A decorative graphic on the right side of the page consists of three overlapping circles of varying shades of blue (dark, medium, and light) arranged vertically. Two thin blue lines intersect at the top left and extend diagonally across the page, framing the circles and the text area.

Maligne og precancerøse hudlesjoner hos nyretransplanterte pasienter

En prospektiv studie fra privat spesialistpraksis

MED-3950 5.-årsoppgaven – Profesjonsstudiet i
Medisin ved Universitetet i Tromsø

Sara J. Brun og Elisabeth J. Skjernes – MK09
Veileder: Lars Kåre Dotterud, 1. amanuensis UIT.
2013/2014 Tromsø

Innhold

Resymé	3
Begrepsavklaring.....	4
1.0 Introduksjon	5
2.0 Bakgrunn.....	6
2.1 Teoretisk referanseramme	7
2.1.1. Nyretransplantasjon	7
2.1.2 Immunsuppressiv behandling.....	9
2.1.3 Premaligne lesjoner	10
2.1.4 Non-Melanoma Skin cancer (NMSC)	12
3.0 Material og Metode.....	19
3.1 Statistisk metode	23
3.2 Arbeidsprosessen	24
4.0 Resultater	26
5.0 Diskusjon	33
6.0 Konklusjon:	38
7.0 Referanser	39
Vedlegg 1	43

Resymé

Bakgrunn

Maligne og premaligne hudlesjoner er vanlig hos immunsupprimerte pasienter. Flere risikofaktorer er årsak til denne utviklingen. Det er gjort flere retrospektive studier på dette emnet, men mange av disse er gjort i geografiske områder med annen eksponering for karsinogene faktorer enn i en norsk populasjon. Det er gjort få prospektive studier på samme emne. Vårt mål er å se på forekomsten både av precanserøse og maligne hudlesjoner hos nyretransplanterte, etter hvor lang tid disse opptrer og når det kan være hensiktsmessig å starte regelmessig oppfølging av disse pasientene. Vi vil også se på sammenhengen mellom enkelte faktorer som kjønn, hudtype og solbrenthet, og utviklingen av hudlesjoner.

Material og Metode

I vår besvarelse bruker vi tall basert på observasjoner i hudlegepraksis, hvor 114 nyretransplanterte pasienter (67 menn og 47 kvinner) ble fulgt opp i perioden 1999-2010. Vi sammenligner med tall fra kreftregistret og Statistiska Centralbyrån i Sverige. Data er lagret i SPSS og analysert i SPSS, Stata og Excel.

Resultat

Det er registrert 9 pasienter med spinocellulærkarsinom (SCC) og 23 med basalcellekarsinom (BCC) i studien. 58 pasienter har 371 aktiniske keratoser (AK). Våre funn viser at det er 64,3 ganger økt risiko for SCC og 12,3 ganger økt risiko for BCC hos vår populasjon i forhold til generell befolkning. Våre funn viser også signifikant forekomst av BCC og AK mellom ulike hudtypegrupper. Etter ti års oppfølging har 65 pasienter fått non-melanoma skin cancer (NMSC) eller AK i vår studiepopulasjon.

Konklusjon

Nyretransplanterte har økt forekomst av NMSC og AK i forhold til normalbefolkningen. Regelmessig undersøkelse av dermatolog kan bidra til at risikopasienter oppdages raskere. Det er hensiktsmessig at nyretransplanterte med immunsuppressiv behandling starter tidlig med regelmessige kontroller hos hudlege, spesielt synes dette viktig fem år etter transplantasjonstidspunktet.

Begrepsavklaring

Non melanoma skin cancer (NMSC) er en samlebetegnelse for hudkreft av ikke-melanom type, det vil si; som ikke utgår fra melanocytene. Betegnelsen NMSC omfatter blant annet spinocellulære karsinomer (SCC) og basalcellekarsinomer (BCC). Når samlebegrepet omtales i resten av teksten vil forkortelsen omfatte disse to typene hudkreft.

Spinocellulære karsinomer (SCC) Malign tumor med utspring fra keratinocytene i epidermis. Inngår i betegnelsen NMSC.

Basalcellekarsinomer (BCC) Malign tumor med utspring fra basalcellelaget i epidermis. Inngår i betegnelsen NMSC.

Aktiniske Keratoser (AK) Premalign lesjon som oppstår på kronisk lyseksperte hudområder. Består av celler med abnormal proliferasjon og differensiering. Kan progrediere til invasiv SCC.

Mb Bowen/Bowens sykdom er carcinoma in situ. Dette innebærer at det finnes plateepitelkarcinom-celler i epidermis, men at basalmembranen fortsatt er intakt. Ved invasiv vekst gjennom basalmembranen utvikles et SCC. På grunn av fravær av invasiv vekst tar vi denne typen lesjon med inn under premaligne tilstander i vår besvarelse.

1.0 Introduksjon

Overlevelsen både av organtransplanterte pasienter og transplanterte organ øker som følge av effektiv immunsuppressiv behandling og bedret omsorg. Ulempen med transplantasjon og behandlingen rundt dette er økt forekomst av kreftsykdom, og hudkreft viser seg som mest vanlig (1) Såkalte "Non-melanoma skin cancers" (NMSC) utgjør 90 % av alle hudkrefttilfeller hos alle transplanterte pasienter. Insidensen av disse karsinomene øker med lengden på den immunsupprimerende behandlingen. Særlig gjelder dette spinocellulærkarsinomer (SCC) som det er 65-200 ganger økt risiko for hos transplanterte i forhold til den generelle populasjonen. Tidligere studier viser at basalcellekarsinomer (BCC) øker med faktor på 10. I normalbefolkningen er forekomsten av BCC vanligere enn SCC. Hos transplanterte er dette forholdet snudd, og SCC er rapportert som den vanligste (2). Hos nyre- og hjertettransplanterte pasienter i Norge er det påvist 65 ganger høyere risiko for SCC enn i normalbefolkningen (3).

Premaligne lesjoner som aktiniske keratoser (AK) og Bowens sykdom blant mange andre, er hyppige funn hos pasienter med NMSC. Slike premaligne lesjoner som oppstår før utviklingen av invasiv cancer og er nyttige å identifisere blant individer med høy risiko for å utvikle NMSC (4).

Langvarig eksponering for UV-lys, særlig UV-B er den viktigste årsaken til SCC og BCC både hos immunsupprimerte personer og i normalbefolkningen. Mekanismene bak utviklingen av UV-indusert kreft er komplekse, men UV-induserte mutasjoner i P53-genet synes å være av sentral betydning (5). Andre risikofaktorer som er signifikant assosiert med høyere risiko for NMSC hos transplanterte er lys hudtype, lys øyefarge, høy eksponering for UV-lys og alder (6). Studier tyder også på at de immunsuppressive legemidler kan ha karsinogene virkninger (7).

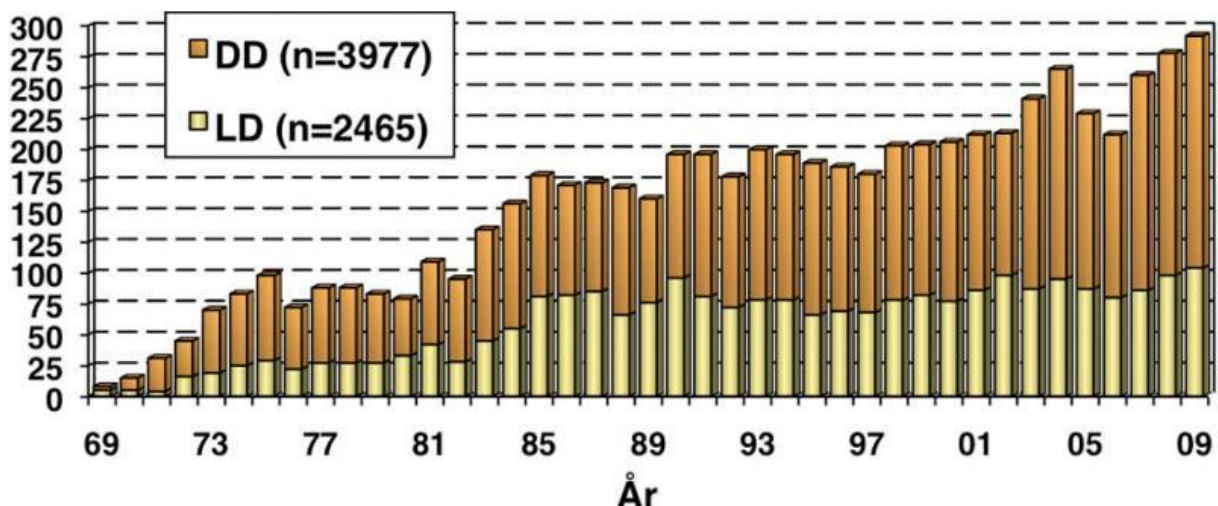
Det er gjort mange retrospektive studier på forekomst og utvikling av hudkreft hos transplanterte internasjonalt, men relativt få prospektive studier. I tillegg til bias ved de retrospektive studiene er mange av studiene basert på tumorregistre for land med relativt høy

soleksponering sammenlignet med Norden. Det finnes få norske studier på premaligne og maligne hudlesjoner hos nyretransplanterte.

Hensikten med denne studien er å se på forekomsten både av precanserøse og maligne hudlesjoner hos nyretransplanterte i en befolkningsgruppe i Norge (Hedmark og Oppland), hvor den generelle befolkning har lys hudtype, samt er utsatt for lite soleksponering. Vi ser på om det er faktorer som kan settes i sammenheng med utvikling av premaligne og maligne hudlidelser. Vi finner også ut hvor lang tid det tar fra transplantasjonen til lesjonene opptrer. Det er av betydning for når det kan være hensiktsmessig å starte regelmessig oppfølging av disse pasientene.

2.0 Bakgrunn

Nyreseksjonen ved Rikshospitalet har gitt nasjonale retningslinjer for oppfølging og kontroll av alle nyretransplanterte i Norge (8), som er basert på europeiske retningslinjer (9) og ”*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*” (10). Pasientene har ved Rikshospitalet skrevet under på samtykke om registrering av opplysninger i Norsk Nefrologiregister godkjent av datatilsynet. Nyreseksjonen ved SI Lillehammer dekker ca. 200000 personer av sykehuset innlandets totale befolkningsgrunnlag på ca 370000.



Figur 1: Nyretransplantasjoner ved Rikshospitalet i perioden 1.1.1969 – 31.12.2009 (n = 6442). DD angir organer transplantert fra avdød giver, mens LD angir organer transplantert fra levende giver. (11)

Studien vi baserer vår oppgave på har opplysninger om 114 pasienter (67 menn og 47 kvinner) som årlig er blitt fulgt opp gjennom 10 år eller mer. Fra 1999 får alle nyretransplanterte pasienter tilbud om en årlig kontroll av huden hos lokal hudlege. Pasientene inngår i vanlige polikliniske konsultasjoner og opplysningene journalføres i vanlig database (Profdoc/WinMed) ved hudklinikken som er godkjent av datatilsynet. I tillegg fylles et skjema med pasientinformasjon og hudpatologi ut. (Se vedlegg 1) Nytt med vår studie er at det er en oppfølgingsstudie fra privat spesialistpraksis med langtidsoppfølging av en populasjonsgruppe med uttalt tilbøyelighet til utvikling av multiple patologiske funn i huden. (2, 3)

2.1 Teoretisk referanseramme

2.1.1. Nyretransplantasjon

Generelt sett er nyretransplantasjon det beste tilbudet for behandling av terminal nyresvikt. Det forlenger i de fleste tilfellene levetiden for pasientene, gir økt livskvalitet og er mer samfunnsøkonomisk enn regelmessig dialyse. Mangel på nyrer er et stort problem og medfører også økende ventelister på nyre fra avdød person. Det beste alternativet er bruk av levende donor i familien, noe som øker transplantasjonsoverlevelsen. Hvis levende giver ikke finnes, settes pasienten på venteliste i Scandiatransplant (8).

Den vanligste årsaken til kronisk nyresvikt i Norge er vaskulære og hypertensive nyreskader (33 %). På de neste plassene kommer glomerulonefritt (16 %), diabetes nefropati (14 %), kronisk pyelonefritt/interstitiell nefritt (9 %) og polycystisk nyre (9 %). De resterende 19 % består av til dels ikke definerte/ukjente årsaker (4 %) (12).

Nyreerstattende behandling omfatter hemodialyse, peritonealdialyse og nyretransplantasjon. I 2012 blir det registrert 515 pasienter (63,9 % menn og 36,1 % kvinner) som startet med aktiv nyreerstattende behandling i Norge, det vil si 102,6 per million innbyggere. Det blir foretatt 75 nye nyretransplantasjoner i Norge dette året (2012). Totalt er prevalensen av pasienter som nyretransplanteres i Norge i 2012, 3208 pasienter (13).

Nyretransplantasjoner i Norge 2012										
Alder	<15	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85+	total
Insidens	3	2	4	7	19	21	17	2	0	75
Prevalens	38	84	186	455	639	848	689	253	16	3208

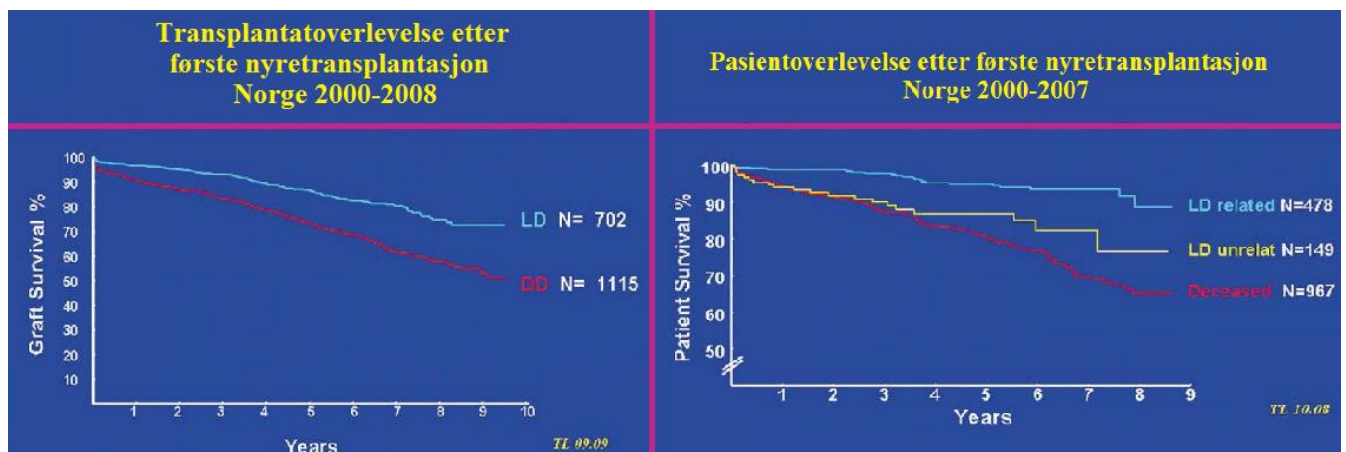
Tabell 1 Insidens og prevalens av nyretransplantasjoner i Norge fordelt på alder (2012) (13).

Tilgang på nyrer for transplantasjon i Norge ligger på topp i verden. I 2010 er 31,2 % av nyretransplantasjoner utført med transplantat fra levende giver. Økning av organdonasjon fra avdød giver er et satsningsområde i Norge (14).

Overlevelse etter nyretransplantasjon

Når man er nyretransplantert vurderes to endepunkter: pasientoverlevelse og transplantatoverlevelse. Tiden fra pasienten blir transplantert til vedkommende dør (med eller uten fungerende transplantat) regnes som pasientoverlevelsen. Transplantatoverlevelse er tiden fra transplantasjon til transplantatet slutter å fungere, enten som følge av funksjonssvikt i transplantatet eller fordi pasienten dør (15).

Generell overlevelse av pasienter som er nyretransplantert har økt betraktelig over de siste tretti år. Man kan forvente en overlevelsesrate på 95 % etter 1 år og rundt 90 % etter 3-5 år (16).



Figur 2 Transplantat (venstre) og pasient (høyre) overlevelse i Norge perioden 2000-2007/8. LD=levende donor, DD=død donor. Etter dr. Torbjørn Leivestad, Immunlogisk Institutt (17).

2.1.2 Immunsuppressiv behandling

Det foretas stadig flere organtransplantasjoner, og organtransplanterte pasienter lever lenger enn tidligere. For at pasientene ikke skal oppleve avstøtning, må de bruke immunsuppressive legemidler. Langtidseffektene av slike legemidler blir stadig viktigere på grunn av stadig lengre overlevelse og bedre resultater. Effektene omfatter blant annet en kraftig økt risiko for hudkreft, særlig SCC (2, 18). Immunsuppressiva reduserer også spontan tilbakegang av AK (2). Kliniske studier viser at risikoen for hudkreft generelt øker med mer effektiv immunsuppresjon og behandlingsvarighet (7).

Årsaker til hudkreft ved immunsuppresjon

I mange år er den økte risikoen for hudkreft etter transplantasjon blitt tilskrevet selve suppresjonen av immunsystemet. Den immunlogiske tumorovervåkingen fører til redusert kontroll og eliminasjon av tilløp til tumordanning, noe som fører til mer kreft. Dette skjer blant annet gjennom hemming av antigenpresenterende celler og redusert proliferasjon og funksjon av T-celler. Noen mener at infeksjon med humant papilloma virus (HPV) kan spille en rolle i utviklingen av kutant SCC etter organtransplantasjon, men dette er ikke avklart (18).

Man mener også at enkelte legemidler kan ha en spesifikk karsinogen effekt. For eksempel viser nyere studier at de aktive metabolittene av azatioprin og tioguaninsyre (6-TGN) virker fotosensibiliserende og øker UV-induserte DNA skader i keratinocytene (19). Pasienter som er transplanterte som bytter ut azatioprin med mykofenolat får mindre UV-indusert DNA skade i huden (20). I tillegg er det påvist at kalsiumhemmere fremmer kreftutvikling via ikke-immune mekanismer. En studie fra 1999 viser at ciklosporin fremmer en malign fenotype av ikke-invasive kuboidale celler i cellekulturer og tumorvekst hos immunsupprimerte mus. (21).

Nyere typer immunsuppressive legemidler viser seg, i studier, å være antineoplastiske. mTOR-hemmere for eksempel, slik som sirolimus og everolimus, har både immunsuppressive og antineoplastiske egenskaper og dette gjør dem svært interessante for bruk ved organtransplantasjon. Det er påvist at mTOR-hemmere hemmer vekst av maligne celler i cellekulturer, blant annet for malignt melanom og B-cellelymfomer via hemming av

metastatisk vekst og angiogenese i musemodeller på grunn av redusert vaskulær endotelial vekstfaktor (22). Det pågår for tiden flere randomiserte studier for å se om disse nye immunsuppressive legemidlene med antineoplastiske egenskaper kan redusere forekomsten av hudkreft etter organtransplantasjon.

Frem til 1983 består de fleste behandlingsregimer for langvarig immunsuppresjon etter organtransplantasjon av azatioprin og prednisolon. Etter 1983 får de fleste pasienter trippelbehandling med ciklosporin, azatioprin og prednisolon. Flere andre immunsuppressive legemidler er senere blitt introdusert. Ciklosporin og azatioprin er i varierende grad erstattet av takrolimus, mykofenolat og såkalte mTOR-hemmere (7).

2.1.3 Premaligne lesjoner

Premaligne epiteliale lesjoner er tilstander som kan gjenkjennes klinisk eller histologisk og er assosiert med økt risiko for utvikling av kreft. Premaligne lesjoner skilles fra maligne ved at de mangler histologisk infiltrasjon gjennom den dermale-epidermale membranen. I tillegg til de epidermale forandringene sees det oftest kroniske inflammasjonsceller i papillene i dermis direkte under lesjonen (23). Histopatologiske forandringer som man kan se ved premaligne lesjoner er nukleær pleomorfisme, økt mitotisk rate og unormal differensiering. En rekke premaligne epiteliale lesjoner i huden er identifisert og det er flere kliniske og epidemiologiske bevis for en sammenheng mellom disse og utviklingen av senere hudkreft (NMSC). Det er større risiko for at premaligne lesjoner utvikler seg til NMSC hos organtransplanterte enn hos normalbefolkningen (4).

De fleste premaligne lesjoner som AK og Mb Bowen er lokalisert på samme hudområder som de maligne, ofte på steder hvor huden er eksponert for sollys og karsinogener. De premaligne lesjonene opptrer som regel før utviklingen av invasiv cancer, og kan derfor være nyttige i identifiseringen av høyrisikopasienter med tanke på utvikling av NMSC (4).

Konvensjonelle modeller av flerstadie-karsinogener, som for eksempel modellen for coloncancer, er basert på tumorsystem som viser veldefinerte kliniske og patologiske

progredierende forandringer, mens andre tumorer ikke har slike precursorlesjoner. Klinisk observasjon tyder på at de fleste humane cancere, inkludert SCC, muligvis ikke går gjennom intermediære faser. Hos immunkompetente individer progredierer sjelden aktiniske keratoser (AK) og Bowens sykdom til invasiv SCC (4).

Studier viser at AK ofte undergår spontan regresjon og har lavt potensial for å utvikle seg direkte til SCC, til tross for dette er det viktig at man ikke undergraver betydningen av regelmessig undersøkelse av huden hos pasienter med økt risiko for å utvikle hudkreft (4).

Aktiniske keratoser (AK)

Majoriteten av AK opptrer på soleksponerte områder, oftest hos personer med lys hudtype som har vært eksponert for solar UV-stråling (24). Prevalensen av disse lesjonene øker med økende UV-eksponering, lysere hudtype og tid eksponert for sollys. Tilstedeværelsen av AK er en viktig biomarkør for overdrevet UV-eksponering og økt risiko for NMSC (4).

AK forekommer oftest, hos middelaldrene eller eldre personer, på soleksponerte steder som i ansiktet, hodebunnen og dorsalsiden av hender. Lesjonene varierer i størrelse fra under 1 mm til over 2 cm og er vanligvis asymptomatisk. Utseende er oftest makulopapuløst med en ru, skjellende overflate (4). Diagnosen er vanligvis basert på lesjonens morfologi og kliniske funn. Behandlingen går ut på å fjerne lesjonen i sin helhet ved bruk av kirurgi, cryobehandling, curretage, topical terapi eller fotodynamisk terapi (PDT). Dersom det er diagnostisk usikkerhet er det beste å fjerne lesjonen kirurgisk og sende den til histologi for å utelukke tidlig invasiv SCC (4).

Mb Bowen

Mb Bowen er spinocellulært karsinom in situ. Det vil si maligne plateepitelceller i epidermis som ikke har brutt basalmembranen og dermed ikke regnes som invasiv cancer. Tilstanden bekreftes ved biopsing og histologi. Tilstanden behandles på samme måte som AK.

2.1.4 Non-Melanoma Skin cancer (NMSC)

NMSC omfatter i denne studien SCC og BCC. Selv om disse ulike undertypene skiller seg fra hverandre både klinisk og patologisk, har de en del fellestrekk og klassifiseres derfor under samme kategori når det kommer til helseplanlegging og epidemiologiske formål.

Kreftregisteret i Norge registrerer kun SCC og ikke BCC. NMSC metastaserer sjeldent hos friske individer og dødeligheten er derfor lav. Dette bidrar til at NMSC er et underrapportert helseproblem, og dermed er det vanskelig å anslå både morbiditet og helsekostnader knyttet til dette.

Det viser seg insidensen av NMSC har økt dramatisk over de siste 30-40 år i mange land i verden (25). En studie fra Australia viser at insidensen i løpet av en periode på 5 år (1985-1990) har økt med 50 % for SCC og 11 % for BCC (26). I Wales øker insidensen fra 173,5 per 100 000 til 265,4 per 100 000 i en populasjonsstudie gjort mellom 1988 og 1998 (27). Insidensen i USA viser en økning på 8 % årlig over de siste 20 år (28).

Forekomsten av BCC rapporteres fire ganger høyere enn SCC i flere studier og er relativt konstant hos ikke-immunsupprimerte pasienter med lys hud. Dette forholdet varierer likevel med graden av soleksponering, hvor man ser en disproporsjonal økning i forekomst av SCC i forhold til BCC med økende eksponering for sollys (25).

