

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Lentigo maligno

E. Samaniego^{a,*} y P. Redondo^b

^a Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^b Departamento de Dermatología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 25 de noviembre de 2011; aceptado el 19 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 31 de julio de 2012

PALABRAS CLAVE

Lentigo maligno;
Diagnóstico;
Tratamiento

KEYWORDS

Lentigo maligna;
Diagnosis;
Treatment

Resumen El lentigo maligno (LM) es una variante de melanoma *in situ* que se desarrolla principalmente en áreas de exposición solar crónica en pacientes de edad media-avanzada. Puede evolucionar a su forma invasiva lentigo maligno melanoma (LMM) en el 5-50% de los casos. Su manejo en ocasiones es controvertido, destacando la ausencia de estudios prospectivos aleatorizados y de guías específicas o protocolos. Es necesario realizar un diagnóstico y tratamiento precoces para obtener la curación, si es posible, y evitar la evolución a melanoma invasivo con el consiguiente riesgo metastásico. El tratamiento de elección del LM es la cirugía. Cuando esta no es posible pueden utilizarse otras alternativas con resultados y tasas de recidiva variables. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de los métodos y criterios diagnósticos de LM, así como de las diferentes modalidades de tratamiento quirúrgico y las alternativas al mismo, que favorezca el mejor enfoque en cada caso.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Lentigo Maligna

Abstract Lentigo maligna is a type of *in situ* melanoma. It develops mainly in middle-aged and elderly individuals on areas of the skin chronically exposed to sunlight. It progresses to its invasive form, lentigo maligna melanoma, in 5% to 50% of cases. Management of lentigo maligna is open to debate, with a notable lack of randomized trials and specific guidelines and protocols. Early diagnosis and treatment is necessary to achieve cure if possible and prevent progression to invasive melanoma with the corresponding risk of metastasis. The treatment of choice for lentigo maligna is surgery. When surgery is not possible, other alternatives are available although outcomes and rates of recurrence are variable. The objective of this study was to review the diagnostic methods and criteria for lentigo maligna, as well as the different surgical options and alternatives to surgery, in order to provide information on the best approach in each case.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: eliasamaniego@yahoo.es, esamagon@gmail.com (E. Samaniego).

Introducción

El lentigo maligno (LM) es una variante de melanoma *in situ* que se desarrolla principalmente en áreas cutáneas de exposición solar crónica en pacientes de edad avanzada¹. Representa el 79-83% de todos los melanomas *in situ*² y puede tener una evolución muy prolongada, de hasta varias décadas, antes de evolucionar a su forma invasiva, el melanoma sobre lentigo maligno (LMM). El LM/LMM supone el 4-15% de todos los melanomas³, y es el más frecuente en la cabeza y el cuello, donde asienta el 86%⁴. Su incidencia está en aumento, y aunque el pico de edad se sitúa entre los 65-80 años se ha descrito en pacientes de 20-30 años, y el 10% de los casos en series grandes ocurre en menores de 40 años^{1,5}.

No hay protocolos específicos publicados sobre el tratamiento del LM y aún existen controversias acerca del manejo debido a sus características especiales: pacientes de edad avanzada, afectación de zonas expuestas con daño solar crónico y compromiso estético/funcional, márgenes mal definidos clínica e histológicamente y recidiva común tras el tratamiento⁶. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de los métodos y criterios diagnósticos, así como de las modalidades de tratamiento quirúrgico del LM y sus alternativas con las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas, que sirva de ayuda en la toma de decisiones en cada caso.

Metodología

Se realizó una búsqueda en la base datos Cochrane, así como en Medline.

Como término de búsqueda en Pubmed se indicaron las palabras clave *Hutchinson melanotic freckle, lentigo maligna, diagnosis, therapy, surgery, radiotherapy*. Se dio preferencia a los trabajos de revisión y a los publicados en lengua inglesa y española. También se revisaron las principales guías de manejo clínico del melanoma.

Diagnóstico del lentigo maligno

Desde el punto de vista clínico se presenta como una mácula de bordes irregulares y mal definidos, de crecimiento lento y pigmentación variada (pardo, marrón claro, marrón oscuro, negro, zonas blancas de regresión) con distribución asimétrica^{3,7}. En raras ocasiones el LM se presenta de forma primaria o después de un tratamiento como una lesión amelanótica clínica e histológicamente^{8,9}.

La histología sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico del LM¹⁰. Se caracteriza por la proliferación de melanocitos atípicos localizados a lo largo de la unión dermoepidérmica. Con frecuencia las células tienen una orientación perpendicular a la superficie y la afectación del epitelio perianexial es un hallazgo característico. En lesiones más avanzadas pueden verse nidos en la unión dermoepidérmica y células gigantes multinucleadas. A veces puede haber extensión pagetoide, atrofia epidérmica y elastosis solar en la dermis. La dermis papilar puede contener melanófagos y un infiltrado inflamatorio de tipo crónico⁸.

A veces es difícil distinguir los melanocitos atípicos verdaderos de la hiperplasia melanocítica atípica juncional presente en la piel con daño actínico. Puede ser útil la toma de una biopsia control de la piel facial contralateral¹¹.

En general, está indicada la biopsia de las lesiones pigmentadas faciales sospechosas o que cambian¹². La biopsia excisional es la actuación más rentable para el diagnóstico del LM; sin embargo, debido a que estas lesiones son en muchas ocasiones grandes y se sitúan en zonas estéticamente comprometidas, la biopsia *punch* es el procedimiento más usado¹³, lo que puede llevar a error en el muestreo¹⁴. Para minimizar este error, basados en estudios observacionales de Stevens y Cocherell¹⁵, se recomienda una biopsia incisional profunda hasta el tejido subcutáneo, y si esta se realiza con un *punch* que sea al menos de 5 mm. Para lesiones de gran tamaño puede realizarse un mapeo con varios *punch* de las zonas más representativas, seleccionando aquellas áreas más oscuras o palpables sospechosas de invasión. Conviene ayudarse de técnicas de imagen como la dermatoscopia y/o la microscopia confocal de reflectancia.

Algunas lesiones faciales clínicamente triviales, que no cumplen con la regla del ABCD, son histológicamente malignas^{16,17}. Por ello, es útil la práctica de la dermatoscopia de rutina como complemento a la clínica para permitir la identificación y escisión precoz de lesiones aparentemente benignas. Según Schiffner y Stolz la dermatoscopia permite el diagnóstico precoz del LM con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 96% cuando las características dermatoscópicas se presentan en combinación, ya que la presencia de un solo criterio dermatoscópico no es útil¹⁸.

Principales criterios dermatoscópicos del lentigo maligno

Lo más característico en las lesiones faciales es el denominado pseudorretículo pigmentado. Se trata de una interrupción de la pigmentación homogénea por las salidas foliculares o anexiales de la cara¹⁹.

Los criterios dermatoscópicos indicativos de LM/LMM se mencionan a continuación:

Salidas foliculares asimétricamente pigmentadas (refleja la invasión folicular de los melanocitos tumorales). Estructuras romboidales oscuras (refleja la proliferación de los melanocitos alrededor de los espacios interfoliculares). Puntos y glóbulos gris pizarra (son consecuencia de macrófagos cargados de melanina en la dermis superficial del LM. En algunas zonas constituyen imágenes granulares en anillo). Líneas oscuras (presencia de filas de células de melanoma en la epidermis o dermis superficial). Áreas homogéneas (oclusión completa de las salidas foliculares por la invasión de las células de melanoma). Estructuras en isobara (círculos concéntricos de pigmento alrededor de las salidas foliculares).

Recientemente se ha descrito otra estructura dermatoscópica: «patrón en zig-zag» (puntos marrones o azul-gris y líneas que se disponen en un patrón angulado)²⁰.

La dermatoscopia es útil para: seleccionar el sitio de biopsia, realizar un diagnóstico diferencial con otras lesiones pigmentadas faciales^{18,19}, delimitar los márgenes quirúrgicos y hacer el seguimiento y monitorización de la respuesta terapéutica.

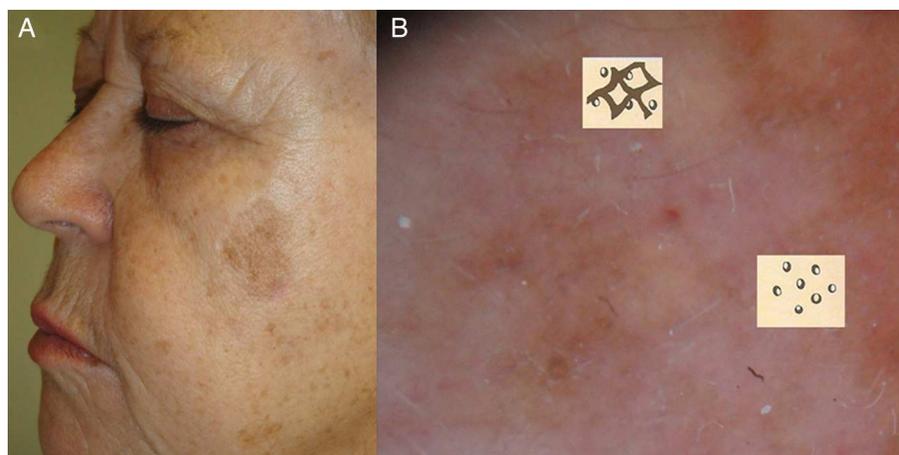


Figura 1 A. Imagen clínica de lentigo maligno. Mácula de pigmentación irregular de color pardo y marrón. B. Imagen dermatoscópica de la lesión donde se observan criterios dermatoscópicos de lentigo maligno en fase incipiente: salidas foliculares asimétricamente pigmentadas y estructuras romboidales.

Guía para biopsia *punch*/mapeo/biopsia incisional

Debe seleccionarse un área con estructuras romboidales o áreas homogéneas, evitando las zonas con regresión o melanofagia. Si la sospecha continúa siendo alta, y el diagnóstico histológico es negativo, debe repetirse la biopsia o extirpar la lesión entera si es posible. Hay que considerar la posibilidad de colisión de lesiones con criterios de benignidad y malignas, por lo que evitaremos biopsiar zonas con criterios de lesiones benignas: estructuras en huella digital marrón claro (lentigo senil), taponos córneos (queratosis seborreica), áreas amarillas opacas (queratosis seborreica)²⁰.

Diagnóstico precoz. Modelo de progresión dermatoscópico de Schiffner

Durante el seguimiento es útil reconocer precozmente los primeros signos dermatoscópicos de un LM en fase inicial o detectar una recidiva después de un tratamiento. El modelo de progresión de Schiffner et al. establece un orden de estructuras de las más precoces a las más tardías: punteado anular perifolicular-líneas cortas-estructuras romboidales-aperturas foliculares-áreas homogéneas-obliteración de las salidas foliculares^{18,21} (figs. 1 y 2).

Diagnóstico diferencial de las lesiones pigmentadas faciales

Mediante una simple exploración visual puede ser complicado establecer el diagnóstico diferencial con otras lesiones pigmentadas: lentigos solares (LS), queratosis actínicas pigmentadas (QAP), queratosis seborreicas (QS), queratosis liquenoides benignas (QLB).

En ocasiones el diagnóstico diferencial puede ser difícil o incluso imposible usando solo la dermatoscopia, ya que varios patrones dermatoscópicos de LM pueden encontrarse en otras lesiones^{22,23}.

En todo caso lo más útil para el diagnóstico no invasivo es la combinación de criterios dermatoscópicos junto con

la correlación clínica. Algunas claves dermatoscópicas para el diagnóstico diferencial con otras lesiones pigmentadas faciales pueden verse en la [tabla 1](#).

La similitud clínica entre LM y QAP es conocida, existiendo en algunos casos incluso dificultades en el diagnóstico histológico. Para ello pueden ser útiles los marcadores inmunohistoquímicos HMB-45 y Melan-A, que pueden combinarse con el Giemsa, que tiñe de un color verdoso los depósitos de melanina para diferenciar los melanocitos de los melanóforos.

