



# Chemopreventie van huidkanker

E.I. Plasmeijer

Ondanks uitgebreide voorlichting met betrekking tot het gebruik van zonbescherming om huidkanker te voorkomen, stijgt de incidentie nog steeds. [1-3] Ook hoogrisicopatiënten gebruiken vaak onvoldoende zonnebrandcrème en het verlagen van het huidkankerrisico met een simpele pil zou een goede aanvulling kunnen zijn. [4] Dit wordt systemische chemopreventie genoemd (zonnebrandcrème is een vorm van topicale chemopreventie). Chemopreventie is 'het gebruik van natuurlijke of synthetische substanties om het risico op ziekte en de transformatie van premaligne naar maligne cellen in (gezonde) individuen te verlagen'. [5] In dit artikel worden enkele potentiële topicale en systemische chemopreventieve middelen beschreven (tabel 1).

## ZONNEBRANDCRÈME

Het gebruik van zonnebrandcrème is onderzocht in meerdere studies. [6-16] In 1990 werd aangetoond dat SPF 30 beter beschermt dan SPF 15 tegen zonnebrand en fotogeïnduceerde schade aan de huid. [14] Een Australische gerandomiseerde studie vergeleek tussen 1992 en 1996 het gebruik van dagelijks SPF 15 in 404 personen (met instructies voor gebruik en weging van gebruikte zonnebrand om het gebruik vast te stellen) met het gebruik van zonprotectie zoals deelnemers gewend waren (n = 416). Na 4,5 jaar follow-up was er een beschermend effect van SPF 15 op het voorkomen van plaveiselcelcarcinomen (PCC), maar niet van basaalcelcarcinomen (BCC). [12] Tien jaar na het beëindigen van de trial bleek in de SPF 15-groep veel minder melanomen voor te komen dan in de controlegroep (11 vs. 22, hazardratio 0,50, 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,24-1,02; p = 0,051). [13] Een Amerikaanse case-control studie liet zien dat mensen die routinematig zonnebrandcrème gebruikten een lager melanoomrisico hadden (oddsratio 0,44, 95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,23-0,86). [15] Een grote cohortstudie in Noorse vrouwen liet zien dat het risico op melanoom lager was in vrouwen die SPF 15 of hoger gebruikten ten opzichte van vrouwen die een lagere factor gebruikten (hazardratio 0,67; 95%-betrouwbaarheidsinterval; 0,53-0,83). [16]

Tabel 1. Overzicht van de beschreven potentiële chemopreventieve middelen en het effect op keratinocytcarcinomen en melanomen.

	Keratinocytcarcinomen	Melanomen
Zonnebrandcrème	↓ risico	↓ risico
Vitamine A-derivaten		
Bètacaroteen	Geen effect	Geen effect
Retinol	Effect onduidelijk	Geen effect
Retinoïde	↓ risico (PCC)	Geen effect
Nicotinamide	↓ risico (PCC)	Effect onbekend

## VITAMINE A-DERIVATEN

Vitamine A (retinol) is een vet oplosbaar vitamine dat wordt gemaakt uit bètacaroteen. Dat wordt daarom ook wel provitamine A genoemd. Retinoïde is een afgeleide structuur van retinol. Alle vitamine A-derivaten zijn onderzocht als chemopreventief middel voor huidkanker. De exacte werking is niet geheel duidelijk, maar retinol zou een rol kunnen spelen in het voorkomen van huidkanker door beïnvloeding van groeifactoren, downregulatie van proto-oncogenen het verhogen van ceramideniveaus in de huid. [17] Als retinoïde werd toegevoegd aan een cellijn van muismelanomen gaf dit remming van de celgroei, maar in-vitrostudies in humane melanoomcellijnen hebben gemengde resultaten getoond, met soms een groeiremmend effect, geen effect of zelfs een groeibevorderend effect. [18,19]

