

Screening for hudcancer hos organtransplanterede patienter i Danmark

Reservelæge Janne Horn, overlæge Jørgen-Lock Andersen, overlæge Knud Rasmussen & overlæge Gregor B.E. Jemec

Roskilde Amts Sygehus Roskilde, Plastikkirurgisk Afdeling, Medicinsk Afdeling og Dermatologisk Funktion

Resume

Introduktion: Nonmelanomhudcancer (NMHC) er en betragtelig årsag til øget morbiditet og mortalitet hos organtransplanterede patienter. Den immunsuppressive behandling fremkalder en væsentlig højere incidens af NMHC og samtidig er disse tumorer mere aggressive. Også andre cancertyper som non-Hodgkins lymfom, Kaposi sarkom, renalcellekarcinom og cervixcancer forekommer hyppigere hos organtransplanterede. Derfor er det væsentligt at forebygge sygdomsudviklingen og behandle tidligt i forløbet. Dette opnås bedst gennem repetitiv oplæring af patienterne i præventiv adfærd og fastlagte regimener for opfølgning samt objektiv undersøgelse ved specialtrænet personale. Vi ønsker at belyse gældende dansk klinisk praksis på dette område.

Materiale og metoder: I alt 28 afdelinger, som varetager den ambulante kontrol af de organtransplanterede patienter i Danmark, fik tilsendt et spørgeskema vedrørende deres praksis omkring forebyggelse, diagnosticering og behandling af NMHC. Heraf svarede 25 afdelinger relevant på spørgeskemaet, som typisk blev udfyldt af afdelingens specialeansvarlige læge på vegne af alle kontrollerende læger. Undersøgelsen omfatter patienter, som er nyre-, lever-, hjerte-, lunge-, pancreas-, pancreasø- og allogen knoglemarvstransplanterede.

Resultater: På seks (24%) af de adspurgte afdelinger inspiceres patienternes hud ved den ambulante opfølgning. På 15 af afdelingerne (60%) informeres de organtransplanterede patienter mundtligt om risikofaktorer for hudcancer, og på blot fem (33%) af de 15 afdelinger medgives der relevant skriftligt informationsmateriale.

Diskussion: Grundig og repeteret information af patienterne samt tidlig diagnose og behandling udført regelmæssigt af specialtrænede dermatologer jf. opstillede kliniske retningslinjer vil kunne minimere morbiditet og mortalitet som følge af NMHC hos organtransplanterede. En sådan struktureret opfølgning synes kun i begrænset omfang at være i overensstemmelse med gældende standard i dag. Resultaterne svarer til de resultater, man fandt ved en lignende engelsk undersøgelse.

Organtransplantation er i hastig udvikling, og som følge af den stigende gennemsnitslevealder og de teknologiske og medicinske fremskridt er antallet af personer med transplanterede organer voksende, og gennemsnitslevealderen for både transplantater og patienter er ligeledes stigende. Den immunsupprimerende behandling, der gives med det formål at

modvirke afstødning af det transplanterede organ, kan imidlertid være årsag til andre problemer ved denne ellers succesrige behandling.

Hudtumorer er således en væsentlig og hyppigt forekommende årsag til morbiditet og mortalitet hos organtransplanterede patienter [1]. Hudcancer i form af hovedsagelig spino/planocellulære karcinomer (SCC) og til dels basocellulære karcinomer (BCC) er det primære problem, men også forekomsten af almindelige vorter (*verrucae vulgaris*) og malignt melanom er højere i denne patientkategori end hos baggrundsbefolkningen [2]. Andre cancertyper som non-Hodgkin-lymfom, Kaposi sarkom, renalcellekarcinom og cervixcancer forekommer ligeledes hyppigere hos organtransplanterede, samtidig med at nyere forskning tyder på en anticancereffekt af visse immunsuppressive farmaka [3]. Den kumulative risiko for hudcancer hos organtransplanterede er i Sverige opgjort til at være 10-15% efter ti år og 40% efter 20 år [4]. I Queensland, Australien, er de tilsvarende hyppigheder 72% og 82% [5]. Tumorerne er hos halvdelen af patienterne multiple og skaber væsentlige problemer for de transplanterede patienter. Hos transplanterede patienter er hudcanceren desuden mere aggressiv, dvs. har større vækst-, recidiv- og metastaseringspotentiale, end hos ikkeimmunsupprimerede. Den samlede mortalitet for alle typer hudkræft andrager 5% hos de transplanterede [6].

I Danmark udføres den ambulante opfølgning, undervisning og undersøgelse af de transplanterede patienter typisk på den medicinske stamafdeling. Vi har i efteråret 2003 udført en spørgeskemaundersøgelse på disse afdelinger mhp. at afdekke den daglige opmærksomhed på problemet og gældende dansk klinisk praksis for herigennem at kunne bidrage med forslag som kan reducere morbiditet og mortalitet som følge af nonmelanom hudcancer (NMHC).

Materiale og metoder

I efteråret 2003 udsendtes et spørgeskema til de kliniske afdelinger, som i Danmark varetager den ambulante kontrol af alle landets organtransplanterede patienter, også børn (det komplette spørgeskema kan rekvireres hos forfatterne). Der blev ligeledes fremsendt skemaer til de afdelinger, hvor man udfører det kirurgiske indgreb. Det viste sig imidlertid, at ingen af sidstnævnte har andel i den videre behandling og opfølgning af patienterne. Derfor har vi valgt ikke at inkludere de kirurgiske afdelinger i undersøgelsen. Typen af transplantationer omfatter nyrer, hjerte-lunge, lever, allogen knoglemarv, pancreas og pancreasøer. Spørgeskemaer blev sendt til 28 afdelinger, heraf har 25 afdelinger (89%) besvaret det.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Oplysningerne er selvrapporterede og hovedsageligt givet af den specialeansvarlige læge på vegne af alle afdelingens kontrollerende læger. Nogle afdelinger har besvaret flere skemaer, dette gælder især børneafdelingerne, som har patienter med flere typer transplantationer. Da der ikke er holdepunkter for, at der skulle være behov for en differentiering af opfølgningen i forhold til hudcancer, er resultaterne sammenlagt, og disse afdelinger figurerer kun en enkelt gang i opgørelsen. Dette understøttes af, at en stor andel af børn med organtransplantationer følges på de relevante »voksenafdelinger«.

Resultater

Den ambulante kontrol efter transplantation udføres af de afdelinger, som primært henviser patienten til organtransplantation. Af besvarelserne fremgår det, at den præoperative information fra de afdelinger, som udfører selve transplantationen, indebærer information om risici ved organtransplantation og den efterfølgende immunsuppressive behandling, herunder hudsygdomme og deres forebyggelse. Denne information gives altså formentlig en gang for alle inden indgrebet udføres, og disse afdelinger indgår ikke i undersøgelsen.

Der er spurgt om den gennemsnitlige overlevelse for den givne patienttype. Overlevelsen er meget varierende og for nogle transplantationstyper endnu ukendt og kan derfor ikke angives præcist. Opfølgningsperioden er livslang eller varer så længe, transplantatet er funktionsdygtigt. De kliniske kontroller af patienterne udføres med noget varierende hyppighed, oftest afhængigt af patientens individuelle forløb og eventuelle bivirkninger. Således kontrolleres nogle patienter blot en gang årlig og andre op til to gange ugentlig, afhængigt af den enkelte patients behov. Den ambulante kontrol udføres af gennemsnitligt fem forskellige læger pr. afdeling (spredning: 1-12 læger). På 24% af afdelingerne foretages der inspektion af huden ved det ambulante besøg, og på 48% af afdelingerne gives der information om forebyggende tiltag mod hudcancer. Informationen medgives i skriftlig form på 20% af afdelingerne. Undersøgelsens øvrige resultater fremgår af **Tabel 1**.

Diskussion

Den immunsuppressive behandling af organtransplanterede patienter medfører en række forudsigelige følgetilstande [7]. En væsentlig af disse er iatrogen induceret NMHC. Den opfølgende undersøgelse og behandling af huden efter organtransplantation bør derfor være struktureret og udføres af personale med speciel ekspertise i diagnosticering og behandling af hudcancer. Patienterne bør ligeledes undervises i profylaktiske tiltag, for at reducere forekomsten af hudkræft. Desuden skal patienterne være bekendt med de faresignaler, som skal lede til konsultation hos en dermatolog, for herigennem at kunne opspore sygdommen i et tidligt stadie. En sådan struktureret opfølgning synes kun i begrænset omfang at være i overensstemmelse med gældende standard i dag.

Tabel 1. Data fra spørgeskema til de kliniske afdelinger, som varetager den kliniske opfølgning af alle organtransplanterede patienter i Danmark. I alt blev skemaer fra 25 ud af 28 afdelinger besvaret. Den samlede besvarelse på de øvrige spørgsmål er opsummeret i teksten.

| Spørgsmål | Ja n (%) | Nej n (%) |
|---|-------------|--------------|
| Findes der på afdelingen en skriftlig instruks vedrørende kontrol af immunsupprimerede patienter? | 18 (72) | 7 (28) |
| Er hudsygdomme heri nævnt og beskrevet nærmere? | 6 (24) | 19 (76) |
| Informerer patienten om den forøgede risiko for vorter? | | |
| Mundtligt | 15 (60) | 10 (40) |
| Skriftligt | 6 (24) | 19 (76) |
| Informerer patienten om den forøgede risiko for hudkræft? | | |
| Mundtligt | 19 (76) | 6 (24) |
| Skriftligt | 7 (28) | 17 (76) |
| Informerer patienten om symptomer på hudkræft? | | |
| Mundtligt | 14 (56) | 11 (44) |
| Skriftligt | 3 (12) | 22 (88) |
| Informerer der om risikofaktorer for hudkræft? | | |
| Mundtligt | 15 (60) | 10 (40) |
| Skriftligt | 5 (20) | 20 (80) |
| Hvilke risikofaktorer? | | |
| Vorteinfektion | 5 (20) | – |
| Sollys | 13 (52) | – |
| Tobak | 3 (12) | – |
| Andet ^a | 1 (4) | – |
| Informerer patienten om mulige forebyggende tiltag? | | |
| Mundtligt | 12 (48) | 13 (52) |
| Skriftligt | 5 (20) | 20 (80) |
| Adspørges patienten om hudsymptomer? | 23 (92) | 2 (8) |
| Inspiceres hele patientens hud? | 6 (24) | 19 (76) |
| Hvortil henvises der ved mistanke om hudkræft? | | |
| Egen læge | 2 (8) | – |
| Plastikkirurg | 7 (29) | – |
| Dermatolog | 20 (80) | – |
| Andet ^b | 1 (4) | – |

a) medicin. b) henvises til dermatolog via egen læge.

Incidensen af NMHC hos immunsupprimerede er højere end hos baggrundsbefolkningen. Tumorernes er hos halvdelen af patienterne multiple og hyppigst er der tale om SCC. Tumorernes fordeling mellem basocellulære karcinomer og plancellulære karcinomer er uhensigtsmæssig hos organtransplanterede patienter. Således ses langt hyppigere BCC end SCC hos baggrundsbefolkningen (ratio BCC:SCC på 5:1-8:1). Forholdet hos de nyretransplanterede er i stedet forrykket til ratio SCC:BCC på 1,1:1-1,8:1, dvs. mod en overvægt af de klinisk mere aggressivt forløbende SCC i forhold til de mere benigne BCC. Metastaserings- og vækstpotentialet for NMHC er aggressivt og tumorernes optræder hos de organtransplanterede i yngre alder. Immunsuppressionen medfører en recidivrate på op mod 100% for de ikke-radikalt fjernede tumorer, hvilket bidrager til yderligere en udfordring i behandlingen af sygdommen [8].

Den samlede solexposition, dels før, dels efter transplantation, er en af de vigtigste risikofaktorer for udvikling af hud-

Primær forebyggelse

Undgå solexposition – patienterne bør:

- ikke opholde sig ude i middagstimerne i perioden fra marts til oktober
- bære lange ærmer og lange bukser samt hat med bred skygge ved ophold i solen
- anvende solcreme med minimum beskyttelsesfaktor 20 på soludsatte, ikkeltildækkede steder: i ansigtet, på halsen og hænderne i perioden fra marts til oktober.

Patienter med præmaligne kutane tumorer på transplantationstidspunktet skal henvises til dermatolog.

Alle hudcancere skal fjernes før transplantation.

Skriftlig information om risikofaktorer, forebyggelse og symptomer på hudkræft udleveres.

Sekundær forebyggelse

Patienterne undervises i selvundersøgelse af huden. Undersøgelsen bør udføres en gang månedlig.

Tæt opfølgning ved en dermatolog (differentieret efter antal tumorer, grad af immunsuppression etc., dog mindst en gang årlig).

Reduktion af den immunsuppressive behandling, hvor det er muligt.

Præmaligne tilstande som f.eks. aktiniske keratoser behandles.

Tertiær forebyggelse

Patienterne skal have adgang til et tværfagligt behandlingstilbud, som varetages af både plastikkirurger, dermatologer og onkologer.

Figur 1. Anbefalede retningslinjer for profylaktiske tiltag mod udvikling af hudkræft hos immunsupprimerede organtransplanterede patienter.

cancer. Patienter, der tidligere har haft hudkræft eller prækan-krose elementer i huden og havde høj alder ved transplantationstidspunktet har højere risiko, ligesom det mandlige køn og tobaksrygning (især hos mænd) er forbundet med en øget risiko [9]. Det er fortsat uafklaret, hvilken betydning virusinfektion har for tumorudviklingen, men der har været rejst mistanke om, at visse typer af kutan humant papillomvirusinfektion har en kausal sammenhæng med NMHC, analogt til forholdene ved f.eks. cervical dysplasi hos kvinder [10].

Hensigten med undersøgelsen er at skabe indsigt i gældende dansk klinisk praksis for kontrol, behandling og undervisning af de organtransplanterede patienter. Målet er herigennem at opnå en optimering af gældende klinisk praksis, som således vil resultere i en reduceret forekomst af hudtumorer og deres omfang ved diagnositidspunktet. Med spørgeskemaundersøgelsen stiles der mod at belyse, hvilke informationer afdelingernes personale giver til patienterne mht. risikoadfærd, risikofaktorer og symptomer på hudkræft i forbindelse med den ambulante efterkontrol. De afdelinger, som udfører transplantationerne, er ikke inddraget i undersøgelsen, idet de ikke deltager i den efterfølgende kontrol af patienterne. Den information, som gives umiddelbart præoperativt er derfor ikke inddraget i undersøgelsen. Dette skønnes dog af to årsager at være forsvarligt. Dels er det ikke forventet at et sådant enkeltstående tilfælde af information i et livslangt forløb af en kronisk tilstand kan have væsentlig adfærdregulerende virkning, dels er en del af den nødvendige opfølgning primært lægelig og uafhængig af patientens egenomsorg.

Der findes en række forskellige mulige metoder til vurdering af behandleradfærd. Den anvendte metode med et spørgeskema, der er rettet mod den specialeansvarlige læge, er let

tilgængelig og overskuelig. Metoden giver et indtryk af de faktiske retningslinjer, men frembyder også visse svagheder, da resultaterne kan være påvirket af den pågældende specialeansvarlige læges ønske om, hvorledes der burde informeres og kontrolleres på afdelingen. Ligeledes er det næppe muligt for den specialeansvarlige læge at have detaljeret kendskab til, hvorledes afdelingens øvrige læger reelt informerer og undersøger patienterne i dagligdagen. Undersøgelsen kan således være biased, og kan derved utilsigtet give indtryk af et højere niveau af information og objektive undersøgelser, end der reelt udføres. Problematikken kunne også undersøges ved direkte iagttagelse, lyd- og billedoptagelser af konsultationsprocessen, ved at sende spørgeskemaer til de organtransplanterede patienter eller ved en retrospektiv journalgennemgang. Alle disse metodikker rummer dog også svagheder og er væsentlig mere resursekrævende. Endelig kan det diskuteres, om omfanget af en mulig bias reelt invaliderer vore generelle og overordnede konklusioner. Vi har ikke anledning til at tro, at de specialeansvarlige overlæger ikke har besvaret de tilsendte spørgeskemaer sandfærdigt. Den høje svarprocent og den omhyggelige udfyldelse af skemaerne gør, at vi mener, at undersøgelsen afspejler dagens praksis på området.

På 60% af de adspurgte afdelinger i Danmark informeres der om risikofaktorer, symptomer (56% af afdelingerne) og forbyggende tiltag (48% af afdelingerne) vedrørende hudkræft. På 20% af afdelingerne udleveres der samtidig skriftlig information. Kun på 24% af afdelingerne foretages der en gang årlig en komplet objektiv undersøgelse af huden. Den gældende praksis kan med få resurser forbedres væsentligt på disse områder, f.eks. ved udlevering af skriftlig information i forbindelse med transplantationen og gentaget mundtlig information i løbet af kontrolperioden. I England er der foretaget en lignende spørgeskemabaseret analyse af klinisk praksis for opfølgning af nyretransplanterede patienter [11], her fandtes resultater, som er fuldt sammenlignelige med resultaterne i vores undersøgelse.

Ved at fokusere mere på området og ved bl.a. at undervise patienterne vil det være muligt at nedbringe forekomsten og sværhedsgraden af hudkræfttilfælde i denne patientgruppe. Den objektive undersøgelse og information af patienterne kan med fordel følge internationale kliniske retningslinjer, som udgivet af hhv. European best practice guidelines for renal transplantation og Journal of the American Society of Nephrology [12, 13]. Disse retningslinjer kan overføres til danske forhold hos patienter med transplanterede organer, men ligeledes for patienter, som er langvarigt medikamentelt immunsupprimerede af anden årsag. En sammenlægning af de givne retningslinjer, tilpasset danske forhold, er opstillet i **Figur 1**.

Profylaktiske tiltag og tidlig diagnose er i øjeblikket den mest effektive metode til ændring af udviklingen af hudcancer hos de organtransplanterede patienter. Hvor det er muligt, synes en reduktion af den immunsuppressive medicinering

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

ligeledes at kunne nedbringe forekomsten af hudtumorer [14]. Det er meget vigtigt, at patienterne får repeteret informationen og samtidig gøres opmærksom på risikofaktorer med jævne intervaller [15]. Ligeledes bør den objektive undersøgelse gentages regelmæssigt.

Det er betydningsfuldt, at den kliniske objektive undersøgelse for hudtumorer udføres af specialtrænet personale som f.eks. dermatologer, idet det kræver erfaring at genkende tumorerne på huden af en transplanteret patient. Dette skyldes bl.a., at patienterne ofte har multiple og samtidige hudforandringer, der kan være benigne, præmaligne eller maligne [16].

Erfaringer fra England, hvor man har forsøgt med en fastlagt årlig objektiv undersøgelse ved specialtrænet sygeplejerske, har vist, at det er acceptabelt og effektivt under forudsætning af, at patienten straks kan tilses af en læge med dermatologisk ekspertise i tvivlstilfælde og ved behandlingsbehov [17]. Denne patientkategori vil desuden typisk kunne drage fordel af et tværfagligt behandlingstilbud, som muliggør en bred vifte af behandlinger. Information om primær profylakse bør indgå som en naturlig del af den postoperative opfølgning.

Behandlingen består på vanlig vis af dermatologiske behandlingsmodaliteter som f.eks. curetage, kryoterapi, retinoider, imiquimod eller fotodynamisk terapi. Dog er excision udført af en plastikkirurg den primære behandling ved større og/eller mere aggressive tumorer eller recidiver. Herudover bør patienterne ved tilfælde af metastasering have adgang til adjuverende, evt. palliativ onkologisk behandling.

Korrespondance: *Janne Horn*, Hammelstrupvej 4B, 1. tv., DK-2450 København SV. E-mail: Jannehorn@email.dk

Antaget: 15. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Marcén R, Pascual J, Tato AM et al. Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Transpl Proc* 2003;35:1714-6.
- Bavinck JN, Feldkamp M, Struijk L et al. Human papilloma virus infection and skin cancer risk in organ transplant recipients. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:207-11.
- Guba M, Graeb C, Jauch KW. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004;77:1777-82.
- Adami J, Gabel H, Lindelof B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89:1221-7.
- Ramsay HM, Fryer AA. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol* 2002;147:950-60.
- Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transplant* 1998;14:7-58.
- Jørgensen KA, Dieperink H, Kierkegaard P. Komplikationer ved immunosuppressiv behandling ved organtransplantation. *Ugeskr Læger* 2003;165:4727-9.
- Friedman HI, Williams T, Zamora S et al. Recurrent basal cell carcinoma in margin-positive tumors. *Ann Plast Surg* 1997;38:232-5.
- Ramsay HM, Fryer AA, Reece S et al. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000;36:167-76.
- Bavinck JNB, Feldkamp M, Struijk L et al. Human papillomavirus infection and skin cancer risk in organ transplant recipients. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:207-11.
- Harden PN, Reece SM, Fryer AA et al. Skin cancer surveillance in renal transplant recipients: questionnaire survey of current UK practice. *BMJ* 2001;323:600-1.
- EBPC Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:S31-6.
- Kasike BL, Vasquez MA, Harmon W et al. Recommendations for the out-patient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1-86.
- Otley CC, Coldiron BM, Tasko T et al. Decreased skin cancer after cessation of therapy with transplant-associated immunosuppressants. *Arch Dermatol* 2001;137:459-63.
- Seukeran DC, Newstead CG, Cunliffe WJ. The compliance of renal transplant recipients with advice about sun protection measures. *Br J Dermatol* 1997;138:301-3.
- Jemec GB, Holm EA. Nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. *Transplantation* 2003;75:253-7.
- Reece SM, Harden PN, Smith AG et al. A model for nurse-led skin cancer surveillance following renal transplantation. *Nephrol Nurs J* 2002;29:257-9.