



Localizador: 13039

Estudio 2000-2012 de pacientes con léntigo maligno tratados tópicamente con imiquimod 5%

Study 2000-2012 lentigo maligna treated with topical imiquimod 5%

Obdulia Agustina García Olmedo,* Elvira Molina Figuera,* María Elena Vera Iglesias,* Silvia Honorato Guerra,* Manuela Mollejo Villanueva,* Cristina Schöendorff Ortega*

Palabras clave:

Léntigo maligno,
imiquirem, tratamiento.

Key words:

Lentigo maligna,
imiquirem, treatment.

RESUMEN

Introducción: El tratamiento del léntigo maligno (LM) en muchos casos es complejo. El tratamiento de elección es la cirugía, pero cuando ésta no es posible, tenemos que emplear otros tratamientos alternativos. El imiquimod tópico al 5% se ha empleado en los últimos años con resultados dispares y es actualmente motivo de controversia. Nuestro objetivo es describir la evolución de los pacientes diagnosticados de LM en nuestro hospital tratados con crema de imiquimod al 5%, durante un periodo de seguimiento largo. **Observaciones, material y métodos:** Se recogieron todos los pacientes diagnosticados de LM desde el año 2000 hasta el 2012 y se incluyeron en el estudio los tratados con imiquimod. Se estudiaron las características de los pacientes, motivo del uso de imiquimod, tratamiento previo recibido, pauta empleada, respuesta inicial, tiempo de seguimiento y existencia de recidivas durante el mismo. **Resultados:** Un total de 21 de los 23 pacientes completaron el tratamiento. Un 76% respondió al tratamiento con imiquimod tópico. Todos los pacientes que respondieron presentaron una reacción cutánea inflamatoria importante. La media de seguimiento de los pacientes fue de cinco años. Durante ese tiempo sólo se registró una recidiva y probablemente se trata de un paciente mal clasificado como respondedor. **Conclusiones:** Imiquimod no debe ser un tratamiento para el LM. En pacientes seleccionados, cuando no es posible realizar cirugía podría ensayarse tratamiento con imiquimod, y si observamos una respuesta inflamatoria inicial importante con el tratamiento y ausencia de datos clínicos de LM al finalizar el mismo, es probable obtener remisión a largo plazo.

ABSTRACT

Introduction: The treatment of lentigo maligna (LM) in many cases is complex. The treatment of choice is surgery, but when this is not possible, we have to use alternative treatments. Topical imiquimod 5% has been used in recent years with mixed results and is currently controversial. Our objective is to describe the evolution of patients diagnosed with LM in our hospital and treated with imiquimod cream 5%, for a long period of follow-up. **Observations, material and methods:** All patients diagnosed with LM from 2000 through 2012 were collected and those treated with imiquimod were included in the study. The characteristics of the patients, reason for use of imiquimod, prior treatment received, used procedure, initial response, time of monitoring and presence of recurrence were studied during the follow up. **Results:** A total of 21 of the 23 patients completed the treatment. 76% responded to treatment with topical imiquimod. All patients who responded had a significant inflammatory skin reaction. The mean follow-up of patients was five years. During this time only one recurrence was recorded and probably is a patient misclassified as responder. **Conclusions:** Imiquimod should not be a treatment for LM. In selected patients, where surgery is not possible, imiquimod treatment could be tested, and if we see a significant initial inflammatory response to treatment and the absence of clinical data of LM at the end of it, is likely to get long-term remission.

* Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España.

Conflictos de intereses:
Ninguno.

Recibido:
04/Julio/2013.
Aceptado:
06/Marzo/2014.



INTRODUCCIÓN

El léntigo maligno (LM) es un subtipo de melanoma *in situ* que se desarrolla principalmente en áreas cutáneas fotoexpuestas, fundamentalmente en pacientes de edad avanzada.¹ Representa el 79-83% de todos los melanomas *in situ*. Tiene una evolución muy prolongada, de hasta varias décadas, antes de evolucionar a su forma invasiva, el melanoma sobre léntigo maligno (LMM).^{1,2}

En nuestro medio, el grupo de melanomas que incluye el léntigo maligno y su variante invasiva, el LMM, probablemente debido a la economía agrícola de antaño, constituye un 15% de todos los casos de melanoma.³ Estos datos han atraído la atención sobre el tratamiento del LM. La extirpación con márgenes de 5 mm ha sido el tratamiento de elección durante muchos años. Sin embargo, este margen puede ser insuficiente en un número significativo de casos, lo que

conlleva la realización de intervenciones quirúrgicas adicionales.⁴

La cirugía de Mohs modificada (con evaluación diferida de los márgenes en muestras procesadas en parafina) es la técnica quirúrgica de elección, con un grado de evidencia científica A. La localización habitual del LM en cara y cuello ha de tener presente consideraciones estéticas y funcionales, que en muchos casos dificultan la cirugía. El LM se presenta habitualmente en pacientes de edad avanzada, en ocasiones con comorbilidad importante, que pueden incluso contraindicar la cirugía. Como alternativas terapéuticas se han propuesto diversas opciones no quirúrgicas, como son la radioterapia, la crioterapia y el imiquimod, todas ellas con un grado de evidencia C.³⁻⁶

En la literatura publicada, la radioterapia consigue tasas de curación de 86 a 95%; sin embargo, el número total de pacientes de estos estudios es pequeño, de 36 a 96, y el tiempo de seguimiento es corto, de 2 a 5 años. El protocolo publicado en la Guía Clínica de la Sociedad Alemana contra el Cáncer se basa en la administración de un total de 100-120 Gy, 10 Gy dos veces por semana durante 5-6 semanas.^{4,5}

El imiquimod es una imidazoquinolina sintética. Se usa como modificador tópico de la respuesta inmune, estimulando la inmunidad innata y adquirida mediante la estimulación de los receptores Toll-like 7 y 8. Se ha demostrado que también induce la apoptosis y tiene actividad antiangiogénica. Actualmente, está aprobado para el tratamiento de las queratosis actínicas, el carcinoma basocelular superficial y las verrugas genitales externas.^{6,7} Estudios pilotos recientes han demostrado el aumento de células T tras la aplicación de imiquimod tanto en la piel como en los ganglios linfáticos de drenaje y se está estudiando la posibilidad de un efecto sinérgico de la aplicación de imiquimod conjuntamente con el tratamiento quirúrgico frente al melanoma invasivo.^{8,9}

Desde el primer caso de LM tratado con imiquimod en el año 2000¹⁰ hasta la fecha, se han descrito en la literatura un total de 234 pacientes con LM tratados con imiquimod en estudios no controlados.^{2,11,12} Llama la atención la variabilidad de los trabajos: series de casos, casos aislados o estudios abiertos, diferentes lesiones en cuanto al tamaño, primario versus recidiva, tratamientos previos, pautas (de dos aplicaciones semanales a una aplicación diaria), tiempo de tratamiento (de 8 días a 9 meses), margen aplicado, verificación de la respuesta (no siempre se biopsia) y seguimientos más cortos que el estándar oncológico de cinco años. Muchos estudios tienen un seguimiento inferior al año. En general, no se recomienda su uso en tumores invasivos ni en pacientes jóvenes por el riesgo de progresión

a enfermedad invasiva; tampoco si no se puede realizar una monitorización estrecha del tratamiento.^{4,6,13}

El objetivo de nuestro trabajo es estudiar la evolución que han tenido los pacientes diagnosticados de LM en nuestro hospital que se trataron con crema de imiquimod al 5% y aportar nuestra casuística a la literatura, sobre todo desde la perspectiva de un periodo de seguimiento largo.

OBSERVACIONES, MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogieron de forma retrospectiva todos los pacientes con diagnóstico anatopatológico de LM desde enero de 2000 a diciembre de 2012.

Se seleccionaron los pacientes que recibieron tratamiento fuera de ficha técnica con imiquimod tópico al 5% y se incluyeron en el estudio.

Se describen los siguientes datos: edad al diagnóstico, sexo, localización y tamaño de la lesión, si se trata de un nuevo diagnóstico de LM o de una recidiva y tratamiento previo recibido, el motivo del uso de imiquimod frente a tratamiento quirúrgico, pauta de tratamiento empleada y duración del mismo, si se completó el tratamiento y si había reacción inflamatoria cutánea al iniciarla. Se recogen los datos obtenidos de respuesta al finalizar el tratamiento, considerando si se evaluó la respuesta de forma clínica (datos clínicos y dermatoscópicos) y/o histológica. Se consideró respuesta clínica completa a la ausencia de pigmento y otros datos clínicos y dermatoscópicos de LM al finalizar el tratamiento. Se describe el tiempo de seguimiento y la existencia o no de recidiva y desarrollo de enfermedad invasiva.

RESULTADOS

Se diagnosticaron de LM 172 pacientes. De éstos, 23 se trataron con crema de imiquimod al 5% (13.4%) y se incluyeron en el estudio. En el 2001 se trató el primer paciente y en 2011 el último. Un paciente no fue evaluable por pérdida de seguimiento tras ser traslado a otro Centro y cambio de tratamiento. En el resto de los pacientes se realizó tratamiento quirúrgico y en algunos se aplicó 5-fluorouracilo.

La edad media al diagnóstico fue 68.5 años (rango de 54 a 85 años). Un 56.5% fueron mujeres. La localización más frecuente de la lesión fue la mejilla (56.5%), seguida del área nasal (26%); otras localizaciones fueron sien, cuero cabelludo, mentón y dorso de pie (*Tabla 1*). El área media de la lesión fue 2.64 cm² y la mediana 1.77 cm² (rango de 0.02 a 19.6 cm²).

El episodio de LM motivo del estudio, correspondía con un nuevo diagnóstico de LM en el 82.6% de los casos y

Tabla 1. Localización de la lesión.

Localización	Número total de pacientes
Mejilla	13
Nasal	6
Cuero cabelludo	1
Sien	1
Espalda	1
Pie	1

el 17.4% con una recidiva. De los nuevos diagnósticos, el 13% habían sido intervenidos previamente con resultado de márgenes quirúrgicos afectos y se administró imiquimod para completar el tratamiento.

El motivo por el que se usó imiquimod en cinco pacientes fue porque el tamaño dificultaba de forma importante la cirugía; en otros cinco la localización de la lesión era lo que hacía difícil la cirugía; en cuatro pacientes la causa eran ambos motivos; en un paciente porque la lesión estaba mal delimitada; en otro por tamaño y lesión mal delimitada, en uno más por localización y mala delimitación; en otros dos casos por tratamiento de bordes quirúrgicos afectados tras la extirpación de un LM; en un paciente porque su comorbilidad de base dificultaba la intervención; un caso más por rechazo de la cirugía por parte del paciente, y por causas desconocidas en dos casos.

La pauta de tratamiento usada con imiquimod al 5% fue variable: en el 82.6% se empleó una aplicación diaria, en 8.7% pacientes cinco días por semana y en 8.7% a días alternos. El tiempo estándar de tratamiento fue de ocho semanas. En caso de haber una importante reacción inflamatoria inicial pero con una respuesta clínica incompleta, se alargaba el tratamiento hasta obtener respuesta completa. El tiempo medio de tratamiento fue de 10 semanas (rango de 4 a 20 semanas). La moda de tratamiento fue de ocho semanas (52.1% de los pacientes).

El tratamiento fue tolerado por los pacientes. La respuesta se evaluó de forma clínica en 13 pacientes y de forma clínica más confirmación histológica mediante biopsia en sacabocados en ocho casos.

La respuesta inicial a imiquimod fue: en tres pacientes (14.28%) curación comprobada con biopsia en sacabocados y con datos clínicos, en 13 pacientes (61.9%) curación comprobada con datos clínicos, en cinco pacientes (23.8%) no hubo respuesta, persistiendo lesiones de LM en la biopsia (*Tabla 2*). Un paciente no fue valorable por no completar el tratamiento y en un paciente se desconocía el resultado. Esto supone un porcentaje de pacientes considerados inicialmente curados del 76.8%.

Los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una reacción cutánea inflamatoria inicial importante y en los que no respondieron no se observó esta reacción.

De los 16 pacientes de 21 que se consideraron curados (comprobado histológicamente y/o clínicamente), 15 no recidivaron durante el seguimiento. El paciente que sí recidió presentaba al finalizar el tratamiento con imiquimod una mácula marrón que en su momento no se consideró LM pero que probablemente sí lo fuera y se detectó la recidiva a los dos meses de finalizar el tratamiento.

El tiempo medio de seguimiento fue 58.7 meses, la mediana de seguimiento fue 75 meses (mínimo 16 meses, máximo 112 meses). El tiempo medio de seguimiento de los que se consideraron curados fue 60.8 meses. El tiempo de seguimiento de los pacientes que responden al tratamiento con imiquimod se representa en la *tabla 3*.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento.

Respuesta al tratamiento	Número de pacientes/total pacientes
Curación comprobada con biopsia y datos clínicos	3/21
Curación comprobada con datos clínicos	13/21
Persistencia de pigmento sin enfermedad en la biopsia	0/21
Persistencia de enfermedad en la biopsia	5/21

Tabla 3. Tiempo de seguimiento.

Paciente	Tiempo total de seguimiento*	Recidiva
1	93	Sí
2	107	No
3	101	No
4	69	No
5	91	No
6	27	No
7	74	No
8	81	No
9	73	No
10	21	No
11	35	No
12	37	No
13	17	No
14	27	No
15	22	No
16	13	No

* Meses.

Durante el periodo de seguimiento, un paciente falleció por causa no relacionada con el LM (cáncer de colon). No se detectó ningún caso de desarrollo de enfermedad invasiva.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos obtenido datos superponibles a otros estudios similares, con un porcentaje de efectividad del tratamiento con imiquimod tópico para el LM en torno al 75%.

Nuestro estudio es único en cuanto al tiempo de seguimiento, muy superior al de estudios previos, con una media de cinco años.

Una limitación de nuestro estudio es que el diagnóstico de LM se realizó por biopsia sacabocados de la zona más sospechosa de malignidad de la lesión, de forma que no estudiamos toda la pieza, pudiendo no detectar un componente invasor «oculto». Está descrito en la literatura que, en algunos trabajos, varios pacientes diagnosticados de LM y tratados con imiquimod tópico desarrollaron un melanoma invasor, con satélisis en un caso,¹³ aunque en nuestro estudio no se detectó ningún paciente que haya evolucionado a lénigo maligno melanoma durante el seguimiento.

La pauta de tratamiento más empleada fue la aplicación de imiquimod al 5% una vez al día todos los días de la semana, hasta la desaparición clínica del LM, lo cual ocurrió de forma más frecuente en torno a las ocho semanas de tratamiento. Dado el diseño de nuestro estudio (descriptivo-retrospectivo), no se permite establecer recomendaciones.

Hemos observado que la respuesta al tratamiento se obtiene durante los primeros meses.

