

Utvikling av hudkreft hos
organtransplanterte

Prosjektoppgave av:
Inger Marie Skoie
Marianne Soltveit

Veileder:
Jørgen Rikard Rønnevig
Hudavdelingen Rikshospitalet

INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|--|---------|
| 1. Summary in English | side 3 |
| 2. Innledning | side 5 |
| 3. Målsetning | side 6 |
| 4. Metode | side 7 |
| 5. Solfremkalte hudtumores | side 8 |
| 5.1 Inndeling | side 8 |
| 5.2 Premaligne tilstander | side 8 |
| 5.3 Maligne tilstander | side 9 |
| 5.3.1 Plateepitelcarcinom | side 11 |
| 5.3.2 Basalcellecarcinom | side 11 |
| 5.3.3 Malignt melanom | side 15 |
| 6.Effekter av ultrafiolette stråler på huden | side 19 |
| 7. Immunsuppressiv behandling | side 20 |
| 8. Resultater | side 22 |
| 9. Diskusjon | side 30 |
| Referanser | side 32 |
| Vedlegg | |
| 1. Spørreskjemaet | |

SUMMARY IN ENGLISH

It has now been well documented that skin cancer constitutes between 37 – 50% of all neoplasms in transplanted patients (5). It is known that there is a strong link between administration of immunosuppressants and skin cancer. The risk of skin cancer can be reduced by sun protection in a general population and there are suggestions that this will reduce the risk in immunosuppressed patients as well. This will require further randomized trials.

In this study we investigated whether patients felt they had received sufficient information with regard to the effectiveness of sunprotection in relation to the risk of skin cancer. 54 kidney transplanted patients participated in this survey. The data was collected by questionnaires posted to 100 patients.

According to the patients` information 13 % had developed skin cancer (n=7). Interestingly it was shown that 57% of patients who developed skin cancer were on immunosuppressive therapy for more than 15 years. This reaffirms the previously known link between immunosuppressives and skin cancer.

It was also revealed that 30% of the study group did not receive any information regarding increased risk of skin cancer with usage of immunosuppressive drugs. Not surprisingly most the above group were transplanted more than 15 years ago. This shows that the quality of information given to patients is improving, however still 17.6% (3/17) of patients who received an organ transplant within the last 5 years have not been given sufficient information. This underlines the fact that patient education is not satisfactory.

The fact that 86% of patient who received information about the increased risk changed their sun behaviour shows the effectiveness of educating patients.

We think that education by physicians may help OTRs to acknowledge that they are at increased risk of skin cancer and may motivate them to practice sufficient sun

protection. This could be achieved by providing the patients with basic information at the time of organ transplantation and during follow-up sessions.

2. INNLEDNING

Organtransplanterte pasienter står på immunsuppresiva og har betydelig økt risiko for å utvikle lysindusert hudkreft. Dette gjelder både basalcellecancer, plateepitelcancer og malignt melanom. Studier har vist at risikoen for å utvikle plateepitelcancer er størst, hele 250 ganger høyere risiko hos organtransplanterte enn hos ikke-organtransplanterte(1).

Det er derfor av betydning at pasientene får god informasjon om senere solbeskyttelse.

I vår oppgave har vi valgt å se på soladferd hos organtransplanterte. Vi laget et spørreskjema som ble sendt til 100 nyretransplanterte pasienter hvor spørsmål angående informasjon/veiledning i soladferd stod sentralt.

Vi ønsker å belyse soladferd i sammenheng med de råd og informasjon som blir gitt angående solbeskyttelse etter transplantasjonen. Helsepersonells rolle i opplysning og veiledning vektlegges i oppgaven.

I tillegg ser vi på om økt kunnskap om farer ved soling hos denne populasjonen fører til mer forsiktig soladferd. Kunnskapsnivået om risikofaktorer for hudkreft og faktisk utvikling av hudkreft blir også kartlagt.

3. MÅLSETNING

Vi ønsker å belyse hva slags informasjon og veiledning organtransplanterte får fra helsepersonell om deres økte risiko for utvikling av hudkreft. Videre ser vi på om dette fører til en endring i soladferden. Vi kartlegger også organtransplantertes kunnskap om risikofaktorer ved soleksponering, og om deres faktiske utvikling av hudkreft.

4. METODE

For å oppfylle målsetningen vår, bestemte vi oss for å lage en epidemiologisk undersøkelse i form av et anonymisert spørreskjema. Vi leste artikler for å få et bedre kunnskapsgrunnlag for å utforme spørreskjemaet. Blant disse artiklene var blant annet flere andre epidemiologiske undersøkelser med liknende problemstilling. Skjemaet bestod av tre deler. Del 1 var en generell del som kartla kjønn, alder, hudtype og antall år siden transplantasjon. Del 2 inkluderte spørsmål angående informasjon, oppfølging og compliance etter transplantasjonen med tanke på solatferd. Del 3 var en ren kunnskapsdel der vi ønsket å kartlegge hvor mye informantene visste om risikofaktorer for hudkreft inkludert blant annet immunsuppresjon og solesponering. Viser forøvrig til vedlagt spørreskjema (vedlegg 1).

Svarene fra spørreskjemaene la vi inn og analyserte i Microsoft Excel.

Undersøkelsen ble meldt til De regionale komiteer for medisinsk forskningsetikk, og vi mottok positiv tilbakemelding.

5. SOLFREMKALE HUDTUMORES

5.1 Inndeling:

Hudtumores deles inn i premaligne og maligne (1).

