

Tratamiento tópico de las metástasis cutáneas de melanoma con imiquimod

Mercedes Sigüenza^{a,b}, Ángel Pizarro^{a,b}, Matías Mayor^a, Carmen Vidaurrázaga^a, Lara Miralles^c, María González-Beato^d y Mariano Casado^a

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

^bUnidad de Lesiones Pigmentadas. Instituto Madrileño de Oncología. Madrid. España.

^cServicio de Radioterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

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

Resumen.—El tratamiento de las metástasis cutáneas de melanoma puede ser difícil en muchos casos debido a la edad de los pacientes, así como al número, tamaño y localización de las lesiones. Se presenta el caso de un varón de 82 años con metástasis cutáneas de melanoma en el cuero cabelludo que respondieron satisfactoriamente al tratamiento con imiquimod al 5% en crema. El imiquimod es un inmunomodulador de uso tópico con actividad antiviral y antineoplásica. El presente caso, junto con otros recientemente publicados, apoya la utilidad de este tratamiento en casos seleccionados de metástasis cutáneas de melanoma, al menos con un fin paliativo.

Palabras clave: melanoma, metástasis cutáneas, imiquimod.

TOPICAL TREATMENT OF MELANOMA SKIN METASTASES WITH IMIQUIMOD

Abstract.—The treatment of skin metastases of melanoma can be difficult in many cases because of the patients' age, as well as the number, size and location of the lesions. We present the case of an 82-year-old male with melanoma skin metastases on the scalp, which responded satisfactorily to treatment with 5% imiquimod cream. Imiquimod is a topical immunomodulator with antiviral and antineoplastic action. This case, along with others that have recently been published, supports the usefulness of this treatment in selected cases of melanoma skin metastases, at least for palliative purposes.

Key words: melanoma, skin metastases, imiquimod.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las metástasis cutáneas de melanoma plantea a menudo un desafío terapéutico. Las posibilidades de obtener una remisión completa duradera en el melanoma diseminado son aún escasas¹. En algunos casos se descarta el tratamiento sistémico debido a la elevada edad del paciente o a otra enfermedad concomitante, pues conllevaría una toxicidad muy superior al beneficio esperable. Aun así, estos pacientes pueden desear un tratamiento, al menos paliativo, para las metástasis cutáneas, por ser lesiones visibles que se pueden acompañar de complicaciones locales y molestias.

Los tratamientos locales como la cirugía, la radioterapia o la inmunoterapia intralesional no son siempre viables en función del número, tamaño y situación anatómica de las lesiones. Disponer de un tratamiento tópico de aplicación sencilla, poco tóxico y no excesivamente costoso es un objetivo deseable para estos casos. Algunas observaciones preliminares sugieren la utilidad del imiquimod²⁻⁷, un inmunomodulador de

uso tópico para el tratamiento de las metástasis cutáneas de melanoma. Se presenta un varón de 82 años tratado de forma satisfactoria con imiquimod de una recidiva locorregional de melanoma en forma de metástasis cutáneas múltiples en el cuero cabelludo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 76 años fue diagnosticado en 1996 de un melanoma nodular en la región parietal derecha con un espesor de Breslow de 4 mm y un nivel V de Clark. El estudio histológico mostró ulceración sin infiltrado inflamatorio. Se efectuó su extirpación completa con 2 cm de margen. El estudio de extensión (hemograma, bioquímica con lactato deshidrogenasa [LDH] y placa de tórax) fue negativo. En ese momento el paciente se encontraba en un estadio IIB de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) del 2002. Desde entonces el paciente fue revisado cada 4-6 meses, repitiéndose el estudio de extensión al menos 1-2 veces al año. En los 2 años siguientes se extirparon tres metástasis locorregionales de melanoma en el cuero cabelludo, interpretadas como la manifestación de un fenómeno de satelitosis. Debido a la elevada edad del paciente se desestimó el tratamiento adyuvante con dosis elevadas de interferón alfa-2b (IFN- α_{2b}). En junio de 2002, con 82 años de edad, con-

Correspondencia:
Mercedes Sigüenza. Valle de Bergantiños, 23, B-B.
28039 Madrid. España.
mmss@wanadoo.es

Recibido el 16 de octubre de 2003.
Aceptado el 21 de diciembre de 2004.

