

# **HET RISICO OP HUIDKANKER** **BIJ VITILIGOPATIËNTEN** EEN SYSTEMATISCHE REVIEW

Ophelia De Pryck  
Stamnummer: 01505574

Promotor: Prof. dr. Reinhart Speeckaert  
Copromotor: Prof. dr. Nanja Van Geel

Masterproef voorgelegd in het kader tot het behalen van de graad Master of Medicine in de Geneeskunde

Academiejaar: 2018–2020

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.  
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.  
Ghent University, Library, 2021.

## Voorwoord

Graag wil ik alle mensen bedanken voor hun hulp bij mijn thesis.

Mijn vrienden om samen onze gedachten te verzetten of om te ventileren als we even geen zin meer hadden om aan onze thesis te werken.

Mijn vriend om er altijd te zijn. Ook zijn technische hulp bij het maken van grafieken en tabellen was meer dan welkom.

Mijn ouders om me te doen herinneren aan het Gentse motto 'nie neute, nie pleuje'.

Professor Dokter Speeckaert, mijn promotor, voor al zijn moeite: tijd nemen om na te lezen en te bespreken, antwoorden op mijn vele vragen en me zo de juiste richting wijzen.

## Inhoudsopgave

Abstract .....	1
Afkortingen .....	2
Inleiding .....	3
1. Vitiligo .....	3
2. Huidkanker.....	5
3. Associatie tussen vitiligo en huidkanker .....	6
3.1 Moleculaire mechanismen.....	7
3.2 Genetica.....	9
4. Lichttherapie .....	10
5. Vraagstelling .....	11
Methode.....	12
Resultaten .....	17
1. Associatie tussen vitiligo en huidkanker .....	17
2. Lichttherapie .....	27
Discussie .....	33
Referentielijst.....	36
Bijlagen .....	

# Abstract

## Achtergrond

Vitiligo is een verworven stoornis in de pigmentatie van de huid, gekenmerkt door witte laesies. Het is het resultaat van het verlies van melanocyten. Melanocyten hebben een beschermende functie tegen de carcinogene effecten van zonlicht. Men kan dus veronderstellen dat bij vitiligopatiënten, bij wie er in de laesies geen melanocyten aanwezig zijn, meer huidkanker voorkomt. Blootstelling aan UV-stralen van de zon is een belangrijke risicofactor voor de ontwikkeling van NMSC. Aangezien lichttherapie voor vitiligo gebruik maakt van UV-stralen, kan dit dus een invloed hebben op het risico op huidkanker bij vitiligopatiënten.

## Doel

Deze systematische review bekeek het risico op huidkanker bij vitiligopatiënten in vergelijking met een gezonde controlegroep en wat de eventuele invloed van lichttherapie hierop is.

## Methode

Er werd gewerkt volgens het PRISMA statement. PubMed en Embase werden doorzocht op artikels die dit onderwerp bestudeerden. Deze artikels werden beoordeeld aan de hand van de 'Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies' en de 'Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group'.

## Resultaten

De studies van Paradisi en Teulings vonden een 3 keer lagere kans op huidkanker bij vitiligopatiënten. Dit werd ondersteund door nog andere studies waaronder die van Schallreuter, Lindelöf, Sharquie en McDonald. Hexsel vond echter een hoger risico, maar dit risico was niet significant. Het hoger risico op huidkanker dat Kim vond, was wel sterk significant. Voor lichttherapie bleken zowel PUVA, NB-UVB als de 308-nm excimer laser veilig te zijn in de behandeling voor vitiligo.

## Conclusie

De meerderheid van de studies stellen dat er een significant lager risico is op huidkanker bij Kaukasische vitiligopatiënten. Toch zijn er 2 studies die een hoger, al dan niet significant risico vonden. Lichttherapie blijkt geen invloed te hebben op dit risico.

## Afkorting

BCC : basaal cel carcinoom  
BI : betrouwbaarheidsinterval  
CTL: cytotoxische T-lymfocyt  
HR: hazard ratio  
ICD : international classification of diseases  
MAL: melanoma associated leukoderma  
NB-UVB : narrowband ultraviolet-B  
NMSC: non melanoma skin cancer  
PUVA : psoraleen ultraviolet-A  
RR: relatief risico  
SCC : spinocellulair carcinoom  
SPF: sun protection factor  
TLR: Toll-like receptor

# Inleiding

## 1. Vitiligo

Vitiligo is een verworven stoornis in de pigmentatie van de huid, gekenmerkt door witte laesies. Het is het resultaat van het verlies van melanocyten in de epidermis, de mucosa, de ogen, het haar en soms de haarzakjes (1). Er zijn 3 types. Het eerste type is het lokale type, met als onderverdeling focaal, segmentaal en mucosaal. Het tweede type is de gegeneraliseerde vorm, waaronder de vitiligo vulgaris en de acrofaciale aantasting valt. Het laatste type is de universele aantasting, waarbij heel het lichaam is aangedaan (2). Deze types hebben elk een eigen etiologie en presenteren zich met andere symptomen. Er zijn verschillende theorieën over de pathogenese. Er is de genetische, de auto-immune, de autocytotoxische, de neurogene, virale, apoptotische, celaanhechtingstoornis en multifactoriële theorie. De meest populaire is de multifactoriële hypothese die leidt tot auto-immune destructie van pigmentcellen. Deze houdt in dat genetische factoren zorgen voor een voorgeschiktheid voor vitiligo, en dat in samenspel met omgevingsfactoren deze leiden tot de laesies. Deze omgevingsfactoren zijn tot nu toe onbekend. Er kan wel een invloed zijn van de puberteit, zwangerschap, zware infecties, onevenwicht in de voeding, stress en huidtrauma's. Dat genetische factoren een rol spelen, is aangetoond door het optreden van vitiligo in families. Het risico voor eerstegraadsverwanten is 7 tot 10 keer hoger. Zeldzaam is er een autosomaal dominant overervingspatroon met incomplete penetrantie (3).

De 3 belangrijkste theorieën zijn de auto-immune, de neurogene en de autocytotoxische.

De auto-immune theorie berust op het feit dat er een hogere incidentie is van antigeen-specifieke T-cellen en antistoffen tegen de oppervlakteantigenen van melanocyten in vitiligopatiënten. Autoreactieve CD8+ T cellen zouden deelnemen aan de destructie van melanocyten. Vitiligo gaat vaak samen met andere auto-immuunziekten zoals de ziekte van Addison, schildklieraandoeningen, pernicioze anemie en systemische lupus erythematosus.

De neurogene theorie is gebaseerd op de productie van neurotransmitters in het adrenerge zenuwstelsel. Deze verloopt abnormaal en kan zo leiden tot een verminderde melaninesynthese of tot de destructie van melanocyten.

De autocytotoxische theorie neemt aan dat de melanocyten van vitiligopatiënten meer gevoelig zijn aan toxische stoffen die van omgevingsfactoren kunnen komen, zoals phenol en quinones. De verhoogde apoptose van melanocyten kan ook het resultaat zijn van toxische stoffen die afkomstig zijn van de omzetting van melanine (2).

De prevalentie varieert van 0.4 % tot 2 %. Er is een onderscheid tussen patiënten bij wie de vitiligo zich presenteert voor 12 jaar en bij wie het zich later presenteert. Bij de groep onder 12 jaar is er vaker een familiegeschiedenis van vitiligo, Koebner fenomeen, halo nevi, segmentale aantasting en atopie. Bij de andere groep is er vaker acrofaciale aantasting en hebben de patiënten ook schildklierproblemen. Onder de 30 jaar is de prevalentie bij vrouwen 0.6 %, het dubbele van bij de mannen, 0.3 %. Vanaf 60 jaar is de prevalentie 0.5 % voor beide geslachten. Bij 15 tot 20 % van de patiënten is er een familiegeschiedenis. 1/3 tot 2/3 van de patiënten heeft gegeneraliseerde vitiligo. Het segmentale type presenteert zich vaak vroeger en 1/3 van de kinderen heeft dan ook dit type. Psychologische comorbiditeit zoals pesten, depressie, seksuele dysfunctie en meer wordt gerapporteerd bij 60 % van de patiënten (4).

Om vitiligo te behandelen moet een persoonlijke aanpak worden gehanteerd. De therapiekeuze hangt immers af van meerdere factoren zoals geslacht en leeftijd, duur en uitgebreidheid van de ziekte, welke delen zijn aangetast, de impact van de ziekte, het sociale leven van de patiënt en ook van cultuur. Enkele algemene maatregelen die genomen kunnen worden zijn het vermijden van het Köbner-fenomeen (frictie, trauma) dat als trigger kan werken, en zich beschermen tegen de zon. De behandelingsopties kunnen worden ingedeeld in topische therapie, lichttherapie, systeemtherapie, chirurgie en combinaties. Ten slotte kan men bij uitgebreide vitiligo de resterende gepigmenteerde huid gaan depigmenteren of kan men gebruik maken van camouflagetechnieken. De eerste keuze is het gebruik van corticosteroïdzalf. Het anti-inflammatoire effect zorgt voor het tegengaan van de progressie van de ziekte en soms ook voor repigmentatie. Dit laatste resultaat wordt vooral bekomen in het gelaat en de nek en veel minder ter hoogte van de borstkas, de extremiteiten en dan vooral de handen. Deze behandeling wordt minstens 6 maand aangehouden om het effect te beoordelen. Deze behandeling volstaat bij de meerderheid van de patiënten. Bij bijwerkingen van de corticosteroïdzalf of onvoldoende effect kan er overgeschakeld worden naar topische immunomodulatoren. Het effect is gelijkaardig aan dat van corticosteroïdzalf.

De tweede klasse therapie is de lichttherapie, deze is van belang in deze studie. Daarom wordt deze verderop meer uitgebreid besproken.

Systeemtherapie met orale corticosteroïden kan progressie stoppen maar geeft zelden repigmentatie zonder bijkomende UV blootstelling. Therapie met orale antioxidanten kan overwogen worden in combinatie met lichttherapie. Bij patiënten met stabiele vitiligo is chirurgie waarbij pigmentcellen worden getransplanteerd een optie (5).



## 2. Huidkanker

Huidkanker is het meest voorkomende type kanker wereldwijd en de incidentie blijft toenemen. Huidkanker kan in 2 grote categorieën worden opgedeeld: maligne melanoom en non melanoma skin cancer (NMSC). Deze laatste categorie omvat het basaal cel carcinoom (BCC) en het spinocellulair carcinoom (SCC). Er is een voorspelling dat de incidentie van NMSC de komende 30 jaar gaat verdubbelen. De meerderheid van NMSC is wel geneesbaar, zeker indien vroegtijdig gediagnosticeerd. Maligne melanoom is daartegenover ernstiger en minder voorspelbaar.

Slechts 4 % van de huidkankers is een maligne melanoom. Maar 65 % van de sterfte door huidkanker wordt veroorzaakt door het maligne melanoom. Het ontstaat vanuit epidermale melanocyten en kan dus in elk weefsel voorkomen dat deze cellen bezit. Ze ontstaan vaak oppervlakkig en zijn daardoor detecteerbaar bij inspectie van de huid. Laesies worden beoordeeld aan de hand van de ABCDE-regel waarbij A staat voor asymmetrie, B voor 'border irregularity', C voor 'color' (geen uniforme pigmentatie is ongunstig), D voor 'diameter' (groter dan 6mm is ongunstig) en E voor 'evolution'. Niet al deze eigenschappen moeten aanwezig zijn. De pathogenese van het maligne melanoom is een samenspel van verschillende factoren, waaronder de suppressie van het immuunstelsel van de huid, de inductie van celdeling van de melanocyten, de productie van vrije radicalen en schade aan het DNA van de melanocyten. Er werd ook een genetische factor gevonden, namelijk het voorbeschikkende gen p16. Blootstelling van p16-gemuteerde cellen leidt tot ongecontroleerde proliferatie van beschadigde melanocyten. Ook random mutaties op de p16 locatie kunnen voorkomen en zijn verantwoordelijk voor sporadische, niet-familiale, melanomen.

80 % van de NMSC is een basaal cel carcinoom, uitgaande van de basale cellen. Intermittente blootstelling aan UV-stralen en blootstelling aan UV-stralen tijdens de kinderjaren zijn de predisponerende factoren. 80 % van dit type kanker komt dan ook voor op het hoofd of in de nek. Metastasen komen zelden voor, maar de lokale groei kan zeer destructief zijn.

Het spinocellulair carcinoom maakt voor 16 % deel uit van alle huidkankers. De tumor gaat uit van de epidermale keratinocyten en invadeert de dermis. De lokale weefseldestructie kan dus uitgebreid zijn. In ongeveer 3 tot 10 % van de gevallen zijn er metastasen. Of de tumor metastaseert, hangt af van de tumorgrootte, de differentiatiegraad, de locatie en de onderliggende medische toestand van de patiënt. Deze uitzaaiingen kunnen zowel via lymfogene als hematogene weg plaatsvinden. Er is een sterk verband tussen het voorkomen van SCC en de habituele blootstelling aan de zon (6).

### 3. Associatie tussen vitiligo en huidkanker

Huidtypes kunnen ingedeeld worden volgens de Fitzpatrick classificatie, waarbij type 1 bleke huid is en type 6 donker. Bij fototype 1 en 2 is er meer huidkanker, bij type 5 en 6 juist minder. Dat komt omdat types 5 en 6 meer pigmentatie hebben die een beschermende rol speelt (7).

Melanocyten hebben een beschermende functie tegen de carcinogene effecten van zonlicht. Men kan dus veronderstellen dat bij vitiligopatiënten, bij wie er in de laesies geen melanocyten aanwezig zijn, meer huidkanker voorkomt (8). Dit is bijvoorbeeld het geval bij albino's. Bij hen zijn er wel melanocyten aanwezig, maar deze produceren geen melanine. Er is een duidelijk verhoogde incidentie van het spinocellulair carcinoom bij hen (9). Bij vitiligo zijn er echter steeds meer studies die aantonen dat er geen significant gestegen risico is voor zowel NMSC als melanoom. Deze studies worden uitvoerig besproken bij de resultaten. Enkel Hexsel en Kim vonden een hogere incidentie van huidkanker bij vitiligopatiënten, respectievelijk niet en wel significant. Er zijn echter nog geen prospectieve studies (7,10).

Er moet met enkele factoren worden rekening gehouden. Vitiligopatiënten worden door de dermatologen aangeraden om uit de zon te blijven of een zonnecrème met een hoge beschermende factor te gebruiken. Bovendien zien vitiligopatiënten vaker een dermatoloog dan een gezonde persoon waardoor huidkankers sneller ontdekt kunnen worden, maar er dus ook een hogere incidentie van gerapporteerde huidkankers kan zijn (2).

In deze systematische review werd er gekeken naar het voorkomen van huidkanker bij vitiligopatiënten. Er is echter ook een omgekeerde relatie. Deze wordt de melanoma associated leukoderma (MAL) genoemd. Het is het optreden van depigmentatie op afstand van het primaire melanoom. Het doet zich voor bij 2 tot 16 % van de patiënten met een melanoom, vooral in gevorderde stadia en bij respons op therapie. Zelden wordt de depigmentatie opgemerkt vooraleer de primaire tumor is gedetecteerd of vooraleer de behandeling is opgestart. Patiënten met MAL hebben een langere overleving dan melanoom-patiënten zonder MAL. De depigmentatie kan gezien worden als merker voor de ontwikkeling van immuniteit tegen het melanoom. De associatie tussen het melanoom en de leukodermie is waarschijnlijk het resultaat van de immuunrespons tegen antigenen die aanwezig zijn bij zowel normale melanocyten als melanoomcellen (2).

De associatie tussen vitiligo en huidkanker kunnen op 2 vlakken bekeken worden: de moleculaire mechanismen die erachter zitten, en de genetische links tussen beide.

### 3.1 Moleculaire mechanismen

Centraal in de moleculaire mechanismen staat p53. P53 regelt celgroei en celdeling. Het genproduct van p53 is een kerneiwit: het wild type p53 eiwit. Dat eiwit bindt op specifieke DNA-sequenties en functioneert als een transcriptiefactor. Het regelt de expressie van meerdere genen die een rol spelen in de celcyclus: celcyclus progressie, inductie van apoptose en DNA-herstel. Het regelt ook de functies die betrokken zijn bij de cellulaire responsen op stress. In delende cellen staat p53 zelf onder controle van het oncogen Mdm2 dat bindt op het p53 eiwit. Mdm2 is een ubiquitine ligase dat p53 kan ubiquitineren en het op die manier merkt voor afbraak. Zo worden de p53 levels laag gehouden in normale cellen (11). In de epidermis van vitiligopatiënten is er echter een toegenomen endogene oxidatieve stress, ook buiten de laesies. Dit komt door de productie en opstapeling van millimolaire hoeveelheden waterstofperoxide ( $H_2O_2$ ) samen met afgenomen levels van catalase en glutathion peroxidase in de volledige epidermis. Dit toont de betrokkenheid van de hele huid in de ziekte aan, maar kan niet verklaren waarom sommige zones huidskleur verliezen en anderen onveranderd blijven.

P53 wordt geactiveerd door stress en zorgt voor het DNA-herstel na schade door UV-stralen. De hoge hoeveelheid epidermale waterstofperoxide kan verwijderd worden door de lokale applicatie van PC-KUS. PC-KUS is een pseudo-catalase dat geactiveerd is via narrowband UV-B stralen, het zorgt voor een normalisatie van de redoxstatus en daarmee ook een terugkeer van de huidskleur. Ondanks het feit dat de stress dan weg is, blijft er een toegenomen expressie van p53 gezien worden bij vitiligopatiënten. De vraag is dan wat deze toegenomen expressie drijft. Men kan echter niet uitsluiten dat er na het toepassen van PC-KUS nog steeds micromolaire hoeveelheden waterstofperoxide overblijven en dat deze mogelijks nog steeds voldoende zijn om te zorgen voor een toegenomen expressie aan p53. Dit toegenomen p53 is een functionerend wild-type p53. De hoeveelheden zijn toegenomen zowel in de laesies als buiten de laesies. Buiten de laesies is de toename minder, maar nog steeds ligt de hoeveelheid p53 er significant hoger in vergelijking met gezonde personen.

Men heeft heel de p53/ Mdm-2/ PCNA/ p21 as onderzocht. Zoals eerder gezegd is de expressie van p53 toegenomen bij vitiligopatiënten maar de expressie van Mdm-2, PCNA en p21 blijft onveranderd. Voor elk van deze 4 deze stoffen geldt dit resultaat zowel voor als na behandeling met PC-KUS of behandeling met UVB monotherapie, en zowel voor gedepigmenteerde als normale huid. Het mechanisme waardoor Mdm-2 niet stijgt in respons op het toegenomen p53, is nog niet

gekend. PCNA weerspiegelt de DNA-replicatie en het DNA-herstel. P21 is net zoals p53 een cel regulator.

P53 is een downregulator van het thioredoxine reductase. Er is dan ook een afgenomen expressie hiervan bij vitiligopatiënten. Thioredoxine is het substraat hiervan en inhibeert apoptose.

Toch is er geen toegenomen apoptose, dat komt door de significante up-regulatie van het Bcl-2 eiwit samen met afgenomen levels van cytochrome c en capase 3. Er is ook geen toegenomen apoptose omdat p53 niet enkel zorgt voor een afgenomen celoverleving via apoptose door G1 check-out, maar ook zorgt voor een toegenomen cel overleving via DNA-herstel en misschien ook via verlengde celcyclus checkpoints (12).

Er is dus oxidatieve stress in de volledige epidermis van vitiligopatiënten, maar er is ook systemische oxidatieve stress. Er is namelijk ook DNA-schade in de perifere bloedlymfocyten en een wijziging in de mitochondria van de mononucleaire bloedcellen. Het is aangetoond dat het epidermale catalase verlaagd is hoewel de mRNA expressie onveranderd blijft. Dit valt te wijten aan de deactivatie van het catalase door de aanwezigheid van waterstofperoxide. Ook de hoge levels van het iNOS samen met hoge levels van 3-nitrotyrosine, gerelateerd aan genitreed p53 induceren oxidatieve stress. iNOS staat voor inducible nitric oxide synthase en het 3-nitrotyrosine wordt gezien als merker voor ONOO<sup>-</sup>. Er is een versterkte DNA-bindingscapaciteit van het wild type p53 in de aanwezigheid van milimolaire concentraties waterstofperoxide in vergelijking met het natieve p53. Bij ONOO<sup>-</sup> concentraties van meer dan 300 micromol is er juist helemaal geen binding meer van p53 op het DNA om dat te kunnen herstellen. Dit negatieve effect kan echter voorkomen worden door die milimolaire concentraties waterstofperoxide. De ONOO<sup>-</sup> concentraties kunnen wellicht ook zorgen voor de disfunctie of zelfs deactivatie van de proteasomen. Deze verwijderen de normaal geoxideerde proteïnen. Deze disfunctie kan bijdragen aan de persistent verhoogde levels van het p53 eiwit (13).

Bij vitiligopatiënten komen bepaalde moleculen in meerdere of juist mindere mate voor in vergelijking met gezonde personen.

Ten eerste ziet men een overproductie aan pro-inflammatoire cytokines zoals IL-1 en TNF- $\alpha$ . Deze stimuleren beiden de productie van het superoxide dismutase dat dan ook significant verhoogd is bij vitiligopatiënten. Een afname van de superoxide dismutase activiteit speelt een rol in het ontstaan van het spinocellulair carcinoom. En omgekeerd is het aangetoond dat overexpressie ervan het spinocellulair carcinoom kan onderdrukken.

Ook de levels van het glutathione oxidase zijn significant gestegen bij patiënten met actieve vitiligo. Het is een beschermer tegen oxidatieve schade. Inactivatie ervan speelt een rol bij de inductie van het spinocellulair carcinoom door UV-licht.

Het immuunregulatie cytokine TGF- $\beta$ , geproduceerd door T-regulator cellen, is dan weer significant afgenomen in vitiligopatiënten. Ook de expressie van het interleukine-10 is significant gedaald in de perifere mononucleaire bloedcellen van de patiënten. Dat is van belang in het onderstaande mechanisme. UV-straling is een van de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van een spinocellulair carcinoom. Toll-like receptoren (TLR's), vooral TLR4, spelen een rol in de cellulaire respons tegen UV-stralen en dragen bij tot de secretie van IL-10 en TGF- $\beta$  onder invloed van UV-stralen. Deze UV-geïnduceerde expressie van IL-10 draagt bij tot de ontwikkeling van de fotocarcinogenese door de beschermende cellulaire immuunresponsen te onderdrukken. Verklaringen voor het procarcinogene effect van TGF- $\beta$  zijn onder meer het verlies aan adhesiemoleculen, een toegenomen angiogenese, activatie van proteases en immuunsuppressie (14).

Bij zowel vitiligopatiënten als bij patiënten met een melanoom worden cytotoxische T-lymfocyten (CTL's) tegen zelf-antigenen gevonden. Deze zelf-antigenen komen zowel voor bij normale melanocyten, vitiligo melanocyten als bij melanoomcellen. Ze suggereren een verminderde tolerantie. Ondanks dat de CTL's bij beide aandoeningen worden gevonden, is de immuunreactie tegenovergesteld. Dit verschil in reactie hangt af van het verschil in kwaliteit van de anti-melanocyt CTL-reactie en niet in kwantiteit (15). Bij vitiligo wordt de tolerantie overschreden en zo kan het immuunsysteem eigen melanocyten afbreken. Bij een melanoom, waar de afbraak van getransformeerde melanocyten voordelig zou zijn, komt dit echter zelden voor. De immuunrespons bij vitiligo kan dus gezien worden als de effectieve variant van de immuunrespons die niet werkt tegen een melanoom. Het mechanisme achter deze tegenovergestelde reactie is nog niet gekend (16).

### 3.2 Genetica

Eén van de belangrijke genen in de pathogenese van vitiligo is het TYR-gen dat codeert voor tyrosinase. Dit is een enzym dat onmisbaar is in de melaninebiosynthese. Het is een belangrijk auto-antigen bij gegeneraliseerde vitiligo. De variant met een 'major' allel is vatbaar voor vitiligo. In tegenstelling daarmee werkt het polymorfisme met het 'minor' allel beschermend tegen vitiligo en

is geassocieerd met vatbaarheid voor melanomen. Er is dus een omgekeerde relatie tussen vitiligo en melanoom huidkanker (3).

Via genome-wide association studies zijn er al vele loci ontdekt die een persoon vatbaar maken voor vitiligo. Enkel daarvan tonen deze omgekeerde relatie met het maligne melanoom aan. Er zijn 6 genen, TYR, OCA2, MCR1, IRF4, ASIP en PPARGC1B die allen een rol spelen in de normale pigmentatie en waarbij het single nucleotide polymorfisme, gerelateerd aan een risico op vitiligo, geassocieerd is met een bescherming tegen melanoom huidkanker en vice-versa. Dit komt overeen met de 3 keer lagere incidentie aan melanomen bij vitiligopatiënten en ook met de verlengde overleving bij patiënten met een melanoom die vitiligo ontwikkelen tijdens de immunotherapie (16, 17).

#### 4. Lichttherapie

Lichttherapie is een standaard tweedelijnsbehandeling voor gegeneraliseerde vitiligo die niet voldoende reageert op lokale of systemische immunosuppressieve therapie. UV-stralen stimuleren de proliferatie van de melanocyten. Lichttherapie wordt ook voor vele andere dermatologische aandoeningen gebruikt zoals psoriasis en atopische dermatitis.

Eerst was er de PUVA-therapie. PUVA staat voor psoraleen UV-A. Psoraleen wordt 2 uur voor de sessie in de lichtcabine oraal ingenomen. Het is een fotosensibilisator die de cellen meer gevoelig maakt aan het licht. PUVA is effectief maar heeft ook enkele bijwerkingen zoals fototoxische effecten, misselijkheid en het risico op huidkanker. Het kan ook niet gegeven worden aan kinderen of zwangere vrouwen omwille van het systemisch gebruik van psoraleen. PUVA is nu vervangen door NB-UVB dat later werd ontdekt. NB-UVB staat voor 'narrowband-UV-B'. Voor deze therapie moet de patiënt 2 tot 3 sessies per week volgen 1 tot 2 jaar lang. NB-UVB doet de groei en migratie van melanocyten toenemen en induceert de expressie van keratinocytische en melanocytische cytokines, betrokken bij repigmentatie. Hierbij is er geen nood aan een fotosensibilisator en er is een lagere cumulatieve dosis (maar nog altijd heel hoog) nodig dan bij PUVA (19,20). NB-UVB induceert ook de apoptose van epidermale T-lymfocyten door DNA-schade en inhibeert loslating van cytokines en de Th1-respons (21). Overigens zijn er minder bijwerkingen. Er zijn wel nog bijwerkingen zoals jeuk, erythema of een licht brandend gevoel tot pijn. Deze worden echter goed verdragen en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan een paar uur later. Bovendien is aangetoond dat NB-UVB zelfs effectiever is dan PUVA. Niet alleen is er bij NB-UVB meer repigmentatie, de repigmentatie is ook beter: de kleur komt beter overeen met de rest van de huid dan bij PUVA (19,20). De meeste patiënten tonen wel tekenen van repigmentatie maar complete

repigmentatie wordt slechts bij een klein aantal bereikt. Hierover moet men de patiënt informeren, samen met het feit dat het risico op herval groot is en dit binnen het jaar. Men kan het aantal vitiligo laesies dat zich opnieuw ontwikkelt in gerepigmenteerde huid, proberen te beperken door topische immunomodulators te blijven gebruiken na het stoppen met de lichttherapie (5).

