CODING FORM FOR SRC INDEXING

REVISED 10/15/86

Microfiche No.

OTS0000590-0

New Doc I.D.

FYI-OTS-1287-0590

Old Doc I.D.

Date Produced

2/13/87

Date Recieved

12/31/87

TSCA section

FYI

Submitting Organization

USEPA

Contractor

LOYOLA UNIV MEDICAL SCHOOL

Document Title

REPORT FROM THE EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DERMATOLOGY REGARDING THE CARCINOGENIC ACTIVITY OF BENZOYL PEROXIDE WITH COVER LETTER DATED 122187

Chemical Category

BENZOYL PEROXIDE

LOYOLA UNIVERSITY STRITCH SCHOOL OF MEDICINE

Department of Pediatrics
2160 South First Avenue, Maywood, Illinois 60153
312-531-4771

FYI-OTS-1287-0590 INITIAL SEQUENCE A

December 21, 1987

84-880000040

Terry O'Brien
T S (778)
Office of Toxic Substance
USEPA
Washington, DC 20460

EPA-OTS
0005092485

Dear Mr. O'Brien:

CAS # 94-36-0

Thank you for your help with the Benzoyl Peroxide. We are still in the data gathering mode.

Enclosed is the Canadian document on The Carcinogenic Activity of Benzyol Peroxide.

May you and your family have a Merry Christmas and a Happy New Year.

Sincerely,

George H. Lambert, M.D.
Associate Professor
Department of Pediatrics

GHL/jm
Enclosure

365005

Information Letter
Lettre de renseignements
Health Protection Branch
Direction générale de la protection de la santé

The Carcinogenic Activity of Benzoyl Peroxide

Report of the Expert Advisory Committee on Dermatology

February 13, 1987

Background

Benzoyl peroxide, $C_{14}H_{10}O_4$, is widely used in the treatment of acne vulgaris. Available in creams, lotions, and gels, the chemical is effective for the treatment of mild to moderate acne. Because of the belief that lower concentrations of the drug were both safe and effective in the hands of the lay public, preparations containing 5% or less of benzoyl peroxide were removed from Schedule F of the Food and Drug Regulations in 1981 and made available on an over-the-counter basis. Recent events have, however, cast doubt on the safety of benzoyl peroxide. Specifically, it has been shown that benzoyl peroxide applied to the skin of experimental animals can promote skin cancers and may act as a complete carcinogen. In response to a request from the Health Protection Branch, the Expert Advisory Committee on Dermatology investigated the basis for recent concerns. This report and the accompanying recommendations result from our review of this matter.

The Evidence For and Against the Carcinogenicity of Benzoyl Peroxide

1. Animal Data

The question of the carcinogenicity of benzoyl peroxide centers on several recently published papers. Three studies employed Sencar mice, a strain bred to have a unique sensitivity to cancer. The first study[1], using Sencar mice 7 to 9 weeks old, demonstrated the tumor promoting properties of benzoyl peroxide. 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene (DMBA), a chemical known to induce tumors, was applied to groups of 30 mice at a single dose of 10 nmol in 0.2 mL of acetone. Benzoyl peroxide was applied topically at doses of 1, 10, 20, or 40 mg in 0.2 mL of acetone twice weekly for 52 weeks commencing seven days after DMBA. The percentage of mice with carcinomas at 52 weeks varied from 4, for the 1 mg dosage group, to 40-43, for the higher dosage groups. A single topically

LA CANCÉROGÉNICITÉ DU PEROXYDE DE BENZOYLE

Rapport du Comité consultatif d'experts en dermatologie

13 février 1987

Contexte

Le peroxyde de benzoyle, $C_{14}H_{10}O_4$, est largement utilisé dans le traitement de l'acné vulgaire. En crèmes, en lotions et en gels, ce produit chimique est efficace pour le traitement de l'acné, sous ses formes légère et modérée. Comme on croyait qu'en faibles concentrations il s'agissait d'un médicament à la fois efficace et sans danger entre les mains du public, les préparations renfermant 5 % de peroxyde de benzoyle ou moins ont été exclues de l'Annexe F des Règlements sur les aliments et drogues en 1981 et leur vente libre a été autorisée. Des événements récents ont toutefois jeté le doute sur la sûreté du peroxyde de benzoyle. En particulier, on a montré que le peroxyde de benzoyle appliqué sur la peau d'animaux de laboratoire pouvait être un agent de promotion des cancers de la peau et un cancérogène complet. À la demande de la Direction générale de la protection de la santé, le Comité consultatif d'experts en dermatologie a étudié l'origine des inquiétudes suscitées récemment. Le présent rapport et les recommandations qui l'accompagnent résultent de l'examen que nous avons fait de la question.

