

ONDERZOEK VAN EIGEN BODEM

Epidemiologie van lentigo maligna en lentigo maligna melanoom in Nederland, 1989-2013*

K. Greveling¹, M. Wakkee¹, T. Nijsten¹, R.R. van den Bos¹, L.M. Hollestein^{1, 2}

1. Afdeling Dermatologie, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum, Rotterdam

2. Afdeling Onderzoek, Integraal Kankercentrum Nederland, Utrecht

Correspondentieadres:

Dr. L.M. Hollestein

Erasmus MC

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

Telefoon: 010 703 58 86

E-mail: l.hollestein@erasmusmc.nl

Lentigo maligna (LM) is het meest voorkomende subtype in-situmelanoom en wordt beschouwd als een voorloper van het lentigo-malignamelanoom (LMM).¹⁻³ Zowel LM als LMM zijn gerelateerd aan cumulatieve zonexpositie en komen met name voor bij ouderen in het hoofd-halsgebied.⁴ Er wordt de afgelopen decennia in andere landen een stijgende incidentie waargenomen van LM en LMM.^{3,5} Chirurgische excisie is de gouden standaardbehandeling voor LM. Echter, niet-chirurgische behandelingen (zoals radiotherapie, imiquimod crème of ablatieve laser) worden steeds vaker overwogen, met name voor de grotere laesies in cosmetisch gevoelige gebieden. Het risico op progressie van LM naar LMM is belangrijk voor de behandelkeuze, maar dit is niet goed bekend.

Het doel van deze studie was om de incidentietrends van LM en LMM in Nederland te onderzoeken over een periode van 25 jaar (1989-2013) en om het risico op een LMM na een LM te schatten.

METHODE

Gegevens over nieuw gediagnosticeerde LM en LMM in Nederland tussen 1989 en 2013 werden opgevraagd bij de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) en het Pathologisch-Anatomisch Landelijk

Geautomatiseerd Archief (PALGA).

Incidentiecijfers werden berekend per 100.000 persoonsjaren, gebruikmakend van de jaarlijkse populatiegrootte (bepaald op 1 januari van elk jaar) van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Het incidentiecijfer werd aangepast naar leeftijd voor de Europese standaardpopulatie (*European standardised rate* [ESR]).

Om de incidentietrends van LM en LMM over de tijd te berekenen werd de geschatte jaarlijkse procentuele verandering (*Estimated Annual Percentage Change* [EAPC]) berekend met bijbehorende 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI). Joinpoint-regressieanalyses werden gebruikt om de jaren te identificeren waarin er een significante verandering in trends optrad.

Om het risico op een LMM na een histologisch bevestigd LM in te schatten werd het cumulatieve risico tot 25 jaar berekend gebruikmakend van een cumulatieve incidentiecurve.⁶

De relatieve vijfjaarsoverleving van LM en LMM werd en gebruikmakend van traditionele cohortanalyse berekend als een proxy voor ziektespecifieke overleving.

RESULTATEN

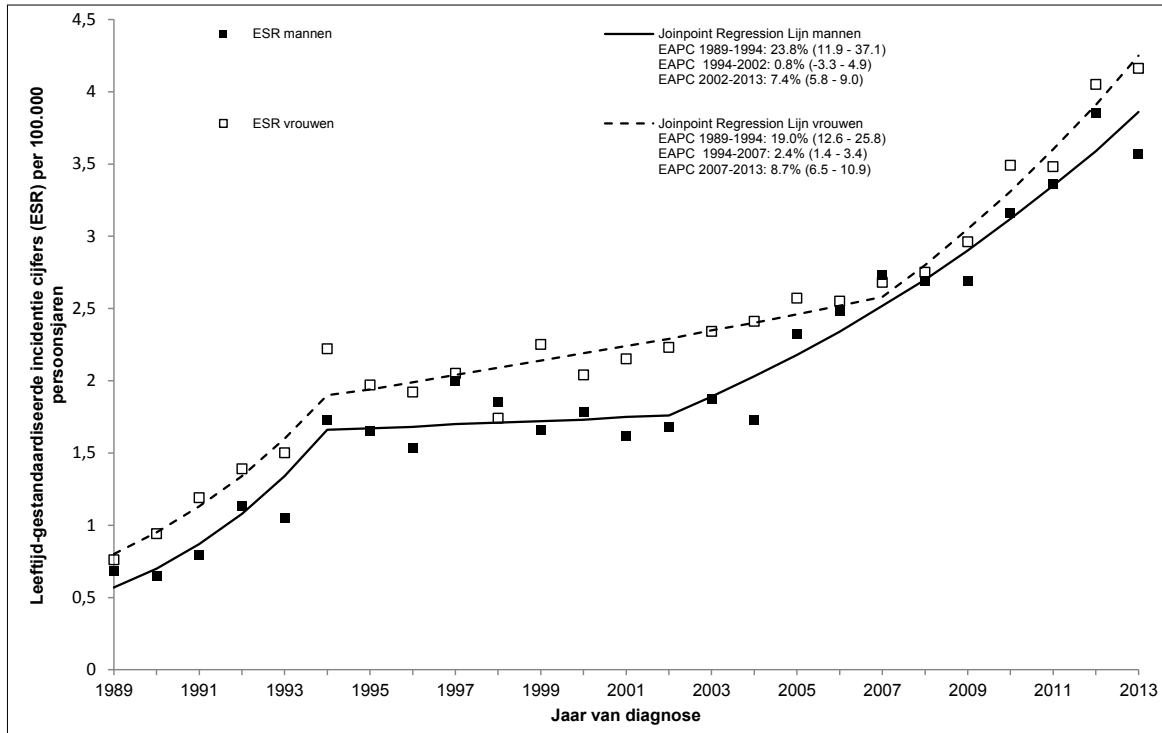
Tussen 1989 en 2013 werden er in Nederland 10.545 patiënten gediagnosticeerd met een primair LM en 2.898 met een primair LMM. Van alle patiënten met LM was 58% vrouw ($n = 6.114$), wat vergelijkbaar was met de 57% ($n = 1.649$) vrouwen onder de LMM-patiënten. De meeste LM (74%, $n = 7.845$) en LMM (69%, $n = 2.002$) waren gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied.

De voor leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfers (ESR) voor LM stegen tussen 1989 en 2013 van 0,68 naar 3,57 per 100.000 persoonsjaren voor mannen en van 0,76 naar 4,16 per 100.000 persoonsjaren voor vrouwen (figuur 1). Voor LMM steeg de ESR van 0,26 naar 1,25 per 100.000 persoonsjaren voor

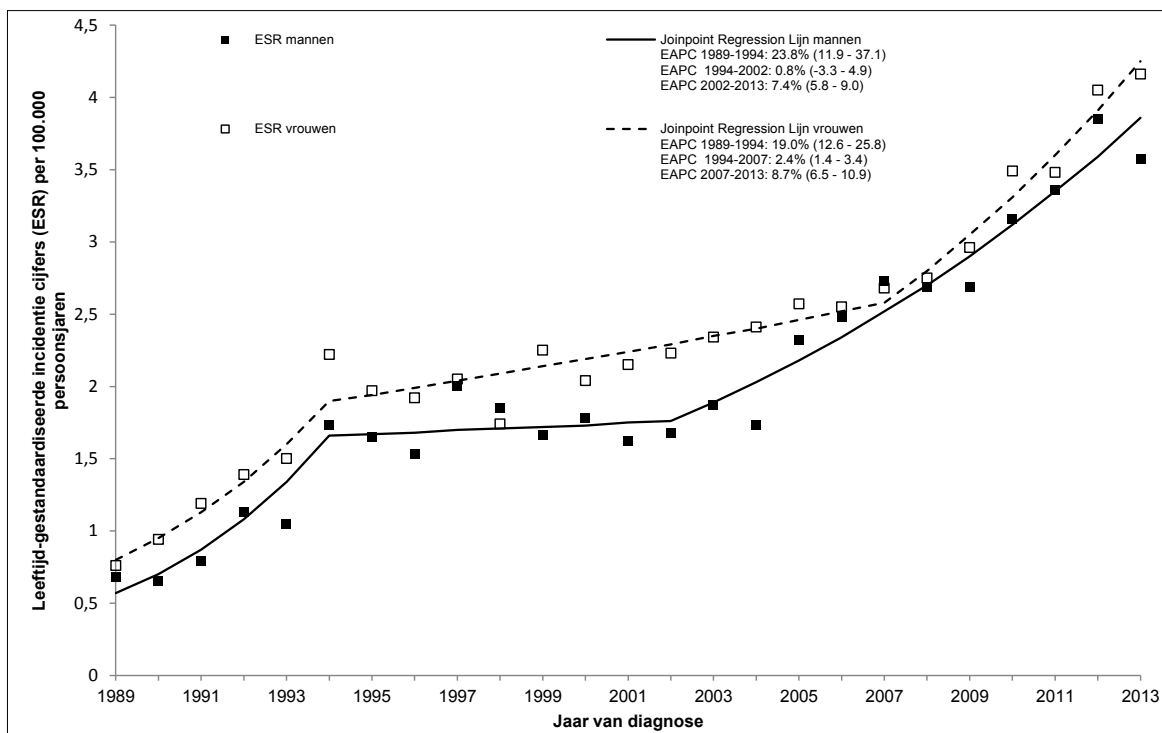
*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *Journal of Investigative Dermatology*, met als titel: *Epidemiology of Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma in the Netherlands, 1989-2013*. 2016;136:1955-60.