De richtlijnen voor vitiligo stellen een maximum van 200 NB-UVB behandelingen voor huidtypes 1-3. Dit is overgenomen van de behandeling voor psoriasis. Voor huidtype 4-6 bestaat er echter geen aanbeveling. De vraag blijft dus wanneer men moet stoppen met de behandeling uit veiligheidsoverwegingen, ook als er geen andere effectieve behandelingsopties meer zijn (22).

Sinds 2007 wordt er ook gebruik gemaakt van de xenon chloride excimer laser voor de behandeling van lokale vitiligo. Deze laser zendt 308-nm monochromatische stralen uit. Het voordeel van deze behandeling is dat deze zeer lokaal kan worden toegepast waardoor onnodige bestraling van gezonde huid wordt vermeden (21). Het kan wat snellere repigmentatie geven in vergelijking met NB-UVB maar er werden geen significante verschillen in resultaat gevonden voor meer dan 50 % repigmentatie (5).

Veel vitiligopatiënten ondergaan meerdere sessies van NB-UVB of PUVA omwille van een gebrek aan andere therapieopties. NB-UVB en PUVA zijn mutageen en carcinogeen. Zijn de vitiligopatiënten hier meer gevoelig aan door de afwezigheid van het beschermende melanine, of juist minder omdat er geen melanocyten zijn? Verschillende studies tonen aan dat de lichttherapie voor vitiligo geen verhoogd risico op huidkanker met zich meebrengt, dit in tegenstelling tot lichttherapie bij psoriasis (23).

## 5. Vraagstelling

Deze systematische review heeft als doel na te gaan wat het risico op huidkanker is bij vitiligopatiënten in vergelijking met personen zonder vitiligo. Tevens wordt ook nagekeken of lichttherapie een invloed heeft op dit risico. Er zijn al meerdere onderzoeken naar deze vraagstelling gedaan. Alle onderzoeken werden opgezocht en beoordeeld om te kijken of er uit al deze gegevens een algemene conclusie kan worden getrokken.

## Methode

### Studieontwerp

De literatuur werd systematisch doorzocht aan de hand van de elektronische databanken PubMed en Embase.

### Zoekstrategie

Voor deze systematische review werd er gewerkt volgens het PRISMA statement (<http://www.prisma-statement.org/>).

In PubMed werd volgende zoekstrategie gebruikt:

```
("vitiligo"[MeSH Terms] OR vitiligo[Title/Abstract]) AND (((("skin neoplasms"[MeSH Terms] OR "melanoma"[MeSH Terms]) OR "carcinoma, squamous cell"[MeSH Terms]) OR "carcinoma, basal cell"[MeSH Terms]) OR (((skin cancer[Title/Abstract] OR melanoma[Title/Abstract]) OR squamous cell carcinoma[Title/Abstract]) OR basal cell carcinoma[Title/Abstract]))
```

In Embase werd op een gelijkaardige manier te werk gegaan:

```
('vitiligo'/de OR 'vitiligo':ab,ti) AND (((('skin neoplasms'/de OR 'melanoma'/de) OR 'carcinoma, squamous cell'/de) OR 'carcinoma, basal cell'/de) OR (((('skin cancer':ab,ti OR 'melanoma':ab,ti) OR 'squamous cell carcinoma':ab,ti) OR 'basal cell carcinoma':ab,ti)) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))
```

Er werd het laatst gezocht naar artikels op 20/09/2019.

### Inclusie- en exclusiecriteria

Om geïnccludeerd te kunnen worden moest een artikel geschreven zijn in het Engels, Nederlands of Frans. Exclusiecriteria waren artikels die gingen over MAL, artikels over dierenproeven en case reports.

### Data extractie

In PubMed werden zo 842 resultaten bekomen. 762 artikels werden geëxcludeerd op basis van titel en/of abstract. Dit grote aantal exclusies kan verklaard worden door de vele artikels die gaan over het voorkomen van vitiligo na behandeling voor huidkanker met immunotherapie, namelijk MAL. Onderzoek hierover heeft namelijk dezelfde kernwoorden. Nog eens 51 artikels werden geëxcludeerd op basis van full text. 29 artikels werden geïnccludeerd.



In Embase werden met een gelijkaardige zoekstrategie 1722 resultaten bekomen. Omwille van de grote overlap met PubMed werd gebruik gemaakt van de filter Embase, dan bleven er nog 623 artikels over. Daarnaast werden nog 10 duplicaten manueel uitgesloten. 574 artikels werden geëxcludeerd op basis van titel en/of abstract. 26 artikels werden geëxcludeerd op basis van full text. 13 artikels werden geïnccludeerd. Hiervan was al een deel gevonden via PubMed.

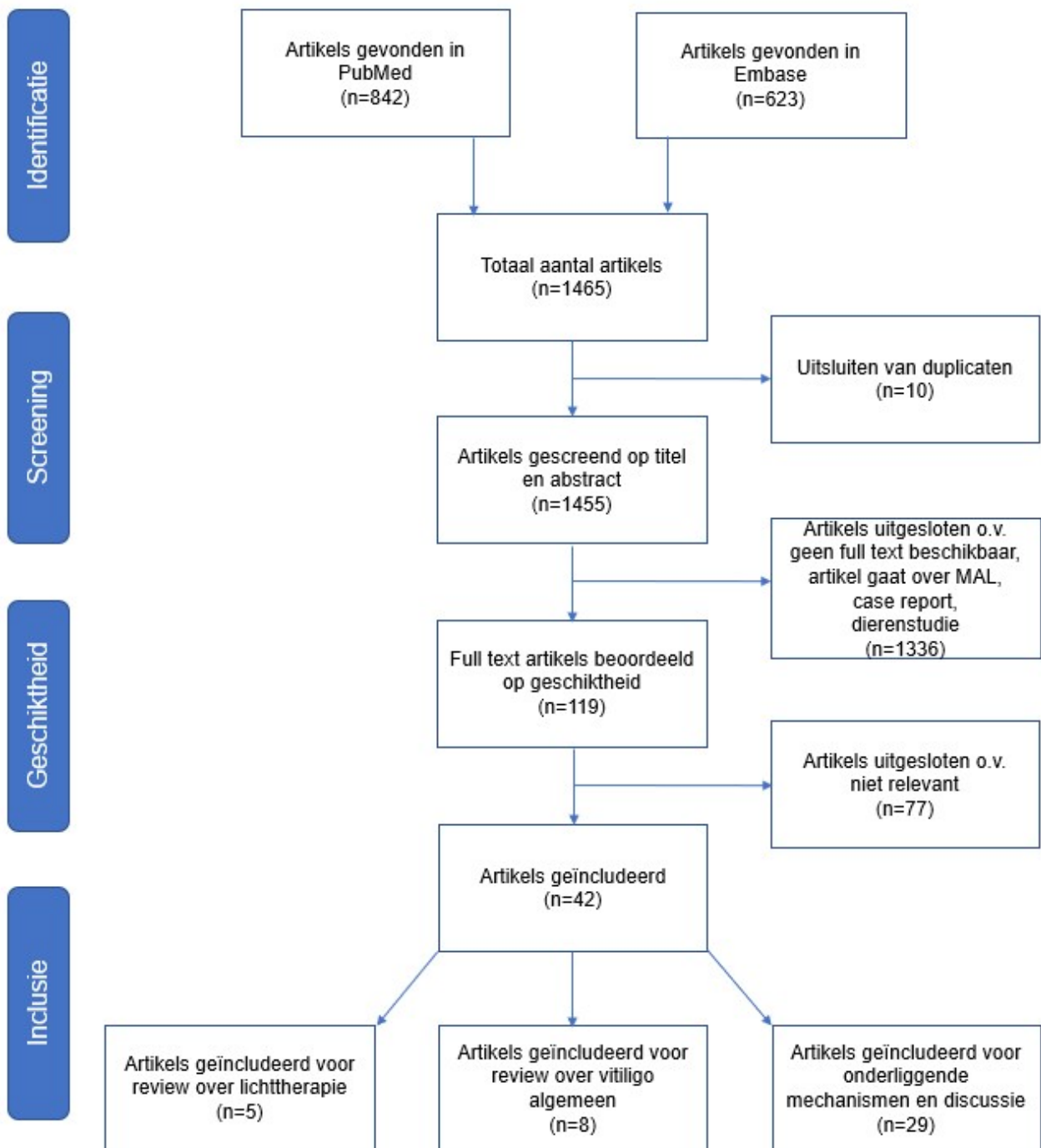
Er werd soms gebruik gemaakt van Google Scholar om de artikels te verkrijgen.

'The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines' werden gevolgd en gebruikt om de zoekmethode weer te geven. In figuur 1 is de zoekmethode samengevat in een flow chart.

### **Synthese en verwerking van de resultaten**

Uit het totaal van 42 artikels werden 8 artikels opgenomen in tabel 1 en 5 artikels in tabel 2. Tabel 1 en 2 geven de artikels weer die epidemiologisch het risico op huidkanker bij vitiligo al dan niet met lichttherapie onderzoeken. De overige artikels gaan onder andere over achtergrondmechanismen en genetica.

De artikels opgenomen in tabel 1 en 2 werden beoordeeld aan de hand van de 'Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies' (bijlage 1) en de 'Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group' (bijlage 2) respectievelijk (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>).



Figuur 1: Flow chart zoekmethode volgens het PRISMA statement.

Tabel 1: Geïnccludeerde studies over het risico op huidkanker bij vitiligopatiënten.

<b>Auteur Jaartal Land</b>	<b>Type studie</b>	<b>Vitiligopatiënten/ controles</b>	<b>Controlegroep</b>	<b>Type huidkanker bestudeerd</b>	<b>Resultaten (95 % betrouwbaarheidsinterval)</b>
<b>Lindelöf 1998 Zweden (24)</b>	Retrospectieve cohortestudie	1052/ 0	/	Melanoom SCC	1 melanoom
<b>Schallreuter 2002 Duitsland (25)</b>	Retrospectieve cohortestudie	136/0 klinisch 18/10 microscopisch	Gezonde controles gekoppeld volgens leeftijd en huidtype	NMSC	Niemand ontwikkelde NMSC
<b>Hexsel 2009 VS (7)</b>	Cohortestudie	477/ 0	Rapport van Miller en Weinstock + rapport van Karagas	NMSC	Gestegen risico op NMSC maar niet significant
<b>Teulings 2013 Nederland (26)</b>	Retrospectieve, vergelijkende cohortestudie	1307/ 788	Niet-genetisch gerelateerde partners of vrienden	Melanoom NMSC	Odds ratio melanoom: 0,32 (0,12-0,88) Odds ratio NMSC: 0,28 (0,16-0,50)
<b>Paradisi 2014 Italië (27)</b>	Retrospectieve cohortestudie	10 040/ 25 956	Patiënten op de dienst vasculaire chirurgie van hetzelfde ziekenhuis	Melanoom NMSC	Relatief risico melanoom: 0,30 (0,14-0,64) Relatief risico NMSC: 0,49 (0,34-0,72)
<b>Sharquie 2016 Irak (28)</b>	Case series, beschrijvende, gecontroleerde studie	100/ 500 gezonde personen/ 120 niertransplantatie- patiënten	Gezonde personen – niertransplantatie-patiënten uit hetzelfde ziekenhuis	NMSC	Niemand ontwikkelde NMSC
<b>McDonald 2018 Australië (29)</b>	Retrospectieve cohortestudie	93/ 0	/	Melanoom NMSC	Niemand ontwikkelde een melanoom of NMSC
<b>Kim 2019 Korea (10)</b>	Retrospectieve, gekoppelde cohortestudie	131 245/ 2 624 900	20:1 random geselecteerde gekoppelde controles voor geslacht en leeftijd op het moment van de vitiligodiagnose	Melanoom NMSC	Hazard ratio melanoom: 3,37 (2,32-4,90) Hazard ratio NMSC: 1,35 (1,11-1,64)

Tabel 2: Geïnccludeerde studies over de invloed van lichttherapie op het risico op huidkanker bij vitiligopatiënten.