2.1.4.1 Risikofaktorer

Ultrafiolett stråling (UV)

I utviklingen av NMSC er UV-stråling den viktigste og best forståtte risikofaktoren og årsaken både hos immunkompetente og immunsupprimerte (29). I det elektromagnetiske spektrum kan UV-delen videre deles inn i UVA, UVB og UVC. Hvorav UVB i hovedsak er ansvarlig for utvikling av hudkreft, mens de karsinogene effektene av UVA-stråler ikke er helt klarlagt. UV-induserte mutasjoner i p53-genet synes å være av sentral betydning for utviklingen av hudkreft (5). Tumorsuppressorgenet p53 sin oppgave er sending av keratinocytter med UV-indusert DNA-skade i apoptose, og på den måten hindre kreftutvikling. Mutasjoner i p53-genet, som følge av UV-stråling, fører til et dysfunksjonelt

p53-protein. Dette fører igjen til at mutert DNA ikke repareres, og at celler med UV-indusert skade på DNA ikke går i apoptose. Dette gir ukontrollert cellevekst av unormale cellepopulasjoner og tumordanning i huden. En annen mekanisme som antas å ligge til grunn for utviklingen av hudkreft som følge av sollys, er den lokale og systemiske immunsuppressive effekten av UV-stråling som fører til hemmingen av tumorsuppresjonen (18).

Studier viser at allerede fra slutten av 1800-tallet foreslås en sammenheng mellom NMSC og soleksponering. Senere studier som baserer seg på epidemiologiske og kliniske observasjoner viser økt frekvens av NMSC i områder med høy soleksponering. Insidensen øker jo nærmere en kommer ekvator, noe man antar skyldes høyere nivå av UVB-stråler i sollyset (30). Det viser seg også økt NMSC -insidens hos sol-sensitive. Dette tydeliggjøres i risikoanalysen for NMSC hos albinoer og ikke-albinoer i land som Tanzania hvor soleksponeringen er høy (31). Man ser økt insidens av NMSC med økende alder, som resultat av kumulativ soleksponering. Dette gjenspeiler både intensiteten og varigheten av eksponeringen (30, 32). I 1992 konkluderer "The International Agency for Research on Cancer" med at eksponering for sollys er karsinogent hos mennesker og at det har en kausal rolle i utviklingen av NMSC (25).

Alder

Pasientens alder på transplantasjonstidspunktet er assosiert med økt risiko for NMSC (6). I en studie blir risikoen rapportert til å være 12 ganger høyere hos pasienter som blir transplantert etter 55 års-alder, sammenlignet med de pasientene som mottar transplantatet før fylte 55 år (33).

Hudtype

Lys hud (Hudtype 1 og 2) gir høyere risiko for utvikling av NMSC om man sammenligner med de mørkere hudtypene (6).

Annen sykdom

Enkelte arvelige tilstander, som for eksempel Gorlins syndrom og Xeroderma Pigmentosum, er spesielt utsatt for hudkreft i ung alder. Det finnes også andre familiære kreftsyndrom som er assosiert med høyere risiko for utvikling av NMSC (25).

Assosiasjonen mellom HPV og kreftutvikling er best kjent for cervical og anogenital kreft. Man ser en økt insidens både av virale vorter og NMSC hos organtransplanterte pasienter, og ut fra dette kommer forslaget om at HPV også kan spille en patologisk rolle i utviklingen av NMSC. DNA fra HPV rapporteres å være tilstede i mer enn 80 % av NMSC hos immunsupprimerte pasienter, og i under 40 % av tilfellene hos immunkompetente (34). HPV 16 og andre høyrisiko HPV-typer er linket opp mot utviklingen av hudkreft. Det er nærliggende å tro at den onkogene effekten blant disse tumorene er mediert av liknende mekanismer som hos keratinocytter i mucosa. Assosiasjonen mellom hudlesjoner og cancer vulva og/eller cervixcancer hos noen pasienter understreker viktigheten av at pasienter med disse hudlesjonene også undersøkes med tanke på genital malignitet (25).

Langvarig immunsuppresjon

Langvarig immunsuppressiv behandling hos organtransplanterte pasienter, viser seg å gi betydelig økt risiko for NMSC, med tidligere debut og høyere insidens av multiple primære tumorer sammenlignet med immunkompetente pasienter (25). Dette gjelder også pasienter med svekket immunforsvar av andre årsaker (for eksempel AIDS). Se eget avsnitt om immunsuppresjon.

Kjemiske karsinogener, røntgenstråler og varmestråling

I 1756 påviser den engelske legen Pott en økt risiko for skrotal hudkreft hos feiere på grunn av sot. Senere er både arsenikk, røntgenstråler og kroniske irritasjonstilstander forbundet med økt risiko for hudkreft (25).

2.1.4.2 Spinocellulært karsinom (SCC)

Insidens og etiologi

SCC utgår fra keratinocytene i epidermis. Insidensen varierer og er relatert til hudfarge og grad av soleksponering. Det er en økende forekomst hos hvit populasjon med lys hud og områder med høy soleksponering. I 2011 fikk 1674 mennesker (871 menn og 803 kvinner) i Norge SCC (35).

Vi ser at livsstilsendringer medfører blant annet økt reiseaktivitet til syden og det er med på å øke forekomsten av SCC, imidlertid ser vi at andelen forårsaket av kreftfremkallende stoffer i forbindelse med arbeid går ned de siste 50 år. Nye sykdommer som for eksempel HIV-infeksjon og terapeutiske fremskritt med immunsupprimerende legemidler ved organtransplantasjon er også med på å endre det epidemiologiske bildet av SCC. Dette har fører til at nye grupper er under større risiko for utvikling av SCC (36, 37).

Klinikk

Pasienten forteller ofte om sår som ikke vil gro soleksponert hud. Lesjonene dukker opp på håndbaken, underarmen, øvre del av ansiktet og underleppen. Tumor kan være en fast, skjellende, vortelignende knute, ofte med sentral ulcus og hard infiltrert kant som ofte strekker seg utenfor den synlige tumorgrensen. SCC sees oftest samtidig med AK, eller andre tegn til solskade som pigmentforandringer, solar elastose, hyperkeratose og telangiektasier.

SCC kan oppstå i alle former for epitel, men på huden, som er et tilgjengelig organ vil det være lett å observere eventuelle precanserøse forandringer og følge utviklingen av disse. Potensielle precanserøse forandringer i huden er AK, cornu cutaneum og Bowens sykdom, samt leukoplaki i mucosa. Opp mot 60 % av svulstene utvikles fra AK (38), men AK er svært vanlig og relativt få av disse utvikler seg til SCC. Ved multiple AK er risikoen økt 10-15 ganger (39).

Behandling og prognose

Å sikre komplett fjerning og destruksjon av primærtumor og hindre metastasering er behandlingsmålet for SCC uansett hvilken behandlingsmetode som velges. Dette kan oppnås gjennom å matche behandlingen med tumorkarakteristika (40). Tumorstørrelse, lokalisasjon, vekstrate, etiologi og tilstedeværelse av immunsuppressiva er alle faktorer som virker inn på risikoen for metastasering av SCC. Histologiske faktorer er tumortykkelse, grad av infiltrasjon i dypet, og differensieringsgraden. SCC med tumorstørrelse mer enn 2 cm i diameter har dobling av risiko for lokalt residiv og tre ganger økning i risiko for metastasering (40-42).

SCC som følge av immunsupprimerende behandling hos organtransplanterte.

Forekomsten av SCC hos immunsupprimerte pasienter etter organtransplantasjon er mye høyere enn ellers i befolkningen (36, 43, 44). Lesjonene er i større grad lokalisert på solesponert hud, og kan være multiple. Klinisk kan de ligne precanceroser, men hos denne pasientgruppen er det viktig med grundig klinisk undersøkelse og biopsi for å kartlegge lesjonens sanne natur.

Død som følge av SCC metastasering er vanligere hos organtransplanterte med immunsuppresjon. Det er ikke påvist med sikkerhet at den økte forekomsten skyldes biologiske forhold hos disse pasientene. Prevalensen av SCC er høyere i denne gruppen og dette kan i seg selv lede til økt antall dødsfall som følge av metastase (45, 46).

2.1.4.3. Basalcellekarsinom (BCC)

Insidens og etiologi

BCC er en malign tumor som utgår fra basalcellelaget i epidermis, og er den vanligste formen for hudkreft. Sammen med omliggende stroma har denne type tumor ofte et karakteristisk histologisk bilde. Det er stor geografisk variasjon i prevalens av BCC, men den øker i takt med graden av solesponering i en populasjon. I land som USA og Australia er BCC den vanligste formen for kreft (47).

En svensk studie viser i 2008 en forekomst av BCC på henholdsvis 430 og 352,6 per 100 000 for menn og kvinner. Det er ikke funnet signifikant forskjell mellom kjønnene (48). Andre studier viser derimot at BCC forekommer hyppigere hos menn enn kvinner. En populasjonsbasert studie fra Minnesota gir en årlig insidens for menn og kvinner på henholdsvis 175 og 124 per 100 000 (47). Tall fra Norge er usikre da BCC ikke er meldepliktig til Kreftregisteret, men det er estimert et antall på cirka 12 000 nye lesjoner årlig (49).

Selv om BCC kan forekomme alt fra barneårene, er forekomsten av BCC økende med alderen. Mer enn tre fjerdedeler av pasientene rapporteres å være over 40 år (50). I en svensk studie var gjennomsnittsalderen ved oppdagelse av BCC hos pasientene 70 år for menn og 69 år for kvinner (48).

BCC forekommer svært sjeldent hos mørkhudede, og ennå sjeldnere i kinesisk, japansk eller annen orientalsk populasjon sammenlignet med land med lyshudet befolkning (50). Studier viser at risikoen for utvikling av BCC øker med alderen (51-53). Den kumulative soleksponeringen antas å være hovedårsaken til utviklingen. I tillegg øker risikoen for BCC ved bruk av immunsuppressive legemidler etter organtransplantasjon, hvor lesjonene ofte opptrer ved yngre alder og er mer aggressive (7, 54). Lys hud som blir lett solbrent gir økt risiko (odds ratio: OR=1,6) (55), likeledes hyppige og gjentatte solforbrenninger som barn (56). Det er også rapportert 25-50 % økt risiko for utvikling av BCC assosiert med bruk av solarium (57). En studie som inkluderer 1549 søreuropeere med BCC konkluderer med at de med lyst eller rødt hår, de som sjeldent blir brune i solen og de med solbrenthet i barndommen har høyere risiko for utvikling av BCC. Akutt solbrenthet synes å utgjøre en større risiko for utvikling av BCC enn den kumulative soleksponeringen gjennom livet (51, 52).

Klinikk

Pasientene forteller ofte om en hudforandring i form av sår eller svulst som kan være lettblødende eller som ikke vil gro. Et typisk BCC progredierer langsomt, og noen tumorer vokser så sakte at de for alle praktiske årsaker kan regnes som ”benigne”. Rask vekst er faktisk så uvanlig at det kaster tvil om diagnosen. Til tross for at de vokser sakte kan

lesjonene være lokalt aggressive, og ubehandlet kan lesjonen spre seg i dypet og forårsake stor vevsødeleggelse ved å trenge gjennom både hud, muskulatur og ben (ulcus terebrans) (47).

Som regel finner man BCC lokalisert på områder på kroppen som har vært eksponert for sollys, spesielt ansikt, ører, nakke, hodebunn, skuldre og rygg. BCC er ofte lokalisert rundt øyelokkene, spesielt mediale kantus, tinningen og bak ørene, men forekommer sjelden på hender, underarmen, fotsåler og lepper. På grunn av dette finnes det ingen god korrelasjon mellom distribusjonen av lesjonene og områder av kroppen som er mest eksponert for solen (47). Likevel er det sjeldent man finner BCC på hudområder som ikke er lyseksponert (48).

Lesjonene kan presentere seg på ulike måter; (58)

- *Nodulær og ulcererende*; som over tid utvikler en sentral ulcerasjon (ulcus rodens) med fast, sirkulær, voldformet og oppdrevet perlekjede-rand, med infiltrasjon til tilgrensende hud. Lesjonen kan også vokse uten å ulcerere, og blir da nodulær eller cystisk med et karakteristisk glassaktig preg med teleangiektasier
- *Diffust infiltrerende eller skleroserende*; Arrlignede plakk som kan variere fra hvit til gulrosa. Mangler klar avgrensning og kan etter hvert ulcerere og danne kruster.
- *Overfladisk eller multifokal*; Lesjoner som langsomt utvikler seg til erytematøse, skjellende, tynne plakk som kan bli flere cm i diameter og kan være multiple. Klinisk kan disse ligne på psoriasis eller eksem, og pasientene kan ha lesjonene i lang tid før de blir diagnostiserte.
- *Pigmenterte varianter* er sjeldne, og kan være vanskelig å skille fra malignt melanom (MM).