### Bètacaroteen

Een gerandomiseerde studie (RCT) met 1805 patiënten met keratinocytcarcinomen (KC) in de voorgeschiedenis die 50 mg bètacaroteen of een placebo kregen liet na vijf jaar geen verschil in huidkankerontwikkeling tussen de groepen zien. [20] Hetzelfde geldt voor een Australische RCT waar 30 mg bètacaroteensuppletie werd vergeleken met placebo. [12] Ook een twaalf jaar durende studie waar 50 mg bètacaroteen om de dag vergeleken werd met placebo liet geen verschil zien op het ontstaan van het eerste KC. [21]

### Retinol

Orale retinolsuppletie leidt tot aantoonbaar verhoogde retinolspiegels in huid en bloed, maar er is geen eenduidig bewijs dat retinolsuppletie een chemopreventief effect heeft. [22] Een studie vond geen verschil in de tijd tot het ontstaan van een nieuw PCC of BCC in hoogrisicopatiënten die behandeld werden met orale retinol, isotretinoïne of placebo gedurende drie jaar. [23] Een andere studie, ook uit 1997 vond echter dat na vijf jaar gebruik van retinol de kans op een nieuw PCC verlaagd was (hazardratio 0,74, 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,56-0,99; p = 0,04). Er was geen effect op het ontstaan van nieuwe BCC's. [24]

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

Topicale behandeling met retinol is ook onderzocht: In een gerandomiseerde studie smeerden 1300 hoogrisicopatiënten tweemaal daags 0,1% tretinoïne crème of een placebocrème. Na vijf jaar was er geen verschil in de tijd tot een nieuw BCC of PCC was ontstaan. [25]

Er zijn 4 kleine studies gepubliceerd die het effect van topicale retinol op dysplastische naevi hebben bestudeerd: 3 studies (in totaal 29 patiënten) lieten een beperkte klinische en histologische verandering van benigne naevi zien, met soms ook een afname van dysplastische kenmerken. [26-28] Een prospectieve gerandomiseerde studie van 30 patiënten die 0,1% tretinoïne crème met 0,1% hydrocortison dan wel placebo wekelijks onder occlusie smeerden liet 4 maanden na de behandeling geen verschil in histologische dysplasie zien. [29]

### Retinoïde

Acitretine (Neotigason) is een van de meest bekende chemopreventieve geneesmiddelen. Uit studies in orgaantransplantatiepatiënten is gebleken dat acitretine een beschermend effect heeft op het ontstaan van KC'S. Een studie in negentien niertransplantatiepatiënten toonde aan dat een kuur van zes maanden 30 mg acitretine leidde tot minder PCC'S dan in de placebogroep (11 vs. 47%,  $p = 0,001$ ). [30] Een studie met zestien niertransplantatiepatiënten die behandeld werden met 0,3 mg/kg acitretine liet zien dat het aantal nieuwe tumoren daalde tijdens de behandeling. [31] Ook in een derde studie werd een lagere incidentie van PCC'S gezien in niertransplantatiepatiënten die gedurende een jaar 25 mg acitretine gebruikten. Wel stopten veel deelnemers aan de studie vanwege bijwerkingen zoals hoofdpijn, neusbloedingen, huiduitslag en een verhoogd cholesterol. [32]

### NICOTINAMIDE

Er is een toenemend aantal studies naar het gebruik van nicotinamide (de amidevorm van vitamine B<sub>3</sub>) als chemopreventief middel. [4,33-35] Het mechanisme lijkt te zijn dat nicotinamide, de voorloper van nicotinamideadeninedinucleotide (NAD), UV-geïnduceerde ATP-depletie voorkomt waardoor DNA-herstel kan optreden. Het remt de UV-geïnduceerde immuunsuppressie als DNA beschadigd is. [36] Het is beschreven dat 5% topicale nicotinamide (in een lotion) beschermt tegen zowel UV-B als UV-A en dat zowel 5% topicale nicotinamide als 500 mg orale nicotinamide PDT-geïnduceerde immuunsuppressie remt. [37,38]