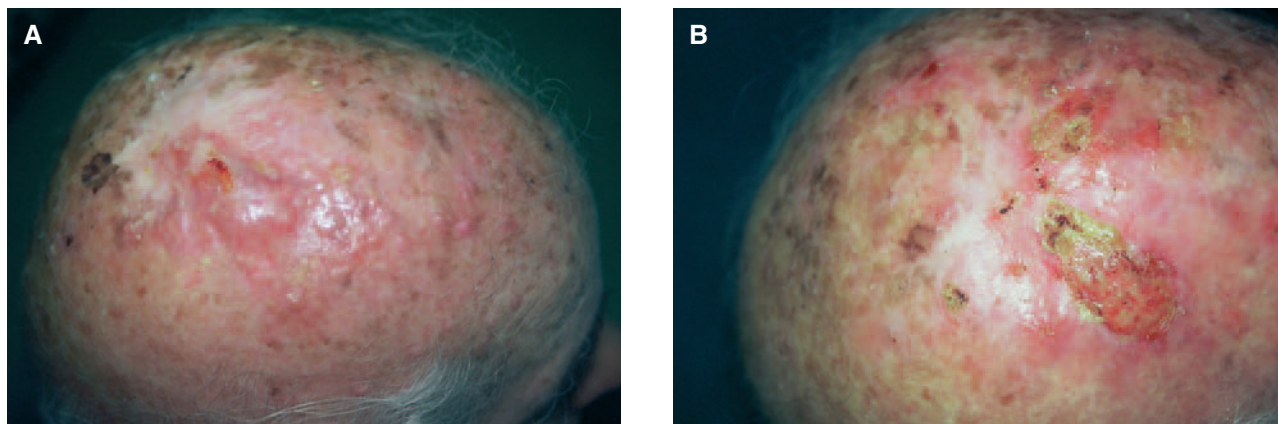


Fig. 1.—A) Nódulos tumorales metastásicos múltiples en el cuero cabelludo. B) Respuesta clínica favorable con desaparición de los nódulos tras el tratamiento tópico con imiquimod.

sultó por una lesión sobrelevada a nivel parietal derecho de 4,5 × 3 cm de diámetro. Su estudio histológico mostró una metástasis de melanoma. El estudio de extensión (hemograma, bioquímica con LDH y placa de tórax) fue de nuevo negativo. Dado que el paciente descartó el tratamiento quirúrgico o sistémico se optó por radioterapia local, realizándose previamente una tomografía computarizada craneal con ventana ósea en la que no se apreció afectación ósea. Se utilizó una técnica de hipofraccionamiento durante 5 días sobre la lesión y en un margen de 2 cm alrededor de la misma alcanzándose una dosis total de 2.000 cGy. Como energía se utilizaron electrones de 10 Mev (megaelectrón-voltios) producidos por un acelerador lineal multiláminas. La respuesta fue mínima, se observó además, en las semanas posteriores, la aparición de nuevos nódulos tumorales tanto dentro como fuera del campo irradiado (fig. 1A). Dos biopsias de estas lesiones mostraron también metástasis de melanoma.

Tras informar al paciente de las distintas opciones terapéuticas y tras rechazar éste nuevamente cualquier tipo de tratamiento quirúrgico o sistémico, se optó por iniciar tratamiento intralesional con IFN- α_{2b} (3 MU, 3 veces por semana) en la lesión de mayor ta-

maño previamente irradiada, y aplicar imiquimod al 5% en crema en el resto de las lesiones con un margen de 1 cm de piel circundante, una vez al día, descansando los fines de semana. Tras un mes de tratamiento se apreció la aparición de una zona erosiva y costrosa en la superficie de la lesión tratada con IFN- α_{2b} , con mínima reducción de su volumen. Sin embargo, la mayoría de los nódulos tratados con imiquimod se habían aplanado y eran clínicamente inaparentes. Esta respuesta se acompañó de una moderada irritación local con eritema, bien tolerada por el paciente. Se suspendió el IFN- α_{2b} y se prosiguió sólo con imiquimod tópico en todas las lesiones. Dos meses después habían desaparecido todas ellas, incluida la de mayor tamaño, previamente irradiada y tratada inicialmente con IFN- α_{2b} (fig. 1B). Se suspendió el tratamiento con imiquimod, con lo que se apreció una lenta reepitelización de la zona. Dos meses después, apareció un nuevo nódulo tumoral en el cuero cabelludo, en una zona diferente a la ocupada previamente por la lesión de mayor tamaño (fig. 2A), que fue tratado también con imiquimod tópico y, tras sólo un mes de tratamiento, desapareció por completo (fig. 2B). En ese momento, el estudio de extensión

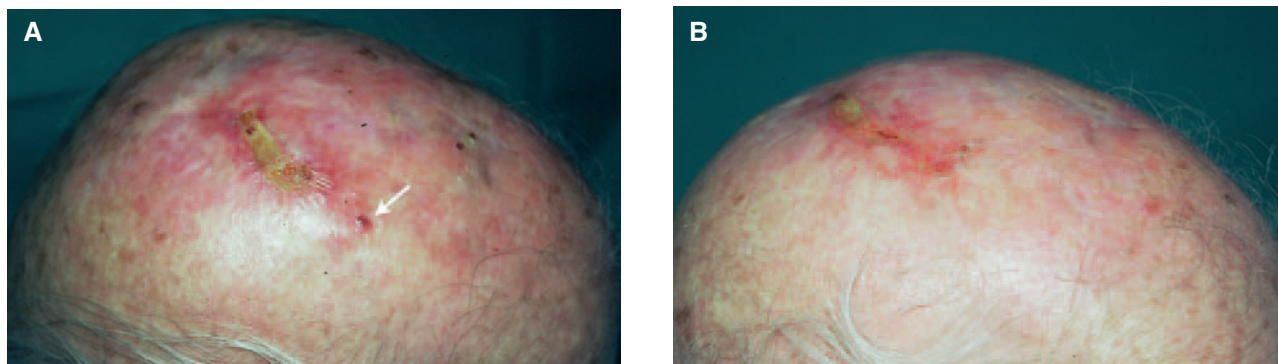


Fig. 2.—A) Aspecto clínico de una nueva lesión nodular de varias semanas de evolución (flecha). B) Desaparición clínica completa tras un mes de tratamiento con imiquimod.

(hemograma, bioquímica con LDH y placa de tórax) fue negativo. No se realizó biopsia tras la resolución clínica debido a la negativa del paciente. Durante un año el paciente se mantuvo sin recurrencia clínica hasta la aparición de una adenopatía cervical derecha. La lesión fue extirpada y analizada con resultado histológico de metástasis linfática de melanoma. Por deseo expreso del paciente no se realizó linfadenectomía cervical. En los 10 meses siguientes ha vuelto a presentar nuevas metástasis cutáneas tratadas mediante láser de dióxido de carbono sin evidencia clínica de recidiva ganglionar.

DISCUSIÓN

El imiquimod es un fármaco de uso tópico perteneciente a la familia de las imidazoquinolinas, con propiedades inmunomoduladoras de las que se derivan efectos antivirales y antitumorales⁸. Las células del sistema inmunitario poseen una serie de receptores denominados *toll-like receptors* (TLR) que están implicados en la respuesta inmunitaria innata y la defensa frente a muchos agentes microbianos⁹. El efecto inmunomodulador del imiquimod parece estar mediado por su unión al receptor TLR-7. Su aplicación tópica induce la expresión de varias citocinas con potencial efecto antitumoral, como el IFN- α , el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 12^{8,9}. Recientemente, se ha descrito también la capacidad del imiquimod de inducir directamente apoptosis en algunas líneas celulares tumorales¹⁰.

