

Topische Therapiemöglichkeiten bei der Lentigo maligna

Topical Treatment of Lentigo Maligna

Autoren

C. Bürgler, K. Gadaldi, R. E. Hunger

Institut

Universitätsklinik für Dermatologie, Inselspital, Universität Bern, Schweiz

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-120109>
Akt Dermatol 2016; 42: 507–509
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Robert E. Hunger, MD, PhD
Freiburgstrasse 10
3011 Bern
Schweiz
robert.hunger@insel.ch

Zusammenfassung

Lentigo maligna (LM) ist ein Melanoma in situ in chronisch sonnengeschädigter Haut und betrifft hauptsächlich die Kopf- und Halsregion älterer Patienten. Diverse Therapiemodalitäten (Chirurgie, Kryotherapie, Radiotherapie, Imiquimod) werden mit Erfolg angewandt, wobei die chirurgische Exzision die Therapie der Wahl ist. Je nach Größe, Lokalisation oder Komorbiditäten kann die Chirurgie jedoch kontraindiziert sein. Die topische Therapie mit Imiquimod 5% ist in diesen Fällen eine gute Alternative. Durch seine immunmodula-

torische Wirkung führt Imiquimod zu einer lokalen Tumor-Antwort, welche in 53–100% zu einer kompletten Abheilung führt. Rezidive werden in 15–20% beobachtet. Die Anwendung von Imiquimod zur Therapie der LM ist off-label. Es existieren Fallberichte und kleine Fallserien für weitere topische Substanzen wie Ingenolmebutat, 5-Fluorouracil und topische Retinoide. Zurzeit fehlen jedoch genügend Daten, um deren Anwendung zu empfehlen. Eine regelmäßige Nachsorge von erfolgreich topisch behandelten Patienten mit Lentigo maligna ist unabdingbar, um Rezidive frühzeitig zu erkennen.

Hintergrund

Lentigo maligna (LM) ist ein Melanoma in situ in chronisch sonnengeschädigter Haut und betrifft hauptsächlich die Kopf- und Halsregion älterer Patienten [1]. Unbehandelt besteht ein 2–5%-iges Risiko einer Progression in ein invasives LM-Melanom [2]. Diverse Therapiemodalitäten, unter anderem die Chirurgie, Kryotherapie und Radiotherapie werden zur Therapie der LM angewandt [3,4]. Die Chirurgische Exzision mit Sicherheitsabstand (meist 5 mm) ist der Goldstandard, die Rezidivrate nach mikrografisch kontrollierter Chirurgie liegt bei nur 4%.

Imiquimod

Eine chirurgische Exzision einer LM kann aufgrund von Komorbiditäten des Patienten, der Größe und/oder der Lokalisation kontraindiziert sein. In den vergangenen Jahren wurde deshalb zunehmend Imiquimod als eine effektive alternative topische Therapieoption diskutiert [5–8]. Imiquimod ist ein topischer Immunmodulator, der durch seine agonistische Wirkung am Tolllike Rezeptor-7 und -8 (TLR7/8) auf dendritischen Zellen, Makrophagen und Neutrophilen

CD68+-Makrophagen sowie Zellen der zytotoxischen T-Zell-Antwort rekrutiert. Dies führt zu einer lokalisierten Immunantwort mit anti-Tumor-Eigenschaften [9,10]. Imiquimod ist zur Therapie von Condylomata acuminata oberflächlichen Basalzellkarzinomen und aktinischer Keratosen zugelassen. Seine Anwendung zur Therapie bei LM ist off-label, wurde jedoch zahlreich in der Literatur beschrieben.

Die Datenlage bezüglich der Abheilrate unter Therapie mit Imiquimod variiert stark. Aktuelle Studien mit verschiedenen Behandlungsschemata (3×/Woche bis 1×/Tag während 5–17 Wochen) haben Abheilraten zwischen 53% und 100% gezeigt [5, 11–14] (Tab. 1). Es konnte gezeigt werden, dass der Therapieerfolg unter Imiquimod mit der Intensität des Behandlungsregime ansteigt: Je höher die kumulative Dosis und die Behandlungsintensität, desto eher kann eine vollständige Abheilung erreicht werden [6]. Zu beachten ist, dass in bis zu 30% klinisch vollständig abgeheilte LM histologisch noch Tumoranteile nachgewiesen werden konnten. Umgekehrt wurde bei gewissen Patienten mit inkomplettem klinischen Ansprechen histologisch (nach vollständiger Exzision) eine vollständige Clearance des Tumors nachgewiesen [14,15].