Premaligne:

Aktinisk keratose

Morbus Bowen

Naevus sebaceus

Maligne:

Plateepitelcancer

Basalcellecancer

Malignt melanom

5.2 Premaligne tilstander

Aktinisk keratose er et forstadium til plateepitelcancer. UV-eksposisjon er eneste risikofaktor, og ca.10% utvikles til cancer. Klinisk er aktinisk keratose lett skjellende, ru elementer som sees på erytematøs bakgrunn. Predileksjonssteder er ansikt, håndrygg og hodebunn. Ulike behandlingsalternativer er curretage, frysning eller fotodynamisk terapi. Solkrem og ellers solbeskyttelse er profylaktiske tiltak mot aktinisk keratose.

Morbus Bowen er et carcinoma in situ i epidermis av plateepitelcancer. UV-eksposisjon og immunsuppresjon regnes som risikofaktorer. Klinisk er Morbus Bowen brunligrødt, sparsomt infiltrat med lett skjellende elementer som oppstår på soleksponerte kroppsdeler. Behandling er excisjon eller curretage.

Neavus sebaceus er et forstadie til basalcellecancer. Soleksponering er største risikofaktor, og 5-10% utvikles til cancer. Klinisk består neavus sebaceus hovedsakelig

av talgkjertler, som er gule og papillomatøse. Man finner dem særlig i hårbunn.
Behandling er kirurgisk curretage.

5.3 Maligne tilstander

5.3.1 Plateepitelcarcinom (planocellulært karsinom, spinocellulært karsinom)

Forekomst:

Utgjør 20% av hudcancere, dermed nest vanligste hudmalignitet etter basaliomene. På verdensbasis: ca.100 000 nye tilfeller pr.år.

Alder/kjønn:

Menn rammes noe hyppigere enn kvinner.

Mortalitet:

Ca.2500 pr.år.

Risikofaktorer:

UV-lys/sol

Immunsuppresjon

Høy alder

Lite pigmentert hud

Genetiske sykdommer(eks: xeroderma pigmentosum)

Røntgenstråler

UV-behandling(PUVA)

HPV-virus

Arsenikk

Røyk/tobakk

Predileksjonssteder:

Lyseksonerte områder, særlig hode, hals, hender og ekstremiteter.

Klinikk:

Nodulær tumor, ofte dekket med skorper. Er relativt hurtigvoksende, med derav følgende tumorhenfall sentralt med kraterdannelse. Tumor er i begynnelsen velavgrenset og ofte trykkømt. Lesjonen er hudfarget, noen er rød-brune.

Teleangiektasier(dilaterte blodkar) kan ofte sees. Tumor kan ulcerere.



Metastasering:

2-4% metastaserer til regionale lymfeknuter.

Er lesjonen(e) lokalisert til leppe eller ører er metastaserisikoen 10-15%. Tumor med diameter over 2cm, har tredoblet risiko for spredning. Overlevelse etter metastasering er under 30%.

Diagnose:

Histologi.

Histopatologiske typer:

Spindle cell

Akantolytisk

Pseudovaskulær adenoid

Subkutan

Papillær

Behandling:

Excisjon

Røntgenbehandling

Profylakse:

Solbeskyttelse

Begrense bruk av PUVA

Plateepitelkarsinom hos organtransplanterte/ immunsupprimerte:

Risikoen for å utvikle plateepitelkarsinom er 250 ganger høyere hos organtransplanterte enn hos ikke-organtransplanterte (1). Den er den hyppigste cancerform som utvikles hos nyretransplanterte (7). Ca.45% som har gjennomgått organtransplantasjon har utviklet en tumor innen 5år, noe som illustrerer betydningen av intakt immunsystem (1). Prevalensen øker med tiden etter transplantasjonen (7). Hos disse pasientene er plateepitelkarsinomene mer aggressive, og metastasering er hyppigere, ofte med dødelig utgang. Her spiller også soleksponering en viktig rolle for utviklingen.

5.3.2 Basalcellecarcinom (Basaliom, basocellulært karsinom)

Forekomst:

Vanligste maligne tumor hos mennesker.

På verdensbasis: 750-950 000 nye tilfeller pr. år. Usikre tall på grunn av manglende melding til kreftregistre.

Alder/kjønn:

Over 30år, topp insidens:70år. Rammer menn like hyppig som kvinner.

Disponerende faktorer:

Blå eller grønne øyne

Fregner

Blondt, rødt hår

Risikofaktorer:

UV-lys/sol

Immunsuppresjon

Røntgenstråler

Arsenikk

Predileksjonssteder:

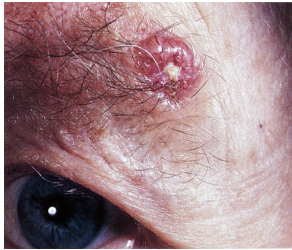
Ansiktet, hode og hals. Også i arr, ved kronisk inflammasjon (leggsår eller lignende)

Klinikk:

Nodulær type:

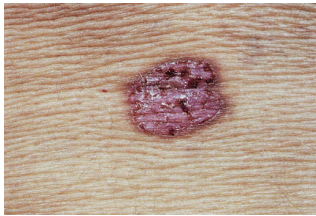
Tidlig stadie: små millimeter store pellucide papler som kan flyte sammen.

Senere stadie: lite sår, evt med skorpe, omgitt av voldformet sone som kan være perlemorsskinnende med tydelige teleangiektasier (dilaterte blodkar). Kan ulcerere.



Superficiell type:

Rødt, infiltrert, skjellende plaque, som kan bli sklerodermisk. Kan ulcerere.



Begge typene er fritt forskyvelige i forhold til underlaget. Innvekst i underliggende strukturer er eneste årsak til få dødsfall årlig.

Metastasering:

Skjer meget sjelden/ aldri.

