

## PLAVEISELCEL CARCINOOM

# Agressief plaveiselcelcarcinoom bij transplantatiepatiënten

D. Siem<sup>1</sup>, J.N. Bouwes Bavinck<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aios, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

Dr. J.N. Bouwes Bavinck

LUMC

Afdeling Dermatologie

Albinusdreef 2

2300 RC Leiden

E-mail: J.N.Bouwes\_Bavinck@lumc.nl

Orgaantransplantatie is een levensreddende interventie bij patiënten met eindstadium orgaanziekte of -disfunctie.<sup>1</sup> Orgaantransplantaties zijn echter niet zonder risico's. Keratinocytcarcinomen (KC), waarvan met name plaveiselcelcarcinomen (PCC), zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit na orgaantransplantatie.<sup>2</sup> KC's kunnen worden toegeschreven aan de immunosuppressieve medicijnen die levenslang noodzakelijk zijn en die leiden tot een verhoogde gevoeligheid voor infecties en maligniteiten. De cutane maligniteiten die zich ontwikkelen na orgaantransplantatie zijn talrijker en soms agressiever dan die bij de algemene populatie.<sup>3</sup> Hieronder beschrijven wij drie casus van niertransplantatiepatiënten met agressieve PCC's.

## CASUS 1

Van 1985 tot september 2016 zagen wij deze 70-jarige patiënt op ons huid-orgaantransplantatiespreekuur voor de controle van de huid na een niertransplantatie.

### Dermatologische voorgeschiedenis

Patiënt had in 1981 en 2012 niertransplantaties ondergaan en gebruikte als medicatie aanvankelijk azathioprine en later tacrolimus in combinatie met prednison. In de loop der jaren ontwikkelde hij multipole actinische keratosen, meerdere morbus Bowens, multipole basaalcelcarcinomen en tientallen PCC's. De premaligne aandoeningen werden met cryotherapie of met Efudix crème behandeld, terwijl de morbus Bowens en maligne aandoenin-



Figuur 1. Progressieve vast aanvoelende nodi in en rond de huidtranspositie en het litteken.

gen werden geëxideerd of in opzet curatief behandeld met curettage en coagulatie. Om de kans op KC te verminderen werd hij behandeld met acitretine 10 mg per dag.

### Anamnese

Patiënt werd in maart 2016 door de plastisch chirurg geopereerd aan een PCC op de rechterwang. Ongeveer tien dagen postoperatief kreeg hij snel groter wordende vast aanvoelende knobbeltjes in en rond de huidtranspositie en het litteken (figuur 1). De noduli waren aanvankelijk asymptomatisch, maar later zeer pijnlijk. Een CT-scan toonde rechts in het gelaat multipole bolronde cutane laesies zich uitbreidend naar subcutaan met vergrote lymfeklieren retromandibulair en in de glandula parotis rechts. Histopathologie toonde een PCC en een echogelegeide punctie een lymfkliermetastase aan.

**Conclusie**

In-transit metastasen PCC met tevens lymfkliermetastasen.

**Beleid en beloop**

In ons tweewekelijkse regionale multidisciplinair overleg (RMDO) werd besloten de rechterwang te behandelen met radiotherapie. Tijdens deze behandeling ontwikkelde patiënt nieuwe progressieve nodi op het onderooglid rechts, mediaal onder het oog rechts, op de kin en bovenbeen rechts. De huidbiopsen toonden het beeld passend bij een metastase van het bekende PCC. Patiënt is begin september 2016 aan zijn PCC overleden.

**CASUS 2**

In februari 2016 werd een 65-jarige patiënt gezien op de polikliniek Huidziekten op verzoek van een collega dermatoloog van het Groene Hart ziekenhuis voor overname van de behandeling van snel ontstane multipale PCC's met mogelijk metastasen op zijn linkerhand en -arm.

**Anamnese**

Patiënt had in het verleden twee niertransplantaties ondergaan (1989 en 1994), waarvoor hij tot kort geleden werd behandeld met azathioprine 75 mg, cyclosporine 100 mg en prednison 7,5 mg. Daarna heeft hij multipale PCC's ontwikkeld, vooral in het gelaat en op de extremiteiten, waarvoor behandeling door middel van excisie bij dermatoloog en plastisch chirurg plaatsvond. Er werd een amputatie van de vingertop digitus III links verricht vanwege een PCC. Vervolgens ontstonden in enkele weken tijd snel groeiende en bloedende metastasen ter plaatse van digitus III links, de linkerhandrug en de -onderarm (figuur 2). Ter plaatse van de bovenarm en in het hoofd-hals-axillairgebied waren geen subcutane nodi of vergrote lymfeklieren palpabel. Een PET-scan toonde meerdere cutane dan wel subcutane afwijkingen ter plaatse van de linkerhand lopend vanaf digitus 3 tot en met distale onderarm en een locatie aan de mediale zijde van de elleboog.

**Conclusie**

Lokale (in-transit) PCC-metastasen linker digitus 3, linkerhandrug en -onderarm.

**Beleid en beloop**

In overleg met de nefroloog wordt de immunosuppressieve medicatie aangepast en de azathioprine afgebouwd. Patiënt werd besproken op het RMDO met oncoloog, oncologisch chirurg, radiotherapeut en nucleair geneeskundige. Gezien het bloeden en de snelle groei van de tumoren op de linkerarm werd besloten tot bestraling. Wegens progressie ondanks radiotherapie werd alsnog besloten tot amputatie van de linkerarm. Patiënt blijft nieuwe zeer snel groeiende PCC's ontwikkelen op het voorhoofd en de schedel die geëxideerd worden. Patiënt komt maandelijks ter controle op ons huid-organtransplantatiespreekuur.



Figuur 2. Snel groeiende en bloedende metastasen ter plaatse van digitus III links, de linkerhandrug en de -onderarm.



Figuren 3A en B. In korte tijd meerdere wondjes op het rechteronderbeen die niet wilden genezen.

**CASUS 3**

Van 1995 tot en met 2016 zagen wij deze 76-jarige patiënt op ons huid-organtransplantatiespreekuur in verband met controle van de huid na niertransplantatie.

De voorgeschiedenis vermeldt een niertransplantatie in 1983 waarvoor hij prednison en azathioprine gebruikt. Sinds 1995 ontwikkelde hij multipale

actinische keratosen, meerdere morbus Bowens, multipele basaalcelcarcinomen en PCC's, vooral in het gelaat en extremiteiten. De premaligne aandoeningen werden met cryotherapie of met Efidix crème behandeld, terwijl de morbus Bowens en maligne aandoeningen werden geëxideerd of in opzet curatief behandeld met curettage en coagulatie. In december 2015 ontwikkelden zich in korte tijd meerdere wondjes op het rechteronderbeen die niet wilden genezen (figuur 3A en B). Histologisch onderzoek liet op zes plaatsen slecht gedifferentieerde PCC's zien die deels radicaal, deels irradicaal werden geëxideerd.

### Conclusie

Incurabele multipele PCC's op het rechteronderbeen.

### Beleid en Beloop

Zowel radiotherapie en chirurgie zijn bij deze PCC's lastige opties. In ons tweewekelijkse RMDO werd besloten, mede omdat de patiënt tegelijkertijd incurabele PCC's op de schedel had ontwikkeld, om alleen de meest hinderlijke PCC's te behandelen met excisie door de plastisch chirurg. Gezien de incurabele PCC's op de schedel was amputatie geen optie. In een andere MDO met klinisch oncoloog werd besloten dat patiënt niet in aanmerking kwam voor systemische behandeling met een EGFR-inhibitor (cetuximab of andere EGFR-inhibitor), omdat deze behandeling hooguit enkele maanden respijt geeft en gepaard kan gaan met vervelende bijwerkingen (bijvoorbeeld acneïforme huidafwijkingen, maagpijn, diarree en misselijkheid). Enkele weken later werd patiënt opgenomen op de afdeling Nierziekte in verband met een sepsis bij recidief *Klebsiella pneumoniae bacteriëmie*. Klinisch ging patiënt steeds verder achteruit. In overleg met patiënt en de familie werd besloten tot een palliatief beleid gericht op comfort, en hij ging met ontslag naar een hospice. Kort daarna is patiënt overleden.

### BESPREKING

Orgaantransplantatiepatiënten hebben een sterk verhoogde kans op KC,<sup>4</sup> waarbij de kans op PCC tussen 65 en 100 maal hoger is in vergelijking met de algemene bevolking.<sup>5,7</sup> De cumulatieve incidentie varieert tussen 10 en 27% tien jaar na de transplantatie en tussen 40 en 60% twintig jaar na de transplantatie.<sup>8</sup>

Risicofactoren die predisponeren voor de ontwikkeling van KC in orgaantransplantatiepatiënten zijn vergelijkbaar met die in de algemene bevolking: cumulatieve blootstelling aan de zon, een geschiedenis van ernstige zonnebrand, licht huidtype, mannelijk geslacht, roken en dergelijke. Specifieke risicofactoren voor orgaantransplantatiepatiënten zijn een oudere leeftijd op het moment van transplantatie, het soort orgaan dat is ontvangen, het soort immunosuppressiva, de hoogte van de dosering van de immunosuppressiva en de totale cumulatieve dosering immunosuppressiva.<sup>5,8,15,16</sup> De laatste jaren is

ook infectie met het humaan papillomavirus (HPV) geassocieerd met een verhoogde kans op PCC in orgaantransplantatiepatiënten.<sup>1,14</sup>

De kans op metastasen van PCC wordt geschat op 7 tot 8% in orgaantransplantatiepatiënten vergeleken met percentages van 0,5 tot 5% in de algemene bevolking.<sup>5,9</sup> Hierbij dient te worden aangetekend dat dit percentage wordt berekend voor patiënten die vaak tientallen PCC's ontwikkelen. Per individueel PCC is de kans op metastasen waarschijnlijk minder dan 1%. Door het grote aantal PCC's zijn deze in orgaantransplantatiepatiënten geassocieerd met een hogere mortaliteit en verhoogde kans op lokaal recidief van ongeveer 13,4%.<sup>5,10</sup> In de algemene bevolking bedraagt het aantal recidieven 7,4%.<sup>11</sup> Voor agressieve PCC's is excisie, eventueel Mohs micrografische chirurgie en op indicatie postoperatieve radiotherapie aanbevolen. Orale retinoiden kunnen worden overwogen om de kans op PCC iets te verminderen.<sup>13,17,18</sup> De Europese Best Practice Richtlijnen bevelen "vermindering van de immunosuppressie" bij patiënten met multipele of terugkerende carcinomen.<sup>19</sup>

In een studie van 21 patiënten met in-transitmetastasen van PCC's is gebleken dat de aanwezigheid van in-transit metastase in orgaantransplantatiepatiënten een zeer slechte prognose betekent en ongeveer 33% procent van orgaantransplantatiepatiënten in de studie waren overleden aan de ziekte.<sup>20</sup> Nieuwe opkomende therapieën zoals cetuximab en capecitabine kunnen mogelijk van betekenis zijn voor patiënten met gevorderde, recidiverende of levensbedreigende PCC's.<sup>4</sup> Toepassing van deze geneesmiddelen is echter nog controversieel, omdat ze slechts een beperkte levenswinst geven en gepaard gaan met soms heftige bijwerkingen. Op ons huid-organtransplantatiespreekuur zien wij jaarlijks honderden patiënten. Enkele tientallen patiënten ontwikkelen jaarlijks een groot aantal PCC's. Door deze patiënten zeer regelmatig op onze polikliniek te zien en ze steeds snelle toegang tot onze polikliniek te geven bij klachten (binnen een week) hopen wij de tsunami aan PCC's in toom te houden. Dat dit niet altijd lukt, blijkt uit de drie gepresenteerde casus.

### LITERATUUR

1. Chockalingam R, Dawing C, Tyring SK. Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Organ Transplant Recipients. *J Clin Med* 2015;4:1229-39.
2. Adami J, Gabel H, Lindelof B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: A nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89:1221-7.
3. Geissler EK. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Are mTOR inhibitors a game changer? *Transplant Res.* 2014;doi:10.1186/s13737-014-0022-4.
4. Spratt EAG, Carucci JA. Skin Cancer in Immunosuppressed Patients. *Facial Plast Surg* 2013;29:402-10.
5. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am*

- Acad Dermatol* 2002;47:1-17, quiz 18-20.
6. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kooite AM, et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990;49:506-9.
  7. Jensen P, Hansen S, Møller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
  8. Zwald FO, 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;65:253-61, quiz 262.
  9. Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, et al. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1383-4.
  10. Winkelhorst JT, Brokelman WJ, Tiggeleer RG, et al. Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:409-13.
  11. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
  12. Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:431-45.
  13. Stasko T, Brown MD, Carucci JA, et al; International Transplant-Skin Cancer Collaborative; European Skin Care in Organ Transplant Patients Network. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004;30:642-50.
  14. Connolly K, Manders P, Earls P, Epstein RJ. Papillomavirus-associated squamous skin cancers following transplant immunosuppression: One Notch closer to control. *Cancer Treat Rev* 2014;40:205-14.
  15. Madeleine MM, Carter JJ, Johnson LG, Wipf GC, Davis C, Berg D, et al. Risk of squamous cell skin cancer after organ transplant associated with antibodies to cutaneous papillomaviruses, polyomaviruses, and TMC6/8 (EVER1/2) variants. *Cancer Med* 2014;3:1440-7.

### SAMENVATTING

Patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan, hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van keratinocytcarcinomen, vooral plaveiselcelcarcinomen (PCC). Deze PCC's zorgen voor een hoge morbiditeit en soms mortaliteit. Een multidisciplinaire benadering met toepassing van verschillende therapiemethoden zijn noodzakelijk om deze agressieve PCC's te behandelen.

### TREFWOORDEN

orgaantransplantatie – huidkanker – keratinocytcarcinoom – plaveiselcelcarcinoom

### SUMMARY

Patients who have undergone organ transplantation, have an increased risk of keratinocyte carcinomas, in particular squamous cell carcinomas. These squamous cell carcinomas account for **increased** morbidity and sometimes mortality. A multidisciplinary approach with a combination of different **therapies are** necessary in order to treat these aggressive squamous cell carcinomas.

### KEYWORDS

organ transplant – skin cancer – keratinocyte carcinomas – squamous cell carcinoma

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen