

### Carcinoma espinocelular *in situ* tratado con imiquimod al 5%

Silvestre Martínez<sup>a</sup>, Javier del Boz<sup>a</sup>, Ángel Vera<sup>a</sup>, Andrés Sanz<sup>b</sup> y Vicente Crespo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología y Venereología. Complejo Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

**Resumen.**—Presentamos el caso de una mujer de 70 años sin antecedentes personales de interés que consultaba por presentar una placa de 9 cm de diámetro mayor en la región infraumbilical derecha con diagnóstico clínico e histológico de enfermedad de Bowen. Fue tratada con imiquimod al 5% en crema, una vez al día, cuatro veces por semana, durante 8 semanas, con una excelente respuesta. Después de un año tras el tratamiento no han aparecido nuevas lesiones en la zona tratada.

**Palabras claves:** carcinoma espinocelular *in situ*, enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queyrat, imiquimod.

#### SPINDLE-CELL CARCINOMA *IN SITU* TREATED WITH 5% IMIQUIMOD

**Abstract.**—We present the case of a 70-year-old woman with no personal history of interest who presented to her physician with a plaque in the right infraumbilical region whose largest diameter measured nine centimeters. The clinical and histological diagnosis was Bowen's disease. She was treated with 5% imiquimod cream, once a day, four times a week, for eight weeks, with an excellent response. One year after treatment, no new lesions have appeared in the treated area.

**Key words:** spindle-cell carcinoma *in situ*, Bowen's disease, erythroplasia of Queyrat, imiquimod.

#### INTRODUCCIÓN

John T Bowen<sup>1</sup> en 1912 describió por primera vez lo que llamó *proliferación epitelial atípica crónica*. La enfermedad de Bowen se considera actualmente un carcinoma espinocelular *in situ*, que se presenta clínicamente como una placa eritematosa de superficie queratósica y en ocasiones ulcerada, de lento crecimiento pero con capacidad invasiva. Cuando las placas son pequeñas las posibilidades terapéuticas son muy amplias, desde la extirpación quirúrgica, electrocoagulación, crioterapia o 5-fluorouracilo (5-FU). Pero las lesiones de gran tamaño son problemáticas.

El imiquimod es un inmunomodulador de la familia de las imidazoquinolinas, con una reconocida acción antitumoral y antiviral. Las indicaciones actuales del imiquimod no se limitan a su acción como antiviral en los condilomas acuminados, sino que su efecto antitumoral ya ha sido demostrado en lesiones precancerosas, como queratosis actínicas y queilitis actínicas y cáncer cutáneo<sup>2</sup>, como enfermedad de Bowen, carcinoma basocelular y lentigo maligno<sup>3</sup>.

#### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 70 años presentaba desde hacía 14 una placa eritematoescamosa de 9 cm de diámetro

*Correspondencia:*  
Silvestre Martínez. Avda. Los Botijos, 6 C1-1.  
29639 Benalmádena Pueblo. Málaga. España.  
silvestremg@eresmas.net

Recibido el 14 de diciembre de 2005.

Aceptado el 24 de marzo de 2006.

mayor en la región infraumbilical derecha (fig. 1). No tenía antecedentes personales de interés ni tomaba medicación habitualmente. Se realizó una biopsia cutánea de la lesión que mostró histológicamente una hiperqueratosis con paraqueratosis junto a una desorganización de toda la epidermis con abundantes queratinocitos atípicos. La capa basal permanecía respetada.

Con el diagnóstico de enfermedad de Bowen, y tras consentimiento informado de la paciente, se decidió instaurar el tratamiento con imiquimod en crema al 5%, una vez al día, cuatro veces en semana, durante 8 semanas. Antes de empezar el tratamiento se pautó gentamicina en crema dos veces al día durante una semana, con el objetivo de intentar descostrar en la

