

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CASO CLÍNICO

Tratamiento neoadyuvante con acitretino oral e imiquimod tópico en el carcinoma basocelular gigante

V. Sanmartín*, R. Aguayo, M. Baradad y J.M. Casanova

Departamento de Dermatología, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, España

PALABRAS CLAVE

Carcinoma basocelular gigante; acitretino; imiquimod; Interferón- α

KEYWORDS

Giant basal cell carcinoma; Acitretin; Imiquimod; Interferon- α

Resumen El carcinoma basocelular (CBC) gigante se define como aquel que mide 5 cm o más. Aunque la cirugía se considera el tratamiento de elección para cualquier tipo de CBC, en los de gran tamaño, puede ser altamente destructiva. Así, utilizamos la combinación de acitretino oral e imiquimod 5% tópico como tratamiento neoadyuvante en dos pacientes afectados de un CBC gigante. El acitretino es un retinoide sistémico que se utiliza en la prevención primaria del cáncer cutáneo no melanoma. El imiquimod es un inmunomodulador aprobado para el tratamiento, entre otros, de CBC superficiales no faciales menores de 2 cm. Estudios previos han demostrado una acción sinérgica anticarcinogénica de ambos fármacos, tanto *in vivo* como *in vitro*. Dicha combinación produjo en nuestros pacientes una gran reducción de la masa tumoral, lo que nos permitió aplicar posteriormente un tratamiento definitivo con la remisión completa de los CBC. © 2010 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Oral Acitretin and Topical Imiquimod as Neoadjuvant Treatment for Giant Basal Cell Carcinoma

Abstract Giant basal cell carcinoma (BCC) is defined as a tumor with a diameter of 5 cm or more. Surgery, the treatment of choice for any type of BCC, can cause considerable anatomical damage in large tumors. In 2 patients with giant BCC we therefore provided neoadjuvant treatment with a combination of oral acitretin and topical 5% imiquimod. Acitretin is a systemic retinoid used for primary prevention of nonmelanoma skin cancer. Imiquimod is an immunomodulator whose approved indications include treatment of nonfacial superficial BCC less than 2 cm in diameter. Previous studies have demonstrated a synergic anticancer effect of both drugs *in vitro* and *in vivo*. This combination produced a marked reduction in tumor mass in our patients. Later we were able to provide definitive treatment, which achieved complete remission of the tumors.

© 2010 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vsanmartin6@yahoo.es (V. Sanmartín).

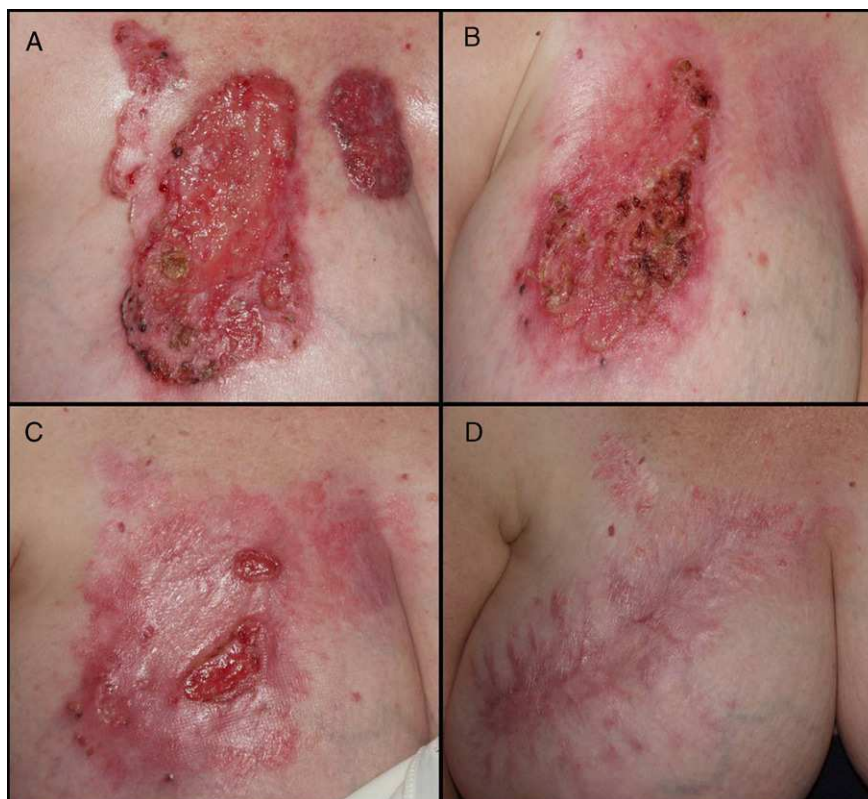


Figura 1 A. Dos carcinomas basocelulares gigantes erosionados localizados en la zona pectoral derecha. B. Las lesiones mostraron una mejoría significativa después de 4 meses de tratamiento con acitretino oral e imiquimod 5% crema. C. A los 6 meses el tamaño tumoral se había reducido en un 70%. D. Dos años después de la cirugía, sin signos de recidiva y con un resultado estético aceptable.

Introducción

El carcinoma basocelular (CBC) es el tumor más frecuente en el ser humano. En España se calcula una incidencia de 253 casos por 100.000 habitantes/año¹. La extirpación completa del tumor es el tratamiento con mayor índice de curación. De todas formas, según el tamaño de la lesión y de su localización, esta actuación puede ser mutilante y mal aceptada por parte del paciente. En estos casos se han planteado múltiples opciones terapéuticas como la electrocirugía, la radioterapia, el imiquimod tópico, el 5-fluoruracilo o la terapia fotodinámica, entre otras^{2,3}. Presentamos dos casos de CBC gigantes en los que se utilizó la combinación de acitretino oral e imiquimod tópico como tratamiento neoadyuvante, con el fin de reducir la masa tumoral.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 68 años con psoriasis desde la infancia por la que había recibido múltiples tratamientos tópicos y fototerapia UVB. Acudió a la consulta en 2002 por presentar varias lesiones cutáneas que le habían ido apareciendo en los últimos 10 años, y que ella misma consideró como propias de su dermatosis de base. Nueve de ellas consistían en placas eritematodescamativas con bordes perlados, de 1 a 4 cm

de diámetro, algunas con pequeños puntos-glóbulos de pigmento gris, distribuidas en las extremidades inferiores y en el tronco. En el pecho se apreciaban dos lesiones ulceradas, de bordes igualmente perlados con zonas de pigmento, que medían 11 x 18 cm y 4 x 8 cm (fig. 1A). Un estudio por biopsia en sacabocados permitió confirmar que se trataban de CBC micronodulares. La paciente fue vista inicialmente en la Unidad de Mama, donde se rechazó un tratamiento quirúrgico debido a la destrucción que suponía la extirpación completa del tejido tumoral. De allí fue remitida al Comité de tumores cutáneos de nuestro Servicio, donde propusimos reducir la masa tumoral con un tratamiento alternativo. Así, se pautó una combinación de acitretino oral (25 mg/d) + imiquimod tópico 5% crema aplicado diariamente. Después de dos meses aparecieron síntomas pseudogripales, por lo que la dosis de imiquimod se redujo a tres días semanales alternos con la resolución del cuadro. A los 4 meses el CBC pectoral de menor tamaño había desaparecido por completo, y la lesión más grande se redujo en un 30 y en un 70% a los 4 (fig. 1B) y 6 meses (fig. 1C), respectivamente. Merece la pena destacar, además, que varios CBC situados en las extremidades inferiores, en los cuales no se aplicó tratamiento tópico, regresaron completamente comprobándose por biopsia. Pese a que el tratamiento duró 9 meses, la masa tumoral principal permaneció estable durante los tres últimos. En ese momento se decidió intervenir quirúrgicamente el CBC residual (5 x 7 cm). Después de 8 años de seguimiento no se ha detectado recidiva del CBC gigante (fig. 1D).



Figura 2 A. Carcinoma basocelular gigante ulcerado en la mejilla y sien derecha. B. Placa tumoral eritematosa, exudativa, impetiginizada después de la aplicación tópica de imiquimod 5% y acitretino oral durante un mes. C. Tejido de granulación después de dos meses de radioterapia local. D. Resolución tumoral permanente a los 15 meses de seguimiento.