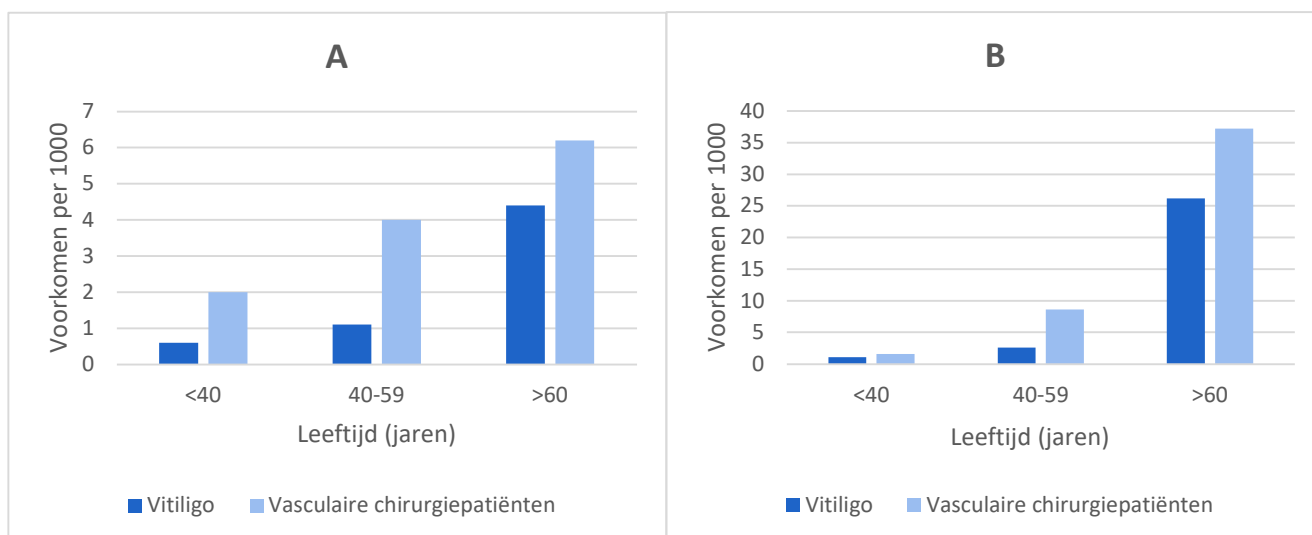
<b>Auteur Jaartal</b>	<b>Land</b>	<b>Aantal vitiligopatiënten/ controles</b>	<b>Type lichttherapie</b>	<b>Type huidkanker bestudeerd</b>	<b>Resultaten</b>
<b>Wildfang 1992 (30)</b>	Zweden	59/ 0	PUVA	Melanoom NMSC	Niemand ontwikkelde een melanoom of NMSC
<b>Park 2012 (31)</b>	VS	10/ 0	NB-UVB	NMSC	Niemand ontwikkelde NMSC
<b>Momen 2017 (32)</b>	Engeland	48/ 0	NB-UVB	Melanoom NMSC	Niemand ontwikkelde een melanoom of NMSC
<b>Raone 2018 (21)</b>	Italië	166/ 0	NB-UVB	Melanoom NMSC	1 NMSC
<b>Bae 2019 (33)</b>	Korea	2526/ 2526	308-nm excimer laser	Actinische keratose Melanoom NMSC	Geen significant verschil tussen patiënten en controles

## Resultaten

### 1. Associatie tussen vitiligo en huidkanker

De studies van Teulings en Paradisi, respectievelijk in Nederland en Italië, hadden beiden als resultaat dat er een sterk significant verminderde kans is op huidkanker bij vitiligopatiënten. Het waren allebei retrospectieve studies waarbij men vertrok vanuit patiëntendossiers om vitiligopatiënten op te sporen. Voor Teulings was dit vanuit het Nederlandse instituut voor pigmentatieafwijkingen, gelinkt aan het universitair ziekenhuis in Amsterdam. Men verzamelde zo een cohorte van 1307 patiënten. Paradisi haalde zijn patiënten uit een referentiecentrum voor huidziekten en selecteerde op deze manier 10 040 patiënten. Door gespecialiseerde centra en geen perifere ziekenhuizen als uitgangspunt te nemen kan enige bias ontstaan omdat dit waarschijnlijk onder andere moeilijk te behandelen vitiligopatiënten of patiënten met niet klassieke vormen van vitiligo zijn. Paradisi selecteerde alle patiënten met de diagnose vitiligo, terwijl Teulings ook 50 jaar of ouder zijn en vitiligo van het niet segmentale type als inclusiecriteria hanteerde. Teulings vergeleek met niet-genetisch gerelateerde partners of vrienden van de vitiligopatiënt, 788 controles namen deel aan de studie. Paradisi haalde 25 956 controles vanop de dienst vasculaire chirurgie van hetzelfde ziekenhuis. Hier kan men zich de vraag stellen of deze groep wel representatief is voor de populatie. De patiënten in de controlegroep waren veel ouder waardoor een hogere kans op huidkanker bij de controlegroep deels hierdoor zou verklaard kunnen worden. Om aan dit tekort tegemoet te komen, paste de studie een stratificatie in leeftijdsgroepen toe (figuur 2) en ook een logistische regressieanalyse. Bij beide methodes bleef de kans op huidkanker significant lager bij de vitiligopatiënten. Na de selectie van beide cohorten gingen de 2 studies anders te werk. Teulings werkte met vragenlijsten die met de post werden opgestuurd. Het responspercentage was net 50 % waardoor deze studiepopulatie nog net als representatief voor de populatie kan worden gezien. 28 vragen gingen over de vitiligo en 21 andere vragen waren hetzelfde voor de patiënten als voor de controlegroep. Deze laatste set vragen ging over volgende zaken: demografie, fenotypische kenmerken waaronder het Fitzpatrick huidtype dat ze zelf moesten beoordelen en het aantal moedervlekken, zonneblootstelling en zonbescherming en ten slotte of ze al huidkankers hebben gehad. Alle zelf gedocumenteerde huidkankers werden bevestigd door een verslag van de patholoog. Paradisi linkte de 2 cohorten aan de databank die de diagnoses van melanoom en NMSC volgens de International Classification of Diseases (ICD) bijhield. Deze diagnoses van huidkanker werden nogmaals bevestigd door een patholoog. Door deze manier van werken kon men echter de volgorde waarin de ziektes optraden, niet te weten

komen. Men kan er namelijk niet vanuit gaan dat de eerste observatie van vitiligo of huidkanker in het referentiecentrum ook de eerste diagnose was. Deze studie berekende dus de kans op het hebben van vitiligo en huidkanker tegelijkertijd en niet de kans op het ontwikkelen van huidkanker als de patiënt al vitiligo heeft. Teulings kwam uit op een odds ratio van 0,35 (95 % BI: 0,14-0,89) voor melanomen, en gecorrigeerd voor risicofactoren zoals meer dan 100 moedervlekken en zonnebrand in de kindertijd, werd dit 0,32 (95 % BI: 0,12-0,88). Paradisi vond een gelijkaardig relatief risico van 0,24 (95 % BI: 0,13-0,45) en gecorrigeerd (voor geslacht, leeftijd en het ondergaan van lichttherapie) werd dat 0,30 (95 % BI: 0,14-0,64). Voor NMSC vond Teulings een odds ratio van 0,41 (95 % BI: 0,27-0,63) en gecorrigeerd 0,28 (95 % BI: 0,16-0,50). Paradisi vond voor NMSC een relatief risico van 0,19 (95 % BI: 0,14-0,27) en gecorrigeerd werd dat 0,49 (95 % BI: 0,34-0,72). Het verschil na de correctie is hier groter omdat NMSC meer leeftijdgerelateerd is (26,27).



Figuur 2: Het voorkomen van melanomen (A) en NMSC (B), per 1000, bij vitiligopatiënten en vasculaire chirurgiepatiënten, per leeftijdscategorie (27).

De studies van Lindelöf (Zweden), McDonald (Australië), Schallreuter (Duitsland) en Sharquie (Irak) berekenden geen hazard ratio's maar hebben ook als resultaat dat de kans op huidkanker bij vitiligopatiënten lager is. Lindelöf ging anders te werk: de informatie van 1052 vitiligopatiënten gezien in 2 dermatologische ziekenhuizen werd gelinkt aan het Zweedse kankerregister. 3 patiënten onder hen hadden een melanoom en niemand had een ander type huidkanker. Maar in 2 van deze 3 gevallen ontwikkelde de vitiligo zich na het melanoom en ging het dus over melanoma associated leukoderma. Bij de derde persoon kwam het melanoom er 32 jaar na de diagnose van vitiligo. Deze oudere studie (1998) is van slechte kwaliteit ondanks het grote aantal patiënten. Er

is immers geen controlegroep om mee te vergelijken en dus kon er geen statistiek worden toegepast. Er werd ook niet vermeld of de diagnose van vitiligo moest gesteld zijn aan de hand van de ICD of dat deze diagnose werd gecontroleerd, idem voor de gevallen van huidkanker (24).

De studie in Australië selecteerde 93 patiënten nieuw gediagnosticeerd met vitiligo in 2 dermatologische privépraktijken. De onderzoeksvraag was net als bij de andere studies 'wat is het risico op melanomen en op NMSC bij vitiligopatiënten?'. De opzet van hun studie was echter niet goed om deze vraag te beantwoorden. De opvolgtijd was veel te kort en de gemiddelde leeftijd van de studiegroep was 31 jaar met een mediaan van 30 jaar. Bovendien was er geen controlegroep en was hun studiegroep te klein. Wat wel interessant is in deze studie, is dat ze ook de mate van zonbescherming bij vitiligopatiënten nagingen. Men zou immers kunnen verwachten dat dermatologen aan vitiligopatiënten het belang van bescherming tegen de zon met onder andere lange kledij en een zonnecrème met hoge SPF factor extra benadrukken. Het kan ook zijn dat vitiligopatiënten zich omwille van sociale schaamte meer bedekt kleden of niet gaan zonnebaden. Deze studie bevestigde dat vitiligopatiënten zich effectief meer beschermen tegen de zon dan de gemiddelde Australiër (29). Ook Teulings ging met de vragenlijsten de mate van zonneblootstelling en zonbescherming na. Vitiligopatiënten beschermden zich significant meer tegen de zon met beschermende kledij en zonnecrème maar waren toch significant vaker verbrand dan hun partners. Wat niet significant verschilde, was de zonnebrand tijdens de kindertijd, het totaal aantal weken op vakantie naar zonnige bestemmingen en het hebben van een hobby of beroep in openlucht (eventueel in het verleden) (26). Ook Schallreuter ging enkele zaken met betrekking tot zonneblootstelling en verbranding na, maar vergeleek deze niet met een controlegroep (25).

De studie van Schallreuter bestudeerde meer de moleculaire kant van het verhaal. De ontwikkeling van NMSC hangt af van de cumulatieve dosis zonlicht in verhouding tot de anti-oxidatieve verdedigingsmechanismen van de huid. In deze studie bestudeerden ze de schade aan de huid door zonlicht. De term 'photo-ageing' slaat zowel op het intrinsieke verouderen van de huid als op de effecten van herhaaldelijke blootstelling aan de zon. 136 patiënten random geselecteerd vanuit het instituut voor pigmentafwijkingen werden klinisch bestudeerd met het blote oog, met de Woodlamp en indien nodig met de dermatoscoop. Bij 18 patiënten gekoppeld aan 10 controles op basis van leeftijd en huidtype werd ook een punchbiopsie genomen om microscopisch de veranderingen door zonlicht te bekijken. Men vond bij iedereen een complete afwezigheid van lichtgevoelige aandoeningen zoals polymorfe lichteruptie, zonne-urticaria en chronische actinische dermatitis. Er werd ook bij niemand actinische keratose of NMSC gevonden. Microscopisch onderzoek toonde enkele occasionele 'sunburn cells' of de afwezigheid ervan. Dit zijn er dus veel

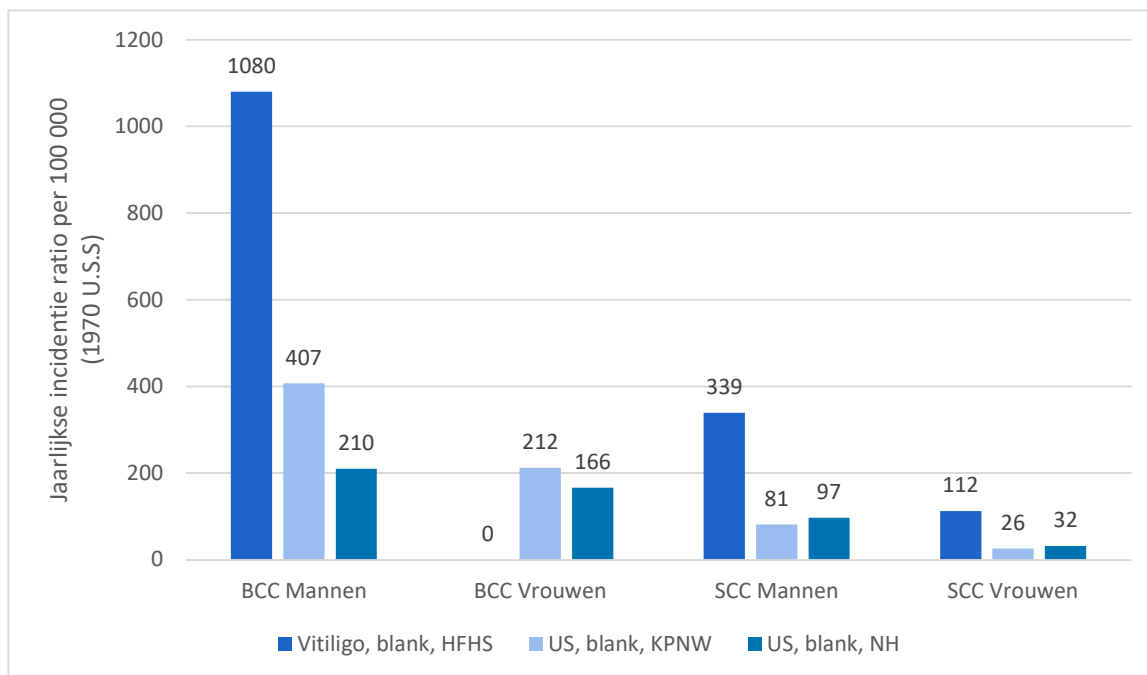
minder in vergelijking met de controlegroep. 'Sunburn cells' zijn een teken van UV-schade aan de keratinocyten. Zo zijn de aantallen bijvoorbeeld ook lager bij een zwarte huid dan bij een Kaukasische huid. Het stratum corneum van vitiligopatiënten bleek niet verdikt te zijn. Het stratum corneum neemt 90-95 % van de UV-B stralen op waardoor slechts 5 à 10 % de basale keratinocyten en melanocyten bereikt. Dit beschermende mechanisme is dus geen verklaring waarom vitiligopatiënten een lager risico op huidkanker hebben. Er moet dus een moleculair mechanisme aan de basis liggen (25).

De studie van Sharquie was breder dan enkel vitiligopatiënten als studiepopulatie en huidkanker als uitkomst. Het doel van de studie was de frequentie van huidkanker maar ook van huidinfecties na te gaan in patiënten met een auto-immuunziekte met betrekking van de huid in vergelijking met gezonde controles maar ook in vergelijking met niertransplantatiepatiënten. Hiervoor selecteerde men 400 patiënten met een auto-immuunziekte waarvan 100 vitiligo hadden. 120 niertransplantatiepatiënten werden geselecteerd in hetzelfde ziekenhuis. 500 gezonde personen werden geselecteerd als controle, maar het is niet duidelijk vanwaar men deze heeft gehaald. De auto-immuunziekten werken beschermend tegen huidkanker en huidinfecties, zelfs als er al langdurig een immunosuppressieve behandeling werd toegepast. De niertransplantatiepatiënten, die ook immunosuppressieve medicatie krijgen, hadden hogere frequenties van huidkanker en -infecties. De ene auto-immuunziekte werkt al meer beschermend dan de andere. Zo biedt pemphigus vulgaris het meeste bescherming, gevolgd door vitiligo, alopecia areata en ten slotte systeem lupus erythematosus (28).

Hexsel voerde een cohorte studie uit in de Verenigde Staten, Detroit, gelijkaardig aan de studie van Teulings en Paradisi. Hexsel bestudeerde enkel de NMSC en keek niet naar melanomen. Het resultaat bij deze studie was dat vitiligopatiënten een hogere, maar niet significante hogere kans hebben op huidkanker. Ze selecteerden hun patiënten vanuit de databank van het Henry Ford Health System, een databank die alle leeftijdscategorieën, rassen en sociaaleconomische klassen bevat. Patiënten moesten minstens tweemaal door een dermatoloog gezien zijn waarbij ze de diagnose vitiligo kregen volgens de ICD. Bovendien werden de diagnoses van de 518 geselecteerde patiënten nogmaals individueel herzien waardoor 479 patiënten overbleven, en na exclusie van 2 patiënten die al NMSC hadden vooraleer de studie startte, waren dat er nog 477. Ook de diagnoses van huidkanker werden herzien door een dermatopatholoog voor bevestiging. De selectie van de studiepopulatie en het meten van de resultaten was dus van goede kwaliteit. Om te vergelijken selecteerden ze geen controlegroep, maar vergeleken ze met 2 rapporten uit de jaren 1993-1994. De rapporten kwamen uit een andere staat, namelijk Portland, maar toch zijn



deze cohorten vergelijkbaar met de studiepopulatie want er is een evenwaardige toegang tot de gezondheidszorg, de leeftijden zijn gelijk verdeeld en de staten hebben dezelfde lengteligging. Er kan natuurlijk wel bias zijn door het tijdsverschil. De studie van Hexsel liep van 2001 tot 2006, en omdat huidkanker aan het toenemen is doorheen de jaren, kan het deels hieraan liggen dat de vitiligopatiënten een hogere incidentie hebben van huidkanker in vergelijking met de controlegroep een 10-tal jaar eerder. Hexsel gaf deze beperking zelf aan samen met nog enkele andere, onder andere de cohorte die nog niet groot genoeg was want er waren brede betrouwbaarheidsintervallen en de studieduur van slechts 5 jaar met een gemiddelde opvolgtijd van 4 jaar, wat dus te kort is. 6 patiënten ontwikkelden een NMSC waarvan 4 BCC's en 2 SCC's. Ze kwamen alle 6 voor op lichaamsdelen blootgesteld aan de zon. 2 van de 6 huidkankers kwamen voor in een vitiligo laesie. De incidenties gecorrigeerd voor leeftijd zijn terug te vinden in figuur 3. Voor BCC bij mannen was dit 1382/100 000 persoonjaren, voor SCC bij mannen was dit 465/100 000 en voor SCC bij vrouwen was dit 156/100 000. Met uitzondering van BCC bij vrouwen, wat zich in deze studie niet heeft voorgedaan, waren al deze incidenties hoger dan in beide controlecohorten (KPNW cohorte, Oregon en NH cohorte) maar niet significant (7).

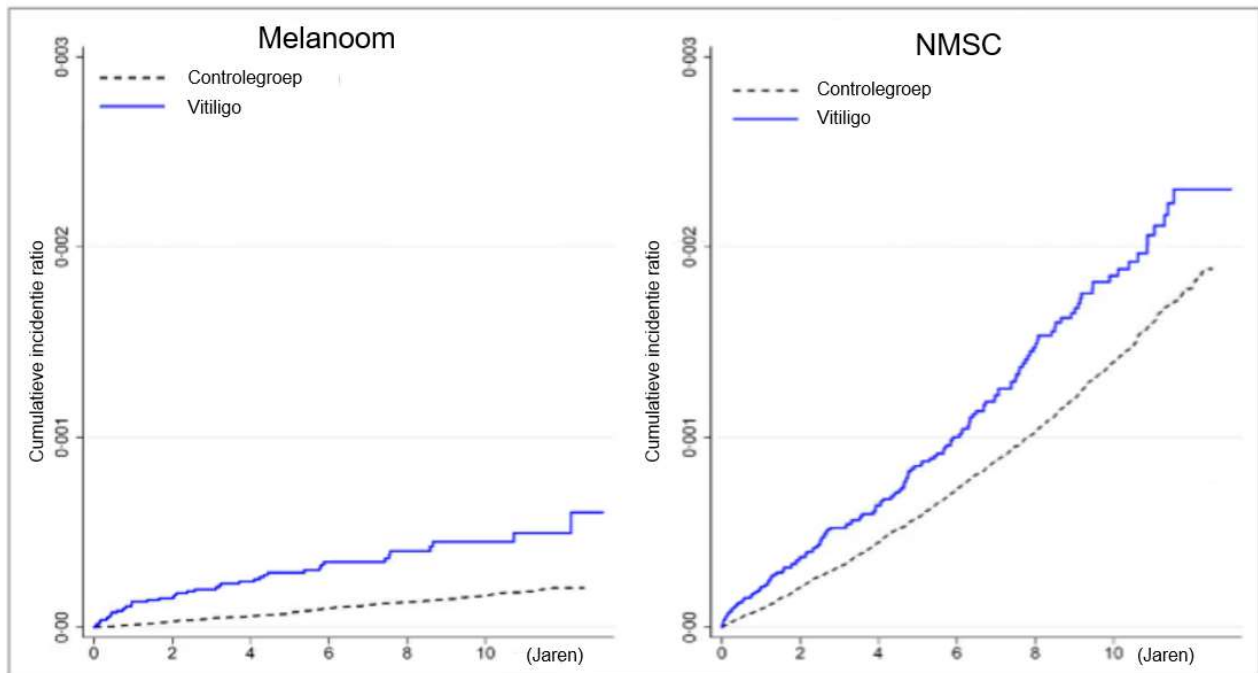


Figuur 3: Vergelijking van incidentie ratio's van huidkanker/ 100 000 gecorrigeerd voor leeftijd gevonden in de Henry Ford Health System (HFHS) cohorte met die gevonden in Kaiser-Permanente health plan (KPNW) en in state of New Hampshire (NH), gecorrigeerd volgens de 1970 US Standard Million (7).

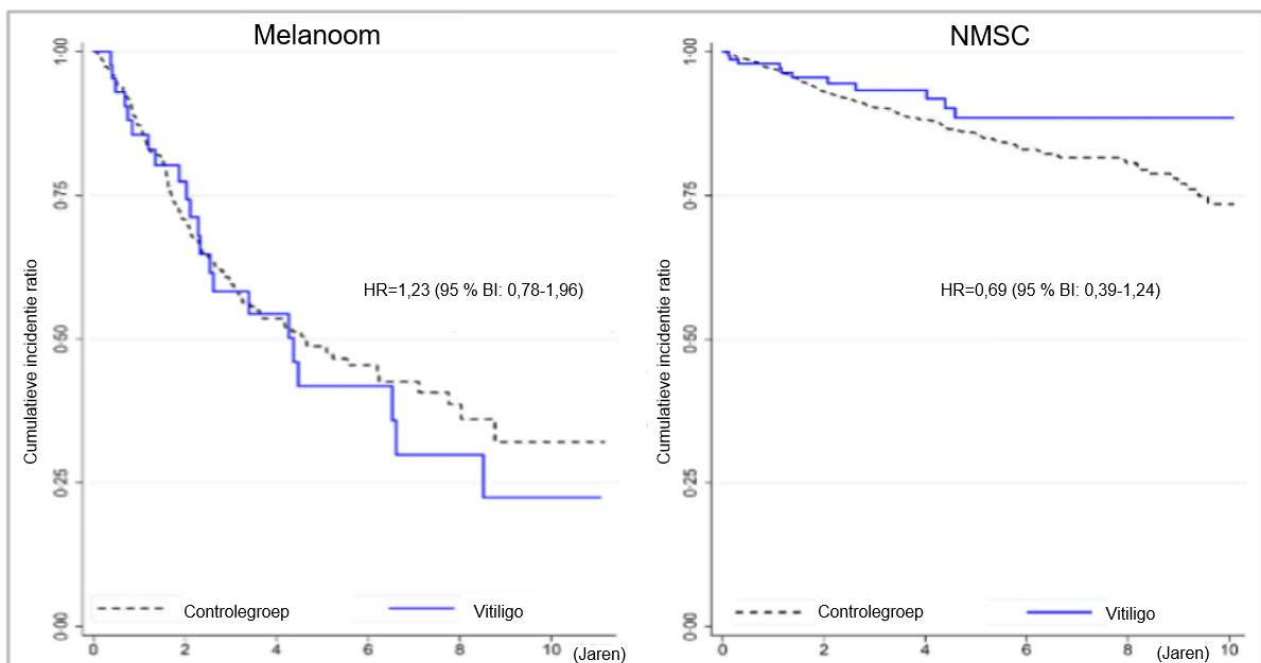
De vorige beschreven studie liep verder en in de periode van 2001 tot 2013 kwamen ze zo aan een cohorte van 1278 vitiligopatiënten. Deze keer werden 25 NMSC's en ook 1 melanoom gedetecteerd, de meerderheid hiervan bij Kaukasiërs (96 %). De incidenties, aangepast volgens leeftijd, waren als volgt: voor BCC bij mannen 1240/100 000, voor BCC bij vrouwen 196/100 000, voor SCC bij mannen 789/100 000 en voor SCC bij vrouwen 403/100 000. In vergelijking met de oudere, algemene incidenties in de VS was de incidentie van BCC bij vrouwelijke vitiligopatiënten lager, de incidenties van BCC en SCC bij mannelijke vitiligopatiënten was hoger maar niet significant en de incidentie van SCC bij vrouwelijke vitiligopatiënten was significant hoger (28).

Ten slotte is er de meest recente studie uitgevoerd in Korea. Deze bestudeerde niet enkel de incidentie van huidkanker bij vitiligopatiënten maar ook de overleving van deze patiënten. Zij vonden in tegenstelling tot de studies bij de Kaukasiërs een significant hoger risico voor vitiligopatiënten. Hierbij moet direct vermeld worden dat dit risico wel nog steeds lager ligt dan het risico op huidkanker bij gezonde Kaukasiërs. Er zijn dus waarschijnlijk etnische verschillen in de gevoeligheid voor huidkanker die hierin een rol spelen, maar ook het klimaat speelt een rol aangezien er een andere mate van zonneblootstelling is. Omdat huidkanker minder voorkomt in Azië, moest men een grotere studiepopulatie nemen. Men deed een population-based cohorte studie. Hiervoor werd een algoritme ontwikkeld om alle vitiligopatiënten te selecteren vanuit de databank van de Korean National Health Insurance. Alle zorgverleners sturen hun info hiernaartoe zodat de patiënten geld kunnen terugkrijgen. Om geselecteerd te worden door het algoritme moesten de patiënten minstens tweemaal vitiligo als hoofddiagnose krijgen tussen 1 januari 2002 en 31 december 2017. Dit algoritme had een specificiteit van 98,23 % en een sensitiviteit van 80,18 %. Er zullen dus niet veel vals-positieven in de studiepopulatie hebben gezeten, maar er zullen wel heel wat vitiligopatiënten gemist zijn. Dat laatste kan op zich geen kwaad want de studiepopulatie is groot genoeg. Na dit proces werden nog heel wat patiënten uitgesloten op basis van volgende exclusiecriteria: diagnose van vitiligo voor 20 jaar of na 80 jaar, diagnose van huidkanker voor de vitiligodiagnose, onduidelijke geboorte- of sterftedatum en wie op consultatie kwam voor vitiligo tussen 2002 en 2004. Dit laatste criterium werd gehanteerd om de kans op melanoma associated leukoderma te verkleinen, net als ook de kans op herval of metastasen bij de huidkankergevallen. Om het effect van de MAL te bestuderen, deed men ook een sensitiviteitsanalyse waarbij men de hazard ratio's berekende na exclusie van patiënten die een melanoom ontwikkelden binnen de 6 maanden, 1 jaar, 2 jaar en 3 jaar na de vitiligodiagnose. De ratio's bij deze verschillende groepen werden vergeleken. Tussen deze groepen kwamen geen significante verschillen voor. Uiteindelijk werden 131 245 patiënten geïnccludeerd. Voor de controlegroep deed men een random selectie

vanuit de populatie. 20 personen per vitiligopatiënt werden gekoppeld volgens leeftijd en geslacht. Zo kwam men uit op een controlegroep van 2 624 900 mensen. Een sterkte van deze studie is dus zeker de grote studiegroep die niet enkel afkomstig is van slechts één dermatologisch referentiecentrum. Om de incidentie van huidkanker te berekenen in beide groepen haalden ze hun informatie ook vanuit de NHI databank, namelijk de patiënten met de diagnose melanoom of NMSC volgens de ICD. Om geregistreerd te worden met huidkanker bij de NHI moet de klinische diagnose bevestigd worden door een biopsie. De diagnose wordt daarna nogmaals herzien door een andere zorgverlener die nagaat of er voldaan is aan de diagnostische criteria. Men maakte ook gebruik van een andere databank, de Korean Governmental Vital Statistics, om sterftedata te verzamelen. Hiermee konden ze het aantal opgevolgde persoonjaren berekenen en ook de overleving van huidkanker in beide groepen. Er was een gemiddelde opvolgtijd van 6,34 jaar in de vitiligogroep en 6,27 jaar in de controlegroep. De niet gecorrigeerde incidentieratio tussen patiënten en controles was 3,15 (95 % BI: 2,23-4,36) voor melanomen en 1,11 (95 % BI: 0,93-1,3) voor NMSC. De hazard ratio's voor de vitiligogroep zonder voorgeschiedenis van lichttherapie was 3,37 (95 % BI: 2,32-4,90) voor melanoom en 1,35 (95 % BI: 1,11-1,64) voor NMSC. Hun onderzoek naar overleving gaf volgende resultaten: de gecorrigeerde hazard ratio van overlijden bij melanoompatiënten met vitiligo ten opzichte van patiënten zonder vitiligo was 1,23 (95 % BI: 0,78-1,96). Voor NMSC was dit 0,69 (95 % BI: 0,39-1,24). Deze studies gaven hun resultaten ook grafisch weer zoals te zien is in figuur 4 en 5 (10).



