

Retningslinier for kontrol og behandling af non-melanom hudkræft og forstadier hertil hos organtransplanterede patienter

1. Beskrivelse af problemer

I Danmark er ca. 2000 mennesker organtransplanterede og antallet øges med ca. 250 patienter pr. år. Organtransplanterede patienter lever generelt længere og længere efter transplantationen og non-melanom hudkræft (NMSC) hos disse patienter er et stigende problem. I lande sammenlignelige med Danmark ses 20 år efter transplantation NMSC hos op til 40 % af de organtransplanterede. Hos organtransplanterede patienter er hyppigheden af spinocellulært karcinom (SCC) øget i forhold til basalcelle karcinom (BCC), således at ratio imellem de to tumorformer, som normalt er <1 , bliver >1 . SCC alene er øget 65 til 250 gange, mens hyppigheden af BCC er øget 10 gange i forhold til baggrundsbefolkningen. SCC er dermed den hyppigste form af NMSC hos organtransplanterede og er typisk mere aggressiv med større tendens til recidiv og metastasering end hos baggrundsbefolkningen.

Hyppigheden af hudkræft stiger med længden af den immunsupprimerende behandling, dog således at jo ældre man er på transplantationstidspunktet jo tidligere ses NMSC. Risikofaktorer for NMSC hos organtransplanterede patienter er sol-eksponering, graden og længden af den immunsupprimerende behandling og HPV infektion.

Forekomsten af Kaposi sarkom, melanom og lymfom samt af anogenitale carcinomer er også øget betydeligt i forhold til den raske befolkning.

Hos organtransplanterede ses ligeledes hyppigt keratoser, verrucae vulgaris og præmaligne lidelser i form af aktiniske keratoser, Bowens sygdom og keratoakantomer.

2. Forebyggelse

Overhyppigheden af hudkræft skyldes nedsat immun-overvågning. Hos den immunkompetente fjernes præmalignt transformerende celler af immunsystemet, mens dette ikke sker i samme grad hos den organtransplanterede patient i immunsuppressiv behandling. Patogenesen ved hudkræft er som hos andre patienter, dvs. den skyldes primært ultraviolet lys, særligt UV-B lys, der forårsager karakteristiske DNA brud og dannelse af thymidin dimere, der leder til "mis-read". UV-A lys spiller dog også en rolle gennem yderligere immunsuppression i huden og frisættelse af frie radikaler, som indirekte medfører DNA skader.

Det er den samlede mængde UV-lys gennem tilværelsen såvel før som efter transplantationen, der spiller en rolle. Der er således gode muligheder for målrettet profylakse.

Lysere hudtyper er mere følsomme end mørkere hudtyper, men generelt må der rådes til minimering af UV eksponering gennem fuldstændig ophør med solarier og aktiv soldyrkning. I sommerhalvåret bør patienterne rådes til at anvende tætvævet løstsiddende tøj, en hat med skygge og solcremer (med såvel UV-A som UV-B filter) til ikke påklædte hudområder.

Human papilloma vira (HPV) er velkendte onkogene ved udvikling af livmoderhalskræft. Flere typer virus er onkogene i huden. Kondylomer og vorter hos organtransplanterede er desuden ofte udbredte, kosmetisk generende og vanskelige at behandle. Intensiv ambulant behandling er derfor ofte nødvendig, og indbefatter tillige hyppigt en kombination af flere mulige behandlinger. Effekten af de nye vacciner mod human papilloma virus hos patienter, som er organtransplanterede er endnu ikke undersøgt.

Desuden spiller type og dosis af den immunsupprimerende behandling en vigtig rolle. Nefrologer og andre læger, der varetager den immun-suppressive behandling vil ofte kunne forsøge, at minimere den immunsuppressive behandling bl.a. af hensyn til cancer-risikoen.

Som sekundær og tertiær hudkræft-profylakse kan ændring i immun-suppressiv behandling fra calcineurin-inhibitor til m-TOR inhibitor overvejes. Det skal dog understreges, at sidstnævnte anbefaling ikke hviler på kontrollerede undersøgelser, men primært på dyreforsøg.

Studier med dosering på mindst 25 mg acitretin hos organtransplanterede antyder en beskyttende effekt på udvikling af SCC. Der er dog rapporter, der også viser at antallet af SCC stiger kort tid efter ophør med acitretin behandling, således det samlede antal af SCC forbliver uændret. Ved en evt. behandling må man således forvente enten livslang eller i det mindste meget langvarig behandling for at opnå en brugbar virkning. Eventuel behandling bør konfereres med mediciner.

Det er uafklaret om profylaktisk fotodynamisk behandling (dvs. før forstadier opstår) eller behandling med stoffet imiquimod er effektive i forebyggelsen af hudkræft hos transplanterede.

3. **Kontrol**

Kontrol af organtransplanterede patienter med bør ske på et sted, hvor der er et formaliseret samarbejde mellem dermatologen, lægen, der styrer den immunsupprimerende behandling og øvrige behandlere af NMSC (primært

onkologer og plastikkirurger). Af hensyn til at opnå tilstrækkeligt erfaringsgrundlag bør der på hver klinisk enhed følges mindst 25 transplanterede.

Hyppigheden af kontrol bør individualiseres efter nedenstående retningslinjer afhængig patienternes risiko

- a. Før udvikling af NMSC uden aktiniske forandringer, kontrol mindst én gang årligt
- b. Efter første tilfælde af NMSC og/eller aktiniske forandringer kontrol mindst hver 3.-6. måned
- c. Kontrol af genitalforandringer
Mindst én gang årligt, men hyppigere hos pt. med tidl. Bowen/Bowenoid papulose/ Queyrats erytroplasi. Kvinder bør have foretaget cervix cytskrab mindst én gang årligt, - hyppigere ved celleforandringer.

4. **Behandling af aktiniske keratoser og non-melanom hudkræft**

Behandling af præcancroser hos immunsupprimerede bør være mere aggressiv end hos immunkompetente. Der er langt større hyppighed for transformering til cancere. Eksempelvis bør carcinoma in situ forandringer behandles mere aggressivt med excision svarende til et tidligt SCC.

For behandling af NMSC henvises til guidelines for behandling af NMSC, hvor man specielt skal være opmærksom på, at alle tumorer hos immunsupprimerede, er højrisiko tumorer og skal behandles med behandlingsmodaliteter, der giver højeste sikkerhed for radikalitet.

I tilfælde med de sværeste grader af aktiniske skader med multiple SCC eller ved SCC med metastatisk sygdom bør man kontakte mediciner for ændring eller evt. seponering af den immunosuppressive behandling.

Der kan være specielle forholdsregler hos organtransplanterede ved anvendelse af imiquimod og røntgen

Imiquimod

Bør anvendes med forsigtighed til organtransplanterede, studier tyder dog på, at behandlingen er sikker uden risiko for graft afstødning hos pt. i stabil fase af deres organtransplantation. Imiquimod bør kun anvendes på et areal op til 100 cm² pr

gang. Hvis der er kendte problemer med graften bør anvendelsen af cremen hos organtransplanterede ske efter samråd med mediciner.

Røntgen

Røntgenbehandling af tumorer hos immunsupprimerede giver teoretisk set øget risiko for udvikling af cancer i behandlede områder, men det er i praksis yderst sjældent set. Der er derfor ikke kontraindikation for anvendelse af røntgen, men man bør i de enkelte tilfælde overveje om der er andre ligeværdige behandlingsmuligheder.

5. **Risiko for andre kræftformer som følge af organtransplantation**

Incidensen af Kaposi Sarcom 500 gange større hos transplanterede patienter end hos raske. 45 % af organtransplanterede har organinvolvering, som er associeret med en dårlig prognose.

Malignt melanom er 1-2 X hyppigere hos organtransplanterede. Behandling er som hos ikke-transplanterede.

6. **Samarbejde med de andre behandlende afdelinger**

Optimal diagnostik og behandling af non-melanom hudkræft hos organtransplanterede højrisiko-patienter nødvendiggør et veletableret tværfagligt samarbejde mellem dermatologer, plastikkirurger, onkologer samt nefrologer, cardiologer, lungemedicinere og gastroenterologer afhængig af transplanteret organ. Herved sikres patienterne koordinerede patientforløb, der tager udgangspunkt i optimale behandlingsregimer indenfor de forskellige specialer.

7. **Udarbejdelse af patientfolder**

Se bilag 1.

PAS PÅ SOLEN

Information til organtransplanterede patienter

Erfaringer har vist, at organtransplanterede patienter har en øget risiko for at udvikle hudkræft i forhold til befolkningen som helhed.

Denne øgede risiko omfatter alle typer af hudkræft, men gælder især de almindelige former for hudkræft (basal celle kræft og plade celle kræft). Nogen typer af hudkræft optræder op til 100 gange hyppigere hos organtransplanterede patienter og udvikles 20-30 år tidligere sammenlignet med ikke organtransplanterede personer.

Den øgede risiko for hudkræft skyldes den immundæmpende behandling, der gives til alle, der får foretaget en organtransplantation. Behandlingen gives for at forhindre at det nye organ afstødes, og kan derfor ikke undværes. På grund af medicinen er immunsystemet ikke i stand til at udbedre skader i huden fremkaldt af sollys, og behandlingen kan på denne måde være medvirkende til, at patienter udvikler hudkræft.

For at nedsætte risikoen for at udvikle hudkræft, skal du være opmærksom på følgende:

1. **SOLEN**
Undgå solskoldning! Specielt midt på dagen mellem 12-15, hvor ca. halvdelen af den skadelige stråling fra solen kommer.
2. **SOLARIER**
Anvend aldrig solarier! De ER kræftfremkaldende uanset rørtype.
3. **SOLBESKYTTELSE**
Skygge, tøj og en bredskygget hat, der skygger for ørerne er den bedste solbeskyttelse.
4. **SOLCREMER**
Hvis du ikke kan undgå solen, bør du anvende solcreme med en beskyttelsesfaktor 20 eller derover. Solcremer skal beskytte både mod UVA- og UVB-lys. Solcremen smøres på i et meget tykt lag og påsmøring gentages hyppigt. Fra april til oktober anbefales det at bruge solcreme i ansigt på alle solrige dage. HUSK at smøre ører og læber!
5. **SELVBRUNER**
Hvis du ønsker at være brun, bør du anvende selvbruner. Men husk, at selvbruner ikke beskytter mod solen.
6. **SELVUNDERSØGELSE**
Undersøg din hud regelmæssigt – få nogen til at se på din ryg! Vær særlig opmærksom på små sår, der ikke heler eller nye knuder i huden.

Det er aldrig for sent at beskytte sig mod solskader.

Hjælp til forebyggelse af hudkræft

Hudlægen tilbyder en årlig undersøgelse af din hud efter organtransplantation. Hvis du i mellemtiden er i tvivl, er du velkommen til at kontakte hudlægen og aftale tid til en undersøgelse.

Hvis du allerede har fået konstateret hudkræft, vil hudlægen gerne kontrollere din hud hver 3.-6. måned.

Hvis du har fået konstateret hudkræft

Hudkræft hos organtransplanterede patienter behandles ofte med kirurgi. Derudover findes flere forskellige medicinske behandlinger. Ofte kan forstadier til hudkræft og tidlige stadier af hudkræft behandles med en creme eller lignende med et godt kosmetisk resultat.

I nogen tilfælde vil man kunne ændre eller reducere den immunhæmmende behandling. Dette vil foregå i samarbejde med din stamafdeling.