Desde el punto de vista dermatoscópico las QAP pueden presentar casi todos los patrones observados en el LM, excepto las áreas homogéneas, siendo estas altamente específicas de LM/LMM¹⁰.

A modo de síntesis las estructuras más específicas que pueden hallarse en la QAP son^{10,24}: múltiples puntos marrón-grises y glóbulos similares en color y tamaño con distribución perifolicular (más regular que en el LM), estructuras romboidales y patrón anular granular (las 3 estructuras anteriores son las más frecuentes) (fig. 3). Pseudorretículo marrón a gris y pseudorretículo fragmentado superficial. Aperturas foliculares con material amarillento queratósico rodeadas de un halo blanquecino con apariencia en diana.

Delimitación de márgenes

Al asentar en zonas con daño solar crónico los márgenes del LM son difíciles de delimitar clínicamente. Sin duda la luz de Wood ayuda a definir los márgenes, pero estos son más precisos si además se utiliza la dermatoscopia por su correlación con la histología, como se demuestra en el trabajo de Robinson²⁵. En dicho trabajo los márgenes extirpados con cirugía de Mohs fueron mayores (más exactos aún) que los marcados con dermatoscopia, si bien los márgenes con dermatoscopia fueron más exactos que los delimitados con luz de Wood.

La microscopia confocal de reflectancia (MCR) es una herramienta de imagen que permite la visualización de

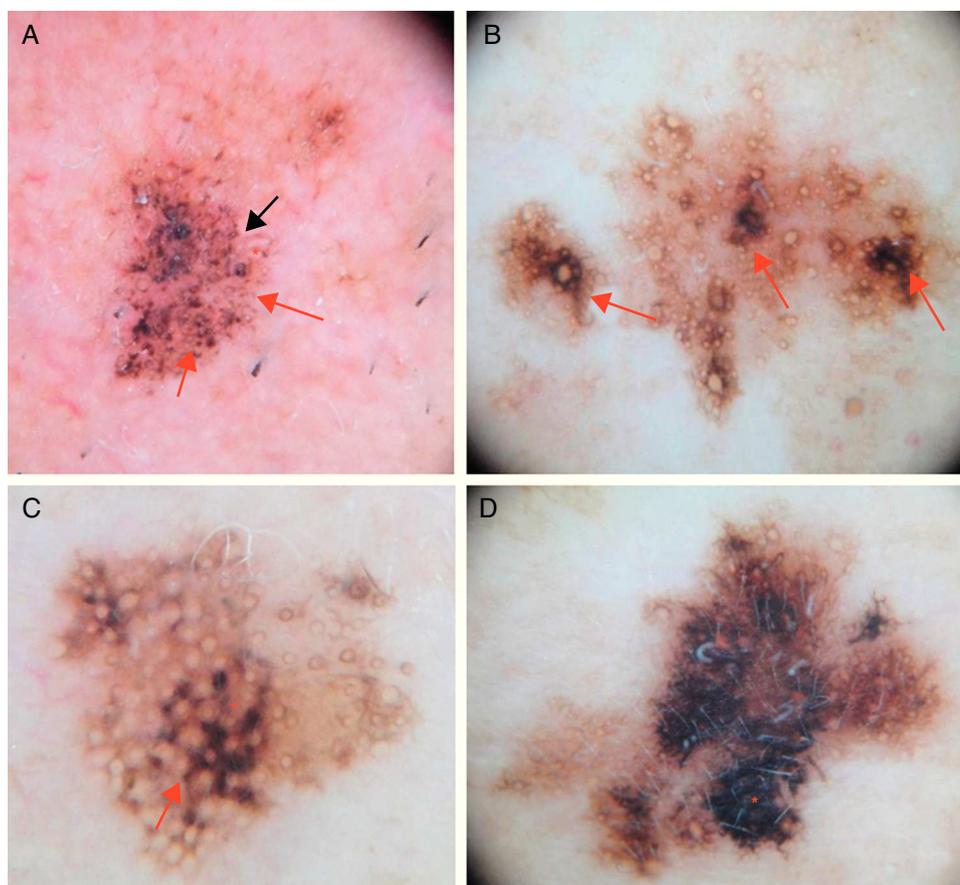


Figura 2 A. Imagen dermatoscópica de lentigo maligno incipiente donde se observan: puntos y glóbulos gris pizarra de distribución irregular (flechas rojas), líneas cortas oscuras y estructuras romboidales incipientes (flecha negra) y pigmentación perifolicular asimétrica (asteriscos). B. Imagen dermatoscópica de lentigo maligno donde se observan salidas foliculares asimétricamente pigmentadas, algunas con signos de oclusión incipiente (flechas rojas). C. En esta imagen se aprecian estructuras en isobaras (asterisco), estructuras romboidales (flecha roja) y salidas foliculares asimétricamente pigmentadas. D. Imagen de lentigo maligno melanoma confirmado histológicamente mediante biopsia tomada de la zona del asterisco, donde se aprecian áreas homogéneas con oclusión de las salidas foliculares.

células y estructuras de la piel de forma no invasiva y en tiempo real. Permite obtener un diagnóstico *in vivo* con una resolución muy cercana a la de la histología convencional, con una profundidad limitada de 250-350 micras,

lo que es suficiente para visualizar la epidermis, la dermis papilar y la dermis reticular superficial en secciones horizontales. Constituye un puente entre la dermatoscopia y la histología.

Tabla 1 Diagnóstico diferencial dermatoscópico de las lesiones pigmentadas faciales

	LM	QAP	LS/QS	QLB
Pseudorretículo	+	+	+	+
Áreas homogéneas	+	-	-	-
Estructuras romboidales	+	+	-	+/-
Patrón granular anular	+	+	-	+
Gránulos marrón grisáceos	Distribución y tamaño irregular	Similares en color, tamaño, distribución preferente perifolicular	-	Distribución difusa/localizada
Pigmentación asimétrica perifolicular	+	+/-	-	-
Borde apolillado	-	+/-	+	-
Estructuras en huella dactilar	-	-	+	-

LM: lentigo maligno; LS/QS: lentigo solar/queratosis seborreica; QAP: queratosis actínica pigmentada; QLB: queratosis liquenoide benigna.

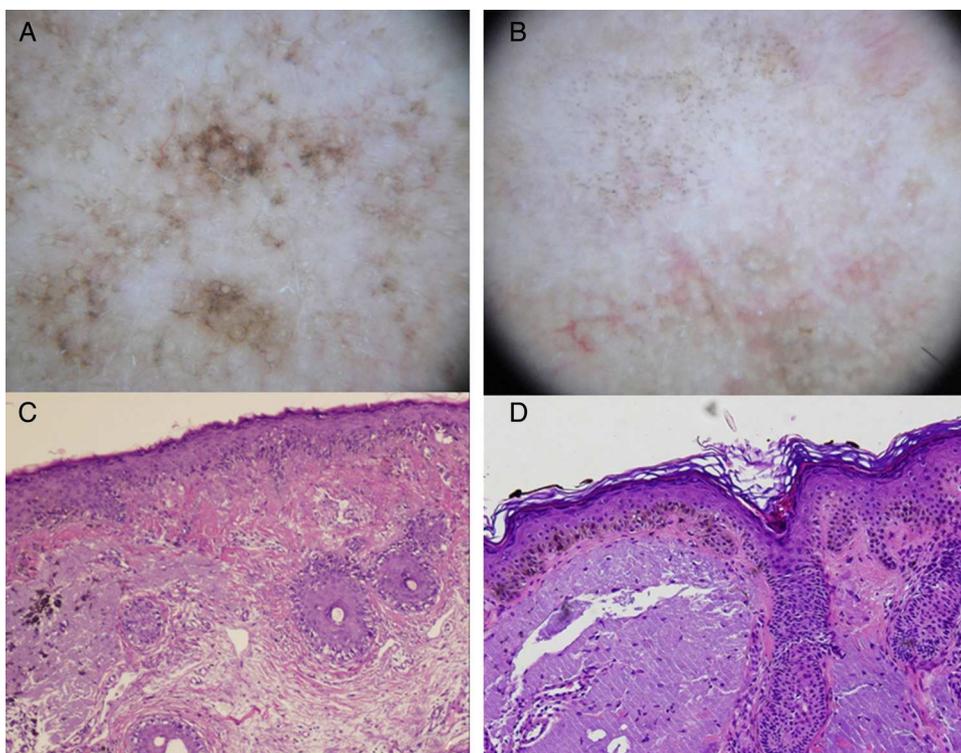


Figura 3 A. Imagen dermatoscópica de lentigo maligno (estructuras romboidales, pigmentación asimétrica perifolicular y patrón granular con glóbulos irregulares con distribución asimétrica). B. Imagen dermatoscópica de queratosis actínica pigmentada (múltiples puntos marrón-grises similares en color y tamaño con distribución principalmente perifolicular, estructuras romboidales). C. Imagen histológica (HE x100) de LM de la figura A: proliferación de melanocitos atípicos distribuidos a lo largo de la unión dermoepidérmica con afectación del epitelio perifolicular. También se observan melanófagos y elastosis solar en la dermis. D. Imagen histológica (HE x100) de la imagen B: queratinocitos atípicos pigmentados en la unión dermoepidérmica. Elastosis solar en la dermis.

Utilidades de la microscopia confocal de reflectancia

1. Como segundo paso después de la dermatoscopia en el diagnóstico de los casos dudosos. Es particularmente útil en lesiones hipopigmentadas o amelanóticas debido a que la melanina aparece reflectante con el microscopio, incluso en pequeñas cantidades^{26,27}.
2. Guía en la toma de biopsia, evitando el frecuente error de muestreo.
3. Demarcación prequirúrgica de melanomas con márgenes mal definidos en conjunción con la luz de Wood y la dermatoscopia²⁸.
4. Monitorización de la respuesta al tratamiento. Puede ser útil para la detección de la recurrencia subclínica o ante la ausencia de signos clínicos o dermatoscópicos por la cicatriz o la escasez de pigmento²⁹⁻³¹ (fig. 4).

Se han descrito una serie de patrones en MCR^{25,26,32}: a) desorden epidérmico: áreas con pérdida completa o parcial de la estructura en panal de abejas. Pérdida de definición de los bordes de los queratinocitos; b) extensión pagetoide de melanocitos atípicos: células aisladas redondas o dendríticas en las capas superficiales de la epidermis; c) melanocitos atípicos en la dermis superficial d) melanófagos en la dermis superficial; e) aumento focal de melanocitos atípicos y nidos alrededor de los orificios anexiales. Este patrón se

corresponde con puntos alrededor de las aperturas foliculares en la dermatoscopia; f) confluencia de melanocitos atípicos dendríticos entre las aperturas anexiales u oblitrándolas. Este patrón se corresponde con las estructuras romboidales o romboidales y homogéneas de la dermatoscopia; g) crestas en forma de cordón en la unión dermoepidérmica: disminución del número de crestas y aplanamiento dermoepidérmico que se ven como estructuras tubulares y ramificadas con una reflectancia heterogénea. Las papilas dérmicas son difíciles de apreciar y no tienen un patrón definido; y h) infiltración de estructuras anexiales: células redondeadas a dendríticas nucleadas a lo largo de las estructuras anexiales.

La MCR tiene limitaciones, ya que la profundidad de análisis está limitada a la dermis reticular superficial y, por tanto, cualquier lesión palpable sospechosa de recidiva debería biopsiarse, independientemente de los resultados de la prueba. No es válida para lesiones en la región palmo-plantar o lesiones costrosas. La interpretación de las imágenes debe realizarla personal entrenado, la técnica es laboriosa, aún está poco extendida y requiere un elevado consumo de tiempo.

Pronóstico del lentigo maligno

No se conoce el porcentaje exacto de casos de LM que progresan a LMM. Los estudios publicados hasta la fecha presentan datos muy variados que van del 5-50%^{3,33,34}.

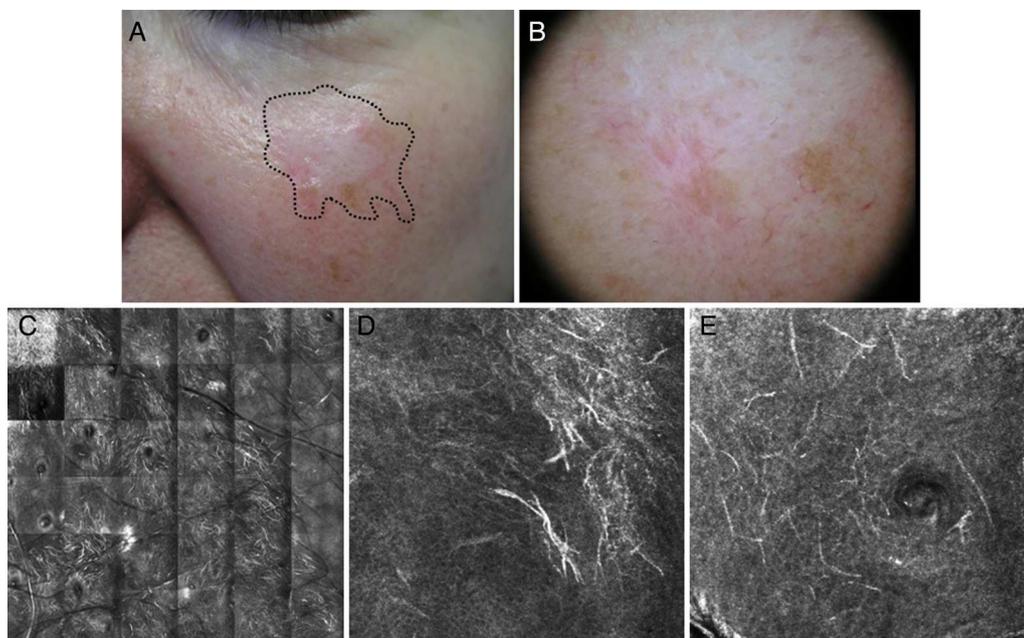


Figura 4 Paciente de 70 años con lentigo maligno recidivado en una cicatriz de crioterapia, localizado en la mejilla izquierda sin biopsia previa. La microscopia confocal demuestra la presencia de células atípicas compatibles con este diagnóstico que se confirma por biopsia. A. Imagen clínica donde se observa una lesión cicatricial hipocroma, posiblemente secundaria a crioterapia, y discreta pigmentación marrón claro inespecífica. Se aprecia el margen positivo por microscopia confocal para orientar el tratamiento. B. Dermatoscopia de la lesión con patrón homogéneo de pigmento sin signos de malignidad. La lesión presenta una cicatriz que distorsiona la estructura de la piel de la zona y borra el patrón típico pseudoreticulado, por lo que no es informativa. C: Microscopia confocal de reflectancia *in vivo* (VivaScope 1500®). Mosaico en plano de capa espinosa epidérmica con presencia de panal de abejas típico y abundantes estructuras lineales hiperrefrátiles a pequeño aumento, compatibles con células dendríticas melanocíticas en un lentigo maligno melanoma. D. Imagen de 500 micras x 500 micras al nivel del estrato espinoso, con células dendríticas atípicas hiperrefrátiles. E. Imagen de 500 micras x 500 micras a nivel granuloso con presencia de células dendríticas atípicas compatibles con melanocitos en crecimiento pagetoide (imágenes cedidas por cortesía del Dr. Josep Malvehy del Hospital Clinic de Barcelona).

No existe en la actualidad ningún dato clínico, histológico o biológico que permita predecir qué LM va a evolucionar a una forma invasiva. En el 22% de los LM diagnosticados mediante una biopsia incisional se ha demostrado un componente invasor en el estudio histológico realizado después de la exéresis completa de la lesión^{2,7}. El riesgo de LMM puede ser proporcional al tamaño de la lesión, siendo más frecuente encontrar focos de melanoma invasivo en lesiones grandes. El periodo de latencia entre LM y LMM puede ser largo (de 10 a 50 años), pero también se han descrito casos de progresión rápida (en 6 meses). Una vez que progresa a LMM el pronóstico, y por tanto el manejo, es como el de otros melanomas invasivos³⁵⁻³⁸. Las tasas de recidiva varían del 3 al 50% según el tratamiento, correspondiendo el 3% a las recidivas después de una escisión controlada al microscopio y el 50% a aquellos LM tratados mediante técnicas no quirúrgicas (llegando hasta el 100%). La mayoría de las recidivas se producen *in situ*³, pero también están descritas las formas invasivas que empeoran el pronóstico con riesgo de metástasis^{1,39,40}.

Tratamiento

Destaca la ausencia de estudios prospectivos aleatorios y de guías específicas o protocolos sobre el manejo del LM. En las principales guías de manejo del melanoma se

hace referencia al tratamiento del LM, por lo que recomendamos su lectura^{11,12,41,42}. El objetivo del tratamiento es la curación, y de esta manera se previene la evolución a melanoma invasivo (LMM) con el consiguiente riesgo de metástasis regional y a distancia¹. Debe realizarse un tratamiento precoz y eficaz, siendo el de elección el quirúrgico siempre que sea posible, especialmente en los pacientes más jóvenes⁵. En la práctica hay que tener en cuenta factores como: la edad, el estado general del paciente y las comorbilidades, la expectativa de vida, el tamaño de la lesión, la localización en zonas estéticas y funcionalmente comprometidas, la accesibilidad o conveniencia y las preferencias del paciente⁴³. Debe informarse al paciente y a sus familiares de las ventajas e inconvenientes de cada opción terapéutica. Los niveles de evidencia y grado de recomendación aparecen en la [tabla 2](#) (ver [anexos 1 y 2](#)).

Tratamiento quirúrgico

Es el tratamiento de elección. Actualmente se recomienda extirpar los melanomas con un margen de seguridad de piel sana en función del nivel de Breslow. Así, está protocolizado un margen de 0,5 cm para un melanoma *in situ* o un LM, medida con la que, en ocasiones, al no extirparse todo el tejido afectado puede aparecer una posterior recidiva. Zalla et al.⁴⁴ publicaron una serie de 46 LM de la que solo el 50%

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación de los tratamientos para el lentigo maligno

Tratamiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Cirugía	IIb	A
Crioterapia	III	C
Radioterapia	III	C
Imiquimod	III	C
Acido azelaico	IV	C
Láser	IV	C
Interferón intralesional	IV	C
Fluorouracilo	IV	C
Retinoides	IV	D

se extirpó completamente con márgenes de 6 mm. En otro trabajo el 58% de 92 LM requirieron más de 5 mm de margen de piel aparentemente sana para su extirpación completa⁴⁵. Estos datos reafirman que los márgenes recomendados por los *National Institutes of Health* (NIH) para el tratamiento del LM podrían ser insuficientes⁴⁶.

El mejor procedimiento quirúrgico en el tratamiento del LM y LMM que asegura la extirpación completa de la lesión tumoral es aquel que conlleva el estudio tridimensional de la pieza extirpada, previo a cualquier tipo de reconstrucción, mediante una técnica denominada cirugía micrográfica de Mohs o cirugía controlada al microscopio, en sus diferentes variantes de congelación y parafina. Un estudio sobre pacientes con LM y LMM obtiene un 97% de curación utilizando la cirugía de Mohs convencional en congelación⁴⁷. La técnica fue introducida en 1941 por Frederic Edward Mohs^{48,49}. Con el paso de los años se han introducido cambios en la nomenclatura y en la técnica del procedimiento. Todas ellas valoran histológicamente la totalidad de la pieza extirpada, bien mediante un corte que incluye los bordes laterales y profundos obtenidos tras el «aplanamiento»

del tejido con una pinza de criostato, bien mediante la realización de cortes verticales y horizontales de la lesión. Las variantes de cirugía histográfica que no incluyen el aplanamiento de los bordes laterales y estudian por separado márgenes laterales y profundos mediante cortes verticales y horizontales son perfectamente aplicables en el LM, siendo técnicamente más sencillas que la técnica de Mohs convencional.

Una revisión de la literatura en el tratamiento del LM y LMM confirma la existencia de un porcentaje menor de recidivas con la cirugía de Mohs o sus variantes, respecto a una cirugía convencional con márgenes de seguridad⁵⁰. Esto concuerda con lo anteriormente expuesto, ya que el crecimiento radial de los melanocitos atípicos puede no ser uniforme y sobrepasar alguno de los bordes de extirpación, a pesar de contar con un amplio margen de tejido aparentemente sano. Por otra parte, estamos hablando casi por definición de tumores que asientan casi exclusivamente en la región facial, donde evitar la exéresis de tejido sano lleva a un mejor resultado cosmético y funcional, lo cual no está reñido con la curación oncológica. Esto es especialmente aplicable al LM recidivante tras tratamientos previos, donde la lesión está peor definida y las posibilidades de éxito terapéutico son menores.

La escisión seriada por etapas es una alternativa simple y aceptada en el tratamiento del LM y LMM con resultados comparables a la cirugía de Mohs (tablas 3 y 4) (fig. 5). De hecho, un artículo reciente aprecia una recidiva significativamente menor con esta técnica respecto a la cirugía de Mohs sin diferencias en el tamaño final del defecto⁵¹. Este procedimiento, descrito por primera vez como la técnica del «cuadrado», consiste en envolver la lesión sospechosa y el margen de seguridad en una figura geométrica (cuadrado) cuyos bordes laterales analiza el dermatopatólogo en parafina^{52,53}.

Más recientemente, como alternativa a estos procedimientos, se han descrito algunas variantes que, en esencia,

Tabla 3 Estudios sobre el tratamiento de lentigo maligno mediante escisión seriada por etapas

Autor	Número de pacientes	Técnica	Recidiva	Seguimiento (tiempo medio y/o rango)
Johnson ⁵² (1997)	35	Técnica del cuadrado	0	-
Hill y Gramp ⁵⁵ (1999)	38	Cortes verticales	1 (2,6%)	25 meses (10-48)
Anderson ⁵³ (2001)	150	Técnica del cuadrado	1 (0,67%)	-
Agarwal-Antal ⁴⁵ (2002)	93	Similar al cuadrado. Cortes longitudinales de los márgenes.	0	-
		Cortes verticales de la porción central (<i>bread loaf</i>)		
Malhotra ⁵⁶ (2003)	109	Cortes verticales	4 (3,7%)	32 ± 26 meses
Bub ⁵⁷ (2004)	55	Cortes radiales	2 (3,6%)	57 meses (9-139)
Huilgol ⁵⁸ (2004)	125	Cortes verticales	2 (1,6%)	38 ± 25 meses
Mahoney ⁵⁴ (2005)	11	Técnica del perímetro	0	4,7 (1-13 meses)
Jejurikar ⁵⁹ (2007)	48	Técnica del cuadrado	0	31 meses (15-45 meses)
Walling ⁵¹ (2007)	41	Cortes verticales	3 (7,3%)	60-240 meses
Lee y Ryman ⁶⁰ (2008)	31	Estudio de la circunferencia total mediante cortes verticales y horizontales en parafina.	3 (9,7%)	42 meses
Bosbous ⁶¹ (2009)	49	Cortes en parafina verticales en la zona central y horizontales en periferia.	1	2,2 años (0-10,29 años)

Adaptada de McLeod M, et al.⁵⁰.

