



Huidkanker bij de immuun gecompromitteerde patiënt (in het bijzonder transplantatiepatiënten)

E.I. Plasmeijer

Patiënten die, om welke reden dan ook, immuungesupprimeerd zijn (iatrogeen door medicatie of vanwege hematologische ziekten) hebben een verhoogde kans op huidkanker ten opzichte van de immunocompetente populatie. In dit artikel zal een kort overzicht gegeven worden met de nadruk op patiënten die een solide orgaantransplantatie hebben ondergaan (OTP).

Het immuunsysteem heeft eigenschappen die tumorgroei kunnen remmen (immunosurveillance), maar ook versnellen (immuno-editing). Immuunsuppressieve medicatie modificeert deze processen, waardoor het risico op huidkanker kan toenemen. UV-gemedieerde immuunsuppressie kan dit risico nog verder verhogen. [1]

Het transplanteren van solide organen is alleen mogelijk door het gebruik van immuunsuppressieve medicatie en ondanks dat is reëctie nog vaak een probleem. De eerste niertransplantatie in 1954 werd mogelijk gemaakt door hoge dosis steroiden te geven. De introductie van azathioprine in de jaren 60 en ciclosporine in de jaren 80 maakten het mogelijk om meer transplantaties te verrichten met een langere levensduur van het orgaan. In de jaren 90 werden mycofenolaat mofetil (MMF) en tacrolimus toegevoegd aan het immuunsuppressieve arsenaal. [2]

Patiënten die een solide orgaantransplantatie hebben ondergaan, hebben een sterk verhoogd risico op het optreden van cutane maligniteiten. Afhankelijk van het onderzoek is het risico op plaveiselcelcarcinoom (PCC) 60-200x verhoogd, basaalcelcarcinoom (BCC) 6-15x verhoogd, melanoom 2x verhoogd en Merkelcelcarcinoom (MCC) tot 25 keer verhoogd risico.

Plaveiselcelcarcinomen van OTP komen vaker voor in het hoofd/halsgebied en zijn vaak groter dan 2 cm, hebben vaker perineurale groei en diepere invasiediepte dan PCC van immunocompetente patiënten. [3] Daarnaast is het risico op multipole plaveiselcelcarcinomen sterk verhoogd, met een 5-jaars risico op een tweede tot zesde SCC van 74 tot 92%. [4] Naast het krijgen van multipole tumoren is ook het risico op metastasering van een SCC is enigszins verhoogd. Dit risico hangt meest waarschijnlijk samen met het aantal PCC, omdat het risico toeneemt naarmate een patiënt meerdere PCC ontwikkelt. [5]

Het risico op huidkanker is het grootst in mannelijke, witte patiënten die veel UV-expositie hebben gehad en/of huidkanker voor de transplantatie. Transplantatie op oudere leeftijd is een risicofactor, evenals lange tijd na transplantatie. Patiënten met een thoracale transplantatie (hart en/of longen) hebben een hoger risico op huidkanker dan patiënten met een abdominale transplantatie, waarbij patiënten met een levertransplantatie het laatste risico hebben. [6] Hierbij lijkt de hoeveelheid medicatie een rol te spelen, maar mogelijk spelen er nog andere, onbekende factoren.

Immuunsuppressie bij transplantatie patiënten bestaat vaak uit een combinatie van 2 of 3 geneesmiddelen, waarbij een thiopurine/antimetaboliet (azathioprine of mycofenolaat mofetil) en een calcineurine remmer (ciclosporine of tacrolimus) gecombineerd kunnen worden met een steroid. Patiënten die langdurig azathioprine gebruiken/gebruikt hebben, hebben het hoogste risico op PCC, maar ook het gebruik van MMF leidt tot een verhoogd risico op PCC. [7,8] Ciclosporine en diens opvolger tacrolimus lijken een vergelijkbaar, mild verhoogd risico te hebben. [2]

Hoewel het gebruik van mTOR remmers het risico op PCC duidelijk verlaagt, is het gebruik ervan nooit zo groot geworden als verwacht, met name vanwege de soms forse bijwerkingen en risico op reëctie. [9] Belatacept, een CTLA4-antilichaam dat geïndiceerd is voor niertransplantatie patiënten lijkt in beperkte studies geen verhoogd risico op PCC te hebben. [10]

Het is belangrijk transplantatiepatiënten met het hoogste risico op huidkanker onder strikte follow-up te houden. Daartoe wordt aangeraden om alle patiënten in het eerste jaar na transplantatie te laten beoordelen door een dermatoloog, of later als er weinig risicofactoren zijn, waarna een passend follow-up schema gemaakt kan worden. [11] Patiënten met actinische keratosen en M. Bowen kunnen behandeld worden met cryotherapie of Efudix als secundaire preventie. Bij patiënten met multipole PCC is orale chemopreventie met acitretine aan

Dermatoloog, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam & Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

te bevelen. Dit is effectief in het voorkomen van een volgend PCC, maar heeft vrij veel bijwerkingen, waardoor patiënten regelmatig stoppen. [12] Nicotinamide is waarschijnlijk, net als in de immuuncompetente populatie, ook veilig en mogelijk effectief in het voorkomen van PCC bij transplantatiepatiënten, hoewel studies tot nu toe onvoldoende power hadden om dit aan te tonen. [13]

Als er sprake is van een irresektabel gemetastaseerd PCC (of melanoom) kan bij niertransplantatie patiënten CTLA4 of anti-PD1 immunotherapie (ICI) gegeven worden. Vanwege het risico op rejectie (ongeveer 50% bij NTP) wordt immunotherapie vrijwel niet toegepast bij organen waar geen vervangende therapie mogelijk is. In de grootste studie tot nu toe was er sprake van complete of partiële tumorrespons in 36% van de PCC en in 40% van de melanoom patiënten. [14]

Hoewel solide orgaantransplantaties levensreddend zijn, ontwikkelt een substantieel deel van de patiënten een vorm van huidkanker, met name PCC, die vaak een ernstiger beloop kent dan bij immuuncompetente patiënten. Ervaring in het behandelen van deze patiëntengroep wordt dan ook aanbevolen.

LITERATUUR

1. Kreher MA, Noland MMB, Konda S, Longo MI, Valdes-Rodriguez R. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer with immunosuppressants, part I: Calcineurin inhibitors, thiopurines, IMDH inhibitors, mTOR inhibitors, and corticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(3):521-30.
2. Coghill AE, Johnson LG, Berg D, Resler AJ, Leca N, Madeleine MM. Immunosuppressive medications and squamous cell skin carcinoma: nested case-control study within the skin cancer after organ transplant (SCOT) cohort. *Am J Transplant.* 2016;16(2):565-73.
3. Pandeya N, Isbel N, Campbell S, Chambers DC, Hopkins P, Soyer HP, et al. High-risk prognostic tumor features of squamous cell carcinomas in organ transplant recipients compared with the general population. *JAMA Dermatol.* 2023;159(8):854-8.
4. Eggermont CJ, Hollestein LM, Hollatz A, Louwman M, Mooyaart AL, Nijsten T, Wakkee M. Cumulative incidence and timing of subsequent cutaneous squamous cell carcinomas stratified for patients with organ transplantation and hematologic malignancies: A nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2023.
5. Genders RE, Weijns ME, Dekkers OM, Plasmeijer EI. Metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and the immunocompetent population: is there a difference? a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(5):828-41.
6. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, Lloyd AA, Ahmed RL, Anthony T, et al. Incidence of and risk factors for skin cancer in organ transplant recipients in the United States. *JAMA Dermatol.* 2017;153(3):296-303.
7. Jiyad Z, Olsen CM, Burke MT, Isbel NM, Green AC. Azathioprine and risk of skin cancer in organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2016;16(12):3490-503.
8. Shao EX, Betz-Stablein B, Marquat L, Campbell S, Isbel N, Green AC, Plasmeijer EI. Higher mycophenolate dosage is associated with an increased risk of squamous cell carcinoma in kidney transplant recipients. *Transpl Immunol.* 2022;75:101698.
9. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2012;367(4):329-39.
10. Wang M, Mittal A, Colegio OR. Belatacept reduces skin cancer risk in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):996-8.
11. Gomez-Tomas A, Bouwes Bavinck JN, Genders R, Gonzalez-Cruz C, de Jong E, Arron S, et al. External validation of the skin and UV neoplasia transplant risk assessment calculator (SUNTRAC) in a large european solid organ transplant recipient cohort. *JAMA Dermatol.* 2023;159(1):29-36.
12. Bottomley MJ, Massey PR, Thuraisingham R, Doyle A, Rao S, Bibee KP, et al. Interventions after first post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma: A proposed decision framework. *Transpl Int.* 2022;35:10880.
13. Allen NC, Martin AJ, Snaird VA, Eggins R, Chong AH, Fernandez-Penas P, et al. Nicotinamide for skin-cancer chemoprevention in transplant recipients. *N Engl J Med.* 2023;388(9):804-12.
14. Murakami N, Mulvaney P, Danesh M, Abudayyeh A, Diab A, Abdel-Wahab N, et al. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney Int.* 2021;100(1):196-205.

CORRESPONDENTIEADRES

Elsemieke Plasmeijer
E-mail: e.plasmeijer@nki.nl