

Behandelopties bij lentigo maligna

M. Wakkee, R.R. van den Bos

*Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC
Kanker Instituut, Rotterdam*

Correspondentieadres:

Marlies Wakkee

Burgemeester s'Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam

Tel: 0031 10 7040110

E-mail: m.wakkee@erasmusmc.nl

EPIDEMIOLOGIE LENTIGO MALIGNA

Lentigo maligna (LM) is het meest voorkomende melanoom in situ. Deze vaak grote, in het gelaat gelokaliseerde laesies zijn sterk gerelateerd aan cumulatieve UV blootstelling en worden vooral gezien bij oudere mensen. Ondanks de hoge prevalentie van het LM, zijn exacte epidemiologische data schaars omdat dit in-situmelanoom meestal niet opgenomen is in landelijke registers. In Nederland daarentegen is het LM, wanneer histopathologisch bevestigd, vanaf 1989 geregistreerd door de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). In de afgelopen 25 jaar (1989-2013) werd bij 10.545 Nederlanders een LM histopathologisch bevestigd en de incidentie steeg gedurende deze periode met

gemiddeld 6,8% per jaar.¹ Gedurende dezelfde periode werd bij 2.898 Nederlanders een lentigo maligna melanoom (LMM) histopathologisch vastgesteld en die incidentie steeg nog sterker met 12,4% per jaar.¹

PROGRESSIE VAN LENTIGO MALIGNA NAAR LENTIGO MALIGNA MELANOOM

Het behandeldoel bij LM is het voorkómen van een LMM. Maar hoe groot is de kans op progressie van een LM naar een LMM? Ook hierover is de literatuur beperkt. De meest geciteerde Amerikaanse studie dateert uit 1987 en beschrijft dat het levenslange risico op progressie niet hoger is dan 5%.² Uit de NKR-data blijkt ook dat het absolute risico op een LMM gedurende 25 jaar nadat iemand eerder een LM op een willekeurige lokalisatie heeft gehad met 2,0-2,6% laag is.¹ De beperking van deze dataset is dat niet alle LM (histopathologisch) bevestigd worden, waardoor het risico op progressie mogelijk onderschat wordt. Anderzijds zijn er ook argumenten voor het tegendeel zoals dat sommige laesies misschien onterecht als een LM worden gediagnosticeerd, terwijl ze eigenlijk al een invasieve component bevatten³ of dat door de behandeling van het LM het risico op progressie verlaagd wordt. Als er

uiteindelijk een LMM ontstaat, is de prognose niet anders dan van andere melanomen en gerelateerd aan kenmerken als breslowdikte en aanwezigheid van ulceratie.⁴

