Non-melanom hudcancer hos organtransplanterede

– Screening, forebyggelse, behandling og opfølgning

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
28. februar 2025 (DHG)
Administrativ godkendelse
03. marts 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. juni 2026

INDEKSERING
Hudkræft, DHG, organtransplantation

Nyt siden sidst (ændringslog)

Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er udelukkende foretaget ændring af versionsnummer, faglig- og administrativ godkendelsesdato samt dato for revision.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Screening 3
Forebyggelse 3
Behandling og kontrol 3
2. Introduktion 5
3. Grundlag 8
Screening 8
Forebyggelse 10
Behandling og kontrol 11
4. Referencer 14
5. Metode 17
6. Monitorering 18
7. Bilag 18
8. Om denne kliniske retningslinje 19

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening

1. **Organtransplanterede patienter skal tilbydes regelmæssig undersøgelse af huden på grund af en høj risiko for udvikling af hudkarcinomer og forstadier hertil (A).**
2. **Patienterne bør følges i dermatologiske transplantationsenheder i et tværfagligt samarbejde mellem dermatologer, transplantationslæger, onkologer og plastikkirurger (B).**
3. **Hyppighed af hud-undersøgelser skal tilpasses patientens individuelle risikoprofil og bør løbende justeres (A).**
4. **Patienten bør inden organtransplantation, tilbydes en individuel risikovurdering for udvikling af hudcancer (C).**
5. **Rutine undersøgelser af huden bør inkludere visuel inspektion af genitalia externa og perianalt på grund af en øget risiko for HPV-associeret anogenital dysplasi (B).**
6. **HPV-vaccination kan overvejes til alle patienter inden organtransplantation (B).**

Forebyggelse

7. **OTP skal undervises i solbeskyttelse med henblik på at forebygge udvikling af hudkarcinomer (A).**
8. **Præmaligne aktiniske keratoser bør behandles tidligt med henblik på at forebygge progression til PCC. (B).**
9. **Medicinsk kemoprofylakse og omlægning af immunsuppressiv behandling bør overvejes i samråd med patientens transplantationslæger hos patienter med multiple PCC (A).**

Behandling og kontrol

10. **Diagnostik og behandling af PCC skal foretages tidligt på grund af højere PCC-relateret mortalitet. OTP med PCC skal henvises hurtigst muligt med henblik på radikal kirurgisk eller onkologisk behandling. (A)**

11. **Behandling af PCC bør ske i henhold til gældende retningslinjer for behandling af non-melanom hudcancer (B).**

12. **OTP bør efter behandlet PCC opfølges tæt for at sikre remission efter behandling (A).**

13. **BCC hos OTP kan behandles og kontrolleres på lige vis som hos ikke-transplanterede patienter (B).**

14. **Mb. Bowen (PCC in situ) bør behandles tidligt hos OTP, da der formodes at være en øget risiko for progression til invasivt PCC end hos ikke-transplanterede (D).**

15. **Aktiniske keratoser med field cancerization bør behandles med topikale antineoplastiske lægemidler som er målrettet kliniske og subkliniske forandringer (B).**

2. Introduktion

Organtransplantation er en livsforlængende behandling, der samtidig forbedrer livskvaliteten betydeligt for patienter med organsvigt. I Skandinavien blev der i 2019 foretaget 2182 transplantationer og antallet af transplantationer er hvert år stigende (http://www.scandiatransplant.org/). For at hindre afstødning af det transplanterede organ, er livslang immunsuppression imidlertid nødvendig for næsten alle patienter.

Bivirkninger over tid ved den langvarige immunsuppressive behandling er en 2-3 gange generel øget risiko for alle cancertyper. Derimod medfører den vedvarende nedsatte immunovervågning af tidlige dysplastiske forandringer i huden en mange-doblet risiko for udvikling af keratinocyt-deriverede carcinomer (KC), især planocellulært carcinom (PCC) (1, 2). For at sikre tidlig behandling, tilbydes alle organtransplanterede patienter (OTP) regelmæssig dermatologisk screening for hudcancer i enheder med et formaliseret, tværfagligt samarbejde mellem dermatologer, transplantationslæger, plastikkirurger og onkologer. Disse tiltag har bidraget til et væsentlig fald i hudcancer-relateret mortalitet (3).

Den høje forekomst af KC blev først beskrevet i 1970'erne hvor studier rapporterede en op til 250 gange øget forekomst af PCC i forhold til baggrundsbefolkningen (4-8). Siden har implementering af nyere immunsupprimerende lægemidler vist at være associeret med en lavere forekomst af hudcancer sammenlignet med 1. generations immunsuppressiva. Gennem de sidste 15 år er der sket et skift i immunsupprimerende behandlingsregimer med udfasning af azathioprin og ciclosporin og overgang til tacrolimus og mycophenolat mofetil (4, 5). Studier har vist, at azathioprin og ciclosporin forstærker den fotocarcinogene effekt af ultraviolet stråling og dermed fremskynder udvikling af hudcancer og præmaligne aktiniske keratoser (6), Det er nu veldokumenteret, at azathioprin øger UV-induceret DNA skade betydeligt, ved at binde til DNA som 6-thiopurin hvor det oxideres af UVA (13). Tilsvarende har in vitro studier vist, at ciclosporin øger UV-induceret DNA skade og reducerer DNA repair-funktioner i keratinocytter (14).