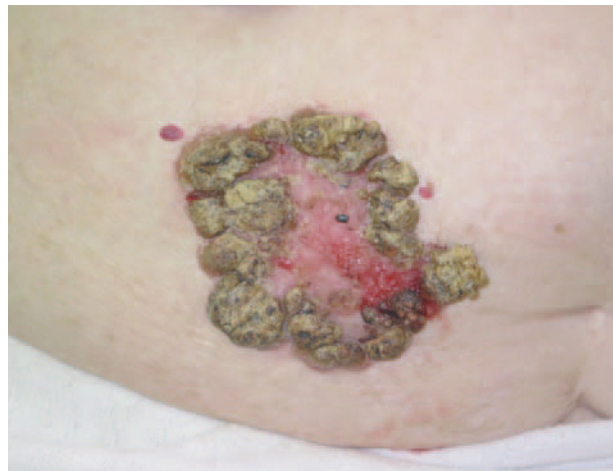


Fig. 1.—Carcinoma espinocelular *in situ*.



Fig. 2.—Mapeo de la lesión para estudio histológico, tras tratamiento.

medida de lo posible la lesión. Las primeras 2 semanas del tratamiento con imiquimod se pautó tres veces a la semana, para valorar la tolerancia a la crema por la paciente. A la cuarta semana del tratamiento refirió sensación de escozor en la lesión tras la aplicación de la crema que le desapareció a los 2 días. El tratamiento completo duró 8 semanas tras los cuales se mapeó la lesión (fig. 2) mediante la realización de tres biopsias que confirmaron la ausencia de neoplasia intraepitelial. No se han observado signos de recidiva clínica tras 12 meses de seguimiento.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Bowen es una expresión clínica del carcinoma espinocelular intraepidérmico. Se presenta como una placa eritematosa de superficie rugosa, bien delimitada, en ocasiones ulceradas y de muy lento crecimiento. Habitualmente tiene predilección por áreas de piel fotoexpuestas aunque puede aparecer en cualquier parte de la superficie corporal no mucosa. Entre el 3 y el 8 % de los casos evoluciona a carcinoma espinocelular infiltrante. Histológicamente se aprecia una alteración de la maduración de los queratinocitos exclusivamente en la epidermis, respetándose la capa basal. También se presenta hiperqueratosis, paraqueratosis y acantosis con engrosamiento y elongación de las crestas interpapilares. Se reserva el nombre de eritroplasia de Queyrat para el carcinoma espinocelular *in situ* de la mucosa genitoanal. Esta localización hace que presente un mayor riesgo de transformación a carcinoma espinocelular infiltrante que la enfermedad de Bowen.

Las opciones de tratamiento, tanto de la enfermedad de Bowen como de la eritroplasia de Queyrat, dependen, sobre todo, del tamaño y la localización de la lesión. El tratamiento de elección es la cirugía siempre que se pueda; otras opciones son la radioterapia,

la crioterapia, la terapia fotodinámica con ácido aminolevulínico o los láseres ablativos, como el láser de CO<sub>2</sub>. Imiquimod es un modulador de la respuesta inmunitaria que actúa activando los monocitos, macrófagos y células de Langerhans, produciendo la liberación de citocinas, principalmente interferón-alfa. También estimula un incremento de otras citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12.

Este inmunomodulador ha ido ampliando sus indicaciones, comenzando con los condilomas acuminados (una aplicación tres veces por semana durante 4 semanas), hasta haberse ampliado recientemente su indicación para el tratamiento del carcinoma basocelular con una pauta de 1-2 veces al día entre 4 y 7 días a la semana durante 4 a 8 semanas<sup>3,4</sup>. Actualmente también se está utilizando ocasionalmente para queratosis actínicas, carcinomas espinocelulares *in situ* y para lentigos malignos<sup>5</sup>.

Entre los problemas de la utilización del imiquimod en crema al 5 % destacan los efectos secundarios, que suelen ser locales en el lugar de la aplicación, principalmente picor y escozor a las 2 semanas de comenzar el tratamiento, que desaparecen a las 2-3 semanas de suspenderlo. No suelen presentarse efectos secundarios sistémicos, aunque se han descrito cuadros pseudogripales, mialgias, cefaleas e infecciones del tracto respiratorio superior. Otro problema que plantea el imiquimod para el tratamiento del cáncer y precáncer cutáneo es la falta de consenso a la hora de determinar una pauta de aplicación que asegure la resolución del cuadro.

