

Criterios dermatoscópicos como predictores de ausencia de respuesta a tratamiento con imiquimod en carcinomas basocelulares superficiales

Dermoscopic signs as predictors of non-response to imiquimod treatment in superficial basal cell carcinoma

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0722>

J. Aróstegui Aguilar, M. Hervella Garcés, J.I. Yanguas Bayona, M. Azcona Rodríguez, I. Martínez de Espronceda Ezquerro, J. Sarriugarte Aldecoa-Otalora

RESUMEN

Fundamento. Identificar los signos dermatoscópicos de los carcinomas basocelulares superficiales que se asocien a una peor respuesta completa al tratamiento con imiquimod.

Método. Se compararon de forma retrospectiva fotografías clínicas y dermatoscópicas de 56 carcinomas basocelulares superficiales de diferentes pacientes, valorados en consulta durante cinco años y tratados con imiquimod tópico al 5% cinco días a la semana durante seis semanas. Se identificaron los diferentes signos dermatoscópicos de las lesiones y se valoró la asociación de cada uno de ellos con la respuesta al tratamiento.

Resultados. Un 69,5% de los pacientes respondieron al tratamiento con imiquimod. La dermatoscopia de lesiones respondedoras mostró una frecuencia mayor de lesiones con puntos grises en foco (43,6%) y de erosiones múltiples menores de 2 mm (61,5%), sin observar diferencias estadísticamente significativas. El grupo sin respuesta mostró más telangiectasias arboriformes (58,8%), nidos ovoides (41,1%), ulceraciones (58,8%), áreas desestructuradas brillantes rojas-blancas (82,2%) y crisálidas (41,2%). Las áreas en velo azul-blanco (23,5%) y de patrón en arco iris (23,5%) solo se observaron en no respondedores. Ambos grupos fueron similares respecto a edad, sexo, diámetro de las lesiones y frecuencia de algunos signos dermatoscópicos: telangiectasias cortas finas, glóbulos azul-grises, áreas en hoja de arce y estructuras en rueda de carro.

Conclusión. Se identificaron criterios dermatoscópicos que se asocian de manera significativa a una peor respuesta al tratamiento con Imiquimod. En cambio, no se encontraron signos dermatoscópicos que se correlacionen de manera específica a una respuesta completa al tratamiento.

Palabras clave. Carcinoma basocelular superficial. Imiquimod. Dermatoscopia. Dermatología.

ABSTRACT

Background. To describe the dermoscopic features in superficial basal cell carcinoma that are associated with a poor therapeutic response to imiquimod treatment.

Method. Clinical and dermoscopic photographs of 56 superficial basal cell carcinomas of different patients were compared retrospectively, assessed in our office for five years and treated with topical 5% imiquimod five days a week for six weeks. The different dermoscopic signs of the lesions were identified and the association of each of them with the response to treatment was assessed.

Results. A total response to treatment was achieved by 69.5% of the lesions of patients treated with imiquimod. Dermoscopy of responding lesions showed a higher frequency of lesions with in focus gray dots (43.6%) and multiple erosions of less than 2 mm (61.5%), without observing statistically significant differences. Within the group with poor response to treatment, a greater number of lesions were found with the presence of arborizing telangiectasias (58.8%), blue-gray ovoid nests (41.1%), ulceration (58.8%), shiny white-red structureless areas (82.2%) and chrysalis (41.2%). The areas in blue-white veil areas (23.5%) and rainbow pattern (23.5%) were only observed in non-responding lesions. Both groups were similar regarding age, sex, diameter of lesions and frequency of some dermoscopic signs: fine short telangiectasias, gray blue globules, arc-leaf areas and cart-wheel structures.

Conclusion. The study identified dermoscopic criteria that are significantly associated with a worse response to treatment with imiquimod. In contrast, we found no dermoscopic signs that correlate specifically to a complete response to treatment.

Keywords. Superficial basal cell carcinoma. Imiquimod. Dermoscopy. Dermatology.