Epidemiologiske studier gennemført på patienter transplanteret fra 1970 -2003 viser en øget risiko for PCC på 60-250 i forhold til baggrundsbefolkningen, mens den øgede forekomst for PCC angives til 38-55 for patienter transplanteret efter 2002-2006 (2, 5-8). De seneste tal kan dog også være påvirket af en stigende forekomst af PCC i baggrundsbefolkningen (Cancerregisteret 2018). Den nedsatte forekomst af PCC viser sig også ved en lavere PCC: BCC-ratio, som nu anslås at være 3:1 hvor forholdet tidligere er angivet til 10:1 (7, 8). I modsætning til PCC er risikoen for BCC kun 4-7 gange forhøjet og har været stort set uændret gennem de to tidsperioder. Det er veldokumenteret, at risikoen for hudcancer stiger med tiden efter transplantation. Således har 5-12% af patienterne udviklet hudcancer 5 år efter transplantation hvilket øges til 28-40% af patienterne 15 år eller mere efter transplantationstidspunktet (2). Herudover udvikler ca. 30% af patienterne 10 år efter transplantation præmaligne aktiniske keratoser (AK), som kan undergå malign transformation til PCC (2,16).

Nedenstående faktorer er forbundet med PCC og/eller AK:

- Lys hudtype (Fitzpatrick hudtype I-II)
- Mandligt køn

- Alder over 50 år ved transplantationstidspunktet
- Thorax-organ transplantation (hjerte, lunge)
- Hudcancer inden organtransplantation
- Høj kumuleret UV eksponering
- Azathioprin behandling

Herudover har rygning, smertefulde solskoldninger og ciclosporin behandling også været forbundet med en øget udvikling af PCC, dog i mindre grad end ovenstående risikofaktorer.

Den kumulerede risiko for hudcancer påvirkes signifikant af patientens risikofaktorer, særligt alder og mandligt køn (9, 10). Fx er hudcancer-incidensen 10 år efter transplantation, dobbelt så høj hos en hjertetransplanteret mand >50 år, sammenlignet med en nyretransplanteret kvinde < 50 år (11). Tilsvarende er alder på tidspunktet for organtransplantation en væsentlig risikofaktor for KC. Et canadisk multicenter studie fandt 2,65 hazard ratio (HR) for PCC for patienter > 50 år ved transplantation, som øges til HR 9,3 for patienter >65 år ved transplantation (9).

Kolonisering med humant papillom virus (HPV) i form af de onkogene beta-papillom typer, er associeret med udvikling af PCC og præmaligne forandringer i hud og slimhinder (17, 18). Iatrogen immunsuppression hos OTP reducerer immunsystemets evne til at cleare HPV-infektion og øger reaktivering af latent infektion (12). Celler inficeret med beta-HPV-typer reducerer de cellulære beskyttelsesmekanismer efter UV-eksponering og øger følsomheden for DNA-skade (13). I huden findes høj prævalens af HPV i præmaligne aktiniske keratoser, men lavere virus-aktivitet i PCC (20). Dette tyder på, at HPV formentlig udgør en tidlig, transient ætiologisk faktor i udvikling af PCC (17). Tilsvarende har OTP en overhyppighed af HPV-relaterede anogenital dysplasi (21, 22).

De sidste 30 års forskning i patofysiologi og risikofaktorer for hudcancer hos OTP har sat fokus på en udsat patientgruppe. Et tilbud til patienterne om systematiseret adgang til hudundersøgelser og tværfaglige enheder har reduceret mortalitet af PCC, men den fortsat høje forekomst af hudcancer hos transplanterede stiller imidlertid krav om en vedvarende målrettet indsats for forebyggelse og hurtig behandling.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i hele tværs af Danmark.

Patientgruppe

Retningslinjens målgruppe er patienter som er transplanteret, eller som opskrives på venteliste til transplantation med et solidt organ dvs.; nyre, hjerte, lunge, pancreas og lever. Knoglemarvstransplanterede patienter er ikke omfattet af retningslinjen.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Vejledningen er særligt relevant for sundhedsprofessionelle indenfor dermatologi, plastikkirurgi, klinisk onkologi samt i specialer der varetager organtransplantation og den immunsupprimerende medicinske behandling, herunder nefrologi, kardiologi, gastroenterologi og lungemedicin.

3. Grundlag

Screening

1. **Organtransplanterede patienter skal tilbydes regelmæssig undersøgelse af huden på grund af en høj risiko for udvikling af hudkarcinomer og forstadier hertil (A).**

2. **Patienterne bør følges i dermatologiske transplantationsenheder i et tværfagligt samarbejde mellem dermatologer, transplantationslæger, onkologer og plastikkirurger (B).**

3. **Hyppighed af hud-undersøgelser skal tilpasses patientens individuelle risikoprofil og bør løbende justeres (A).**

4. **Patienten bør inden organtransplantation, tilbydes en individuel risikovurdering for udvikling af hudcancer (C).**

5. **Rutine undersøgelser af huden bør inkludere visuel inspektion af genitalia externa og perianalt på grund af en øget risiko for HPV-associeret anogenital dysplasi (B).**

6. **HPV-vaccination kan overvejes til alle patienter inden organtransplantation (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 1-4 bygger på internationale epidemiologiske undersøgelser af organ-transplanterede patienter (OTP) overvejende fra Europa og USA. Da den medicinske immundæmpende behandling efter organtransplantation er ændret væsentligt de seneste 20 år prioriteres nyere epidemiologiske studier, som i højere grad afspejler den aktuelle OTP-population.

Internationale guidelines anbefaler at screenings-undersøgelser af huden, kontrol af behandlet hudcancer og patientundervisning i solbeskyttelse varetages af dermatologiske enheder for OTP (14, 15). Patientforløb i de specialiserede enheder har vist at reducere hudcancer-associeret mortalitet (3) og antallet af nye tumorer (7, 16); samt at øge patienternes viden om og compliance med solbeskyttelse (17).

<u>Screeningsundersøgelsen bør indeholde:</u>

- Visuel inspektion af hele huden, herunder håndflader, fodsåler og hårbund
- Dermatoskopi-undersøgelse af relevante nævi
- Visuel inspektion af genitalia externa inklusiv det perianale område
- Kvindelige transplanterede opfordres til som minimum at følge eksisterende screeningsprogram for cervix dysplasi.

Anbefaling 2-3 begrundes bl.a. i to nyere amerikanske konsensus publikationer, som anbefaler at dermatologisk screening initieres ud fra en individuel stratificering for risikofaktorer (11, 18). Forfatterne foreslår at screening initieres 5-10 år efter transplantation for yngre patienter med mørk hudtype og uden tidligere hudcancer, mens patienter med flere risikofaktorer bør påbegynde screeningsundersøgelse ½-3 år efter transplantation. På baggrund af eksisterende litteratur foreslår vi at dermatologisk undersøgelse individualiseres ud fra tidligere hudcancer, hudtype og alder:

Interval for screeningsundersøgelser foreslås bestemt ud fra patientens risikoprofil:

Risikoprofil	Patientkarakteristika	Screeningsinterval
Høj	• Tidligere PCC eller udbredte AK og solskade	3.- 6. måned
Moderat	• Tidligere BCC eller AK • Alder over 50 år og Fitzpatrick hudtype I-II	6.-12. måned
Lav	• Patienter under 50 år uden tidligere dysplasi • Alle patienter med Fitzpatrick hudtype III-VI uden tidligere dysplasi	12.-18. måned

Som baggrund for anbefaling 5-6 fandt et nyt dansk registerstudie en markant højere forekomst af præmalign HPV-associeret neoplasi hos nyretransplanterede patienter i forhold til en aldersmatchet kontrolgruppe (19). Nyretransplanterede patienter var mere udsat for dysplasi vaginalt (HR = 35,0) på vulva (HR = 16,4), penis (HR = 21,9) and analt (kvinder HR = 51,1; mænd: HR = 39,0). Studiet fandt en let øget risiko for cervix dysplasi (HR 2,1), dog var kvinder under 40 år mest udsatte. Mindre studier har tilsvarende fundet en overhyppighed af kronisk HPV infektion blandt levertransplanterede patienter (28), samt øget incidens af HPV-associeret anogenital dysplasi blandt alle typer OTP (21)

Det er arbejdsgruppens anbefaling, at patienter i højere grad oplyses om HPV-relaterede forandringer ligesom HPV vaccination kan overvejes/anbefales til alle OTP, optimalt inden transplantation (29-30). Der er aktuelt ingen særskilt retningslinje for cervical screening af kvindelige OTP, der som minimum opfordres til at følge eksisterende screeningsprogrammer. Årlig cervix smear undersøgelse kan eventuelt anbefales til yngre patienter. Der er aktuelt ikke holdepunkter for at OTP har øget forekomst af HPV-associerede forandringer i mundslimhinden. Derfor er inspektion af cavum oris ikke medtaget i rutineundersøgelse af huden.

Patientværdier og – præferencer

Det er vores erfaring, at størstedelen af patienter ønsker at indgå i dermatologiske screeningsundersøgelser. Undersøgelse af anogenital området kan være følsomt for nogle patienter hvilket må respekteres.