De groep van Diona Damian heeft in Australië uitgebreid onderzoek verricht naar het gebruik van nicotinamide als preventief middel tegen huidkanker. In een fase 3 placebocontroleerde gerandomiseerde studie kregen 386 hoogrisicopatiënten tweemaal daags 500 mg nicotinamide of placebo gedurende een jaar. Op dat punt hadden de nicotinamidegebruikers significant minder KC'S en PCC'S dan de placebogebruikers. Het aantal BCC'S was ook lager in de nicotinamidegroep, maar dit was niet significant. 6 maanden na het staken van de nicotinamide was er geen verschil meer in aantal KC'S, PCC'S en BCC'S tussen de groepen. [4] Een placebogecontroleerde gerandomiseerde fase 2-studie in 22 niertransplantatie-

patiënten liet zien dat het middel veilig lijkt in deze transplantatiepatiënten. Na 6 maanden behandeling was er geen significant verschil in het aantal KC'S in de nicotinamide- (totaal 30 KC'S in 11 patiënten) en placebogroep (totaal 45 KC'S in 11 patiënten), wat gedreven leek door een patiënt in de placebogroep met 20 KC'S. Er was wel een niet-significant 35% relatief verschil in KC'S voor de nicotinamidegroep. [33] Park et al. hebben vervolgens gekeken of het gehalte niacin (vitamine B<sub>3</sub>) geassocieerd is met (het voorkomen van) huidkanker. [34] In een grote studie uitgaande van twee Amerikaanse databases met verpleegkundigen en artsen was een hogere intake van niacine (uit voeding of supplementen) geassocieerd met een lager aantal PCC'S. Er was geen associatie met BCC of melanoom. [34]

Er zijn nog geen studies naar het effect van nicotinamide op melanoompreventie, wel lijkt er een vergelijkbaar gunstig effect te zijn in het herstel van DNA-schade van melanocyten als keratinocyten. [39]

### CONCLUSIE

Zonnebrandcrème is tot op heden het best bewezen effectieve chemopreventieve middel tegen zowel KC'S als melanomen. Acitretine kan een plaats hebben in de chemopreventie van KC'S in transplantatiepatiënten, maar wordt vanwege de vele bijwerkingen slecht getolereerd. Nicotinamide lijkt een potentieel goed middel voor de preventie van KC'S; het lijkt effectief, is goedkoop en heeft weinig bijwerkingen. Er dient wel meer onderzoek plaats te vinden of het ook effectief is in orgaantransplantatiepatiënten, een groep die bij uitstek zou kunnen profiteren van een dergelijk middel.

### LITERATUUR

1. Flohil SC, Seubring I, van Rossum MM, Coebergh JW, de Vries E, Nijsten T. Trends in Basal cell carcinoma incidence rates: a 37-year Dutch observational study. *J Invest Dermatol* 2013;133(4):913-8.
2. Hollestein LM, de Vries E, Nijsten T. Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008. *Eur J Cancer* 2012;48(13):2046-53.
3. Hollestein LM, van den Akker SA, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, de Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol* 2012;23(2):524-30.
4. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med* 2015;373(17):1618-26.
5. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). *Fed Proc* 1976;35(6):1332-8.
6. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993;329(16):1147-51.
7. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol* 1995;131(2):170-5.
8. Liardet S, Scaletta C, Panizzon R, Hohlfeld P, Laurent-Applegate L. Protection against pyrimidine dimers, p53, and 8-hydroxy-2'-deoxy-

guanosine expression in ultraviolet-irradiated human skin by sunscreens: difference between UVB + UVA and UVB alone sunscreens. *J Invest Dermatol* 2001;117(6):1437-41.

