

Merkelcel-carcinoom bij gebruik van TNF- α -blokkers

TOEVAL OF WAARSCHUWING?

Suzanne P. Linn-Rasker, G.A. (let) van Albada-Kuipers, Stefan V. Dubois, Karlijn Janssen en Petra G.M.A. Zweers

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156:A4812

Dames en Heren,

Sinds de introductie van de tumor necrosis factor (TNF)- α -blokkers voor de behandeling van reumatische aandoeningen en inflammatoire darmziekten speelt de discussie over het risico op bijwerkingen op de lange termijn. Met name de kans op een maligniteit zou vergroot zijn. In de richtlijn 'Verantwoord gebruik van biologicals' van januari 2011 wordt hierop ingegaan.¹ Hierin staat dat het risico op solide maligniteiten in het algemeen vergelijkbaar is met die van de algemene populatie. Er bestaat echter een verdubbeld risico op non-melanoma huidtumoren. Op de kinderleeftijd en bij jongvolwassenen kan een verhoogd risico met name op het hepatosplenisch T-cellymfoom niet worden uitgesloten.²

Wij beschrijven 2 casussen uit onze polikliniek waarbij een zeldzame agressieve neuro-endocriene huidtumor, het merkelcel-carcinoom (MCC), voorkwam tijdens gebruik van TNF- α -blokkers. Het MCC uit zich als een onschuldig ogende asymptomatische zwelling van de huid. Vroege herkenning kan bijdragen aan verbeterde overleving van de patiënt.

Patiënt A, een 70-jarige man, was sinds 9 jaar bekend met reumafactorpositieve, erosieve reumatoïde artritis (RA). Vanaf het begin werd de RA behandeld met methotrexaat en kortdurend prednisolon. Een jaar later werd hier met succes sulfasalazine aan toegevoegd. In datzelfde jaar echter, ontwikkelde patiënt een monoclonale gammopathie van onbekende betekenis ('Monoclonal gammopathy of unknown significance' MGUS) met 3,5% plasmacellen in het beenmerg. MGUS is een goedaardige aandoening waarbij veel van 1 specifiek type antilichaam geproduceerd wordt; dit kan onttaarden in een maligniteit. De ziekte bleef hierna jaren stabiel. Na 4 jaar werd de methotrexaat gestaakt, vanwege klachten van misselijkheid en werd patiënt verder behandeld met een andere DMARD ('disease modifying antirheumatic drug): leflunomide; daarnaast kreeg hij tijdelijk prednisolon. In verband met exantheem moest de leflunomide worden gestaakt. Omdat eerdere medicatie onvoldoende effect had of bijwerkingen gaf, kreeg patiënt achtereenvolgens 3 TNF-blokkers: adalimumab s.c., infliximab i.v., en etanercept s.c., alle in combinatie met methotrexaat.

Meander Medisch Centrum, Amersfoort.
Afd. Reumatologie: dr. S.P. Linn-Rasker en
drs. G.A. van Albada-Kuipers, reumatologen.
Afd. Pathologie: drs. S.V. Dubois,
klinisch patholoog.
Gezondheidscentrum De Nije Veste, Nijkerk.
Drs. K. Janssen, huisarts.
Lareb, 's-Hertogenbosch.
Drs. P.G.M.A. Zweers, arts.
Contactpersoon: dr. S.P. Linn-Rasker
(s.linn@meandermc.nl).

Adalimumab en infliximab bleken ineffectief, maar onder etanercept ontstond volledige remissie van RA. Patiënt gebruikte etanercept 2 jaar toen hij een zwelling aan de rechter elleboog ontwikkelde met het aspect van een reumanodus. Vanwege de atypische laterale lokalisatie en de snelle toename in omvang werd de zwelling chirurgisch verwijderd. De patholoog vond een merkelcel-carcinoom en er bleek sprake van een irradicale resectie. Wegens lymfkliermetastasering naar de rechter oksel werd een okselkliertoilet verricht met daaropvolgend radiotherapie. De etanercept werd na het stellen van de diagnose gestaakt en tijdens de radiotherapie ook de methotrexaat. Een jaar na de radiotherapie ontstond een supraclaviculaire metastase van het merkelcel-carcinoom. Er werd begonnen met chemotherapie met cisplatinum en etoposide, waarop patiënt een asthma cardiale ontwikkelde. De behandeling werd gestaakt en 2 maanden na het begin van de chemotherapie is patiënt in zijn slaap overleden.