BEHANDELOPTIES LENTIGO MALIGNA

Conventionele excisie

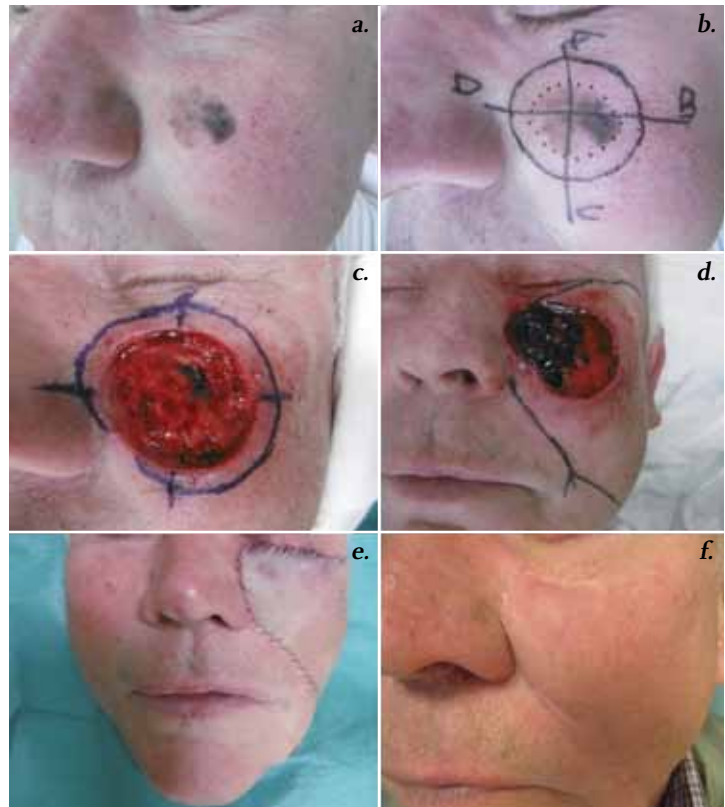
De volgens de *Richtlijn melanoom* aanbevolen behandeling van LM is conventionele excisie.⁵ Een belangrijk voordeel van excisie van een LM is dat hierbij de gehele laesie beoordeeld kan worden, terwijl de initiële diagnose meestal gesteld wordt op (een) biopt(en). Het blijkt dat 8-29% van de vooraf met een biopt gediagnosticeerde LM bij excisie uiteindelijk toch een invasieve component bevat.^{3,6} De marge van 5 mm bij conventionele excisie van een LM is een punt van discussie. Omdat de klinisch zichtbare begrenzing vaak niet overeenkomt met de histopathologische begrenzing is er een grote kans op irradicaliteit bij deze standaardmarge. Een voorbeeld van het verschil tussen de klinische begrenzing en de histopathologische begrenzing is zichtbaar in figuur 1, waarin micrografisch gecontroleerde chirurgie van een LM is afgebeeld. Bij een marge van 5 à 6 mm wordt op basis van negen studies geschat dat de kans op radicaliteit tussen de 0%-86% ligt.⁷ Bij het verhogen van de marge naar 9 mm laat een studie zien dat de radicaliteit hiermee stijgt naar bijna 99%.⁷ Inmiddels wordt door sommigen gepleit de standaardmarge te verhogen naar 9 mm om zo de kans op positieve snijranden te verlagen.⁷ De kans op een recidief LM na conventionele excisie is rond de 6-20%.⁸

Micrografisch gecontroleerde chirurgie

Bij conventionele excisie wordt slechts 1-2% van de exciseranden beoordeeld. Hierbij bestaat het risico op vals-negatieve histopathologische uitkomsten omdat deze beoordeling vooral bij het grillig groeiende LM mogelijk onvoldoende representatief is. Micrografisch gecontroleerde excisie, ook wel gedomificeerde Breuninger, van het LM verlaagt de kans op irradicaliteit en recidieven ten opzichte van conventionele excisie (figuur 1). Bij deze techniek, zoals afgebeeld in figuur 2, wordt de circulaire rand apart ingebed in paraffine en zodanig aangesneden dat de gehele circulaire snijrand kan worden beoordeeld. Het centrale deel van het preparaat wordt dwars op het huidoppervlak gelamelleerd en na inbedding in paraffine beoordeeld op invasieve componenten. Het recidiefpercentage bij micrografisch gecontroleerde chirurgie is rond de 2-5%.^{8,9}

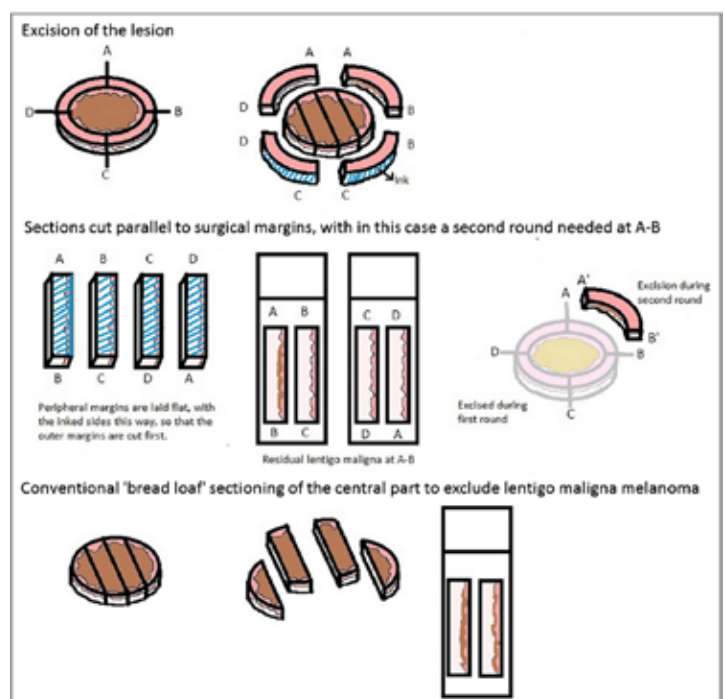
Imiquimod (met ablatieve laser)