Tabla 4 Estudios sobre el tratamiento del lentigo maligno mediante cirugía micrográfica de Mohs

Autor	Número de pacientes	Técnica	Recidiva	Seguimiento (tiempo medio y/o rango)
Dhawan ⁶² (1990)	1	Mohs con cortes permanentes horizontales	0	1 año
Robinson ⁴⁶ (1994)	16	Mohs convencional en congelación y cortes en parafina con IHQ S-100, HMB-45	1 (6,3%)	5-9 años
Cohen ⁴⁷ (1998)	26	Cortes en congelación y después permanentes	0	58 meses
Clayton ⁶³ (2000)	81	Cortes permanentes	1 (1,2%)	22 meses
Bienert ⁶⁴ (2003)	67		0	33 meses
Temple y Arlette ⁶⁵ (2006)	119		0	29,8 meses
Bhardwaj ⁶⁶ (2006)	158	Cortes en congelación. Mel-5	1 (0,67%)	38,4 meses
Walling ⁵¹ (2007)	18		6 (33%)	117,5 ± 27,4 meses
Bene ⁶⁷ (2008)	116	Cortes en congelación y permanentes sin IHQ	1 (0,87%)	Mediana: 63 meses

Adaptada de McLeod M, et al.⁵⁰. IHQ: inmunohistoquímica.

tienen el mismo principio: analizar todos los márgenes laterales antes de la reconstrucción, aunque difieren en la metodología de la exéresis; se trata respectivamente de las técnicas del perímetro⁵⁴ y del *spaghetti*⁶⁸.

La principal dificultad para tratar adecuadamente un LM está en diferenciar un melanocito atípico o displásico de un melanocito normal sobre un área crónicamente expuesta al sol, lo que dificulta el diagnóstico y puede conducir a una lenta recidiva tumoral⁶⁹. En el LM, por la dificultad de diferenciar en congelación los melanocitos displásicos en los bordes de la lesión, se considera de elección el estudio en parafina. De hecho, algunos tumores además pueden requerir técnicas de inmunohistoquímica para un diagnóstico definitivo. Aunque existen artículos recientes

que utilizan técnicas de inmunohistoquímica para cirugía de Mohs en congelación, con tiempos cortos de 19, 20 y 35 minutos (para MART-1 y MITF respectivamente), y obtienen tinciones similares a las realizadas en parafina, sus resultados deberían confirmarse en series amplias o en estudios controlados^{60,70-72}.

Tratamiento no quirúrgico

Las características del LM, afectando con frecuencia a pacientes de edad avanzada, con comorbilidades asociadas, lesiones de gran tamaño que requieren cirugías amplias en zonas anatómicas con compromiso cosmético o funcional,

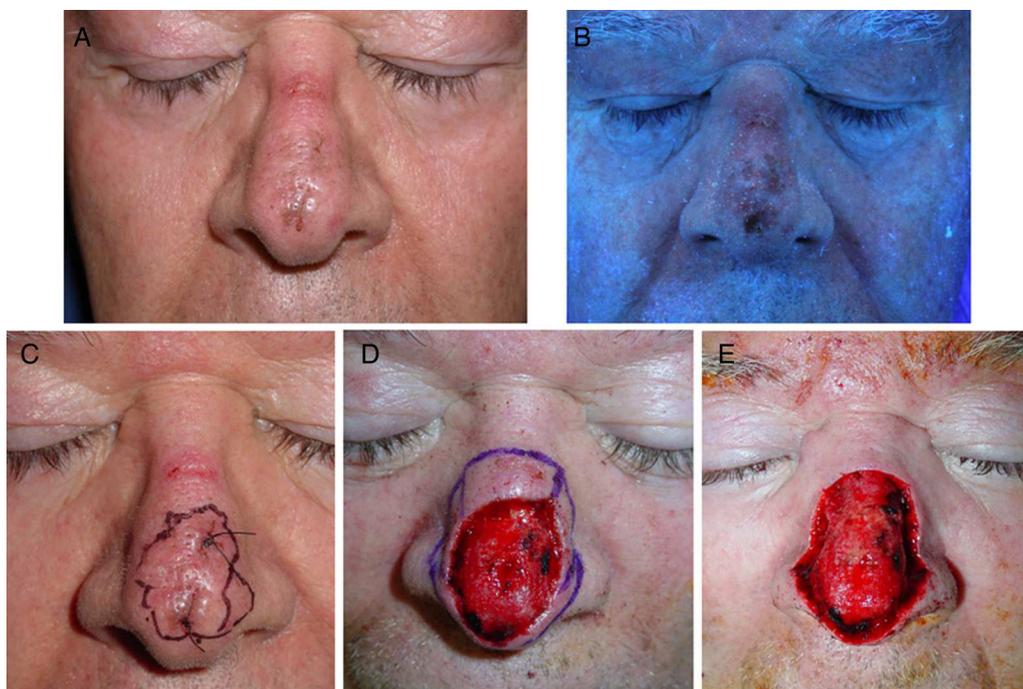


Figura 5 Varón de 65 años afecto de lentigo maligno en el dorso nasal. A. Imagen clínica. B. Mejor delimitación con luz de Wood. Nótese la erosión en el puente nasal secundaria al uso de CPAP. C. Tras la realización de biopsias confirmatorias, dibujo de márgenes basados en la exploración con luz de Wood. D. Defecto tras 2 pases de cirugía de Mohs en parafina, con todos los bordes afectados. E. Defecto final con bordes libres tras 3 pases de cirugía.

o el rechazo del paciente a la cirugía, hacen necesario el uso de otras alternativas. Aunque sus principales ventajas son los buenos resultados cosméticos y la baja morbilidad, desafortunadamente los tratamientos no quirúrgicos se asocian con una mayor frecuencia de recidiva. En el estudio de Zalaudek et al. la tasa de recidiva a los 5 años tras la escisión quirúrgica es de $6,8 \pm 1,3\%$ mientras que la del conjunto de los tratamientos no quirúrgicos es de $11,3 \pm 8,5\%$. El estudio concluye que la mejor alternativa es la radioterapia (RT), con unas tasas similares a las de la extirpación quirúrgica⁷³. Una encuesta a los dermatólogos británicos en 2001 puso de manifiesto que las alternativas a la cirugía más comúnmente usadas eran la crioterapia y la RT⁷⁴. En general las limitaciones del tratamiento no quirúrgico son:

1. Mayores tasas de recidiva: no se obtiene la pieza entera para el examen histológico, por lo que pueden perderse zonas de lesión invasiva (error de muestreo)². Dificultad para el tratamiento de los melanocitos profundos perianexiales. Por este motivo es esencial que cualquier tratamiento tenga una profundidad de penetración de al menos 3-5 mm.
2. Durante el seguimiento la hipopigmentación asociada a algunos de los tratamientos puede llevar a retrasar el diagnóstico de una recidiva.
3. No existen estudios aleatorizados comparativos controlados a largo plazo, por lo que la eficacia de estas terapias aún no está bien establecida.

Cuando elegimos una de estas opciones terapéuticas debemos realizar un seguimiento a largo plazo. A continuación se exploran los principales tratamientos no quirúrgicos utilizados en el LM.

Crioterapia

Es una de las alternativas más utilizada en la práctica para el tratamiento del LM. Los melanocitos son muy sensibles al daño por congelación. La crioterapia destruye selectivamente los melanocitos a temperaturas de $-4, -7^\circ\text{C}$ respetando los queratinocitos, si bien no hay datos que confirmen esto para los melanocitos neoplásicos. Es necesario que la técnica destruya también los melanocitos atípicos que se extienden a la piel normal y en profundidad en los folículos pilosos, por lo que se requiere al menos una profundidad de 3 mm⁷⁵. Otros autores plantean monitorizar la temperatura de la base⁷² para asegurar la profundidad del alcance, aunque no parece haberse correlacionado con las tasas de éxito. No existen protocolos y la técnica varía de unos centros a otros. En general, la crioterapia debe ser agresiva, usando ciclos dobles de congelación-descongelación con el spray a una distancia de 2-3 cm para alcanzar una temperatura de -40 - 50°C en la base de la lesión. El tiempo de congelación depende del tamaño de la lesión, varía de 45-60 segundos para conseguir un frente de congelación lateral de piel sana de 1 cm (mínimo 5 mm). Tras un periodo de descongelación de 2-3 minutos se repite el ciclo anterior^{3,76}. Las lesiones grandes deben tratarse en varias visitas para reducir la morbilidad y asegurarse de que se han alcanzado los márgenes laterales. La duración del trata-

miento depende del tamaño de la lesión. Diferentes estudios reportan unas tasas variables de respuesta debido a la diferente técnica, evaluación histológica, periodos de seguimiento cortos, etc. Hay publicaciones con más de 200 LM tratados con crioterapia desde 1979 que muestran una tasa global de recidiva inferior al 9%, aunque otros hablan de 0%, 8-10%, o incluso hasta el 50%^{1,75-79}. Se han descrito recurrencias 7-9 años después del tratamiento (tabla 5).

Las ventajas que ofrece la crioterapia son: la facilidad y rapidez de administración y que obtiene buenos resultados cosméticos. El retratamiento puede ser eficaz si la duración es adecuada. Por el contrario, los inconvenientes son: los periodos largos de cicatrización, mayores que con cirugía (hasta 3 meses), riesgo de cicatriz hipertrófica y las limitaciones comunes a los tratamientos no quirúrgicos.

Radioterapia

Es el tratamiento no quirúrgico más eficaz para el LM^{2,86,87}. Se ha utilizado especialmente en pacientes mayores con lesiones grandes, en áreas anatómicas comprometidas, debido a una mínima morbilidad y buenos resultados cosméticos en general⁸⁸. En Norteamérica se utiliza la RT convencional de ortovoltaje para tratar el LM y el LMM con buenos resultados^{89,90}. Todos los autores enfatizan que la RT fraccionada convencional es muy eficaz en el tratamiento por la ausencia de recidivas subepidérmicas gracias a las dosis alcanzadas en el tejido subcutáneo (50% de la dosis entre 6 mm-4 cm). El inconveniente de la técnica con rayos X de alta energía es la posible afectación de los tejidos subyacentes, especialmente del hueso en el campo tratado, con riesgo de radionecrosis⁹¹. Este efecto secundario puede reducirse significativamente con la técnica de Miescher, que se utiliza en Europa de forma primaria o adyuvante a la cirugía desde su descripción en los años 50⁹². Consiste en la aplicación de altas dosis de rayos Grenz o rayos X superficiales con un voltaje muy bajo (12-50 kV) que no penetran más allá de 2-3 mm. La técnica de Miescher o sus variantes usan un tubo de rayos X con una ventana de berilio 12 kV, 15 MAmp a una distancia de 20 cm, alcanzando el 50% de la dosis a 1-1,3 mm. Al afectar solo la epidermis y la dermis superficial induce una radiodermatitis aguda, pero menos atrofia⁹³. Un esquema muy utilizado y cómodo para el paciente es la administración de una dosis total fraccionada de 100 Gy en 10 sesiones (5 sesiones semanales durante 2 semanas).

El tratamiento debe ser cuidadosamente diseñado para incluir todo el tumor con suficiente margen: 1 cm para lesiones < 2 cm y 2 cm para tumores más grandes.

En la práctica, tanto los rayos X superficiales (100 a 200 kV) como los electrones de alta energía (de 6 a 9 MeV) son adecuados. Dosis de 45 a 50 Gy en 15 a 25 fracciones pueden controlar la enfermedad en la mayoría de los pacientes. Se recomienda una dosis por fracción de 2-3,5 Gy, dependiendo del tamaño, grosor de la lesión y el esquema de tratamiento empleado.

La RT postoperatoria es útil en lesiones grandes cuando los márgenes alcanzados por la cirugía no son adecuados, cuando la parte lentiginosa de la lesión no se puede extirpar completamente por añadir una importante morbilidad y en las recidivas.