Patogenese:

Lesjonene deriveres fra epidermis, spesifikt fra basalcellelaget og ytre rotskjede av hårfolliklene. Opphavscellene er pleuripotensiale og kan være progenitor-epitelialceller eller primære stamceller.

Anti-keratin antistoffer har vist at basalcellekarsinom inneholder en keratinkomponent som normalt ikke finnes i basalcellelaget.

Histopatologiske typer:

Nodulær

Superfisiell

Keratotisk

Infiltrativ

Adenoid

Clear cell

Metatypisk

Diagnose:

Klinikk og mikroskopi av fjernet element eller biopsimateriale.

Behandling:

Curretage(skrapping), etterfulgt av elektrokoagulasjon.

Fotodynamisk terapi (5-aminolevulinsyre etterfulgt av rødt lys)

Excisjon

Røntgenbestråling (dersom tumor sitter på nese, i nasolabialfolder eller øyespalter)

Residivtendens:

Ca.10% kommer tilbake, oftest innen 3 år.

Profylakse:

Solbeskyttelse

Basalcellekarsinom hos organtransplanterte/ immunsupprimerte:

En pasients immunsystem virker inn på patogenesen av disse tumorene.

Immunsupprimerte pasienter har dermed økt risiko for basalcellekarsinom, sannsynligvis på grunn av nedsatt cellemediert immunitet og økt mottakelighet for onkogene virus.

Basalcellekarsinom er ti ganger hyppigere hos personer som har gjennomgått en organtransplantasjon (1). Herpesvirus DNA-sekvenser har blitt funnet i disse lesjonene. Tumor hos disse pasientene er også mer aggressive, og har økt tendens til residiv og metastasering (1).

Spesielle histologiske typer går igjen hos immunsupprimerte. Infiltrerte basalcellekarsinom er mer vanlig sammenlignet med nodulær tumor hos immunsupprimerte.

5.3.3 Malignt melanom (føflekkreft)

Forekomst:

Alvorligste form for hudtumor.

Ca.1000 tilfeller pr. år i Norge.

Alder/kjønn:

Oftest etter puberteten, men forekommer i alle aldre. Sees hyppigst i 40-70års- alderen.

Kvinner rammes oftere enn menn.

Hvite rammes oftere enn afrikanere og asiater.

Risikofaktorer:

Sol

Flere solforbrenninger i barndom

Kongenitte nævi

Familiær forekomst av malignt melanom

Mange føflekker (50-100)

Kjempenævi

Føflekker med uregelmessig form og farge

Lyshårede og rødhårede med lys hud

Predileksjonssted:

Rygg, ansikt og ekstremiteter.

Klinikk:

Lesjonene er ofte makuløse på tidlig stadie, og kan senere bli papuløse eller nodulære.

Man ser som regel asymmetri, og kantene er ofte irregulære og uregelmessige. Fargene er komplekse og varierte, ofte blandede farger- brun, sort, blå, grå, hvit, rød. Det kan også være hudfargede (amelanotisk) lesjoner. Størrelsen er ofte over en cm.

Symptomer kan være kløe og smerte, og man kan se ulcerasjon og blødning.



Malignitetstegn for malignt melanom:

Subjektive symptomer som bringer pasienten til lege:

Vekst

Fargeendring

Blødning/sår

Objektive malignitetstegn:

Asymmetri

Uregelmessige kanter

Uregelmessig pigmenteringsintensitet

Størrelse typisk over 6mm

Synlig elevert i sidesyn

Metastasering:

Skjer ofte på tidlig stadium.

Overlevelse:

Tykkelsen på melanomet er avgjørende.

5-års overlevelse hvis tumor er: <1,5mm tykk: 95%

1,5- 3,0mm tykk: 85%

> 4mm tykk: 45%

Fire hovedtyper av malignt melanom:

- Overfladisk spredende melanom.

Utgjør ca. 70% av maligne melanom. Er langsomt voksende, uregelmessig pigmentert,

d: 2-20mm.

- Nodulært (knutet) melanom.

Utgjør ca.15%. vokser i tykkelse, er kule- eller polyppformet. Blåsort, ensfarget.

- Lentigomaligna melanom.

Utgjør under 5%. Er mørkbrun til sort med uregelmessig avgrensing.

- Akrolentiginøst melanom.

Klassifisering:

Etter hudlokalisasjon:

Intraepidermal

Dermal

Subkutan

Bløtvev

Celletyper:

Epitelioid

Spindle cell

Dendrittisk

Føflekkliknende

Small cell

Balloon cell

Clear cell

Anaplasia giant cell

Signet ring

Histopatologi:

Nesten alle melanomer starter som proliferasjon av melanocytter i epidermis.

Varigheten av intraepidermal fase er fra måneder til mange år. Melanocytterne varierer i grad av atypi og kjerneatypi.

Inndeling av grad av invasjon:

Grad 1: intraepidermal: melanoma in situ

Grad 2: mikroinvasiv til papillær dermis

Grad 3: ekspansjon av papillær dermis

Grad 4: invasjon av retikulær dermis

Grad 5: invasjon av subkutant fett

Diagnose:

Dermatoskopi, det vil si non-invasiv vurdering av pigmenteringen i epidermis og stratum papillare.

Behandling:

Overfladisk eksisjon, ofte senere re-eksisjon hvis mikroskopisk diagnose er malignt melanom. Gjør eksisjon med ca. 1cm fri randzone og ned til fascien dersom lesjonen er under 1mm i tykkelse. Er lesjonen tykkere tar man ca. 2cm fri randzone. Viktig å samtidig undersøke regionale lymfeknuter, og palpere lever og milt.

Profylakse:

Solbeskyttelse.