Hemos realizado una revisión de 46 casos de carcinomas espinocelulares *in situ* tratados con imiquimod en crema al 5 %, diferenciando 31 de los casos que se presentan en piel (enfermedad de Bowen) (tabla 1), de 15 casos que se presentan en mucosa (eritroplasia de Queyrat) (tabla 2). No hemos encontrado relación entre las pautas aplicadas y el tamaño de la lesión, pero sí hemos comprobado que para los carcinomas espinocelulares *in situ* de mucosas se han utilizado unas pautas más reducidas de menos aplicaciones semanales y durante menos semanas. La duración del tratamiento variaba entre 3 y 17 semanas para el tratamiento de la enfermedad de Bowen, reduciéndose a 3 semanas para la eritroplasia de Queyrat.

El caso que presentamos es la enfermedad de Bowen de mayor tamaño de la bibliografía revisada, y a la vez el que menor número de aplicaciones ha necesitado para su resolución. Todavía son pocos los ensayos clínicos realizados y los artículos publicados sobre las indicaciones del imiquimod en patología tumoral, aunque por ahora podemos concluir que los resultados son esperanzadores para considerar este inmunomodulador como otra opción de tratamiento para tumores cutáneos como el carcinoma basocelular superficial, la enfermedad de Bowen, o el lentigo maligno.

**TABLA 1.** ENFERMEDAD DE BOWEN EN TRATADOS CON IMIQUIMOD EN CREMA AL 5%

Autor	N.º de casos	Diámetro máximo (cm)	Pauta		
			Veces al día	A la semana	Semanas
Mackenzie et al, 2001 <sup>6</sup>	16	5,4	1	A diario	10/16
	16	5,4	1	A diario	4/4
	16	5,4	1	A diario	1/6
	16	5,4	1	A diario	1/8
Hengge y Stark, 2001 <sup>7</sup>	2	5	1	3	1/17
	2	5	1	3	1/9
De Argila et al, 2003 <sup>8</sup>	5	5	2	3 días	8
Muzio et al, 2003 <sup>9</sup>	3	4	1**	Cada 3 días**	9***
Nouri et al, 2003 <sup>10*</sup>	2	1	1	A diario	6
Kossard, 2003 <sup>11</sup>	1	6	1	Días alternos	6
Chen y Schumack, 2003 <sup>12</sup>	2	8	1	3	3

\*Suprimimos un caso ya que correspondía a un carcinoma espinocelular invasivo.

\*\* Aplicación de la crema oclusiva y cada 3 días se volvía aplicar bajo la oclusión.

\*\*\* Efecto sistémico.

**TABLA 2.** ERITROPLASIA DE QUEYRAT EN TRATADOS CON IMIQUIMOD EN CREMA AL 5%

Autor	N.º de casos	Diámetro máximo (cm)	Localización	Pauta		
				Veces al día	A la semana	Semanas
Thai y Sinclair, 2002 <sup>13</sup>	1	2	Pene	1	3	3
Cook-Bolden y Weinberg, 2002 <sup>14</sup>	1	2,5	Pene	1	A diario	3
Orengo et al, 2002 <sup>15</sup>	1	2,5	Pene	2	3	12
Gutzmer et al, 2002 <sup>16</sup>	1	3	Anal	1	3 y 2	20
Micali et al, 2003 <sup>17</sup>	2	2,5	Pene	1/4 semanas	3	1/8
	2	2,5	Pene	2/4 semanas	3	1/8
	2	2,5	Pene	1/6 semanas	3	1/10
	2	2,5	Pene	2/4 semanas	3	1/10
Schroeder y Sengelmann, 2002 <sup>18</sup>	1	5,2	Pene	1	A diario	4. Interrumpida a los 15 días durante 1 mes
Danielsen et al, 2003 <sup>19</sup>	1	1,5	Pene	1	3	5
Arlette y Trotter, 2004 <sup>20</sup>	5	3,5	Pene	1	Días alternos	3/16
	5	3,5	Pene	1	Días alternos	2/12
Alfaro-Rubio et al, 2005 <sup>21</sup>	1	3	Anal	1	5	6
De Diego et al, 2005 <sup>22</sup>	1	3	Pene	1	3	5

Por último proponemos, en base a nuestra experiencia y dado que en la revisión realizada no se plantea una pauta estandarizada, para la enfermedad de Bowen la pauta de imiquimod en crema al 5 % una vez al día, cuatro veces a la semana, durante 8 semanas y para la eritroplasia de Queyrat, una vez al día, tres veces a la semana, durante 4 a 6 semanas.

#### Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bowen JT. Precancerous dermatoses. A study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. *J Cutaneous Dis.* 1912;30:241-55.
2. Pérez Gil A, Sánchez Conejo-Mir J. Imiquimod. Un medicamento del siglo XXI. *Piel.* 2002;17:285-91.
3. Martín González T, Ojeda Martos A, Martínez García S, Vera Casaño A. Lentigo maligno tratado con crema de imiquimod al 5 %. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:700-2.
4. Arlette JP. Treatment of Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat. *Br J Dermatol.* 2003;149:43-7.
5. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2000;143:843-5.
6. Mackenzie-Wood A, Kossard S, De Launey J, Wilkinson B, Owens ML. Imiquimod 5 % cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:462-70.
7. Hengge UR, Stark R. Topical imiquimod to treat intraepidermal carcinoma. *Arch Dermatol.* 2001;137:709-11.
8. De Argila Fernández-Durán D, Rodríguez Nevado I, Chaves Álvarez A, Beare-Winter A. Tratamiento de la enfermedad de Bowen con imiquimod 5 % crema. *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94:80-3.
9. Muzio G, Ciambellotti A, Reborá A. Occlusive Medication with imiquimod in Bowen's Disease. *Acta Derm Venereol.* 2003;84:168-9.
10. Nouri K, O'Connell C, Rivas MP. Imiquimod for the treatment of Bowen's Disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Drugs.* 2003;2:6:669-73.
11. Kossard S. Treatment of large facial Bowen's disease: case report. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:13-5.
12. Chen K, Schumack S. Treatment of Bowen's disease using a cycle regimen of imiquimod 5 % cream. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:10-2.
13. Thai KE, Sinclair RD. Treatment of Bowen's disease of the penis with imiquimod. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:470-1.
14. Cook-Bolden F, Weinberg JM. Topical imiquimod 5 % cream in the treatment of Bowen's disease of the penis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:146-7.
15. Orengo I, Rosen T, Guill CK. Treatment of squamous cell carcinoma *in situ* of the penis with 5 % imiquimod cream: A case report. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:225-8.
16. Gutzmer R, Kaspari M, Vogelbruch, et al. Successful treatment of anogenital Bowen's disease with the immunomodulator imiquimod, and monitoring of therapy by DNA image cytometry. *Br J Dermatol.* 2002;147:160-5.
17. Micali G, Nasca MR, Tedeschi A. Topical treatment of intraepithelial penile carcinoma with imiquimod. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:4-6.
18. Schroeder TL, Sengelmann RD. Squamous cell carcinoma *in situ* of the penis successfully treated with imiquimod 5 % cream. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:545-8.
19. Danielsen AG, Sand C, Weismann K. Treatment of Bowen's disease of the penis with imiquimod 5 % cream. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:7-9.
20. Arlette JP, Trotter MJ. Squamous cell carcinoma *in situ* of the skin: History, presentation, biological and treatment. *Australasian J Dermatol.* 2004;45:1-11.
21. Alfaro-Rubio A, Nagore E, Serra C, et al. Enfermedad de Bowen perianal tratada con imiquimod. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:468-70.
22. De Diego Rodríguez E, Villanueva Peña A, Hernández Castrillo A, Gómez Ortega JM. Treatment of Bowen's disease of the penis with imiquimod 5 % cream. *Actas Urol Esp.* 2005;29: 797-800.