Tabla 5 Principales estudios de lentigo maligno tratados con crioterapia

Autor	Número de pacientes	Pauta	Recidiva	Seguimiento (tiempo medio y/o rango)
Dawber y Wilkinson ⁷⁸ (1979)	14	6 con torunda de algodón y 8 con spray	0	7,5-30 meses
Pitman ⁷⁷ (1979)	4		2 (50%)	3,5 años media
Coleman ⁷⁹ (1980)	2		1 (50%)	1-12 años, media 3 años
Kuflik ⁸⁰ (1980)	4	Spray. Ciclos simples-dobles -25 °C -30 °C Medición T ^a base. 1 cm margen	0	1-3 años
Zacarian ⁷⁶ (1982)	20	Doble ciclo congelación-descongelación -50 °C	2 (10%)	42,6 meses
Lorenz ⁸¹ (1983)	33		0	2-5 años
Burge y Dawber ⁸² (1984)	14	6 con torunda de algodón 30 segundos, 8 con spray. Ciclos simples	1 (7,1%)	> 5 años. La recurrencia fue a los 6 años. Libre a los 6 m tras retratamiento. media 4 años
Collins ⁸³ (1991)	10	3 con torunda de algodón, doble ciclo, 8 con spray. Una vez cada 6 semanas 6 veces o hasta aclaramiento	4 (40%)	7-80 meses
Böhler-Sommeregger ⁸⁴ (1992)	20	Doble ciclo congelación-descongelación -30 a -40 °C. 5 mm margen	3 (15%)	media 3 años
Kuflik y Gage ⁷⁵ (1994)	30	Doble ciclo -40 a -50 °C más allá de margen	2 (6,7%)	53-98 meses, media 75,5 meses
Machado ⁸⁵ (2007)	18	2 ciclos de congelación 1 min. separados por 2 min. de descongelación	0	

Las tasas de curación tras la RT con rayos Grenz o rayos X superficiales usando la técnica de Miescher varían del 86-95%. Sin embargo, el número total de pacientes en estos estudios es pequeño y los tiempos de seguimiento cortos (2-5 años)² (tabla 6). La regresión clínica se produce 2-8 meses tras el tratamiento⁹¹. Destaca el estudio retrospectivo publicado en el año 2002 por Farshad et al. con 150 pacientes: 93 con LM, 54 con LMM y 3 con ambas lesiones. La recidiva global fue del 7% (5,2% en los LM)⁹³.

En el LMM la RT parece ser menos efectiva. En muchos casos se utiliza como adyuvante poscirugía tras la resección de la zona nodular^{88,91}.

Efectos secundarios

En la mayoría de los casos aparece eritema, descamación y caída del vello local a partir de la segunda semana de tratamiento. Las complicaciones tardías son la atrofia y el adelgazamiento de la epidermis, la fibrosis, las telangiectasias, los cambios en la pigmentación (hiperpigmentación o hipopigmentación), así como el aumento en el riesgo de desarrollo de carcinoma espinocelular.

Entre sus ventajas se encuentran: su buena tolerancia, los buenos resultados cosméticos y que requiere pautas más cortas que otros tratamientos tópicos. Las tasas de curación son similares a la cirugía conservadora. La piel de los ancianos en zonas expuestas de la cabeza y el cuello es muy fina, por lo que parte sustancial de la dermis se alcanza con una penetración de 1,1 mm⁹¹.

Sus inconvenientes son: la limitada penetración de los rayos X (que explica que la técnica de Miescher pueda fallar por la extensión en profundidad de los melanocitos por las estructuras anexiales⁹¹), la necesidad de múltiples sesiones, generalmente realizadas en un medio urbano con infraestructura adecuada⁹³, y la dificultad para diferenciar los cambios pigmentarios que ocurren tras el tratamiento de una posible recidiva.

Imiquimod

El imiquimod es una amino imidazoquinolina sintética. Se usa como modificador tópico de la respuesta inmune, estimulando la inmunidad innata y adquirida. Se ha demostrado que también induce la apoptosis⁹⁹ y tiene actividad antiangiogénica¹⁰⁰.

Desde el primer caso de LM tratado con imiquimod en el año 2000¹⁰¹, hasta una revisión realizada en el año 2006 sobre 15 artículos en lengua inglesa, se trataron un total de 68 pacientes. Los autores concluyen que sin evidencia controlada ni seguimiento prolongado el uso de imiquimod debe considerarse experimental, ante la posibilidad de dejar enfermedad invasiva o residual¹⁰². Hasta la fecha se han descrito en la literatura un total de 234 pacientes con LM tratados con imiquimod en estudios no controlados, 161 de ellos revisados recientemente².

Tabla 6 Principales estudios sobre tratamiento de lentigo maligno con radioterapia

Autor	Número de pacientes	Pauta	Recidiva	Seguimiento (tiempo medio y/o rango)
Arma-Szachcic ^{94,95} (1970)	61	Técnica de Miescher	2 (28,4%)	
Kopf ⁹⁶ (1976)	16	Técnica de Miescher	8 (50%)	10 meses-9,5 años
Pitman ⁷⁷ (1979)	8	Técnica de Miescher	3 (38%)	3,5 años media
Dancuart ⁸⁹ (1980)	8	RT convencional de ortovoltaje, dosis 2.000-5.000 rad en 1-20 fracciones 100-280 kV	1 (12,5%)	1-4,5 años 1 paciente libre 11 años tras reirradiación
Harwood ⁹⁰ (1983)	20	RT convencional de ortovoltaje 100-280 kV, 35-50 Gy	2 (10%)	5 meses-8 años (mediana: 26 meses)
Panizzon (1997)	104	Técnica de Miescher	1	7,3 años
Tsang ⁹⁸ (1994)	36	Rayos X superficiales 30-50 Gy 100-250 kV 0,5-1 cm margen	4 (11%)	1-12 años Media 6 años
Schmid-Wendtner ⁹¹ (2000)	42	Técnica de Miescher modificada 0,5-2 cm margen	0	Seguimientos cortos 1-96 meses Media 15 meses
Farshad ⁹³ (2002)	96	Rayos Grenz 12 kV 100-120 Gy 7-10 mm margen	5 (5,2%)	La mayoría > 2 años. Media 8 años
Hedblad ⁹⁷ (2011)	593 (215 LM) 188 solo RT 26 escisión parcial + RT	Rayos Grenz. 2 v/semana x 3 semanas 100-160 Gy	27/188 solo RT 3/26 escisión parcial + RT	425 al menos 2 años, 241 5 años

Adaptada de Stevenson O, et al.¹. LM: lentigo maligno; RT: radioterapia.

Llama la atención la variabilidad de los trabajos (tabla 7): series de casos, casos aislados o estudios abiertos, diferentes lesiones en cuanto al tamaño, primario vs recidiva, tratamientos previos, pautas (de 2 aplicaciones semanales a diario), tiempo de tratamiento (de 8 días a 9 meses), margen aplicado, verificación de la respuesta (no siempre se biopsia) y seguimientos más cortos que el estándar oncológico de 5 años. Muchos estudios tienen un seguimiento inferior al año.

En general, no se recomienda su uso en tumores invasivos ni en pacientes jóvenes por el riesgo de progresión a enfermedad invasiva; también si no se puede realizar una monitorización estrecha del tratamiento^{103,104}.

Respuesta y factores relacionados con la respuesta

La pauta sugerida como más eficaz es el tratamiento de 5 veces/semana durante al menos 12 semanas. Las tasas de respuesta son variables según las series de casos¹⁰⁴. Así, aunque la tasa de respuesta clínica con confirmación histológica es del 85%⁹¹, la mayoría se realiza con biopsia *punch* del área previamente positiva². En 3 trabajos se realiza la exéresis completa de la lesión tras el tratamiento, siendo las tasas de aclaramiento histológico del 75, 63 y 53%¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. En 3 casos se describe una evolución a LMM durante el tratamiento^{5,109,110}.

Por la variabilidad en los estudios no es posible identificar parámetros óptimos o factores que predigan el fracaso o la ausencia de respuesta^{110,111}.

Se ha descrito el riesgo hipotético de favorecer la progresión del tumor por el uso de imiquimod^{103,112}. Un estudio demuestra que solo la respuesta inflamatoria clínicamente evidente moderada a severa se asocia significativamente con la eficacia del tratamiento¹¹³. Se han utilizado distintos métodos para incrementar la respuesta inflamatoria: aumentar la frecuencia de aplicación (2 veces al día), oclusión, crioterapia y tazaroteno 0,1% en gel^{110,114,115}. La respuesta clínica no debería usarse como único parámetro de respuesta al tratamiento, puesto que existe una disociación clínico-histológica (fig. 6). Por ello, la biopsia postratamiento debe hacerse en todos los casos¹¹⁶. En algunos casos se espera al menos 3 meses para realizar la biopsia, a menos que haya ausencia de respuesta inflamatoria o persistencia de pigmento anormal. Las biopsias demasiado tempranas son difíciles de interpretar porque a menudo hay una dermatitis de interfase florida. Algunos autores proponen una biopsia tardía (al año o a los 3 años) ya que están descritas recidivas tardías¹¹⁰. La dermatoscopia y la MCR pueden ser útiles en la monitorización de la respuesta, como se ha comentado.

Los efectos secundarios son: discromía postinflamatoria, eritema y edema frecuentes, erosión telangiectasias¹¹⁰, sobreinfección secundaria, queratopatía puntata reversible con disminución de la agudeza visual en lesiones

Tabla 7 Principales estudios de lentigo maligno tratados con imiquimod

Autor	Número pacientes	Pauta	Margen	Respuesta	Confirmación histológica	Seguimiento (tiempo medio y/o rango)	Otros
Ahmed ¹⁰¹ (2000)	1	3 v/sem: 4 sem. Diario: 2 sem. Días alternos-7 m	NI	RC	Sí	9 m	
Ormond ¹²⁴ (2002)	5	Diario: 6-12 m	NI	RC y RP	Solo en 1	Hasta 6 m	
Chapman ¹¹⁴ (2003)	1	1-2 v/día	NI	RC	Sí	3 m	
Epstein ¹²⁵ (2003)	1	Días alternos	NI	RC	NI	18 m	
Fisher ¹⁰⁹ (2003)	1	Test: días alternos 3 m. Resto 3v/sem: 14 sem	NI	RP. Desarrollo de LM amelanótico con satelitosis	Sí	Libre 17 m después de Mohs e imiquimod	
Naylor ⁵ (2003)	30	Diario: 12 sem	2 cm	26/28	Sí	12 m	Un caso curó en 8 días
Powell ¹²⁶ (2004)	11	3 v/sem: 4-20 sem	2 cm	6 RC, 4 RP	Sí	9 m	
Powell ⁹ (2004)	2	3 v/sem: 12 y 20 sem	NI	RC	Sí, 3 m postratamiento	9 y 18 m	Tratan 2 LM amelanóticos
Kupfer ¹²⁷ (2004)	2	3 v/sem: 3 m 3 v/sem: 4 m	NI	RC	Sí, 3 m postratamiento	14 y 13 m	
Flemming ¹⁰⁶ (2004)	6	Diario: 6 sem	1 cm	4/6	Sí (exéresis estándar 5 mm margen tras tratamiento)		Primer estudio con extirpación completa
Michapoulos ¹²⁸ (2004)	1	5 v/sem: 2 sem 3 v/sem: 16 sem	NI	RC	Sí	9 meses	Estudia infiltrado inflamatorio
Muñoz ¹²⁹ (2004)	1	Diario: 1 sem 2-3 v/sem: 16 sem	NI	RC	Sí	4 meses	
Kamin ¹³⁰ (2005)	1	5 v/sem: 6 sem. Segundo periodo de 3 m tras 1 m	NI	RC	Sí	12 m	
Wolf ¹³¹ (2005)	6	Diario: 5-13 sem	0,5-1 cm	5/6	Sí	3-18 m	Responde un LM amelanótico
Noel ¹³² (2005)	1	2 v/sem; 12 sem	NI	RC	Sí	12 m	
Ray ¹³³ (2005)	3	3 v/sem-diario 6-12 sem	0,5-1 cm	RC	Sí	7-12 m	
Van Meurs ¹¹¹ (2007)	10	3 v/sem-diario según inflamación 6-13 sem (sugieren mínimo 3 m)	2 cm	9/10	Una biopsia no antes de 4 sem y la segunda al año	31 m	4 recurrencias, una histológica sin evidencia clínica
Spenny ¹²¹ (2007)	12	2-7 v/sem: 7-44 sem	NI	RC	4 sin confirmar	Media 18,3 m	
Mahoney ¹¹⁸ (2008)	7	Variable según inflamación 12,4 sem de media	0,5-1 cm	6/7	Sí	19,1 m	Un caso herpes simple y elevación de enzimas hepáticas