Rationale

Det er i anbefalingen lagt vægt på at patientens individuelle risikoprofil er stærkt varierende og at hudcancer screeningen bør afspejle dette.

Forebyggelse

7. **OTP skal undervises i solbeskyttelse med henblik på at forebygge udvikling af hudkarcinomer (A).**

8. **Præmaligne aktiniske keratoser bør behandles tidligt med henblik på at forebygge progression til PCC. (B).**

9. **Medicinsk kemoprofylakse og omlægning af immunsuppressiv behandling bør overvejes i samråd med patientens transplantationslæger hos patienter med multiple PCC (A).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 7-9 bygger på internationale guidelines, interventionsstudier omhandlende adfærd og effekt af forebyggende tiltag.

Solbeskyttelse er afgørende for at forebygge første tilfælde af hudcancer og AK og som sekundær forebyggelse for at reducere udvikling og/eller recidiv af AK og PCC. Den formaliserede undervisning baseres på Sundhedsstyrelsens aktuelle anbefalinger om at søge skygge midt på dagen, at dække huden med tøj og solcreme når UV-indekset er over 3, dvs. mellem 1. april - 1. oktober samt fuldstændigt at ophøre med solarie-brug og aktiv soldyrkning. Solbeskyttelse er en veldokumenteret metode til at forebygge PCC og akut DNA skade (forbrændinger) (20). Tilsvarende er en adfærd med høj UV-eksponering forbundet med øget forekomst af PCC hos organtransplanterede (2). Et prospektivt, tysk studie fandt at dagligt brug af solcreme gennem 2 år, reducerede antallet af nye AK og PCC sammenlignet intermitterende brug af solcreme (21). Solbeskyttelse er således en væsentlig komponent i primær og sekundær forebyggelse af hudcancer.

Forebyggelse af PCC omfatter tidlig behandling af AK samt medicinsk profylaktiske tiltag:

- Tidlig behandling af AK med topikale fieldbehandlinger som fotodynamisk terapi (PDT), imiquimod og 5-fluoruracil (5-FU) (22).
- Højdosis nicotinamid (500 mg dagligt) har vist at kunne forebygge nye PCC og BCC hos immun-kompetente patienter men er kun i mindre omfang undersøgt hos OTP (23). Studierne finder at nicotinamid reducerer PCC og BCC under behandlingen, men indikerer at udviklingen af hudcancer stiger ved ophør. Langtidseffekt og -bivirkninger er endnu ikke velbeskrevet.
- Omlægning af immunsupprimerende behandling fra calcineurin-inhibitorer til mTOR inhibitorer kan reducere nye tumorer hos patienter med tidligere flere PCC (24).
- Acitretin behandling kan reducere antallet af PCC hos OTP med tidligere multiple tumorer. Der er dog risiko for, at antallet af PCC stiger hastigt kort tid efter behandlingen stoppes.

Patientværdier og – præferencer

Patientuddannelse indenfor solprofylakse bør prioriteres hos alle patienter. Uddannelsen kan med fordel foregå som gruppe-undervisning for ny-transplanterede patienter. Det er indikation på, at efterfølgende

reminder-beskeder om solbeskyttelse på digitale platforme øger compliance og nedsætter UV-eksponering (25).

Rationale

Værdien af solprofylakse og tidlig behandling af AK til forebyggelse af PCC er vanskelig at dokumentere, særligt i randomiserede kliniske forsøg. Forebyggelse med solprofylakse og tidlig behandling af AK og PCC-in situ bidrager formentlig, sammen med de øvrige interventioner, til faldende PCC incidensrater.

Behandling og kontrol

10. **Diagnostik og behandling af PCC skal foretages tidligt på grund af højere PCC-relateret mortalitet. OTP med PCC skal henvises hurtigst muligt med henblik på radikal kirurgisk eller onkologisk behandling. (A)**

11. **Behandling af PCC bør ske i henhold til gældende retningslinjer for behandling af non-melanom hudcancer (B).**

12. **OTP bør efter behandlet PCC opfølges tæt for at sikre remission efter behandling (A).**

13. **BCC hos OTP kan behandles og kontrolleres på lige vis som hos ikke-transplanterede patienter (B).**

14. **Mb. Bowen (PCC in situ) bør behandles tidligt hos OTP, da der formodes at være en øget risiko for progression til invasivt PCC end hos ikke-transplanterede (D).**

15. **Aktiniske keratoser med field cancerization bør behandles med topikale antineoplastiske lægemidler som er målrettet kliniske og subkliniske forandringer (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 10-15 er baseret på internationale guidelines og retrospektive større kohorte undersøgelser og mindre randomiserede kliniske studier.