6. EFFEKTER AV ULTRAFIOLETTE STRÅLER PÅ HUDEN (cellulært og molekylært nivå)

Bestråling av hud med UV-lys påvirker produksjon og utsending av flere inflammasjonsmediatorer, slik som for eksempel cytokiner.

UVB-bestråling induserer kraftig økt mengde av de inflammasjonsfremkallende cytokinene IL-1, IL-6, TNF-alfa, som alle bidrar til erytemreaksjonen. Etter UVB-overeksponering på store hudflater finner man økte konsentrasjoner av disse cytokinene i blodet, som igjen leder til systemeffekter som temperaturstigning og nedsatt allmenntilstand (4).

UV-lys påvirker også cellulære adhesjonsmolekyler, som ICAM1 (intercellulær adhesion molekyl) på keratinocytene. Både UVA og UVB-bestråling av hud øker konsentrasjonen av dette molekylet på keratinocytene, og fører til økt innfluks av inflammasjonsceller i epidermis (4).

UVB-eksponert hud på en tidsperiode over flere døgn vil reagere immunologisk på nye fremmede antigener. I stedet for immunitet, oppstår immunologisk toleranse, det vil si at kroppen tolker antigenet som "eget", som igjen fører til at immunreaksjonen uteblir. Om det "nye antigenet" er en cancercellemarkør uteblir kroppens spesifikke immunologiske forsvarsreaksjon mot cancercellen, noe som får alvorlige konsekvenser. Den eksakte årsak til immunsuppresjonen er enda ikke klarlagt, men viktige mediatorer inkluderer urocainsyre, TNF-alfa, IL-10, TGF-beta, epidermala og makrofager, samt balansen mellom Th-1 og Th-2 lymfocytter (4).

Hver gang vi utsettes for sol eller annen UV-stråling skjer det mange DNA-lesjoner i huden vår. Disse korrigeres av cellens effektive DNA-reparasjonsmekanismer. Etter kraftig soleksponering strekker ikke de normale mekanismene til, og mindre pålitelige reservemekanismer aktiveres, med risiko for feilkorrigeringer. De fleste permanente DNA-lesjoner er uten betydning for cellens overlevelse, mens farligere lesjoner leder til aktivering av onkogener (for eksempel ras-onkogenet), eller inaktivering av antionkogener (for eksempel p53). Det trengs sannsynligvis 4-5 kritiske DNA-lesjoner i en hudcelle for å forandre den til en cancercelle (4).

7. IMMUNSUPPRESSIV BEHANDLING

Immunsuppresjon brukes hovedsakelig ved tre medisinske områder(9):

- for å hindre avstøtning av transplanterte organer og vev.(nyre, beinmarg, hjerte, lever osv.)
- for å hindre graft-versus host-sykdom hos beinmargstransplanterte.
- For å behandle tilstander som man tror har en viktig autoimmun komponent i patogenesen (idiopatisk trombocytopenisk purpura, noen typer hemolytisk anemi, noen former glomerulonefritt, myastenia gravis, SLE, revmatoid artritt, psoriasis, ulcerøs colitt).

Immunsuppressiv behandling tar sikte på å svekke skadelige immunologiske sykdomsmekanismer. Legemidlene er lite selektive i sine virkninger på immunsystemet. Likevel er medikamentell immunsuppressiv terapi ofte av stor nytte i behandlingen ved immunmediert sykdom, og helt nødvendig hos stamcelle- og organtransplanterte, der behandlingen styres etter nasjonale protokoller.

Det er fire typer legemidler som særlig brukes ved immunsuppressiv behandling:

1. glukokortikoider
2. cytostatika (azatioprin, mykofenolat, evnt også syklofosamid og metotrexat)
3. kalsineurinhemmere (ciklosporin, tacrolimus)
4. immunoglobuliner (polyvalent immunglobulin, muromonab-CD3, basiliximab, daclizumab, infliximab, etanercept)

Ved transplantasjon brukes i Norge en kalsineurinhemmer kombinert med glukokortikoid og et cytostatikum eller et immunglobulin.

De fleste typer immunsuppresjon har sin virkning i induksjonsfasen av den immunologiske responsen, og reduserer dermed lymfocytt-proliferasjonen. Noen virker også i effektorfasen.

Medikamentene kan grovt inndeles etter deres hovedvirkningsmekanismer:

- hindre IL-2 produksjon og virkning, for eksempel ciklosporin og tacrolimus.
- hindre cytokin-genekspresjon, for eksempel glukokortikoider

- hindre purin og pyrimidin-syntese, for eksempel azathioprine
- blokkere T-cellens overflate signalmolekyler, for eksempel immunoglobuliner

På grunn av at medikamentene svekker kroppens egne immunresponser, fører de til økt risiko for å få infeksjoner, samtidig som adgangen for maligne celler fremmes.

Immunsuppressive legemidler kan øke risikoen for utvikling av lymfom og andre maligne sykdommer, særlig i huden. Økt risiko ser ut til å være knyttet til behandlingens lengde og grad av immunsuppresjon, og ikke av hvilket legemiddel som er brukt (8).

Behandlingsregimer med flere immunsuppressive midler, som ved organtransplantasjon, kan føre til lymfomer og solide tumorer, noen med dødelig utgang. På grunn av faren for maligne hudsykdommer, bør pasientene beskyttes mot mye sol.

Ved oppstart av immunsuppressiv behandling planlegges det alltid nøye gjennomføring og kontrollopplegg. Klare avtaler og samarbeid mellom spesialavdeling, lokalsykehus og primærlegen er nødvendig. Hyppige kontroller med klinisk vurdering og relevante laboratoriefunn er en forutsetning. Dette muliggjør dosejusteringer for å sikre klinisk effekt og forebygge alvorlige bivirkninger.