9. Poon TS, Barnetson RS, Halliday GM. Prevention of immunosuppression by sunscreens in humans is unrelated to protection from erythema and dependent on protection from ultraviolet a in the face of constant ultraviolet B protection. *J Invest Dermatol* 2003;121(1):184-90.
10. Noonan FP, Recio JA, Takayama H, et al. Neonatal sunburn and melanoma in mice. *Nature* 2001;413(6853):271-2.
11. Drolet BA, Connor MJ. Sunscreens and the prevention of ultraviolet radiation-induced skin cancer. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18(7):571-6.
12. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354(9180):723-9.
13. Green AC, Williams GM, Logan V, Stratton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29(3):257-63.
14. Kaidbey KH. The photoprotective potential of the new superpotent sunscreens. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(3):449-52.
15. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Warshaw EM, Anderson KE. Melanoma risk in relation to use of sunscreen or other sun protection methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(12):2583-93.
16. Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierod MB. Sunscreen use and subsequent melanoma risk: A Population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2016;34(33):3976-83.
17. Wright TI, Spencer JM, Flowers FP. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(6):933-46; quiz 47-50.
18. Lotan R. Different susceptibilities of human melanoma and breast carcinoma cell lines to retinoic acid-induced growth inhibition. *Cancer Res* 1979;39(3):1014-9.
19. Lotan R, Giotta G, Nork E, Nicolson GL. Characterization of the inhibitory effects of retinoids on the in vitro growth of two malignant murine melanomas. *J Natl Cancer Inst* 1978;60(5):1035-41.
20. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1990;323(12):789-95.
21. Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, Muntwyler J, Hennekens CH. A randomized, 12-year primary-prevention trial of beta carotene supplementation for nonmelanoma skin cancer in the physician's health study. *Arch Dermatol* 2000;136(2):179-84.
22. Peng YM, Peng YS, Lin Y, Moon T, Baier M. Micronutrient concentrations in paired skin and plasma of patients with actinic keratoses: effect of prolonged retinol supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2(2):145-50.
23. Levine N, Moon TE, Cartmel B, et al. Trial of retinol and isotretinoin in skin cancer prevention: a randomized, double-blind, controlled trial. Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(11):957-61.
24. Moon TE, Levine N, Cartmel B, et al. Effect of retinol in preventing squamous cell skin cancer in moderate-risk subjects: a randomized, double-blind, controlled trial. Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(11):949-56.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.nvvd.nl](http://www.nvvd.nl).

## SAMENVATTING

De huidkankerincidentie stijgt ondanks de toenemende aandacht voor zonbescherming nog steeds. Voor patiënten met een hoog risico op huidkanker zou systemische chemopreventie een goede aanvulling kunnen zijn om het aantal huidtumoren te verminderen. Vitamine A is in de vorm van bètacaroteen, retinol en retinoïde onderzocht in diverse studies. Bètacaroteen en retinol (topicaal en oraal) lijken geen effect te hebben op het voorkomen van keratino-cytcarcinomen (KC) en melanomen. Van acitretine is in studies in niertransplantatiepatiënten gebleken dat het een beschermend effect heeft op het voorkomen van plaveisel-celcarcinomen (PCC). Wel stoppen veel patiënten vanwege de vele bijwerkingen. Nicotinamide, een vitamine B3 afgeleide, is onderzocht in patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van KC. Het lijkt een beschermend effect te hebben op het voorkomen van PCC'S in immunocompetente patiënten en mogelijk ook in orgaantransplantatiepatiënten. Zonnebrandcrème blijft tot op heden het best bewezen chemopreventieve middel tegen zowel KC als melanomen. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen welke middelen hier op termijn aan toegevoegd kunnen worden.

## TREFWOORDEN

chemopreventie – keratinocytcarcinomen – melanomen – orgaantransplantatiepatiënten

## SUMMARY

Despite an increased awareness of the importance of sun protection there still is a rise in the incidence of skin cancer. Patients at high risk of developing skin cancer can benefit from systemic chemoprevention to reduce the burden of skin tumors. Vitamin A derivatives (beta-carotene, retinol and retinoid) have all been tested for their chemopreventive effect. Beta-carotene and retinol (topical and oral) have shown not to reduce keratinocyte cancers (KC) or melanoma. Use of oral retinoid has shown a reduction of the number of squamous cell carcinoma (SCC) in renal transplant recipients, but many patients withdrew because of side effects. In recent years studies have reported the effects of nicotinamide, the amide form of vitamin B3 in the prevention of KC. It appears to have a protective effect on SCC in immunocompetent patients and probably also in solid organ transplant recipients. Sunscreen is so far the best proven chemopreventive remedy for both KC and melanoma. More research is needed to show what can be added to the repertoire.

## KEYWORDS

chemoprevention – keratinocyte carcinoma – melanoma – solid organ transplant recipients

## CORRESPONDENTIEADRES

Elsemieke Plasmeijer

E-mail: [e.plasmeijer@erasmusmc.nl](mailto:e.plasmeijer@erasmusmc.nl)