

Chemopreventie van (pre)maligne aandoeningen van het hoofd- halsgebied

Huidige stand van zaken

Samenvatting. Een kort overzicht wordt gepresenteerd van de verschillende chemopreventie-onderzoeken bij hoofd- halstumoren. Gezocht wordt naar geneesmiddelen of voedingsstoffen die het ontstaan van kanker kunnen voorkomen of de ontwikkeling ervan kunnen uitstellen. Vooral vitamine A-achtige stoffen lijken in dit opzicht veelbelovend. Het wetenschappelijk bewijs is echter nog allerm minst geleverd.

DE VRIES N, SNOW GB. Chemopreventie van (pre)maligne aandoeningen van het hoofd-halsgebied. Huidige stand van zaken. Ned Tijdschr Tandheelkd 1994; 101: 93-4.

N. de Vries, KNO-arts
G.B. Snow, KNO-arts

Uit de afdeling
Keel-, Neus en Oorheelkunde van het
Academisch Ziekenhuis
Vrije Universiteit te Amsterdam.

Trefwoorden:
Oncologie - Chemopreventie -
Hoofd-halstumor

Datum van acceptatie: 31 juli 1993.

Adres: Dr. N. de Vries,
postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

1 Inleiding

Chemopreventie wordt gedefinieerd als interventie in het proces van carcinogenese met langs chemische weg bereide geneesmiddelen of voedingsstoffen. Het doel is om kanker te voorkomen dan wel de ontwikkeling ervan uit te stellen.¹ Epidemiologisch hebben *in vitro*- en *in vivo*-onderzoeken aangetoond dat vooral vitamine A en afgeleiden ervan bescherming geven tegen ontwikkeling van epitheliale tumoren. Vooral in de Verenigde Staten van Amerika staat chemopreventie sterk in de belangstelling.² Chemopreventie wordt in verschillende populaties toegepast: 1. de algemene populatie, en 2. verhoogde risicogroepen, waaronder patiënten met premaligne aandoeningen.

In dit overzicht ligt de nadruk op studies betreffende interventie van (pre)maligne aandoeningen van het hoofd- halsgebied.

2 Premaligne aandoeningen: orale leukoplakie

Orale leukoplakie is een premaligne aandoening; bij 5-10% van de gevallen treedt in de loop van enkele jaren maligne ontanding op indien niet wordt behandeld.³⁻⁴ Leukoplakie is een populair 'model' om het effect van chemopreventie te testen, daar het effect direct macroscopisch zichtbaar is en materiaal voor diagnostiek eenvoudig verkrijgbaar is.

Orale leukoplakie werd al in de jaren zestig met lokale applicatie van hoge doses vitamine A behandeld, met respons in 43%.⁵ Recentelijk is het effect van vitamine A onderzocht bij kauwers van betelnoot.⁶ In verschillende studies is de effectiviteit van retinoiden, retinol en/of van bèta-caroteen in de behandeling van orale leukoplakie aangetoond.⁷⁻¹²

Samenvattend zijn retinoiden, vitamine A en bèta-caroteen

alle werkzaam. De hoogste respons werd gezien op vitamine A in India;⁶⁻⁷ deze populatie is echter wellicht vitamine A-deficiënt en het is onduidelijk of deze resultaten kunnen worden geëxtrapoleerd naar de westerse populatie. Retinoiden zijn effectief, doch toxisch. Bèta-caroteen is minder toxisch, maar ook minder werkzaam.