Figuur 4: Cumulatieve incidentie van melanoom en NMSC van vitiligopatiënten en gekoppelde controles (10).



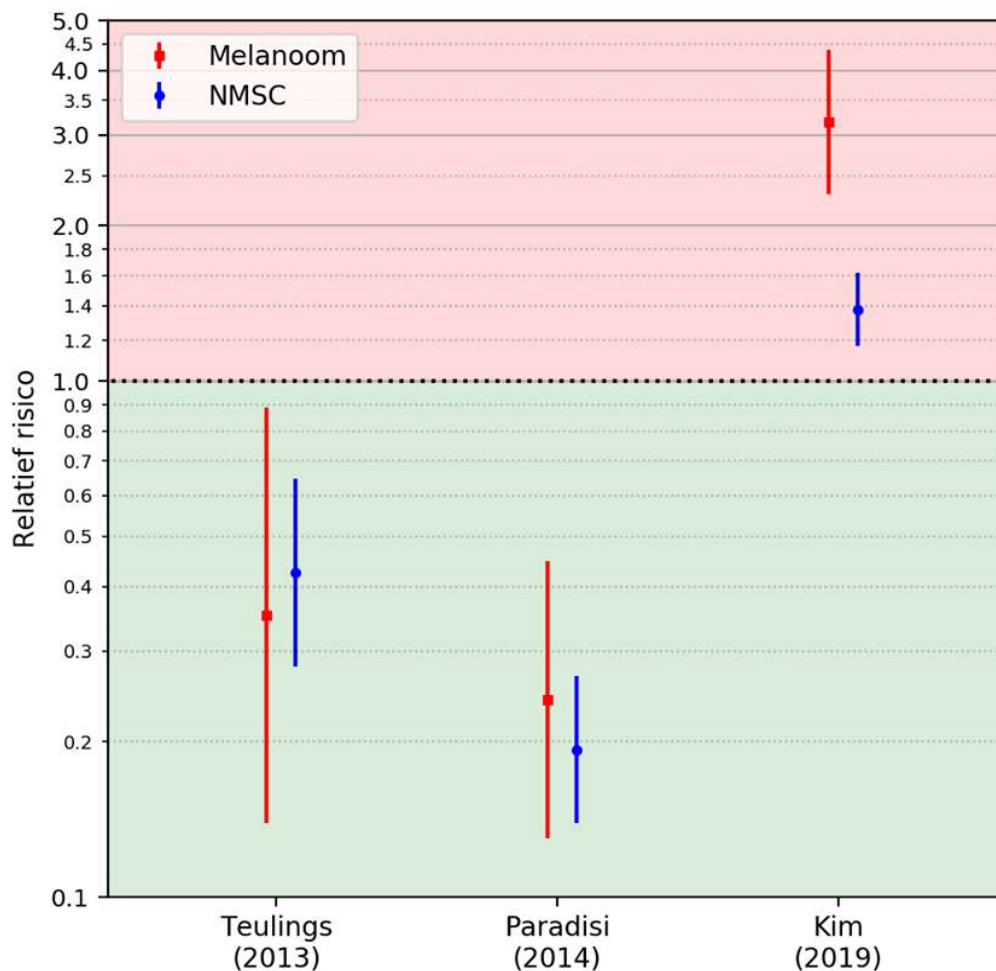
Figuur 5: De overlevingsratio's (Kaplan-Meier curves) en gecorrigeerde hazard ratio's (Cox regressie analyse) van sterfte aan melanoom en NMSC van vitiligopatiënten vergeleken met patiënten zonder vitiligo (10).

Zoals gezegd in de methode werden bovenstaande artikels beoordeeld aan de hand van de Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies' (bijlage 1). Deze 'tool' heeft niet als doel een score toe te dienen aan artikels, maar de aandacht te vestigen op de verschillende onderdelen van een studieontwerp. Op deze manier kan worden nagegaan waar er eventuele fouten in het ontwerp slopen en zo een risico op bias met zich meebrachten. Deze beoordeling evalueert op die manier de interne validiteit van een studie. Dit is de mate waarin de resultaten van een studie echt kunnen toegewezen worden aan de risicofactor die onderzocht werd en niet aan de manier waarop het onderzoek is uitgevoerd. In onderstaande tabel (tabel 3) worden de meest relevante vragen uit de 'Quality Assessment' opgelijst en kort besproken per artikel. De eerste 3 vragen werden weggelaten in de tabel. De eerste twee gingen na of de onderzoeksvraag en de studiepopulatie duidelijk gedefinieerd waren. Met uitzondering van de studie van Schallreuter die wel aangaf welke patiënten en waar deze werden geselecteerd, maar niet wanneer, kregen alle studies een 'ja' op deze criteria (25). Het derde criterium was dat een studie een participatiegraad van minstens 50 % van de in aanmerking komende personen moet hebben om representatief te zijn voor een bepaalde groep. Aangezien bij de meeste studies de patiënten niet actief moesten deelnemen aan het onderzoek, was dit vaak 100 %. Bij de studie van Teulings, waar de patiënten vragenlijsten moesten invullen, ligt dit anders. 2635 personen kwamen in aanmerking voor de studie en werden uitgenodigd per post. 57 % antwoordde dat ze wilden deelnemen, 6 % wou dit niet en van 37 % kreeg men geen antwoord. Deze laatste groep bevatte een groot deel ongeldige adressen, en personen die al overleden waren. Andere redenen bleven onbekend maar zullen waarschijnlijk onder andere adreswijzigingen, overlijden en geen interesse in deelname zijn. Van de 1505 personen die een vragenlijst kregen, werden er 1311 teruggestuurd waarvan er 1307 geschikt waren voor analyse. Dit komt neer op een participatiegraad van 50 % waarmee de grens voor representativiteit dus net gehaald werd (26). Vraag 8 uit de 'Quality Assessment' gaat over risicofactoren die kunnen variëren in de hoeveelheid die men ervan ondergaat. De meeste studies bekeken de risicofactor vitiligo als een dichotome variabele en daarom werd de vraag dan ook weggelaten. In principe zou men bijvoorbeeld kunnen nagaan of de invloed op huidkanker verschilt naargelang de uitgebreidheid van de vitiligo, of hoelang de ziekte al aanwezig is. Vraag 12 over het blinderen van de onderzoekers die de uitkomsten bestuderen is bij deze onderzoeksvraag niet van toepassing. Vraag 13 ging over prospectieve cohort studies en werd dus eveneens weggelaten.

Tabel 3: Kwaliteitsbeoordeling studies over het risico op huidkanker bij vitiligopatiënten.

	<b>Patiënten en controles uit zelfde populatie</b>	<b>Steekproef-grootte groot genoeg</b>	<b>Vitiligodiagnose vóór vaststelling huidkanker</b>	<b>Opvolging lang genoeg om kanker vast te stellen</b>	<b>Vitiligo met zekerheid gediagnosticeerd</b>	<b>Vitiligo meer dan eenmaal gediagnosticeerd</b>	<b>Huidkanker met zekerheid gediagnosticeerd</b>	<b>Rekening gehouden met versturende variabelen</b>
<b>Lindelöf (24)</b>	N.v.t.	Ja	Nee: MAL werd pas achteraf uitgesloten	Ja: levenslange prevalenties	Nee: diagnose zonder specificatie	Nee	Ja: diagnose volgens Zweedse kanker register	N.v.t.
<b>Schallreuter (25)</b>	Niet beschreven	Nee	Niet beschreven (er waren echter geen gevallen van huidkanker)	Ja: levenslange prevalenties	Nee: diagnose zonder specificatie	Nee	N.v.t.: geen gevallen met huidkanker	N.v.t.
<b>Hexsel (7)</b>	Nee: andere staat + andere tijdsperiode	Nee	Ja	Nee: studie liep 5j, gem. opvolgtijd 4j	Ja: volgens de ICD + review dossier/ ja: 2x	Ja: 2 keer	Ja: biopsie	Nee
<b>Teulings (26)</b>	ja	Ja	Nee: MAL werd pas achteraf uitgesloten	Ja: levenslange prevalenties	Nee: diagnose zonder specificatie	Nee	Ja: biopsie	Ja
<b>Paradisi (27)</b>	Nee: vasculaire chirurgie: oudere patiënten	Ja	Nee: studie onderzocht risico op het hebben van vitiligo en huidkanker tegelijk	Ja: levenslange prevalenties	Ja: volgens de ICD/ nee	Nee	Ja: biopsie	Ja
<b>Sharquie (28)</b>	Niet beschreven	Nee	Niet beschreven (er waren echter geen gevallen van huidkanker)	Nee: cross-sectioneel karakter	Nee: diagnose zonder specificatie	Nee	N.v.t.: geen gevallen met huidkanker	N.v.t.
<b>McDonald (29)</b>	N.v.t.	Nee	Ja	Nee: gemiddelde leeftijd 31 jaar	Nee: diagnose zonder specificatie	Nee	N.v.t.: geen gevallen met huidkanker	N.v.t.
<b>Kim (10)</b>	Ja	Ja	Ja	Ja: levenslange prevalenties	Ja: volgens de ICD/ ja: 2x	Ja: 2 keer	Ja: biopsie	Ja

Figuur 6 is een grafische weergave van de resultaten. Om de resultaten met elkaar te vergelijken werden odds ratio's en hazard ratio's omgezet naar relatieve risico's. Het zijn dus benaderingen, maar wel betrouwbare aangezien deze 3 eenheden schattingen zijn van elkaar. Hexsel kon niet mee in de grafiek worden opgenomen, omdat het niet mogelijk is incidentie ratio's betrouwbaar om te zetten in relatieve risico's. Er werd gewerkt met een logaritmische schaal. Bij Paradisi ligt het relatief risico nog lager dan bij Teulings. Het kleinste relatief risico is bij Paradisi dat van de NMSC terwijl dit bij Teulings dat van de melanomen is. Kim heeft zoals vermeld significant hogere relatieve risico's gevonden en voor melanomen is dit zelfs sterk hoger. Het is duidelijk zichtbaar dat Kim de beste betrouwbaarheidsintervallen heeft, dit is te wijten aan de grootte van de onderzochte populatie.



Figuur 6: Grafische weergave resultaten (10,26,27).

## 2. Lichttherapie

Enkele onderzoeken bestudeerden het effect van lichttherapie op het risico op huidkanker bij vitiligo. Er zijn 2 soorten lichttherapie: PUVA en NB-UVB. PUVA heeft meer bijwerkingen dan NB-UVB omwille van de inname van het psoraleen. Bovendien geeft PUVA ook slechtere resultaten: het percentage huidoppervlakte dat reageert op de therapie is kleiner en de kleur is minder gelijkend op die van de gezonde huid in vergelijking met NB-UVB. Daarom wordt PUVA vandaag de dag veel minder gebruikt en wordt het slechts kort besproken. Maar ook NB-UVB heeft een trage werking en een zeker risico op herval na een succesvolle behandeling. Daarom ondergaan patiënten vaak een groot aantal sessies resulterend in een zeer hoge cumulatieve dosis UV-B stralen (34).

Een oude studie uit 1992 in Stockholm bekeek retrospectief de effecten van PUVA bij vitiligo bij 59 patiënten. Ze werden tot 5 jaar na het stoppen van de therapie opgevolgd. Niemand ontwikkelde huidkanker (30).

In de studie van Schallreuter die eerder werd besproken hadden 19 van de 136 patiënten fotochemotherapie (PUVA) gekregen. De duur van de therapie varieerde tussen de 2 maanden tot 3 jaar, waarbij 12 patiënten meer dan 2 jaar therapie kregen. Geen van hen toonde tekenen van een toegenomen beschadiging van de huid. Bij psoriasispatiënten vindt men typisch PUVA lentigo's, actinische keratose en NMSC. Bij deze groep patiënten is er een 30 maal hogere kans op de ontwikkeling van SCC na PUVA. Deze bevindingen waren niet terug te vinden bij de vitiligopatiënten. Het aantal onderzochte patiënten is echter te klein om hieruit algemene conclusies te trekken (25).

De meeste studies onderzoeken het effect van NB-UVB. Er blijkt geen link te zijn voor NB-UVB en huidkanker in het algemeen, zelfs niet bij psoriasispatiënten (35). Er zijn ook studies specifiek voor vitiligo en NB-UVB gebeurd. Zo is er een studie in Londen die een retrospectieve analyse uitgevoerd heeft bij 48 patiënten met vitiligo die meer dan 100 NB-UVB sessies hebben gehad met een gemiddelde van 211. Bijna alle patiënten hadden huidtype 4 tot 6. De gemiddelde opvolgtijd vanaf de start van de therapie was 52,4 maanden. 3 patiënten kregen meer dan 600 sessies, deze hadden allemaal huidtype 3 en werden langer opgevolgd met een mediaan van 108,7 maanden. 11 patiënten hadden ook al PUVA sessies (tussen de 30 en 600) gehad. Hiervan hebben 2 patiënten hele hoge cumulatieve doses van NB-UVB (724 en 1023 sessies) gekregen en daarbij nog respectievelijk 75 en 600 sessies PUVA-therapie. Er trad geen enkele huidkanker op tijdens de opvolgperiode. Uit deze studie kan men dus concluderen dat hoge cumulatieve doses NB-UVB



veilig zijn voor vitiligopatiënten met huidtype 4-6 op middellange termijn. Deze resultaten mogen niet zomaar vertaald worden naar lange termijn, zelfs al waren de opvolgperiodes bij de patiënten met de hoogste cumulatieve doses langer. Een zwakte van deze studie is echter het kleine aantal patiënten, ook de leeftijd is nergens terug te vinden (32).

Een andere studie, in de Verenigde Staten, bekeek de dossiers van 10 patiënten met huidtypes 2-4 die tussen de 33 en 93 maanden werden behandeld. Ook hier zijn de leeftijden van de patiënten niet gekend. Er is wel vermeld dat het begin van vitiligo varieerde tussen de 8 en 59 jaar met een ziekte duur tussen de 3 en 33 jaar. Het aantal sessies was tussen de 201 en 744 met een dosis tussen de 865 en 2875 mJ/cm<sup>2</sup> per sessie. Niemand ontwikkelde NMSC. Ook hier hadden 3 patiënten reeds eerder PUVA gekregen met een behandelingsduur tussen de 24 en 60 maanden (31).

Een recentere studie uit 2018 ging het carcinogene risico van NB-UVB na bij 375 patiënten met verschillende huidaandoeningen. 166 onder hen hadden vitiligo, het is dan ook samen met psoriasis (158 patiënten) de meest behandelde aandoening met NB-UVB. Deze studie hanteerde striktere inclusie- en exclusiecriteria. Zo moest de huidaandoening meer dan 60 % van het lichaamsoppervlakte aandoen, mocht men zowel niet gelijktijdig als vooraf een complete cyclus van PUVA therapie (meer dan 60 Joules) gehad hebben en mocht men vooraf nog geen huidkankers gehad hebben, waaronder ook mycosis fungoïdes en parapsoriasis werden gerekend. Huidkankers die optraden na een NB-UVB behandeling van minder dan 6 maanden of minder dan 1 complete cyclus (minder dan 30 sessies) werden ook uitgesloten. De gemiddelde opvolgduur was 6,9 jaar. Er werd geen enkel melanoom gevonden, maar wel 19 NMSC's en dit bij 8 patiënten onder wie 1 vitiligopatiënt, alle andere waren psoriasispatiënten. Als men alle huidaandoeningen samen bekijkt, is er dus een gestegen risico op NMSC na NB-UVB met een relatief risico van 1,5 vergeleken met de te verwachten incidentie in 2013 bij Italiaanse mannen. Een vergelijking met Spaanse data gaf een 3 maal hoger risico op BCC maar een gelijke incidentie voor SCC. Een carcinogeen effect kan dus niet worden uitgesloten, zeker niet bij patiënten die voorbeschikkende factoren hebben (mannelijk geslacht, 60+ en de neiging om meerdere huidkankers te ontwikkelen) (21).

Specifiek om het effect van de 308-nm excimer laser te onderzoeken is er nog maar 1 onderzoek gebeurd. Dit onderzoek is uitgevoerd in Korea. Het was een retrospectieve cohort studie die gebruik maakte van de databank van de Koreaanse National Health Insurance tussen 2007 en 2016. Men selecteerde patiënten die minstens 4 keer een arts zagen met als hoofddiagnose vitiligo

volgens de ICD en die al meer dan 50 sessies lasertherapie hebben gekregen tussen 2009 en 2016. Patiënten die al actinische keratose, melanomen of NMSC voor de diagnose van vitiligo hadden, werden uitgesloten. Patiënten die NB-UVB therapie kregen tijdens de studieperiode, werden eveneens uitgesloten. Ten slotte excludeerde men patiënten die een arts zagen voor vitiligo in 2007 of 2008 om zo het mogelijk effect van voorafgaande behandelingen te minimaliseren. Zo kwam men op 1353 patiënten die tussen de 50 en 99 sessies hebben gekregen, en nog eens 1173 patiënten die meer dan 100 sessies hebben gekregen. Als controle werden 2526 vitiligopatiënten die nog geen lasertherapie hebben gekregen, geïnccludeerd en gekoppeld volgens geslacht en leeftijd. De actinische keratose of huidkanker moest door een arts gediagnosticeerd zijn volgens de ICD. Men berekende hazard ratio's gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, sociaaleconomische status, gebruik van orale corticosteroïden ( $\geq 90$  dagen), aanwezigheid van diabetes mellitus, hypertensie of hyperlipidemie. De incidentie van alle mogelijke uitkomsten samen was 29,1/10 000 persoonjaren in de groep zonder lasertherapie, 17,7 in de groep met 50-99 sessies en 33,4 in de groep met meer dan 100 sessies. Deze incidenties verschillenden niet significant van elkaar. Als men de risico's op de mogelijke uitkomsten apart bekeek, was er ook geen significant verschil. Omdat de incidentie van huidkanker veel lager ligt in Korea dan bij Kaukasiërs, moet men voorzichtig zijn met het extrapoleren van deze resultaten. Men kan dus concluderen dat de 308-nm excimer laser een veilige behandeling is voor Koreaanse patiënten met gelokaliseerde vitiligo (33).

Bovenstaande studies werden ook beoordeeld, ditmaal aan de hand van de 'Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group' (bijlage 2). Omdat de studies vaak heel weinig info gaven over het onderzoek, waren er veel vragen niet te beantwoorden en werd er dus geen tabel gemaakt. De beoordeling werd wel gebruikt om zicht te krijgen op waar er potentieel risico op bias is, en deze risico's zijn weergegeven in de tekst.

Enkele van de studies die het risico op huidkanker bij vitiligopatiënten nagingen, en dus hierboven reeds besproken werden, bekeken ook of lichttherapie hierop een effect had. Schallreuter werd reeds besproken als het over PUVA ging. Onderstaande studies specificeerden niet over welke soort lichttherapie het ging.

In de studie in Korea berekende men aparte hazard ratio's voor de patiënten die lichttherapie hebben gehad. Men maakte een onderscheid tussen therapieën waarbij heel het lichaam wordt bestraald en focale therapie, namelijk lasertherapie. 41,8 % van de studiebevolking heeft lichttherapie als behandeling gehad, waarbij bij 1 % het volledige lichaam werd bestraald en bij

40,8 % focale lichttherapie werd toegepast. In deze eerste groep met 1295 patiënten kwamen er 1 melanoom en 3 NMSC's voor. Dit geeft een hazard ratio gecorrigeerd voor vitiligo van 1,70 (95 % BI: 0,23-12,44) voor melanomen en 1,97 (95 % BI: 0,73-5,30) voor NMSC. In de 2<sup>de</sup> groep die focale lichttherapie kreeg zaten 53 525 patiënten. Bij hen kwamen er 11 melanomen en 42 NMSC's voor. Dit geeft een hazard ratio gecorrigeerd voor vitiligo van 0,80 (95 % BI: 0,41-1,55) voor melanomen en 1,10 (95 % BI: 0,80-1,53) voor NMSC. De conclusie van de studie was dat lichttherapie geen significant risico gaf op huidkanker bij vitiligopatiënten (10).

In de studie in Australië die ook de mate van zonbescherming naging, hadden slechts 25 van de 93 patiënten een voorgeschiedenis van lichttherapie. De duur van de therapie varieerde tussen de 1 en 120 maanden met een gemiddelde van 17 maanden. De patiënten die lichttherapie hebben gehad of kregen op het moment van onderzoek, hebben gelijkaardige zonbescherming gewoontes van zonbescherming als de groep die geen lichttherapie kreeg. Niemand ontwikkelde huidkanker (29).

In de vragenlijst van de studie van Teulings gingen ook enkele vragen over lichttherapie: in de eerste plaats of ze lichttherapie hebben gekregen en zo ja, hoeveel jaren en hoeveel sessies. Indien patiënten niet meer wisten hoeveel sessies maar wel hoeveel jaren, werd er gebruik gemaakt van een standaard van 50 sessies per jaar. 911 van de 1307 patiënten in deze studie hebben lichttherapie gekregen. Men deelde de patiënten in in 4 groepen, geen therapie (n=396), 1-100 sessies (n=432), 101-300 sessies (n=417) en meer dan 300 sessies (n=62) van PUVA of NB-UVB. De levenslange prevalenties, gecorrigeerd voor leeftijd, waren niet gestegen in de lichttherapiegroep en steeg ook niet naarmate men meer lichttherapie heeft gehad, en dit zowel voor melanoom als NMSC (26).

Paradisi vond compleet andere resultaten. In de cohorte van 10 040 vitiligopatiënten kregen 497 onder hen lichttherapie. De patiënten die lichttherapie kregen, hadden een 7 maal hogere kans op een melanoom (RR: 7,54, 95 % BI: 1,99-28,56) dan de patiënten die geen lichttherapie kregen (6,0 ‰ vs 0,8 ‰). Ook op NMSC hadden patiënten die lichttherapie ondergingen, een grotere kans (14,1 ‰ vs 3,2 ‰). Voor NMSC was het relatieve risico bij patiënten die lichttherapie ondergingen ten opzichte van patiënten die deze therapie niet kregen, 4,7 (95 % BI: 2,0-10,8). Deze resultaten zijn dus tegenstrijdig met andere studies. Het resultaat kan verklaard worden door het feit dat er vooral PUVA werd toegepast en in mindere mate NB-UVB (27). PUVA is gekend een verhoogd risico op NMSC en melanomen te geven (36). Dit hogere risico op huidkanker bij lichttherapie ligt wel nog steeds lager dan het risico op huidkanker bij gezonde controles. Deze studie zag het

krijgen van lichttherapie als een dichotome variabele en er werd dus geen dosis-effectrelatie nagegaan. (27).

## Discussie

Er staan nog altijd veel onderzoeksvragen open. Zo kan men bijvoorbeeld in de toekomst nagaan of er een link is tussen de beschermingsgraad tegen huidkanker en het type vitiligo. Men zou ook moeten bestuderen of er een verband bestaat tussen de leeftijd waarop de vitiligo werd gediagnosticeerd en de mate van bescherming. Zo zou het kunnen zijn dat de bescherming groter is naarmate de ziekteduur langer is. Hieraan gekoppeld kan men onderzoeken of er een familiaal verband is. Het familiaal verband bij vitiligopatiënten is namelijk groter als vitiligo op kinderleeftijd of in de adolescentie wordt vastgesteld. Wat de studie in Australië al onderzocht, is de mate van zonbescherming bij vitiligopatiënten. Er werd aangetoond dat deze effectief beter was dan bij de normale populatie (29). Dit komt waarschijnlijk omdat dermatologen het advies geven om op te letten voor de zon. Dit item kan nog meer en verder onderzocht worden zodat het duidelijk kan worden of dit advies voor vitiligopatiënten daadwerkelijk nodig is.

Er moet onderzoek gebeuren in de verscheidene delen van de wereld aangezien de studie in Korea aantoonde dat er duidelijke etnische verschillen zijn (10). Er is een studie die het risico op NMSC na langdurige PUVA-therapie nagaat, en specifiek het effect van etniciteit hierop. In totaal bestudeerde men 4294 patiënten afkomstig uit Japan, Korea, Thailand, Egypte en Tunesië. Het relatieve risico op NMSC na PUVA in vergelijking met dermatologische patiënten die geen PUVA kregen, is 0,86 (95 % BI: 0,36-1,35). Dit staat dus in contrast met de Europese studies en de studies uit de VS die aantoonde dat er een significant, dosisafhankelijk, toegenomen risico is op SCC na PUVA en dat er ook voor BCC, hoewel minder definitief, een toegenomen risico is. De huid van niet-Kaukasiërs biedt dus een significante bescherming tegen UV-stralen. Dit geldt zowel voor lichtere huidtypes zoals Japanners en Koreanen, als voor donkere huidtypes zoals de Afrikanen, Arabieren en de Thailanders (37). Voor onderzoek naar het risico op huidkanker bij vitiligopatiënten is er slechts 1 observatie in Afrika terug te vinden. 75 vitiligopatiënten in Tanzania werden geobserveerd en niemand van hen ontwikkelde huidkanker (38).

Vele studies geven in hun discussie aan dat er nood is aan prospectief onderzoek. Daarbij kan meer gestandaardiseerd te werk worden gegaan zodat vitiligopatiënten en controles evenveel worden gecontroleerd door een dermatoloog. Dit is nu niet het geval waardoor huidkanker bij vitiligopatiënten mogelijk meer wordt vastgesteld omdat ze meer op consultatie komen. Zo is er een studie die heeft aangetoond dat de incidentie van melanomen bij verplegend personeel en artsen op een dienst dermatologie hoger ligt dan bij de normale bevolking (39) .

Deze systematische review heeft meerdere beperkingen. Het aantal patiënten dat opgevolgd werd is beperkt en ook de termijn van opvolging is relatief kort. Bovendien is er een grote variatie tussen de geïnccludeerde patiënten wat betreft huidtype en geografische omgeving wat resulteert in een verschillende hoeveelheid natuurlijke zonneblootstelling. Hierdoor is voorzichtigheid geboden bij het veralgemenen van de resultaten.

Een recent artikel keek breder dan enkel naar het risico op huidkanker. Immuun checkpoint inhibitoren geven niet enkel vitiligo wanneer ze worden toegediend voor huidkanker, maar ook wanneer ze worden toegediend voor andere kankers. Dit komt doordat de toegenomen T-cel activiteit door de blokkade van de immuun checkpoints niet enkel de kankercellen aanvalt maar ook de melanocyten. Daarom onderzocht een recente studie in Korea niet het risico op huidkanker bij vitiligopatiënten maar het risico op kankers van andere organen. Het risico op interne maligniteiten was in de vitiligogroep significant lager met een HR van 0.86 (95 % BI: 0.82-0.89) na correctie voor geslacht, leeftijd en comorbiditeiten in vergelijking met de controlegroep. Deze verminderingen in kansen op kanker verschilden per geslacht, leeftijdsgroep en orgaan. Zo is voor mannen het risico het sterkst gedaald bij de longen (HR: 0,67; 95 % BI: 0,56-0,80), gevolgd door het colon en het rectum (HR: 0,69; 95 % BI: 0,59-0,81) en de maag (HR: 0,77; 95 % BI: 0,66-0,90). Voor vrouwen is het risico het sterkst gedaald voor kankers in het retroperitoneum en in het peritoneum (HR: 0,32; 95 % BI: 0,16-0,63) en voor colorectale kankers (HR: 0,56; 95 % BI: 0,48-0,65). Alle kankers samengenomen, is de daling bij mannen veel sterker (HR: 0,79; 95 % BI: 0,74-0,85) dan bij vrouwen (HR: 0,91; 95 % BI: 0,86-0,95). Er is ook een link met de leeftijd, namelijk hoe jonger, hoe groter de risicoreductie. Voor de leeftijdsgroep van 20 tot 39 jaar is de HR 0,77 (95 % BI: 0,67-0,88), voor de groep van 40 tot 59 jaar is dat 0,83 (95 % BI: 0,78-0,89) en voor de 60-plussigers is het 0,91 (95 % BI: 0,86-0,97) (40).

Uit deze systematische review kan besloten worden dat er nog meer onderzoek nodig is om de verschillen in resultaten van verschillende studies te verklaren. De meerderheid van de studies vond een significant lager risico op huidkanker bij Kaukasische vitiligopatiënten in vergelijking met de gezonde populatie. Hexsel vond een gestegen, maar niet significant risico terwijl Kim in Korea een significant gestegen risico vond (7, 10). Zelfs met deze Koreaanse studie in rekening gebracht, kan gesteld worden dat vitiligopatiënten zeker geen sterk toegenomen risico op huidkanker hebben. In de Koreaanse studie ligt de incidentie van NMSC op 151 per 831 541 persoonjaren en die van melanoom op 43 per 831 959 persoonjaren bij vitiligopatiënten (10). Als je naar de normale populatie in de UK kijkt, ligt de incidentie voor NMSC op 99 per 100 000 persoonjaren (dus 5,45

maal hoger) (41). In de USA (blanke populatie) ligt de incidentie van melanoom op 19,7/100 000 persoonjaren. Dus opnieuw hoger (3,8 maal) dan de gerapporteerde incidentie van melanoom bij vitiligopatiënten in de Koreaanse studie (42).

Vitiligopatiënten lijken een dubbel effect te hebben. Enerzijds daalt het risico op huidkanker bij blanke huid. Dit komt vermoedelijk door de versterkte immuniteit ter hoogte van de huid. Anderzijds valt het beschermende effect van melanocyten lokaal weg bij vitiligopatiënten. Dit effect speelt vooral een belangrijke rol in populaties met een donker huidtype. In die populaties is de algemene incidentie van huidkanker heel laag. Daardoor liggen in deze populaties de incidenties van huidkanker bij vitiligopatiënten hoger dan die van gezonde mensen in tegenstelling tot bij de Kaukasische populaties. Met betrekking tot de lichttherapie kan besloten worden dat zowel PUVA, NB-UVB als de 308-nm excimer laser veilig zijn bij vitiligo op middellange termijn, en dat studies met een langere opvolgtijd nodig zijn om conclusies te trekken wat betreft de veiligheid op lange termijn.

## Referentielijst

1. Bakry OA, Hammam MA, Abdel Wahed MM. Vitiligo: is it grace or curse? *Acta Dermatovenerol Croat.* 2013;21(2):71–9.
2. Algiert B, Erkiert-Polguj A, Dana A, Czubiński D, Rotsztejn H. Low frequency of skin cancers in vitiligo patients. *Dermatology Review.* 2016;6:486–90.
3. Czajkowski R, Męcińska-Jundziłł K. Current aspects of vitiligo genetics. *Advances in Dermatology and Allergology.* 2014;4:247–55.
4. Silverberg NB. The Epidemiology of Vitiligo. *Current Dermatology Reports.* maart 2015;4(1):36–43.
5. Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol.* december 2017;18(6):733–44.
6. Gordon R. Skin Cancer: An Overview of Epidemiology and Risk Factors. *Seminars in Oncology Nursing.* augustus 2013;29(3):160–9.
7. Hexsel CL, Eide MJ, Johnson CC, Krajenta R, Jacobsen G, Hamzavi I, e.a. Incidence of nonmelanoma skin cancer in a cohort of patients with vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology.* juni 2009;60(6):929–33.
8. Hammoud S, Kruis R, Sigurdsson V. Prediction of the Occurrence of Melanoma and Non-melanoma Skin Cancer in Patients with Vitiligo. *Acta Dermato Venereologica.* 2016;96(1):106–7.
9. Taïeb A, Ezzedine K. Vitiligo: the white armour? *Pigment Cell & Melanoma Research.* mei 2013;26(3):286–7.
10. Kim HS, Kim HJ, Hong ES, Kim KB, Lee JD, Kang TU, e.a. The incidence and survival of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a nationwide population-based matched cohort study in Korea. *Br J Dermatol.* 24 juni 2019;bjd.18247.
11. Bakry O, Hammam M, Abdel Wahed M. Immunohistochemical detection of P53 and Mdm2 in vitiligo. *Indian Dermatology Online Journal.* 2012;3(3):171.
12. Schallreuter KU, Behrens-Williams S, Khaliq TP, Picksley SM, Peters EMJ, Marles LK, e.a. Increased epidermal functioning wild-type p53 expression in vitiligo. *Exp Dermatol.* juni 2003;12(3):268–77.
13. Salem MMAEL, Shalhaf M, Gibbons NCJ, Chavan B, Thornton JM, Schallreuter KU. Enhanced DNA binding capacity on up-regulated epidermal wild-type p53 in vitiligo by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mediated oxidation: a possible repair mechanism for DNA damage. *The FASEB Journal.* november 2009;23(11):3790–807.
14. Feily A, Pazyar N. Why vitiligo is associated with fewer risk of skin cancer? Providing a molecular mechanism. *Archives of Dermatological Research.* november 2011;303(9):623–4.
15. Garbelli S, Mantovani S, Palermo B, Giachino C. Melanocyte-specific, cytotoxic T cell responses in vitiligo: the effective variant of melanoma immunity? *Pigment Cell Res.* augustus 2005;18(4):234–42.
16. Palermo B, Garbelli S, Mantovani S, Scoccia E, Da Prada GA, Bernabei P, e.a. Qualitative difference between the cytotoxic T lymphocyte responses to melanocyte antigens in melanoma and vitiligo. *Eur J Immunol.* november 2005;35(11):3153–62.



17. Jin Y, Andersen G, Yorgov D, Ferrara TM, Ben S, Brownson KM, e.a. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. *Nature Genetics*. november 2016;48(11):1418–24.
18. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Ferrara TM, Ben S, Riccardi SL, e.a. Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet*. 6 mei 2012;44(6):676–80.
19. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, e.a. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 01 2017;153(7):666–74.
20. Tang L, Wu W, Fu W, Hu Y. The effects of phototherapy and melanocytes on keratinocytes. *Exp Ther Med*. april 2018;15(4):3459–66.
21. Raone B, Patrizi A, Gurioli C, Gazzola A, Ravaioli GM. Cutaneous carcinogenic risk evaluation in 375 patients treated with narrowband-UVB phototherapy: A 15-year experience from our Institute. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. september 2018;34(5):302–6.
22. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, e.a. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol*. november 2008;159(5):1051–76.
23. British Photodermatology Group. *British Journal of Dermatology*. juli 2015;173:90–6.
24. Lindelöf B, Hedblad MA, Sigurgeirsson B. On the association between vitiligo and malignant melanoma. *Acta Derm Venereol*. november 1998;78(6):483–4.
25. Schallreuter KU, Tobin DJ, Panske A. Decreased Photodamage and Low Incidence of Non-Melanoma Skin Cancer in 136 Sun-Exposed Caucasian Patients with Vitiligo. *Dermatology*. 2002;204(3):194–201.
26. Teulings HE, Overkamp M, Ceylan E, Nieuweboer-Krobotova L, Bos JD, Nijsten T, e.a. Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners: Decreased skin cancer risk in patients with vitiligo. *British Journal of Dermatology*. januari 2013;168(1):162–71.
27. Paradisi A, Tabolli S, Didona B, Sobrino L, Russo N, Abeni D. Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. december 2014;71(6):1110–6.
28. Sharquie KE, Noaimi AA, Burhan ZT. The Frequency of Skin Tumors and Infections in Patients with Autoimmune Diseases. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2016;06(04):140–7.
29. McDonald PB, Zapata L, Rodrigues M. Sunscreen habits and skin cancer rates in patients with vitiligo in Australia. *Australasian Journal of Dermatology* [Internet]. 27 februari 2018 [geciteerd 5 november 2018]; Beschikbaar op: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajd.12799>
30. Wildfang IL, Jacobsen FK, Thestrup-Pedersen K. PUVA treatment of vitiligo: a retrospective study of 59 patients. *Acta Derm Venereol*. augustus 1992;72(4):305–6.
31. Park KK, Murase JE, Koo J. Long-term prognosis of vitiligo patients on narrowband UVB phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. februari 2012;66(2):326–7.
32. Momen S, Sarkany R. Are very high cumulative doses of narrowband UVB safe in vitiligo? *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. juli 2017;33(4):220–1.

33. Bae JM, Eun SH, Oh SH, Shin JH, Kang HY, Kim K, e.a. The 308-nm excimer laser treatment does not increase the risk of skin cancer in patients with vitiligo: A population-based retrospective cohort study. *Pigment Cell Melanoma Res.* 27 maart 2019;pcmr.12781.
34. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JLM. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs Narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol.* mei 2007;143(5):578–84.
35. Hearn RMR, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* september 2008;159(4):931–5.
36. Stern RS, PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol.* mei 2001;44(5):755–61.
37. Murase JE, Lee EE, Koo J. Effect of ethnicity on the risk of developing nonmelanoma skin cancer following long-term PUVA therapy. *Int J Dermatol.* december 2005;44(12):1016–21.
38. Nordlund JJ. Nonmelanoma skin cancer in vitiligo patients. *Journal of the American Academy of Dermatology.* december 2009;61(6):1080–1.
39. Paradisi A, Abeni D. Clustering of Cutaneous Melanoma in Health Care Workers of a Dermatological Day Hospital Unit. *Dermatology.* 2014;228(3):281–4.
40. Bae JM, Chung KY, Yun SJ, Kim H, Park BC, Kim JS, e.a. Markedly Reduced Risk of Internal Malignancies in Patients With Vitiligo: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *JCO.* 10 april 2019;37(11):903–11.
41. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology.* mei 2012;166(5):1069–80.
42. Guy GP, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC, e.a. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 5 juni 2015;64(21):591–6.

# Bijlagen

## Bijlage 1: Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies.

Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies			
Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?			
2. Was the study population clearly specified and defined?			
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?			
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?			
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?			
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?			
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?			
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?			
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?			
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			
12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?			
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?			
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?			

## Bijlage 2: Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group.

### Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group

Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
1. Was the study question or objective clearly stated?			
2. Were eligibility/selection criteria for the study population prespecified and clearly described?			
3. Were the participants in the study representative of those who would be eligible for the test/service/intervention in the general or clinical population of interest?			
4. Were all eligible participants that met the prespecified entry criteria enrolled?			
5. Was the sample size sufficiently large to provide confidence in the findings?			
6. Was the test/service/intervention clearly described and delivered consistently across the study population?			
7. Were the outcome measures prespecified, clearly defined, valid, reliable, and assessed consistently across all study participants?			
8. Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' exposures/interventions?			
9. Was the loss to follow-up after baseline 20% or less? Were those lost to follow-up accounted for in the analysis?			
10. Did the statistical methods examine changes in outcome measures from before to after the intervention? Were statistical tests done that provided p values for the pre-to-post changes?			
11. Were outcome measures of interest taken multiple times before the intervention and multiple times after the intervention (i.e., did they use an interrupted time-series design)?			
12. If the intervention was conducted at a group level (e.g., a whole hospital, a community, etc.) did the statistical analysis take into account the use of individual-level data to determine effects at the group level?			