Troya- Martin ¹¹⁹ (2008)	2	5 v/sem: 16 sem y 12 sem	NI	RC	Sí	3 años	Vitíligo. Recidiva a los 30 m en paciente con linfoma B
Buetticker ¹¹⁰ (2008)	34	1-2 v/día con/sin oclusión 2-20 sem	Sin margen	RC	Sí (no todas)	17,2 m	6 casos con disociación clínico-histológica.
Cotter ¹⁰⁵ (2008)	40	5 v/día: 3 m	2 cm	Clinico 83% Histológico 75%	2 m tras tratamiento extirpación por etapas con 2 mm margen	12-34 m (media 18 m)	Seguimiento de más de 5 años sin recidivas
Powell ¹¹³ (2009)	48 ^a	3 v/sem-diario de 6-12 sem	2 cm	37/48	Sí a los 4 m postratamiento	25-72 m	LMM
Ventura ¹³⁴ (2009)	1	Diario: 4 m	NI	RC	Sí a los 3 m postratamiento	1 año	Extirpan nódulos y resto imiquimod
Woodmansee ¹²³ (2009)	1	Diario: 6-8 sem. A días alternos: 5 sem	1 cm	RC pero recidiva	Curación a los 4 m, pero recidiva como LMM	24 m hasta la recidiva	Tras cirugía de Mohs libre 11 m
Ramsdell ¹³⁵ (2009)	1	3 v/sem hasta 1 año según la zona	NI	RC	Tras el tratamiento y a los 3 años	3 años	Lesión de 10 cm (la mayor tratada)
Ly ¹⁰⁷ (2011)	43	5 v/sem: 12 sem	1 cm	20/38	Extirpación completa tras el tratamiento		

LM: lentigo maligno; m: meses; NI: no indicado; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; sem: semanas.

^a En este artículo se añaden 37 pacientes más a los casos del artículo referenciado como 126 del mismo autor (Powell).

periculares¹¹⁷ y, a nivel sistémico, síndrome de liberación de citoquinas (dolor de cabeza, malestar gastrointestinal, fiebre, malestar general). También se ha descrito vitíligo¹¹⁰, herpes simple y elevación de enzimas hepáticas¹¹⁸.

Las ventajas son las comunes a los tratamientos no quirúrgicos.

Entre sus inconvenientes está la necesidad de definir protocolos y pautas así como criterios de respuesta clínica e histológica de forma homogénea¹¹¹. La hiperpigmentación residual que deja puede confundirse con una recidiva¹¹⁹.

En conclusión, el uso de imiquimod debe restringirse a aquellos casos en los que no se puedan administrar tratamientos alternativos a la cirugía tales como RT, en espera de una mayor evidencia científica de eficacia y seguridad⁷.

Puede utilizarse como neoadyuvante previo a la cirugía para disminuir el área de extirpación quirúrgica^{108,113}, o como adyuvante tras la extirpación del componente invasivo para tratar un componente *in situ* extenso¹²⁰. Otros autores lo aconsejan para los casos de recidiva de LM tras la escisión con cirugía convencional o Mohs, en márgenes positivos (como adyuvante) o para prevenir recidivas^{37,100,121,122}.

Otros tratamientos no quirúrgicos

Ácido azelaico

El ácido azelaico (C9-ácido dicarboxílico) al 20% en crema o al 15-35% en pomada se ha usado en el tratamiento del LM desde los años 70. Su mecanismo de acción es la citotoxicidad selectiva de los melanocitos anormales por inhibición reversible de la tirosina e inhibición de las enzimas mitocondriales¹³⁶. Se aplica 2 veces al día durante 2-12 semanas, dependiendo de la respuesta¹. No hay evidencia suficiente para recomendarlo en la práctica sobre otras alternativas, ya que los resultados han sido muy variables¹³⁷⁻¹³⁹.

Láser

Varios tipos de láser pueden destruir los melanocitos. Se han utilizado el láser de argón, CO₂, rubí, Q-switched Nd:YAG^{140,141} (tabla 8). Aunque existen resultados prometedores, de momento son escasos los datos para recomendar esta modalidad de tratamiento sobre otras alternativas¹. Los melanocitos atípicos pueden ser resistentes al láser si pierden la capacidad para producir pigmento (tabla 9).

Curetaje y electrocoagulación

Desde las primeras publicaciones al respecto, hace más de 20 años, no ha habido prácticamente trabajos que traten este tema⁷⁹. La media de tasa de recurrencia en 11 pacientes tratados fue del 27%. En la actualidad no hay criterios para recomendarlo sobre otras alternativas. No se suele obtener un plano histológico adecuado que confirme la exéresis/destrucción completa, y pueden



Figura 6 A. Lentigo maligno melanoma (0,125 mm de Breslow tras la biopsia diagnóstica) en la frente de una paciente de 94 años. B. Importante reacción inflamatoria tras 2 meses de tratamiento. C. Hiperpigmentación grisácea intercililar residual tras 3 meses de tratamiento. El resultado histológico tras la biopsia descartó la persistencia tumoral.

quedar melanocitos profundos sin tratar por la extensión aneal^{1,77,79}.

con xeroderma pigmentoso. Los periodos de seguimiento son muy cortos y los datos escasos para recomendar su utilización^{1,148,149}.

Interferón intralesional

Aunque una publicación describe la resolución de 11 lesiones en 10 pacientes, solo 4 se confirmaron histológicamente. Otros autores describen la resolución de 6 LM en un paciente

5-fluorouracilo

Su mecanismo de acción es por inhibición de la síntesis de ADN. Litwan lo usó por primera vez en 1975 en 3 pacientes

Tabla 8 Principales estudios de lentigo maligno tratados con láser

Autor	Número de pacientes	Pauta	Recidiva	Seguimiento (tiempo medio y/o rango)
Arndt et al. ¹⁴⁵ (1984)	1	Láser argón 5-cm Distancia, spot 1 mm, 3,8 W, 50 ms	No	8 meses
Arndt ¹⁴⁰ (1986)	3	Láser argón. Igual al anterior	33% (1/3)	75 semanas de media
Kopera ¹⁴¹ (1995)	4	Láser CO ₂ . 10,600-nm, 12 W, spot 1 mm, 2 pases	0% (0/4)	15 meses de media
Thissen y Westwrhof ¹⁴² (1997)	1	Q-switched rubí 694 nm	0	12 meses
Orten ¹⁴³ (1999)	1	Q-switched Nd:YAG 4 -11 J/cm ² , 532 y/o 1,064 nm, 10-20 ns, spot 2-3 mm, 10 Hz	37,8% (3/8)	8 meses-3,5 años
Iyer y Goldman ¹⁴⁴ (2003)	1	Q-switched alejandrita. Cinco tratamientos diferentes	1/1	3,5 años
Niiyama ¹⁴⁶ (2007)	1	Q-switched rubí láser 5 J/cm ² . Spot 4 mm	1/1	2 años
Madan y August ¹⁴⁷ (2009)	22	Q-switched Nd:YAG 532 nm, 6 J/cm ² , 2-mm spot, 5 nsy alejandrita láser 755 nm, 12 J/cm ² , 2-mm spot, 50 ns	23% (5/22)	2-5 años

Adaptada de McLeod M, et al.⁵⁰.

Tabla 9 Resumen. Puntos clave

- La histología es el método de elección para el diagnóstico del LM. La biopsia excisional es lo más rentable. Para seleccionar las zonas de la biopsia podemos ayudarnos de técnicas de imagen como la dermatoscopia o la MCR. La dermatoscopia es útil como complemento a la clínica en el diagnóstico precoz de LM. La MCR es útil como segundo paso tras la dermatoscopia en el diagnóstico de los casos dudosos, particularmente en lesiones hipopigmentadas o amelanóticas
- El tratamiento de elección es la cirugía. El porcentaje menor de recidivas se obtiene con la cirugía de Mohs o sus variantes respecto a una cirugía convencional con márgenes de seguridad. Esta técnica está especialmente indicada en lesiones grandes, recidivadas, con márgenes clínicamente mal definidos y localizaciones anatómicas comprometidas. A la hora de delimitar los márgenes prequirúrgicos podemos ayudarnos de la luz de Wood, la dermatoscopia y la MCR
- En los casos en los que no es posible realizar tratamiento quirúrgico:
 - En pacientes con buen estado general y buena expectativa de vida se considera la RT el tratamiento no quirúrgico más eficaz para el LM
 - En aquellos pacientes con mal estado general, expectativa de vida corta, rechazo del paciente, etc. pueden utilizarse otras alternativas como el imiquimod o la crioterapia. Estas alternativas no disponen actualmente de una evidencia científica que las avale, y se necesitan métodos fiables no invasivos que permitan descartar un componente invasivo oculto
 - Debe realizarse un seguimiento a largo plazo. La dermatoscopia y la MCR son útiles en la monitorización. Conviene hacer una biopsia postratamiento ante una sospecha de recidiva, y siempre tras un tratamiento tópico

2 veces al día durante 6,9 y 13 meses. Obtuvo la resolución de los 3, uno tras retratamiento de la recaída. Otros autores trataron 3 pacientes con resolución inicial, aunque todos recurrieron. Existen pocos datos para apoyar su uso en la práctica^{1,79,150}.

Retinoides

Se han usado debido a su acción de inhibir la proliferación e inducir la diferenciación en cultivos de melanocitos murinos. Un artículo reciente publica la resolución de las lesiones en 2 pacientes ancianos con gel de tazaroteno al 0,1% sin recidiva a los 18 y 30 meses¹⁵¹. Actualmente no hay datos para apoyar el uso de ácido retinoico o tretinoína tópica en el tratamiento del LM, aunque se han usado en combinación con otros tratamientos como el imiquimod, con el objeto de incrementar la respuesta inflamatoria¹¹⁰. Son necesarios más estudios¹.

En la tabla 9 se resumen los puntos clave del diagnóstico y tratamiento del lentigo maligno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Estefanía Palacios del Servicio de Oncología Radioterápica del Complejo Asistencial Universitario de León por su colaboración en el apartado de radioterapia. Al Dr. Malvey del Servicio de Dermatología del Hospital Clínic de Barcelona por su colaboración mediante la cesión de las imágenes de microscopia confocal de reflectancia.

Anexo 1. Niveles de evidencia

Ia	Evidencia obtenida de metaanálisis o ensayos clínicos controlados aleatorizados
Ib	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico controlado aleatorizado
Ila	Evidencia obtenida de al menos un estudio bien diseñado controlado no aleatorizado
IIb	Evidencia obtenida de al menos un estudio bien diseñado <i>cuasi</i> -experimental
III	Evidencia obtenida de estudios descriptivos no experimentales
IV	Evidencia obtenida de opiniones de expertos o experiencia clínica

Adaptado de Stevenson O, et al.¹.

Anexo 2. Niveles de recomendación

A	Existe una buena evidencia para apoyar el uso del procedimiento
B	Existe una evidencia suficiente para apoyar el uso del procedimiento
C	Existe escasa evidencia para apoyar el uso del procedimiento
D	Existe evidencia suficiente para rechazar el uso del procedimiento
E	Existe buena evidencia para rechazar el uso del procedimiento

Adaptado de Stevenson O, et al.¹.

Bibliografía

1. Stevenson O, Ahmed I. Lentigo maligna. Prognostic and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:151-64.
2. Erickson C, Miller SJ. Treatment options in melanoma in situ: topical and radiation therapy, excision and Mohs surgery. *Int J Dermatol.* 2010;49:482-91.

3. Mc Kenna J, Florell S, Goldman G, Bowen G. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: current estate of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg.* 2006;32:493-504.
4. Nagore E, Oliver V, Botella-Estrada R, Moreno-Picot S, Guillén C, Fortea JM. Clinicopathological analysis of 1,571 cutaneous malignant melanomas in Valencia Spain: factors related to tumour thickness. *Acta Derm Venereol.* 2006;86:50-6.
5. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, Teague K, Garcia C, Mackinnis, et al. Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br J Dermatol.* 2003;149 Suppl. 66: 66S-95S.
6. Wildemore JK, Schuchter L, Mick R, Synnestvedt M, Elenitsas R, Bedrosian I, et al. Locally recurrent malignant melanoma characteristics and outcomes: a single-institution study. *Ann Plast Surg.* 2001;46:488-94.
7. Nagore E, Botella-Estrada R. Imiquimod para el tratamiento del lentigo maligno. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;vol. 102:559-62.
8. Mc Kee PH, Calonje E, Granter S. *Pathology of the skin*, 2, 3ª ed. London: Elsevier Mosby; 2005.
9. Powell AM, Russell-Jones R. Amelanotic lentigo maligna managed with topical imiquimod as immunotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:792-6.
10. Akay BN, Kocycit P, Heper AO, Erdem C. Dermoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2010;163:1212-7.
11. Grupo de Trabajo EEUU y Canada. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:1032-47.
12. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party Clinical Practice Guidelines for the Management of melanoma in Australia and New Zealand. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group. Wellington; 2008.
13. Al-Niami F, Jury CS, McLaughlin S, Herd RM. Review of management and outcome in 65 patients with lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2009;160:197-228.
14. Somach SC, Taira JW, Pitha JV, Everett MA. Pigmented lesions in actinically damaged skin. Histopathologic comparison of biopsy and excisional specimens. *Arch Dermatol.* 1996;132: 1297-302.
15. Stevens G, Cocherell CJ. Avoiding sampling error in the biopsy of pigmented lesions. *Arch Dermatol.* 1996;132:1380-2.
16. Moreno-Ramirez D, Ferrandiz L, Camacho FM. Are the ABCD signs useful for the management of solar lentigo? *Br J Dermatol.* 2005;153:1083-4.
17. Stante M, Giorgi V, Stanganelli I, Alfaioli B, Carli P. Dermoscopy for early detection of facial lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2005;152:361-4.
18. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, Landthaler M, Wlotzke U, Cagnetta AB, et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:25-32.
19. Puig S, Malvehy J. Criterios dermatoscópicos de las lesiones en la cara. En: Malvehy J, Puig S, editores. *Principios de dermatoscopia*. 2ª ed. Barcelona: CEGE; 2009. p. 295-305.
20. Slutsky JB, Marghoob AA. The zig-zag pattern of lentigo maligna. *Arch Dermatol.* 2010;146:1444.
21. Schiffner R, Perusquia AM, Stolz W. One year follow up of a lentigo maligna: first dermoscopic signs of growth. *Br J Dermatol.* 2004;151:1087-9.
22. Stolz W, Schiffner R, Burgdorf WH. Dermoscopy for facial pigmented skin lesions. *Clin Dermatol.* 2002;20:276-8.
23. Tanaka M, Sawada M, Kobayashi K. Key point in dermoscopic differentiation between lentigo maligna and solar lentigo. *J Dermatol.* 2011;38:53-8.
24. Ciudad C, Aviles JA, Suárez R, Lázaro P. Utilidad de la dermatoscopia en el diagnóstico de las queratosis actínicas pigmentadas. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:623-6.
25. Robinson J. Use of Digital epiluminiscence microscopy to help define the edge of lentigo maligna. *Arch Dermatol.* 2004;140:1095-100.
26. Ahlgrim-Siess V, Massone C, Scope A, Fink-Puches R, Richtig E, Wolf IH, et al. Reflectance confocal microscopy of facial lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: a preliminary study. *Br J Dermatol.* 2009;161:1307-16.
27. Guitera P, Pellacani G, Longo C, Seidenari S, Avramidis M, Menzies SW. In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions. *J Invest Dermatol.* 2009;129:131-8.
28. Chen CS, Elias M, Busam K, Rajadhyaksha M, Marghoob AA. Multimodal in vivo optical imaging, including confocal microscopy, facilitates presurgical margin mapping for clinically complex lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol.* 2005;153: 1031-6.
29. Gonzalez S. Aplicaciones clínicas de la microscopia confocal de reflectancia en el manejo de tumores cutáneos. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:528-31.
30. Erfan N, Young-Kang H, Cardot-Leccia N, Chignon-Sicard B, Passeron T, Ortone JP. Reflectance confocal microscopy for recurrent lentigo maligna. *Dermatol Surg.* 2011;37:1519-24.
31. Nadiminti H, Scope A, Marghoob A, Busam K, Nehal K. Use of reflectance confocal microscopy to monitor response of lentigo maligna to nonsurgical treatment. *Dermatol Surg.* 2010;36:177-84.
32. Langley RG, Rajadhyaksha M, Dwyer PJ, Sober AJ, Flotte TJ, Anderson RR. Confocal scanning laser microscopy of benign and malignant melanocytic skin lesions in vivo. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:365-76.
33. Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol.* 1987;116:303-10.
34. Wayte DM, Helwig EB. Melanotic freckle of Hutchinson. *Cancer.* 1968;21:893-911.
35. Koh HK, Michalik E, Sober AJ, Lew RA, Day CL, Clark W, et al. Lentigo maligna melanoma has no better prognosis than other types of melanoma. *J Clin Oncol.* 1984;2:994-1001.
36. Cohen LM. Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:923-36.
37. Michalik EE, Fitzpatrick TB, Sober AJ. Rapid progression of lentigo maligna to deeply invasive lentigo maligna melanoma. Report of two cases. *Arch Dermatol.* 1983;119:831-5.
38. Kelly JW. Following lentigo maligna may not prevent the development of life-threatening melanoma. *Arch Dermatol.* 1992;128:657-60.
39. Mc Ewan LE, Buchanan MRD. Invasive melanoma in the donor and recipient sites of a Hutchinson's freckle transplanted in a split skin graft. *Aust N Z J Surg.* 1986;56:81-4.
40. Kelly RI, Cook MG, Mortimer PS. Aggressive amelanotic lentigo lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 1994;131:562-5.
41. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma (monografía en Internet).v.2.2011 [consultado 15 Ago 2011]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf
42. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Cox NH, Gore ME, et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol.* 2010;163: 238-56.
43. Arlette J, Trotter M, Trotter T, Temple C. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: seminars in Surgical Oncology. *J Surg Oncol.* 2004;86:179-86.
44. Zalla MJ, Lim KK, Dicaudo DJ, Gagnot MM. Mohs micrographic excision of melanoma using immunostains. *Dermatol Surg.* 2000;26:771-84.

45. Agarwal-Antal N, Bowen GM, Gerwels JW. Histologic evaluation of lentigo maligna with permanent sections. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:743-8.
46. Robinson JK. Margin control for lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:79-85.
47. Cohen LM, McCall MW, Zax RH. Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. A follow-up study. *Dermatol Surg.* 1998;24:673-7.
48. Mohs FE. Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision. *Arch Surg.* 1941;42:279-81.
49. Moehrle M, Breuninger H, Röckenn M. A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:591-5.
50. McLeod M, Choudhary S, Giannakakis G, Nouri K. Surgical treatments for lentigo maligna: A review. *Dermatol Surg.* 2011;37:1210-28.
51. Walling HW, Scupham RK, Bean AK, Ceilley RI. Staged excision versus Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:659-64.
52. Johnson TM, Headington JT, Baker SR, Lowe L. Usefulness of the staged Excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the square procedure. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:758-64.
53. Anderson KW, Baker SR, Lowe L, Su L, Johnson TM. Treatment of head and neck melanoma, lentigo maligna subtype: A practical surgical technique. *Arch Facial Plast Surg.* 2001;3:202-6.
54. Mahoney MH, Joseph M, Temple CL. The perimeter technique for lentigo maligna: an alternative to Mohs micrographic surgery. *J Surg Oncol.* 2005;91:120-5.
55. Hill DC, Gramp AA. Surgical treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Australas J Dermatol.* 1999;40:25-30.
56. Malhotra R, Chen C, Huilgol SC, Hill DC, Selva D. Mapped serial excision for periocular lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Ophthalmology.* 2003;110:2011-8.
57. Bub JL, Berg D, Slee A, Odland PB. Management of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with staged excision: a 5-year follow-up. *Arch Dermatol.* 2004;140:552-8.
58. Huilgol SC, Selva D, Chen C, Hill DC, James CL, Gramp A, et al. Surgical margins for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the technique of mapped serial excision. *Arch Dermatol.* 2004;140:1087-92.
59. Jejurikar SS, Borschel GH, Johnson TM, Lowe L, Brown DL. Immediate, optimal reconstruction of facial lentigo maligna and melanoma following total peripheral margin control. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120:1249-55.
60. Lee MR, Ryman WJ. Treatment of lentigo maligna with total circumferential margin control using vertical and horizontal permanent sections: a retrospective study. *Australas J Dermatol.* 2008;49:196-201.
61. Bosbous MW, Dzwierzynski WW, Neuburg M. Staged excision of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: a 10-year experience. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:1947-55.
62. Dhawan SS, Wolf DJ, Rabinovitz HS, Poulos E. Lentigo Maligna. The use of rush permanent sections in therapy. *Arch Dermatol.* 1990;126:928-30.
63. Clayton BD, Leshin B, Hitchcock MG, Marks M, White WL. Utility of rush paraffin-embedded tangential sections in the management of cutaneous neoplasms. *Dermatol Surg.* 2000;26:671-8.
64. Bienert TN, Trotter MJ, Arlette JP. Treatment of cutaneous melanoma of the face by Mohs micrographic surgery. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:25-30.
65. Temple CL, Arlette JP. Mohs micrographic surgery in the treatment of lentigo maligna and melanoma. *J Surg Oncol.* 2006;94:287-92.
66. Bhardwaj SS, Tope WD, Lee PK. Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma using Mel-5 immunostaining: University of Minnesota experience. *Dermatol Surg.* 2006;32:690-6.
67. Bene NI, Healy C, Coldiron BM. Mohs micrographic surgery is accurate 95.1% of the time for melanoma in situ: a prospective study of 167 cases. *Dermatol Surg.* 2008;34:660-4.
68. Gaudy-Marqueste C, Perchenet AS, Taséi AM, Madjlessi N, Magalon G, Richard MA, et al. The spaguetti technique: an alternative to Mohs surgery or staged surgery for problematic lentiginous melanoma (lentigo maligna and acral lentiginous melanoma). *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:113-8.
69. Barlow J, Maize JS, Lang P. The density and distribution of melanocytes adjacent to melanoma and nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg.* 2007;33:199-207.
70. Kimyai-Asadi A, Ayala GB, Goldberg LH, Vujevich J, Jih MH. The 20-minute rapid MART-1 immunostain for malignant melanoma frozen sections. *Dermatol Surg.* 2008;34:498-500.
71. Cherpelis BS, Moore R, Ladd S, Chen R, Glass LF. Comparison of MART-1 frozen sections to permanent sections using a rapid 19-minute protocol. *Dermatol Surg.* 2009;35:207-13.
72. Glass LF, Raziano RM, Clark GS, Higgins HW, Ladd S, Lien MH, et al. Rapid frozen section immunostaining of melanocytes by microphthalmia-associated transcription factor. *Am J Dermatopathol.* 2010;32:319-23.
73. Zalaudek I, Horn M, Richtig E, Hodi S, Keri H, Smolle J. Local recurrence in melanoma in situ: influence of sex, age, site of involvement and therapeutic modalities. *Br J Dermatol.* 2003;148:703-8.
74. Maherdran R, Newton-Bishop J-A. Survey of UK current practice in the treatment of lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2001;144:71-6.
75. Kuflik E, Gage A. Cryosurgery for lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:75-8.
76. Zacarian SA. Cryosurgical treatment of lentigo maligna. *Arch Dermatol.* 1982;118:89-92.
77. Pitman GH, Kopf AW, Bart RS, Casson PR. Treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1979;5:727-37.
78. Dawber RP, Wilkinson JD. Melanotic freckle of Hutchinson: treatment of macular and nodular phases with cryotherapy. *Br J Dermatol.* 1979;101:47-9.
79. Coleman WP, Davis RS, Reed RJ, Kremenz ET. Treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1980;6:476-9.
80. Kuflik E. Cryosurgery for lentigo maligna: a report of four cases. *J Dermatol Surg Oncol.* 1980;6:432-5.
81. Lorenz E. Cryosurgery for lentigo maligna. *Dermatol Times.* 1983;4:29.
82. Burge S, Dawber R. Cryotherapy for lentigo maligna. *J Dermatol Surg Oncol.* 1984;10:910.
83. Collins P, Rogers S, Goggin M, Manning W. Cryotherapy for lentigo maligna. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:433-5.
84. Böhler-Sommeregger K, Schuller-Petrovic S, Neumann R, Müller E. Cryosurgery of lentigo maligna. *Plast Reconstr Surg.* 1992;90:436-40.
85. Machado A, Bianchi L, Herreros F, de Aguiar F, Neves PE, Macedo E. Cryosurgical treatment of lentigo maligna. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:477-81.
86. Wilson LD. Lentigo maligna and radiotherapy. *N Engl J Med.* 2006;354:1322.
87. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. *Melanoma Res.* 2008;18:61-7.

88. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009;20 6 Suppl:225–95.
89. Dancuart F, Harwood AR, Fitzpatrick PJ. The radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma of the head and neck. *Cancer.* 1980;45:2279–83.
90. Harwood AR. Conventional radiotherapy in the treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6:310–6.
91. Schmid-Wendtner MH, Brunner B, Konz B, Kaudewitz P, Wendtner CM, Peter RU, et al. Fractionated radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma in 64 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:477–82.
92. Miescher G. Über melanotische Präcancerosen. *Oncologia.* 1954;7:92–4.
93. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol.* 2002;146:1042–6.
94. Arma-Szlachcic M, Ott F, Storck H. Zur Strahlentherapie der melanotischen Präcancerosen. *Hautarzt.* 1970;21:505–8.
95. Stork H. Treatment of melanotic freckles by radiotherapy. *J Dermatol Surg Oncol.* 1977;3:293–4.
96. Kopf A, Bart S, Gladstein A. Treatment of melanotic freckle with X-rays. *Arch Dermatol.* 1976;112:801–7.
97. Hedblad M, Mallbris L. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011;1–9.
98. Tsang R, Liu F, Woodrow W, Payne D. Lentigo maligna of the head and neck. Results of treatment by radiotherapy. *Arch Dermatol.* 1994;130:1008–12.
99. Schon MP, Schon M. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl. 2:85–135.
100. Li VW, Li WW, Talcott KE, Zhai AW. Imiquimod as an antiangiogenic agent. *Drugs Dermatol.* 2005;4:708–17.
101. Ahmed I, Berth-Jones J. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2000;143:843–5.
102. Rapjar SF, Marsden JR. Imiquimod in the treatment of lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2006;155:653–6.
103. Martin T, Ojeda A, Martonez S, Vera A. Lentigo maligno tratado con crema de imiquimod al 5%. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:700–2.
104. Jupkins-Hopkins J. Imiquimod use in the treatment of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:865–7.
105. Cotter M, McKenna J, Bowen G. Treatment of lentigo maligna with Imiquimod before staged excision. *Dermatol Surg.* 2008;34:147–51.
106. Flemming CJ, Bryden AM, Evans A, Dawe RS, Boston SH. A pilot study of treatment of lentigo maligna with 5% imiquimod cream. *Br J Dermatol.* 2004;151:485–8.
107. Ly L, Kelly J, O’Keefe R, Sutton T, Dowling J, Swain S, et al. Efficacy of imiquimod cream 5% for lentigo maligna after complete excision. A study of 43 patients. *Arch Dermatol.* 2011;147:1191–5.
108. Bowen G, Bowen A, Florell S. Lentigo Maligna. One size does not fit all. *Arch Dermatol.* 2011;147:1211–3.
109. Fisher G, Lang P. Treatment of melanoma in situ on sun-damaged skin with topical 5% imiquimod cream complicated by the development of invasive disease. *Arch Dermatol.* 2003;139:945–7.
110. Buettiker V, Yawalka N, Braathen L, Hunger R. Imiquimod treatment of lentigo maligna: An open-label study of 34 primary lesions in 32 patients. *Arch Dermatol.* 2008;144:943–5.
111. van Meurs T, van Doorn R, Kirtschig G. Recurrence of lentigo maligna after initial complete response to treatment with 5% imiquimod cream. *Dermatol Surg.* 2007;33:623–36.
112. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420:860–7.
113. Powell AM, Robinson AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Imiquimod and lentigo maligna: a search for prognostic features in a clinicopathological study with long-term follow-up. *Br J Dermatol.* 2009;160:994–8.
114. Chapman MS, Spencer SK, Brennick JB. Histologic resolution of melanoma in situ (lentigo maligna) with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol.* 2003;139:943–4.
115. Bassukas ID, Gamvroulia C, Zioga A, Nomikos K, Fotika C. Cryosurgery during topical imiquimod: a successful combination modality for lentigo maligna. *Int J Dermatol.* 2008;47:519–21.
116. Micantonio T, Concetta M, Peris K. Usefulness of dermoscopy to monitor clinical efficacy of imiquimod treatment for lentigo maligna. *Arch Dermatol.* 2006;142:330–1.
117. Murchinson A, Washington C, Soloman A, Bernardino R. Ocular effects of imiquimod treatment of eyelid melanoma in situ. *Dermatol Surg.* 2007;33:1136–8.
118. Mahoney MH, Joseph MG, Temple C. Topical Imiquimod therapy for lentigo maligna. *Ann Plast Surg.* 2008;61:419–24.
119. De Troya-Martin M, Fryeiro-Elicegeui M, Funez R, Aguilar M, Fernandez-Canedo I, Blazquez N. Lentigo maligna managed with topical imiquimod and dermoscopy: report of two cases. *Dermatol Surg.* 2008;34:1561–6.
120. Missall TA, FoskoF S.W. The use of Imiquimod to minimize the surgical defect when excising invasive malignant melanoma surrounded by extensive melanoma in situ, lentiginous type. *Dermatol Surg.* 2009;35:868–74.
121. Spenny ML, Walford J, Werchniak AE, Beltrani V, Brennick JB, Storm CA, et al. Lentigo maligna (melanoma in situ) treated with imiquimod cream 5%: 12 case reports. *Cutis.* 2007;79:149–52.
122. Geisse J. Commentary on lentigo maligna recurrence. *Dermatol Surg.* 2007;33:626.
123. Woodmansee C, Mc Call M. Recurrence of lentigo maligna and development of invasive melanoma after treatment of lentigo maligna with imiquimod. *Dermatol Surg.* 2009;35:1286–9.
124. Ormond P, Blasdale C, Leonard N, Lawrence CM. Treatment of lentigo maligna with imiquimod. *Br J Dermatol.* 2002;147 Suppl. 62:575–655.
125. Epstein E. Extensive lentigo maligna clearing with topical imiquimod. *Arch Dermatol.* 2003;139:944–5.
126. Powell AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Topical imiquimod immunotherapy in the management of lentigo maligna. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:15–21.
127. Kupfer-Bessaguet I, Guillet G, Misery L, Carre JL, Leroy JP, Sassolas B. Topical imiquimod treatment of lentigo maligna: clinical and histologic evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:635–9.
128. Michalopoulos P, Yawalkar N, Brönnimann M, Kappeler A, Braathen LR. Characterization of the cellular infiltrate during successful topical treatment of lentigo maligna with imiquimod. *Br J Dermatol.* 2004;151:903–6.
129. Muñoz CH, Sánchez J, Martín-García R. Successful treatment of persistent melanoma in situ with 5% imiquimod cream. *Dermatol Surg.* 2004;30:1543–5.
130. Kamin A, Eigentler T, Radny P, Bauer J, Weide B, Garbe C. Imiquimod in the treatment of extensive recurrent lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:51–2.
131. Wolf IH, Cerroni L, Kodama K, Kerl H. Treatment of lentigo maligna (melanoma in situ) with the immune response modifier imiquimod. *Arch Dermatol.* 2005;141:510–4.
132. Noel B, Kunzle N. Image in clinical medicine. Lentigo maligna. *N Engl J Med.* 2005;353:2176.
133. Ray CM, Kluk M, Grin CM, Grant-Kels JM. Successful treatment of malignant melanoma in situ with topical 5% imiquimod cream. *Int J Dermatol.* 2005;44:428–34.

134. Ventura F, Rocha J, Fernandes JC, Pardal F, Brito C. Topical imiquimod treatment of lentigo maligna. *Case Rep Dermatol.* 2009;1:78–81.
135. Ramsdell AM, Zeitouni N. Long-term follow-up of a hemifacial lentigo maligna treated using 5% imiquimod. *Dermatol Surg.* 2009;35:287–90.
136. Rodriguez MA, Manchado P, Ruiz I, Suarez D. Treatment of lentigo maligna with azelaic acid. *Int J Dermatol.* 1993;32:363–4.
137. Nazarro Porro Passi S, Zina G. Ten years experience of treating lentigo maligna with topical azelaic acid. *Acta Derm Venereol.* 1989;Suppl 143:49S–57S.
138. Pathak MA, Ciganek ER, Wick M, Sober AJ, Farinelli WA, Fitzpatrick TB. An evaluation of the effectiveness of azelaic acid as a depigmenting and chemotherapeutic agent. *J Invest Dermatol.* 1985;85:222–8.
139. McLean DI, Peter KK. Apparent progression of lentigo maligna to invasive melanoma during treatment with topical azelaic acid. *Br J Dermatol.* 1986;114:685–9.
140. Arndt KA. New pigmented macule appearing 4 years after argon laser treatment of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:1092.
141. Kopera D. Treatment of lentigo maligna with the carbon dioxide laser. *Arch Dermatol.* 1995;131:735–6.
142. Thissen M, Westerhof W. Lentigo maligna treated with ruby laser. *Acta Derm Venereol.* 1997;77:163.
143. Orten SS, Waner M, Dinehart SM, Bardales RH, Flock ST. Q-switched neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser treatment of lentigo maligna. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120:296–302.
144. Iyer S, Goldman M. Treatment of lentigo maligna with combination laser therapy: recurrence at 8 months after initial resolution. *J Cosmet Laser Ther.* 2003;5:49–52.
145. Arndt KA. Argon laser treatment of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:953–7.
146. Niiyama N, Niiyama S, Takasu H, Katsuoka K. Progression of lentigo maligna into lentigo maligna melanoma following laser treatment. *Eur J Dermatol.* 2007;17:252–3.
147. Madan V, August PJ. Lentigo maligna-outcomes of treatment with Q-switched Nd: YAG and alexandrite lasers. *Dermatol Surg.* 2009;35:607–11.
148. Cornejo P, Vanaclocha F, Polimon I, Del Rio R. Intralesional interferon treatment of lentigo maligna. *Arch Dermatol.* 2000;136:428–30.
149. Turner ML, Moshell AN, Corbett DW, Stern JB, Roth MJ, DiGiovanna J, et al. Clearing of melanoma in situ with intralesional interferon alfa in a patient with xeroderma pigmentosum. *Arch Dermatol.* 1994;130:1491–4.
150. Litwin MS, Krementz ET, Mansell PW, Reed RJ. Topical chemotherapy of lentigo maligna with 5-fluorouracil. *Cancer.* 1975;3:721–3.
151. Chimenti S, Carrozzo AM, Citarella L, De Felice C, Peris K. Treatment of lentigo maligna with tazarotene 0.1% gel. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:101–3.