

Tratamiento del lentigo maligno con interferón alfa-2b intralesional

Marcos Hervella^a, Ángel Pizarro^a, Ana Belén Piteiro^a, Marta Bergón^a, Matías Mayor^a, Sonsoles Aso^b y Mariano Casado^a

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

^bDepartamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Resumen.—Las limitaciones de la cirugía oncológica cutánea han llevado a buscar nuevas modalidades terapéuticas que, con una seguridad y eficacia similares a las de la cirugía, la superen en resultado estético y funcional. En el tratamiento de lesiones cutáneas malignas y premalignas es cada vez más frecuente el uso de la laserterapia, la criocirugía y los inmunomoduladores tópicos o intralesionales. En la mayoría de los casos se recurre a estos tratamientos cuando la cirugía va a ser excesivamente mutilante, desfiguradora, o técnicamente difícil, lo cual suele ser relativamente frecuente en localizaciones como la cara o las zonas acrales.

La respuesta favorable observada en el tratamiento con interferón (IFN) intralesional de metástasis cutáneas inoperables de melanoma ha llevado a probar su utilidad en casos seleccionados de melanoma primario, y existen ya varios trabajos que sugieren la eficacia y seguridad de este fármaco en el lentigo maligno.

Se describe un caso de lentigo maligno localizado en el canto externo del ojo izquierdo que fue tratado con interferón alfa-2b (IFN- α_{2b}) intralesional. Se objetivó la desaparición clínica e histológica de la lesión sin efectos adversos destacables y con un resultado estético excelente. El IFN intralesional puede ser una opción terapéutica válida para casos seleccionados de lentigo maligno.

Palabras clave: lentigo maligno, interferón intralesional, melanoma *in situ*.

TREATMENT OF LENTIGO MALIGNA WITH INTRALESIONAL INTERFERON ALPHA-2B

Abstract.—The limitations of cutaneous oncologic surgery have led to the search for new therapeutic modes with better cosmetic and functional results than surgery while offering similar safety and efficacy. Laser therapy, cryosurgery and topical or intralesional immunomodulators are being used with increasing frequency in the treatment of malignant and premalignant skin lesions. In most cases, these treatments are used when surgery will be too mutilating, disfiguring or technically difficult, circumstances that are relatively frequent in locations such as the face or acral areas.

The favorable response observed in the treatment of inoperable cutaneous metastases of melanoma with intralesional interferon has led to the testing of its utility in selected cases of primary melanoma, and there are already several works which suggest the efficacy and safety of this drug in lentigo maligna. We describe a case of lentigo maligna located in the outer canthus of the left eye, which was treated with intralesional interferon alpha-2b (IFN- α_{2b}). The lesion disappeared both clinically and histologically with no noticeable adverse effects, and with an excellent cosmetic result. Intralesional interferon may be a valid therapeutic option in selected cases of lentigo maligna.

Key words: lentigo maligna, intralesional interferon, melanoma *in situ*.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años está acudiendo un número creciente de pacientes con lesiones melanocíticas premalignas y malignas a nuestras consultas, afortunadamente con diagnósticos cada vez más precoces en la mayoría de los casos. Ello se debe a la mejora de nuestra capacidad diagnóstica pero también a la progresiva sensibilización de la población hacia la prevención de los tumores pigmentarios. Las expectativas de éxito terapéutico van aumentando de forma paralela a la precocidad diagnóstica, y esto ha llevado a investigar nuevas modalidades terapéuticas que superen las li-

mitaciones que a veces presenta la cirugía de estas lesiones.

Existen varios trabajos que sugieren la eficacia y seguridad del interferón alfa-2b (IFN- α_{2b}) intralesional en el lentigo maligno¹⁻³. Este fármaco se ha utilizado principalmente en lesiones cuyo tratamiento quirúrgico está contraindicado. Regiones corporales como la cara y las zonas acrales plantean con frecuencia problemas importantes en la reparación quirúrgica, y podrían beneficiarse de tratamientos como el IFN.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 62 años, con el único antecedente de una bronquitis crónica leve tratada con broncoinaladores. Consultó por presentar una lesión pigmentada de 6 años de evolución, asintomática, de crecimiento progresivo, que se extendía desde el ángulo externo del ojo izquierdo hacia la mejilla. En la exploración se ob-

Correspondencia:

Marcos Hervella. Hospital Universitario La Paz. Servicio de Dermatología. P^o de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.

Recibido el 28 de junio de 2002.

Aceptado el 23 de junio de 2004.



Fig. 1.—Aspecto clínico de la lesión antes del tratamiento.



Fig. 3.—Aspecto clínico de la lesión un año después del tratamiento con interferón intralesional.