An. Sist. Sanit. Navar. 2019; 42 (3): 303-307

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

Recepción: 14/05/2019
Aceptación provisional: 11/07/2019
Aceptación definitiva: 16/09/2019

Correspondencia:

Marcos Hervella Garcés
Servicio de Dermatología
Complejo Hospitalario de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
E-mail: marcos.hervella.garces@navarra.es

INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) es el tumor cutáneo maligno más frecuente en la población y supone el 80% de los cánceres cutáneos no melanoma¹, por lo que tiene un gran impacto en nuestro medio. Con frecuencia es complicado estimar la incidencia de CBC debido a la escasez de registros y a la cantidad de casos tratados sin confirmación histológica. En España, Tejera Vaquerizo y col² observaron una incidencia de 113,05 casos/100.000 habitantes/año y en Estados Unidos se diagnosticaron dos millones de casos en 2013.

Los CBC se dividen en cinco subtipos clínicos: nodular, superficial, morfeiforme, pigmentado y fibroepitelial; cuando invade tejidos profundos se denomina *ulcus rodens*. En muchos casos el tratamiento de los CBC es quirúrgico, con muy buenos resultados, pero en el caso de los CBC superficiales (CBCS) existen otras alternativas terapéuticas: crioterapia, curetaje, terapia fotodinámica o tratamiento médico con imiquimod tópico. Consideramos este último como una opción no invasiva realmente interesante para ciertos tipos de CBCS en determinados pacientes no candidatos a cirugía, con lesiones múltiples o con altas expectativas cosméticas.

El imiquimod es un inmunomodulador agonista del receptor tipo Toll 7 que induce el interferón alfa, el factor de necrosis tumoral-alfa y otras citoquinas, que ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento de condilomas acuminados o queratosis actínicas. La eficacia del tratamiento de CBCS con imiquimod después de doce semanas es muy alta (hasta 93,3%)³⁻⁶. Su efecto adverso más frecuente son las reacciones locales: eritema, erosiones o formación de vesículas; es importante destacar que el grado de irritación local es directamente proporcional a la respuesta al tratamiento⁷.

La dermatoscopia es una herramienta esencial en la consulta de Dermatología por ser básica para el diagnóstico de lesiones como el CBC, cuyo diagnóstico dermatoscópico se realiza ante la ausencia de retículo pigmentado y la presencia de alguno de

estos seis criterios dermatoscópicos: vasos arboriformes, nidos ovoides azul-gris, áreas en rueda de carro, glóbulos azul-gris, ulceración y áreas en hoja de arce⁸. Además de poder realizar un diagnóstico eficaz, consideramos que hay determinados signos dermatoscópicos que pueden orientar hacia el pronóstico del tumor y la pobre respuesta al tratamiento con imiquimod.

Por ello, el objetivo de este estudio fue identificar los signos dermatoscópicos de los CBCS que se correlacionan con una peor respuesta al tratamiento con imiquimod.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo, donde se han analizado fotografías clínicas y dermatoscópicas de CBCS realizadas por el mismo facultativo a 56 pacientes que acudieron a consulta de Dermatología en el Complejo Hospitalario de Navarra en los últimos cinco años (2013-2017). Todos ellos habían sido tratados con imiquimod tópico al 5% cinco días a la semana durante seis semanas.

En todas las fotografías se evaluaron patrones de vascularización irregular, estructuras pigmentadas, presencia de ulceración y otros patrones específicos del CBC. En total se analizó la presencia de 14 signos dermatoscópicos (Fig. 1): telangiectasias arboriformes, telangiectasias finas cortas, áreas brillantes blanco-rosadas desestructuradas, ulceración (tamaño mayor de 2mm), erosiones pequeñas múltiples (tamaño menor de 2mm), crisálidas, patrón en arco iris, áreas en velo azul-blanco, nidos ovoides-azul gris, glóbulos múltiples azul-gris, puntos grises en foco, áreas en hoja de arce, áreas en rueda de carro y estructuras concéntricas.