mannen en van 0,22 naar 1,18 per 100.000 persoonsjaren voor vrouwen (figuur 2). In de meeste recente periode steeg de incidentie van LM van 2002 tot 2013 met 6,8% (95% BI, 5,9-7,7) per jaar (voor beide geslachten samen), voorafgaand aan de nog steilere stijging van de incidentie van LMM tussen 2007 en 2013 met 12,4% (95% BI,

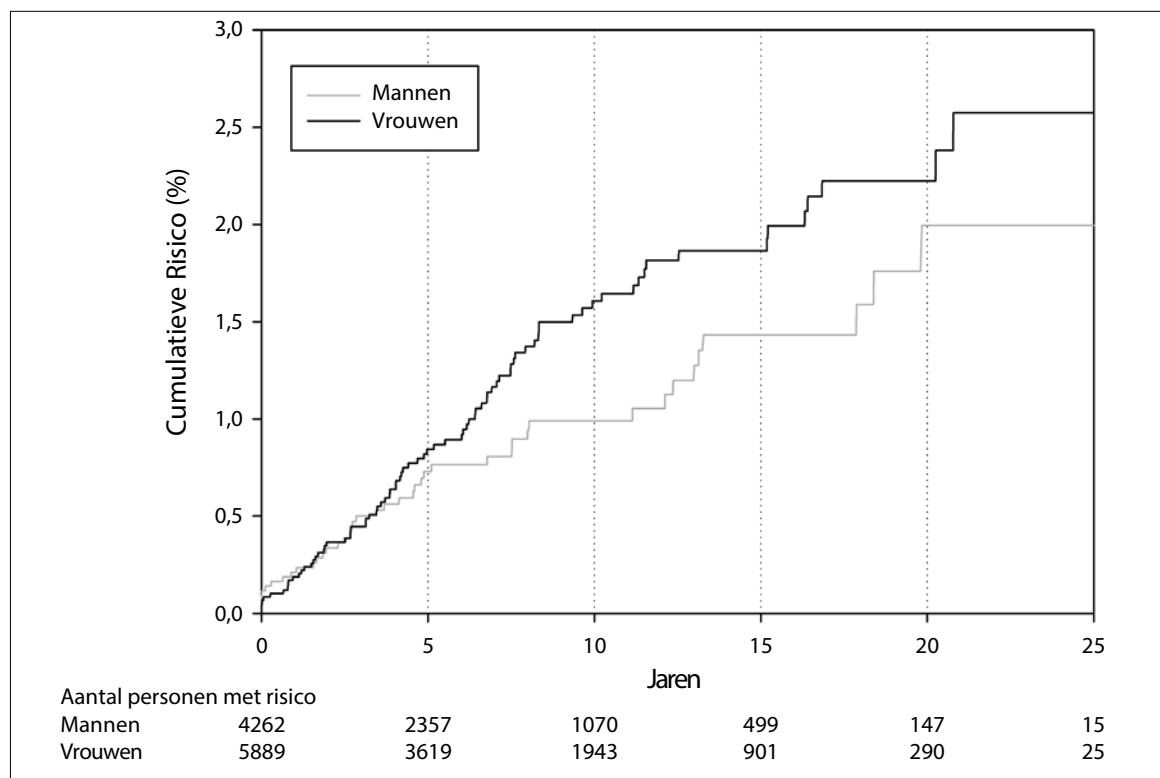
8,0-16,9) per jaar (voor beide geslachten samen). In figuur 1 en 2 worden de incidentietrends en EAPC voor mannen en vrouwen apart weergegeven. De cumulatieve incidentie van LMM na een primair LM na 25 jaar follow-up was 2,0% (95% BI, 1,2-2,8) voor mannen en 2,6% (95% BI, 1,9-3,3) voor vrouwen (figuur 3).



