

- from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
21. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *Can Med Assoc J* 2011;183:E1319-25.
  22. Food and Drug Administration, Office of Surveillance and Epidemiology. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. FDA, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf> (1. maj 2012).
  23. Severinsen MT, Kristensen SR, Overvad K et al. Venous thromboembolism discharge diagnoses in the Danish National Patient Registry should be used with caution. *J Clin Epidemiol* 2010;63:223-8.
  24. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002;65:187-96.
  25. World Health Organization. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995;346:1575-82.
  26. IRF retningslinjer. [http://www.irf.dk/dk/aendrede\\_retningslinjer/p-piller\\_og\\_venoes\\_tromboemboli.htm](http://www.irf.dk/dk/aendrede_retningslinjer/p-piller_og_venoes_tromboemboli.htm) (1. maj 2012).
  27. Institut for Rationel Farmakoterapi. Tromboemboliske bivirkninger ved p-piller. [http://www.irf.dk/dk/nyheder/arkiv/tromboemboliske\\_bivirkninger\\_ved\\_p-piller.htm](http://www.irf.dk/dk/nyheder/arkiv/tromboemboliske_bivirkninger_ved_p-piller.htm) (1. maj 2012).
  28. [http://www.dsog.dk/hindsgavl/pp-trombose\\_2011.pdf](http://www.dsog.dk/hindsgavl/pp-trombose_2011.pdf)[http://www.dsog.dk/hindsgavl/pp-trombose\\_2011.pdf](http://www.dsog.dk/hindsgavl/pp-trombose_2011.pdf) (1. maj 2012).

# Organtransplanterede patienter har behov for intensiv kontrol og behandling af hudcancer

Katrine Togsverd-Bo<sup>1</sup>, Søren Schwartz Sørensen<sup>2</sup> & Merete Hædersdal<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Dermatologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital  
2) Nefrologisk Klinik, Rigshospitalet

Organtransplanterede patienter (OTP) har som følge af langvarig immunsupprimerende behandling en markant øget risiko for at få nonmelanom hudcancer (NMHC) og præmaligne forandringer. I det følgende beskrives epidemiologi og risikofaktorer, og der gives en opdateret oversigt over muligheder for behandling og forebyggelse af hudcancer hos denne patientgruppe.

## HUDCANCER HOS ORGANTRANSPLANTERERE PATIENTER

Organtransplantation er den eneste langsigtede behandling af en række sygdomme, der resulterer i terminalt organsvigt. I 2011 blev der i Danmark foretaget 345 organtransplantationer, heraf 235 nyre-, 51 lever-, 30 lunge- og 29 hjertetransplantationer, og antallet er stigende [1]. Medicinske fremskridt har i de seneste 30 år forlænget levetiden for både trans-

plantater og patienter betydeligt. Det forventes således, at antallet på de nuværende ca. 2.100 nyretransplanterede vil øges med ca. 130 personer om året [2].

OTP har behov for livslang immunsupprimerende behandling for at forhindre afstødning af det transplanterede organ. Denne behandling er dog forbundet med øget risiko for udvikling af hudcancer og generelt 2-3 gange øget risiko for øvrig cancersygdom, særligt lymfoproliferativ sygdom og cancer i lever, nyre, genitalier og anus [3, 4]. Problematikken har tiltagende relevans i kraft af stigende levealder for OTP og en generel øget incidens af NMHC i befolkningen.

I Danmark har OTP i forhold til baggrundsbefolkningen 60-115 gange forøget risiko for at få spinocellulært karcinom (SCC) og 5-10 gange forøget risiko for at få basalcellekarcinom (BCC) (Tabel 1) [5]. Derudover er forekomsten af SCC øget i forhold til BCC, således at SCC-BCC-ratioen, der hos baggrundsbefolkningen er < 1, hos OTP bliver > 1 [6].

Tumorerne forløb er mere aggressive hos OTP end hos immunkompetente personer, der ses hurtigere vækst og øget risiko for metastasering, og metastaserne udvikles ofte hos patienter i en yngre alder [7]. Metastasering af SCC er rapporteret at forekomme hos 8-12% af OTP i forhold til hos 0,5-4% af ikke-transplanterede personer [7, 8]. Ringe prognose for metastaserende SCC betyder, at hudcancer forårsager ca. 5% af den samlede mortalitet for OTP [8]. For øvrige hudcancer har OTP 3-4 gange øget risiko for malignt melanom, mens risikoen for mere sjældne tumorer som Kaposi sarkom og Merkelcellekarcinom er hhv. 85 gange og 5-10 gange øget (Tabel 1).



## FAKTABOKS

Nonmelanom hudcancer, særligt spinocellulært karcinom (SCC), forekommer 60-115 gange hyppigere hos organtransplanterede patienter (OTP) end hos personer i baggrundsbefolkningen.

5% af den samlede mortalitet for OTP forårsages af hudcancer.

OTP med solskadet hud og lys hudtype har størst risiko for udvikling af SCC, og tumorerne udvikles ved præmaligne »field-forandringer«.

Dermatologisk kontrol i tværfaglige specialiserede enheder bør indgå i opfølgingsforløbet for OTP.

Aggressiv lokalbehandling af præmaligne forandringer kan forebygge udvikling af SCC.

Tidlig diagnostik og radikal fjernelse af SCC er vigtig for at undgå metastasering.

I forskning påpeges, at tidlig profylaktisk lokalbehandling kan forebygge aktiniske keratoser og SCC.

## Risikofaktorer

De vigtigste risikofaktorer for hudcancer hos OTP er ultraviolet (UV)-stråling, immunsuppression og lys hudtype (Tabel 2) [8]. UV-stråling inducerer direkte og indirekte DNA-skade og er den vigtigste enkeltfaktor for udvikling af hudcancer [9]. Den immunsupprimerende behandling nedsætter immunsystemets overvågning af UV-strålings-induceret celledskade, hvilket øger udviklingen af både præmaligne og maligne hudforandringer. Høj akkumuleret UV-strålingsdosis er forbundet med en øget risiko for SCC, særligt hos patienter med lys, nordisk hudtype. Hos disse patienter udvikles der ofte aktiniske »field-forandringer«, dvs. hudområder med konfluerende, dysplastiske læsioner, der viser sig som subkliniske og kliniske forandringer med præmaligne aktiniske keratoser (AK) og pigmentforandringer som lentiginos, efelider samt diffus hyper- og hypopigmentering (Figur 1).

Ca. 75% af SCC udvikles på hud med sådanne udbredte forandringer (Figur 2) [9].

Organtype, alder > 50 år ved transplantation og tidligere SCC er yderligere risikofaktorer for SCC. Hjerte- og lungetransplanterede patienter har en højere incidens af SCC, end nyretransplanterede har, mens risikoen er lavest for levertransplanterede [5, 7]. Denne forskel i risiko kan skyldes forskel i type, varighed og dosis af det anvendte immunsupprimerende middel [10].

Den i Danmark anvendte immunsuppressive langtidsbehandling af transplanterede patienter består af antimetabolitter (f.eks. azathioprin, mycophenolatmofetil (MMF)), calcineurininhibitorer (ciclosporin, tacrolimus), steroider og de nyere signaltransduktionsinhibitorer, *mammalian target of rapamycin* (mTOR)-inhibitorer (everolimus og sirolimus). Stofferne anvendes i kombination, og stort set alle patienter behandles med en calcineurininhibitor i kombination med en antimetabolit og steroid. Nogle patienter behandles med mTOR-inhibitor som alternativ til calcineurinhæmmer. Disse stoffer har forskellig virkningsmekanisme og medfører dermed forskellig risiko for hudcancer.

Således er risikoen for udvikling af SCC højest ved behandling med azathioprin, moderat for ciclosporin, tacrolimus og MMF, mens lavdosisprednisolonbehandling formentlig er forbundet med ingen eller muligvis let øget risiko for SCC [11, 12]. De nyere mTOR-inhibitorer udgør i kraft af deres antineoplastiske effekt en markant lavere risiko for induktion af hudcancer, særligt hos OTP med tidligere SCC. I studier har man således påvist, at skift fra ciclosporin til mTOR-inhibitor reducerer forekomsten af nye SCC med ca. 50% [13].



TABEL 1

<i>Immunsuppressiv behandling</i>
Høj risiko: azathioprin
Intermediær risiko: ciclosporin, tacrolimus, mycophenolat mofetil
Lav risiko: everolimus, sirolimus
Ingen eller lav risiko: prednisolon
Generelt: jo højere dosis og jo længere varighed, des større risiko
<i>Organtransplantation</i>
Hjerte/lunge > nyre > lever
Alder > 50 år på transplantationstidspunktet
<i>Præmaligne/maligne forandringer</i>
Aktinisk degenereret hud, »field-cancerization«
Tidligere spinocellulært karcinom
<i>UV-eksponering</i>
Høj kumuleret eksponering for ultraviolet stråling
Hyppige forbrændinger
<i>Konstitutionelle faktorer</i>
Lys, nordisk hudtype

Risikofaktorer for udvikling af hudcancer hos organtransplanterede patienter.



TABEL 2

Hudcancer	Øget hyppighed, gange
Spinocellulært karcinom	65-115
Basalcellekarcinom	5-10
Malignt melanom	3-4
Kaposi sarkom	85
Merkelcellekarcinom	5-10

Øget risiko for hudcancer hos organtransplanterede patienter i forhold til baggrundsbefolkningen [6, 7].

88% af spinocellulære karcinomer metastaserer og forårsager 5% af den samlede mortalitet.

Hos 30-40% af patienterne er der udviklet aktiniske keratoser eller vorter 5-10 år efter transplantation.

Behandling med mTOR-inhibitorer er dog forbundet med andre dermatologiske bivirkninger såsom forlænget sårheling, aftøs stomatitis, udslæt og akne [14].

Incidensen af NMHC, AK og vorter stiger med varligheden af den immunsupprimerende behandling.

Således får 10-25% af OTP NMHC efter ti år, mens AK og vorter forekommer hos 30-40% af patienterne allerede 5-10 år efter transplantation [4, 7].

Humant papillomvirus (HPV) bidrager muligvis til udvikling af SCC hos OTP. Visse HPV-typer syntetiserer onkogener, som kan inducere malign transformation af inficerede celler [15].

Der ses en høj prævalens af HPV i præmaligne keratotiske læsioner, men lavere forekomst i SCC, hvorfor HPV kan være en tidlig, transient ætiologisk faktor i udvikling af SCC [16]. Der er dog ikke påvist en sikker klinisk korrelation mellem HPV-infektion og SCC [9].

FIGUR 1

Svære aktiniske »field-forandringer« hos en 57-årig kvinde, der blev nyretransplanteret for 20 år siden.



FIGUR 2

Hudtransplantater efter radikal kirurgisk excision af spinocellulære karcinomer.



### Behandling og kontrol af organtransplanterede patienter

Hudcancer er en væsentlig årsag til morbiditet og mortalitet hos OTP og regelmæssig dermatologisk screening er afgørende for at undgå udvikling og spredning af SCC.

#### Dermatologisk kontrol i tværfaglige, specialiserede enheder

I nationale og internationale kliniske retningslinjer anbefales det, at OTP kontrolleres i dermatologisk specialiserede enheder i tværfagligt samarbejde med transplantationsafdelinger, plastikkirurger og onkologer [17, 18].

Dansk Dermatologisk Selskab anbefaler, at disse enheder baseres på mindst 25 patienter [17]. Ifølge danske undersøgelser findes der et øget behov for dermatologisk screening, idet langt fra alle OTP tilbydes regelmæssig hudundersøgelse og undervisning i henhold til de kliniske retningslinjer [19, 20]. Erfaringer fra England har vist, at specialiseret dermatologisk intervention øger patienternes viden om hudcancer og solbeskyttelse [21].

Umiddelbart efter transplantation bør patientens

individuelle risiko for hudcancer vurderes med henblik på at fastsætte hyppigheden af dermatologisk kontrol. Det anbefales dog, at huden screenes mindst én gang årligt [18]. Ved tilkomst af præmaligne eller maligne forandringer skal risikoprofilen revurderes, og intervallerne for kontrolbesøg forkortes.

#### Behandling af præmaligne og maligne forandringer

I specialiseret dermatologisk behandling af OTP anvendes en flerstrengt behandlingsstrategi, der omfatter profylaktisk patientundervisning i solbeskyttelse og selvundersøgelse af huden, tidlig diagnostik og behandling af præmaligne og maligne forandringer samt tæt overvågning af patienter med multiple hudcancer med henblik på tidlig diagnostik af nye tumorer og hurtig opsporing af dissimineret sygdom, herunder billeddiagnostisk udredning med positronemissionstomografi/computertomografi [18]. Præmaligne og maligne forandringer skal behandles tidligere og mere aggressivt hos OTP end hos ikke-transplanterede patienter pga. øget risiko for malign transformation og spredning.

Solbeskyttelse er en vigtig komponent i forebyggelse af hudcancer, både hos patienter med og uden dysplastiske forandringer; blandt andet er det påvist, at daglig anvendelse af solcreme kan reducere antallet af AK og SCC [22]. I henhold til Sundhedsstyrelsens rekommandationer anbefales det, at OTP beskytter sig mod UV-eksponering fra den 1. april til den 1. oktober ved at undgå ophold i direkte sol og ved at beskytte sig med tøj og solcreme, særligt midt på dagen hvor intensiteten af UV-stråling er høj [23].

I behandlingen af præmaligne forandringer bør man ved konfluerende aktinisk skade af huden fokusere på »field-behandling« med topikale interventioner, hvor de hyppigst anvendte behandlinger er fotodynamisk terapi, 5-fluoruracil og diclofenac [18]. Kryoterapi er egnet til behandling af enkeltstående læsioner på ikke-solskadet hud. Der er dog med denne behandling risiko for, at huden bliver permanent depigmenteret. Man har påvist, at gentagne behandlinger med fotodynamisk terapi kan forebygge nye AK hos OTP med udbredte forandringer, og denne behandling bør foretrækkes frem for læsionel behandling, f.eks. med *currentage* eller kryoterapi [24-26].

Imiquimod bør pga. risiko for *graft*-påvirkning anvendes med forsigtighed og tæt kontrol hos patienter i stabil immunsupprimerende behandling og på et højst 100 cm<sup>2</sup> areal [17]. 5-fluoruracil er ikke indregistreret i Danmark og kræver udleveringstilladelse.

Ny forskning tyder på, at tidlig profylaktisk »field-behandling« kan forebygge AK og SCC [25, 27].

Maligne forandringer betragtes hos OTP som højrisikotumorer, og behandlingsmodaliteter bør anvendes

des med den højeste sikkerhed for radikalitet, særligt ved SCC, da vækst- og metastaseringspotentialet er øget. I internationale kliniske retningslinjer anbefales det, at SCC fjernes ved kirurgisk excision med frie resektionsrande, hvilket sikrer høj effekt, men kan medføre et utilfredsstillende kosmetisk resultat (Figur 2) [27, 28]. Særlig høj risiko for metastasering er påvist for SCC med følgende karakteristika: 1) tumorstørrelse > 2 cm, 2) lokalisation på læberne, i ørerne, på skalpen, temporalt og over parotis, 3) histologisk dårligt differentieret, dyb eller perineural invasion, 4) recidiverende tumorer og 5) hos OTP med multiple SCC [18]. Ved behandling af BCC hos OTP bør man tilstræbe høj radikalitet som ved kirurgisk excision eller *curretage* og elkaustik [29].

Røntgenbehandling hos immunsupprimerede patienter kunne tænkes at give en øget risiko for udvikling af cancer i de behandlede områder, men dette er ikke dokumenteret i litteraturen. Røntgenbehandling af NMHC kan foretages frem for kirurgi i udvalgte tilfælde, f.eks. hvor radikalitet ikke kan opnås pga. udbredte »field-forandringer«, ved ønske om et bedre kosmetisk resultat eller hos patienter, som har skrøbelig hud med dårligt helingspotentiale efter langvarig prednisolonbehandling [17].

Kaposi sarkom kan ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinjer behandles med røntgenbehandling, malignt melanom og Merkelcellecarcinom med kirurgisk excision i cancerpakkeforløb.

Hos OTP med multiple SCC kan tertiær hudcancerprofylakse med retinoidbehandling eller skift af immunsuppression til mTOR-inhibitor overvejes i samarbejde med patientens transplantationsafdeling. Retinoid (acitretin) er et kemopræventivt supplement til den øvrige behandling af patientens hudforandringer og kan reducere udviklingen af SCC [18]. Behandlingen bør følges under kontrol af patientens biokemiske parametre, da hyperlipidæmi og stigning i levertransaminaser er almindelige bivirkninger. Yderligere skal man være opmærksom på, at acitretin ikke bør anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Ophør med retinoidbehandling er forbundet med en 42%’s stigning i antallet af nye SCC, og behandlingen må således forventes at være livslang eller meget langvarig [30].

## KONKLUSION

OTP har en markant forhøjet risiko for at få præmaligne læsioner og NMHC, særligt SCC. Tumorenes aggressive vækst- og metastaseringsmønster bevirker, at ca. 5% af den samlede mortalitet er forårsaget af hudcancer. Dermatologisk screening bør indgå som rutine i opfølgingsforløbet af OTP i specialiserede multidisciplinære enheder, der sikrer koordinering

med transplantationsafdelinger. I behandlingen af præmaligne og maligne forandringer fokuseres på forebyggelse af hudcancer, aggressiv behandling af præmaligne forandringer og tidlig diagnostik. Hudcancer hos OTP betragtes som højrisikotumorer, og i valget af behandling bør man fokusere på størst mulig radikalitet og vælge multidisciplinært regi hos patienter med multiple SCC.

**KORRESPONDANCE:** Merete Hædersdal, Dermatologisk Afdeling D, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV.  
E-mail: mhaedersdal@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 2. juli 2012

**FØRST PÅ NETTET:** 21. januar 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskrifet.dk

## LITTERATUR

1. www.scandiatransplant.org (6. mar 2012).
2. Dansk Nefrologisk Selskabs Landsregister Årsrapport 2010. <http://www.nephrology.dk/Publicationer/Landsregister/%C3%85rsrapport%202010.pdf> (7. jun 2011).
3. Collett D, Mumford L, Banner NR et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010;10:1889-96.
4. Moloney FJ, Comber H, O’Lorcain P et al. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;154:498-504.
5. Jensen AO, Svaerke C, Farkas D et al. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol* 2010;90:474-9.
6. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM et al. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol* 2002;147:950-6.
7. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:253-61.
8. Murphy GM. Ultraviolet radiation and immunosuppression. *Br J Dermatol* 2009;161(suppl 3):90-5.
9. Bouwes JNB, Euvrard S, Naldi L et al. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J Invest Dermatol* 2007;127:1647-56.
10. Wisgerhof HC, Edelbroek JR, de Fijter JW et al. Trends of skin diseases in organ-transplant recipients transplanted between 1966 and 2006: a cohort study with follow-up between 1994 and 2006. *Br J Dermatol* 2010;162:390-6.
11. Hofbauer GF, Bouwes JNB, Euvrard S. Organ transplantation and skin cancer: basic problems and new perspectives. *Exp Dermatol* 2010;19:473-82.
12. Ingvar Å, Smedby KE, Lindelöf B et al. Immunosuppressive treatment after solid organ transplantation and risk of post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma. *Nephrol Dial Transpl* 2010;25:2764-71.
13. Alberu J, Pascoe MD, Campistol JM et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2011;92:303-10.
14. Holdaas H, Rostaing L, Seron D et al. Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24-month study. *Transplantation* 2011;92:410-8.
15. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. The human papillomavirus E7 oncoprotein. *Virology* 2009;384:335-44.
16. Proby CM, Harwood CA, Neale RE et al. A case-control study of betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:1498-508.
17. Dansk Dermatologisk Selskab. Retningslinier for kontrol og behandling af non-melanom hudkræft og forstadier hertil hos organtransplanterede patienter. [www.dds.nu/doc/instruks](http://www.dds.nu/doc/instruks) (26. mar 2012).
18. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:263-79.
19. Horn J, Lock-Andersen J, Rasmussen K et al. Screening for hudcancer hos organtransplanterede patienter i Danmark. *Ugeskr Læger* 2005;167:25-31.
20. Cramer E, Rasmussen K, Jemec G. Patienters viden om risikoen for hudcancer efter nyretransplantation. *Ugeskr Læger* 2009;171:3341-5.
21. Ismail F, Mitchell L, Casabonne D et al. Specialist dermatology clinics for organ transplant recipients significantly improve compliance with photoprotection and levels of skin cancer awareness. *Br J Dermatol* 2006;155:916-25.
22. Ulrich C, Jurgensen JS, Degen A et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol* 2009;161(suppl 3):78-84.
23. Sundhedsstyrelsen. Skru ned for solen. [www.sst.dk/Sundhed%20og%20forebyggelse/Solbeskyttelse.aspx](http://www.sst.dk/Sundhed%20og%20forebyggelse/Solbeskyttelse.aspx) (26. mar 2012).