Studie	Anzahl Läsionen	Abheilrate (%)	Rezidivrate (%)	Follow-up (Monate, mean)	Nachweis der Abheilung
Wong et al. 2012	27	74	25,9	17,7	k + h
Kirtschig et al. 2015	24	83	4,2	38	k + h
Hyde et al. 2012	47	64	n/a ¹	Exzision 2 Monate nach Therapieende	h
Gautschi et al. 2015	89	100	18	58	k
Büttiker et al. 2008	34	100	2,9	17,2	k
Kai et al. 2016	40	72,5	0	60	k + h
Ly et al. 2011	38	53	n/a ¹	Exzision 4 Wochen nach Therapieende	h

Tab. 1 Studien, welche die Behandlung von LM mit Imiquimod 5% untersucht haben (unterschiedliche Behandlungsschemata und Behandlungsdauer).

k = klinisch, h = histopathologisch.

¹ Hyde und Ly haben nach Therapie eine komplette Exzision gemacht – die Rezidivrate kann somit nicht angegeben werden.



Abb. 1 60-jährige Patientin mit Lentigo maligna der Wange links. **a** Vor Therapie; **b** 7 Tage nach Therapie; **c** 28 Tage und **(d)** 10 Monate nach Therapie mit Imiquimod 5% okklusiv 1×/Tag während insgesamt 22 Tagen.

Die bis jetzt publizierten Studien haben unterschiedliche Behandlungsprotokolle verwendet und die Nachbeobachtungszeiten variieren sehr stark. Die Rezidivzahlen sind somit schwierig miteinander zu vergleichen. Bei regelrecht durchgeführter Therapie muss mit einem Risiko von 15–20% innerhalb von 5 Jahren gerechnet werden [13, 15, 16] (► **Tab. 1**). Zwei Fallberichte haben die Entstehung eines LM-Melanoms unter Therapie mit Imiquimod respektive ein Rezidiv in Form eines LM-Melanoms nach Therapie mit Imiquimod beschrieben [17, 18]. Die Anwendung von Imiquimod als Neo- oder postadjuvante Therapie bei operativem Vorgehen hat variablen Erfolg gezeigt [14, 19, 20]. In unserer Klinik empfehlen wir eine topische Anwendung 1–2× täglich bis zu einer starken Reaktion mit Erosion, Nässen und Verkrustung (► **Abb. 1**). Eine starke Reaktion ist für den Therapieerfolg essentiell, und die Wirksamkeit von Imiquimod kann durch Okklusion mit Plastikfolie verstärkt werden. Die Therapie-dauer bis zum Erreichen einer Reaktion ist individuell und dauert in der Regel zwischen 2–8 Wochen, kann jedoch in Einzelfällen bis 25 Wochen betragen.

Weitere topische Therapiemodalitäten

Es existieren Einzelberichte und kleine Fallserien von diversen weiteren topischen Therapiemodalitäten. Mansuy et al. haben kürzlich über die erfolgreiche Behandlung eines LM-Rezidivs mit

Ingenolmebutat 0.015% (Anwendung an 3 konsekutiven Tagen) berichtet [21]. Die im Fallbericht von Gadaldi et al. mit Ingenolmebutat behandelte Patientin zeigte in der ersten Follow-up-Kontrolle 6 Wochen nach Therapie in der konfokalen Mikroskopie ebenfalls keine Hinweise mehr für LM, nach 12 Wochen wurde jedoch in der konfokalen Mikroskopie mit histologischer Bestätigung ein Rezidiv nachgewiesen [22]. Ältere Studien berichten über eine topische Chemotherapie mit **5-Fluorouracil 5%** [23]. Wenn auch der Wirkmechanismus unzureichend bekannt ist, wurde Azelainsäure (topische Therapie während mehreren Monaten bis Jahren) erfolgreich zur Therapie von LM angewandt [24]. Auch **topische Retinoide** wurden zur Behandlung von LM untersucht: Chimenti et al. haben in einer Fallserie von 2 Patienten über die erfolgreichen Anwendung von Tazarotene 0,1% berichtet. Nach einer Anwendung 1× täglich für 6–8 Wochen fand sich klinisch und histologisch eine komplette Remission ohne Rezidiv im Follow-up von 30 Monaten [25]. Eine prospektive randomisierte Studie hat eine Kombinationstherapie von Imiquimod plus Tazarotene 0,1% Gel mit einer Monotherapie mit Imiquimod verglichen. Nach 3 Monaten Behandlungsdauer haben 78% der Patienten der Kombinationstherapie und 64% der Patienten mit Monotherapie ein vollständiges Ansprechen (histologisch bestätigt) gezeigt, wobei der Unterschied keine statistische Signifikanz erreicht hat. Für alle diese topischen Therapieoptionen der LM fehlen aktuell genügend validierte Daten, um deren Anwendung zu empfehlen.

Auch die **Radiotherapie** ist eine Option zur Behandlung von LM. Die Rezidivrate liegt im Mittel bei 11,5% [26]. An Akut- und Spätfolgen kann u. a. eine Radiodermatitis, Vernarbung, Hypopigmentierung, Teleangiektasien oder ein Plattenepithelkarzinom auftreten. Die Radiotherapie wurde ausführlich an anderen Stellen diskutiert [27].

Schlussfolgerung

Derzeit ist Imiquimod (nebst der Radiotherapie) die einzige topische Therapieoption mit genügend belegter Wirksamkeit zur Behandlung von LM. Die durchschnittliche Rezidivrate beträgt 18% und ist somit deutlich höher als nach chirurgischer Exzision (4%) [16]. Die Anwendung ist indiziert bei LM, welche aufgrund von Komorbiditäten, der Lokalisation und/oder der Größe chirurgisch nicht behandelt werden kann. Die Gebrauch ist jedoch ein Off-Label-Use und für einen Therapieerfolg ist eine starke lokale Immunantwort wichtig. Bei einer Monotherapie mit Imiquimod sind bei klinisch vollständig abgeheilten LM histologisch noch in 25–30% Tumorreste zu erwarten. Eine regelmäßige Nachsorge zur Früherkennung eines Rezidivs ist unabdingbar. Die Kombinationstherapie von Imiquimod und anschließender Exzision muss in zukünftigen Studien weiter evaluiert werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Topical Treatment of Lentigo Maligna

Lentigo maligna (LM) is a melanoma in situ on chronically sun-damaged skin, with a strong predilection to the head and neck area of the elderly. Several therapeutic options (surgery, cryotherapy, radiotherapy, imiquimod) have demonstrated efficacy in the treatment of LM. Surgical excision is the first-line therapy but can be contraindicated for comorbid patients, larger lesions and according to their location. In such cases, a topical therapy with Imiquimod 5% is a valuable alternative treatment. Its immune modifying action leads to a local anti-tumor response, which leads to a complete response in 53–100% of patients. Recurrence of LM can be observed in 15–20% of patients. The treatment of LM with Imiquimod is off-label. A few case reports and small case series exist for other topical treatment modalities such as ingenol mebutate, 5-fluorouracil and topical retinoids. To date, sufficient data which would support their use are lacking. A close follow-up of patients suffering from LM which were successfully treated with topical treatment modalities is essential to detect recurrence early.