For både immunkompetente og OTP er risikofaktorer som tumordiameter >20 mm, tykkelse >6 mm, lav differentieringsgrad, perineural indvækst, recidiv og lokalisation omkring legemsåbninger associeret med PCC metastasering. Vækstmønsteret for PCC beskrives ofte som mere aggressivt hos OTP, hvilket der er delvis dokumentation for. To nyere studier fandt en markant højere PCC-frekvens hos OTP, men sammenlignelig tumordybde eller differentieringsgrad med immunkompetente (9, 26). Ved histologisk sammenligning viste PCC hos OTP dog tegn på tidligere dermal infiltration, dybere tumorvækst samt reduceret tumoral infiltration af B- og T-celler (27, 28); faktorer som er forbundet med avanceret tumorvækst.

Foreneligt hermed, er immunsuppression en etableret risikofaktor for PCC metastasering og lokoregional recidiv (29). Et nyligt systematisk review og metaanalyse sammenlignede incidensen af PCC-metastasering hos OTP og immunkompetente (30). Forfatterne inkluderede 16 studier med mellem 34 og 796 OTP, og 39 studier med mellem 40 og 6164 immunkompetente patienter. I de poolede data havde transplanterede en 1,5-2 gange så høj hyppighed af metastasering, både ved PCC på kroppen 7,3% (95% CI 6,2-8,4) versus 3,1% (95% CI 2,7-3,4); og i hoved-hals regionen 11,4% (95% CI 7,7-14,8) versus 8,5% (95% CI 7,3-9,8). Regional eller dissemineret spredning af kutant PCC er forbundet med dårlig prognose i form af 45% 1-års overlevelse og en yderligere reduceret overlevelse hos immunsupprimerede (31).

Førstevalg til behandling af PCC er i de fleste tilfælde radikal kirurgi, eventuelt med per-operativ frysemikroskopi f.eks. ved dårligt definerede tumorer (32, 33). Strålebehandling i tillæg til eller i stedet for kirurgi anvendes til OTP som til immunkompetente, ligesom billeddiagnostisk udredning følger retningslinjerne for ikke-transplanterede (43).

Evidensen vedrørende systemisk behandling af PCC er beskeden og omfatter overvejende kemoterapeutika og targeteret behandling med EGFR-inhibitorer (1). Immunterapi med immune check point inhibitorer er beskrevet i case reports og kan medføre afstødning af det transplanterede organ (34, 35). Al behandling af avanceret PCC bør foregå i tværfagligt samarbejde mellem plastikkirurger, onkologer og transplantationslæger. OTP bør efter behandlet PCC opfølges tæt for at sikre remission efter behandling. Som udgangspunkt er det den behandlende afdeling, der varetager opfølgningen med mindre der er andre hensyn til fordel for patienten. Dette kan på individuel basis aftales mellem afdelinger hvor patienten har forløb. Fortsat screeningsundersøgelse af huden er af afgørende betydning, da risikoen for sekundære tumorer stiger markant efter første tilfælde af hudcancer. Patienterne bør sikres hurtig adgang til dermatologiske transplantationsenheder ved mistanke om ny hudcancer eller recidiv.

Tidlig diagnose og behandling er afgørende for at reducere tumordybde og -størrelse og dermed reducere risikoen for spredning. Arbejdsgruppen anbefaler derfor at immunsupprimerede patienter med PCC henvises hurtigst muligt til behandling i plastikkirurgisk eller onkologisk regi. Udvikling af flere (≥2) PCC bør desuden foranledige overvejelser om skift af immunsupprimerende behandling fra azathioprin og cyclosporin til mindre carcinogene lægemidler som mTOR, mycophenolat mofetil og tacrolimus (32).

BCC hos OTP er langt mindre beskrevet i litteraturen end PCC. Der er ingen dokumentation for hurtigere vækst eller mere aggressivt vækstmønster ved immunsuppression. Et histopatologisk studie fandt derimod flere superficielle BCC og tyndere nodulære tumorer hos transplanterede end ikke-transplanterede patienter (36). Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at BCC hos OTP behandles på samme linje som immunkompetente patienter.

Behandling af PCC in situ (Mb. Bowen) hos transplanteret er ret sparsomt dokumenteret i litteraturen. Evidensniveauet for topikale behandlinger omfatter et mindre studie med PDT og en case serie med imiquimod. PCC in situ grupperes ofte som et lavrisiko PCC hvor radikal excision anbefales, men en behandlingsalgoritme foreligger ikke.

AK er en selvstændig risikofaktor for PCC (37) med rapporterede årlige progressionsrater fra AK til PCC på 0,50-0,75% per patient-år (38). Særligt har OTP med field cancerization en 3 gange højere forekomst af PCC

end patienter med enkeltstående, spredte AK (39, 40). Formålet med AK behandling er at fjerne/reducere antallet af AK og dermed forebygge malign transformation. Hos patienter med field cancerization (defineret som hudområder med svær aktinisk skade som spættet pigmentering, multiple AK og flere hudcarcinomer) bør behandlingen målrettes synlige såvel som subkliniske dysplastiske forandringer og baseres på topikale farmakologiske interventioner som PDT, 5-fluoruracil (5FU), imiquimod og diclofenac (23). Fysiske behandlinger som cryoterapi og curettage anbefales derfor til enkeltstående keratoser. I et nyligt systematisk review af topikale AK behandlinger til OTP blev PDT vurderet som den bedst dokumenterede behandling, mens sammenligning af effekt-parametre ikke var mulig grundet meget få studier (41). PDT tillader behandling af større hudområder ad gangen og forebygger udvikling af nye AK sammenlignet med targeteret kryoterapi AK (42). Muligvis kan PDT anvendes som primær profylakse af nye AK (43). Imiquimod er lokalt immunstimulerende og lægemiddel-myndighederne i EU og USA anbefaler derfor forsigtighed, men vurderes som sikker ved behandling af hudarealer på op til 25 cm^2(55) 5-FU er en effektiv behandling af AK hos immunkompetente, men er i begrænset omgang undersøgt hos OTP (56). Effekten af AK behandling i forhold til PCC forebyggelse er dokumenteret i et enkelt studie, som har vist at cykliske PDT-behandlinger reducerer antallet af PCC hos patienter med multiple tidligere PCC (44).

Hudforandringer, der rejser mistanke om PCC bør biopteres. Hos patienter med udbredt field cancerization, kan det være vanskeligt klinisk at differentiere mellem dysplastiske keratoser, verrukøse forandringer og PCC, dog er invasiv vækst er ofte associeret med ømhed og inflammation (45). Hos patienter, hvor tumorområdet er vanskeligt at identificere, bør kliniske fotos vedlægges patientjournalen med markering af biopsisted som støtte for lokalisering af tumoren. Patienterne kan informeres om at smertefulde keratoser bør vurderes, gerne subakut i dermatologisk regi.

Patientværdier og – præferencer

Behandling af AK bør tage hensyn til patientens individuelle præferencer og mulighed for hjemmebehandling eller hospitalsbesøg. De forskellige behandlingsmodaliteter kan med fordel anvendes alternerende eller i cykliske intervaller efter patientens ønske.

Rationale

OTP har et markant højere tumorload end immunkompetente patienter. Herudover er risikoen for spredning næsten dobbelt så høj som baggrundsbefolkningen og prognosen ved immunsuppression er ringere ved fremskreden sygdom.
På denne baggrund vil det være ønskværdigt med etablering af pakkeforløb for PCC til immunsupprimerede patienter.

4. Referencer

1. Krisl JC, Doan VP. Chemotherapy and Transplantation: The Role of Immunosuppression in Malignancy and a Review of Antineoplastic Agents in Solid Organ Transplant Recipients. Am J Transplant. 2017;17(8):1974-91.
2. Madeleine MM, Patel NS, Plasmeijer EI, Engels EA, Bouwes Bavinck JN, Toland AE, et al. Epidemiology of keratinocyte carcinomas after organ transplantation. Br J Dermatol. 2017;177(5):1208-16.
3. Chan AW, Fung K, Austin PC, Kim SJ, Singer LG, Baxter NN, et al. Improved keratinocyte carcinoma outcomes with annual dermatology assessment after solid organ transplantation: Population-based cohort study. Am J Transplant. 2019;19(2):522-31.
4. Coghill AE, Johnson LG, Berg D, Resler AJ, Leca N, Madeleine MM. Immunosuppressive Medications and Squamous Cell Skin Carcinoma: Nested Case-Control Study Within the Skin Cancer after Organ Transplant (SCOT) Cohort. Am J Transplant. 2016;16(2):565-73.
5. Menzies S, O'Leary E, Callaghan G, Galligan M, Deady S, Gadallah B, et al. Declining incidence of keratinocyte carcinoma in organ transplant recipients. Br J Dermatol. 2019;181(5):983-91.
6. Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning MT, Brown DA. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. J Invest Dermatol. 2005;125(5):1020-5.
7. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Claudy A, Touraine JL. Skin cancers in organ transplant recipients. Ann Transplant. 1997;2(4):28-32.
8. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. J Am Acad Dermatol. 2011;65(2):253-61.
9. Cheng JY, Li FY, Ko CJ, Colegio OR. Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Solid Organ Transplant Recipients Compared With Immunocompetent Patients. JAMA Dermatol. 2018;154(1):60-6.
10. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, Lloyd AA, Ahmed RL, Anthony T, et al. Incidence of and Risk Factors for Skin Cancer in Organ Transplant Recipients in the United States. JAMA Dermatol. 2017;153(3):296-303.
11. Jambusaria-Pahlajani A, Crow LD, Lowenstein S, Garrett GL, Melcher ML, Chan AW, et al. Predicting skin cancer in organ transplant recipients: development of the SUNTRAC screening tool using data from a multicenter cohort study. Transpl Int. 2019;32(12):1259-67.
12. Hinten F, Hilbrands LB, Meeuwis KAP, IntHout J, Quint WGV, Hoitsma AJ, et al. Reactivation of Latent HPV Infections After Renal Transplantation. Am J Transplant. 2017;17(6):1563-73.
13. Quint KD, Genders RE, de Koning MN, Borgogna C, Gariglio M, Bouwes Bavinck JN, et al. Human Beta-papillomavirus infection and keratinocyte carcinomas. J Pathol. 2015;235(2):342-54.
14. Hofbauer GF, Anliker M, Arnold A, Binet I, Hunger R, Kempf W, et al. Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients. Swiss Med Wkly. 2009;139(29-30):407-15.
15. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. J Am Acad Dermatol. 2011;65(2):263-79.
16. Garg S, Carroll RP, Walker RG, Ramsay HM, Harden PN. Skin cancer surveillance in renal transplant recipients: re-evaluation of U.K. practice and comparison with Australian experience. Br J Dermatol. 2009;160(1):177-9.