En aquellos casos en los que no existía respuesta inflamatoria inicial y había persistencia de pigmento melánico o datos clínicos o dermatoscópicos de LM, el LM no respondía. Sin embargo, si existía inflamación y no se observaban datos de LM al finalizar el tratamiento, la

neoplasia respondía favorablemente (15/16), manteniéndose en remisión durante el periodo de seguimiento. Una limitación importante de nuestro estudio es que en ningún caso se ha realizado biopsia de confirmación, y aunque el periodo de seguimiento de nuestros pacientes es largo (media 5 años) esto nos permite pensar que el paciente está en remisión.

CONCLUSIONES

Imiquimod tópico al 5% no es y no debe ser considerado un tratamiento de primera línea para el tratamiento del LM. Dado que se trata de una patología maligna, con una gravedad potencial importante, un porcentaje de curación en torno al 75% no es suficiente. Aunque es una opción de tratamiento que podemos considerar en casos seleccionados cuando no se pueden aplicar los tratamientos más eficaces.

En nuestro estudio se observa que si al aplicar imiquimod el paciente presenta una reacción inflamatoria en la zona, y tras finalizar el tratamiento no hay datos clínicos ni dermatoscópicos de LM, el LM probablemente va a responder favorablemente, y va a mantenerse en remisión durante un largo periodo de tiempo.

Por el contrario, si no se observa inflamación al iniciar el tratamiento con imiquimod o persisten datos clínicos de LM, es muy probable que no haya respuesta y es preciso aplicar otros tratamientos.

Este tratamiento siempre debe ir acompañado, posteriormente, de un seguimiento exhaustivo.

Correspondencia:

Obdulia Agustina García Olmedo

Carlos Zabaleta Núm. 5, portal 2, bajo B
Urbanización Señorío de Illescas, Illescas, Toledo,
España, CP. 45200.
Tel: (34) 653 24 64 91
E-mail: duliolmedo@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Heenan P, Spatz A, Cerio R, Bastian BC. Lentigo maligna. In: Leboit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A et al. Pathology and genetics of skin tumours. Lyon, IARCPress; 2006, pp. 70-72
2. Erickson C, Miller SJ. Treatment options in melanoma *in situ*: topical and radiation therapy, excision and Mohs surgery. *Int J Dermatol.* 2010; 49: 482-491.
3. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Guillén C, Fortea JM. Clinicopathological analysis of 1,571 cutaneous malignant melanomas in Valencia, Spain: factors related to tumour thickness. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86: 50-56.
4. Nagore E, Botella-Estrada R. Imiquimod para el tratamiento del lénigo maligno. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102 (8): 559-562.
5. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol.* 2002; 146: 1042-1046.
6. Samaniego E, Redondo P. Lentigo maligna. *Actas Dermosifiliogr.* 2012. Artículo en prensa. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.05.006>
7. Kang HY, Park TJ, Jin SH. Imiquimod, a Toll-like receptor 7 agonist, inhibits melanogenesis and proliferation of human melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 243-246.
8. Michalopoulos P, Yawalkar N, Brönnimann M, Kappeler A, Braathen LR. Characterization of the cellular infiltrate during successful topical treatment of lentigo maligna with imiquimod. *Br J Dermatol.* 2004; 151: 903-906.
9. Narayan R, Nguyen H, Bentow JJ et al. Immunomodulation by imiquimod in patients with high-risk primary melanoma. *J Invest Dermatol.* 2012; 132: 163-169.
10. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lénigo maligna. *Br J Dermatol.* 2000; 143: 843-845.
11. Martín T, Ojeda A, Martínez S, Vera A. Lentigo maligno tratado con crema de imiquimod 5%. *Actas Dermosifiliogr.* 2005; 96 (10): 700-702.
12. Cotter MA, McKenna JK, Bowen GM. Treatment of lénigo maligna with imiquimod before staged excision. *Dermatol Surg.* 2008; 34: 147-151.
13. Woodmansee CS, McCall MW. Recurrence of lénigo maligna and development of invasive melanoma after treatment of lénigo maligna with imiquimod. *Dermatol Surg.* 2009; 35: 1286-1289.