Caso 2

Varón de 63 años que consultó por una tumoración ulcerada de bordes perlados que afectaba la sien y la mejilla derecha de 10 x 7 cm (fig. 2A), confirmándose la presencia de un CBC infiltrante por histología. Por el tamaño y localización de la lesión, el Comité de tumores cutáneos desestimó tratamientos convencionales como la cirugía y la radioterapia, y debido a los buenos resultados obtenidos en el caso anterior se decidió iniciar la misma combinación terapéutica con imiquimod 5% crema y acitretino oral 25 mg a diario. Al mes se evidenciaban importantes signos inflamatorios (fig. 2B). Después de 15 semanas el tumor se había reducido hasta un tamaño máximo de 3 x 4 cm. Sin embargo, después de 6 meses se detectó una progresión tumoral, no pudiendo descartarse una falta de cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Teniendo en cuenta que se negó a recibir cualquier cirugía se decidió realizar radioterapia local (200 cGy fraccionados en 30 dosis) (fig. 2C). Después de dos años de seguimiento no se han detectado signos de recidiva (fig. 2D).

Discusión

El tratamiento más efectivo de los CBC es la escisión tumoral radical. Sin embargo, ésta puede resultar traumática si las lesiones se encuentran en determinadas zonas funcionales o estéticas⁴. La combinación de retinoides vía oral e imiquimod tópico, utilizada en nuestros pacientes, ha resultado efectiva como tratamiento neoadyuvante para reducir la masa tumoral en dos casos de CBC gigantes.

Los retinoides se utilizan en la prevención primaria del cáncer cutáneo no melanoma en pacientes de alto riesgo como los trasplantados, pero también son una opción terapéutica para lesiones cutáneas premalignas y malignas. Regulan el ciclo celular actuando sobre la diferenciación, inhibiendo el crecimiento e induciendo apoptosis de las células. Además, mejoran la respuesta inmune celular y antagonizan algunos conocidos promotores tumorales⁵. En la literatura solamente hemos encontrado un paciente afecto

de un CBC gigante (7 cm, multifocal) tratado con retinoides orales en el que hubo remisión completa tumoral, aunque el periodo de seguimiento fue muy corto⁶.

El imiquimod es un agente inmunomodulador que funciona interactuando con los monocitos y las células dendríticas produciendo interferón (INF)- α . El INF- α , interactúa, a su vez, con los linfocitos Th1 induciendo la liberación de INF- γ e interleucina-2 (IL-2). Actúa, de este modo, como agente antiviral y favorece la memoria inmunológica a largo plazo contra las células tumorales^{7,8}. Imiquimod ha resultado efectivo en diferentes estudios en el tratamiento de los CBC superficiales y nodulares, con curaciones del 60 al 100%, dependiendo del régimen terapéutico aplicado. El tipo de CBC y la profundidad del mismo influyen sobre la respuesta tumoral, pero los resultados obtenidos en un estudio prospectivo permiten sugerir que el área tumoral inicial es la variable principal capaz de predecir su remisión⁹. Pueden encontrarse algunos casos de CBC gigantes superficiales que han sido resueltos con imiquimod tópico a diferentes dosis terapéuticas^{10,11}.

Se ha postulado que los retinoides tienen un efecto sinérgico con el imiquimod y/o el INF- α . Estos efectos se relacionan con una mayor inducción de los genes específicos estimulados por el INF- α , que incluyen la 2'-5'-oligoadenilato sintetasa y la proteína quinasa R, entre otros. En un estudio de células MCF-7 cancerígenas pulmonares tratadas con la combinación de retinoides e INF- α se detectó una sobreexpresión del activador transcripcional STAT1, componente esencial de las vías de señalización del INF- α/β e INF- γ . La potenciación de esta vía podría explicar los efectos observados de dicha combinación farmacológica en el cáncer de células renales, el melanoma y la papiomatosis respiratoria¹². Otros trabajos apuntan hacia una actividad aditiva antineoplásica gracias a la inhibición sinérgica de la angiogénesis^{13,14}. Hasta donde conocemos se han descrito dos pacientes con múltiples CBC (< 2 cm) tratados con esta combinación. El primero padecía un xeroderma pigmentosum, y la segunda había recibido rayos de Grenz en el cuero cabelludo durante su infancia. Ninguno de ellos estaba dispuesto a someterse a una nueva cirugía, por lo que se les pautó acitretino vía oral e imiquimod 5% crema en

régimen no descrito en la publicación, con la resolución de las lesiones^{15,16}. No hemos encontrado pacientes en la literatura con un CBC gigante que hayan sido tratados con dicha combinación.

