



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Basic and clinical features of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients

Genders, R.E.

Citation

Genders, R. E. (2019, November 21). *Basic and clinical features of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/80760>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/80760>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden

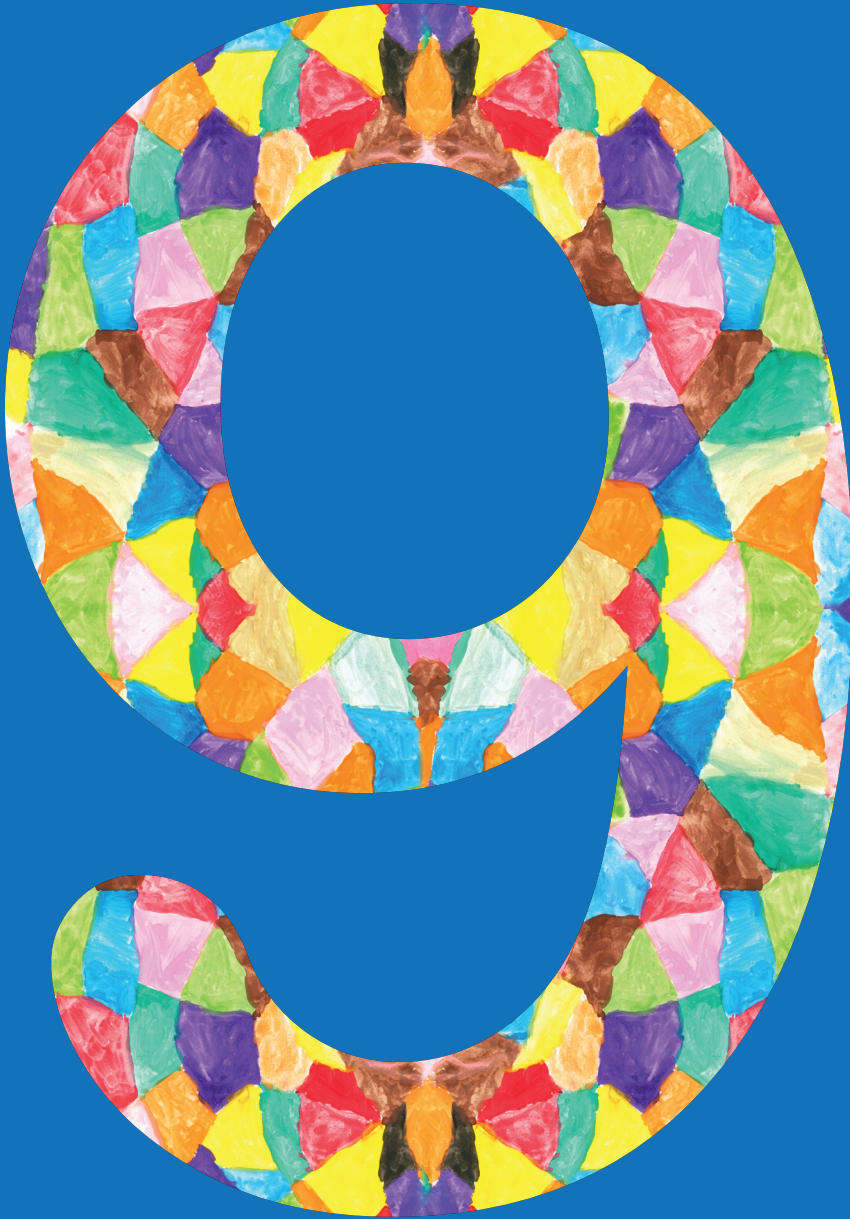


The handle <http://hdl.handle.net/1887/80760> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Genders, R.E.

Title: Basic and clinical features of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients

Issue Date: 2019-11-21



CHAPTER 9

Nederlandse samenvatting

List of abbreviations

List of publications

Curriculum Vitae

Dankwoord

Nederlandse samenvatting

Het plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de huid is een huidkanker die ontstaat in de keratinocyten (hoorn vormende cellen), die de opperhuid vormen. Het is de op één na meest voorkomende vorm van huidkanker na het basaalcelcarcinoom (BCC). Een op de 15 Nederlanders krijgt een PCC. In 2018 waren dat bijna 15.000 personen.

Orgaantransplantatie patiënten hebben een orgaan van een donor ontvangen en krijgen immuun onderdrukkende medicijnen om afstoting hiervan te voorkomen. Echter door het gebruik van deze medicijnen is het risico op het ontstaan van PCC fors verhoogd in vergelijking met de normale populatie. De afdeling dermatologie in het Leids Universitair Medisch Centrum is al meer dan 25 jaar gespecialiseerd in de behandeling van huidkanker bij orgaantransplantatie patiënten..

Dit proefschrift behandelt verschillende aspecten van PCC in orgaantransplantatie patiënten.

Meerdere factoren geven een verhoogd risico op de ontwikkeling van PCC. De belangrijkste is langdurige zonblootstelling. Daarnaast spelen andere factoren een rol, zoals mannelijk geslacht, oudere leeftijd, roken, chronische zweren, virusinfectie en immuunsysteem onderdrukkende medicatie.

Er zijn aanwijzingen dat infectie met een HPV (humaan papillomavirus) van het bèta type een rol speelt bij de ontwikkeling van het PCC. Bij een actieve virale infectie kan door UV-licht veroorzaakte DNA schade minder goed gerepareerd worden, waardoor de huidcellen kankercellen kunnen worden. Ook wordt de door UV geïnduceerde gereguleerde celdood (apoptose) geremd. De wetenschappelijke literatuur is niet eenduidig over deze rol van HPV, waardoor er binnen de wetenschap een groep "believers" en "non-believers" aanwezig is. **Hoofdstuk 2** geeft een overzicht van HPV en de epidemiologie van HPV-infectie gerelateerd aan huidkanker, met de nadruk op HPV als risicofactor voor PCC in orgaantransplantatie patiënten.

Hoofdstuk 3 beschrijft een retrospectief vervolgonderzoek om vast te stellen of er een verband bestaat tussen de aanwezigheid van antilichamen tegen HPV aangetoond in het bloed rondom de transplantatie en de ontwikkeling van huidkanker in de jaren erna (maximaal 22 jaar). Orgaantransplantatie patiënten die rondom de transplantatie een positieve bloedtest (serologie) voor HPV van het Beta type (Beta-PV) toonden, hadden een bijna 3 keer verhoogd risico op het krijgen van huidkanker. Dit gold zowel voor het PCC als het BCC. Het risico om PCC en BCC te ontwikkelen in orgaantransplantatie patiënten, was in de groep die HPV seropositief was getest

rond het tijdstip van transplantatie 2,9 keer zo groot als in orgaantransplantatie patiënten die HPV-seronegatief waren. Voor beide tumoren afzonderlijk was het risico op het ontstaan op PCC 2,9 keer zo groot en voor BCC 3,1 keer zo groot. Het PCC kan ontstaan uit voorlopers van huidkanker zoals actinische keratose en de ziekte van Bowen (BD; carcinoma in situ). De klassieke presentatie van een PCC is die van een huidkleurige tot rode, goed afgrensbare tumor met centraal een wondje of verhoorning. Het PCC komt meestal voor op aan zon blootgestelde huid, zoals de hoofdhuid, oren, lippen, de handruggen en de onderbenen. De omliggende huid vertoont vaak duidelijke zonneshade. Soms lijkt een PCC echter op een voorloper, meer als een vlakke rode verhoornde plek. De orgaantransplantatie patiënten hebben meestal een erg onrustige huid met veel verhoornde en wratachtige plekken, waardoor het onderscheid met PCC nog moeilijker te maken is. Om de diagnose PCC vast te stellen wordt er weefsel onder de microscoop bekeken. Echter soms kan het lastig zijn om onderscheid te maken tussen een PCC of een voorloper hiervan. Het kan soms een uitdaging zijn om onderscheid te maken tussen de verschillende keratinocyt afwijkingen. Omdat orgaantransplantatie patiënten talrijke types van keratinocyt afwijkingen ontwikkelen (zoals wratten, goedaardige tumoren van de opperhuid en voorlopers van PCC) en de kwaadaardige laesies zo vroeg mogelijk moeten worden geïdentificeerd, is er behoefte aan additionele diagnostische markers waarmee er onderscheid gemaakt kan worden tussen PCC en andere keratinocyt afwijkingen.

In **hoofdstuk 4** hebben we p16 immunohistochemische kleuringspatronen onderzocht in verschillende goedaardige en kwaadaardige huidlaesies. Hiervoor werden 59 actinische keratoses, 51 bipten van de ziekte van Bowen, 63 PCC en 16 goedaardige tumoren van 31 orgaantransplantatie patiënten en 25 controle huidstukjes van eczeem- en psoriasispatiënten onderzocht.

P16 is een tumorsuppressor eiwit. Er zijn aanwijzingen dat UV-straling en immuunsuppressie, die beide zijn geassocieerd met verhoogd risico op PCC, leiden tot verhoogde expressie van p16. Eerdere studies met behulp van kleuring voor p16 in huidkanker hebben wisselende resultaten opgeleverd en er zijn maar weinig rapporten over huidkanker in orgaantransplantatie patiënten. We vonden een geleidelijke toename van p16 kleuring van actinische keratose tot PCC. Het meest prominente kleuringspatroon, door de gehele epidermis, werd waargenomen in de ziekte van Bowen (ook wel plaveiselcelcarcinoom in situ genoemd). Helaas hebben

we geen onderscheidende patronen van p16 kleuring gevonden die kunnen worden gebruikt voor het onderscheid tussen PCC en actinische keratosen.

Om in de spreekkamer mogelijk al onderscheid te maken tussen goedaardige en kwaadaardige huidafwijkingen hebben we ook klinische factoren onderzocht. In **hoofdstuk 5** wordt een studie beschreven, waaraan verschillende centra uit Europa hebben meegedaan. In dit onderzoek werd gekeken welke waarschuwingssignalen bruikbaar zijn om PCC te onderscheiden van andere afwijkingen voor vroege diagnose en behandeling. Hiervoor werden 812 laesies in 410 orgaantransplantatie patiënten onderzocht, verspreid over 10 centra in Europa en de Verenigde Staten.

We hebben geconstateerd dat pijn een krachtig waarschuwingssignaal is voor PCC in orgaantransplantatie patiënten. Vooral bij patiënten met talrijke huidlaesies kan pijn behulpzaam zijn bij het differentiëren van PCC van goedaardige keratinocyt laesies.

Het PCC kan metastasen (uitzaaiingen) geven, meestal naar de lymfeklieren maar ook naar andere organen zoals de longen. De kans op metastase van het PCC is variabel. De kans hierop is ongeveer 1-10%, wat kan oplopen tot wel 30 tot 40 % in PCC met een hoog risico. Risicofactoren zijn grote tumoren, terugkerende tumoren, diepe ingroei in andere onderliggende weefsels, locatie op de lip of het oor, slechte differentiatiegraad en groei in vaten en zenuwen.

Het is echter niet geheel duidelijk hoe groot de kans op metastase is van een PCC bij orgaantransplantatie patiënten. In de literatuur wordt vaak vermeld dat PCC in orgaantransplantatie patiënten vaak een agressiever gedrag lijkt te vertonen, vaker metastaseert en een slechtere uitkomst heeft vergeleken met immunocompetente patiënten (patiënten zonder immuunsuppressie).

In **hoofdstuk 6** hebben we de literatuur over het risico op metastasen in de normale versus orgaantransplantatie patiënten -populatie onderzocht. Dit systematische review vond voor PCC patiënten een risico op metastasering van 7,3% in orgaantransplantatie patiënten en een risico van 3,1% in de immunocompetente patiënten. Voor het risico van PCC in het hoofd Hals gebied was dit respectievelijk 11,0% en 8,5%. Het risico per SCC lag in de groep van orgaantransplantatie patiënten iets lager dan in die van de immunocompetente patiënten, omdat orgaantransplantatie patiënten vaak meer PCC ontwikkelen.

Deze resultaten zijn conform een grote recent gepubliceerde studie in Engeland waar patiënten met immuunsuppressie een tweevoudig hoger risico op metastasering hadden, waarbij het algemene risico wel lager lag (1.1% voor vrouwen en 2.4% bij mannen).

We onderzochten ook het risico op metastase bij onze eigen patiënten. Van alle PCC in een periode van 10 jaar werd onderzocht of deze tot metastase had geleid. De resultaten werden opgesplitst in twee groepen: 134 orgaantransplantatie patiënten en 459 patiënten immunocompetente patiënten. Er waren 8 orgaantransplantatie patiënten en 15 immunocompetente patiënten die een metastase ontwikkelden. Het risico voor orgaantransplantatie patiënten op het krijgen van een metastase was 1,6 keer zo hoog (dus met 60% verhoogd). Het lage aantal metastasen in de orgaantransplantatie patiënten groep is mogelijk te danken aan het feit dat deze patiënten regelmatig voor controle worden gezien op een gespecialiseerde poli en nieuwe tumoren zodoende in een vroeg stadium behandeld kunnen worden. Risicofactoren die bij orgaantransplantatie patiënten werden gevonden voor het ontwikkelen van een metastase was lokalisatie van het PCC in het hoofdhals gebied, oudere leeftijd bij transplantatie en oudere leeftijd bij het krijgen van een eerste PCC. Opvallend genoeg waren de tumoren die metastaseerden in de meeste gevallen kleiner dan 2 cm. Een tumor groter dan 2 cm is namelijk een bekende risicofactor. Zo vonden wij ook in onze immunocompetente patiënten dat tumor grootte en tumordiepte de belangrijkste risicofactoren waren voor het krijgen van een metastase.

Ons onderzoek is de eerste studie die een duidelijk onderscheid maakt tussen orgaantransplantatie patiënten en immunocompetente patiënten. Het sluit aan bij resultaten van een grote literatuurstudie met meta-analyse waarbij werd gevonden dat immuunsuppressie een risicofactor is voor metastasering.

Omdat het ontstaan van huidkanker nog steeds toeneemt, is het duidelijk dat preventie en vroege opsporing en behandeling van huidkankers belangrijk is. In de toekomst is het misschien mogelijk dat vaccinatie tegen Beta-PV kan helpen bij het voorkomen van de ontwikkeling van PCC in orgaantransplantatie patiënten, maar tot nu toe zijn er geen studies bij mensen uitgevoerd om deze mogelijkheid te onderzoeken.

De uitdaging in de dagelijkse praktijk is het identificeren van hoog risico PCC en het zo snel mogelijk detecteren van een metastase, zowel in populaties met een laag als met een hoog risico.

Bestudering van mogelijke markers, die een duidelijk onderscheid kunnen maken tussen goedaardige, voorlopers van en kwaadaardige plaveiselceltumoren, kan in de toekomst behulpzaam zijn bij het nemen van de juiste beslissing voor de beste behandeling. In de klinische praktijk is pijn een nuttige indicator om PCC te onderscheiden van goedaardige laesies. Vroege detectie en behandeling van PCC

voorkomt dat het dieper gaat groeien en verlaagt daarom het risico op uitzaaiingen. Vroegtijdige interventie voor metastasen kan een overlevingsvoordeel opleveren. Recent is een nieuw, risico-stratificatiesysteem voor laag-, middelgroot- en hoog risico PCC voorgesteld om risicostratificatie van PCC beter mogelijk te maken. Dit systeem is niet alleen gebaseerd op tumoreigenschappen, maar bevat ook andere risicofactoren, waaronder immuunsuppressie. Deze verbeteringen leiden tot een preciezere risicostratificatie en identificatie van agressieve PCC. Over het algemeen is het, vanwege het hogere risico van immuunsuppressie, het belangrijkste om in gedachten te houden dat nauwgezette en regelmatige controle van de huid met adequate en snelle diagnose en behandeling van PCC het belangrijkste is om metastase in orgaantransplantatie patiënten te voorkomen.