17. Ismail F, Mitchell L, Casabonne D, Gulati A, Newton R, Proby CM, et al. Specialist dermatology clinics for organ transplant recipients significantly improve compliance with photoprotection and levels of skin cancer awareness. Br J Dermatol. 2006;155(5):916-25.
18. Crow LD, Jambusaria-Pahlajani A, Chung CL, Baran DA, Lowenstein SE, Abdelmalek M, et al. Initial skin cancer screening for solid organ transplant recipients in the United States: Delphi method development of expert consensus guidelines. Transpl Int. 2019;32(12):1268-76.
19. Reinholdt K, Thomsen LT, Dehlendorff C, Larsen HK, Sorensen SS, Haedersdal M, et al. Human papillomavirus-related anogenital premalignancies and cancer in renal transplant recipients: A Danish nationwide, registry-based cohort study. Int J Cancer. 2020;146(9):2413-22.
20. van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(12):2546-8.
21. Ulrich C, Jurgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. Br J Dermatol. 2009;161 Suppl 3:78-84.
22. Heppt MV, Steeb T, Niesert AC, Zacher M, Leiter U, Garbe C, et al. Local interventions for actinic keratosis in organ transplant recipients: a systematic review. Br J Dermatol. 2019;180(1):43-50.
23. Drago F, Ciccarese G, Cogorno L, Calvi C, Marsano LA, Parodi A. Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: a case-control study. Eur J Dermatol. 2017;27(4):382-5.
24. Dantal J, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus for Secondary Prevention of Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: 5-Year Results. J Clin Oncol. 2018;36(25):2612-20.
25. Wu SZ, Jiang P, DeCaro JE, Bordeaux JS. A qualitative systematic review of the efficacy of sun protection education in organ transplant recipients. J Am Acad Dermatol. 2016;75(6):1238-44 e5.
26. Stenman C, Gonzalez H, Gillstedt M, Dellgren G, Hasseus B, Holmberg E, et al. Degree of differentiation of cutaneous squamous cell carcinoma: a comparison between a Swedish cohort of organ transplant recipients and immunocompetent patients. Dermatol Pract Concept. 2018;8(4):330-6.
27. Smith KJ, Hamza S, Skelton H. Histologic features in primary cutaneous squamous cell carcinomas in immunocompromised patients focusing on organ transplant patients. Dermatol Surg. 2004;30(4 Pt 2):634-41.
28. Strobel SB, Safferling K, Lahrmann B, Hoffmann JH, Enk AH, Hadaschik EN, et al. Altered density, composition and microanatomical distribution of infiltrating immune cells in cutaneous squamous cell carcinoma of organ transplant recipients. Br J Dermatol. 2018;179(2):405-12.
29. Xu MJ, Lazar AA, Garsa AA, Arron ST, Ryan WR, El-Sayed IH, et al. Major prognostic factors for recurrence and survival independent of the American Joint Committee on Cancer eighth edition staging system in patients with cutaneous squamous cell carcinoma treated with multimodality therapy. Head Neck. 2018;40(7):1406-14.
30. Genders RE, Weijns ME, Dekkers OM, Plasmeijer EI. Metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and the immunocompetent population: is there a difference? a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(5):828-41.
31. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S125-S32.
32. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. Eur J Cancer. 2020;128:83-102.