Avanserte svulster har stor variasjon i form og vekstmønster gjennom hele forløpet.

Behandling og Prognose

Behandlingsmålet for BCC er å sikre en komplett fjerning eller destruksjon av primærtumor for å unngå lokalt residiv. Man utsetter da pasienten for mindre komplikasjoner og sitter igjen

med et akseptabelt kosmetisk resultat. Hvilken behandlingsmetode som velges kommer an på klinikerens erfaringer og lokal tilgjengelighet av de ulike metoder. Behandlingsvalget tas på bakgrunn av en grundig klinisk vurdering av en rekke faktorer som tumorstørrelse, lokalisasjon, subtype og lesjonens avgrensning (se tabell 2). Pasientens alder, tidligere behandlingsresultat og andre sykdommer som kan påvirke tumor direkte eller indirekte, samt pasientens evne til å tåle behandlingen må også tas med i vurderingen.

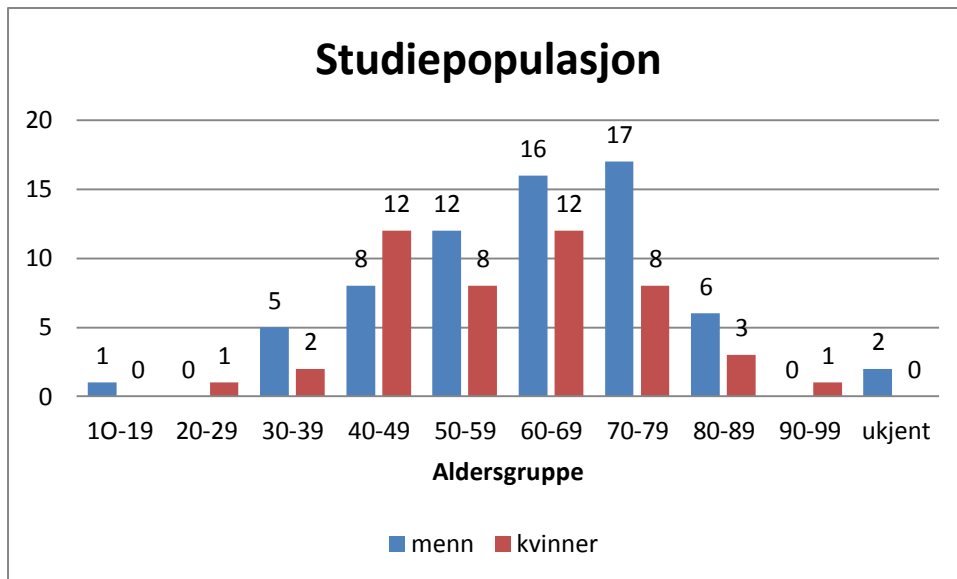
Karakteristika	Økt risiko
Tumorstørrelse	Størrelse > 20 mm.
Lokalisasjon av tumor	Sentralt i ansiktet, øyelokk, nese, foran ører og lepper
Avgrensning av tumor	Lesjoner med klinisk uklar avgrensning
Immunsupprimerte pasienter	Høyere risiko
Tilbakevendende sykdom	Høyere risiko
Histologisk subtype	Infiltrerende/skleroserende og multisentriske
Aggressive histologiske trekk	Innvekst i nerver, talgkjertler og blodkar

Tabell 2 Prognostiske faktorer basalcellekarsinom (47)

Pasienter som har hatt BCC har økt risiko for utvikling av nye BCC (59). Kumulativ risiko for nytt BCC over tre år er 33-77 % (60). En annen studie rapporterer at risiko for ny hudkreft er 35 % etter 3 år og 50 % etter 5 år (61).

3.0 Material og Metode

Populasjon: 114 personer er inkludert i studien, 47 kvinner og 67 menn. Alle pasientene tilhører Oppland eller Hedmark fylke. Ved studiens start er alle pasientene over 18 år. 114 av 130 pasienter takket ja til deltakelse (88 %). Frafallet i studien kommer av noen dødsfall og at to personer flyttet til andre deler av landet.



Figur 3 Studiepopulasjon bestående av 114 nyretransplanterte pasienter fordelt på alder og kjønn

Inklusjonskriterie:

- Nyretransplanterte pasienter over 18 år som er henvist etter eget samtykke til regelmessige undersøkelser av huden hos hudlege, og er under oppfølging ved nefrologisk avdeling SI-Lillehammer. Alle pasientene er undersøkt av samme hudlege.

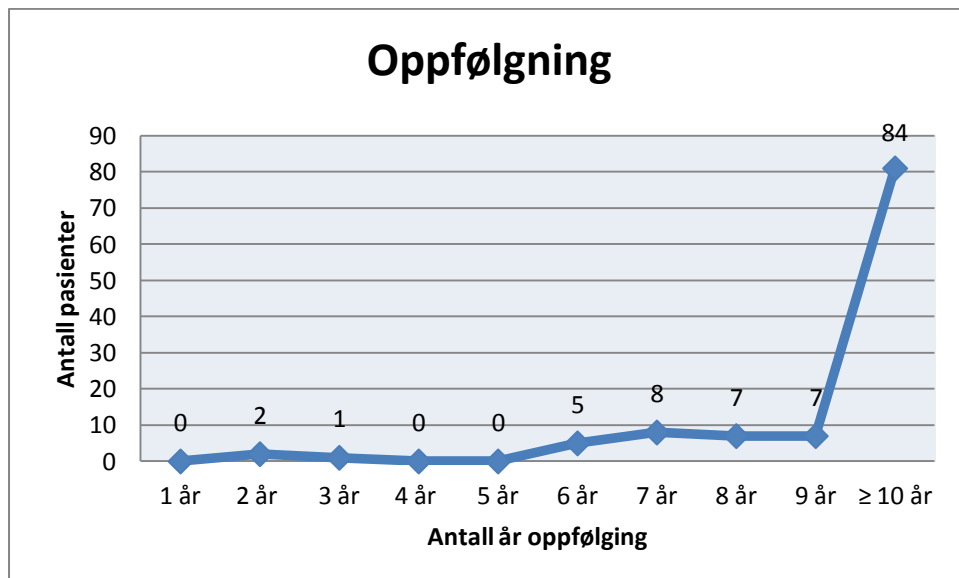
Eksklusjonskriterier:

- Nyretransplanterte under 18 år.
- Pasienter med tidligere malign hudsykdom.
- Pasienter som ikke er under oppfølging av nefrolog med medisinsk poliklinikk SI Lillehammer.
- Pasienter som ikke er hjemmehørende i Hedmark eller Oppland.
- Nyretransplanterte som ikke bruker immunsuppressiva.

Alle nyretransplantasjoner i Norge er utført ved Rikshospitalet (Oslo) bortsett fra noen få nyretransplantasjoner før 1983 som er utført ved Ullevål sykehus. Alle pasienter som er transplantert før 1983 får langtids immunsuppressiv terapi med Azathioprin og Prednisolon, mens senere transplanterte pasienter oftest får trippel behandling med Ciclosporin,

Azathioprin og Prednisolon. I de siste årene er andre immunsuppressiva blitt vanlig i behandlingen som Tacrolimus, Mycofenolatmofetil (MMF) med mer. De transplanterte etter 2000 får i de fleste tilfeller Prednisolon i kombinasjon med MMF og/eller Tacrolimus.

Studien vi baserer oppgaven på startet i 1999 og ble avsluttet i 2010. 114 pasienter er fulgt opp. De fleste pasienter er allerede transplantert ved studiens oppstart, mens andre blir inkludert fortløpende etter transplantasjon gjennom hele studieforløpet. Dette innebærer at pasientene ikke er fulgt opp i samme antall år, men de fleste er fulgt opp over lang tid (se figur 3). Gjennomsnittlig er pasientene fulgt opp i 9,2 år.



Figur 4: Grafen viser antall år pasientene er fulgt opp.

Det er laget et standardisert undersøkesskjema inneholdende pasientopplysninger og kliniske funn. Første side i undersøkesskjema inneholder personopplysninger (navn personnummer og adresse), transplantasjonsårsak, tid for første transplantasjon, antall transplantasjoner, siste transplantasjon, rejeksjonsperioder, hudtype (1-6) og solforbrenning (akutt eller kronisk). I tillegg etterspørres opplysninger om allergi, diabetes, malignitet og andre relevante sykdommer, samt bruk av immunsuppressiva før og etter transplantasjon.

Hudtype graderes fra 1 til 6 etter "Fitzpatrick skin types": (62)

Type 1 - alltid rød, aldri brun

Type 2 - først rød, siden litt brun

Type 3 - først litt rød, siden brun (de fleste nordmenn)

Type 4 - aldri rød, alltid brun

Type 5- aldri rød, alltid brun (personer fra Middelhavsland, Asia, India, native amerikanere)

Type 6 - afrikanere (mørkhudet)

Graden av brennethet deles inn i akutt og kronisk;

Akutt solbrent: Akutt effekt av UV-stråling på hvit hud. Inndeles i 1.-3. grads forbrenning.

Grad 1: Kardilatasjon med erytem, hevelse, kløe og svie. Skade i epidermis. Går over etter få dager. Grad 2: Overfladisk eller dyp skade i dermis med vesicler, bullae og løsning av epidermis. Bevart sensitivitet og sirkulasjon. Grad 3: Skade gjennom hele dermis og eventuelt ned i subcutis. Huden er forbrent, uten sirkulasjon og med ødelagte nerveender. Nekrose og koagulert blod.

Kronisk solbrent: Personen har hudtype 1 eller 2 og har gjentakende solforbrenninger dvs. tre eller mer påfølgende år med solbrennethet. Definisjon i vårt tilfelle - for å skille de som kun sporadisk /1 x er solbrent og de som stadig blir solbrent (62).

På side 2 i skjema registreres premaligne og maligne hudlidelser som AK og SCC, BCC, malignt melanom (MM), Kaposi sarkom, andre benigne hudlesjoner og annen hudpatologi hos nyretransplanterte. Mb Bowen blir registrert under annet på skjemaet.

Hos hudlegen får pasientene en vanlig klinisk undersøkelse med henblikk på hudpatologi avkledd fra topp til tå utenom undertøy/truse. Pasientene blir ved hver kontroll spurt om de har plager eller utslett/sår i anogenital regionen og ved symptomer undersøkes de nærmere. Ved funn av SCC, BCC eller annen malign tilstand får pasientene tilbud om behandling ved hudklinikken, eventuelt ved SI Lillehammer eller Ullevål Sykehus etter vanlig prosedyre ved klinikken. De maligne lesjoner er oftest histologisk bekreftet, de premaligne diagnostiseres ofte på bakgrunn av klinisk vurdering. På grunn av et variert utvalg av terapimetoder, fjernes også noen lesjoner uten at det etterlater vev til histologisk undersøkelse. Dette skjer for

eksempel ved kryobehandling eller photodynamisk behandling. Noen pasienter har mange lesjoner og da er det ikke hensiktsmessig å ta prøver av alle.

Hver form av premaligne og maligne lidelser blir analysert hver for seg. Pasienter med maligne lesjoner før transplantasjon blir ekskludert. Alle premaligne og maligne lesjoner som oppstår etter transplantasjon og under oppfølgingsperioden, dødsfall, emigrasjon eller avsluttet studie rapporteres.

Pasientene har tidligere fått informasjon og underskrevet samtykke om registrering i Norsk nefrologiregister ved Rikshospitalet. De nyretransplanterte i studien er henvist fra nefrolog SI-Lillehammer til hudlege undersøkelse ved Lillehammer Hudlegekontor AS. Pasientene samtykker til henvisningen og får informasjon om prosjektet som medfører årlige kontroller hos hudlegen i henhold til anbefalte nasjonale retningslinjer for alle nyretransplanterte (8). Det er utarbeidet et eget informasjonsskriv med samtykkeerklæring for prosjektet der pasientene samtykker til at opplysninger fra journal og henvisningsskriv registreres i en database og kan brukes i studien. Alle opplysninger er behandlet uten navn og personnummer. Det er søkt om forhåndsgodkjenning av forskningsprosjektet i REK sør-øst (regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk). Komiteen har vurdert studien til å falle utenfor helseforskningslovens virkeområde. Prosjektet kan gjennomføres uten godkjenning fra REK.