El uso de imiquimod 5% tópico y retinoides orales de forma conjunta en el tratamiento de CBC gigantes no resolvió la tumoración de forma completa en nuestros pacientes, pero sí resultó muy útil como tratamiento neoadyuvante reduciendo la masa tumoral. Esto nos permitió posteriormente aplicar un tratamiento definitivo del CBC residual. El régimen pautado de imiquimod fue más largo que el aconsejado por la ficha técnica, por lo que se realizó un seguimiento estrecho de los pacientes, tanto clínica como analíticamente. En ambos casos la combinación se toleró adecuadamente y no se detectaron efectos adversos importantes. Cabe destacar que la aplicación de imiquimod en un área ulcerada suficientemente grande conllevó la aparición de síntomas sistémicos y resolvió tumores situados a distancia del foco tratado. Además, debido a la estabilización tumoral en ambos casos pese al tratamiento, sería importante establecer si existe alguna variable no conocida capaz de influir en la respuesta terapéutica (como por ejemplo, el subtipo histológico, el área tumoral o el desarrollo de una tolerancia hacia el imiquimod). La ausencia de un grupo control de pacientes tratados únicamente con imiquimod impide conocer hasta qué punto el acitretino mejoró los resultados terapéuticos.

Conclusión

Creemos que estos dos casos aportan una nueva opción terapéutica en el tratamiento neoadyuvante de CBC gigantes, facilitando así la aplicación posterior de otras terapias definitivas. A pesar de ello, son necesarios estudios futuros que ayuden a entender la acción sinérgica y/o aditiva de ambos fármacos y sus posibilidades terapéuticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración en el diagnóstico de estos pacientes al Dr. Ramón Egidó (Servicio de Anatomía Patológica), en el tratamiento de los mismos al Dr. Moisés Mira (Servicio de Radioterapia) y a la Dra. Elena Aguirre (Servicio de Oncología), todos ellos del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida.

Bibliografía

1. Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrándiz C, Skin Cancer Study Group of Barcelonès Nord. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol.* 2009;161:1341–6.
2. Telfer NR, Colver GB, Morton CA, British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008;159:35–48.
3. Aguayo-Leiva IR, Ríos-Buceta L, Jaén-Olasolo P. Surgical vs nonsurgical treatment of basal cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:683–92.
4. Tomas S. Difficult to diagnose skin cancer—the 'aggressive' BCC. *Aust Fam Physician.* 2009;38:492–7.
5. Márquez C, Bair SM, Smithberger E, Cherpelis BS, Glass LF. Systemic retinoids for chemoprevention of non-melanoma skin cancer in high-risk patients. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:753–8.
6. Jones R, Wayte DM, Mitchell E, Beer WE. Basal-cell carcinoma of the breast—treatment with retinoids. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:448–50.
7. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol.* 1999;21:1–14.
8. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol.* 2002;3:196–200.
9. Vidal D, Matias-Guiu X, Alomar A. Open study of the efficacy and mechanism of action of topical imiquimod in basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:518–25.
10. Schiessl C, Wolber C, Tauber M. Treatment of all basal cell carcinoma variants including large and high-risk lesions with imiquimod cream: histological and clinical changes, outcome, and follow-up. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:507–13.
11. Ruiz R, Sánchez D, Burkhardt P. Superficial basal cell carcinoma treated with imiquimod 5% topical cream for a 4-week period: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:828–31.
12. Lippman S, Lotan R, Schleuniger A. Retinoid-interferon therapy of solid tumors. *Int J Cancer.* 1997;70:481–3.
13. Zou C, Ramakumar S, Qian L, Zou C, Zang R, Wang J, et al. Effect of retinoic acid and interferon alpha-2a on transitional cell carcinoma of bladder. *J Urol.* 2005;173:247–51.
14. Majewski S, Szmurlo A, Marczak M, Jablonska S, Bollag W. Synergistic effect of retinoids and interferon alpha on tumor-induced angiogenesis: anti-angiogenic effect on HPV-harboring tumor-cell lines. *Int J Cancer.* 1994;57:81–5.
15. Giannotti B, Vanzi L, Difonzo EM, Pimpinelli N. The treatment of basal cell carcinomas in patient with xeroderma pigmentosum with a combination of imiquimod 5% cream and oral acitretin. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28Suppl1:33–5.
16. Ingves C, Jemec GB. Combined imiquimod and acitretin for non-surgical treatment of basal cell carcinoma. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2003;37:293–5.