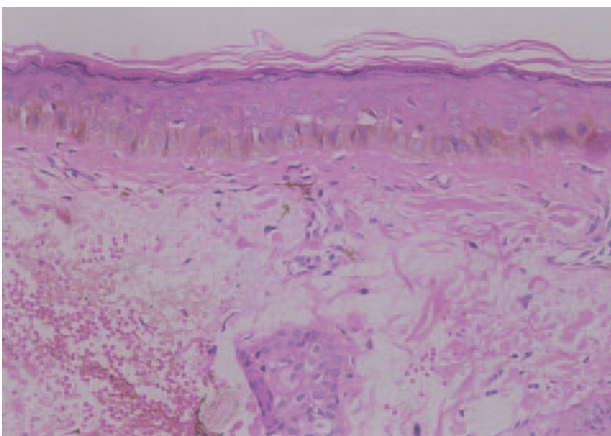


Fig. 2.—Aspecto histológico de la lesión previo al tratamiento. (Hematoxilina-eosina, x80.)

servó una mácula discrómica de 2 cm de diámetro, de contorno geográfico y límites netos, que afectaba a ambos párpados del ojo izquierdo en su canto externo, quedando a 1 mm del borde libre palpebral (fig. 1). La biopsia de la lesión mostró melanocitos atípicos aislados en la capa basal de la epidermis y alguno de aspecto pagetoide en los estratos más altos (fig. 2).

Tras informar al paciente de las ventajas y desventajas de las distintas opciones terapéuticas, y tras obtener su consentimiento, se instauró tratamiento con IFN- α_{2b} intralesional. Previamente se efectuó una analítica completa y un electrocardiograma, que fueron normales, y una radiografía tórax que demostró signos compatibles con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve. Se administraron 3 millones de U de IFN, tres veces por semana durante 6 semanas, hasta un total de 18 sesiones (54 millones de U).

Tras las tres primeras dosis el paciente presentó eritema y cierto edema en la zona, que se siguieron de ligera descamación y pérdida del pigmento. La inflamación remitió de forma progresiva en pocas semanas una vez concluido el tratamiento. En la revisión pro-

gramada 2 meses después de finalizar se observó la resolución de la lesión. Se realizó un control histológico, que incluyó una pequeña pápula persistente de tonalidad marrón clara localizada lateralmente a 1 cm del canto externo del ojo, que demostró únicamente un infiltrado linfocitario en dermis superior con mínima melanofagia e incontinencia de pigmento. El paciente no ha presentado recidiva tras 24 meses de seguimiento (fig. 3).

DISCUSIÓN

El lentigo maligno o melanosis de Dubreuilh es un melanoma *in situ* que asienta preferentemente en zonas de la piel que han sufrido un daño solar crónico⁴. La cirugía oncológica ha sido clásicamente considerada su tratamiento de elección, aunque la idoneidad de ésta ha sido debatida recientemente, ya que la exéresis completa de la lesión con frecuencia obliga a eliminar una cantidad importante de tejido sano⁵. El imiquimod es un nuevo inmunomodulador tópico que también se ha utilizado en el tratamiento del lentigo maligno⁶.

El IFN- α_{2b} se ha utilizado de forma adyuvante en pacientes con melanoma en remisión aparente pero con alto riesgo de recidiva, así como en diversos protocolos terapéuticos en el melanoma diseminado^{7,8}. Su eficacia es moderada en el mejor de los casos, y su toxicidad es elevada cuando se emplea en dosis altas por vía sistémica. El tratamiento intralesional puede lograr mejores concentraciones locales del medicamento con menores efectos secundarios generales, por lo que se ha empleado en casos seleccionados de melanomas primarios y diseminados, comprobándose la desaparición de las lesiones tratadas en un número significativo de casos, incluyendo pacientes con lentigo maligno¹⁻³.

Los casos publicados hasta la fecha de lentigos malignos tratados con IFN¹⁻³ (tabla 1) demuestran una excelente respuesta a este tratamiento, utilizando do-

TABLA 1. CASOS PUBLICADOS DE LENTIGO MALIGNO TRATADOS CON INTERFERÓN INTRALESIONAL

N.º caso/ sexo/edad	Localización/tamaño en mm/comentario	Tratamiento (mill. U de IFN × n.º de dosis)	Meses para la desaparición clínica	Meses de seguimiento
1/M/47 ¹	Muñeca izquierda/ND	1 × 9	2	ND
2/M/47 ¹	Espalda/ND	1 × 9	2	ND
3/M/47 ¹	Pantorrilla izquierda/ND	1 × 9	2	ND
4/M/47 ¹	Rodilla izquierda/ND	1 × 9	2	ND
5/M/47 ¹	Poplítea derecha/ND	1 × 9	2	ND
6/V/70 ²	Mejilla/20/recidiva tras cirugía	3 × 12	2	40
7/V/72 ²	Nariz/10	3 × 20	3	13
8/M/71 ²	Párpado/40/recidiva tras cirugía	6 × 15	5	19
9/M/77 ²	Mejilla/10/recidiva tras cirugía	3 × 19	3	13
10/M/74 ²	Mejilla/25/recidiva tras cirugía	3 × 13	4	8
11/M/74 ²	Mejilla/25	3 × 13	4	8
12/M/70 ²	Frente/15	3 × 15	5	9
13/V/58 ²	Mejilla/16	3 × 24	2 (histológica)	25
14/M/62 ²	Labio superior/25	3 × 29	2	25
15/M/67 ²	Mejilla/40	6 × 22	2 (histológica)	6
16/M/86 ²	Mejilla/25	3 × 20	2	4
17/V/58 ³	Párpado/ND/recidiva tras cirugía	6 × 13	ND	ND
18/V/62 [*]	Canto externo/20	3 × 18	1	12

*Caso presente.

IFN: interferón; ND: no disponible.

sis moderadas (dosis totales acumuladas entre 27 y 87 millones de U para lesiones de diámetro $\leq 2,5$ cm o área $\leq 4,9$ cm²). El resultado estético óptimo y su toxicidad mínima, por lo que el IFN podría tener un papel relevante en el tratamiento del lentigo maligno. Sin embargo, el número de casos publicados es aún pequeño, y a excepción de la serie española de Cornejo et al², que cuenta con 11 lesiones en 10 pacientes, el resto son casos aislados. Chanco Turner et al¹ describen el tratamiento de cinco lesiones en un mismo paciente. No puede descartarse que la duración del tratamiento deba ser individualizada en función de la respuesta clínica observada en cada caso. Existe consenso en admitir como prueba final de la curación la desaparición histológica del tumor.

Curiosamente, los hallazgos microscópicos encontrados en las lesiones tratadas con IFN son muy similares a los observados en los melanomas con regresión espontánea. La persistencia de melanoma *in situ* en las zonas no infiltradas de las lesiones¹ apoya la teoría de que la acción antitumoral del IFN es notablemente dependiente de la concentración que alcance en los tejidos, de modo que por debajo de un determinado umbral de concentración la cascada de activación inmunitaria celular no se pondría en marcha⁹⁻¹¹.

El análisis de los casos previamente publicados revela que la velocidad de respuesta de las lesiones tratadas es variable (entre 2 y 5 meses), pero parece relacionarse bien con el área o la masa tumoral global. Aunque la desaparición clínica del área pigmentada no es obligada para obtener la curación², sí es un he-

cho observado en la mayoría de los casos, de modo que puede tenerse en cuenta en el control evolutivo de los pacientes.

No es insignificante la toxicidad teórica del IFN intralesional^{7,8}. Por otro lado, el elevado coste del tratamiento, estimado en tres o cuatro veces el coste económico de la cirugía, se debe tanto al alto precio del producto como al importante consumo de recursos, ya que cada paciente requiere por término medio unas 20 visitas para recibir un tratamiento completo.

Finalmente, debe destacarse también que el tratamiento intralesional con IFN no deja ninguna secuela local que pueda comprometer el uso y la eficacia de cualquier otra alternativa terapéutica adicional, en el caso de que no se obtenga la remisión completa de la lesión, o que se observe una recurrencia posterior.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chanco Turner ML, Moshell AN, Corbet DW, et al. Clearing of melanoma in situ with intralesional interferon alpha in a patient with xeroderma pigmentosum. Arch Dermatol 1994;130:1491-4.
2. Cornejo P, Vanaclocha F, Polimón I, Del Río R. Intralesional interferon treatment of lentigo maligna. Arch Dermatol 2000;136:428-30.
3. Carucci JA. Intralesional interferon alpha for treatment of recurrent lentigo maligna of the eyelid in a patient with primary acquired melanosis. Arch Dermatol 2000;136:1415-6.
4. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. J Am Acad Dermatol 1995;33:923-40.

5. Olhoffer IH, Bologna JL. What's new in the treatment of cutaneous melanoma? *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:96-107.
6. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2000; 143: 843-5.
7. Vera M, Puig S, Martí R, Castel T. El uso de interferón alfa-2b en el melanoma. *Piel* 2001;16:405-10.
8. Eggermont AMM. The role of interferon-alfa in malignant melanoma remains to be defined. *Eur J Cancer* 2001;37: 2147-53.
9. Von Wussow P, Block B, Hartmann F, Deicher H. Intralesional interferon-alpha therapy in advanced malignant melanoma. *Cancer* 1988;61:1071-4.
10. Ilic D, Spaventi S, Padovan I, et al. Local interferon therapy for melanoma patients. *Int J Dermatol* 1995;34:872-4.
11. Gaspari AA, Fleisher TA, Kraemer KH. Impaired interferon production and natural killer cell activation in patients with the skin cancer-prone disorder, xeroderma pigmentosum. *J Clin Invest* 1993;92:1135-42.