Indications pour et contre la cancérogénicité du peroxydedebenzoyle

1. Données obtenues chez les animaux

La question de la cancérogénicité du peroxyde de benzoyle est centrée sur plusieurs publications récentes. Trois études portaient sur des souris Sencar, une souche sélectionnée pour présenter une sensibilité unique au cancer.

La première étude[1], qui portait sur des souris Sencar de 7 à 9 semaines, a démontré que le peroxyde de benzoyle avait des propriétés de promotion des tumeurs. Du 7,12-diméthylbenzanthracène (DMBA), un produit chimique dont on sait qu'il induit à la formation de tumeurs, a été appliqué sur la peau de souris regroupées en groupes de 30. Chaque souris a reçu une

application of benzoyl peroxide produced marked epidermal hyperplasia and a large number of dark basal keratinocytes.

The second study[2] also tested the ability of benzoyl peroxide to promote tumors in DMBA pretreated Sencar mice. DMBA was applied once at a dose of 20 nmol in 0.2 mL of acetone. This was followed one week later by the twice weekly application of 0.2 mL of a benzoyl peroxide solution containing 100 mg/mL. Treatment was continued for 51 weeks. Benzoyl peroxide promoted development of skin tumors. The first tumor appeared in week 8. By week 34 the incidence of skin tumors was 95%. One hundred percent of the mice were affected with skin tumors by the end of the study.

This study also tested benzoyl peroxide for complete carcinogenicity. Benzoyl peroxide was applied at the dose listed above twice weekly for 51 weeks. The first skin tumor was observed in week 24. By the end of the study, 8 of the 20 mice treated with benzoyl peroxide had developed skin tumors, of which 5 had squamous cell carcinomas.

In the third study[3] Sencar mice were treated first with 10 nmol of DMBA, followed in two weeks by 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) 1 μg twice weekly. The latter chemical is a well recognized promoter of skin tumors. Following 18 weeks of treatment with TPA half of the mice received 20 mg of benzoyl peroxide, applied topically twice weekly for an additional 20 weeks. The remainder of the animals continued to receive TPA treatment as before. All chemicals were contained in 0.2 mL acetone. Those mice treated with benzoyl peroxide demonstrated a higher incidence of skin carcinomas (70% versus 38%) and more cumulative carcinomas (325%) than the animals treated with TPA during weeks 21 to 40. From these results the authors concluded that benzoyl peroxide can enhance tumor progression. The expression progression is defined as "the process by which a benign tumor develops malignant characteristics."

Criticism has been levelled at the above studies because they all employed Sencar mice. However, at least two studies used other strains of mice. In one[4], benzoyl peroxide promoted tumor development in C57BL/6 mice.

dose unique de 10 nmol dans 0,2 mL d'acétone. Sept jours après le début du traitement au DMBA, on a commencé l'application cutanée de doses de 1, 10, 20 et 40 mg dans 0,2 mL d'acétone, deux fois par semaine pendant 52 semaines. Au bout de ces 52 semaines, le pourcentage de souris présentant des carcinomes variait de 4, pour le groupe de souris ayant reçu la dose de 1 mg, à 40-43, pour les groupes de souris ayant reçu des doses plus élevées. Une application unique de peroxyde de benzoyle sur la peau a provoqué une hyperplasie épidermique marquée et fait apparaître un grand nombre de kératinocytes basaux foncés.

Dans la deuxième étude[2], on a également cherché à déterminer la capacité du peroxyde de benzoyle en tant que promoteur de la formation de tumeurs chez des souris Sencar prétraitées au DMBA. Ce prétraitement consistait en une dose unique de 10 nmol de DMBA dans 0,2 mL d'acétone. Une semaine plus tard, on a commencé un traitement bihebdomadaire avec 0,2 mL d'une solution renfermant 100 mg de peroxyde de benzoyle/mL. Le traitement s'est poursuivi pendant 51 semaines. Le peroxyde de benzoyle s'est révélé être un promoteur des tumeurs cutanées. La première tumeur a fait sont apparition la 8e semaine. Dès la 34e semaine, l'incidence des tumeurs cutanées atteignait 95 %. À la fin de l'étude, la totalité des souris présentait des tumeurs cutanées.

L'étude visait également à déterminer si le peroxyde de benzoyle était un cancérogène complet. On a appliqué sur la peau des souris du peroxyde de benzoyle à la dose susmentionnée pendant 51 semaines. La première tumeur cutanée a été observée la 24e semaine. À la fin de l'étude, 8 des 20 souris traitées au peroxyde de benzoyle présentaient des tumeurs cutanées et 5 des 8 souris touchées, des carcinomes spino-cellulaires.

Dans la troisième étude[3], des souris Sencar ont d'abord été traitées avec 10 nmol de DMBA, puis après deux semaines, avec 1 ug de 12-0-tétradécanoyl-phorbol-13-acétate (TPA), deux fois par semaine. Ce dernier produit chimique est un promoteur bien connu des tumeurs cutanées. Après 18 semaines de traitement au TPA, on

In the other[5], hairless mice were exposed to UV radiation, DMBA treatment, benzoyl peroxide, or combinations of the three. Tumor rates and tumor yields were higher in mice treated with DMBA plus benzoyl peroxide than with DMBA alone. Exposure to UV light resulted in the development of skin tumors. The application of placebo gel appeared to protect the mice from the effects of UV light because fewer tumors were found in mice treated with the gel plus UV light than in animals exposed solely to UV radiation. No difference was found in tumor yield between benzoyl peroxide gel plus UV light and UV light alone. This can be interpreted two ways: (1) benzoyl peroxide did not potentiate the initiating effects of UV light, or (2) the presence of benzoyl peroxide overcame the protective effect of the gel vehicle. More work is needed to resolve the effects of topical benzoyl peroxide on the tumor initiating effects of UV irradiation.

One other aspect of this study deserves comment. Spontaneous skin tumors occur rarely in this strain of mice. This fact notwithstanding, two squamous cell carcinomas were found in 32 mice treated with benzoyl peroxide alone. This provides additional support for the possible complete carcinogenic action of benzoyl peroxide in mice.

Mice are not the only species susceptible to the tumor promoting activity of benzoyl peroxide. 0.1 percent DMBA in mineral oil painted on the buccal pouch of the Syrian golden hamster three times weekly for 10 weeks, followed by six weeks of no treatment and then by six weeks of 40% benzoyl peroxide in acetone, resulted in the rapid development of epidermoid carcinomas in all animals[6].

Not all publications support the carcinogenic potential of benzoyl peroxide. Approximately 50 mg of benzoyl peroxide, prepared in starch paste, painted on the back of the neck of male and female mice six days a week did not result in tumor development[7]. It was the opinion of the Committee, however, that starch is not an appropriate vehicle for benzoyl peroxide because the latter will be reduced to benzoic acid. The results derived from these studies must be viewed in this context.

a soumis la moitié des souris à un traitement bihebdomadaire avec une dose de 20 mg de peroxyde de benzoyle topique pendant 20 semaines de plus. Avec les autres animaux, on a poursuivi le traitement au TPA comme avant. Tous les produits chimiques ont été appliqués en solution dans 0,2 mL d'acétone. Chez les souris traitées au peroxyde de benzoyle, on a constaté une incidence plus élevée de carcinomes cutanés (70 % contre 38 %) et un nombre total plus élevé de tous les types de carcinomes (325 %) que chez les animaux traités au TPA, de la 21e à la 40e semaine. Des ces résultats, les auteurs ont conclu que le peroxyde de benzoyle pouvait favoriser la progression des tumeurs. Le terme "progression" désigne ici "le processus par lequel une tumeur bénigne devient maligne".

Les études susmentionnées ont été critiquées parce qu'elles portaient toutes sur des souris Sencar. Cependant, au moins deux études ont été réalisées avec d'autres souches de souris. D'après l'une[4] d'entre elles, le peroxyde de benzoyle agissait en promoteur chez des souris C57BL/6.

Dans l'autre[5], des souris glabres ont été exposées à un rayonnement ultraviolet, soumise à un traitement au DMBA ou à des combinaisons des trois. Les taux de tumeurs et les rendements en tumeurs se sont révélés plus élevés chez les souris traitées uniquement au DMBA. L'exposition à la lumière UV a provoqué la formation de tumeurs cutanées. L'application d'un gel placebo semblait protéger les souris des effets de la lumière UV, car on a observé moins de tumeurs chez les souris traitées à la fois avec le gel et la lumière UV que chez les animaux exposés à la lumière UV seule. Aucune différence de rendement en tumeurs n'a été mise en évidence entre les animaux traités au gel de peroxyde de benzoyle et à la lumière UV d'une part, et les animaux traités uniquement à la lumière UV d'autre part. Ceci donne lieu à deux interprétations possibles: 1) le peroxyde de benzoyle ne potentialise pas les effets initiateurs de la lumière UV ou 2) la présence de peroxyde de benzoyle annule l'effet protecteur du gel

Epstein[8] worked with hairless mice, which are susceptible to tumors. In his studies 5% benzoyl peroxide in an aqueous base did not promote carcinogenesis induced by UVB light. Croton oil, carried as a positive control in this study, did promote tumors. This study can be faulted, however, because only tumors greater than 4 cm were recorded. In addition, it was noted that Epstein's results appeared only in abstract form in 1983.

2. In Vitro Data

In their submission to the Health Protection Branch, the Proprietary Association of Canada cite the failure of benzoyl peroxide to affect the Ames test as evidence of the lack of mutagenic activity for the chemical. However, evidence provided to the Committee by Dr. T. Matula, Head, Genetic Toxicology Section, Bureau of Drug Research, Health Protection Branch, is not in agreement with these conclusions. Dr. Matula points out the difficulty of dissolving benzoyl peroxide. If the drug can not be dissolved in adequate concentrations, its failure to affect the Ames test may be explained. The results of Dr. Matula presented to the Committee demonstrate that benzoyl peroxide, dissolved in acetone, produces a mutagenic effect on cell cultures carried through the Ames test.

Benzoyl peroxide has been reported to cause single-strand DNA breaks in human bronchial epithelial cells[9] and mouse epidermal cells[10, 11] and causes DNA-protein cross links in the former[9]. It also promotes neoplastic transformation in mouse epidermal cells[12].

3. Human Results

In reviewing the information at hand, the Committee could find no evidence directly linking the use of benzoyl peroxide in humans to the development of basal cell carcinoma. Any evidence linking the use of benzoyl peroxide for the treatment of acne to the development of skin tumors is circumstantial and weak. The incidence of basal cell carcinoma has risen steadily during the past 25 years, during which time the use of benzoyl peroxide has also increased. However, with more time available for leisure and the increased popularity of outdoor sports, the opportunity for solar irradiation has also risen.

utilisé comme véhicule. D'autres travaux sont toutefois nécessaires pour déteminer les effets du peroxyde de benzoyle topique sur les effets initiateurs de l'exposition au rayonnement UV.

Une autre remarque s'impose au sujet de cette étude. Il est rare que la souche de souris en question soit sujette à des tumeurs cutanées spontanées. Or, deux carcinomes spino-cellulaires ont été observés chez les 32 souris traitées uniquement au peroxyde de benzoyle. Cette constatation étaye la possibilité que le peroxyde de benzoyle agisse en cancérogène complet ches les souris.

Les souris ne sont pas la seule espèce sensible à la promotion tumorale due au peroxyde de benzoyle. En effet, on a constaté l'apparition rapide de carcinomes épidermoïdes chez tous les hamsters dorés soumis au traitement suivant[6]: badigeonnage des abajoues avec du DMBA à 0,1 % dans de l'huile minérale trois fois par semaines pendant 10 semaines, interruption du traitement pendant 6 semaines, puis application de peroxyde de benzoyle à 40 % dans l'acétone pendant 6 semaines, puis application de peroxyde de benzoyle à 40 % dans l'acétone pendant six semaines.

Ce ne sont pas toutes les publications qui soutiennent que le peroxyde de benzoyle a un pouvoir cancérogène. Par exemple, on a signalé qu'environ 50 mg de peroxyde de benzoyle préparé dans une pâte d'amidon, et badigeonné sur l'arrière du cou de souris mâles et femelles six jours par semaine ne provoquait pas la formation de tumeurs[7]. Toutefois, le Comité était d'avis que l'amidon ne constitue pas un véhicule approprié pour le peroxyde de benzoyle, car il réduit ce dernier en acide benzoïque. C'est dans ce contexte que les résultats de ces études doivents être considérés.

Epstein[8] a travaillé avec des souris glabres, qui sont sujettes au cancer. Dans ses études, le peroxyde de benzoyle à 5 % dans une base aqueuse n'agissait pas en promoteur de la cancérogenèse initiée par les rayons ultraviolets courts (UVB). L'huile de croton, utilisée comme témoin positif dans cette étude,

It is, therefore, also possible that the increase in basal cell carcinoma is due to more time spent in the sun. A recent publication[13] has related exposure to benzoyl peroxide in chemists to the development of malignant melanoma. Finally, in a study conducted in Saskatchewan[14] the previous presence of acne was the second strongest correlator with the subsequent development of basal cell carcinoma in over 600 patients studied. Unfortunately, this study was not able to trace the treatment of the patients to determine if they had applied benzoyl peroxide.

Summary of the Information Reviewed

Based on the information reviewed there is no doubt that benzoyl peroxide can act as a promoter of skin cancer in mice or hamsters pretreated with the inducer DMBA. The significance of this fact remains to be determined. Drug interactions in animals have clinical relevance only if (a) it can be shown that humans are likely to encounter the agents under consideration, or (b) the chemicals participating in the interaction are similar to those that may be encountered by humans. Humans are not likely to encounter DMBA at the concentrations seen in the studies reviewed. It has been estimated that if humans are exposed to the chemical, it would be to concentrations approximately 1000 times less than those applied to the skin of the mice. That fact notwithstanding, the Committee can not dismiss the DMBA studies because they may indicate an interaction of benzoyl peroxide with a wide variety of inducers to which humans are exposed on a regular basis. For example, benzoyl peroxide acts a promoter of skin carcinoma in C57BL/6mice pretreated with benzo[a] pyrene[15].

The data on the interaction of benzoyl peroxide and UV light are equivocal. The data reviewed can be interpreted to indicate that benzoyl peroxide increases the tumor yield in mice exposed to UV light.

The Committee viewed with concern the appearance of skin tumors in mice treated only with benzoyl peroxide. It must be borne in mind that studies for complete

avait par contre des effets promoteurs. Cette étude peut toutefois être critiquée car seules les tumeurs de plus de 4 cm^3 ont été relevées. En outre, on note que les résultats d'Epstein n'apparaissaient que sous forme de résumé en 1983.

2. Données obtenues <u>in vitro</u>

Dans la présentation à la Direction générale de la protection de la santé, l'Association canadienne des spécialités grand public mentionne que des résultats négatifs obtenus avec le peroxyde de benzoyle pour le test d'Ames montrent que ce produit chimique n'est pas mutagène. Toutefois, des indications présentées au Comité par le Dr T. Matula, chef de la Section de toxicologie génétique du Bureau de recherche sur les médicaments, sont en désaccord avec ces conclusions. Le Dr Matula fait valoir qu'il est difficile de dissoudre le peroxyde de benzoyle et que si le médicament ne donne pas de résultats positifs au test d'Ames, c'est peut être parce qu'il n'a pas été dissous en concentrations adéquates. Or, les résultats du Dr Matula présentés au Comité démontrent que le peroxyde de benzoyle dissous dans l'acétone a un effet mutagène sur des cultures cellulaires soumises au test d'Ames.

On a signalé par ailleurs que le peroxyde de benzoyle provoquait des ruptures d'un brin de la chaîne d'ADN dans les cellules épithéliales bronchiques chez l'humain[9], dans les cellules épidermiques chez la souris [10], [11] et la formation de pontages entre l'ADN et les protéines dans les premières[9]. Ce produit a également un effet promoteur sur la transformation néoplasique dans les cellules épidermiques de la souris[12].

3. Résultats obtenus chez les humains

En examinant l'information dont il disposait, le <u>Comité n'a pu trouver aucune indication d'une relation directe entre l'emploi du peroxyde de benzoyle chez les humains et la formation de carcinomes basocellulaires</u>. Toutes les indications qui mettent en relation l'emploi du peroxyde de benzoyle pour le traitement de l'acné et l'apparition de tumeurs cutanées sont circonstantielles

carcinogenesis were conducted for only 51 weeks. Normally studies of this nature run for 24 months.

The Committee was impressed with the positive results from the Ames test performed in the Bureau of Drug Research. The mutagenic properties of benzoyl peroxide can not be ignored.

The Committee was unable to find direct corroboration of the animal results in humans. Although evidence can be found relating skin cancer to acne, and exposure to benzoyl peroxide increased the risk in chemists for malignant melanoma, no evidence was reviewed correlating the use of benzoyl peroxide for acne to the development of skin tumors in humans.

Conclusions

The assessment of carcinogenic risk presents innumerable problems and is beset by uncertainty and controversy at every step along the way. The risk assessment process is confounded by uncertainties in extrapolating cancer data from animals to man. Evidence was presented to the Committee that regulatory officials in many countries consider a positive result on one tissue in one sex and in one animal species as sufficient to indicate that a compound is carcinogenic. If the Committee were to accept this view, it must recommend the immediate removal of all topical benzoyl peroxide products from the Canadian market. An argument can be made that benzoyl peroxide should be removed from the Canadian market pending a complete review of its carcinogenic potential. However, the Committee was not able to relate the anti-acne use of benzoyl peroxide in humans to the development of skin cancer and therefore was not prepared to recommend removal of benzoyl peroxide from the Canadian market.

