

Standpunt: huidkankerscreening bij het chronisch gebruik van systemische immunosuppressiva bij transplantatie patiënten en moderne ‘disease-modifying drugs’.

Onderstaand standpunt is opgesteld door de domeingroep Oncologie van de NVDV en bevat aanbevelingen over het al dan niet screenen voor huidkanker tijdens het gebruik van moderne ‘disease-modifying drugs’ (DMDs) en transplantatie patiënten.

Achtergrond

Gezien de belangrijke rol van het immuunsysteem in tumorsurveillance is er veel aandacht voor een eventueel verhoogd risico op het ontwikkelen van (huid)maligniteiten tijdens het chronisch gebruik van systemische immunosuppressiva en DMDs. Met de steeds bredere inzet van deze middelen in de behandeling van immuun gemedieerde inflammatoire ziekten zoals reumatische aandoeningen, psoriasis, de ziekte van Crohn, maar ook multipele sclerose, komt het regelmatig voor dat deze patiënten verwezen worden voor jaarlijkse huidkankerscreening. Mede gezien de onduidelijkheid over de effectiviteit van screeningprogramma’s in de niet-hoog risicogroepen is het van belang hier in standpunt over in te nemen. In hoog risicogroepen zoals solide-organtransplantatie patiënten is er al enige consensus om dermatologische screening aan te bieden op basis van de aanwezige risicofactoren. [1] Hoewel dergelijke data nog niet beschikbaar zijn over de moderne DMDs, corresponderen de gerapporteerde incidentie ratio’s met een lage absolute risico toename die ver onder het risiconiveau ligt van solide-organtransplantatie patiënten.

In richtlijnen van de Federatie Medisch Specialisten worden de volgende overwegingen besproken. [1-3]

Richtlijn “Plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de huid”:

- Chronisch gebruik van immunosuppressiva gaat gepaard met een verhoogd risico op keratinocytcarcinomen, met name plaveiselcelcarcinomen.
- Screening van de huid is zinvol bij transplantatiepatiënten. De timing en frequentie van huidcontroles wordt per individuele patiënt ingeschat, bij voorkeur voorafgaand of rondom de transplantatie, en hangt af van de aanwezige risicofactoren.
- De volgende factoren kunnen het risico op het ontstaan van posttransplantatie-keratinocytcarcinomen verhogen: langdurige en/of hoge intensiteit immunosuppressie, mate van actinische beschadiging, keratinocytcarcinomen in de voorgeschiedenis, oudere leeftijd, blanke huid, mannelijk geslacht en voricanozolgebruik.

Richtlijn “Biologicals”:

- In de meeste trials zijn patiënten met maligniteiten in de voorgeschiedenis uitgesloten, wat kan leiden tot een vertekend beeld inzake het optreden van nieuwe maligniteiten.
- Op grond van de huidige gegevens is vooraf screening op maligniteiten niet geïndiceerd. Wel is meer aandacht voor de huid aangewezen omdat TNF α -blokkers vaker leiden tot keratinocytcarcinomen (basaalcel- en plaveiselcelcarcinoom). Het basaalcelcarcinoom (BCC) is goed te behandelen maar het plaveiselcelcarcinoom (PCC) kan metastaseren, derhalve is actief monitoren gewenst. Van de andere biologicals zijn te weinig data om gefundeerde uitspraken te doen over een al dan niet verhoogd risico op (huid)maligniteiten.
- Personen met bovengemiddelde zonblootstelling in het verleden, hetzij beroepsmatig (buitenwerkers), therapeutisch (bijv. ultraviolet lichttherapie), of recreatief, of patiënten die

gelijktijdig met biologicals en ciclosporine of azathioprine behandeld worden behoren tot een extra risicogroep.

Richtlijn “Multipele sclerose (MS)”:

- Cladribine: tijdens behandeling worden er frequenter optreden van maligniteiten gemeld met het advies standaardscreeningsrichtlijnen voor kanker te volgen.
- Fingolimod: wegens gerapporteerde toename in BCC (vaak tot zeer vaak), maar ook melanoom (soms), wordt vanuit de richtlijn geadviseerd dat er voor start van en tijdens de behandeling er in toto inspectie van de huid plaatsvindt.

Onderbouwing

Chronische immunosuppressiva bij transplantatie patiënten.

- Bij solide orgaantransplantatie patiënten zijn er meerdere risicofactoren bekend voor het ontwikkelen van keratinocytcarcinomen, echter ontbreken duidelijke richtlijnen m.b.t. risicostratificatie. Via een Delphi expert consensus werd er gestandaardiseerde benadering voor huidkankerscreening in deze patiëntenpopulatie voorgesteld. [4] Het voorstel was om o.a. i) een risico-inventarisatie te laten plaatsvinden voorafgaande de transplantatie zodat er ook adequate UV-protectie adviezen gegeven kunnen worden ii) hoog-risico patiënten door screening vroegtijdig te kunnen herkennen iii) bij een voorgeschiedenis van huidkanker de controles te laten verlopen via de desbetreffende dermatologische richtlijn. Naast huidkanker in de voorgeschiedenis waren de belangrijkste vastgestelde risicofactoren een licht huidtype (I-III), transplantatie leeftijd >50 jaar, thoracale transplantatie (c.q. hart of longen) en het mannelijk geslacht.
- De ‘Skin and Ultraviolet Neoplasia Transplant Risk Assessment Calculator’ (SUNTRAC) werd ontwikkeld om patiënten in te delen o.b.v. de 5-jaars cumulatieve incidentie voor het ontwikkelen van huidkanker: laag (1.01%), matig (6.15%), hoog (15.14%) of zeer hoog risico (44.75%). [5] Bij een voorgeschiedenis van huidkanker komen patiënten in aanwezigheid van een van de overige risicofactoren in de zeer hoog risicogroep terecht (45% cumulatieve 5-jaars incidentie), waarbij screening binnen 6 maanden na transplantatie wordt geadviseerd. In het geval van patiënten met een licht huidtype (I-III) ouder dan 50 jaar ten tijde van de transplantatie waarnaast het mannelijk geslacht en/of thoracale transplantatie zonder huidkanker in de voorgeschiedenis, vallen deze patiënten in de hoog-risico groep (15% cumulatieve 5-jaars incidentie).

Moderne ‘disease-modifying drugs’

- In een recent meta-analyse van 12 studies werd gekeken naar het relatieve-risico (RR) op keratinocytcarcinomen tijdens behandeling met biologicals in patiënten met reumatoïde artritis, ‘inflammatory bowel disease (IBD)’ of psoriasis. Er werden met biological behandelde patiënten (n=109578) vergeleken met biological-naïeve patiënten (n=191,062). Uit de meta-analyse kwam naar voren dat het relatief risico (RR) op keratinocytcarcinomen in de biological groep verhoogd was (RR 1.25, 95% CI 1.13-1.36; P=0.022). In de subgroep analyse bleek deze toename ook verhoogd te zijn voor beide het BCC (RR 1.16, 95% CI 1.02-1.32; P>0.05) en het PCC (RR 1.34, 95% CI 1.10-1.63; P=0.096). Deze verhoging werd met name aangetoond tijdens het gebruik van TNF- α remmers (RR 1.23, 95% CI 1.10-1.37), echter er werden maar een beperkt aantal studies met andere biologicals geïnccludeerd. [6]

- In een vergelijkbare meta-analyse naar het RR op melanoom werden patiënten met reumatoïde artritis, IBD of psoriasis behandeld met biologicals (n=34,029) vergeleken met patiënten behandeld met conventionele immunosuppressiva (n=135,370). In de groep behandeld met biologicals was een verhoogd RR op melanoom, echter deze verschillen waren niet significant. De auteurs benadrukken verder dat er geen informatie beschikbaar was over andere mogelijke risicofactoren. [7]
- Natalizumab en fingolimod zijn twee van de meest toegepaste behandelingen voor patiënten met MS die een mogelijke lymfocyt-gemedieerd negatief effect op de tumor micro-environment kunnen hebben. In de literatuur beschreven casus zijn echter beperkt. [8-9]
- In een groot nationaal Deens MS cohort (1995-2015) werd er voor melanoom t.o.v. de algemene populatie, een standaardiseerde incidentie ratio (SIR) gezien van 1.51 (95% CI 1.13-1.98; 6 observed vs. 3 expected) over de gehele periode, en 1.16 (95% CI 0.62-1.99; 4 observed v.s. 2 expected) in de periode 2005-2015. Voor keratinocytcarcinomen werd er een SIR van 1.05 (95% CI 1.05; 0.52-1.88; 11 observed vs. 10 expected) gerapporteerd. Hierbij is van belang te vermelden dat de kanker-gerelateerde mortaliteit in de MS-groep niet significant verschilde van de controlegroep. Ook benadrukken de auteurs het risico op surveillance bias. [10]
- Ten slotte werd er in verschillende internationale adverse event rapportagesystemen (2005-2015) gekeken naar de ‘proportional reporting ratio’ (PRR) waarin wordt gekeken naar de frequentie van gerapporteerde melanomen t.o.v. andere medicatie. Na deze analyse werd een significante PRR gevonden van 2.42 (95% CI 2.10-2.8) wat wijst op een mogelijke associatie. Deze uitkomst kan echter niet geïnterpreteerd worden als een toegenomen incidentie of relatief-risico. [11]

Standpunt

Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVDV het volgende standpunt in inzake screening op huidkanker tijdens behandeling met DMDs of bij het chronisch gebruik van systemische immunosuppressiva bij transplantatie patiënten:

1. Wij adviseren risico-inventarisatie door de dermatoloog te laten plaatsvinden voorafgaande aan transplantatie (of ten minste in het eerste jaar na transplantatie) samen met preventieve UV-protectie adviezen en zelfcontrole. Wij adviseren standaard screening op keratinocytcarcinomen aan te bieden aan solide orgaantransplantatie patiënten met chronisch immunosuppressivumgebruik als er sprake is van huidkanker in de voorgeschiedenis. Transplantatiepatiënten met een licht verhoogd risico worden niet jaarlijks gezien maar krijgen instructies voor zelfcontrole en worden bij nieuwe afwijkingen laagdrempelig gezien en zo nodig periodiek gecontroleerd. Bij de overige (niet-)transplantatie patiënten wordt structurele screening afgeraden en dit pas geadviseerd zodra deze patiënten in beeld komen i.v.m. het ontwikkelen van een huidmaligniteit.
2. Wij adviseren geen standaard screening voor melanoom of keratinocytcarcinomen aan te bieden aan patiënten die worden behandeld met DMDs, maar patiënten te voorzien van adequate zelf-instructies. Pas vanaf het moment dat een patiënt huidkanker heeft ontwikkeld hoort structurele follow-up volgens de huidige richtlijnen plaats te vinden. Bij patiënten die worden behandeld met DMD's moet vooraf wel een risicoschatting gemaakt worden op basis van de al bekende risicofactoren, waarbij logischerwijs een lagere screeningdrempel wordt aangehouden bij een verhoogd risico op ontwikkelen van een melanoom. Behandeling met DMDs ‘an sich’ wordt niet beschouwd als voldoende extra risico om patiënten structureel te screenen.

3. Op grond van de huidige gegevens wordt een licht verhoogd relatief risico op keratinocytcarcinomen en een dubieus verhoogd risico op melanoom na behandeling met DMDs (c.q. biological en multiplere sclerose medicatie) beschreven. Gezien de lage absolute risico toename blijft de impact echter beperkt voor deze patiëntengroep. Hierbij is het ook van belang dat mogelijk confounders niet meegenomen zijn in de gepubliceerde data.
4. De huidige data betreft vooral patiënten behandeld met TNF- α remmers. Hierdoor is er nog onduidelijkheid over de langetermijneffecten van modernere biologicals (anti-IL-17, anti-IL-23, etc.). Vanuit de beschikbare literatuur lijkt het in de meeste gevallen te gaan om een verhoogd risico op het ontwikkelen van keratinocytcarcinomen met beperkte mortaliteit.

Literatuur

1. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/plaveiselcelcarcinoom_pcc_van_de_huid/behandeling/transplantatie_immuungecompromiteerde_pa.html
2. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/biologicals/biologicals_-_startpagina.html
3. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/multiple_sclerose_ms/startpagina_-_multiple_sclerose_ms.html
4. Crow LD, Jambusaria-Pahlajani A, Chung CL, et al. Initial skin cancer screening for solid organ transplant recipients in the United States: Delphi method development of expert consensus guidelines. *Transpl Int.* 2019 Dec;32(12):1268-1276. doi: 10.1111/tri.13520. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31502728.
5. Jambusaria-Pahlajani A, Crow LD, Lowenstein S, et al. Predicting skin cancer in organ transplant recipients: development of the SUNTRAC screening tool using data from a multicenter cohort study. *Transpl Int.* 2019 Dec;32(12):1259-1267. doi: 10.1111/tri.13493. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31423648.
6. Liu R, Wan Q, Zhao R, et al. Risk of non-melanoma skin cancer with biological therapy in common inflammatory diseases: a systemic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2021 Nov 22;21(1):614. doi: 10.1186/s12935-021-02325-9. PMID: 34809619; PMCID: PMC8607648.
7. Esse S, Mason KJ, Green AC, et al. Melanoma Risk in Patients Treated With Biologic Therapy for Common Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020 Jul 1;156(7):787-794. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1300. PMID: 32432649; PMCID: PMC7240639.
8. Velter C, Thomas M, Cavalcanti A, et al. Melanoma during fingolimod treatment for multiple sclerosis. *Eur J Cancer.* 2019 May;113:75-77. doi: 10.1016/j.ejca.2019.03.011. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30986706.
9. Carbone ML, Lacal PM, Messinese S, et al. Multiple Sclerosis Treatment and Melanoma Development. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 22;21(8):2950. doi: 10.3390/ijms21082950. PMID: 32331328; PMCID: PMC7216218.
10. Nørgaard M, Veres K, Didden EM, et al. Multiple sclerosis and cancer incidence: A Danish nationwide cohort study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Feb;28:81-85. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.014. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30576846.
11. Kelm RC, Hagstrom EL, Mathieu RJ, et al. Melanoma subsequent to natalizumab exposure: A report from the RADAR (Research on Adverse Drug events And Reports) program. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Mar;80(3):820-821. doi: 10.1016/j.jaad.2018.10.052. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30395915.