3 Tweede primaire tumoren

Bij curatief behandelde (vroeg stadium) patiënten met hoofdhalstumoren zijn verschillende trials met bèta-caroteen, vitamine A, andere retinoiden of met middelen die volgens andere mechanismen werken, gaande of onlangs afgesloten (tab. I).¹³⁻¹⁵ Deze patiënten vormen een ideale populatie om chemopreventieve medicatie te testen vanwege het extreem hoge risico (15-30%) een tweede primaire tumor te ontwikkelen.¹⁶ De grootste studie is het EORTC chemopreventie-onderzoek EUROSCAN waarin behandeling met Retinyl Palmitaat 300.000 IU/dag gedurende een jaar en de halve dosis in het tweede jaar en/of N-acetylcysteïne 600 mg gedurende twee jaar getest is.¹³ De studie startte in 1988. Meer dan 80 centra uit 14 Europese landen brengen patiënten in. Begin 1994 waren 2300 van de 2600 geplande patiënten in de studie ingebracht. Interimanalyse van de toxiciteit liet zien dat de interventie in het algemeen redelijk tot goed wordt verdragen.¹³

4 Biomerkers

In chemopreventie-onderzoek spelen biologische merkers een rol van toenemend belang. De gebruikelijke eindpunten in kli-

Tabel I. Chemopreventie-trials bij patiënten met genezen hoofd-halstumoren ter preventie van tweede primaire tumoren.

Plaats	Jaar	Stadium	Lokatie	Middel/Dosis	N	R
EUROSCAN ¹³	1988 1994	vroeg	mondholte larynx	Retinol 300.000 IU NAC 600 mg	2600 gepland	?
Houston ¹⁴	1984 1990	alle	alle*	13-cRA 50-100mg/m ²	103	+

R = resultaat
* = alle lokaties: mondholte, oro- en hypopharynx en larynx

nisch onderzoek zijn kankerincidentie (lokaal/regionaal recidief, metastasen op afstand, tweede primaire tumoren) en overleving. In chemopreventie trials ontwikkelt echter slechts een minderheid een maligniteit. Dit betekent dat, vergeleken met chemotherapie-trials, bij chemopreventie-trials veel meer patiënten nodig zijn, terwijl dergelijke trials veel langer duren en aanmerkelijk kostbaarder zijn. Zelfs indien van een bepaald middel een positief resultaat wordt gevonden, is men onvoldoende geïnformeerd of 1. het gebruikte middel het meest effectief is; 2. de gebruikte dosis het meest effectief en het minst toxisch is, en 3. gedurende de optimale lengte is gegeven. Dit verklaart de huidige belangstelling voor 'biomarkers as intermediate endpoints'. De achterliggende gedachte is merkers te identificeren die een bepaald kankerrisico aangeven en/of door chemopreventieve medicatie te modificeren zijn en als surrogaat eindpunt te gebruiken zijn.^{17,18} Onder biomerkers vallen klinische, histologische en cytologische merkers.

In chemopreventie-onderzoek zijn merkers nodig van vroege carcinogenese. Een ideale biomarker moet 1. de respons op chemopreventie voorspellen; 2. kunnen worden gebruikt voor 'monitoring' van chemopreventieve interventie; 3. van waarde zijn bij de selectie van nieuwe chemopreventieve middelen; 4. informatie verschaffen over het risico van maligne transformatie, en 5. eenvoudig, bij voorkeur niet-invasief, via celcultuurstrijkes te verkrijgen zijn.

5 Conclusie

De komende jaren zal veel bekend worden over interventie met vitamine-A-achtige en andere stoffen bij populaties die een verhoogd risico hebben om een maligniteit te ontwikkelen. Resultaten van diverse studies zijn reeds positief gebleken. Vooral als adjuvante behandeling na een genezen hoofd-halstumor lijkt chemopreventie zich geleidelijk te ontwikkelen van een experimentele modaliteit tot een realistische preventieve maatregel.

De gedachte biomerkers te identificeren is zinnig. Tot het moment dat klinisch toepasbare biomerkers zijn gevonden, blijven de diverse uitingen van maligniteit (incidentie, moment van ontdekking, tweede primaire tumoren, lokaal/regionaal recidief, metastasen op afstand) in chemopreventie-trials de 'hardste' eindpunten.

Literatuur

- DE VRIES N, VAN ZANDWIJK N, SNOW GB. (Chemo)preventie van tweede primaire tumoren in het hoofd-halsgebied. Ned Tijdschr Geneesk 1990; 134: 1728-31.
- GREENWALD P. New directions in chemoprevention research. In: Pastorino U, Hong WK, eds. Chemoimmuno prevention of cancer. Stuttgart: Thieme, 1991: 1-7.
- HOGEWIND WFC, VAN DER WAAL I. Prevalence study of oral leukoplakia in a selected population of 1000 patients from the Netherlands. Community Dent Oral Epidemiol 1988; 16: 302-5.
- LIND PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. Scand J Dent Res 1987; 95: 449-55.
- SILVERMAN S, RENSTRUP G, PINDBORG JJ. Studies in oral leukoplakias. Acta Odontol Scand 1963; 21: 271-92.
- STICH HF, ROSIN MP, HORNBY AP, et al. Remission of oral leukoplakia and micronuclei in tobacco/betel nut quid chewers treated with beta-carotene and with beta-carotene plus vitamin A. Int J Cancer 1988; 42: 195-9.
- STICH HF, HORNBY AD, MATHEW B. Response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A. Cancer Lett 1988; 40: 93-101.
- LIPPMAN SM, BATSAKIS JG, TOTH BB, et al. Comparison of low-dose isotretinoin with beta-carotene to prevent oral carcinogenesis. New Engl J Med 1993; 328: 15-20.
- TOMA S, ALBANESE M, DELORENZI G, et al. Beta-carotene in the treatment of oral leukoplakia. Proc Am Soc Clin Oncol 1990; 9: 179.
- GAREWAL HS, MEYSKENS FL, KILLEN D, et al. Response of oral leukoplakia to beta-carotene. J Clin Oncol 1990; 8: 1715-20.
- CHIESA F, TRADATI N, MARAZZA M, et al. Prevention of local relapses and new localisations of oral leukoplakias with the synthetic retinoid fenretinide (4-HPR). Preliminary results. Oral Oncol Eur J Cancer 1992; 24B: 97-102.
- TOMA S, MANGIANTE PE, MARGARIANO G, NICOLO G, PALUMBO R. Progressive 13-cis-retinoic acid dosage in the treatment of oral leukoplakia. Oral Oncol Eur J Cancer 1992; 24B: 121-3.
- DE VRIES N, VAN ZANDWIJK N, PASTORINO U. The EURO-SCAN Trial. Guest Editorial. Br J Cancer 1991; 64: 985-9.
- HONG WK, LIPPMAN SM, ITRI LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 1990; 322: 795-801.
- MAYNE ST, ZHENG T, JANERICH DT, et al. In: Hong WK, ed. Proceedings of the biology and prevention of aerodigestive tract cancers. A population-based trial of beta-carotene (BC) chemoprevention on head and neck cancer. Houston (Texas): Anderson Press, 1991: 21-3.
- DE VRIES N. The magnitude of the problem. In: De Vries N, Gluckman JL, eds. Multiple primary tumors in the head and neck. Stuttgart: Thieme, 1990: 1-25.
- LIPPMAN SM, LEE JS, LOTAN R, HITTELMAN W, WARGOVICH MJ, HONG WK. Biomarkers as intermediate endpoints in chemoprevention trials. J Natl Cancer Inst 1990; 82: 555-60.
- COPPER MP, BRAAKHUIS BJM, DE VRIES N, VAN DONGEN GAMS, NAUTA JP, SNOW GB. A panel of biomarkers of carcinogenesis of the upper aerodigestive tract as potential intermediate endpoints in chemoprevention trials. Cancer 1993; 71: 825-30.

Summary

CHEMOPREVENTION OF HEAD-AND-NECK CANCER AND PRECANCER; A REVIEW

Key words: Oncology - Head-and-neck cancer - Chemoprevention

A brief review is presented of various ongoing chemoprevention studies on head and neck cancer. Although beta carotene and several retinoids seem to be effective, scientific proof is at yet insufficient. The need of biomarkers as intermediate endpoints is stressed.