ambas mutaciones pueden representar mecanismos diferentes.

Recientemente, Sharpe et al.⁷⁹, realizando una secuenciación del exoma, comprobaron una heterogeneidad intratumoral, sin observar mutaciones en las biopsias pretratamiento, siendo por tanto todas ellas adquiridas y conduciendo a una hiperactivación de la vía Hh. Estas mutaciones tienen lugar en Smo afectando a 2 zonas, las que estaban en el sitio de unión al fármaco frente a las que aparecían de manera distal, pudiendo existir mecanismos de resistencia cruzada. En menor proporción se detectaron cambios en el número de copias en Sufu y Gli2.

Además se han observado otros mecanismos de resistencia como mutaciones en el gen diana Hh ciclina D1 (CCND1)^{76,80}, y una regulación positiva compensatoria del IGF-1R/PI3K, como una posible vía en el desarrollo de resistencia a los antagonistas de Smo. Este mecanismo se ha observado en tumores resistentes LDE-225^{80,81}.

Actualmente, los esfuerzos se centran en investigar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar inhibidores de segunda generación que conserven actividad en presencia de mutaciones. Entre las diferentes estrategias se encuentra la inhibición de la vía Hh a través de itraconazol o con el óxido de arsénico, ambos antagonistas de la vía de señalización Hh con un mecanismo de acción diferente a vismodegib^{82,83}.

Un enfoque alternativo podría consistir en bloquear otras vías que interactúen con la señalización de la vía Hh en el CBC y que conducen a una estimulación independiente de Gli1 e independiente de SMO, como EGFR⁸⁴, la proteína quinasa C atípica ι/λ ⁸⁵, la proteína quinasa A⁸⁶ y las vías RAS/MAPK y la de PI3K^{70,81,87}.

A pesar de la buena respuesta inicial, los pacientes tratados con antagonistas de Smo han desarrollado con el tiempo

resistencia debido a mecanismos de compensación que se van generando. Además, los antagonistas de Smo no son eficaces en tumores donde la hiperactivación de Hh se debe a mutaciones de componentes de la ruta distal de Smo, o en caso de la vía de activación no canónica, por la que se activan los factores de transcripción de Gli independiente de Smo. Por todas estas razones existe una intensa investigación en inhibidores de Hh, que actúan de manera distal a Smo⁸⁸, como GANT61, que bloquea la función Gli⁸⁹, y en una nueva clase de fármacos que se dirigen al bromodominio adicional C-terminal (BET), y las proteínas bromodominio (BRD2-4, BRDT) que reconocen residuos de lisina acetilados, como son los residuos de lisina del extremo N-terminal de las histonas, dando lugar a una asociación proteína-histona, y consecuentemente un reordenamiento de la cromatina. BRD4 regula la transcripción Gli actuando en los promotores de Gli1 y Gli2, eludiendo todos los mecanismos de resistencia de inhibidores de SMO que se han reportado hasta la fecha y que incluyen mutaciones de Smo o Sufu o amplificaciones en Gli2^{90,91}.

Punto clave: los casos de resistencia a vismodegib se deben a mutaciones somáticas en Ptch, pero sobre todo en Smo, así como a mutaciones distales a este receptor transmembrana, como la activación de Gli independiente de Smo o la regulación positiva compensatoria del IGF-1R/PI3K.

Resistencia a anticuerpos frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab)

En los últimos años la aprobación de cetuximab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ha abierto otra posible vía para el tratamiento sistémico de pacientes con CCE irreseables o metastásicos. EGFR pertenece a la familia erbB de receptores, que consta de 4 miembros: erbB1 (EGFR), erbB2 (neu), erbB3 y erbB4⁹².

La unión de un ligando al dominio extracelular del receptor induce la activación de varias vías de señalización intracelulares, incluyendo PI3K/Akt, la señal de transducción y activación de la transcripción (STAT) y la vía Ras-MAPK, todas ellas involucradas en el crecimiento celular, la proliferación y/o la supervivencia (fig. 3)⁹²⁻⁹⁴.

El importante papel del EGFR en proliferación, supervivencia y progresión de las células tumorales humanas ha hecho que se desarrollen dianas terapéuticas, lo que supone un avance importante en la oncología⁹⁵⁻⁹⁹.

En cuanto al papel del EGFR en el CCNM, su expresión en los CCE se ha correlacionado con peor pronóstico¹⁰⁰. Su bloqueo con cetuximab ha mostrado ser útil en CCE de cabeza y cuello y, aunque con menor número de publicaciones, ha demostrado su actividad en CCE cutáneo localmente avanzado, irreseable o metastásico. Un ensayo clínico de fase II que incluyó 36 pacientes demostró 8 respuestas parciales, 2 respuestas completas y una tasa de control de la enfermedad del 69% a las 6 semanas, con una mediana de la supervivencia libre de progresión de 4,1 meses. Como criterio de inclusión era necesario la sobreexpresión de EGFR, y los resultados revelaron que sus niveles de expresión en el tumor estaban asociados con la eficacia. Además, se estudiaron otras mutaciones, concluyendo que la falta de mutaciones en RAS

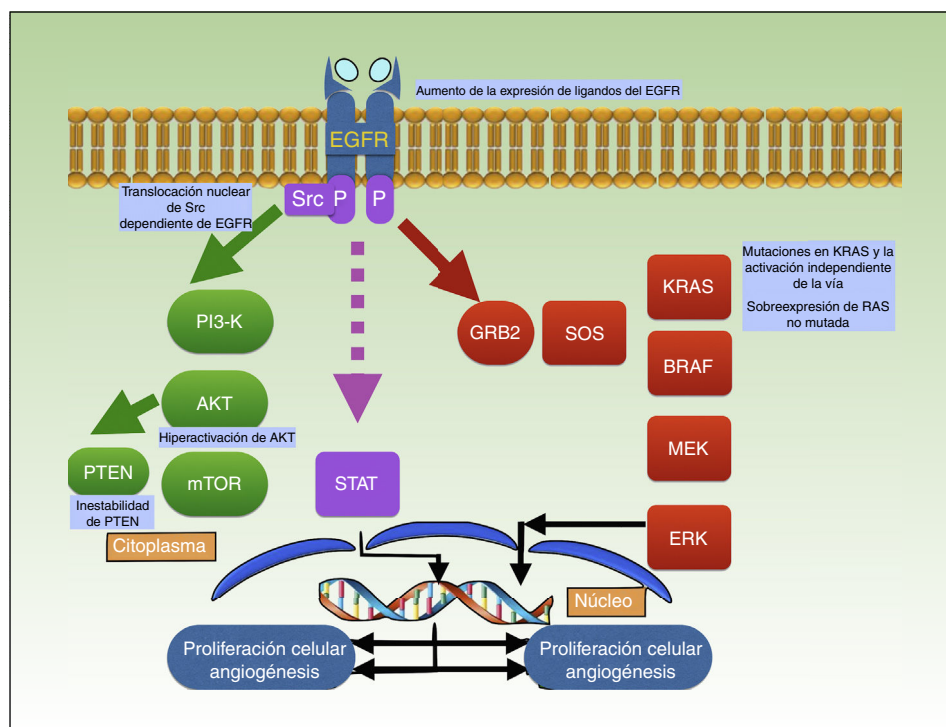


Figura 3 Mecanismo de acción de cetuximab, que bloquea EGFR, con lo que impide la activación de varias vías de señalización intracelulares, incluyendo PI3K/Akt, la señal de transducción y activación de la transcripción (STAT) y la vía Ras-MAPK; se representan en el gráfico las diferentes mutaciones descritas hasta la actualidad que actúan como factores de resistencia a cetuximab en CEC.

hace que los tumores sean más sensibles al tratamiento con cetuximab¹⁰¹.

En cáncer de colon y CCE de cabeza y cuello se han descrito diferentes mecanismos moleculares que podrían estar involucrados en el proceso de resistencia, como las mutaciones en K-RAS y la activación constitutiva de EGFR y su vía distal¹⁰²⁻¹⁰⁵.

Li et al.¹⁰⁶ describieron que la resistencia adquirida a cetuximab se asociaba con la actividad Src y su translocación nuclear dependiente de EGFR. Otros mecanismos que se han encontrado en casos de resistencia han sido: la inestabilidad de PTEN, la hiperactivación de Akt¹⁰⁷, el aumento de expresión de ligandos de EGFR^{106,108} y la regulación positiva de EGFR, HER 2 y HER 3¹⁰⁹⁻¹¹².

Punto clave: determinadas mutaciones en K-RAS, la activación constitutiva de EGFR, la sobreexpresión de la proteína RAS no mutada, la translocación nuclear dependiente de EGFR, la inestabilidad de PTEN, la hiperactivación de Akt, el aumento de expresión de ligandos de EGFR y la regulación positiva de EGFR, HER 2 Y HER 3 son mecanismos que se han detectado en casos de resistencia a cetuximab.

Resistencia a radioterapia

La radioterapia consiste en el uso de radiaciones ionizantes para combatir un tumor. La radiación ionizante puede causar daño directo a las células o mediante la producción de ROS, siendo el ADN la principal diana celular. Hay 2 tipos principales: los fotones (rayos X y rayos gamma), que son los más usados, y la radiación de partículas (electrones o protones, entre otras). En los primeros los efectos de la radiación

son a través de la producción de radicales libres, mientras que en los segundos cobra más importancia el daño directo al ADN. Tras la exposición a la radiación se puede inducir la detención del ciclo celular y reparar el daño o inducir la apoptosis, o en algunos casos promover la división celular y la producción de resistencia^{113,114}.

La radioterapia es efectiva como primer tratamiento en CBC y CCE, con tasas de curación, a los 5 años, en torno al 90%. También lo es en carcinomas de piel que han recurrido a una primera cirugía. Así, cuando otras modalidades terapéuticas fallan o no pueden usarse, la radioterapia ha sido durante décadas una opción terapéutica para el CCNM. Sin embargo, la radiación ionizante tiene efectos secundarios bien conocidos, y por lo tanto la cantidad aplicada es limitada y pueden aparecer recidivas^{115,116}.

En el tratamiento del CBC la radioterapia proporciona tasas altas de curación a los 5 años de más del 90% en la mayoría de los estudios, así como muy pocas complicaciones. La radioterapia también puede usarse en casos de recurrencia, invasión perineural y márgenes positivos tras cirugía en CCE. Es beneficiosa en determinadas regiones como el párpado inferior, el labio, la punta de la nariz y el pabellón auricular, con una eficacia entre el 70% y el 95%, y porcentajes de recurrencia en torno a un 3-11%, aunque según el grado de diferenciación histológica y la localización del tumor este porcentaje aumenta¹¹⁶⁻¹²⁰.

Se ha comprobado que tanto la inhibición de EGFR como de STAT3, que desempeña un papel importante en la transmisión de las señales de crecimiento que se inician en el nivel de EGFR, mejoran los efectos de los tratamientos convencionales, como es la radioterapia en los CEC. Con lo que

la activación constitutiva de ambos puede dar lugar a tumores menos radiosensibles y más resistentes a la misma¹²¹.

Punto clave: la activación de EGFR y de STAT3 afecta a la radiosensibilidad de las células del CEC.

Resistencia a quimioterapia

Se han utilizado varios agentes quimioterápicos en el tratamiento del CBC avanzado e irreseccable y en el CEC. En el caso del CEC el cisplatino se ha utilizado solo o combinado con resultados variables. Las combinaciones se han hecho principalmente con bleomicina, doxorubicina y 5-FU, e incluso una combinación de quimiorradiación con 5-FU. Sin embargo, no existen ensayos aleatorizados sobre su uso, y la mayoría de los datos sobre su eficacia se basan en pequeñas series de casos. En el caso del CBC parece que cisplatino, solo o en combinación, y otro régimen como vincristina, bleomicina y prednisolona son los más eficaces. Sin embargo, la quimioterapia tradicional no ha podido demostrar respuestas a largo plazo, excepto en unos pocos casos aislados, por lo que principalmente se usa como tratamiento paliativo¹²².

Conclusiones

Existe una amplia variedad de resistencias a los tratamientos no quirúrgicos en el CCNM que varían desde el propio transporte del fármaco al interior de la célula, como la Pgp en la TFD, mutaciones en los genes diana como en SMO por vismodegib, alteraciones en las vías moleculares como MAPK en TFD y en los inhibidores del EGFR o incluso en las características de la propia célula desde sus moléculas de adhesión, el citoesqueleto, el tamaño y la evolución tumoral. Todas estas resistencias primarias y adquiridas nos ayudan a ampliar los conocimientos biológicos de cada tumor e investigar nuevas dianas u otras alternativas terapéuticas para afrontar las recidivas y la falta de respuesta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrándiz C, Skin Cancer Study Group of Barcelonès Nord. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol*. 2009;161:1341–6.
- Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gállego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin cancer incidence and mortality in Spain: a systematic review and meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:318–28.
- Hallock GG, Lutz DA. A prospective study of the accuracy of the surgeon's diagnosis and significance of positive margins in non-melanoma skin cancers. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:942–7.
- Chren MM, Torres JS, Stuart SE, Bertenthal D, Labrador RJ, Boscardin WJ. Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: A prospective cohort study. *Arch Dermatol*. 2011;147:540–6.
- Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, et al. Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:250–81.
- Allison RR, Moghissi K. Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms. *Clin Endosc*. 2013;46:24–9.
- Milla Sanabria L, Rodríguez ME, Cogno IS, Rumie Vittar NB, Pansa MF, Lamberti MJ, et al. Direct and indirect photodynamic therapy effects on the cellular and molecular components of the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1835:36–45.
- Panzarini E, Inguscio V, Dini L. Immunogenic cell death: Can it be exploited in photodynamic therapy for cancer? *Biomed Res Int*. 2013;2013:482160.
- Darlenski R, Fluhr JW. Photodynamic therapy in dermatology: Past, present, and future. *J Biomed Opt*. 2013;18:061208.
- Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: Treatment delivery and current indications-actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:536–44.
- Tschen EH, Wong DS, Pariser DM, Dunlap FE, Houlihan A, Ferdon MB. Photodynamic therapy using aminolevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: Phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol*. 2006;155:1262–9.
- Fernández-Guarino M, Harto A, Jaén P. Terapia fotodinámica: estudios con metilaminolevulinato en queratosis actínicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:315–22.
- Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinic photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2007;143:1131–6.
- Lopez N, Meyer-Gonzalez T, Herrera-Acosta E, Bosch R, Castillo R, Herrera E. Photodynamic therapy in the treatment of extensive Bowen's disease. *J Dermatolog Treat*. 2012;23:428–30.
- Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Brüning H, Jenne L, et al. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methylaminolevulinic acid for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2013;168:825–36.
- Lucena SR, Salazar N, Gracia-Cazaña T, Zamarrón A, González S, Juarranz Á, et al. Combined treatments with photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Int J Mol Sci*. 2015;16:25912–33.
- Wilkie R, Ibbotson S. Patient satisfaction in the photodynamic therapy clinic. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/phpp.12218> [Epub ahead of print].
- Rhodes LE, de Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular basal cell carcinoma: Results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol*. 2004;140:17–23.
- Gilaberte Y, Milla L, Salazar N, Vera-Alvarez J, Kourani O, Damian A, et al. Cellular intrinsic factors involved in the resistance of squamous cell carcinoma to photodynamic therapy. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2428–37.
- McKay KM, Sambrano BL, Fox PS, Bassett RL, Chon S, Prieto VG. Thickness of superficial basal cell carcinoma (sBCC) predicts imiquimod efficacy: A proposal for a thickness-based definition of sBCC. *Br J Dermatol*. 2013;169:549–54.
- Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:125–43.
- Ramírez DP, Kurachi C, Inada NM, Moriyama LT, Salvio AG, Vollet Filho JD, et al. Experience and BCC subtypes as determinants

- of MAL-PDT response: Preliminary results of a national Brazilian project. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014;11:22–6.
23. Fantini F, Greco A, del Giovane C, Cesinaro AM, Venturini M, Zane C, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: Clinical and pathological determinants of response. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:896–901.
 24. Christensen E, Warloe T, Kroon S, Funk J, Helsing P, Soler AM, et al. Guidelines for practical use of MAL-PDT in non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:505–12.
 25. Madan V, West CA, Murphy JV, Lear JT. Sequential treatment of giant basal cell carcinomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:368–72.
 26. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol.* 1998;134:207–14.
 27. Foley P, Freeman M, Menter A, Siller G, El-Azhary RA, Gebauer K, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies. *Int J Dermatol.* 2009;48:1236–45.
 28. Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, Rubel D, Frambach Y, de Berker D, et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8–20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1302–11.
 29. Vinciullo C, Elliott T, Francis D, Gebauer K, Spelman L, Nguyen R, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for ‘difficult-to-treat’ basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2005;152:765–72.
 30. Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, Moore JV, MacKie RM. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2001;137:319–24.
 31. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R, Capezzer R, Parrinello G, Specchia C, et al. Methylaminolevulinate-based photodynamic therapy of Bowen’s disease and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008;159:137–44.
 32. Morton CA, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intraindividual, right–left comparison of topical methyl aminolevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol.* 2006;155:1029–36.
 33. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies R-M, Verhaeghe E, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol.* 2008;158:994–9.
 34. Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: An evolving paradigm. *Nat Rev Cancer.* 2013;13:714–26.
 35. Al-Dimassi S, Abou-Antoun T, El-Sibai M. Cancer cell resistance mechanisms: A mini review. *Clin Transl Oncol.* 2014;16:511–6.
 36. Casas A, Di Venosa G, Hasan T, Batlle AI. Mechanisms of resistance to photodynamic therapy. *Curr Med Chem.* 2011;18:2486–515.
 37. Basset-Séguin N. What’s new in dermato-oncology? *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138 Suppl 4:S253–62.
 38. Bagazgoitia L, Cuevas Santos J, Juarranz A, Jaén P. Photodynamic therapy reduces the histological features of actinic damage and the expression of early oncogenic markers. *Br J Dermatol.* 2011;165:144–51.
 39. Yang SH, Andl T, Grachtchouk V, Wang A, Liu J, Syu LJ, et al. Pathological responses to oncogenic Hedgehog signaling in skin are dependent on canonical Wnt/ β 3-catenin signaling. *Nat Genet.* 2008;40:1130–5.
 40. Luna MC, Gomer CJ. Isolation and initial characterization of mouse tumor cells resistant to porphyrin-mediated photodynamic therapy. *Cancer Res.* 1991;51:4243–9.
 41. Rebucci M, Michiels C. Molecular aspects of cancer cell resistance to chemotherapy. *Biochem Pharmacol.* 2013;85:1219–26.
 42. Trindade GS, Farias SL, Rumjanek VM, Capella MA. Methylene blue reverts multidrug resistance: Sensitivity of multidrug resistant cells to this dye and its photodynamic action. *Cancer Lett.* 2000;151:161–7.
 43. Tsai T, Hong RL, Tsai JC, Lou PJ, Ling IF, Chen CT. Effect of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy on MCF-7 and MCF-7/ADR cells. *Lasers Surg Med.* 2004;34:62–72.
 44. Weyergang A, Berstad ME, Bull-Hansen B, Olsen CE, Selbo PK, Berg K. Photochemical activation of drugs for the treatment of therapy-resistant cancers. *Photochem Photobiol Sci.* 2015;14:1465–75.
 45. Müller-Decker K. Cyclooxygenase-dependent signaling is causally linked to non-melanoma skin carcinogenesis: Pharmacological, genetic, and clinical evidence. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30:343–61.
 46. Elmets CA, Ledet JJ, Athar M. Cyclooxygenases: Mediators of UV-induced skin cancer and potential targets for prevention. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2497–502.
 47. Del Vecchio CA, Feng Y, Sokol ES, Tillman EJ, Sanduja S, Reinhardt F, et al. De-differentiation confers multidrug resistance via noncanonical PERK-Nrf2 signaling. *PLoS Biol.* 2014;12:e1001945.
 48. Garg AD, Maes H, Romano E, Agostinis P. Autophagy, a major adaptation pathway shaping cancer cell death and anticancer immunity responses following photodynamic therapy. *Photochem Photobiol Sci.* 2015;14:1410–24.
 49. Di Venosa G, Perotti C, Batlle A, Casas A. The role of cytoskeleton and adhesion proteins in the resistance to photodynamic therapy. Possible therapeutic interventions. *Photochem Photobiol Sci.* 2015;14:1451–64.
 50. Girotti AW. Tumor-generated nitric oxide as an antagonist of photodynamic therapy. *Photochem Photobiol Sci.* 2015;14:1425–32.
 51. Rapozzi V, Della Pietra E, Bonavida B. Dual roles of nitric oxide in the regulation of tumor cell response and resistance to photodynamic therapy. *Redox Biol.* 2015;6:311–7.
 52. Casas A, Perotti C, Ortel B, di Venosa G, Saccoliti M, Batlle A, et al. Tumor cell lines resistant to ALA-mediated photodynamic therapy and possible tools to target surviving cells. *Int J Oncol.* 2006;29:397–405.
 53. Singh G, Espiritu M, Shen XY, Hanlon JG, Rainbow AJ. In vitro induction of PDT resistance in HT29, HT1376 and SK-N-MC cells by various photosensitizers. *Photochem Photobiol.* 2001;73:651–6.
 54. Choi BH, Ryoo IG, Kang HC, Kwak MK. The sensitivity of cancer cells to pheophorbide a-based photodynamic therapy is enhanced by Nrf2 silencing. *PLoS One.* 2014;9:107158.
 55. Fiechter S, Skaria A, Nievergelt H, Anex R, Borradori L, Parmentier L. Facial basal cell carcinomas recurring after photodynamic therapy: A retrospective analysis of histological subtypes. *Dermatology.* 2012;224:346–51.
 56. Bardazzi F, Loi C, Magnano M, Burtica EC, Giordano F, Patrizi A. Methyl-aminolevulinic acid photodynamic therapy for actinic keratoses: A useful treatment or a risk factor? A retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2015;26:168–70.
 57. Espada J, Galaz S, Sanz-Rodríguez F, Blázquez-Castro A, Stockert JC, Bagazgoitia L, et al. Oncogenic H-Ras and PI3K signaling can inhibit E-cadherin-dependent apoptosis and promote cell survival after photodynamic therapy in mouse keratinocytes. *J Cell Physiol.* 2009;219:84–93.
 58. Milla LN, Cogno IS, Rodríguez ME, Sanz-Rodríguez F, Zamarrón A, Gilaberte Y, et al. Isolation and characterization of squamous carcinoma cells resistant to photodynamic therapy. *J Cell Biochem.* 2011;112:2266–78.

59. Blázquez-Castro A, Carrasco E, Calvo MI, Jaén P, Stockert JC, Juarraz A, et al. Protoporphyrin IX-dependent photodynamic production of endogenous ROS stimulates cell proliferation. *Eur J Cell Biol.* 2012;91:216–23.
60. Martorell-Calatayud A, Requena C, Nagore E, Sanmartín O, Serra-Guillén C, Botella-Estrada R, et al. Ensayo clínico: la infiltración intralesional con metotrexato de forma neoadyuvante en la cirugía del queratoacantoma permite obtener mejores resultados estéticos y funcionales. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:605–15.
61. Yoo MG, Kim IH. Intralesional methotrexate for the treatment of keratoacanthoma: Retrospective study and review of the Korean literature. *Ann Dermatol.* 2014;26:172–6.
62. Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Sánchez-Arca M, Moreno-Giménez JC. Neoadjuvant intralesional methotrexate before surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the lower lip. *Dermatol Surg.* 2012;38:1849–50.
63. Annett NM, VanBeek MJ, Arpey CJ, Whitaker DC. Intralesional methotrexate treatment for keratoacanthoma tumors: A retrospective study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:989–93.
64. Parker CM, Hanke CW. Large keratoacanthomas in difficult locations treated with intralesional 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:770–7.
65. Patel NP, Cervino AL. Treatment of keratoacanthoma: Is intralesional methotrexate an option? *Can J Plast Surg.* 2011;19:15–8.
66. Cirrone F, Harris C. Vismodegib and the Hedgehog pathway: A new treatment for basal cell carcinoma. *Clin Ther.* 2012;34:2039–50.
67. Robarge KD, Brunton SA, Castaneda GM, Cui Y, Dina MS, Goldsmith R, et al. GDC-0449-a potent inhibitor of the hedgehog pathway. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009;19:5576–81.
68. López Estebarez JL. Tratamiento del carcinoma basocelular invasivo o la vía del erizo. *Piel.* 2012;27:425–8.
69. Chuang PT, McHahon AP. Vertebrate Hedgehog signaling modulated by induction of a Hedgehog-binding protein. *Nature.* 1999;397:617–21.
70. Kogerman P, Grimm T, Kogerman L. Mammalian suppressor-of-fused modulates nuclear-cytoplasmic shuttling of Gli-1. *Nat Cell Biol.* 1999;1:312–9.
71. Ingham P, Placzek M. Orchestrating ontogenesis: Variations on a theme by sonic hedgehog. *Nat Rev Genet.* 2006;7:841–50.
72. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the Hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:1164–72.
73. Sekulic A, Midgeon M, Oro A, Dirix L, Lewis K, Hainsworth J, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366:2171–9.
74. Rudin CM, Hann CL, Laterra J, Yauch RL, Callahan CA, Fu L, et al. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med.* 2009;361:1173–8.
75. Yauch RL, Dijkgraaf GL, Alicke B, Januario T, Ahn CP, Holcomb T, et al. Smoothened mutation confers resistance to a hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma. *Science.* 2009;326:572–4.
76. Dijkgraaf GL, Alicke B, Weinmann L, Januario T, West K, Modrusan Z, et al. Small molecule inhibition of GDC-0449 refractory smoothened mutants and downstream mechanisms of drug resistance. *Cancer Res.* 2011;71:435–44.
77. Brinkhuizen T, Reinders MG, van Geel M, Hendriksen AJ, Paulussen AD, Winnepenninckx VJ, et al. Acquired resistance to the Hedgehog pathway inhibitor vismodegib due to smoothened mutations in treatment of locally advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1005–8.
78. Pricl S, Cortelazzi B, Dal Col V, Marson D, Laurini E, Ferme-glia M, et al. Smoothened (SMO) receptor mutations dictate resistance to vismodegib in basal cell carcinoma. *Mol Oncol.* 2015;9:389–97.
79. Sharpe HJ, Pau G, Dijkgraaf GJ, Basset-Seguín N, Modrusan Z, Januario T, et al. Genomic analysis of smoothened inhibitor resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell.* 2015;27:327–41.
80. Ruiz Salas V, Alegre M, Garcés JR, Puig L. Locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: Molecular pathways, treatment options and new targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014;14:741–9.
81. Buonamici S, Williams J, Morrisey M. Interfering with resistance to smoothened antagonists by inhibition of the PI3K pathway in medulloblastoma. *Sci Transl Med.* 2010;2:51–70.
82. Kim J, Aftab BT, Tang JY, Kim D, Lee AH, Rezaee M, et al. Itraconazole and arsenic trioxide inhibit Hedgehog pathway activation and tumor growth associated with acquired resistance to smoothened antagonists. *Cancer Cell.* 2013;23:23–34.
83. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, Montoya J, Khodosh R, Chandra K, et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32:745–51.
84. Eberl M, Klingler S, Mangelberger D, Loipetzberger A, Damhofer H, Zoidl K, et al. Hedgehog-EGFR cooperation response genes determine the oncogenic phenotype of basal cell carcinoma and tumour-initiating pancreatic cancer cells. *EMBO Mol Med.* 2012;4:218–33.
85. Atwood SX, Li M, Lee A, Tang JY, Oro AE. GLI activation by atypical protein kinase C α/λ regulates the growth of basal cell carcinomas. *Nature.* 2013;494:484–8.
86. Makinodan E, Marneros AG. Protein kinase A activation inhibits oncogenic sonic hedgehog signalling and suppresses basal cell carcinoma of the skin. *Exp Dermatol.* 2012;21:847–52.
87. Zhao X, Ponomaryov T, Ornell KJ, Zhou P, Dabral SK, Pak E, et al. RAS/MAPK activation drives resistance to Smo inhibition, metastasis and tumor evolution in Shh pathway-dependent tumors. *Cancer Res.* 2015;75:3623–35.
88. Di Magno L, Coni S, di Marcotullio L, Canetti G. Digging a hole under Hedgehog: Downstream inhibition as an emerging anticancer strategy. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1856:62–72.
89. Lauth M, Bergstrom A, Shimokawa T, Toftgard R. Inhibition of GLI-mediated transcription and tumor cell growth by small-molecule antagonists. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:8455–60.
90. Tang Y, Gholamin S, Schubert S, Willardson MI, Lee A, Bando-padhayay P, et al. Epigenetic targeting of Hedgehog pathway transcriptional output through BET bromodomain inhibition. *Nat Med.* 2014;20:732–40.
91. Long J, Li B, Rodriguez-Blanco J, Pastori C, Volmar CH, Wahlestedt C, et al. The BET bromodomain inhibitor I-BET151 acts downstream of smoothened protein to abrogate the growth of hedgehog protein-driven cancers. *J Biol Chem.* 2014;289:35494–502.
92. Rodemann HP, Dittmann K, Toulany M. Radiation-induced EGFR-signaling and control of DNA-damage repair. *Int J Radiat Biol.* 2007;83:781–91.
93. Ang KK, Berkey BA, Tu X, Zhang HZ, Katz R, Hammond EH, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res.* 2002;62:7350–6.
94. Barker FG 2nd, Simmons ML, Chang SM, Prados MD, Larson DA, Sneed PK, et al. EGFR overexpression and radiation response in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:410–8.
95. Barton J, Blackledge G, Wakeling A. Growth factors and their receptors: New targets for prostate cancer therapy. *Urology.* 2001;58:114–22.

96. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy – focus on cetuximab. *Eur J Cancer*. 2001;37:16–22.
97. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMCC225). *Curr Opin Oncol*. 2001;13:506–13.
98. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene*. 2000;19:6550–65.
99. Gurtner K, Deuse Y, Butof R, Schaal K, Eicheler W, Oertel R, et al. Diverse effects of combined radiotherapy and EGFR inhibition with antibodies or TK inhibitors on local tumour control and correlation with EGFR gene expression. *Radiother Oncol*. 2011;99:323–30.
100. Kasten-Pisula U, Saker J, Eicheler W, Krause M, Yaromina A, Meyer-Staekling S, et al. Cellular and tumor radiosensitivity is correlated to epidermal growth factor receptor protein expression level in tumors without EGFR amplification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80:1181–8.
101. Maubec E, Petrow P, Duvillard P, Laouenan C, Duval X, Lacroix L, et al. Cetuximab as first-line monotherapy in patients with skin unresectable squamous cell carcinoma: Final results of a phase II multicenter study (abstract). *J Clin Oncol*. 2010;28:8510.
102. Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1254–61.
103. Wheeler DL, Dunn EF, Harari PM. Understanding resistance to EGFR inhibitors impact on future treatment strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:493–507.
104. Misale S, Yaeger R, Hobor S, Scala E, Janakiraman M, Liska D, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature*. 2012;486:532–6.
105. Saki M, Toulany M, Rodemann HP. Acquired resistance to cetuximab is associated with the overexpression of Ras family members and the loss of radiosensitization in head and neck cancer cells. *Radiother Oncol*. 2013;108:473–8.
106. Li C, Iida M, Dunn EF, Ghia AJ, Wheeler DL. Nuclear EGFR contributes to acquired resistance to cetuximab. *Oncogene*. 2009;28:3801–13.
107. Kim SM, Kim JS, Kim JH, Yun CO, Kim EM, Kim HK, et al. Acquired resistance to cetuximab is mediated by increased PTEN instability and leads cross-resistance to gefitinib in HCC827 NSCLC cells. *Cancer Lett*. 2010;296:150–9.
108. Hatakeyama H, Cheng H, Wirth P, Counsell A, Marcrom SR, Wood CB, et al. Regulation of heparin-binding EGF-like growth factor by miR-212 and acquired cetuximab-resistance in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2010;5:e12702.
109. Wheeler DL, Huang S, Kruser TJ, Nechrebecki MM, Armstrong EA, Benavente S, et al. Mechanisms of acquired resistance to cetuximab: Role of HER (ErbB) family members. *Oncogene*. 2008;27:3944–56.
110. Noordhuis MG, Eijsink JJ, Ten Hoor KA, Roossink F, Hollema H, Arts HJ, et al. Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and activated EGFR predict poor response to (chemo) radiation and survival in cervical cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7389–97.
111. Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, Satoh T, Cappuzzo F, Souglakos J, et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Sci Transl Med*. 2011;3:99ra86.
112. Stegeman H, Kaanders JH, van der Kogel AJ, Iida M, Wheeler DL, Span PN, et al. Predictive value of hypoxia, proliferation and tyrosine kinase receptors for EGFR-inhibition and radiotherapy sensitivity in head and neck cancer models. *Radiother Oncol*. 2013;106:383–9.
113. Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett*. 2012;327:48–60.
114. Spitz DR, Azzam EI, Li JJ, Gius D. Metabolic oxidation/reduction reactions and cellular responses to ionizing radiation: A unifying concept in stress response biology. *Cancer Metastasis Rev*. 2004;23:311–22.
115. Sidoroff A, Thaler P. Taking treatment decisions in non-melanoma skin cancer—the place for topical photodynamic therapy (PDT). *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2010;7:24–32.
116. Thom GA, Heywood JM, Cassidy B, Freund JM. Three-year retrospective review of superficial radiotherapy for skin conditions in a Perth radiotherapy unit. *Australas J Dermatol*. 2003;44:174–9.
117. Barysch MJ, Eggmann N, Beyeler M, Panizzon RG, Seifert B, Dummer R. Long-term recurrence rate of large and difficult to treat cutaneous squamous cell carcinomas after superficial radiotherapy. *Dermatology*. 2012;224:59–65.
118. Cho M, Gordon L, Rembielak A, Woo TC. Utility of radiotherapy for treatment of basal cell carcinoma: A review. *Br J Dermatol*. 2014;171:968–73.
119. Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: Epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int J Dermatol*. 2015;54:130–40.
120. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: Systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ*. 2013;347:f6153.
121. Bonner JA, Trummell HQ, Willey CD, Plants BA, Raisch KP. Inhibition of STAT-3 results in radiosensitization of human squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol*. 2009;92:339–44.
122. Soura E, Chasapi V, Stratigos AJ. Pharmacologic treatment options for advanced epithelial skin cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:1479–93.