

# Lentigo maligno tratado con crema de imiquimod al 5%

Trinidad Martín, Antonio Ojeda, Silvestre Martínez y Ángel Vera

Servicio de Dermatología. Hospital Civil. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga. España.

**Resumen.**—El lentigo maligno (LM) se considera el estadio *in situ* del lentigo maligno melanoma. Se presenta clínicamente como una mácula pigmentada de forma y tonalidad irregulares.

Del 30 al 35 % de los lentigos malignos no tratados pueden progresar a un lentigo maligno melanoma.

El tratamiento de elección de esta patología es la escisión quirúrgica con márgenes de 0,5 cm de piel clínicamente normal alrededor de la lesión o la microcirugía de Mohs.

El imiquimod es un inmunomodulador tópico que estimula tanto la inmunidad adquirida como la innata.

Presentamos el caso de una paciente con LM tratado con el imiquimod en crema al 5% con excelente respuesta terapéutica.

**Palabras clave:** lentigo maligno, lentigo maligno melanoma, imiquimod.

## LENTIGO MALIGNA TREATED WITH 5% IMIQUIMOD CREAM

**Abstract.**—Lentigo maligna (LM) is considered to be an in-situ stage of lentigo maligna melanoma. Clinically, it presents as a pigmented macule, irregular in shape and tone.

30% to 35% of untreated lentigo malignas can progress into lentigo maligna melanoma.

The treatment of choice for this pathology is surgical excision with margins of 0.5 cm. of clinically normal skin around the lesion, or Mohs microsurgery.

Imiquimod is a topical immunomodulator that stimulates both acquired and innate immunity. We present the case of a patient with LM, treated with 5% imiquimod cream, with an excellent therapeutic response.

**Key words:** lentigo maligna, lentigo maligna melanoma, imiquimod.

## INTRODUCCIÓN

El lentigo maligno (LM) se considera el estadio *in situ* del lentigo maligno melanoma (LMM)<sup>1</sup>. Sin tratamiento, del 30 al 35 % de los LM pueden progresar a un LMM<sup>2</sup>, con el consiguiente riesgo de metástasis regionales y a distancia y el aumento de mortalidad que esto conlleva<sup>3</sup>. Se considera de elección para el tratamiento del LM la escisión quirúrgica con márgenes de 0,5 cm de piel clínicamente normal alrededor de la lesión<sup>4,5</sup> o la microcirugía de Mohs.

El imiquimod es un inmunomodulador tópico de la respuesta inmunológica que estimula tanto la inmunidad adquirida como la innata. Es eficaz en el tratamiento de verrugas genitales y perianales, así como en el tratamiento de carcinomas basocelulares superficiales<sup>6</sup>. Presentamos el caso de una paciente con LM tratado con éxito con imiquimod.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 68 años presentaba una mácula pigmentada de coloración marrón oscura con diferentes tonalidades y bordes irregulares debajo del párpado

inferior izquierdo, que medía aproximadamente 4 cm de diámetro en su eje mayor (fig. 1). Con la sospecha de lentigo maligno se realizó biopsia en sacabocados de 3 mm de la zona más pigmentada de la lesión y se confirmó el diagnóstico al observarse melanocitos atípicos en la unión dermoepidérmica con extensión perianaxial. Teniendo en cuenta la edad de la paciente, la localización y el diámetro de la lesión, se decidió instaurar tratamiento con crema de imiquimod al 5 % días alternos tres veces para semana (lunes, miércoles y viernes) una vez al día durante 7 semanas.

A las 4 semanas del inicio del tratamiento se observó una respuesta inflamatoria localizada en la zona de aplicación de la crema, en forma de eritema y formación de costras. Se realizó una segunda biopsia en la que se observó una reacción inflamatoria linfocitaria en dermis papilar y media. Se suspendió el tratamiento durante 2 semanas para reiniciarse posteriormente hasta completar un total de 7 semanas.

Al finalizar el tratamiento la paciente presentaba una mácula pigmentada residual en la que se realizaron dos nuevas biopsias que sólo mostraban discreta reacción inflamatoria con abundantes melanófagos en dermis papilar y ausencia de células neoplásicas. La paciente fue vista nuevamente a las 8 y 12 semanas tras finalizar el tratamiento; se objetivó una progresiva atenuación de la pigmentación hasta hacerse la lesión prácticamente imperceptible (fig. 2). A partir de ese momento, se han realizado seguimientos mensuales de la paciente durante 15 meses sin observarse clínicamente ningún signo de recidiva.

Correspondencia:

Trinidad Martín. Isabel Barreto, 17. 18008 Granada. España.

Trinim@hotmail.com

Recibido el 4 de julio de 2005.

Aceptado el 9 de octubre de 2005.