Literatur

- 1 Ciocan D, Barbe C, Aubin F et al. Distinctive features of melanoma and its management in elderly patients: a population-based study in France. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1150–1157
- 2 Weinstock MA, Sober AJ. The risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Br J Dermatol* 1987; 116: 303–310
- 3 Higgins HW 2nd, Lee KC, Galan A et al. Melanoma in situ: Part II. Histopathology, treatment, and clinical management. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 193–203; quiz 203–194
- 4 Erickson C, Miller SJ. Treatment options in melanoma in situ: topical and radiation therapy, excision and Mohs surgery. *Int J Dermatol* 2010; 49: 482–491
- 5 Buettiker UV, Yawalkar NY, Braathen LR et al. Imiquimod treatment of lentigo maligna: an open-label study of 34 primary lesions in 32 patients. *Arch Dermatol* 2008; 144: 943–945
- 6 Mora AN, Karia PS, Nguyen BM. A quantitative systematic review of the efficacy of imiquimod monotherapy for lentigo maligna and an analysis of factors that affect tumor clearance. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 205–212
- 7 Swetter SM, Chen FW, Kim DD et al. Imiquimod 5% cream as primary or adjuvant therapy for melanoma in situ, lentigo maligna type. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 1047–1053
- 8 Wolf JH, Cerroni L, Kodama K et al. Treatment of lentigo maligna (melanoma in situ) with the immune response modifier imiquimod. *Arch Dermatol* 2005; 141: 510–514
- 9 Michalopoulos P, Yawalkar N, Bronnimann M et al. Characterization of the cellular infiltrate during successful topical treatment of lentigo maligna with imiquimod. *Br J Dermatol* 2004; 151: 903–906
- 10 Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 6–11
- 11 Hyde MA, Hadley ML, Tristani-Firouzi P et al. A randomized trial of the off-label use of imiquimod, 5%, cream with vs without tazarotene, 0.1%, gel for the treatment of lentigo maligna, followed by conservative staged excisions. *Arch Dermatol* 2012; 148: 592–596
- 12 Wong JG, Toole JW, Demers AA et al. Topical 5% imiquimod in the treatment of lentigo maligna. *J Cutan Med Surg* 2012; 16: 245–249
- 13 Kirtschig G, van Meurs T, van Doorn R. Twelve-week treatment of lentigo maligna with imiquimod results in a high and sustained clearance rate. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 83–85
- 14 Ly L, Kelly JW, O'Keefe R et al. Efficacy of imiquimod cream, 5%, for lentigo maligna after complete excision: a study of 43 patients. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1191–1195
- 15 Kai AC, Richards T, Coleman A et al. Five-year recurrence rate of lentigo maligna after treatment with imiquimod. *Br J Dermatol* 2016; 174: 165–168
- 16 Gautschi M, Oberholzer PA, Baumgartner M et al. Prognostic markers in lentigo maligna patients treated with imiquimod cream: A long-term follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 81–87 e81
- 17 Woodmansee CS, McCall MW. Recurrence of lentigo maligna and development of invasive melanoma after treatment of lentigo maligna with imiquimod. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1286–1289
- 18 Fisher GH, Lang PG. 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: 945–947
- 19 Ellis LZ, Cohen JL, High W et al. Melanoma in situ treated successfully using imiquimod after nonclearance with surgery: review of the literature. *Dermatol Surg* 2012; 38: 937–946
- 20 Cotter MA, McKenna JK, Bowen GM. Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision. *Dermatol Surg* 2008; 34: 147–151
- 21 Mansuy M, Nikkels-Tassoudji N, Arrese JE et al. Recurrent in situ melanoma successfully treated with ingenol mebutate. *Dermatol Ther (Heidelberg)* 2014; 4: 131–135
- 22 Gaddali K, Feldmeyer L, Yawalkar N et al. Ingenol Mebutate for Lentigo Maligna: A Case Report. *Dermatology* 2016; 232 (Suppl. 01): 24–28
- 23 Litwin MS, Krementz ET, Mansell PW et al. Topical chemotherapy of lentigo maligna with 5-fluorouracil. *Cancer* 1975; 35: 721–733
- 24 Vereecken P, Heenen M. Recurrent lentigo maligna melanoma: regression associated with local azelaic acid 20%. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 68–69
- 25 Chimenti S, Carrozzo AM, Citarella L et al. Treatment of lentigo maligna with tazarotene 0.1% gel. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 101–103
- 26 Read T, Noonan C, David M et al. A systematic review of non-surgical treatments for lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 748–753
- 27 Fogarty GB, Hong A, Scolyer RA et al. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *Br J Dermatol* 2014; 170: 52–58