3.1 Statistisk metode

Vi baserer oss på data, fra en prospektiv studie fra privat spesialistpraksis. Våre data i form av tallmateriale mottas i flere Excel-filer for bearbeiding. Vi har også tilgang til de utfylte skjemaene hvor hvert skjema er knyttet til den enkelte pasient via tildelt nummer for supplering av manglende data. Data er plottet, lagret og analysert i SPSS. Standard insidensrate (SIR) kalkuleres som ratio mellom observerte tilfeller i kohorten og forventet tilfeller på basis av alder- og kjønns spesifikk forekomst i generell populasjon i Stata. 95 % konfidensintervall (CI) og relativ risiko (RR) er kalkulert. Tall til sammenligning for SCC er hentet fra Kreftregistret. BCC registreres ikke i kreftregistret i Norge, og det har derfor vært nødvendig å hente tall på dette fra Sverige som er i nær geografisk beliggenhet. Man kan anta

at disse personene er eksponert for tilnærmet lik soleksponeering og like karsinogener. Tallene på BCC er hentet fra en svensk studie mellom 2004-2008(48). Tallene til sammenligning er hentet fra Statistiska centralbyrån for samme tidsperiode og vår fra studie. Både for SCC og BCC trekkes de transplanterte tilfeller fra generell populasjonen og personer under 18 år ekskluderes.

Forskjeller mellom subgrupper evalueres ved Kji-kvadrattest (Pearsons). Ved enkelte analyser benytter vi Fisher´s exact test. Dette på grunn av at forutseningen for Pearsons kji-kvadrattest er brutt som følge av lavt antall tilfeller (<5) i en eller flere av ”rutene” i tabellen. Når Fishers P-verdi er benyttet er dette synliggjort i resultatene. En differanse med P-verdi <0,05 settes som statistisk signifikant. Signifikante funn fører til forkastelse av nullhypotesen (H0) som sier at det ikke er forskjell mellom for eksempel subgruppe 1 og subgruppe 2. Er funnene ikke-signifikante på 5 % nivå beholdes H0. Excel er brukt for å lage histogram.

3.2 Arbeidsprosessen

Arbeidsprosessen tas med i besvarelsen etter retningslinjer gitt av studieadministrasjonen. Prosjektet er hentet fra prosjektkatalogen på fronter, og i beskrivelsen står det at dette kunne passe som 5.års-oppgave for to studenter. Vi har møte med veileder Lars Kåre Dotterud, hvor vi får presentert prosjektets bakgrunn og muligheter med videre arbeid. Vi utformer på bakgrunn av dette en prosjektbeskrivelse, i januar 2013, hvor tema, metode, forventet resultat og utbytte presenteres. Prosjektbeskrivelse leveres og godkjennes. Veilederkontrakt signeres 6. februar 2013.

Vi starter med artikkelsøk i databaser (hovedsakelig pubmed), samt innhenting av bakgrunnsmateriale og søk i litteratur etter første møte med veileder. Disse diskuteres med veileder som gir oss tips til flere artikler og bakgrunnsstoff vi kan ha som referanseramme. Vi er to studenter som velger ut artikler og studier. Det kan ses på som en styrke i oppgaven da det gjør det mulig for oss å diskutere hvilke studier som er mest hensiktsmessige å bruke og gjør oversikten så nøytral som mulig. Selve utformingen av oppgave og tekst foregår i hele perioden januar 2013 til mai 2014. Oppgaven er deretter redigert på bakgrunn av tilbakemeldinger.

Talldata fra den prospektive studien, som er bakgrunn for vår oppgave, bearbeider vi nøye. For å få til dette deltar vi på statistikk- og SPSSkurs som strekker seg over to dager (mai 2013). Tallmaterialet vi bruker har vi fått fra veileder i flere excel-dokumenter. I tillegg henter vi inn tall fra kreftregistret og Statistiska centralbyrån i Sverige. Vi plottet selv inn og analyserer tallene i SPSS. De metoder som omtales i prosjektbeskrivelsen er de vi benytter oss av. I tillegg viser det seg nødvendig å bruke andre programmer og metoder i tillegg, da de opprinnelige ikke er tilstrekkelig (beskrevet under pkt. 3.1 statistisk metode).

Noen av utfordringene vi møter undervies er vanskeligheten for å finne personer som kan hjelpe oss med fremgangsmåte og bruk av dataprogrammer på den statistiske og epidemiologiske delen av oppgaven. Oppgaven skal ikke leveres i artikkelform noe som skaper en del forvirring underveis, da dette ikke klarlegges før arbeidet med oppgaven er igangsatt.

Veileder har tilholdssted på Lillehammer, men er også ansatt ved UNN og er i Tromsø omtrent en gang i måneden. Veiledningen foregår i samsvar med veiledningskontrakten; møter når veileder har vært ved UNN og ellers mye korrespondanse per e-post og telefon. Dette fungerer bra. Veileder spiller en sentral rolle i arbeidet med oppgaven både med tanke på faglig innhold og fremgangsmåte.

Våre resultater er i samsvar med det vi på forhånd forventet og presenterte i beskrivelsen av prosjektet. Hensikten med studien er å se på forekomsten av premaligne og maligne (NMSC) hudlesjoner hos nyretransplanterte pasienter i vår studiepopulasjon. Nå gjør vi og presenterer våre funn fra i denne besvarelsen. Vi ser også på hvor lang tid det tar før lesjonene opptrer hos immunosupprimerte pasienter, og ut fra dette tar vi stilling til når det kan være hensiktsmessig med oppfølging av denne pasientgruppen. I tillegg ser vi på faktorer som gir økt risiko for utvikling av hudkreft. Gjennom dette får vi svar på vår problemstilling, og gjennomfører prosjektet i samsvar med prosjektbeskrivelsen.

Store deler av arbeidet er loggført i et eget Word-dokument.

4.0 Resultater

Våre resultater viser forekomst av SCC, BCC og AK i vår studiepopulasjon i perioden 1999-2010 i de følgende figurer og tabeller. På grunn av kun to registrerte tilfeller av maligne melanom (MM) og ingen registrerte Kaposi sarkom blant deltakerne i vår studie har vi valgt å ikke ta dette med videre i vår oppgave og diskusjon. Mb Bowen er registrert under andre lesjoner på undersøkelsesskjemaet og det er kun registrert ett tilfelle. Det er ikke registrert noen tilfeller av anogenitalcancer blant studiedeltakerne.

Blant deltakerne i studien har 23 pasienter BCC og 9 pasienter SCC. Noen av disse får imidlertid begge deler, og det blir rapportert 26 personer med NMSC (BCC og/eller SCC). Dette betyr at 88 pasienter ikke får NMSC i løpet av oppfølgingsperioden. Videre finner vi 58 pasienter med AK. 19 pasienter får både AK og NMSC i løpet av oppfølgingen. Blant studiedeltakerne er det 49 pasienter som verken får AK eller NMSC.

Figur 5 viser at det er til sammen 9 pasienter som får totalt 19 SCC, 23 pasienter som får totalt 49 BCC og 58 personer får AK i vår studie. Alle SCC er histologisk bekreftet. BCC er enten basert på histologi eller klinisk undersøkelse. Det samme gjelder for AK. Pasientene er delt inn i grupper på bakgrunn av alder ved avslutningen av studien. Det er ikke rapportert noen tilfeller av disse lesjonene hos pasienter under 30 år, og kun et tilfelle av AK hos de over 90 år. Vi finner flest tilfeller, av alle de tre typene lesjoner, i aldersgruppen 60-69 år. I denne aldersgruppen finner vi 3 pasienter med SCC, 7 med BCC og 21 personer med AK. Figur 6 viser at det blant de 58 pasientene som får påvist AK, blir det rapportert 371 lesjoner totalt (menn 239 lesjoner, kvinner 132 lesjoner). Høyeste frekvens av AK hos menn finner vi i aldersgruppen 70-79 år med 89 lesjoner. I aldersgruppen 50-59 år er det likt mellom kjønnene. I gruppen 60-69 år er det en differanse på 22 lesjoner, hvor det er rapportert flest AK hos menn. I aldersgruppene 70-79 år og 80-89 år er det rapportert langt flere AK hos menn enn kvinner. 89 AK-lesjoner hos menn, og kun 8 lesjoner hos kvinner mellom 70-79 år. 60 AK-lesjoner hos menn og 12 AK-lesjoner hos kvinner i aldersgruppen 80-89 år.

Standard insidensrate (SIR) justert for alder beregnes. For nyretransplanterte menn er SIR=69,8 (justert for alder) (Konfidensintervall, CI 95 %: 37,13-119,39) ved SCC sammenlignet med menn i normalbefolkningen. SIR=52,7 (justert for alder) (CI 95 %: 19,35-114,85) for nyretransplanterte kvinner sammenlignet med kvinner i normalbefolkningen. Dette betyr at menn har 69,8 og kvinner 52,7 ganger høyere insidens i studien enn i normalbefolkningen. P-verdien hos begge kjønn er $<0,001$ og dermed høy signifikant (se tabell 3). Av tabell 4 ser man at insidensraten/1000 personår for SCC hos transplanterte og ikke-transplanterte er henholdsvis 17,7 og 0,3. Ut fra dette kan vi se at det er en 64,3 ganger høyere risiko for å få SCC dersom man er transplantert (RR = 64,28).

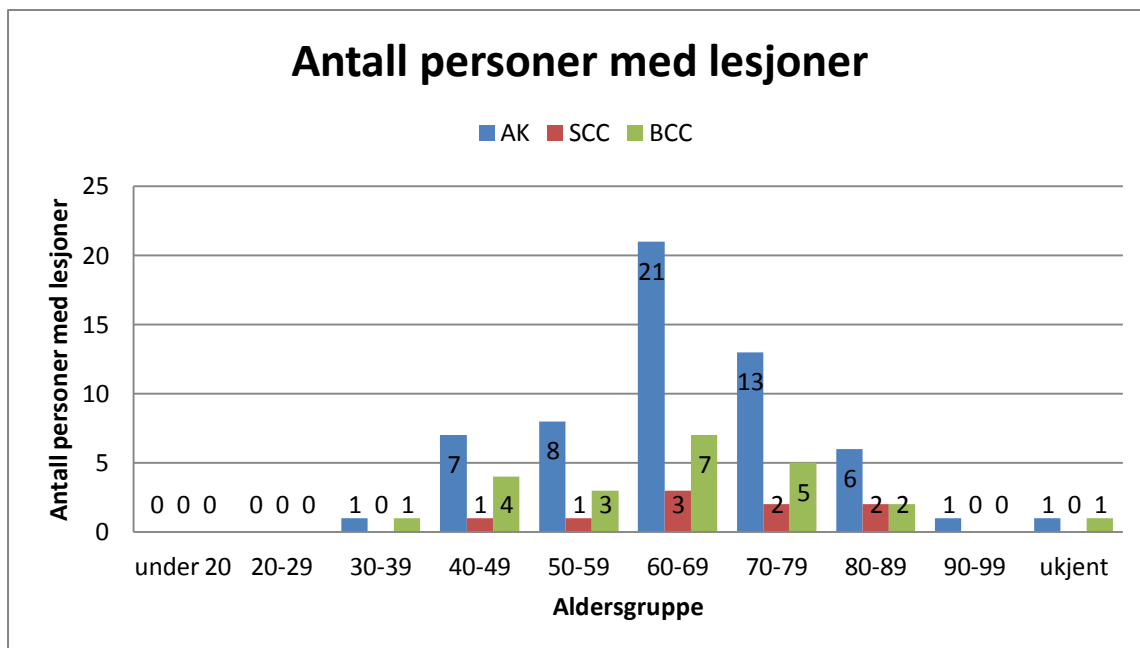
Vi beregner SIR justert for alder for BCC hos nyretransplanterte menn sammenlignet med menn i normalbefolkningen til å bli 13,02 (CI 95 %: 8,78-18,58) og SIR for kvinner 11,37 (CI 95 %: 6,85-17,76). Begge disse er også høy signifikant med P-verdi $<0,001$ (tabell 5). Tabell 6 viser en insidensrate/1000 personår for transplanterte på 45,8 og ikke-transplantert på 3,7, noe som gir en RR= 12,3. Dette betyr at det er 12,3 ganger større risiko for å få BCC i løpet av oppfølgingstiden dersom man er nyretransplantert. Relativ risiko er i forholdet 5:1 mellom SCC og BCC ($64,3 : 12,3 = 5,2$) i vår populasjon.

I krysstabellene 7-9 tar vi for oss ulike risikofaktorer i forhold til utvikling av SCC, BCC og AK (antall pasienter med lesjoner er brukt, ikke antall lesjoner). I tabell 7 er risikofaktoren "kjønn". For SCC må vi bruke Fisher's exact test som gir p-verdi =0,73. P-verdi=0,24 for BCC og p-verdi= 0,97 for AK. Vi beholder H_0 i alle tilfeller, som sier at det er ingen statistisk signifikante forskjeller i forekomst av SCC, BCC og AK mellom menn og kvinner i vår studie. "Hudtype" er risikofaktor i tabell 8, hvor pasientene er delt inn i to grupper på bakgrunn av de hudtypene som er representert i studien (hudtype 1+2 er lys, mens hudtype 3-5 er mørkere). For SCC må vi bruke Fisher's exact test som gir p-verdi= 0,30. Vi beholder H_0 som sier det ikke er signifikant forskjell i forekomst av SCC mellom lys og mørk hudtype i vår studie. P-verdi =0,02 for BCC, som gir statistisk signifikant økt risiko for BCC hos nyretransplanterte med lys hud. Dette betyr at det er forskjell i forekomst mellom lys og mørk

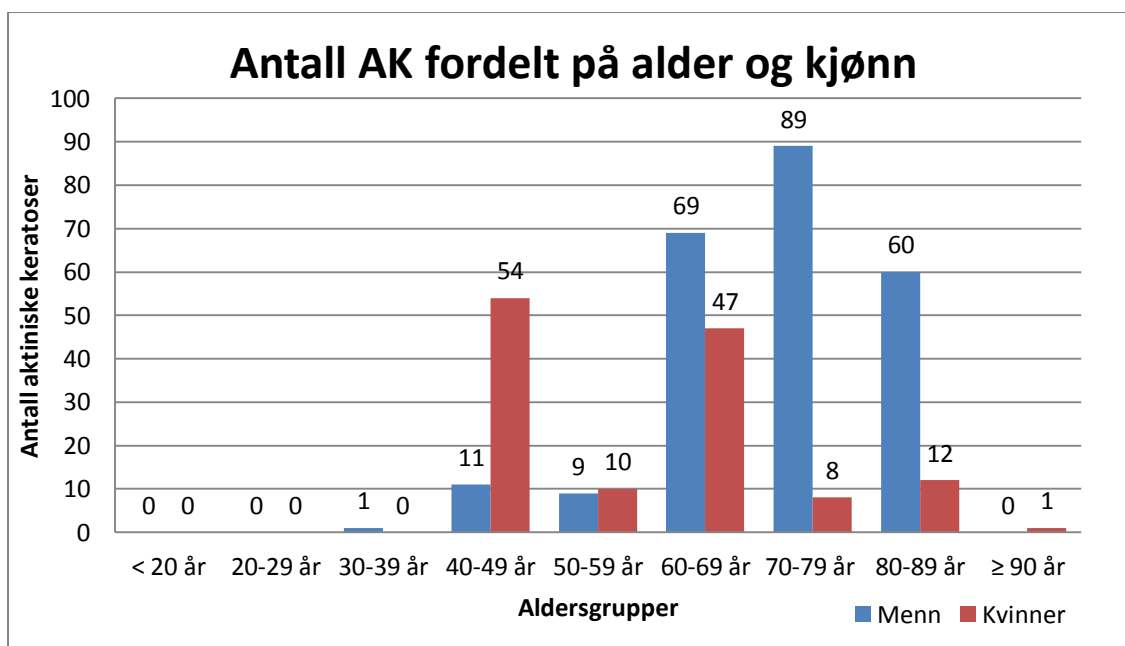
hudtype og forekomst av BCC i vår studie, og at lys hudtype er en risikofaktor for utvikling av BCC. AK gir en p-verdi= 0,03. Det er statistisk signifikant økt risiko for AK hos nyretransplanterte med lys hud. Lys hud er dermed også en risikofaktor for utvikling av AK. Tabell 9 tar for seg "solbrenthet" som risikofaktor, hvor pasientene er delt opp i grupper på bakgrunn av om de ikke har vært brent eller om de har vært akutt/kronisk brent. Fisher's exact test gir p-verdi=0,64 for SCC som ikke er signifikant. For BCC er p-verdien ut fra Fisher's exact test =0,53. Dette er ikke signifikant. AK har en p-verdi=0,50, som ikke er signifikant. På grunn av ingen signifikante funn i tabell 9 beholder vi H0 som sier at det er ingen forskjell mellom brente og ikke-brente pasienter nr det kommer til forekomst av SCC, BCC og AK i vår studie.

Tabell 10: Tid i måneder fra transplantasjon til første lesjon av AK og/eller NMSC diagnostiseres. Etter 10 års oppfølging får 64 pasienter NMSC og/eller AK (1 pasient med AK ekskluderes på grunn av usikkerhet rundt transplantasjonstidspunkt). Gjennomsnittstid (mean) til første lesjon er 105,7 måneder (8,8 år). Mediantid til første lesjon er 82,5 måneder (6,9 år). Minstetid er 7 måneder etter transplantasjon og max-tid er 317 måneder (26,4 år), noe som gir et høyt standardavvik på 82,3 som uttrykk for stor spredning.

Tabell 11 tar for seg hvor lang tid det tar fra transplantasjon til første NMSC oppstår. Det er 26 av 114 pasienter som får NMSC i løpet av oppfølgingsperioden. Gjennomsnittstid (mean) til første maligne lesjon er på 106,4 måneder (8,9 år) og median tid er 85,0 måneder (7,1 år). Den tidligste maligne lesjonen rapporteres etter 7 måneders oppfølging og max-tiden er 250 måneder (26,4 år). Også for maligne lesjoner er det et høyt standardavvik (67,8) som uttrykk for stor spredning.



Figur 5 Histogrammet viser antall personer med aktiniske keratoser (histologisk og klinisk), spinocellulært karsinom (histologisk) og basalcellekarsinom (histologisk og klinisk) fordelt på aldersgrupper. Y-aksen viser antall personer som har fått påvist lesjoner.



Figur 6 Histogrammet viser antall AK-lesjoner observert i studien i de ulike aldersgrupper hos kvinner og menn.

Standard incidensrate for spinocellulært karsinom (SCC)						
SCC		eksponert	ueksponert	Standard Incidensrate	CI 95 %	P-verdi
Menn	tilfeller	13	7499	69,8	37,1-119,4	<0,001
	persontid	626	25195222			
Kvinner	tilfeller	6	6534	52,7	19,4-114,9	<0,001
	persontid	445	25556296			

Tabell 3: Standard incidensrate for spinocellulært karsinom (SCC) hos menn og kvinner justert for alder og kjønn. Alle under 18 år er ekskludert fra normalbefolkning og i studien. Tall hentet fra krefte registret for perioden 1999-2010 og vår studie. Ueksponerte = Normalbefolkningen - transplanterte

	SCC	Personår	Incidensrate/ 1000 personår
Transplantert	19	1071	17,74
Ikke Transplantert	14033	50751518	0,28

$$RR = \frac{\text{Incidens eksponerte}}{\text{Incidens Ueksponerte}} = \frac{17,74}{0,28} = 64,28 \approx 64,3$$

Tabell 4: Spinocellulært karsinom (SCC): Incidensrate og relativ risiko (RR) for kvinner og menn sammenlagt. Ikke transplanterte = normalbefolkning – transplanterte. Transplantasjon sees på som eksposisjon.

Standard incidensrate for basalcellekarsinom (BCC).						
BCC		eksponert	ueksponert	Standard Incidensrate	CI 95 %	P-verdi
Menn	tilfeller	30	83365	13,0	8,8-18,6	<0,001
	persontid	626	22644015			
Kvinner	tilfeller	19	86215	11,4	6,9-17,8	<0,001
	persontid	445	22967660			

Tabell 5: Basalcellekarsinom (BCC): Standard incidensrate for menn og kvinner justert for alder og kjønn i Svensk befolkning. Alle under 18 år er ekskludert fra normalbefolkning og i studien.

Befolkningstall er hentet fra Statistiska centralbyrån for perioden 2004-2008, og tall fra svensk studie på BCC i samme tidsperiode (48), og tall fra vår studie. Ueksponerte = Normalbefolkningen – transplanterte.

	BCC	Personår	Insidensrate/ 1000 personår
Transplantert	49	1071	45,75
Ikke Transplantert	169580	45611675	3,72

$$RR = \frac{\text{Insidens eksponerte}}{\text{Insidens Ueksponerte}} = \frac{45,75}{3,72} = 12,29 \approx 12,3$$

Tabell 6: Basalcellekarsinom (BCC): Insidensrate og relativ risiko (RR) for kvinner og menn samlet. Ueksponerte = ikke transplanterte. Ikke transplanterte = normalbefolkning – transplanterte.

Sammenheng mellom kjønn og de ulike lesjoner												
			SCC		p-verdi	BCC		p-verdi	AK		p-verdi	Total
			nei	ja		nei	ja		nei	ja		
Kjønn	Mann	Verdi	61	6	*	51	16	p=0,24	33	34	p=0,97	67
		Forventet verdi	61,7	5,3		53,5	13,5		32,9	34,1		67,0
	Kvinne	Verdi	44	3		40	7		23	24		47
		Forventet verdi	43,3	3,7		37,5	9,5		23,1	23,9		47,0
Total	Verdi	105	9	91	23	56	58	114				
	Forventet verdi	105,0	9,0	91,0	23,0	56,0	58,0	114,0				

Tabell 7 Krysstabell. Kjikvadrat. Sammenheng mellom "kjønn" og spinocellulært karsinom (SCC), basalcellekarsinom (BCC) og Aktiniske keratoser (AK). Ingen signifikante forskjeller mellom kjønn og de ulike lesjoner. * Fisher's p-verdi.

Sammenheng mellom hudtype og de ulike lesjoner												
			SCC		p-verdi	BCC		p-verdi	AK		p-verdi	Total
			nei	ja		nei	ja		nei	ja		
Hudtype	Hudtype 1+2	Verdi	57	7	*	46	18	p=0,02	25	39	p=0,03	64
		Forventet verdi	58,9	5,1		50,9	13,1		30,9	33,1		64,0
	Hudtype 3-5	Verdi	46	2		43	5		29	19		48
		Forventet verdi	44,1	3,9		38,1	9,9		23,1	24,9		48,0
Total	Verdi	103	9	89	23	54	58	112				
	Forventet verdi	103,0	9,0	89,0	23,0	54,0	58,0	112,0				

Tabell 8 Krysstabell. Kjikvadrat. Sammenheng mellom hudtype og spinocellulært karsinom (SCC), basalcellekarsinom (BCC) og aktiniske keratoser (AK). Det mangler informasjon om hudtype hos to av pasientene og totalen er derfor er totalen her 112 pasienter. * Fisher's p-verdi.

Sammenheng mellom solbrenthet og de ulike lesjoner												
			SCC		p-verdi	BCC		p-verdi	AK		p-verdi	Total
			nei	ja		nei	ja		nei	ja		
Solbrenthet	Ikke brent	Verdi	88	7	*	77	18	*	48	47	P=0,50	95
		Forventet verdi	87,5	7,5		75,8	19,2		46,7	48,3		95,0
	Brent akutt/kronisk	Verdi	17	2		14	5		8	11		19
		Forventet verdi	17,5	1,5		15,2	3,8		9,3	9,7		19,0
Total	Verdi		105	9	* p=0,64	91	23	* p=0,53	56	58	P=0,50	114
	Forventet verdi		105,0	9,0		91,0	23,0		56,0	58,0		114,0

Tabell 9 Krysstabell. Kjkvadrat. Sammenheng mellom solbrenthet (akutt og kronisk) i forhold til Spinocellulært karsinom (SCC), basalcellekarsinom (BCC) og Aktiniske keratoser (AK). * Fisher's p-verdi.

N	med AK/NMSC	64
	uten AK/NMSC	50
Gjennomsnittstid		105,70
Mediantid		82,50
Standardavvik		82,25
Range		310
Minimumstid		7
Maximumstid		317

Tabell 10: Tid i måneder mellom transplantasjon og aktiniske keratoser (AK) og/eller non-melanoma skin cancer (NMSC). En pasient med registrert AK mangler grunnet usikkerhet rundt transplantasjonstidspunkt.

N	med NMSC	26
	uten NMSC	88
Gjennomsnittstid		106,38
Mediantid		85,00
Standardavvik		84,76
Range		310
Minimumstid		7
Maximumstid		317

Tabell 11: Tid i måneder mellom transplantasjon og non-melanoma skin cancer (NMSC).

5.0 Diskusjon

Organtransplanterte pasienter har høy risiko for å utvikle hudkreft, særlig SCC. Vi finner i vår studie at det er 64,3 ganger mer sannsynlig å utvikle SCC (RR= 64,3) og 12,3 ganger mer sannsynlig at en utvikler BCC (RR=12,3) dersom man er nyretransplantert, sammenlignet med normalbefolkningen. Det er gjort tidligere studier på transplanterte pasienter og utviklingen av NMSC hvor det er påvist en 65-200 ganger økt risiko for å utvikle SCC og 10 ganger økt risiko for BCC i forhold til normalbefolkningen (2, 3) I en retrospektiv studie fra Norge er det hos nyre- og hjertetransplanterte påvist en 65 ganger høyere risiko for SCC (3). Vår risiko for SCC ligger rett i underkant av 65, og derfor nært opp til de resultater som tidligere er rapportert. Det er funnet høyere tall i Nederland, Storbritannia og spesielt i Australia. Grunnen til at risikoen ikke er høyere i vår populasjon, sammenlignet med andre studier, kan skyldes at vi til tross for lys hudtype (fenotype) i Norge, er mindre utsatt for soleksponeringen enn personer som oppholder seg i land som Australia (63).

Forholdet mellom BCC og SCC er vanligvis 4:1 i normalbefolkningen. En tidligere studie viser at ved økende grad av UV-eksponering og immunsuppresjon endrer dette forholdet seg, og man ser en høyere forekomst av SCC i forhold til BCC (25). Vi kan ikke bevise dette i vår studie og det er mulig dette skyldes at vi har en for liten studiepopulasjon. Vi ser derimot at den relative risikoen (RR) er 5:1 mellom SCC og BCC i vår populasjon. Risikoen for utvikling av SCC er høyere enn for BCC. Dette taler for at det er mer sannsynlig at pasientene får SCC, slik at forekomsten av denne typen lesjon er høyere hos nyretransplanterte enn i generell befolkning, selv om det ikke lar seg påvise hos vår gruppe med begrenset antall deltakere.

Vi finner at å ha lys hud (hudtype 1 og 2) medfører signifikant økt risiko for å utvikle NMSC. Dette er også vist i tidligere studie (6). Dette må man anta skyldes at pasienter med lys hud tåler mindre UV-lys, og blir lettere solbrent enn de med mørkere hud. Vi kan ikke påvise noen signifikant forskjell mellom personer som hadde vært solbrent og ikke solbrent. Man kan ikke på bakgrunn av en så liten studiepopulasjon konkludere med at det i realiteten ikke er en forskjell mellom disse gruppene, da UV-lys er en kjent risikofaktor for utvikling av hudkreft. I tillegg er klassifisering av solbrenthet basert på pasientenes egne angivelser, og dermed basert på opplysninger i anamnesen snarere enn kliniske funn ved undersøkelse. En kan ikke

være sikker på at pasienten husker antall ganger de er blitt solbrent eller har forkunnskap til å kunne bedømme i hvilken grad de ble solbrent. Klassifiseringen kan derfor ikke ansees som sikker.

Pasientene er ikke rutinemessig undersøkt med tanke på anogenital cancer, men ved hver kontroll blir de spurt om anogenitale plager. Videre undersøkelse av området er derfor avhengig av pasientens egen vurdering, noe som kan medføre bias i studien.

Vi finner ingen signifikant forskjell mellom kvinner og menn når det gjelder forekomsten av BCC og SCC. Igjen må man anta at studiepopulasjonens størrelse kan være av avgjørende betydning for resultatet, og man kan ikke dra noen endelige slutninger på bakgrunn av 114 pasienter.

Alder er en viktig faktor med tanke på utvikling av hudkreft både i normalbefolkningen og hos pasienter som er nyretransplanterte. I hovedsak er det pasienter midtlivs som er kandidater for transplantasjon. De eldste ekskluderes fra transplantasjon, behovet for transplantasjon i de laveste aldersgrupper er relativt lite. I tillegg kan man bli stående på venteliste for å motta transplantat over tid. Dette tatt i betraktning, og satt i sammenheng med at disse pasienter bruker immunsuppressiva, kan man forvente at hudkreft vil opptre i de midtre og mot de eldre aldersgrupper. Det vil si i tiden etter at pasientene er blitt transplantert. Våre tall viser at forekomsten av AK, SCC og BCC er høyere hos middelaldrende og eldre nyretransplanterte (figur 5). Hos de eldste pasientgruppene over 80 år må vi ta hensyn til at pasientene dør av alderdom, som følge sykdom eller komplikasjoner knyttet til gjennomgått nyretransplantasjon. Det er dermed ikke like mange gjenlevende nyretransplantetere i disse aldersgruppene. De eldre pasientene har også vært utsatt for størst kumulativ soleksponering, noe som kan bidra til høyere forekomst av hudkreft. Det vi også kan lese ut fra figur 5 er at forekomsten av premaligne og maligne hudlesjoner er lav blant yngre nyretransplanterte. Dette er godt forenelig med tidligere studier (51, 53).

Retningslinjene pr i dag sier at oppfølging skal skje ett år etter transplantasjon. Det er vanskelig å si noe om når man har størst gevinst av å starte opp med regelmessige kontroller

av huden fordi det er så stor spredning i tid mellom transplantasjon og utviklingen av lesjoner i våre resultater (minimum 7 måneder og maksimum 317 måneder). Det synes viktig å ha tidlig regelmessig oppfølging av høyrisikogrupper av nyretransplanterte som for eksempel de med lys hudtype og andre kjente risikofaktorer for hudkreft. Her kan nevnes for eksempel pasienter som er over 50 år og som har vært utsatt for tidligere sterk solesponering, karsinogene faktorer og andre predisponerende faktorer. Våre funn taler for at det er særlig 5 år fra nyretransplantasjonen finner sted at det er stigende risiko for hudkreft og precanceroser. Det synes derfor viktig at alle nyretransplanterte fra da av får regelmessige kontroller hos hudlege.

Det er tidligere gjort mange retrospektive studier på transplantasjon og utviklingen av hudkreft, men det er gjort få prospektive studier. Vi er ikke kjent med prospektive studier i Norden. Det som skiller vår studie fra de tidligere er nettopp det at den er prospektiv og følger en person under risiko over tid og gir mulighet for å se på bestemte risikofaktorer under oppfølgingen. Fordeler med en prospektiv studie er blant annet at informasjonen om eksponering ikke er påvirket av sykdom og man kan se på de risikofaktorene man ønsker underveis i studiens forløp. Dette medfører at man får lite eller ingen recall bias. Den kan brukes for sjeldne eksponeringer (som i vår studie) og man kan regne ut insidens ettersom man kan måle antall nye tilfeller som tilkommer hvert år. En prospektiv studie regnes for å være en bedre studiedesign enn retrospektive studier med mindre risiko for konfunderende faktorer.

Ulemper med en prospektiv studie er at den er tidkrevende og kostbar. Man trenger langvarig oppfølging av mange personer. I så måte er det en svakhet med vår studie at det er relativt få deltakere sammenlignet med normalbefolkningen. Det er en sjelden disposisjon å være nyretransplantert derfor er det kun et begrenset antall personer som fyller kriteriene for å delta i studien. Imidlertid er få pasienter i vårt område som ikke takket ja til å være med på studien. Det var 114 av 130 som takket ja, altså 88 % deltakelse. Frafallet i studien kommer av noen få dødsfall og to pasienter som flyttet til andre deler av landet.

Alle pasientene er undersøkt ved hver konsultasjon fra topp til tå uten klær, av samme dermatolog. At det er samme lege som har undersøkt hver gang må kunne sies å være en styrke fordi denne legen kjenner pasientene og vil kunne følge utviklingen fra konsultasjon til konsultasjon bedre, samt undersøke og bedømme likt fra gang til gang. Likevel kan en ikke være sikker på at klinikeren i hvert tilfelle klassifiserer hudlesjonen riktig. Imidlertid er de aller fleste NMSC (tall for BCC og SCC gis i resultatdel) verifisert med histologi. Det finnes ingen oversikt over hvorvidt klinisk mistanke stemmer med endelig histologi. De første mistenkte NMSC-lesjonene hos hver pasient er alle biopsert og sendt til histologi. Det er ikke hensiktsmessig å sende biopsi av alle lesjoner (gjelder BCC og AK) da flere pasienter hadde svært mange. Mange av AK-lesjonene er derfor vurdert klinisk og man må ta høyde for at det er mulig at noen kan være klassifisert feil og representerer bias med henhold til antall lesjoner i hver gruppe. Lesjoner som superfisiell BCC, AK og Mb Bowen kan noen ganger være vanskelig å skille fra hverandre ved klinisk undersøkelse, og tallene på forekomst av disse må derfor ansees som usikre.

I vår oppgave er det flere faktorer som ikke er tatt hensyn til, blant annet såkalte konfunderende faktorer, som kan tenkes å spille en rolle i forhold til utviklingen av premaligne og maligne hudlesjoner hos nyretransplanterte. Vi har imidlertid justert for alder ved utarbeidelse av SIR som er en klassisk konfunderende faktor.

HLA- forlikelighet: Personer med økt HLA forlikelighet med donor trenger mindre immunsupprimerende behandling. Dette er veldokumentert i tidligere studier, og jo mindre immunsupprimerende behandling man får, kan det tenkes at man får tilsvarende mindre risiko for å utvikle NMSC. I tillegg til denne effekten er det i noen studier vist at ulike HLA-antigener øker risikoen for utvikling av tumor (SCC) (64).

Man kan bruke transplantat fra levende eller død donor. Vi har ikke tatt hensyn til dette i vår studie og betydningen dette kan ha for utviklingen av NMSC. Det kan ikke utelukkes at det har medført bias i studien.

Transplantasjonsårsak og dialysetid med immunsuppressiva er faktorer som man ikke kan utelukke som påvirkende faktorer i utviklingen av hudkreft etter transplantasjon. Det er gjort studier på disse faktorer tidligere. I litteraturen ser det ut som at man ikke kan trekke noen konklusjon på bakgrunn av disse faktorene, og vi har heller ikke tatt høyde for dem i vår studie.

Vi har heller ikke sett på hvilke andre sykdommer pasientene har og om disse kan tenkes å spille en rolle for utviklingen av hudkreft. For eksempel er en av transplantasjonsårsakene nyresvikt som følge av diabetesnefropati. Kan diabetes eller for eksempel atopisk dermatitt være en risikofaktor for utviklingen av hudkreft? Selv om vi ikke kan finne noen studier eller tall som viser at andre sykdommer hos transplanterte gir økt risiko for hudkreft, kan man ikke utelukke at det er mulig.

I løpet av oppfølgingstiden har det kommet nye medisiner på markedet, noe som har ført til et skifte i standardbehandling med immunsupprimerende legemidler underveis. Dette betyr at noen av pasientene har byttet fra gammel til ny behandling, mens noen kun har fått nyere type behandling i løpet av studien. Vi har ikke tatt hensyn til hvorvidt det er en forskjell mellom tradisjonell og ny behandling i forhold til insidensen av NMSC og dette kan tenkes å spille en rolle for resultatet. I tillegg er noen av de nyeste medikamentene både immunsuppressive- og antineoplastiske legemidler. Disse vil kunne bli mer aktuelle i fremtiden, og er ikke med i studien. Vi har ikke tatt hensyn til om pasientene har brukt andre medikamenter enn immunsupprimerende legemidler i tiden før eller etter transplantasjonen og hvilken rolle disse kan ha for utviklingen av NMSC.

Rollen HPV har i patogenesen av NMSC er fortsatt ikke klarlagt. Studier på dette spriker i resultat. I en studie ser man økt forekomst av HPV i tidlige lesjoner som AK og karsinoma in situ, men ikke i SCC. Det tyder på at HPV kan spille en rolle i den tidlige karsinogenesen i hud (65). Vi har i vår oppgave ikke tatt med eller tatt hensyn til hvorvidt HPV spiller inn i utviklingen av NMSC hos immunsupprimerte og dette kan ha ført til bias.

6.0 Konklusjon:

Vi har som hensikt med oppgaven å se på forekomsten av premaligne og maligne hudlesjoner hos nyretransplanterte i norsk befolkning, og å sammenligne våre resultater med tidligere studier. Vi ønsker å se på om det er faktorer som gir økt risiko for å utvikle NMSC og AK, samt hvor lang tid etter transplantasjon lesjonene oppstår. Våre resultater er sammenfallende med tidligere retrospektive studier. Det taler for at vårt materiale er godt validerbart og bekrefter at det er en økt risiko blant nyretransplanterte pasienter for å utvikle precanseroser og NMSC. I tillegg er lys hudtype en risikofaktor for utvikling av BCC og AK. Mediantid fra transplantasjon til utvikling av første maligne lesjon er 7,1 år, men første maligne lesjon oppstår allerede etter 7 mnd. Det er derfor hensiktsmessig at organtransplanterte med immunsuppressiv behandling starter tidlig med regelmessige kontroller hos hudlege. Vår studie taler for at regelmessige kontroller bør starte senest 5 år etter transplantasjon og hos høyrisiko grupper blant nyretransplanterte alt etter 1 år.

7.0 Referanser

1. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005;80(2 Suppl):S254-64.
2. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *The New England journal of medicine*. 2003;348(17):1681-91.
3. Jensen P, Moller B, Hansen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(2 Pt 1):307.
4. Burns T, Breathnach S, Cox N. Premalignant epithelial lesions. *Rook's Textbook of Dermatology* [Internet]. Blackwell Reference Online: Blackwell Publishing; 2010. [cited 07 Mai 2014]. Tilgjengelig fra: http://www.blackwellreference.com/subscriber/tocnode.html?id=g9781405161695_chunk_g978140516169552_ss143.
5. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2001;344(13):975-83.
6. Bernat Garcia J, Morales Suarez-Varela M, Vilata JJ, Marquina A, Pallardo L, Crespo J. Risk factors for non-melanoma skin cancer in kidney transplant patients in a Spanish population in the Mediterranean region. *Acta dermato-venereologica*. 2013;93(4):422-7.
7. Gjersvik P, Helsing P, Holdaas H, Bergan S. Immunosuppressive drugs and the development of skin cancer after organ transplantation. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2012;132(18):2064-8.
8. Protokoll for nyre-, pancreas og øycelle-transplantasjon. 2014 Tilgjengelig fra: www.nephro.no:
9. Berthoux F, Abramowicz D, Bradly B, Ekberg H, Frei U, Morales J et al. European best practice guidelines for renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;part 2(suppl 4):1-67.
10. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney international*. 2010;77(4):299-311.
11. Jørgensen PF. Nyretransplantasjon - kirurgisk perspektiv. Seksjon for transplantasjonskirurgi, OUS-Rikshospitalet; 2011 [cited 7.mai 2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.kirurgen.no/fagstoff/transplantasjon/nyretransplantasjon-kirurgisk-perspektiv>.
12. Hartmann A, Holdaas H, Os I, Hunderi OH, Hallan S, Wideroe TE, et al. Staging and measurement of renal function in chronic renal conditions. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2006;126(9):1198-200.
13. The Norwegian Renal Registry . Annual report 2012. Tilgjengelig fra: <http://www.nephro.no/nnr/AARSM2012.pdf>
14. Helsedirektoratet. Handlingsplan for forebygging og behandling av kronisk nyresykdom (2011-2015). 2011. Tilgjengelig fra: http://www.nephro.no/foreningsnytt/Handlingsplan_forebygging_behandling_kronisk_nyresykdom.pdf
15. Heldal K, Hartmann A, Leivestad T, Lien B, Foss AE, Midtvedt K. Renal transplantation is also an option for patients over 70. *Tidsskrift for den Norske legeforening*. 2011;131(20):2004-7.
16. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16(8):1545-9.

17. Leivestad T. Survival of first renal grafts. I: Nyretransplantasjon - kirurgisk perspektiv. [cited 7.mai 2014]Tilgjengelig fra:
<http://www.kirurgen.no/fagstoff/transplantasjon/nyretransplantasjon-kirurgisk-perspektiv>
18. Hofbauer GF, Bouwes Bavinck JN, Euvrard S. Organ transplantation and skin cancer: basic problems and new perspectives. *Experimental dermatology*. 2010;19(6):473-82.
19. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science (New York, NY)*. 2005;309(5742):1871-4.
20. Hofbauer GF, Attard NR, Harwood CA, McGregor JM, Dziunycz P, Iotzova-Weiss G, et al. Reversal of UVA skin photosensitivity and DNA damage in kidney transplant recipients by replacing azathioprine. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(1):218-25.
21. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*. 1999;397(6719):530-4.
22. Geissler EK, Schlitt HJ, Thomas G. mTOR, cancer and transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(11):2212-8.
23. Pinkus H, Jallad M, Mehregan AH. The inflammatory infiltrate of precancerous skin lesions. *The Journal of investigative dermatology*. 1963;41:247-8.
24. Freeman RG. Carcinogenic effects of solar radiation and prevention measures. *Cancer*. 1968;21(6):1114-20.
25. Burns T, Breathnach S, Cox N. Non-melanoma skin cancer and related premalignant lesions. *Rook's Textbook of Dermatology* [Internet]. Blackwell Reference Online: Blackwell Publishing; 2010. [cited 07 Mai 2014] Tilgjengelig fra:
http://www.blackwellreference.com/subscriber/tocnode.html?id=g9781405161695_chunk_g978140516169552_ss4.
26. Marks R, Staples M, Giles GG. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1993;53(4):585-90.
27. Holme SA, Malinovsky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. *The British journal of dermatology*. 2000;143(6):1224-9.
28. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;30(5 Pt 1):774-8.
29. Gjersvik P. Årsaker til hudkreft av ikke-melanomtype. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2001;121(17).
30. Fears TR, Scotto J. Estimating increases in skin cancer morbidity due to increases in ultraviolet radiation exposure. *Cancer investigation*. 1983;1(2):119-26.
31. Luande J, Henschke CI, Mohammed N. The Tanzanian human albino skin. *Natural history. Cancer*. 1985;55(8):1823-8.
32. Roberts DL. Incidence of non-melanoma skin cancer in West Glamorgan, South Wales. *The British journal of dermatology*. 1990;122(3):399-403.
33. Otley CC, Cherikh WS, Salasche SJ, McBride MA, Christenson LJ, Kauffman HM. Skin cancer in organ transplant recipients: effect of pretransplant end-organ disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(5):783-90.
34. Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *Journal of medical virology*. 2000;61(3):289-97.
35. Cancer Registry of Norway. *Cancer in Norway 2011 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2013. Tilgjengelig fra:
http://www.kreftregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2011/cin2011_with_special_issue-NORDCAN.pdf

36. Nguyen P, Vin-Christian K, Ming ME, Berger T. Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Archives of dermatology*. 2002;138(6):758-63.
37. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Harden PN. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *The British journal of dermatology*. 2002;147(5):950-6.
38. Jerant AF, Johnson JT, Sheridan CD, Caffrey TJ. Early detection and treatment of skin cancer. *American family physician*. 2000;62(2):357-68, 75-6, 81-2.
39. English DR, Armstrong BK, Krickler A, Winter MG, Heenan PJ, Randell PL. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *International journal of cancer/Journal international du cancer*. 1998;76(5):628-34.
40. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992;26(6):976-90.
41. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer*. 2006;106(11):2389-96.
42. Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(7):902-9.
43. McGregor JM, Proby CM. Skin cancer in transplant recipients. *Lancet*. 1995;346(8980):964-5.
44. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*. 1990;49(3):506-9.
45. Veness MJ, Quinn DI, Ong CS, Keogh AM, Macdonald PS, Cooper SG, et al. Aggressive cutaneous malignancies following cardiothoracic transplantation: the Australian experience. *Cancer*. 1999;85(8):1758-64.
46. Barksdale SK, O'Connor N, Barnhill R. Prognostic factors for cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma. Determinants of risk of recurrence, metastasis, and development of subsequent skin cancers. *Surgical oncology clinics of North America*. 1997;6(3):625-38.
47. Burns T, Breathnach S, Cox N. General principles in the management of patients with non-melanoma skin cancer. 2010. In: *Rook's Textbook of Dermatology* [Internet]. Blackwell Reference Online: Blackwell Publishing; 2010. Tilgjengelig fra: http://www.blackwellreference.com/subscriber/tocnode.html?id=g9781405161695_chunk_g978140516169552_ss83.
48. Socialstyrelsen. Basal Cell Carcinoma in Sweden 2004-2008 [Internett]. 2008. Tilgjengelig fra: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/17863/2009-12-12.pdf>
49. Oncolex. Non-Melanom Hudkreft [Internett]. 2012 [revidert 20. mars 2012; cited 05. april 2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.oncolex.no/Hud.aspx>.
50. Miki Y. Basal cell epithelioma among Japanese. *The Australasian journal of dermatology*. 1968;9(4):304-13.
51. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *British journal of cancer*. 1996;73(11):1447-54.
52. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Navarro C, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study 'Helios'. I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *British journal of cancer*. 1996;73(11):1440-6.
53. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Archives of dermatology*. 2001;137(9):1162-8.

54. Weimar VM, Ceilley RI, Goeken JA. Aggressive biologic behavior of basal- and squamous-cell cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia or chronic lymphocytic lymphoma. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1979;5(8):609-14.
55. Lear JT, Tan BB, Smith AG, Bowers W, Jones PW, Heagerty AH, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in the UK: case-control study in 806 patients. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1997;90(7):371-4.
56. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Archives of dermatology*. 1995;131(2):157-63.
57. Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e5909.
58. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Basalcellekarsinom [Internett]; 2012 [oppdatert 02.mai 2014; cited 12.mai 2014]. Tilgjengelig fra: <https://vpn.uit.no/+CSCO+0h756767633A2F2F79727472756E61716F62786E2E6162++/hud/tilstander-og-sykdommer/papulose-tilstander/basalcellekarsinom-1688.html>.
59. Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;327(7418):794-8.
60. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Archives of dermatology*. 2000;136(12):1524-30.
61. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1992;267(24):3305-10.
62. Fitzpatrick T. Soleil et peau. *J Med Esthet*. 1975(2):33.
63. Freeman RG. Carcinogenic effects of solar radiation and prevention measures. *Cancer*. 1968;21(6):1114-20.
64. Czarnecki D, Zalberg J, Nicholson I, Tait B. Skin cancer and HLA antigens. *The New England journal of medicine*. 1992;326(11):765-6.
65. Arron ST, Ruby JG, Dybbro E, Ganem D, Derisi JL. Transcriptome sequencing demonstrates that human papillomavirus is not active in cutaneous squamous cell carcinoma. *The Journal of investigative dermatology*. 2011;131(8):1745-53.

Henvisning til Hudlege for nyretransplanterte i Oppland Fylke

Personnummer:

Navn:

Adresse :

Transårsak:

Første transp.:

Antall tranp.:

Siste transp:

Rejeksjonsperiode1:

Rejeksjonsperiode2:

Rejeksjonsperiode3:

Rejeksjonsperiode4:

Hudtype:

Akuttbrent:

Kroniskbrent:

Atopi

Malignitet Malignkode:

Diabetes

Annen sykdom 1:

Annen sykdom 2:

Annen sykdom 3:

Annen sykdom 4:

Prednisolon før tx

Cytostatica før tx

Immunosuppresiva før tx

Prednisolon

Cyclosporin

Azathioprin

Tacrolimus

MMF

Andre medikamenter 1:

Andre medikamenter 2:

Andre medikamenter 3:

Andre medikamenter 4:

Andre medikamenter 5:

Andre medikamenter 6:

Oppland sentralsykehus Lillehammer

Registrering av hudpatologi hos transplanterte.

Pasientnavn:

Premalign/malign	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us	us
	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato	Dato
Akt. ker											
histologi											
SCC											
histologi											
BCC											
histologi											
Anogenital ca.											
histologi											
Kaposi											
histologi											
Melanom											
histologi											
Andre											
histologi											
Alm. Kutane											
Striae											
Acne											
Alopeci											
Urticaria											
Orale ulcera											
Purpura											
Ging. hyperpl.											
Hypertrichose											
Keratosis pili											
Talgkj. hyperpl.											
Herpes zoster											
Verucae											
Legesignatur:											