



Gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom na niertransplantatie

T. Su¹, E. Rácz², M.J. Crop³, K.E. Broekman⁴, M.J. Wiegman²

De behandeling van vergevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom bij transplantatiepatiënten is een uitdaging. Met het beschikbaar komen van immunotherapie voor de behandeling van vergevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom ontstaat een groot dilemma. Deze behandeling heeft een hoge responskans, maar kan afstoting induceren van het getransplanteerde orgaan. Hoe hierin de juiste keuze te maken?

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 69-jarige vrouw, die tweemaal een niertransplantatie onderging in 2004 en 2017 (gecompliceerd door rejectie die herstelde na rabbit-antithymocyt globuline behandeling) in verband met membraneuze glomerulonefritis werd gezien op de polikliniek dermatologie wegens een elders tweemaal irradicaal geëxcideerd plaveiselcelcarcinoom pT₃ (op basis van 30 millimeter invasiediepte) op de kaakrand rechts. Een week na de laatste excisie bemerkte zij snelle groei van de tumor. Haar dermato-oncologische voorgeschiedenis vermeldde reeds meerdere non-melanoma huidtumoren.

Aan immunosuppressiva gebruikte zij per dag 7,5 mg prednison, 2,5 mg tacrolimus en aanvankelijk 1000 mg mycofenolaatmofetil, later omgezet naar 3 mg everolimus wegens minder oncogeniciteit.

Bij dermatologisch onderzoek werd ter plaatse van het litteken op de kaakrand rechts een vast aanvoelende livide nodus van 4x4 centimeter met doorgroei naar intra-oraal gezien (figuur 1a). Regionale lymfeklieren waren niet palpabel. CT-hoofd-hals-thorax toonde geen lymfadenopathie, wel een aspecifieke nodulus van 3 mm in de rechteronderkwab van de long waarvoor follow-up werd afgesproken. Na multidiscipli-



Figuur 1a. Livide nodus ter plaatse van litteken op de kaakrand rechts.

- ¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ³ Internist-nefroloog, afdeling Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Groningen
- ⁴ Medisch oncoloog, Comprehensive Cancer Center, Universitair Medisch Centrum Groningen

nair overleg werd excisie door de mond-kaak-aangezichtschi-
rurg verricht, echter deze bleek irradicaal waarop postopera-
tieve radiotherapie volgde.

Drie maanden later werd bij follow-up niet alleen groei van
de nodulus in de rechteronderkwab gezien, maar ook multi-
pele voor metastase verdachte noduli in beide longen (figuur
1b). In samenspraak met patiënte werd immuunsuppressie
geminimaliseerd (van triple naar duotherapie via prednison
7,5 mg/dag en everolimus 2 mg/dag) om tumorgroei te vertra-
gen. Hiermee accepteerde zij het risico op rejectie en dialyse.
Immunotherapie middels geprogrammeerde celdood-1 (PD-1)
inhibitor cemiplimab (350 mg intraveneus driewekelijks) werd
gestart. Na de eerste kuur was er nog geen respons waarop we
de immuunsuppressie verder verlaagden naar monotherapie
prednison 15 mg/dag. Na 4 kuren cemiplimab werd een com-
plete respons bereikt. Nadien kreeg ze duotherapie prednison
7,5 mg/dag en everolimus 2 mg/dag gedurende de rest van de
behandeling. Na 7 kuren werd besloten om cemiplimab te sta-
ken bij een aanhoudende complete respons die tot op heden
(7 maanden na staken) voortduurt. Gedurende de behandeling
deden zich geen complicaties of bijwerkingen voor en hield
patiënte een goede transplantaatfunctie.

BESPREKING

Wegens levenslange noodzaak tot immuunsuppressie hebben
transplantatiepatiënten een verhoogd risico op het ontwik-
kelen van verschillende soorten maligniteiten. Twintig jaar
post-transplantatie heeft 40-60% van de transplantatiepati-
enten cutaan plaveiselcelcarcinoom (cPCC) ontwikkeld waar-
mee dit de meest voorkomende post-transplantatie malig-
niteit is. [1] Daarnaast ontwikkelen transplantatiepatiënten
vaker meerdere primaire tumoren en gemetastaseerde ziekte.
[1] De behandeling van deze groep is uitdagend.

Curatieve behandeling van vergevorderd cPCC bestaat uit
minimaliseren van immuunsuppressie, chirurgie met eventue-
eel postoperatieve radiotherapie of primaire radiotherapie. [2]
In geval van vergevorderde ziekte waarbij chirurgie en radio-
therapie geen curatieve opties zijn, kan men systemische the-
rapie overwegen. Immunotherapie met de checkpoint inhi-
bitor cemiplimab toont een responskans van rond de 50%. [3]
Cemiplimab, een humaan IgG4 monokonaal antilichaam, is
het eerste middel dat is goedgekeurd voor de behandeling van
vergevorderd cPCC. Binding van PD-1 aan zijn liganden PD-L1
en PD-L2, te vinden op bijvoorbeeld tumorcellen en/of andere
cellen in de micro-omgeving van de tumor, resulteert in rem-
ming van proliferatie, uitscheiding van cytokinen en cytotoxi-
citeit van T-cellen. Door blokkering van de PD-1-binding aan
PD-L1 en PD-L2 liganden induceert cemiplimab een toegenomen
antitumor respons door geactiveerde T-cellen. [3] Deze
immuunrespons kan bij transplantatiepatiënten echter ook
leiden tot afstoting van het transplantaat. In eerdere casere-
ports en -series werd bij 40% van de transplantatiepatiënten
orgaanafstoting beschreven bij behandeling met checkpoint
inhibitors. [4]

Over cemiplimab bij transplantatiepatiënten is beperkte
literatuur beschikbaar. In een casereport van Paoluzzi et al.
bereikte een niertransplantatiepatiënt met lokaal uitge-



Figuur 1b. Pulmonale metastasen op PET-
scan bij aanvang immunotherapie.

breid cPCC van de scalp stabiele ziekte met cemiplimab en
monotherapie prednison. Er waren geen complicaties. [5] Ali
et al. rapporteerden een succesvolle behandeling met cemip-
limab van een 81-jarige patiënt na niertransplantatie met
vergevorderd cPCC onder sirolimus en prednison. [6] In een
retrospectieve studie van Tsung et al. werden zes transplanta-
tiepatiënten behandeld met cemiplimab. Tijdens een mediane
follow-up van 7,1 maanden bereikten 3 patiënten partiële
remissie en 1 complete remissie. Bij een patiënt trad trans-
plantaatfalen op. [7]

Bij patiënten met vergevorderd cPCC, zoals de door ons
beschreven casus, is een multidisciplinair behandelteam
essentieel waarbij het maken van een behandelkeuze in
samenspraak met patiënt tot stand moet komen. Hierbij moet
de mogelijkheid van transplantaatfalen in overweging wor-
den genomen. In geval van niertransplantatie kan transplan-
taatfalen wel degelijk leiden tot vermindering van kwaliteit
van leven, maar is vervanging van de nierfunctie mogelijk
met dialyse. Onze patiënte koos voor behandeling van haar
gemetastaseerde maligniteit en accepteerde daarbij het risi-
co opnieuw te moeten dialyseren, hetgeen uiteindelijk niet
nodig bleek.

SAMENVATTING

Transplantatiepatiënten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van vergevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom. Voor patiënten met gemetastaseerde of lokaal vergevorderde ziekte die niet in aanmerking komen voor curatieve chirurgie of curatieve radiotherapie, is immuuntherapie een optie. Er is echter een risico op transplantataafstoting door toegenomen immuunrespons. Wij beschrijven een casus van pulmonaal gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom bij een niertransplantatiepatiënt, waarbij middels cemiplimab complete respons is bereikt met behoud van transplantataafstoting.

TREFWOORDEN

cemiplimab - plaveiselcelcarcinoom - transplantatie - immuuntherapie - PD-1 inhibitor

SUMMARY

Transplant patients have a higher risk of developing advanced cutaneous squamous cell carcinoma. In case of metastasized or locally advanced disease when curative surgery or radiotherapy is not possible, immune therapy is an option. However, there is a risk of organ rejection due to boosted immune response. We describe a case where complete remission of cutaneous squamous cell carcinoma with pulmonary metastasis in a kidney transplant patient has been achieved with cemiplimab with preservation of transplant function.

KEYWORDS

cemiplimab - squamous cell carcinoma - transplantation - immune therapy - PD-1 inhibitor

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Aug;65(2):253-261.
2. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipient: Advances in therapy and management: Part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:263-279.
3. Migden MR, Rischin D, Schmults CD et al. PD-1 Blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Jul 26;379(4):341-351.
4. d'Izarny-Gargas T, Durrbach A, Zaidan M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review. *Am J Transplant.* 2020 Sep;20(9):2457-2465.
5. Paoluzzi L, Ow TJ. Safe administration of cemiplimab to a kidney transplant patient with locally advanced squamous cell carcinoma of the Scalp. *Curr Oncol.* 2021 Jan 19;28(1):574-580.
6. Ali SA, Arman HE, Patel AA, Birhiray RE. Successful administration of cemiplimab to a patient with advanced cutaneous squamous cell carcinoma after renal transplantation. *JCO Oncol Pract.* 2020 Mar;16(3):137-138.
7. Tsung I, Worden FP, Fontana RJ. A Pilot study of checkpoint inhibitors in solid organ transplant recipients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist.* 2021 Feb;26(2):133-138.

CORRESPONDENTIEADRES

Tanly Su

E-mail: t.su@umcg.nl