Figuur 1. Lentigo maligna. Naar leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfers per 100.000 persoonsjaren (ESR) en Joinpoint-analyses met jaarlijkse procentuele veranderingen (EAPC) voor mannen en vrouwen in Nederland van 1989-2013.



Figuur 2. Lentigo-malignamelanoom. Naar leeftijd gestandaardiseerde incidentiecijfers per 100.000 persoonsjaren (ESR) en Joinpoint-analyses met jaarlijkse procentuele veranderingen (EAPC) voor mannen en vrouwen in Nederland van 1989-2013.



Figuur 3. Cumulatieve incidentiecurve. Het cumulatieve risico op een lentigo-malignamelanoom (op elke anatomische locatie) na een primair histologisch bevestigd lentigo maligna.

De vijfjaarsoverleving was hoog voor zowel LM (104%) als LMM (99%).

CONCLUSIE

De gestegen incidentie van LM en LMM in Nederland lijkt naast een toegenomen bewustzijn^{7,8}, een toegenomen histologische bevestiging van LM, diagnostische drift⁹ en een veranderde marktwerking¹⁰, ook een werkelijke stijging weer te geven gezien de meest recente stijging van LM werd gevolgd door een nog steilere stijging van LMM. Het risico op progressie van LM naar LMM is zeer moeilijk te onderzoeken aangezien bij de ideale studie een prospectief cohort, onbehandeld, intensief zou moeten worden vervolgd gedurende een lange periode. In onze studie was het niet mogelijk om de progressie van individuele laesies te vervolgen en daarom hebben we het risico op een LMM (op elke anatomische locatie) na een histologisch bevestigd LM geschat. Dit cumulatieve risico was, met 2%-3% na 25 jaar, laag. Er kan over gediscussieerd worden of dit het werkelijke risico is, of dat dit een over- of onderschatting is.

De resultaten van deze studie kunnen artsen en patiënten helpen om de voor- en nadelen van de verschillende behandelingen voor LM tegen elkaar af te wegen.

LITERATUUR

- Hemminki K, Zhang H, Czene K. Incidence trends and familial risks in invasive and in situ cutaneous melanoma by sun-exposed body sites. *Int J Cancer* 2003;104:764-71.
- McKenna JK, Florell SR, Goldman GD, Bowen GM. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: current state of diagnosis and treatment. *Dermatol Surg* 2006;32:493-504.
- Swetter SM, Boldrick JC, Jung SY, Egbert BM, Harvell JD. Increasing incidence of lentigo maligna melanoma subtypes: northern California and national trends 1990-2000. *J Invest Dermatol* 2005;125:685-91.
- Smalberger GJ, Siegel DM, Khachemoune A. Lentigo maligna. *Dermatol Ther* 2008;21:439-46.
- Toender A, Kjaer SK, Jensen A. Increased incidence of melanoma in situ in Denmark from 1997 to 2011: results from a nationwide population-based study. *Melanoma Res* 2014;24:488-95.
- Kim HT. Cumulative incidence in competing risks data and competing risks regression analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13(2 Pt 1):559-65.
- Rooij MJ de, Rampen FH, Schouten LJ, Neumann HA. Skin cancer screening focusing on melanoma yields more selective attendance. *Arch Dermatol* 1995;131:422-5.
- Krol AD, Rhee HJ van der, Dieleman M, Welvaart K. [The 'freckle bus' campaign; an unhealthy phenomenon or a sensible experiment?]. De 'sproetenbus'; een ongezonder verschijnsel of een bezonnen experiment? *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:2047-50.
- Leest RJ van der, Zoutendijk J, Nijsten T, Mooi WJ, Rhee JI van der, Vries E de, et al. Increasing time trends of thin melanomas in The Netherlands: What are the explanations of recent accelerations? *Eur J Cancer* 2015;51:2833-41.
- Flohil SC, Seubring I, Rossum MM van, Coebergh JW, Vries E de, Nijsten T. Trends in Basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. *J Invest Dermatol* 2013;133:913-8.