En la actualidad está bien establecida la utilidad del imiquimod en el tratamiento de las queratosis actínicas¹¹, la enfermedad de Bowen¹² y en algunos subtipos de carcinoma basocelular¹³. También se ha descrito una respuesta favorable en el lentigo maligno¹⁴.

Recientemente, se han publicado algunos trabajos en los que se ha utilizado el imiquimod como tratamiento de las metástasis cutáneas de melanoma^{2,7} (tabla 1). En estos casos, si bien las pautas empleadas son variables, los autores consiguen la resolución clínica e histológica de la mayoría de las metástasis, con buena tolerancia. El único efecto secundario observado fue la irritación local, y a excepción de una paciente⁴ que además padeció síntomas pseudogripales leves, el tratamiento no se acompañó de toxicidad sistémica.

Aunque el mecanismo de acción del imiquimod frente a las metástasis cutáneas de melanoma no está bien definido, es probable que tenga relación con su efecto inmunoestimulante^{8,9}, si bien no puede descartarse también un efecto proapoptótico¹⁰ o antiangiogénico¹⁵. Hasta ahora los trabajos se han centrado sobre todo en estudiar el papel de las citocinas en la respuesta inmunológica producida por el imiquimod. Sin embargo, un artículo reciente ha investigado la expresión de las moléculas implicadas en las metástasis y en la angiogénesis en una mujer con metástasis cutá-

neas de melanoma tratadas con imiquimod tópico. Los resultados de este trabajo han demostrado que el imiquimod es capaz de modificar la expresión de las metaloproteinasas de la matriz, promover la expresión de sus inhibidores y aumentar la expresión del gen de la trombospondina 1, implicado en la inhibición de la angiogénesis. Estos hallazgos sugieren que el imiquimod podría inhibir la invasión metastásica y la angiogénesis al crear un microambiente local desfavorable para la expansión tumoral⁷.

En nuestro paciente es interesante señalar que la respuesta de la lesión de mayor tamaño al IFN intralésional durante un mes fue escasa, mientras que acabó desapareciendo por completo tras 2 meses adicionales con imiquimod. A su vez, la respuesta al tratamiento con imiquimod de los nódulos tumorales más pequeños fue en todos los casos muy rápida y completa. Esto sugiere que en este caso podrían haber desempeñado un papel esencial en la respuesta observada otras citocinas inducidas por el imiquimod, diferentes al IFN- α .

El imiquimod tópico no sólo ha demostrado ser un potente inductor local de reacciones inmunológicas mediadas por células, sino que también se ha llegado a pensar que podría proteger frente a las metástasis linfáticas regionales. Esta hipótesis se basa en los hallazgos de la activación de las células de Langerhans epidérmicas en el área de la aplicación del imiquimod, junto con una importante migración de estas células a los ganglios linfáticos regionales¹⁶. De esta forma, las células de Langerhans activadas podrían inducir una respuesta inmunitaria antitumoral eficiente al presentar antígenos tumorales a los linfocitos T efectoras. Sin embargo, algunos autores como Ugurel et al³ piensan que aunque el imiquimod puede ser útil en el tratamiento de las metástasis cutáneas de melanoma es incapaz de impedir la progresión de la enfermedad, especialmente a los ganglios linfáticos regionales. Estos autores presentan un paciente con múltiples metástasis cutáneas de melanoma en el brazo derecho que fue tratado con imiquimod tópico con resolución de éstas; sin embargo, desarrolló una diseminación metastásica en los ganglios linfáticos regionales a pesar de mantenerse en tratamiento con imiquimod. En nuestro caso la metástasis ganglionar de melanoma se produce un año después del tratamiento con imiquimod. Aunque no se puede descartar que el imiquimod haya podido retrasar la diseminación ganglionar, sí se puede afirmar que la protección, en caso de producirse, no parece ser duradera. Los hallazgos de Vereecken et al⁶ sugieren que el radio de acción del imiquimod se limita al área de aplicación. En este caso los autores describen una mujer con dos metástasis cutáneas de melanoma en la pierna izquierda. A pesar de tratar con imiquimod la metástasis de mayor tamaño, la pequeña, que se localizaba cerca de la anterior, no mostró resolución clínica ni histológica. También hay que destacar que a pesar de la importancia teórica que puede su-

TABLA 1. TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS CUTÁNEAS DE MELANOMA CON IMIQUIMOD TÓPICO

Caso	Sexo	Edad (años)	Localización metástasis cutáneas	Pauta de imiquimod (imiquimod 5% crema)	Otros tratamientos simultáneos	Respuesta de las metástasis tratadas con imiquimod	Evolución
Steinmann et al ²	M	50	Diseminadas, posteriormente en mama izquierda	3 veces a la semana en metástasis mama izquierda Total: 18 semanas	Dacarbazina 850 mg/m ² IV/4 semanas	Resolución clínica e histológica	Progresión de las metástasis no tratadas con imiquimod, aparición de metástasis viscerales
Ugurel et al ³	V	81	Brazo derecho	En cura oclusiva con un margen de 2 cm 12,5 mg/día, 4 semanas 12,5 mg/días alternos, 8 semanas Total: 12 semanas		Resolución clínica e histológica	Metástasis linfática de melanoma en axila derecha
Bong et al ⁴ Caso 1	M	82	Muslo derecho	En cura oclusiva 37,5 mg durante 6-8 h, 2 veces al día Total: 18 semanas		Resolución clínica e histológica, excepto una lesión que fue extirpada	ND
Caso 2	V	74	Miembro inferior izquierdo	En cura oclusiva 50 mg durante 6-8 h, 2 veces al día Después, 1 vez al día, 5 veces a la semana Total: 28 semanas		Resolución clínica e histológica, excepto una lesión que mostró poca respuesta	ND
Caso 3	M	89	Miembro inferior izquierdo	En cura oclusiva 25 mg durante 6-8 h, 2 veces al día Total: 10 semanas	IL-2 intralesional 11 MU/día 3 veces a la semana entre la 4. ^a y la 6. ^a semana	Resolución clínica e histológica	ND
Wolf et al ⁵ Caso 1	M	86	Pierna derecha	Con margen de 1 cm 12 h, 3 veces a la semana Total: 4 meses		Resolución clínica e histológica	Sin recurrencia 15 meses
Caso 2	V	49	Alrededor del pabellón auricular izquierdo y región parietooccipital izquierda	Con margen de 1 cm 12 h, 3 veces a la semana Total: 8 meses		Resolución clínica e histológica	Sin recurrencia 8 meses
Vereecken et al ⁶	M	67	Pierna izquierda	En cura oclusiva en la metástasis de mayor tamaño 6 h, 5 veces a la semana Total: 2 meses		Resolución clínica e histológica Persistencia histológica de la metástasis no tratada	ND
Hesling et al ⁷	M	65	Tórax; axila derecha	Una vez al día desde abril-julio 2001		Regresión clínica e histológica del 90% tras 2 meses de tratamiento	2 años en remisión cutánea parcial sin afectación visceral Fallece por diseminación del melanoma
Sigüenza et al	V	82	Región parietal derecha	Con margen de 1 cm 1 vez al día de lunes a viernes Total: 1-3 meses	IFN- α_{2b} intralesional 3 MU 3 veces por semana el primer mes en la lesión de mayor tamaño	Resolución clínica	Tras 12 meses sin recurrencias, aparición de metástasis linfática cervical derecha y metástasis cutáneas de melanoma

M: mujer; V: varón; ND: no disponible.