Fig. 1.—Lesión antes del tratamiento con imiquimod.



Fig. 2.—Lesión a las 2 semanas de finalización del tratamiento.

## DISCUSIÓN

Recientemente se han publicado casos de LM tratados con éxito con imiquimod especialmente en pacientes en los que la cirugía no era viable<sup>7-14</sup>. Algunos autores consideran incluso que imiquimod puede proporcionar una inmunidad antitumoral a largo plazo similar a una vacuna, basándose en estudios experimentales según los cuales algunos ratones tratados con imiquimod que eliminaron ciertos tumores mantuvieron la capacidad para rechazarlos tras la reestimulación con las mismas células tumorales 8 meses después del periodo de tratamiento<sup>15</sup>.

En controversia con lo dicho anteriormente, se ha publicado un caso de progresión de LM a LMM en un paciente mientras recibía tratamiento con imiquimod, lo cual según recientes estudios experimentales puede deberse a que la inflamación, paradójicamente, promueve la progresión tumoral<sup>16</sup>. Utilizando ratones como modelo experimental de tumores cutáneos se ha demostrado que las células inflamatorias pueden promover la tumorigénesis, debido en parte a que secretan metaloproteinasas, en particular la metaloproteinasa tipo 9, que degrada la matriz tisular y puede facilitar así el crecimiento y la invasión tisular<sup>17</sup>.

Aparte, una desventaja importante del tratamiento con imiquimod respecto a la cirugía es la pérdida de una confirmación histológica específica que asegure la completa resolución del tumor, ya que las biopsias post-tratamiento pueden asociarse con errores aleatorios y quedar focos residuales de LM o LMM. Por tanto, los pacientes con este tipo de tratamiento requieren seguimientos a largo plazo con cortos intervalos de tiempo entre cada visita para completar el diagnóstico.

En algunos pacientes tratados con imiquimod y tras finalizar el tratamiento, la lesión se había resuelto clínicamente y aún no había cambios histológicos<sup>13</sup>, pero es posible que la mejoría histológica se produzca después de la mejoría clínica tras completar la terapéutica.

Imiquimod parece ser un nuevo método no invasivo para el tratamiento del LM en el caso de tumores de gran tamaño, en personas de edad avanzada o con patología de base o en gente joven que rechaza la extirpación quirúrgica de la lesión.

Se requieren biopsias preoperatorias y postoperatorias para confirmar la resolución de la lesión, y no se recomienda su uso en tumores invasivos ni en pacientes en los que no se pueda realizar una monitorización estrecha del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ackerman AB. The concept of malignant melanoma in situ, in pigment cell. Vol. 8. edited by De Elder. Basel: Karger; 1987. p. 205.
2. Wayte DM, Helwig EB. Melanotic Freckle of Hutchinson. *Cancer*. 1968;21:893-901.
3. Clark WH, Mihm MC. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Am J Pathol*. 1969;55:39-67.
4. NIH. Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA*. 1992;268:1314-9.
5. Roberts DLL, Anstey AV, Barlow RJ, et al. UK guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002;146:7-17.
6. Geisse JK, et al. Imiquimod 5 % cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: Results from two phase III randomized, vehicle controlled studies. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:722-33.
7. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol*. 2003; 149 Suppl 66:66-9.
8. Kadowaki N, Antonenko S, Ho S, et al. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J Exp Med*. 2001;194: 863-9.
9. Meyer T, Nindl I, Schmoock T, Ultrich C, Sterry W, Stockfleth E. Induction of apoptosis by Toll-like receptor-7 agonist in tissue cultures. *Br J Dermatol*. 2003;149:9-13.

10. Powell BAM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Topical imiquimod immunotherapy in the management of lentigo maligna. *Clin Dermatol.* 2004;29:15-21.
11. Kupfer G, Guillet L. Misery. Topical imiquimod treatment of lentigo maligna: Clinical and histologic evaluation. 2004;51.
12. Ahmed I, Berth-Jones. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2000;143:843-5.
13. Fleming CJ, Bryden AM, Evans A. A pilot study of treatment of lentigo maligna with 5 % imiquimod cream. *Br J Dermatol.* 2004;151:485-8.
14. Borucki BU, Metze D. Topical treatment of lentigo maligna with imiquimod 5 % cream. *Dermatology.* 2003;207: 326-8.
15. Bong AB, Bonnekoh B, Franke L. Imiquimod, a topical immune response modifier, in the treatment of cutaneous metastasis of malignant melanoma. *Dermatology.* 2002; 205:135-8.
16. Fisher GH, Charleston MD, Lang PG. Treatment of melanoma in situ on sun-damaged skin with topical 5 % imiquimod cream complicated by the development of invasive disease. *Arch Dermatol.* 2003;139:945-7.
17. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420:860-7.