De stijgende incidentie van het LM, de piekincidentie bij oudere patiënten (op basis van de NKR-data mediane leeftijd 70 jaar) en de vaak grote, in het gelaat gelokaliseerde laesies maken dat de laatste jaren ook minder invasieve behandelingen worden overwogen. Een van de opties voor patiënten die geen chirurgische ingreep kunnen of willen ondergaan, is imiquimod crème al dan niet in combinatie met een



Figuur 1. Micrografisch gecontroleerde chirurgieprocedure.

- a. Lentigo maligna rechterwang.
- b. Aftekening eerste ronde met assenstelsel.
- c. Aftekening voor tweede resectieronde in verband met lentigo maligna in de rand van D via A tot C.
- d. Aftekening voor reconstructie.
- e. Status na rotatieflap.
- f. Postoperatieve resultaat na zes maanden.



Figuur 2. Micrografisch gecontroleerde excisie; het bewerken en de visualisatie van de perifere randen en het centrale gedeelte van de laesie.¹⁰

ablatieve laserbehandeling. Na imiquimod monotherapie wordt in 78% een klinisch complete respons waargenomen.¹⁰ Data over het daadwerkelijke effect van imiquimod waren tot voor kort onbekend. Recent is echter een zeer waardevolle fase II-studie afgerond naar het effect van imiquimod behandeling vijf dagen per week gedurende twaalf weken. In deze studie werd zowel gekeken naar de klinische, met bipten aangevulde, complete respons als naar de uiteindelijke volledige histopathologisch respons na conventionele excisie van de gehele laesie.¹¹ De histopathologisch complete respons was met 37% (10/27 patiënten) laag. Van de patiënten die klinisch een complete respons hadden (12/28), inclusief aanvullende bipten, werd bij de helft alsnog LM gevonden na volledige resectie.¹¹ Deze beperkte curatie cijfers van imiquimod monotherapie maakt deze off-labelbehandeling niet geschikt als een curatieve behandeling het doel is.

Om de kans op curatie te vergroten wordt sinds een aantal jaar in het Erasmus MC de behandeling met imiquimod gecombineerd met de CO₂- of de Erbium Yag-laser. Behandeling met de CO₂- of Erbium Yag-laser zorgt voor ablatie van de epidermis en de papillaire dermis van de klinisch zichtbare LM plus een marge van 2-3 cm. Aansluitend start de patiënt met imiquimod crème 5 dagen per week gedurende 6 weken op de erosieve huid (figuur 3). Tot nu toe zijn de data over de effectiviteit van deze combinatiebehandeling gebaseerd op een retrospectieve casiserie, waaruit blijkt dat van de 35 behandelde patiënten uiteindelijk 24% na 3 jaar een histopathologisch bevestigd recidief heeft. De recidieven bij deze behandeling komen met name voor op de neus, waarbij een mogelijke verklaring is dat de atypische melanocyten zich dieper in de pilosebaceuze units bevinden.¹² Na deze combinatiebehandeling blijft zorgvuldige follow-up met laagdrempelig histopathologisch onderzoek noodzakelijk. Prospectief onderzoek zal uiteindelijk de plaatsbepaling van deze combinatiebehandeling voor LM moeten uitwijzen.

Overige behandelingen

Voor andere behandelingen zoals radiotherapie is de wetenschappelijke bewijsvoering zeer beperkt en ontbreekt langetermijnfollow-up.¹³ Voor lokale destructieve behandelingen zoals cryotherapie en curettage met elektrocoagulatie is er weinig bewijs. Deze behandelingen hebben verder als nadeel dat naast het ontbreken van histologische controle, er door de behandeling littekenweefsel kan ontstaan waardoor verdere follow-up inclusief dermatoscopische beoordeling bemoeilijkt wordt.

Indien operatief ingrijpen niet mogelijk of wenselijk is, is een observationeel beleid met zorgvuldige follow-up voor LM goed verdedigbaar aangezien niet-invasieve behandelingen weinig effectief zijn of het bewijs voor hun effectiviteit ontbreekt.

CONCLUSIE

Als meest voorkomend in-situmelanoom, vormt het LM vaak een therapeutische uitdaging door de hoge-

re leeftijd van de patiënten en de vaak omvangrijke laesies in het hoofd-halsgebied. Indien besloten wordt tot een interventie biedt micrografisch gecontroleerde chirurgie de optimale techniek om radicaliteit te bereiken en waar nodig weefselsparend te zijn. Tot nu toe is er onvoldoende (bewijs voor de) effectiviteit van niet-invasieve behandelingen.



Figuur 3. De behandeling van LM met imiquimod in combinatie met ablatieve laser.

- Voor behandeling.
- Onmiddellijk na laserbehandeling.
- Drie weken na de start van imiquimod.
- Acht maanden na genezing.

LITERATUUR

- Greveling K, Wakkee M, Nijsten T, Bos RR van den, Hollestein LM. Epidemiology of Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma in the Netherlands, 1989-2013. *J Invest Dermatol* 2016;136:1955-60.
- Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 1987;116:303-10.
- Megahed M, Schon M, Selimovic D, Schon MP. Reliability of diagnosis of melanoma in situ. *Lancet* 2002;359:1921-2.
- Koh HK, Michalik E, Sober AJ, et al. Lentigo maligna melanoma has no better prognosis than other types of melanoma. *J Clin Oncol* 1984;2:994-1001.
- Werkgroep NM. Landelijke richtlijn melanoom. <http://www.oncoline.nl/melanoom2016>.
- Agarwal-Antal N, Bowen GM, Gerwels JW. Histologic evaluation of lentigo maligna with permanent sections: implications regarding current guidelines. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:743-8.
- Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:438-44.
- McLeod M, Choudhary S, Giannakakis G, Nouri K. Surgical treatments for lentigo maligna: a review. *Dermatol*

- Surg 2011;37:1210-28.
9. Vries K de, Greveling K, Prens LM, et al. Recurrence rate of lentigo maligna after micrographically controlled staged surgical excision. *Br J Dermatol* 2016;174:588-93.
 10. Tio D, Woude J van der, Prinsen CA, Jansma EP, Hoekzema R, Montfrans C van. A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016.
 11. Marsden JR, Fox R, Boota NM, et al. Effect of topical imiquimod as primary treatment for lentigo maligna - the LIMIT-1 study. *Br J Dermatol* 2016.
 12. Greveling K, Vries K de, Doorn MB van, Prens EP. A two-stage treatment of lentigo maligna using ablative laser therapy followed by imiquimod: excellent cosmesis, but frequent recurrences on the nose. *Br J Dermatol* 2016;174:1134-6.
 13. Fogarty GB, Hong A, Scolyer RA, et al. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *Br J Dermatol* 2014;170:52-8.

SAMENVATTING

Lentigo maligna (LM) is het meest voorkomende melanoom in situ. Omdat het LM gerelateerd is aan cumulatieve zomblootstelling, komt deze diagnose vooral voor in het gelaat bij oudere patiënten. In dit artikel bespreken we de voor- en nadelen van de meest toegepaste behandelingen van het LM in Nederland, waaronder conventionele excisie, micrografisch gecontroleerde chirurgie, imiquimod al dan niet in combinatie met een ablatieve laser en zorgvuldige follow-up.

TREFWOORDEN

lentigo maligna – behandeling – micrografisch gecontroleerde chirurgie – Breuninger – imiquimod

SUMMARY

Lentigo maligna (LM) is the most common type of melanoma in situ. As LM is related to cumulative sun exposure, it often presents on the face of elderly patients. In this paper we will discuss the advantages and disadvantages of the most common treatments for LM in the Netherlands, such as conventional surgery, micrographic surgery, imiquimod with or without ablative laser therapy and close follow up.

KEYWORDS

lentigo maligna – treatment – micrographic surgery – staged – imiquimod

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen