

Stor risk för hudcancer hos organtransplanterade

Solen den farligaste fienden

Sammanfattat

- Patienter som genomgått organtransplantation löper en ökad risk att få hudcancer.
- Skivepitelcancer dominerar helt. Medan typ och grad av immunsuppressionsbehandling har betydelse är tumören nästan alltid lokaliserad till solexponerad hud.
- Eftersom den ackumulerade solexponeringen har betydelse för cancerutvecklingen måste mer satsas på förebyggande åtgärder, bl a i form av bättre information till patienterna om riskerna förknippade med exponering för solljus.
- En nationell forskningsgrupp har bildats för att studera den svenska transplantationskohorten.

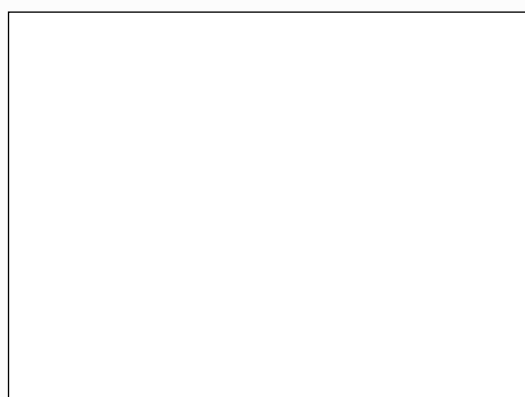


FOTO: SUPERSTOCK/GREAT SHOTS

Många patienter solar för mycket.

Mer än 400 000 transplantationer av olika organ har framgångsrikt utförts globalt sedan 1960-talet. Livskvaliteten hos patienterna är vanligtvis god, men priset de måste betala för att det nya organet skall fungera bra är kronisk immunsuppression, som är nödvändig för att förhindra avstötning.

En ökad risk för cancer är en komplikation som är välkänd; huden är härvidlag den vanligaste lokalen [1]. De flesta patienterna utvecklar också olika hudproblem, t ex infektioner (virus, svamp, bakterier), förutom hudmaligniteter.

Författare

BERNT LINDELÖF

docent, hudkliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

HÅKAN GÄBEL

docent, nationell samordnare av transplantationsfrågor, Socialstyrelsen, Stockholm.

Immunbristen predisponerar för utveckling av cellinjer, huvudsakligen epiteliala, antingen benigna eller maligna, som normalt inhiberas av immunsystemet. Bland hudmaligniteterna dominerar skivepitelcancer helt; denna cancerform är nästan alltid lokaliserad till solexponerad hud [2]. Detta faktum tyder på att inte bara immunsuppressionen utan också solens ultraviolette strålar har betydelse för karcinogenesen.

Typ och grad av immunsuppression har betydelse

En viktig faktor när det gäller cancerriskerna är hur vävnadskompatibelt det nya organet är. Ett dåligt matchat organ kan troligen öka riskerna, antingen genom en direkt immunologisk effekt eller indirekt genom att kraftigare immunsuppression behövs. Olika typer av immunsuppressiva regimer har också betydelse. Kombinationen azatioprin/prednisolon användes i Sverige fram till 1983, då ciklosporin introducerades. Därefter används kombinationen azatioprin/prednisolon/ciklosporin.

Den norska organtransplantations-

kohorten (n=2 561) har undersökts med avseende på cancerrisker förknippade med olika immunsupprimerande kombinationer. Man fann att kombinationen azatioprin/prednisolon/ciklosporin innebar en 2,8 gånger högre risk för skivepitelcancer i huden än enbart azatioprin/prednisolon [3].

I den svenska organtransplantationskohorten (n=5 356), som nyligen undersökts, noterades däremot en måttlig sänkning av cancerrisken under perioden efter det att ciklosporin introducerats jämfört med perioden före [4].

Vad denna skillnad mellan den norska och den svenska studien beror på är okänt. Kanske har olika dosregimer av ciklosporin använts, eftersom det är visat att en ciklosporinregim i lågdos orsakade färre maligniteter än en högdosregim [5]?

Skivepitelcancer dominerar

I den svenska kohorten, som följts till 1994, var den relativa risken (RR) för skivepitelcancer i huden kraftigt förhöjd: RR=108,6 (95 procents CI; 94,6–123,1) för män, RR= 92,8 (95 pro-

cents CI; 73,2–116,0) för kvinnor. De högsta riskvärdena noterades aveende de övre extremiteterna, och riskerna ökade med tiden efter transplantationen. Risken att utveckla andra epitelia maligniteter (t ex i anus, rektum, cervix och munnen), där solexponering inte kan vara en riskfaktor, var endast måttligt förhöjd.

Trots att benigna virusvårter är mycket vanliga hos patienter som genomgått transplantation är det möjligt att immunsuppressionen i sig har en begränsad betydelse för papillomvirusassocierad karcinogenes om inte andra ko-karcinogener, som ultraviolett ljus, samverkar.

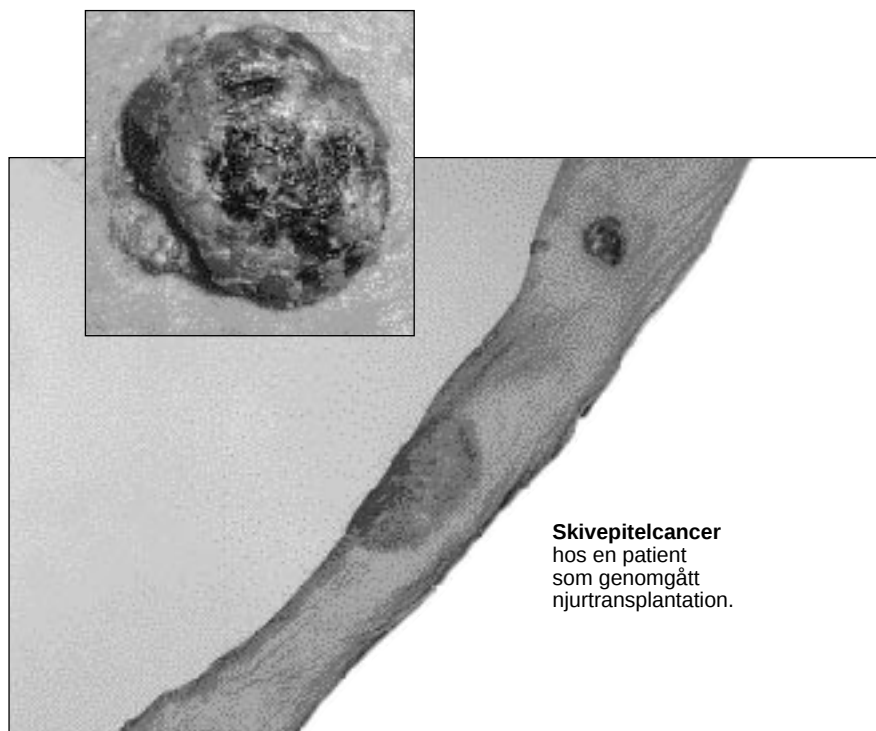
Vidare påvisades ingen signifikant ökad risk för malignt melanom: RR=1,6 (95 procents CI=0,5–3,7) för män, RR=0,5 (95 procents CI=0,0–2,6) för kvinnor [4]. I den norska kohorten påvisades däremot en tre gånger ökad risk för malignt melanom [3].

Även Kaposi sarkom och basaliom förekommer hos organtransplanterade patienter. I den svenska kohorten noterades två fall av Kaposi sarkom, men antalet basaliom kunde inte bestämmas på grund av att de inte registreras i det svenska cancerregistret [4]. En kraftig överrisk för basaliom har dock noterats tidigare i en svensk studie, där 98 undersökta njurtransplanterade patienter hade totalt 16 basaliom [6].

Hudcancer är också en vanlig dödsorsak hos patienter som genomgått organtransplantation. I en australiensisk studie av 455 hjärtransplanterade patienter som dött efter mer än fyra år postoperativt svarade hudcancer för 27 procent av de 41 dödsfallen. Metastaser utvecklades hos nio patienter med skivepitelcancer och hos fyra med malignt melanom [7].

De förebyggande åtgärderna måste bli bättre

Av de riskfaktorer som har betydelse för hudcancerutvecklingen hos de organtransplanterade patienterna, dvs im-



Skivepitelcancer
hos en patient
som genomgått
njurtransplantation.

munsuppression, papillomvirusinfektion och solexponering, är den sistnämnda utan tvivel den viktigaste, bl a på grund av att den kan undvikas! Hur viktig patientens ackumulerade solexponering före transplantationen är jämfört med den efter är inte känt. Den tidigare solexponeringen är tyvärr ett orubbligt faktum; man är hänvisad till att försöka förhindra att patienten utsätter sig för ytterligare exponering under den livslånga immunsupprimeringen.

Många kliniker kan dock intyga att det tyvärr kan vara ett lika stort problem att få patienterna att sluta sola som att ständigt behöva excidera nya, potentiellt maligna, hudförändringar. Många patienter har ett högriskabelt solbeteend, de fortsätter att resa till varmare länder för att sola. Först när de har drabbats av ett antal skivepitelcancer i huden finns det vissa förutsättningar för att förmå dem bryta beteendet. I en brittisk studie, där patienterna i samband med transplantationen fått muntlig och skriftlig information om solrestriktioner, följdes patienterna upp efter i genomsnitt sex år. Endast hälften av dem

mindes att de över huvud taget fått några råd om att undvika sol [8].

Huden bör inspekteras ofta

Hudkostymen bör inspekteras, hos de flesta patienter minst en gång om året. Högriskpatienter som utsatt sig för stor solexponering även före transplantationen bör kontrolleras var tredje månad, ibland ännu oftare. Det finns exempel på patienter som utvecklat över 50 skivepitelcancer i huden; då gäller det att hinna excidera dessa innan de metastaserar.

För dessa patienter, vars livskvalitet påverkas i hög grad av hudcancerproblemen, har försöksvis profylax med perorala retinoider använts. Speciellt tycks en lågdosregim med 0,3 mg acitretin/kg/dag vara en möjlig väg för att reducera antalet hudtumörer. En signifikant profylaktisk effekt med duration upp till fyra år har nyligen påvisats [9].

Förutom rekommendationer att använda täckande kläder, bredbrättade hattar eller mössor med stora skärmar uppmanas patienterna att använda solskyddskrämer. Tyvärr visade det sig i

den brittiska studien att endast hälften av patienterna överhuvudtaget hade använt solskyddskräm; av dessa hade drygt hälften använt en kräm med skyddsfaktor <15, vilket anses vara ett minimum för effektivt solskydd. Dessutom hade de flesta patienterna använt krämerna felaktigt, t ex använt för lite kräm för sällan [8].

Problemen kommer att öka

Det är sannolikt att hudcancerproblematiken hos personer som genomgått organtransplantation kommer att förvärras. Antalet transplantationer begränsas idag endast av tillgången på donatorer; behovet är mycket större. Den globalisering vi ser idag, med ökat resande, innebär att solexponeringen för befolkningen generellt kommer att öka. Därtill kommer de risker som reduktionen av det skyddande ozonlagret i atmosfären kommer att medföra.

Krafttag behövs för att ständigt informera patienterna. Kanske kan information ges via videoband, kanske kan patienterna få gratis solskyddskräm utskrivna av sin läkare. Därutöver bör de patienter som haft multipla hudcancertumörer kontrolleras på centra med specialkunskap på och intresse för området.

Nationell forskningsgrupp

Därutöver behövs mer forskning. Immunsupprimeringen, papillomvirusinfektionerna och graden av solexponering utgör komplexa faktorer som på olika sätt kan samverka i karcinogenesen. En organtransplantation är ett unikt biologiskt experiment, som kan ge generella kunskaper om canceretiologi. Därför har en nationell forskningsgrupp bildats med epidemiologisk, onkologisk, immunologisk, transplantationskirurgisk och dermatologisk kompetens. Gruppen har fått stöd av Cancerfonden, huvudmannskapet ligger på institutionen för medicinsk epidemiologi vid Karolinska institutet.

Det är angeläget att man avseende

” ” Det är sannolikt att hudcancerproblematiken hos personer som genomgått organtransplantation kommer att förvärras. Antalet transplantationer begränsas idag endast av tillgången på donatorer; behovet är mycket större. Den globalisering vi ser idag, med ökat resande, innebär att solexponeringen för befolkningen generellt kommer att öka. Därtill kommer de risker som reduktionen av det skyddande ozonlagret i atmosfären kommer att medföra.

den svenska kohorten av organtransplanterade patienter initierar studier för att bestämma riskerna för utveckling av även andra cancerformer än hudcancer. Även histologiska och molekylärbiologiska undersökningar av främst skiv-epitelcancer i huden bör göras, liksom en analys av cancerorsakade dödsfall samt fall-kontrollstudier inom kohorten.

Referenser

1. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohmé I, Forsberg B et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries 1964–1986. *Int J Cancer* 1995; 60: 183-9.
2. Newstead CG. Assessment of risk of cancer after renal transplantation. *Lancet* 1998; 351: 610-1.
3. Jensen P, Hansen S, Möller S, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 177-86.
4. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern S. Incidence of skin cancer in 5,356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143: 513-9.
5. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blanco G, Dreno B et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351: 623-8.
6. Blohmé I, Larkö O. Skin lesions in renal transplant patients after 10–23 years of immunosuppressive therapy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990; 70: 491-4.
7. Ong C, Keogh A, Kossard S, Macdonald PS, Cooper SG, Morgan GW et al. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 27-34.
8. Seukeran DC, Newstead CG, Cunliffe WJ. The compliance of renal transplant recipients with advice about sun protection measures. *Br J Dermatol* 1998; 138: 301-3.
9. McKenna DB, Murphy GM. Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low-dose acitretin. *Br J Dermatol* 1999; 140: 656-60.