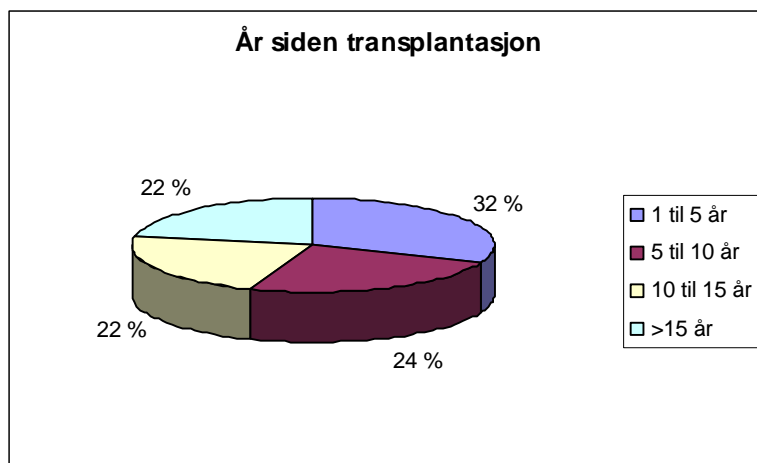
8. RESULTATER

Generelt:

Spørreskjemaet ble sendt til 100 nyretransplanterte pasienter ved Rikshospitalet, 54 av skjemaene ble besvart, hvorav 56 % (30/54) kvinner og 44 % (24/54) menn deltok. 41 % (22/54) av informantene var over 55 år, 26 % (14/54) mellom 46 og 55 år, 20 % (11/54) mellom 36 og 45 år, 11 % (6/54) mellom 26 og 35 år og 2 % (1/54) under 15 år.

32 % (17/54) av pasientene hadde blitt organtransplantert siste 5 år.

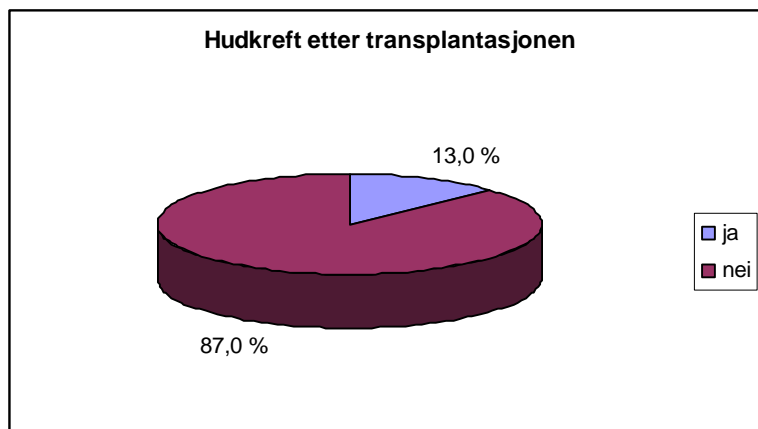
Figur 1



Over 70 % hadde fått hudforandringer etter transplantasjonen. Dette varierte fra vorter, tørr hud, tynn hud, utvekster og kviser til hudkreft.

13 % (7/54) av informantene mener å ha utviklet hudkreft.

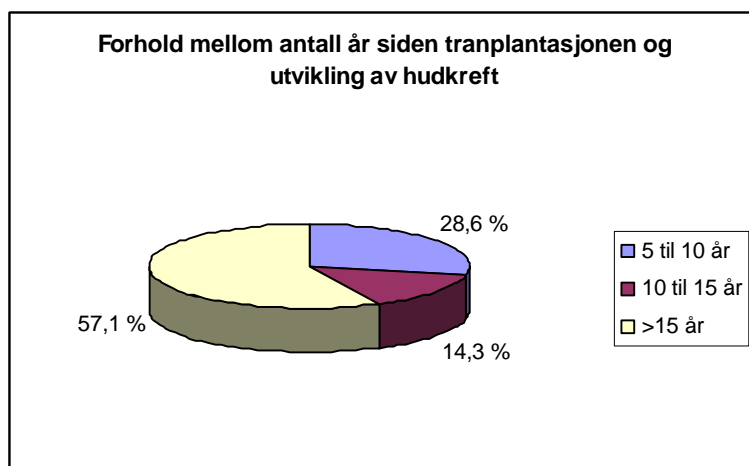
Figur 2



Av de 13 % mente 57 % (4/7) at de ikke hadde fått informasjon om økt risiko for hudkreft (tilhører gruppe B, se nedenfor). 57 % (4/7) av disse ble transplantert for mer enn 15 år siden, 14,3 % (1/7) ble transplantert for mellom 10 og 15 over siden og 28,6 % (2/7) ble transplantert for mellom 5 og 10 år siden.

Forhold mellom antall år siden transplantasjonen og utvikling av hudkreft

Figur 3

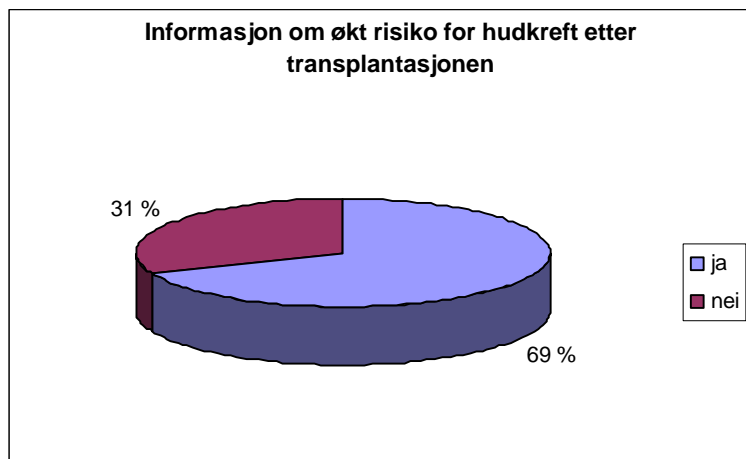


Selv om vi ikke vet etter hvor mange år fra transplantasjonen informantene utviklet hudkreft, viser tallene over at hudkreft er mer vanlig i gruppene som ble transplantert for mer enn 15 år siden.

Informasjon om økt risiko for hudkreft etter transplantasjonen:

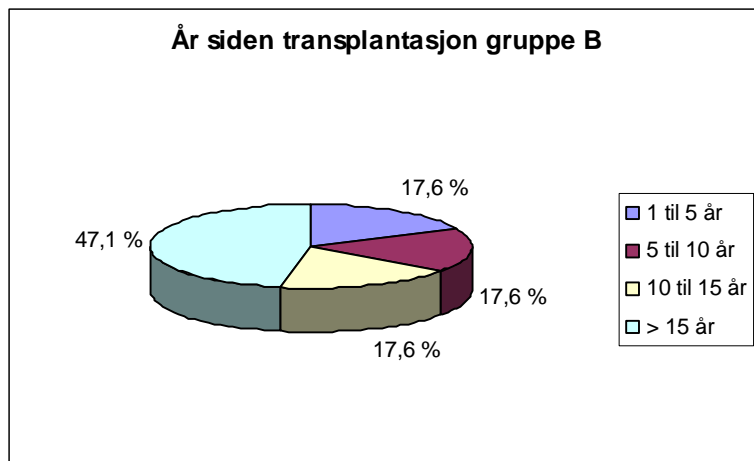
Det viste seg at hele 31,5 % (17/54) ikke hadde fått opplysning om økt risiko for hudkreft etter transplantasjonen. I den videre delen av oppgaven omtales denne gruppen som gruppe B, mens gruppe A utgjør de som fikk denne informasjonen 69 % (37/54).

Figur 4



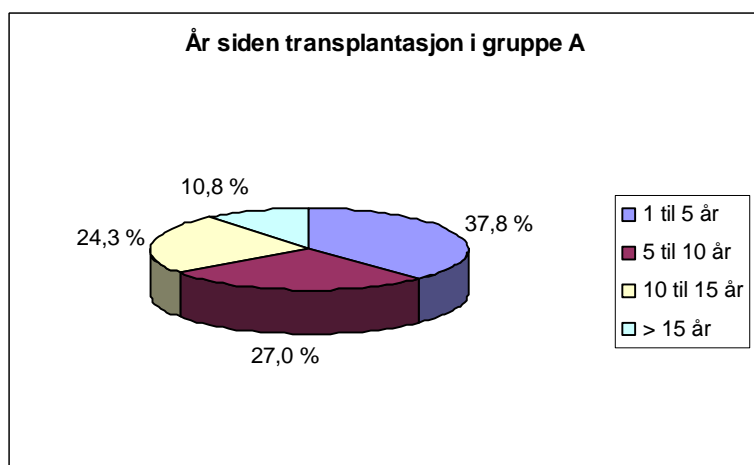
Antall år siden transplantasjonen gruppe A versus gruppe B

Figur 5



I gruppe B var det 47,1 % (8/17) som ble transplantert for mer enn 15 år siden, mens i gruppe A var det kun 10,8 % (4/37) som ble transplantert for mer enn 15 år siden samt 39 % (14/37) som ble transplantert siste 5 år. Dette viser at informasjonen blir gitt i økende grad, og at det kan tenkes at det totale antallet av pasienter som får denne viktige veiledningen i solatferd vil være redusert dersom man hadde kun konsentrert seg om organtransplanterte pasienter siste 5 år.

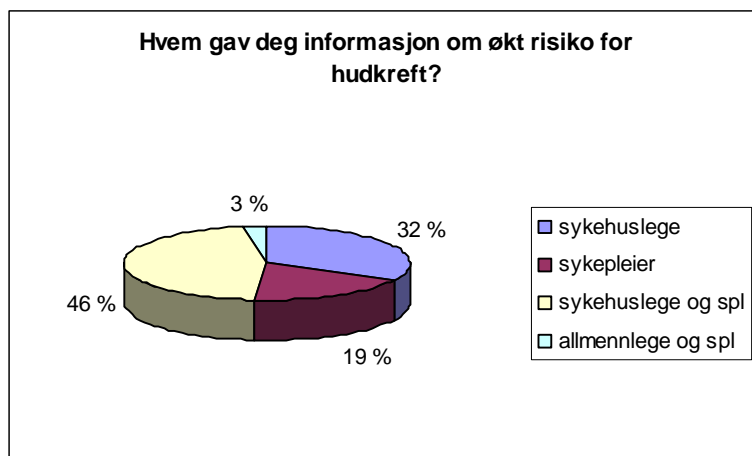
Figur 6



Informasjonskilde gruppe A

46 % av gruppe A ble informert av både sykehuslege og sykepleier, 19 % ble kun informert av sykepleier og 32 % kun informert av sykehuslege.

Figur 7



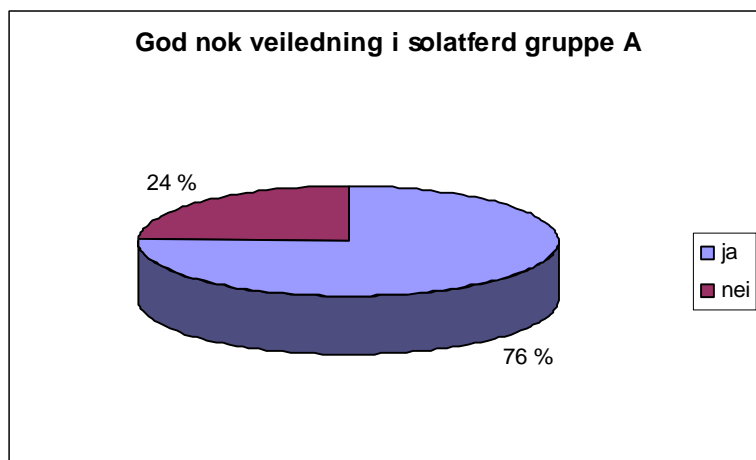
Misnøye med informasjon som ble gitt

Som forventet var en stor andel av pasientene i gruppe B misfornøyd med den informasjonen som ble gitt angående solbeskyttelse. 76 % (13/17) følte at de ikke fikk god nok veiledning i solatferd.

29,4 % (5/17) av informantene fikk beskjed om økt risiko for hudkreft samt råd om solbeskyttelse ved senere anledninger, 60 % (3/5) følte da at de var fornøyd med den informasjonen som ble gitt.

I gruppe A følte 76 % (28/37) at de fikk god nok veiledning i solatferd.

Figur 8



Av de 9 informantene (24 %) i gruppen som ikke følte at de fikk god nok veiledning, ble informasjonen om økt risiko *ikke* gjentatt ved senere anledninger hos 78 % (7/9). Av de som følte at de fikk god nok veiledning viste det seg at 75 % (21/28) fikk informasjonen gjentatt ved senere anledninger. Dette viser altså at gjentatt informasjon har stor betydning for tilfredshet med den informasjonen som faktisk blir gitt.

Endring av solatferd etter transplantasjonen

Når det gjelder endring av solatferd etter transplantasjonen går det frem at i gruppen som ikke ble informert om økt risiko for hudkreft var det 53% som **ikke endret** solatferden etter transplantasjonen, i motsetning til i gruppen hvor denne informasjonen ble gitt hvor over 86% **endret** solatferden sin. Pasientene endret solatferden ved for eksempel bruk av høyere solfaktor, bruk av annen beskyttelse (solhatt, parasoll, klær etc), eller unngikk soling.

Tabell 1: Endring av solatferd etter transplantasjonen?

| Gruppe A | Gruppe B |
|----------------|---------------|
| 86,48% (32/37) | 52,94% (9/17) |

Kunnskap om risiko for hudkreft

I undersøkelsen ble det interessant og se om det var noe skille i kunnskap om risikofaktorer for hudkreft i disse to gruppene.

Tabell 2: Er det noen sammenheng mellom immunsuppresjon og utvikling av hudkreft?

| | Gruppe A | Gruppe B |
|----------|---------------|---------------|
| Ja | 81,1% (30/37) | 64,7% (11/17) |
| Nei | 0% (0/37) | 0,0% (0/17) |
| vet ikke | 18,9% (7/37) | 35,3% (6/17) |

Tabell 3: Kan bruk av solarium gi hudkreft?

| | Gruppe A | Gruppe B |
|----------|---------------|---------------|
| Ja | 81,1% (30/37) | 58,8% (10/17) |
| Nei | 2,7% (1/37) | 5,9% (1/17) |
| vet ikke | 16,2% (6/37) | 35,3% (6/17) |

Tabell 4: Er det noen sammenheng mellom soleksponering og utvikling av hudkreft?

| | Gruppe A | Gruppe B |
|----------|---------------|---------------|
| Ja | 91,9% (34/37) | 64,7% (11/17) |
| Nei | 0,0% (0/37) | 5,9% (1/17) |
| vet ikke | 8,1% (3/37) | 29,4% (5/17) |

Tabell 5: Betyr solbrenthet noe for utvikling av hudkreft?

| | Gruppe A | Gruppe B |
|----------|---------------|---------------|
| Ja | 83,8% (31/37) | 58,8% (10/17) |
| Nei | 0,0% (0/37) | 0,0% (0/17) |
| vet ikke | 16,2% (6/37) | 41,2% (7/17) |

Tabell 6: Betyr hudtype noe for utvikling av hudkreft?

| | Gruppe A | Gruppe B |
|----------|---------------|--------------|
| Ja | 70,3% (26/37) | 52,9% (9/17) |
| Nei | 2,7% (1/37) | 5,9% (1/17) |
| vet ikke | 27,0% (10/37) | 41,2%(7/17) |

Tabell 7: Er hudkreft arvelig?

| | Gruppe A | Gruppe B |
|----------|---------------|---------------|
| Ja | 13,5% (5/37) | 5,9% (1/17) |
| Nei | 27,0% (10/37) | 5,9% (1/17) |
| vet ikke | 59,5% (22/37) | 88,2% (15/17) |

Det går altså klart frem at i gruppen hvor informasjon om økt risiko for hudkreft i forbindelse med immunsuppresjon etter organtransplantasjon ikke er blitt gitt, er det en betydelig større grad av usikkerhet om risikofaktorer for hudkreft enn i gruppen hvor informasjon faktisk ble gitt.

35,3 % (6/17) av gruppe B vet ikke om det er noen sammenheng mellom immunsuppresjon og utvikling av hudkreft i motsetning til 18,9 % (7/37) av gruppe A. 29,4 % (5/17) av gruppe B vet heller ikke om det er noen sammenheng mellom soleksponering og utvikling av hudkreft, videre vet ikke 41,2 % (7/17) av denne gruppen om det er noen sammenheng mellom solbrenthet og utvikling av hudkreft.