La remisión de las lesiones se valoró un año después del tratamiento y se compararon los signos dermatoscópicos de las lesiones respondedoras al tratamiento con imiquimod frente a los de las no respondedoras mediante la prueba Ji-cuadrado. Se consideró significativo un resultado con $p < 0,05$. Todos los cálculos se realizaron con el programa SPSS v.22.

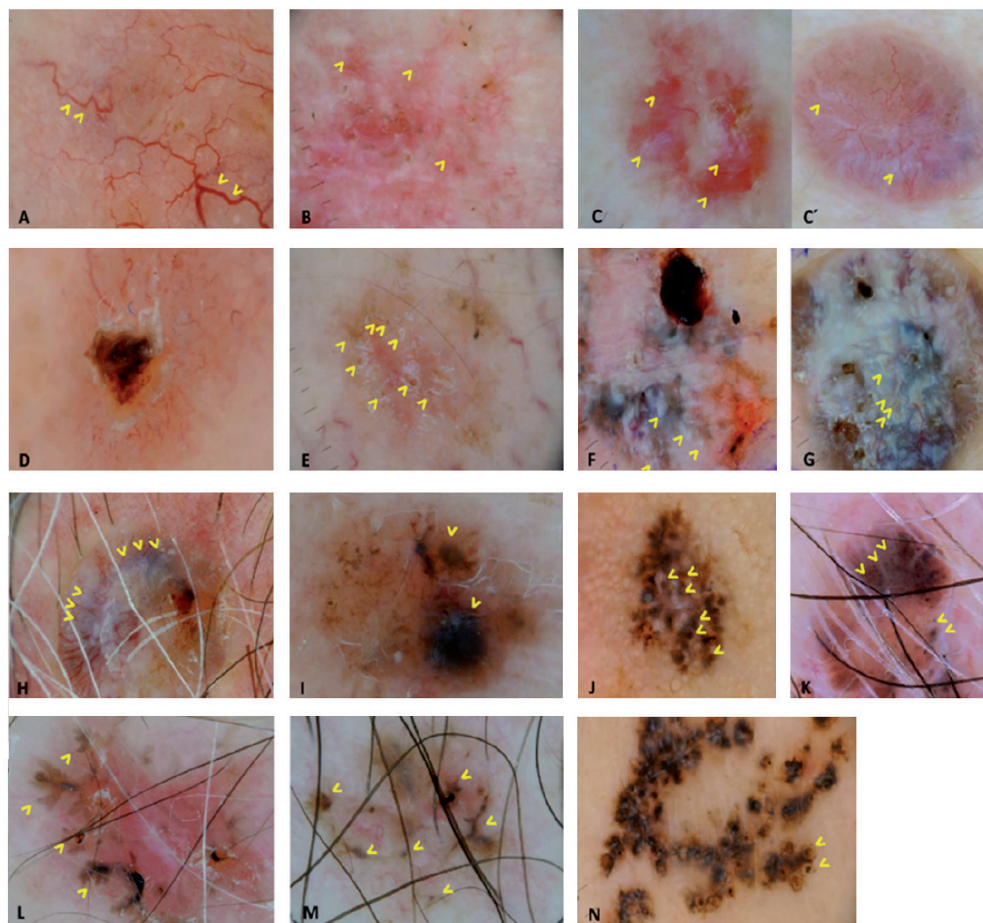


Figura 1. A. Telangiectasia arboriforme. B. Telangiectasia fina corta. C-C'. Áreas brillantes blanco-rosadas deestructuradas. D. Ulceración. E. Erosiones pequeñas múltiples. F. Crisálidas. G. Patrón en arco iris. H. Áreas en velo azul-blanco. I. Nidos ovoides azul-gris. J. Glóbulos múltiples azul-gris. K. Puntos grises en foco. L. Áreas en hoja de arce. M. Áreas en rueda de carro. N. Estructuras concéntricas.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 56 CBC de diferentes pacientes tratados con imiquimod (61% mujeres, edad media 65 años). Las lesiones se localizaron principalmente en tronco (50%) y cara (36%), con un diámetro medio de 16,8 mm.

