



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Skin carcinomas in organ-transplant recipients: from early oncogenic events to therapy

Graaf, Y.G.L. de

Citation

Graaf, Y. G. L. de. (2008, January 23). *Skin carcinomas in organ-transplant recipients: from early oncogenic events to therapy*. Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12579>

Version: Corrected 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/1887/12579>

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

Nederlandse samenvatting

Inleiding

Orgaan transplantatiepatiënten hebben een verhoogd risico op niet-gepigmenteerde huidkankers, in het bijzonder het plaveiselcelcarcinoom, wat gepaard gaat met een aanzienlijke toename van morbiditeit en mortaliteit. De frequentie van huidkanker neemt toe met de tijd na transplantatie. In landen met matige zonexpositie zoals Nederland is het risico op huidkanker 40% 20 jaar na transplantatie. In zonniger oorden, zoals Australië, loopt dit risico op tot 70%. Het plaveiselcelcarcinoom komt ongeveer 65 tot 250 keer zo vaak voor bij transplantatiepatiënten als in de algemene populatie. Bovendien kennen plaveiselcelcarcinomen in deze patiëntenpopulatie een agressiever beloop dan gewoonlijk, vooral als ze in het hoofd-halsgebied zijn gelokaliseerd. Er is een verhoogd risico op lokaal recidief en metastasen. Wratachtige afwijkingen, premaligne keratosen, de ziekte van Bowen en keratoacanthomen gaan gepaard met een verhoogd risico op huidkanker na transplantatie. Andere typen huidkanker komen ook vaker dan normaal voor bij transplantatiepatiënten; het Kaposi-sarcoom ongeveer 84 tot 113 maal, het basaalcelcarcinoom 10 maal en het maligne melanoom 2 tot 8 maal.

Het eerste deel van dit proefschrift richt zich op vroeg oncogene gebeurtenissen in de huid welke een rol kunnen spelen bij het verhoogde risico op huidkanker bij transplantatiepatiënten. In het bijzonder werd de rol van het p53 tumorsuppressor gen en infectie met beta-papillomavirussen in de vroege carcinogenese van de huid bestudeerd. Het tweede deel van het proefschrift handelt over de preventie van huidkanker bij transplantatiepatiënten door middel van fotodynamische therapie en retinoïden en vervolgens over de behandeling van huidkanker door middel van curettage en coagulatie.

Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van het klinische probleem van huidkanker bij orgaan transplantatiepatiënten. De belangrijkste risicofactoren voor huidkanker bij deze patiëntengroep worden besproken; ultraviolet (UV) straling, immuunsuppressieve (afweeronder-

drukkende) therapie en infectie met beta-papillomavirussen. Vervolgens wordt ingegaan op de preventieve en therapeutische modaliteiten welke in aanmerking komen bij deze patiëntengroep.

Pathogenese van huidkanker bij transplantatiepatiënten

Een van de belangrijkste risicofactoren voor niet-gepigmenteerde huidkanker bij transplantatiepatiënten wordt gevormd door UV straling. Dit wordt geïllustreerd door het feit dat bij transplantatiepatiënten premaligne afwijkingen, zoals actinische keratosen, en plaveiselcelcarcinomen vooral voorkomen op door de zon beschenen huid.

Mutaties in het p53 tumorsuppressor gen lijken een bijna onvermijdelijke vroege stap te zijn in de ontwikkeling van huidkanker door chronische UV blootstelling. P53 patches (P53 eilandjes), welke gedefinieerd worden als clusters van epidermale cellen die het p53 eiwit tot verhoogde expressie brengen, lijken vroege microscopische voorlopers van actinische keratosen en huidkanker te zijn.

Hoofdstuk 2 beschrijft een studie waarin onderzocht werd of het aantal p53 patches in huid van transplantatiepatiënten verhoogd is in vergelijking met immunocompetente patiënten (patiënten met een normale afweer). Wij vonden bij onderzoek van de huid rond uitgenomen carcinomen dat p53 patches inderdaad frequenter aanwezig waren in transplantatiepatiënten dan in immunocompetente patiënten.

Een andere belangrijke factor in de ontwikkeling van huidkanker bij transplantatiepatiënten is de immuunsuppressieve therapie. Bij langdurig gebruik ontstaat een situatie waarbij het (vroegtijdig) opruimen van kankercellen door het immuunsysteem is verminderd. Bovendien kunnen geneesmiddelen zoals azathioprine en ciclosporine, onafhankelijk van het immuunsuppressieve effect, een direct kankerverwekkend effect op huidcellen uitoefenen. Aangezien de meerderheid van de transplantatiepatiënten ten tijde van onze studie behandeld werd met het klassieke immuunsuppressieve middel azathioprine,

werden vervolgens in **Hoofdstuk 2** twee mogelijke mechanismen bestudeerd waarmee azathioprine het aantal p53 patches zou kunnen verhogen: immuunsuppressie en een vermindering van DNA herstel.

Wij bestudeerden allereerst het effect van azathioprine op de experimentele inductie van p53 patches in de haarloze muis. Eerdere experimenten hebben laten zien dat azathioprine de huidkankervorming door UV-straling in de haarloze muis kan versnellen. In onze studie werd echter geen verhoogd aantal p53 patches gevonden in de dagelijks met UV bestraalde haarloze muis, waarbij de afweer onderdrukt werd met azathioprine, in vergelijking met controle muizen zonder azathioprine. Dit veronderstelt dat, in tegenstelling tot huidkanker, de vorming van p53 patches niet lijkt te worden versneld door immuunsuppressie in de haarloze muis. Dit is in overeenstemming met resultaten van een eerdere studie waarbij geen verschil werd gevonden in de snelheid van ontwikkeling van p53 patches tussen immuungecompromiteerde RAG-1 muizen en wild-type controle muizen. Een mogelijke verklaring voor deze bevinding zou kunnen zijn dat p53 patches niet onderhevig zijn aan herkenning of eliminatie door het immuunsysteem.

We toonden vervolgens aan dat azathioprine een remmende werking heeft op het herstel van schade geïnduceerd door UV straling in primaire humane keratinocyten, welke werd gemeten door middel van DNA herstel synthese (UDS) (**Hoofdstuk 2**). In de mens wordt UDS gedomineerd door herstel van cyclobutaan pyrimidine dimeren (CPD), in tegenstelling tot de muis, in welke dieren deze carcinogene fotoproducten veel slechter worden gerepareerd en voornamelijk de minder aanwezige DNA laesies, 6-4 fotoproducten, worden gerepareerd. In de mens zou een verlaagd herstel van CPD, gerelateerd aan azathioprine, het verhoogde aantal p53 patches bij transplantatiepatiënten kunnen verklaren. In de muis echter, is het herstel van de CPD al minimaal en heeft azathioprine waarschijnlijk nauwelijks effect.

Onze bevindingen doen veronderstellen dat het verhoogde huidkankerrisico bij trans-

plantatiepatiënten tenminste ten dele toe te schrijven valt aan het verhoogde aantal p53 patches. Deze patches kunnen op hun beurt weer deels worden toegeschreven aan een direct nadelig effect op het DNA herstel door middelen als azathioprine. In tegenstelling tot de klassieke immuunsuppressieve middelen azathioprine en ciclosporine, hebben de nieuwere immuunsuppressiva mogelijk een remmende werking op tumorgroei. Het effect op vroeg oncogene veranderingen als p53 patches is echter nog niet onderzocht.

Overexpressie van mutant p53 kan een immunoreactie tegen p53 tot gevolg hebben, zoals bekend is bij patiënten met darmkanker. De aanwezigheid van antistoffen tegen p53 voorspelde een slechte prognose bij deze patiënten. Wij onderzochten of een verhoogde p53 expressie in huidlaesies ook zou kunnen resulteren in de aanwezigheid van deze antilichamen. **Hoofdstuk 3** beschrijft de prevalentie van p53-specifieke antilichamen bij zowel niertransplantatiepatiënten als immunocompetente personen met en zonder een plaveiselcelcarcinoom in de voorgeschiedenis. We vonden echter geen associatie tussen p53-specifieke antilichamen en plaveiselcelcarcinomen in niertransplantatiepatiënten en ook niet in immunocompetente personen. Evenmin werd er een verschil gevonden in de hoeveelheid p53-specifieke antilichamen tussen de transplantatiepatiënten en immunocompetente patiënten.

Een derde factor die mogelijk een rol speelt in de ontwikkeling van huidkanker bij transplantatiepatiënten is een infectie met beta-papillomavirussen (beta-PV). Naast epidemiologische gegevens die een samenhang tonen tussen beta-PV infecties en plaveiselcelcarcinomen zijn er recentelijk ook dierexperimentele aanwijzingen voor een verband. Ook is onlangs in vitro aangetoond dat E6 eiwitten van enkele beta-PV typen het eiwit Bak kunnen remmen. Dit eiwit stimuleert apoptose, geprogrammeerde celdood. De gedachte is dat infectie met beta-PV de UV-geïnduceerde apoptose remt, waardoor de betreffende cel niet wordt opgeruimd en

waardoor genetische instabiliteit kan accumuleren in de celkernen. **Hoofdstuk 4** presenteert onderzoek naar beta-PV in voorheen niet door de zon beschenen huid bij zowel transplantatiepatiënten als gezonde vrijwilligers. In het bijzonder werd het effect van beta-PV op UV-geïnduceerde apoptose onderzocht. Daarnaast werd het effect van UVB blootstelling op de aanwezigheid van beta-PV geëvalueerd. In onze studie werd echter geen effect gevonden van beta-PV op de hoeveelheid cellen die in apoptose gaan. Een waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat de hoeveelheid virus, welke werd gevonden in onze samples, zeer laag was, meestal beneden de detectie limiet van de kwantitatieve PCR. Bovendien is het niet noodzakelijk dat elk beta-PV type een hoog-risico type is en een vergelijkbaar effect op UV-geïnduceerde apoptose uitoefent. De spaarzame hoeveelheid cellen geïnfecteerd met beta-PV werd hoogstwaarschijnlijk overschaduwed door de aanwezigheid van vele niet-geïnfecteerde cellen. Het is dan ook aan te bevelen het effect van beta-PV op apoptose op cellulair niveau te onderzoeken. In onze studie vonden we evenmin een effect van een eenmalige UV blootstelling op de aanwezigheid van beta-PV. Dit kan verklaard worden door het feit dat één UV blootstelling niet afdoende is om een eventueel effect op beta-PV replicatie te bewerkstelligen. We vonden namelijk een tendens tot een verhoogde prevalentie van beta-PV infectie in de langdurig aan zon blootgestelde huid van de onderarmen met wratachtige huidafwijkingen en actinische keratosen.

Een opmerkelijke bevinding van onze studie in zowel transplantatiepatiënten als gezonde vrijwilligers was een verlaging van UV-geïnduceerde apoptose met toenemende leeftijd.

Preventie en therapie van huidkanker bij transplantatiepatiënten

Het belangrijkste onderdeel van de preventie van huidkanker bij transplantatiepatiënten is patiënteneducatie betreffende de risico's van blootstelling aan UV-straling en zonbe-

schermingsadviezen. Patiënten dienen voorafgaand aan de transplantatie al geïnformeerd te worden over het verhoogde risico op huidkanker. Educatie met betrekking tot zelfonderzoek van de huid is belangrijk, opdat (pre)maligne afwijkingen vroeg worden herkend en de patiënt tijdig de arts bezoekt.

Controle en behandeling van premaligne en maligne huidafwijkingen in een vroeg stadium zijn van groot belang. Transplantatiepatiënten met premaligne huidafwijkingen, zoals actinische keratosen, dienen dan ook naar een dermatoloog verwezen te worden. Voor chemopreventie van huidmaligniteiten zijn systemische retinoïden een optie. In **Hoofdstuk 5** wordt een overzicht gegeven van de werkzaamheid van topicale en systemische retinoïden in de preventie van huidkanker bij transplantatiepatiënten. Hieruit kan geconcludeerd worden dat retinoïden in lage doseringen, vooral acitretine, redelijk effectief zijn in het remmen van de ontwikkeling van huidkanker. Hierbij dient opgemerkt te worden dat langdurig gebruik van systemische retinoïden nodig lijkt. Dit wordt echter vaak bemoeilijkt door de bijwerkingen. Wij zijn van mening dat systemische retinoïden dan ook voorbehouden moeten zijn aan patiënten met meerdere hyperkeratotische laesies en minimaal één plaveiselcelcarcinoom in de voorgeschiedenis.

Hoofdstuk 6 beschrijft een gerandomiseerde gecontroleerde studie met gepaarde waarnemingen bij 40 transplantatiepatiënten, bij wie het effect van fotodynamische therapie op het ontstaan van nieuwe plaveiselcelcarcinomen op de zomblootgestelde huid werd onderzocht. In deze studie werd echter geen preventief effect gevonden van fotodynamische therapie met violet licht. Er werd een klein (niet-significant) effect gevonden op het aantal hyperkeratotische laesies. Een mogelijke verklaring hiervoor is de locatie van behandeling; het is bekend dat de dikkeren laesies op de armen minder goed reageren op fotodynamische therapie vergeleken met de doorgaans vlakke laesies op de schedel. Ons behandelprotocol is mogelijk niet optimaal geweest, een tussenpoos van 6 maanden is mogelijk te lang. Bovendien zou

voorbehandeling van de hyperkeratotische laesies met curettage, het gebruik van methylaminolevulinezuur en rood licht kunnen resulteren in een hogere penetratie en diensgevolge een beter effect. Meer onderzoek naar fotodynamische therapie bij immuuncompromiteerde patiënten lijkt dan ook nuttig.

Chirurgische excisie met postoperatieve snijrandbeoordeling is de eerste keus behandeling van huidkanker. Handrugtransplantaties, een procedure waarbij de gehele, actinisch zwaar beschadigde huid van de handrug wordt vervangen door weinig of niet beschadigde huid van bijvoorbeeld het bovenbeen of de nates, kunnen nuttig zijn bij patiënten bij wie veel plaveiselcelcarcinomen ontstaan in dit gebied. Deze behandeling heeft mede een preventief effect. Curettage en coagulatie vormt een behandelingsoptie bij geselecteerde tumoren op romp of extremiteiten. Echter over de werkzaamheid van deze behandeling bij transplantatiepatiënten was weinig bekend. In **Hoofdstuk 7** wordt een serie plaveiselcelcarcinomen van transplantatiepatiënten beschreven die behandeld werden door middel van curettage en coagulatie, met het doel om het risico op een recidief of hernieuwde uitgroei na niet volledige verwijdering na deze behandeling te bepalen en deze voor verschillende locaties te vergelijken. Uit deze studie blijkt dat curettage en coagulatie een effectieve behandeling is voor plaveiselcelcarcinomen bij transplantatiepatiënten waarbij 94% in een periode van 50 maanden was genezen. Het cosmetisch resultaat was goed en een substantiële follow-up periode werd bereikt.

Hoofdstuk 8 geeft een samenvatting van de resultaten beschreven in de voorgaande hoofdstukken en bediscussieert de bevindingen. Mogelijkheden voor toekomstig onderzoek worden ten slotte besproken, waarvan de belangrijkste is om te onderzoeken wat het effect is van de nieuwere immuunsuppressiva mycofenolaat mofetil en sirolimus op de vroege huidkanker ontwikkeling. Bovendien dienen de rol van beta-PV in de vroege pathogenese van huidkanker bij

transplantatiepatiënten, en een eventuele relatie met p53, nader geëvalueerd te worden.