9. DISKUSJON

Vi har sendt ut et spørreskjema til 100 nyretransplanterte pasienter, hvorav 54 deltok og 3 ble returnert ubesvart. Alle ble tilsendt en ny oppfordring til å delta kort tid etter de mottok spørreskjemaet i første omgang.

Vi valgte denne pasientgruppen fordi tidligere undersøkelser har vist at organtransplanterte har økt risiko for hudkreft. Kumulativ insidens av cancer og precancerøse hudforandringer i en undersøkelse gjort på 174 pasienter viste at 13% hadde utviklet dette i løpet av 3 år, 27,5% etter 6 år og 48% etter 10 år. Konklusjonen var her at høy soleksponering gir 5 ganger økt risiko for å utvikle hudkreft enn ingen soleksponering (12). Et faktum er at flere av disse pasientene utvikler hudkreft på områder som ikke har vært soleksponert. Selv om flere studier viser at UV-stråling er en av de viktigste risikofaktorer kan denne faktoren har fått større oppmerksomhet enn den er berettiget. Dette vil kreve flere randomiserte studier for å kartlegges.

Gjennomsnitt for utvikling av hudkreft er 8år etter transplantasjon (13).

I følge informasjon fra pasientene i vårt materiale hadde 13 % utviklet hudkreft etter transplantasjonen. Av disse hadde 57 % ikke fått informasjon om økt risiko for hudkreft etter transplantasjonen. 57 % av dem ble transplantert for mer enn 15 år siden, 14,3 % ble transplantert for mellom 10 og 15 over siden og 28,6 % ble transplantert for mellom 5 og 10 år siden. 70 % hadde observert andre hudforandringer og noen av disse representerer trolig precanceroser.

Vi synes det var veldig overraskende at over 30 % ikke hadde fått noen informasjon om økt risiko for hudkreft etter transplantasjonen. Dette kan muligens forklares med at en stor andel av de informerte (47,1 %) ble transplantert for mer enn 15 år siden, og at helsepersonell den gang ikke hadde fokus på denne problemstillingen. Samtidig vet vi at kun 22 % i en studie gjort i 2003 på 200 nyretransplanterte var klar over deres økte risiko for hudkreft(6).

Årsaken til denne økte risikoen er hovedsakelig at immunsuppresiv behandling svekker kroppens egne reparasjonsmekanismer mot celleforandringer. En hudcelle blir dermed mindre motstandsdyktig mot DNA-lesjoner som oppstår ved soleksponering (4).

I spørreundersøkelsen forsøkte vi å kartlegge pasientenes informasjon angående økt risiko for hudkreft etter transplantasjonen samt deres solatferd og kunnskap angående risikofaktorer for hudkreft.

Antallet informanter er for lite til å være representativt, men materialet kan likevel fange opp tendenser.

Blant mulige feilkilder er at informantene kan ha oppfattet spørsmålene på ulike måter eller misoppfattet dem. Informantene kan også ha hatt manglende kunnskaper til å gi riktige svar. For eksempel at 50% (27/54) av informantene mener å ha hudtype 4, noe som er lite sannsynlig i en norsk befolkning. Flere av spørsmålene ble ikke tatt opp til statistisk vurdering blant annet fordi enkelte spørsmål i etterkant var irrelevante for oppgaven.

Vi er av den oppfatning at denne pasientgruppen bør få grundig informasjon både av lege og sykepleier om økt risiko for hudkreft ved bruk av immunsuppressiv behandling, symptomer som skal få dem til å søke lege samt veiledning i soladferd etter transplantasjonen. Informasjonen bør også gjentas ved senere oppfølgings kontroller.

REFERANSER

1. Barnhill R.L.: *Textbook of dermatopathology*, 1998, side 512-525, 572-587
2. Andersen K.E., From E., Thestrup-Pedersen K., Wulf H.C.: *Klinisk dermatologi og venerologi*, Munksgaard Danmark, København, 1. utgave, 2001.
3. Kreftforeningen. www.kreft.no, *hudkreft august 2000*
4. Jansen C.: *Vad har vi lært oss?* Nord Med 1995; 85-87.
5. Randle H.W.: *The Historical Link Between Solid-Organ Transplantation, Immunosuppression, and Skin Cancer*. *Dermator Surg* 2004; 30: 595-597.
6. Robinson J.K., Rigel D.S.: *Sun Protection Attitudes and Behaviors of Solid-Organ Transplant Recipients*. *Dermator Surg* 2004; 30: 610-615.
7. Euvrad S., Kanitakis J., Pouteil-Noble C., Disant F., Dureau G., Finaz de Villaine J., Claudy A., and Thivolet J.: *Aggressive Squamous Cell Carcinomas in Organ Transplant Recipients*. *Transplantation Proceedings*, Vol 27, No 2 (April) 1995: 1767-1768.
8. Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok: *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2001*. PDC Tangen AS, Aurskog, 2001.
9. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K.: *Pharmacology*, Harcourt Publishers Limited, London, 2003.
10. Felleskatalogen 2004
11. White G.: *Levene's color atlas of Dermatology*, Elsevier Science Limited, Spain, 2002.
12. Fuente M.J., Sabat M., Roca J., Lauzurica R., Fernandez-Figueras M.T., Ferrandiz C.: *A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients*. *British Journal of Dermatology*, June 2003: 1221-1226.
13. Bordea C., Wojnarowaka F., Millard P.R., Doll H., Welsh K., Morris P.J.: *Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequent than previously recognized in a temperate climate*. *Transplantation*. 2004 Feb 27;77(4):574-9.