Solo 17 de los 56 CBC (30,5%) no respondieron al tratamiento, mientras que 39 lesiones (69,5%) remitieron de forma completa. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con lesiones

no respondedoras y respondedoras respecto al sexo (58,8 y 61,5% de mujeres), la edad (65,9 y 65,2 años) o el diámetro de las lesiones (21,4 y 14,8 mm, respectivamente).

La dermatoscopia de lesiones no respondedoras mostró una frecuencia significativamente mayor de telangiectasias arboriformes, nidos ovoides azul-gris, ulceraciones y crisálidas. Las áreas en velo azul-blanco y de patrón en arco iris solo se observaron en lesiones no respondedoras, mientras que las estructuras concéntricas solo estaban presentes en lesiones respon-

Tabla 1. Características dermatoscópicas de los carcinomas basocelulares superficiales incluidos en el estudio

Características	Lesiones		P
	No respondedoras (%)	Respondedoras (%)	
Telangiectasias arboriformes	58,8	15,3	<0,001
Nidos ovoides azul-gris	41,1	12,8	0,017
Ulceraciones	58,8	15,3	<0,001
Crisálidas	41,1	2,5	<0,001
Áreas en velo azul-blanco	23,5	0,0	<0,001
Patrón en arco iris	23,5	0,0	<0,001
Estructuras concéntricas	0,0	7,6	ns
Puntos grises en foco	35,2	43,5	ns
Áreas desestructuradas brillantes rojas-blancas	82,2	69,2	ns
Erosiones múltiples menores de 2mm	35,2	61,5	ns
Telangiectasias cortas finas	52,9	66,6	ns
Glóbulos azul-grises	23,5	15,3	ns
Áreas en hoja de arce	29,4	25,6	ns
Estructuras en rueda de carro	11,7	12,8	ns

ns: diferencias estadísticamente no significativas ($p > 0,05$).

dedoras. Estas mostraron una frecuencia mayor de puntos grises en foco, de áreas desestructuradas brillantes rojas blancas y de erosiones múltiples pequeñas, sin llegar a alcanzar significación estadística. La frecuencia de algunos signos dermatoscópicos fue muy similar en ambos grupos de lesiones: telangiectasias cortas finas, glóbulos azul-grises, áreas en hoja de arce y estructuras en rueda de carro. Todos estos hallazgos se resumen en la tabla 1.

DISCUSIÓN

El tratamiento con imiquimod en pacientes con CBCS ha demostrado ser muy efectivo pese a no obtener los porcentajes de respuesta completa sin recurrencia del tratamiento quirúrgico (84 vs 98%, respectivamente)⁹. En cambio, presenta niveles de eficacia superiores a otros tratamientos médicos: Arits y col comprobaron que el 83,4% de sus pacientes tratados con imiquimod no presentaban lesión un año después, a diferencia del tratamiento con

5-fluoruracilo (80,4%) y de la terapia fotodinámica (72,8%)¹⁰.

En los pacientes que respondieron no se han hallado signos dermatológicos específicos asociados, mientras que en el grupo de no respondedores se han observado determinados signos, como telangiectasias arboriformes, áreas en velo azul-blanco, nidos ovoides azul-gris, ulceraciones, crisálidas y patrón en arco iris, muy poco frecuentes o incluso ausentes en el grupo de respondedores. Cabe destacar que, en otros estudios, tanto la presencia de ulceración como de erosiones pequeñas en la lesión se han identificado como un signo de buena respuesta al tratamiento con Imiquimod¹¹. En cambio, en nuestro estudio hemos diferenciado entre las erosiones pequeñas (menos de 2 mm) –las cuales no se asocian a peor respuesta al tratamiento– y las úlceras (mayores de 2mm), que nos orientan hacia una peor evolución de la lesión tras el tratamiento.

Por lo tanto, la presencia de alguno de estos signos orienta a la no curación de los CBCS tratados con imiquimod, por lo que

se debe pensar en otras alternativas terapéuticas y, por el contrario, no hay signos que se asocien a la remisión de la lesión tras el tratamiento. Estas características son típicas de CBC más profundos, por lo que estos datos confirman que la respuesta a imiquimod es inversamente proporcional a la profundidad de la lesión¹².

Las posibles limitaciones del estudio son el diagnóstico clínico-dermatoscópico de las lesiones, el reducido tamaño de la muestra de no respondedores, y que no se puede descartar un sesgo de evaluación al tratarse de un estudio retrospectivo.

Se puede concluir que existen varios signos dermatoscópicos en CBCS asociados a una peor respuesta a tratamiento tópico con Imiquimod, ya que estas lesiones no son tan superficiales como puede parecer clínicamente *a priori*. Por el contrario, no se ha conseguido identificar signos dermatoscópicos que predigan una buena respuesta, ya que estos signos aparecieron tanto en respondedores como en no respondedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEKULIC A, MIGDEN MR, ORO AE, DIRIX L, EWIS KD, HAINSWORTH JD et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366: 2171-2179. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1113713>
2. TEJERA A, DESCALZO MA, OTERO MM, POSADA C, RODRÍGUEZ-PAZOS L, PASTUSHENKO I et al. Skin cancer incidence and mortality in Spain: a systematic review and meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 4: 318-328. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2016.02.015>
3. PERIS K, CAMPIONE E, MICANTONIO T, MARULLI G, FARGNOLI M, CHIMENTIET S. Imiquimod treatment of superficial nodular basal cell carcinoma: 12-week open-label trial. *Dermatol Surg* 2005; 31: 318-323. <https://doi.org/10.1097/00042728-200503000-00012>
4. BEUTNER KR, GEISSE JK, HELMAN D, FOX TL, GINKELD A, OWENS ML. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 1002-1007. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(99\)70261-6](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70261-6)
5. MARKS R, GEBAUER K, SHUMACK S, AMIES M, BRYDEN J, FOX TL et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicentre 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 807-813. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.113689>
6. SHUMACK S, ROBINSON J, KOSSARD S, GOLITZ L, GREENWAY H, SCHROETER A et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma. Comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1165-1171. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.9.1165>
7. FALAGAS ME, ANGELOUSI AG, PEPPAS G. Imiquimod in the treatment of actinic keratosis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 537-538. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.05.030>
8. LALLAS A, APALLA Z, ARGENZIANO G, LONGO C, MOSCARELLA E, SPECCHIO F et al. The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept* 2014; 4: 11-24. <https://doi.org/10.5826/dpc.0403a02>
9. BATH-HEXTALL F, OZOLINS M, ARMSTRONG SJ, COLVER GB, PERKINS W, MILLER PS et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 96-105. [https://doi.org/10.1016/s1473-2045\(13\)70530-8](https://doi.org/10.1016/s1473-2045(13)70530-8)
10. ARITS AH, MOSTERD K, ESSERS BA, SPORENBERG E, SOMMER A, DE ROOIJ et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 647-654. <https://doi.org/10.34101/f.718016210.793479146>
11. URECH M, KYRGIDIS A, ARGENZIANO G, REGGIANI C, MOSCARELLA E, LONGO C et al. Dermatoscopic ulceration is a predictor of basal cell carcinoma response to Imiquimod: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 117-119. <https://doi.org/10.2340/00015555-2464>
12. MCKAY KM, SAMBRANO BL, FOX PS, BASSET RL, CHON S, PRIETO VG. Thickness of superficial basal cell carcinoma predicts imiquimod efficacy, a proposal for thickness-based definition of superficial basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2013; 169: 549-554. <https://doi.org/10.1111/bjd.12402>