Patiënte B was een 60-jarige vrouw die sinds 2 jaar reumafactorpositieve, anti-CCP positieve reumatoïde artritis had. Haar medische voorgeschiedenis vermeldde een operatief behandelde cervicale hernia nucleus pulposi en een benigne nodus van de mamma.

De RA werd behandeld met methotrexaat, hydroxychloroquine en prednisolon. Vanwege actieve RA onder deze medicatie werd adalimumab gestart waarna snel een remissie optrad en de prednisolon gestaakt kon worden. Patiënte ontdekte een bultje van 1,5 x 1,5 cm op haar rechter bovenarm, 7 maanden nadat ze was begonnen met adalimumab. In eerste instantie stelde haar huisarts de werkdiagnose 'lipoom' en werd een expectatief beleid gevoerd. Na een aantal weken kwam ze terug op het spreekuur omdat de zwelling was gegroeid. Ze werd verwezen voor chirurgische excisie met de werkdiagnose 'lipoom'. Na histopathologisch onderzoek bleek het om een merkelcel-carcinoom te gaan, waarop snel ruimere re-excisie volgde (figuur 1, 2). Bij deze re-excisie werd geen resttumorweefsel aangetroffen. Als aanvullend onderzoek werd een PET-CT-scan verricht die geen metastasering toonde. De adalimumab werd gestaakt en patiënte kreeg aanvullend lokale radiotherapie in verband met de hoge recidiefkans. De radiotherapie werd goed verdragen en 6 maanden na de diagnose maakte zij het goed. De RA is nog steeds in remissie onder methotrexaat en hydroxychloroquine.

BESCHOUWING

Het merkelcel-carcinoom (MCC) is een zeldzame maligniteit. Het *NTvG* beschreef in 2010 een casus waarbij werd benadrukt dat het om een moeilijk herkenbare,

ernstige ziekte ging.³ Ook in 1989 besteedde het *NTvG* een artikel aan het verraderlijke klinisch aspect van deze aandoening.⁴ Incidentiecijfers vermelden 0,6 patiënten met een merkelcel-carcinoom per 100.000 personen per jaar.⁵ De kans is dus zeer klein dat 2 patiënten dezelfde polikliniek bezoeken en beide deze ziekte krijgen.

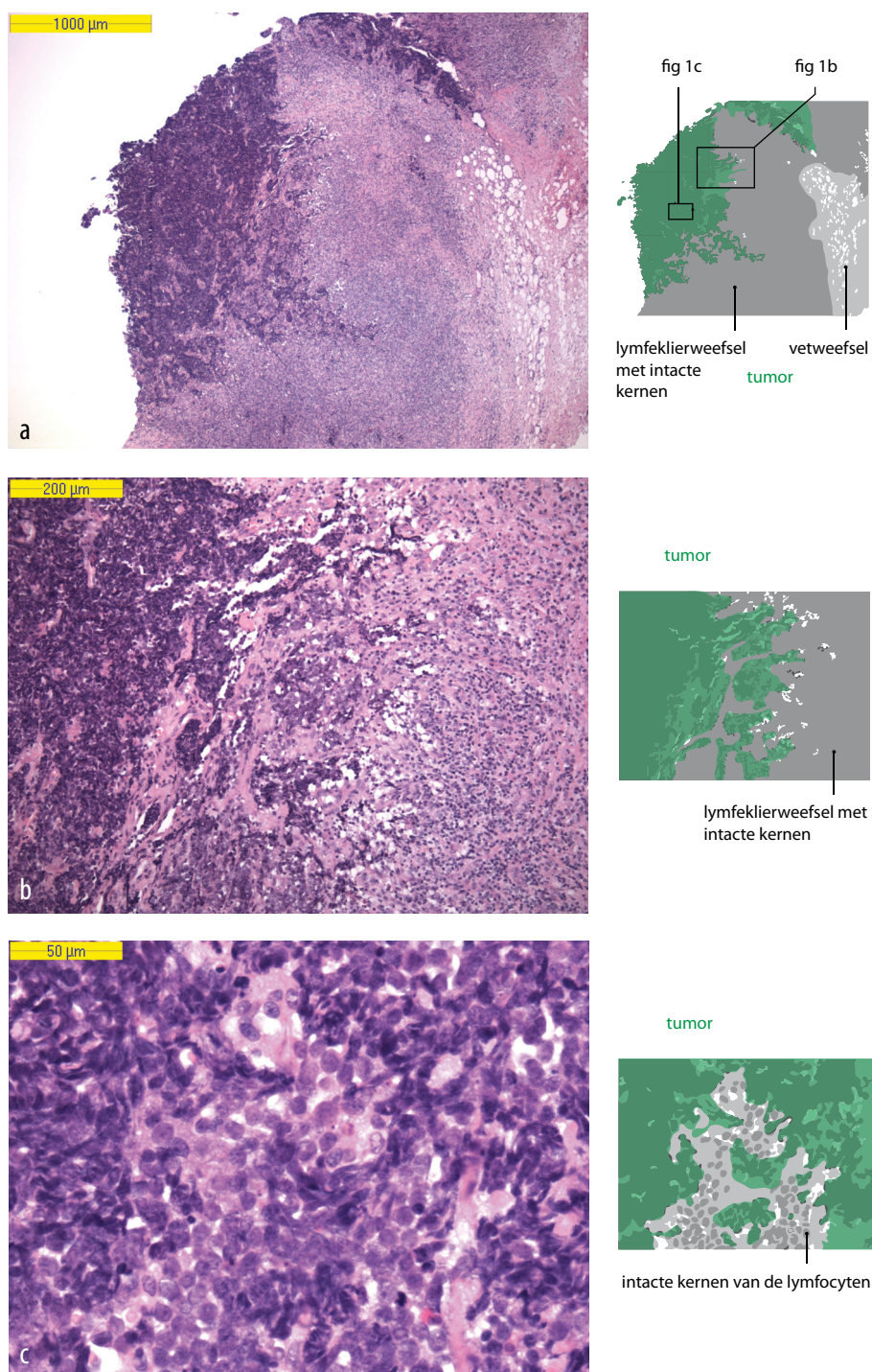
Risicofactoren voor MCC zijn hoge leeftijd, zonexpositie, lichte huidskleur of immuunsuppressie (hiv, status na orgaantransplantatie, chemotherapie). De 10-jaarsoverleving is bij vrouwen hoger dan bij mannen (64,8 vs. 50,5%, $p < 0,001$).⁵ De beste voorspeller voor overleving was de staging van de ziekte.⁵ Sinds 2008 zijn er steeds sterkere aanwijzingen dat een virus, het merkelcel-polyomavirus, een rol speelt bij het ontstaan van MCC.⁶

RELATIE TUSSEN MCC EN TNF-A-BLOKKERS

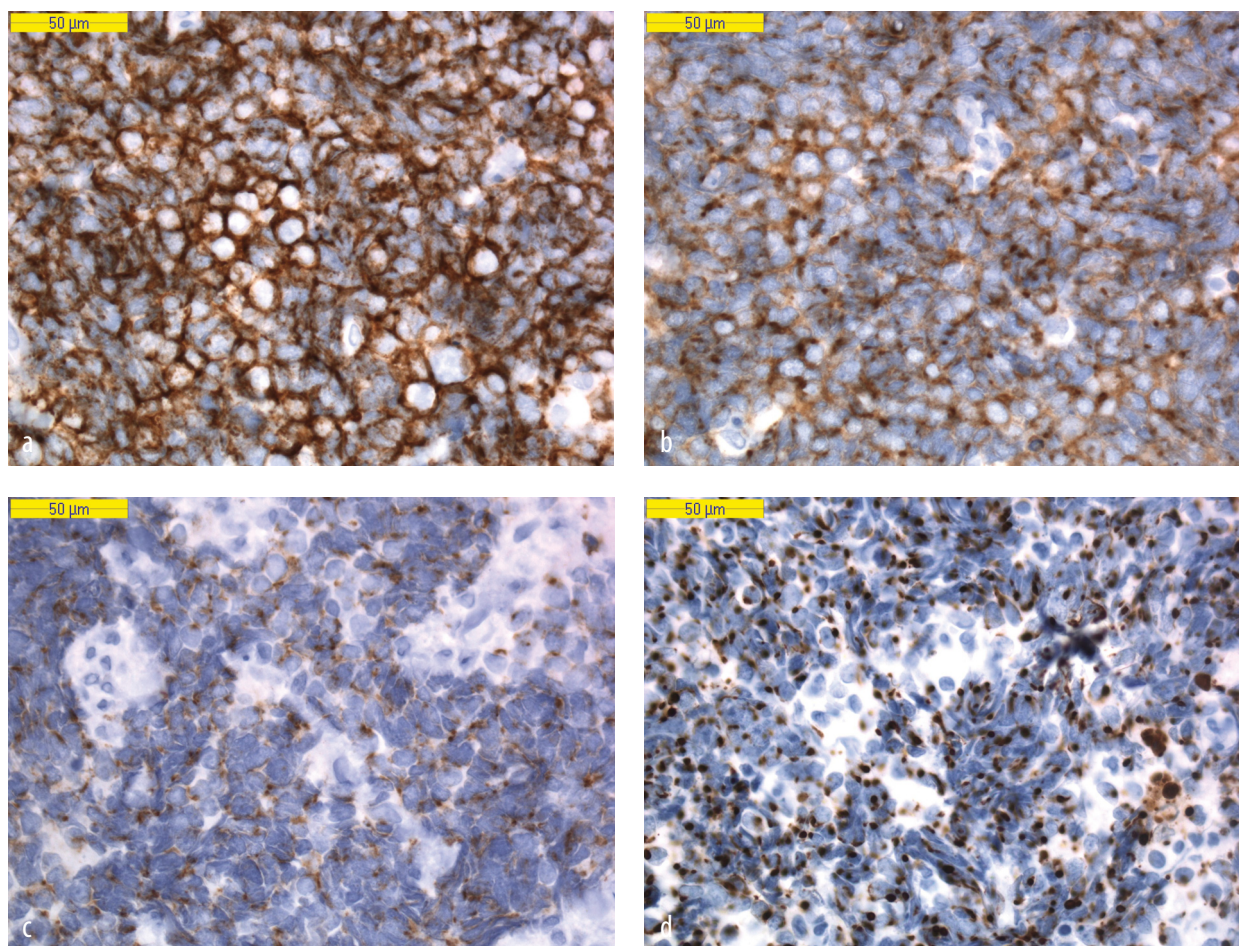
Er is 1 gepubliceerde melding van een snelgroeiend MCC bij een 50-jarige vrouw met artritis psoriatica na behandeling met etanercept gedurende 18 maanden. Het MCC groeide niet verder nadat patiënte was gestopt met etanercept; de behandeling werd vervangen door methotrexaat en glucocorticoïden.⁷ Ook is er een casus gepubliceerd van MCC bij een patiënte met RA die adalimumab gebruikte.⁸ Over MCC tijdens behandeling met infliximab, golimumab en certolizumab zijn geen publicaties bekend. Wellicht doordat golimumab en certolizumab minder lang beschikbaar zijn. Er wordt nergens melding gemaakt van MCC bij patiënten met de ziekte van Crohn of ziekte van Bechterew.

In Nederland zijn bij het Nederlands Bijwerking Centrum Lareb 2 meldingen van een merkelcel-carcinoom bij TNF- α -blokkers bekend. De 1e melding betrof een 84-jarige vrouw met RA die 6 jaar adalimumab en methotrexaat gebruikte. Zij ontwikkelde een MCC op het onderbeen. Als comedicaatie gebruikte zij calciumcarbonaat, pantoprazol en risedronaat. De 2e melding betrof een 72-jarige vrouw met MCC op het ooglid na 7 jaar etanercept te hebben gebruikt.

Wereldwijd zijn er intussen meerdere, grotendeels ongepubliceerde meldingen van merkelcel-carcinoom tijdens behandeling met TNF- α -blokkers bekend bij Lareb. Onder het gebruik van adalimumab zijn 8 meldingen bekend, bij infliximab zijn dit 14 meldingen, bij etanercept 11 en bij certolizumab 1. Bij adalimumab, infliximab en etanercept is dit meer dan op grond van toeval mag worden verwacht. Een kwart van de patiënten was jonger dan 65 jaar. De gebruiksduur van de TNF- α -blokkers varieerde van 1 maand tot 10 jaar waarvan ongeveer de helft < 1,5 jaar. Ongeveer een derde van de patiënten gebruikte methotrexaat, de overigen niet (Lareb, Schriftelijke mededeling, oktober 2011 en maart 2012).



FIGUUR 1 Histologisch beeld van een merkelcel-carcinoom bij patiënt B. (a) Overzicht van de afwijking met links de tumor en rechts (lichter) de lymfklier waarin deze zich bevindt (HE-kleuring, 25x). (b) Detail van de afwijking met links de tumor en rechts (lichter) de lymfklier waarin deze zich bevindt (HE-kleuring, 100x). (c) Detail van de tumor. Er is duidelijke verdrukking van de deels 'versmeerde' kernen, een beeld dat vaak wordt gezien bij kleincellige carcinoomen waar de kernen fragiel zijn (HE-kleuring, 400x).



FIGUUR 2 Histologisch beeld van het merkelcel-carcinoom van patiënt B met immunohistochemische kleuring met antilichamen tegen (a) CD56, (b) synaptofysine (c) chromogranine (d) keratine 20, (vergroting steeds 400 maal). De tumor is positief voor de neuroendocriene markers CD56, synaptofysine, chromogranine en keratine 20. Een positieve bruine kernexpressie met keratine 20 is typisch voor een merkelcel-carcinoom.

PATHOFYSIOLOGIE

Langdurige suppressie van het immuunsysteem verhoogt het risico op MCC. Sterke immuunsuppressie lijkt de kans op MCC meer te verhogen dan de kans op een maligne melanoom. In de algemene populatie is de ratio melanoom ten opzichte van MCC 65:1, na orgaantransplantatie was deze ratio van melanoom ten opzichte van MCC 6:1.⁹

TNF zou een rol kunnen spelen bij het ontstaan van MCC. Natuurlijk TNF heeft een antitumoreffect in tumorcellijnen en een anti-angiogenetisch effect op de vaten die de tumor voorzien. Uit een publicatie uit 1997 blijkt dat injectie van natuurlijk TNF in de tumor van een patiënt met een recidiverend MCC van het bovenste ooglid en een patiënt met een groot (2 x 2 x 1 cm) MCC van de wang, resulteerde in complete remissie

binnen enkele maanden.¹⁰ Een andere publicatie meldde het direct injecteren van TNF in de tumor bij een 78-jarige vrouw met MCC in het gebied van de mandibula gedurende 12 dagen. De afwijking werd snel kleiner en zachter en na 1 maand was er alleen nog erytheem aanwezig. Na 5 maanden was de afwijking klinisch en histologisch verdwenen.¹¹

In beide gepresenteerde casussen ging het om patiënten met RA, niet om gebruikers van anti-TNF voor andere indicaties. Dit roept de vraag op of RA een rol speelt in de pathogenese. Het risico op – niet verder gespecificeerde – non-melanoma huidkanker is verhoogd bij RA-patiënten die prednison en anti-TNF gebruiken. Er bestaat geen correlatie met methotrexaat-gebruik. Het risico is niet verhoogd voor RA-patiënten die alleen methotrexaat gebruiken.²

LEERPUNTEN

Recent is in de Verenigde Staten een langetermijn-onderzoek uitgevoerd onder 44.613 patiënten met huidkanker en gematchte controles. De oddsratio bij RA patiënten voor MCC was hier 1,39 (95%-BI: 1,10-1,74) (N=1977).¹² Een mogelijk verband met immuno-suppressieve behandeling bij deze patiënten werd verondersteld, maar dit kon vanwege ontbrekende gegevens niet hard gemaakt worden.

KLINIEK

De klinische presentatie van MCC is atypisch, vaak betreft het een huidkleurige of paarsrode niet-pijnlijke nodus. De meest frequente lokalisatie is het hoofd-halsgebied, maar ook op de bovenste extremiteiten komt het voor. Aanwijzingen voor het maligne karakter zijn vooral de snelle groei, bloedingsneiging of wondjes ter plekke. Bij onze patiënten leek de afwijking op een reumanodus en een lipoom. Het tijdig herkennen van MCC is belangrijk omdat de tumor snel metastaseert.

Steeds meer RA-patiënten worden behandeld met 'biologicals', meestal in eerste instantie met TNF- α -blokkers. Huisartsen en andere behandelaars zullen daardoor steeds vaker in aanraking komen met patiënten die deze medicijnen gebruiken. Het feit dat deze maligniteit nu meerdere keren gemeld werd tijdens het gebruik van TNF- α -blokkers, maakt dat we als zorgverleners alert moeten zijn bij nieuw ontstane zwellingen bij deze patiëntengroep. Met name als de zwelling op een ongebruikelijke plaats zit, zoals bij patiënt A, of snel groeit, zoals bij patiënt B.

- **Merkelcel-carcinoom is een zeldzame, snel metastaserende maligniteit van de huid die onschuldig oogt.**
- **Snelle groei is een waarschuwingssignaal.**
- **Merkelcel-carcinoom komt vaker voor bij immuuncompromitteerde patiënten.**
- **Patiënten die worden behandeld met TNF- α -blokkers hebben mogelijk een verhoogd risico op deze maligniteit.**
- **Behandelaars van patiënten die TNF- α -blokkers gebruiken, moeten alert zijn op veranderingen van de huid en laagdrempelig overgaan tot excisie en histologisch onderzoek.**

Dames en Heren, bij enkele patiënten die worden behandeld met TNF- α -blokkers is het vóórkomen van merkelcel-carcinoom gemeld. Deze zeldzame, agressieve, snel metastaserende maligniteit is pijnloos en kan onschuldig ogen. Bij patiënten die behandeld worden met TNF- α -blokkers is alertheid gewenst wanneer zij zwellingen onder de huid ontwikkelen.

Belangenconflict: S. Dubois kreeg vergoeding voor congresbezoek over moleculaire pathologie van Menarini Diagnostics. Het Laboratorium Pathologie gebruikt antilichamen van Novocastra, een dochteronderneming van Menarini Diagnostics. Financiële ondersteuning voor dit artikel: geen gemeld.

Aanvaard op 21 maart 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4464

 **Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk**

LITERATUUR

- 1 Richtlijn Verantwoord gebruik van biologicals, januari 2011. www.mdl.nl/uploads/240/.../Richtlijn_biologicals_geautoriseerd.pdf
- 2 Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol.* 2005;32:2130-5.
- 3 Post ICJH, van Ingen G, Hendriks TR, Plaisier PW. Een 73-jarige man met een merkelcelcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2010;154:A1974.
- 4 Boersma GA, van Raalte JA, Botke G, de Vogel PL, Marck KW. Het Merkelcelcarcinoom: een verraderlijke huidtumor. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1989;133:1933-5.
- 5 Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol.* 2010;37:20-7.
- 6 Schrama D, Becker JC. Merkelcell carcinoma-Pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1121-9.
- 7 de Giorgi V, Benemei S, Grazzini M, Lotti T, Geppetti P. Rapid Growth of Merkel cell carcinoma during Etanercept treatment of Psoriatic Arthritis: cause or coincidence. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:354-5.
- 8 Krishna SM, Kim CN. Merkel cell carcinoma in a patient treated with adalimumab: case report. *Cutis.* 2011;87:81-4.
- 9 Agelli M, Clegg LX, Becker JC, Rollison DE. The etiology and epidemiology of merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer.* 2010;34:14-37.
- 10 Hata Y, Matsuka K, Ito O, et al. Two cases of Merkel cell carcinoma cured by intratumor injection of natural human tumor necrosis factor. *Plast Reconstr Surg.* 1997;99:547-53.
- 11 Ito Y, Kawamura K, Miura T, et al. Merkel cell carcinoma. A successful treatment with tumor necrosis factor. *Arch Dermatol.* 1989;125:1093-5.
- 12 Lanoy E, Engels EA. Skin cancers associated with autoimmune conditions among elderly adults. *Br J Cancer.* 2010;103:112-4.