This fact notwithstanding, the Committee could not ignore the results of carcinogenicity studies in animals. In formulating its recommendations, the Committee utilized the guidelines of the U.S. National Toxicology Program for classifying assays for

et faibles. L'incidence des carcinomes basocellulaires a augmenté régulièrement depuis 25 ans et durant cette période l'emploi du peroxyde be benzoyle s'est aussi accru. Cependant, avec le temps plus long consacré aux loisirs et la plus grande popularité des sports pratiqués au grand air, les occasions de s'exposer au rayonnement solaire se sont également multipliées. Il est donc possible que l'augmentation des carcinomes basocellulaires s'explique par le temps plus long passé au soleil. Dans une publication récente [13], on a mis en relation l'exposition des chimistes au peroxyde de benzoyle avec l'apparition de mélanomes malins. Finalement, dans une étude réalisée en Saskatchewan[14] portant sur plus de 600 patients, la présence antérieure d'acné s'est révélée le deuxième facteur en importance qui soit corrélé avec l'apparition ultérieure d'un carcinome basocellulaire. Malheureusement, il n'a pas été possible de déterminer dans cette étude si les patients avaient subi un traitement au peroxide de benzoyle.

<u>Résumé de l'information passée en revue</u>

D'après l'information étudiée, il ne fait aucun doute que le peroxyde de benzoyle a des effets promoteurs pour ce qui est du cancer de la peau chez les souris ou les hamsters prétraités au DMBA (qui induit la formation de tumeurs). La signification de ce fait reste à déterminer. Les interactions médicamenteuses observées chez les animaux n'ont de pertinence clinique que si a) l'on peut montrer que les humains sont susceptibles de rencontrer les agents considérés ou si b) les produits chimiques intervenant dans l'interaction sont analogues à ceux que les humains sont susceptibles de rencontrer. Or, il est peu probable que les humains entrent en contact avec le DMBA aux concentrations indiquées dans les études passées en revue. On a estimé que si les humains étaient exposés à ce produit chimique, ce serait à des concentrations 1000 fois inférieures à celles qu'on applique sur la peau des souris. En dépit de ce fait, le Comité ne saurait écarter les études portant sur le DMBA, car ces dernières

carcinogenesis in animals. Whereas, it was not ready to classify the animal results as demonstrating Clear Evidence of Carcinogenicity, it did feel that they provided Some Evidence of Carcinogenicity, therefore suggesting potential carcinogenicity for humans. Based on this, it recommends the following:

1. All concentrations of benzoyl peroxide preparations intended for the treatment of acne be placed on Schedule F until a complete review of its carcinogenic potential in humans is complete. The sale of cosmetics containing benzoyl peroxide should not be permitted.

2. An Information Letter be prepared immediately by the Health Protection Branch and circulated to all concerned health professionals explaining the reasons for the Committee's recommendations and urging caution in the use of benzoyl peroxide until its role in the production of skin tumors is understood more fully.

3. A retrospective case-control study should be given serious consideration. Patients who have facial cancer should be compared to matched controls as to the prior occurrence of acne and the prior use of benzoyl peroxide and other treatments for this latter condition. One or more members of the Committee are prepared to contact individual experts to examine the feasibility of conducting such as study.

References

1. Slaga, T.J., Klein-Szanto, A.J.P., Triplett, L.L., Yotti, L.P. Skin tumor-promoting activity of benzoyl peroxide. Science 213: 1023-1025, 1981.

2. Kurokawa, Y., Takamura, N., Matshushima, Y, Imazawa, T., Hayashi, Y. Studies on the promoting and complete carcinogenic activities of some oxidizing chemicals in skin carcinogenesis. Cancer Letters 24: 299-304, 1984.

pourraient indiquer une interaction du peroxyde de benzoyle avec une grande variété d'initiateurs auxquels les humains sont régulièrement exposés. Par exemple, le peroxyde de benzoyle agit en promoteur des carcinomes cutanés chez les souris C57BL/6 prétraitées au benzopyrène[15].

Les données relatives à l'interaction du peroxyde de benzoyle avec la lumière UV sont équivoques. Celles qui ont été étudiées peuvent donner lieu à une interprétation selon laquelle le peroxyde de benzoyle augmente le rendement en tumeurs chez les souris exposées à la lumière UV.

Le Comité voit avec inquiétude l'apparition de tumeurs cutanées chez les souris traitées uniquement au peroxyde de benzoyle. Il faut garder présent à l'esprit le fait que les études relatives à la cancérogenèse complète n'ont duré que 51 semaines. Normalement, les études de cette nature s'étendent sur 24 mois.

Le Comité a été impressionné par les résultats positifs obtenus pour le test d'Ames au Bureau de recherche sur les médicaments. Les propriétés mutagènes du peroxyde de benzoyle ne peuvent être ignorées.

Le Comité n'a pu établir de corroboration directe entre les résultats obtenus chez les animaux et les humains. Bien que certaines indications établissent une relation entre le cancer de la peau et l'acné et que l'exposition au peroyde de benzoyle augmente le risque de mélanome malin chez les chimistes, rien dans l'information étudiée n'établissait de corrélation entre l'emploi du peroxyde de benzoyle pour le traitement de l'acné et l'apparition de tumeurs cutanées chez les humains.

Conclusions

L'évaluation du risque de cancérogénicité soulève d'innombrables problèmes et chaque étape du processus est marquée d'incertitudes et de controverses. Les incertitudes liées à l'extrapolation des données sur le cancer obtenues chez les animaux à la situation des humains compliquent en effet le

3. O'Connell, J.F., Klein-Szanto, A.J.P., DiGiovanni, D.M., Fries, J.W., Slaga, T.J. Enhanced malignant progression of mouse skin tumors by the free-radical generator benzoyl peroxide. Cancer Research 46: 2863-2865, 1986.

4. Slaga, T.J. Host factors in the susceptibility of mice to tumour initiating and promoting agents. Modulators of Experimental Carcinogenesis, page 260, pub. International Agency for Research on Cancer, 1983.

5. Iversen, O.H. Carcinogenesis studies with benzoyl peroxide (Panoxyl Gel 5%). Journal of Investigative Dermatology 86: 442-448, 1986.

6. Odukoya, O., Shklar, G. Initiating and Promotion in Experimental Oral Carcinogenesis. Oral Surgery 58: 315-320, 1984.

7. Sharratt, M., Frazer, A.C., Forbes, O.C. Study on the biological effects of benzoyl peroxide. Food and Cosmetics Toxicology 2: 527-538, 1964.

8. Epstein, J.H. The effects of benzoyl peroxide (BPO) and croton oil (CO) on UVB initiated carcinogenesis. International J. of the American Society of Photobiology S38, 1983.

9. Saladino A.J., Willey, J.C., Lechner, J.F., Grafstrom, R.C., LaVeck, M., and Harris, C.C. Effects of formaldehyde, acetaldehyde, benzoyl peroxide, and hydrogen peroxide on cultured normal human bronchial epithelial cells. Cancer Res. 45: 2522-2526, 1985.

10. Gensler, H.L. and Bowden, G.T. Evidence suggesting a dissociation of DNA strand scissions and late-stage promotion of tumor cell phenotype. Carcinogenesis 4: 1507-1511, 1983.

11. Hartley, J.A., Gibson, N.W., Zwelling, L.A., and Yuspa, S.H., Association of DNA strand breaks with accelerated terminal differentiation in mouse epidermal cells exposed to tumor promoters. Cancer Res. 45: 4864-4870, 1985.

processus d'évaluation. Selon certaines indications présentées au Comité, dans de nombreux pays, les responsables de la réglementation considèrent un résultat positif sur un type de tissu, chez un sexe et chez une espèce animale suffisant pour indiquer qu'un produit est cancérogène. Si le Comité devait se ranger à cette opinion, il lui faudrait recommander le retrait immédiat de tous les produits renfermant du peroxyde de benzoyle topique du marché canadien. On pourrait débattre la question et dire que le peroxyde de benzoyle devrait être retiré du marché canadien jusqu'à ce qu'une étude complète de son pouvoir cancérogène ait été effectuée. Cependant, le Comité n'a pu relier l'emploi du peroxyde de benzoyle contre l'acné chez les humains à l'apparition du cancer de la peau. Par conséquent, il n'était pas disposé à recommander le retrait du peroxyde de benzoyle du marché canadien.

Néanmoins, le Comité ne peut ignorer les résultats des études relatives à la cancérogénicité réalisées chez les animaux. Pour formuler ses recommandations, le Comité a fait appel aux lignes directrices du Programme national de toxicologie des États-Unis (U.S. National Toxicology Program) sur la classification des essais portant sur la cancérogenèse chez les animaux. Bien qu'il n'ait pas été prêt à considérer les résultats obtenus avec les animaux comme constituant des indications claires de cancérogénicité, le Comité a jugé que ces résultats fournissaient une certaine indication de cancérogénicité, signe d'une cancérogénicité potentielle pour les humains. En se basant sur ces considérations, le Comité fait les recommandations suivantes:

1. Que toutes les préparations de peroxyde de benzoyle destinées au traitement de l'acné, quelle que soit leur concentration, soient incluses dans l'Annexe F jusqu'à ce qu'une étude exhaustive de leur pouvoir cancérogène pour les humains ait été réalisée. La vente de produits cosmétiques renfermant du peroxyde de benzoyle ne devrait pas être autorisée.

12. Gindhart, T.D., Srinivas, L, and Colburn, N.H. Benzcyl peroxide promotion of transformation of JB6 mouse epidermal cells: inhibition by ganglioside G_T but not retinoic acid. Carcinogenesis 6: 309-311, 1985.

13. Wright, W.E., Peters, J.M., and Mack, T.M. Organic chemicals and malignant melanoma. Amer. J. Indust. Med. 4: 577-581, 1983.

14. Hogan, D., unpublished observations.

15. Reiners, J.J. Jr., Nelsow, S., Slaga, T.J. Murine susceptibiity to two-stage carcinogenesis is influenced by the agent used for promotion. Carcinogenesis 5: 301-307, 1984

2. Qu'une Lettre de renseignements soit préparée immédiatement par la Direction générale de la protection de la santé et distribuée à tous les professionnels de la santé concernés pour expliquer les recommandations du Comité et inciter à la prudence dans l'utilisation du peroxyde de benzoyle, jusqu'à ce que le rôle de ce dernier dans le cancer de la peau soit mieux compris.

3. Que l'on envisage sérieusement la réalisation d'une étude de cas-témoin. Des patients atteints de cancer facial devraient être comparés à des témoins appariés qui auraient antérieurement été atteints d'acné et qui auraient été traités pour cette maladie avec du peroxyde de benzoyle ou d'autres façons. Certains membres du Comité sont prêts à communiquer avec des experts pour évaluer la faisabilité d'une telle étude.

Références

1. Slaga, T.J., Klein-Szanto, A.J.P., Triplett, L.L., Yotti, L.P., "Skin tumor-promoting activity of benzoyl peroxide", Science 213 : 1023-1025, 1981.

2. Kurokawa, Y., Takamura, N., Matshushima, Y., Imazawa, T., Hayashi, Y., "Studies on the promoting and complete carcinogenic activities of some oxidizing chemicals in skin carcinogenesis", Cancer Letters 24 : 299-304, 1984.

3. O'Connell, J.F., Klein-Szanto, A.J.P., DiGiovanni, D.M., Fries, J.W., Slaga, T.J., "Enhanced malignant progression of mouse skin tumors by the free-radical generator benzoyl peroxide", Cancer Research 46 : 2863-2865, 1986.

4. Slaga, T.J., Host factors in the susceptibility of mice to tumour initiating and promoting agents. Modulators of Experimental Carcinogenesis, page 260, pub. du Centre international de recherche sur le cancer, 1983.

5. Iversen, O.H., "Carcinogenesis studies with benzoyl peroxide (Panoxyl Gel 5 %), Journal of Investigative Dermatology 86 : 442-448, 1986.

6. Odukoya, O., Shklar, G., "Initiating and Promotion in Experimental Oral Carcinogenesis", Oral Surgery 58 : 315-320, 1984.

7. Sharratt, M., Frazer, A.C., Forbes, O.C. "Study on the biological effects of benzoyl peroxide", Food and Cosmetics Toxicology 2 : 527-538, 1964.

8. Epstein, J.H., "The effects of benzoyl peroxide (BPO) and croton oil (CO) on UVB initiated carcinogenesis", International J. of the American Society of Photobiology S38, 1983.

9. Saladino A.J., Willey, J.C., Lechner, J.F., Grafstrom, R.C., LaVeck, M., et Harris, C.C., "Effects of formaldelhyde, acetaldehyde, benzoyl peroxide, and hydrogen peroxide on cultured normal human bronchial epithelial cells", Cancer Res. 45 : 2522-2526, 1985.

10. Gensler, H.L. et Bowden, G.T., "Evidence suggesting a dissociation of DNA strand scissions and late-stage promotion of tumor cell phenotype", Carcinogenesis 4 : 1507-1511, 1983.

11. Hartley, J.A., Gibson, N.W., Zwelling, L.A. et Yuspa, S.H., "Association of DNA strand breaks with accelerated terminal differentiation in mouse epidermal cells exposed to tumor promoters", Cancer Res. 45 : 4864-4870, 1985.

12. Gindhart, T.D., Srinivas, L. et Colbrun, "N.H. Benzoyl peroxide promotion of transformation of JB6 mouse epidermal cells : inhibition by glanglioside G_t but not retinoic acid", Carcinogenesis 6 : 309-311, 1985.

13. Wright, W.E., Peters, J.M. et Mack, T.M., "Organic chemicals and malignant melanoma", Amer. J. Indust. Med. 4 : 577-581, 1983.

14. Hogan, D., observations non publiées.

15. Reiners, J.J. Jr., Nelsow, S., Slaga, T.J. "Murine susceptibility to two-stage carcinogenesis is influenced by the agent used for promotion", Carcinogenesis 5 : 301-307, 1984.

G.E. Johnson, Ph.D.
Président
Comité consultatif d'experts en dermatologie