33. Willenbrink TJ, Jambusaria-Pahlajani A, Arron S, Seckin D, Harwood CA, Proby CM. Treatment approaches in immunosuppressed patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33 Suppl 8:57-60.
34. Lipson EJ, Naqvi FF, Loss MJ, Schollenberger MD, Pardoll DM, Moore J, Jr., et al. Kidney retransplantation after anti-programmed cell death-1 (PD-1)-related allograft rejection. Am J Transplant. 2020;20(8):2264-8.
35. Trager MH, Coley SM, Dube G, Khan S, Ingham M, Samie FH, et al. Combination checkpoint blockade for metastatic cutaneous malignancies in kidney transplant recipients. J Immunother Cancer. 2020;8(1).
36. Kanitakis J, Alhaj-Ibrahim L, Euvrard S, Claudy A. Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients: clinicopathologic study of 176 cases. Arch Dermatol. 2003;139(9):1133-7.
37. Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, Nindl I, Proby CM, Neale R, et al. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. J Invest Dermatol. 2007;127(7):1647-56.
38. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. Br J Dermatol. 2013;169(3):502-18.
39. Lindelof B, Dal H, Wolk K, Malmborg N. Cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: a study of the Swedish cohort with regard to tumor site. Arch Dermatol. 2005;141(4):447-51.
40. Wallingford SC, Russell SA, Vail A, Proby CM, Lear JT, Green AC. Actinic keratoses, actinic field change and associations with squamous cell carcinoma in renal transplant recipients in Manchester, UK. Acta Derm Venereol. 2015;95(7):830-4.
41. Liew YCC, De Souza NNA, Sultana RG, Oh CC. Photodynamic therapy for the prevention and treatment of actinic keratosis/squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(2):251-9.
42. Wennberg AM, Stenquist B, Stockfleth E, Keohane S, Lear JT, Jemec G, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for prevention of new skin lesions in transplant recipients: a randomized study. Transplantation. 2008;86(3):423-9.
43. Togsverd-Bo K, Omland SH, Wulf HC, Sorensen SS, Haedersdal M. Primary prevention of skin dysplasia in renal transplant recipients with photodynamic therapy: a randomized controlled trial. Am J Transplant. 2015;15(11):2986-90.
44. Willey A, Mehta S, Lee PK. Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy. Dermatol Surg. 2010;36(5):652-8.
45. Bouwes Bavinck JN, Harwood CA, Genders RE, Wisgerhof HC, Plasmeijer EI, Mitchell L, et al. Pain identifies squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: the SCOPE-ITSCC PAIN study. Am J Transplant. 2014;14(3):668-76.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt fra januar – august 2020 i en søgning af forfatterne i Medline samt inklusion af internationale guidelines. Epidemiologiske studier udgivet de sidste 5-7 år blev prioriteret over ældre studier. Der er anvendt følgende søgeord: "skin cancer, cutaneous squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, actinic keratoses, bowens disease" kombineret med "transplant recipients" og kombineret med "incidence, treatment, prognosis, guideline, prevention, chemoprevention, skin cancer surveillance, skin cancer screening, HPV, genital HPV infection"

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af hovedforfatteren KT med hovedvægt på studier med større antal patienter og af nyere dato. Der har udelukkende været søgt i dansk- og engelsksproget litteratur. Evidensgradueringen bygger på Oxford-skalaen i henhold til DMCG-vejledningen.

Formulering af anbefalinger

Oplæg til anbefalingerne er formuleret af medlemmer af arbejdsgruppen og efter der er opnået konsensus på møder i arbejdsgruppen.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involvering af patienter, andre DMCG'er eller interessegrupper i arbejdet.

Høring og godkendelse

Retningslinjen har været drøftet i den tværfaglige Dansk Hudcancer Gruppe nedsat af medlemmer fra Dansk Selskab for Plastikkirurgi og Rekonstruktion, Dansk Selskab for Klinisk Onkologi og Dansk Dermatologisk Selskab. Retningslinjen har inden offentliggørelse været sendt i høring i august 2021 i ovenstående selskaber.

Revision 1.1 er fagligt godkendt 28. februar 2025 i DMCG-regi.
Retningslinjen er administrativt godkendt af Retningslinjesekretariatet den 3. marts 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke, at anbefalingen udløser en betydelig merudgift og vurderes at kunne implementeres ensartet i hele Danmark.

Forfattere og habilitet

- Katrine Togsverd-Bo, dermatologi, afdelingslæge, dr.med., ph.d., dermato-venerologisk afdeling D/S, Bispebjerg Frederiksberg Hospital.

Ingen interessekonflikter ift anbefalingerne i denne retningslinje

- Anita Gothelf, klinisk onkologi, overlæge, ph.d., onkologisk afdeling Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Martin Heje, plastikkirurgi, overlæge, plastikkirurgisk sektion, Organkirurgisk Afdeling, Sygehus Lillebælt
  Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Merete Hædersdal, dermatologi, professor, overlæge, dr.med., ph.d., dermato-venerologisk afdeling D/S, Bispebjerg Frederiksberg Hospital.
  Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Hans Lomholt, dermatologi, praktiserende speciallæge, dr.med., Hudlægecenter Nord, Aalborg
  Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Alessandro Venzo, plastikkirurgi, overlæge, klinik for plastikkirurgi og brandsårsbehandling, Rigshospitalet

Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Forslag til monitorering af anbefalingerne kan fastsættes når retningslinjen revideres.

7. Bilag

Denne retningslinje er ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut