

Njurtransplanterade med maligna tumörer en växande patientgrupp

Så fort en malignitet upptäckts hos en njurtransplanterad patient bör multidisciplinär bedömning göras. En studie av njurtransplanterade med maligniteter visar att långt ifrån alla får optimal behandling.

VIVAN HELLSTRÖM, doktorand, avdelningsläkare, sektionen för transplantationskirurgi, kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
vivan.hellstrom@akademiska.se
HENRYK WILCZEK, docent, överläkare, kliniken för transplantationskirurgi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
JANA ROUSSOS, överläkare, sektionen för transplantation, kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
TOMAS LORANT, docent, avdelningsläkare, sektionen för transplantationskirurgi, kirur-

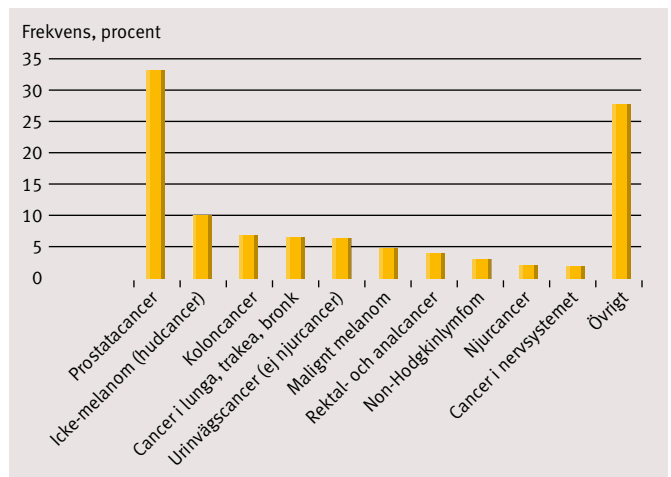
giska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
GUNILLA ENBLAD, professor, Uppsala universitet, överläkare, verksamhetschef, onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
FILIPPA NYBERG, docent, tidigare verksamhetschef, hudkliniken, chefsläkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala
GUNNAR TUFVESON, professor, Uppsala universitet, överläkare, sektionen för transplantationskirurgi, kirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Under de senaste decennierna har både patient- och graftöverlevnaden ökat markant efter transplantation [1]. Samtidigt har maligniteter i denna patientgrupp ökat och är på väg att bli den vanligaste dödsorsaken. Medelåldern för organtransplanterade patienter har stigit, vilket utgör en ökad risk för att utveckla maligna tumörer redan vid transplantationen [1]. Förutom de riskfaktorer för cancerutveckling som finns hos normalbefolkningen får transplanterade patienter livslång immunsuppressiv behandling. Denna behandling kan i sig vara onkogen genom att leda till försämrade DNA-reparation, aktivering av onkogen virus och kronisk inflammationsreaktion [2].

Risken för malignitet är tre till fem gånger högre för transplanterade patienter än för normalbefolkningen. Tumörerna uppstår i yngre ålder, diagnostiseras i ett mer avancerat stadium och har sämre prognos för varje stadium för transplanterade än för normalbefolkningen. Tumörförloppet är således aggressivare, och tumörerna metastaserar tidigare [3].

Tumörtypernas fördelning

Tumörtypernas fördelning bland transplanterade patienter skiljer sig också från den i normalbefolkningen [4-6] (Figur 1-4). Skivepitelcancer i huden och lymfoproliferativa tillstånd är de vanligaste tumörtyperna hos transplanterade patienter. Risken för skivepitelcancer i huden är 65-100 gånger högre än i normalbefolkningen och utgör 70-80 procent av alla tumörer. Den kumulativa risken för incidensen av skivepitelcancer ökar med tiden efter transplantation [7]. Två tredjedelar av



Figur 1. Frekvensen av de tio vanligaste cancertyperna hos män i Sverige 2010. Källa: Socialstyrelsen, Sveriges officiella statistik 2011.

alla skivepitelcancrar i huden är invasiva. 95 procent av patienterna med en invasiv skivepitelcancer utvecklar ytterligare minst en annan liknande förändring [7-9].

Solida tumörer hos transplanterade patienter kan indelas i fyra grupper [10]: 1) Tumörer som är relaterade till främst uremi, där förekomsten är ungefär lika hög hos patienter i dialys som hos njurtransplanterade. Till denna grupp hör njurcancer, urinblåsecancer, tyreoidcancer och multipelt myelom. 2) Tumörer relaterade till främst immunsuppression är den största tumörgruppen. Hit hör non-Hodgkinlymfom, leukemier, malignt melanom, Kaposis sarkom samt adenokarcinom på läppar, i munhåla, farynx, gastrointestinalkanal, lever, lunga, larynx-bronker, vagina, vulva och penis. Incidensen av dessa tumörer är förhöjd även hos aidspatienter [11]. 3) Tumörer som inte är relaterade till immunsuppression har en incidens i nivå med eller till och med något lägre än i nor-

SAMMANFATTAT

Incidensen av maligniteter är förhöjd i den transplanterade populationen.

Transplanterade patienter uppvisar ett annorlunda tumorspektrum med aggressivare tumörförlopp och tidigare metastasering än normalbefolkningen.

Uppföljningen av transplanterade patienter är noggrann med frekventa kliniska kontroller. Maligniteter efterfrågas, men trots det saknas information om mer än 50 procent av maligniteterna på

transplantationscentren. **Enligt internationella rekommendationer** bör transplanterade patienter med maligniteter handläggas multidisciplinärt av specialister med erfarenhet av transplantation för att erhålla optimal behandling.

Det är viktigt att hela läkarkåren informeras om att alla transplanterade patienter med malignitetsdiagnos bör remitteras till respektive transplantationscentrum för bedömning.

malbefolkningen. Till denna grupp hör rektalcancer, bröstcancer, ovarialcancer och prostatacancer. 4) Övriga tumörer.

Ett flertal tumörepidemiologiska studier har publicerats, medan andra aspekter av tumörer hos transplanterade patienter är relativt okända [1-5]. En orsak till detta är det begränsade antalet patienter inom varje tumörgrupp även på nationell nivå, vilket gör det svårt att dra tillförlitliga slutsatser ur hittills existerande tumörepidemiologiska studier. I en svensk studie från år 2003 undersöktes 5 931 patienter som genomgått organtransplantation mellan 1970 och 1997. Man fann 692 patienter med en första cancer mot förväntade 171. Tumörerna var fördelade på 35 tumördiagnoser [4].

Maligniteter ett växande problem

Eftersom maligniteter hos de transplanterade är ett växande problem och cancer snart förväntas utgöra den ledande dödsorsaken [1] är det angeläget att optimera omhändertagandet av dessa patienter. I ett första steg ville vi därför kartlägga situationen i Sverige genom att identifiera transplanterade patienter med malignitet. Uppföljningen av de svenska transplanterade patienterna är generellt mycket god genom att det på varje transplantationscentrum i Sverige finns lokala register där alla transplanterade patienter är registrerade. I dessa register ska även förekomsten av tumörer registreras kontinuerligt.

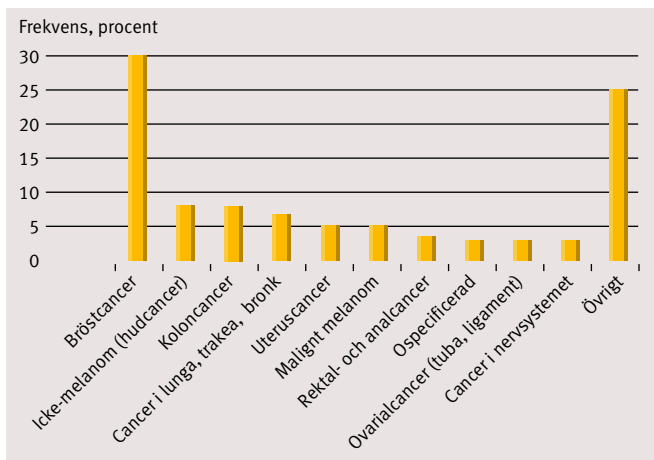
Hösten år 2007 startades en observationsstudie i Uppsala kallad MALT-X (uppföljning av maligniteter hos transplanterade patienter), där samtliga patienter bedöms gemensamt av ett multidisciplinärt team, bestående av transplantationskirurger/nefrologer, onkologer och dermatologer. Teamet tar ställning till immunsuppressiv och onkologisk behandling samt följer graftfunktion och tumörutveckling. Projektet har visat att en multidisciplinär bedömning har långtgående praktiska konsekvenser för handläggningen av patienterna. För att få en uppfattning om malignitetsförekomsten hos samtliga njurtransplanterade patienter samkördes alla transplanterade patienter i Stockholm, Göteborg och Uppsala med respektive regionalt cancerregister.

METOD

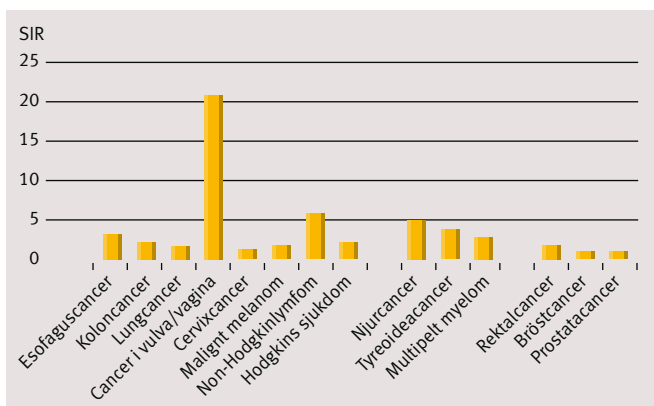
Det svenska nationella cancerregistret startade 1958. I Sverige är det enligt lag obligatoriskt att rapportera alla nya cancerfall till Cancerregistret. Mer än 98 procent av alla tumörer registreras. Tumörerna i de cancerregister som är organiserade regionalt (regionala onkologiska register) klassificeras enligt International Classification of Diseases, sjunde revisionen (ICD-7) 1958–1968, åttonde revisionen (ICD-8) 1969–1986, nionde revisionen (ICD-9) 1987–1996 och tionde revisionen (ICD-10) 1997.

Fakta samlas in om varje patient minst en gång per år i de olika transplantationsregistren. Uppgifter om bla maligna tumörer registreras. Alla njurtransplanterade patienter följs upp kliniskt livet ut, eller tills transplantatet slutar fungera, med tre till sex månaders intervall. Uppgifter om njurtransplanterade patienter hämtades från de lokala transplantationsregistren i Stockholm, Göteborg och Uppsala. Dessa uppgifter jämfördes med uppgifter från Regionalt onkologiskt centrum (ROC) i Stockholm–Gotlandsregionen och i Uppsala–Örebroregionen samt Regionalt cancercentrum väst för att få en bild av andelen kända maligniteter hos njurtransplanterade patienter (Tabell D).

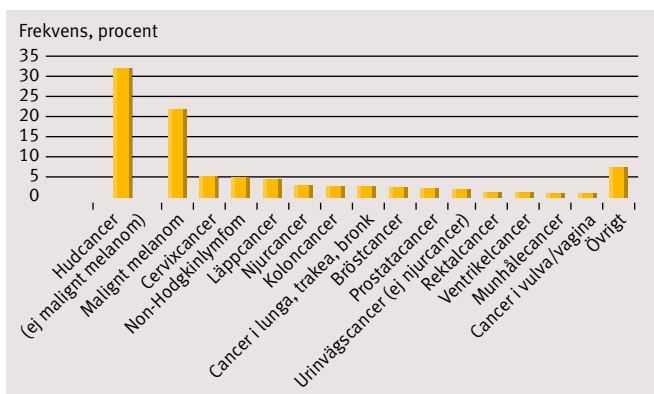
I Stockholm njurtransplanterades 2 498 patienter under perioden april 1964 till februari 2011. 499 patienter exkluderades från analysen. Dessa patienter återfanns varken i ROC Stockholm eller i Folkbokföringsregistret. Totalantalet pa-



Figur 2. Frekvensen av de tio vanligaste tumörtyperna hos kvinnor i Sverige 2010. Källa: Socialstyrelsen, Sveriges officiella statistik 2011.



Figur 3. SIR (standardiserad incidenskvot) för olika tumörtyper hos transplanterade patienter, kvinnor och män. Källa: Adami et al [4].



Figur 4. Frekvensen av de 15 vanligaste tumörtyperna hos transplanterade kvinnor och män. Källa: Adami et al [4].

tienter i Stockholm–Gotland som ingick i analysen blev 2 016. Det lokala njurtransplantationsregistret i Stockholm startade på 1980-talet. I Uppsala njurtransplanterades 2 033 patienter under perioden juni 1969 till juni 2011. 410 patienter exkluderades från analysen. Dessa patienter återfanns inte i ROC Uppsala–Örebro, Folkbokföringsregistret eller det lokala transplantationsregistret. Totalantalet patienter i analysen blev 1 623. Det lokala njurtransplantationsregistret startade

1982. I Göteborg utfördes under perioden januari 1964 till december 2011 totalt 5 458 njurtransplantationer. Registrering av tumörer i det lokala registret startade 2005.

Tillstånd att genomföra projektet beviljades av etikprövningsnämnden i Uppsala.

RESULTAT

I Stockholm hade 268 av totalt 2 016 patienter (13,3 procent) cancer enligt ROC (Tabell II). I Uppsala hade 333 av totalt 1 623 patienter (20,6 procent) cancer enligt ROC. I Göteborg hade 1 529 patienter av 5 458 (28 procent) cancer enligt ROC. I alla grupper var drygt en tredjedel av patienterna kvinnor och knappt två tredjedelar män. På transplantationscentret i Stockholm saknades information om 65,7 procent av tumörerna, i Uppsala om 53,8 procent av tumörerna och i Göteborg om 85 procent av tumörerna.

Tumörfördelningen överensstämde med den i den nationella studien från 2003. Mest frekvent saknades information om hudcancer (inte malignt melanom) och cervixcancer på de olika transplantationscentren.

DISKUSSION

Eftersom de transplanterade patienternas prognos förbättrats och de lever längre har man nu i ökad utsträckning koncentrerat sig på långtidskomplikationerna, där maligniteter är en av de mest framträdande. För att minimera denna risk och optimera behandlingen behövs information och tillförlitlig uppföljning. Tumörspektret är annorlunda hos de transplanterade patienterna, och skivepitelcancer i huden är den vanligaste tumörtyper. I denna första kartläggning av njurtransplanterade patienter konstaterades att informationen om maligniteter inte når de lokala transplantationscentra i över 50 procent av fallen.

Skivepitel- och cervixcancer rapporteras sällan

Skivepitelcancer i huden och cervixcancer är de tumörtyper som rapporteras minst frekvent till transplantationsenheter. Samtidigt är skivepitelcancer och cervixcancer bra exempel på tumörformer där handläggningen av transplanterade patienter kan skilja sig från handläggningen av patienter i normalbefolkningen. Skivepitelcancer i huden bör tex alltid följas upp eftersom risken att nya förändringar uppstår är ökad och risken för spridning är större än hos icke-transplanterade [7-9]. Dessutom kan ett immunsuppressionsbyte till everolimus/sirolimus ha gynnsam effekt på tumörförloppet [12-14].

Argument för centraliserat omhändertagande

Transplanterade patienter med maligniteter är en medicinskt komplicerad grupp, där det finns många aspekter att ta i beaktande vid behandling. Den transplanterade patienten med malignitet skiljer sig väsentligt från andra patienter med motsvarande malignitet. Skälen för ett centraliserat omhändertagande är:

- Antalet patienter med malignitet är relativt litet, vilket gör det svårt att få tillräcklig erfarenhet utan centralisering, särskilt för varje enskild tumörtyper. Detta illustreras av fynden i den svenska studien av Adami et al [4] som under en

»Tumörförloppet i transplantationspopulationen är aggressivare och tumörerna metastaserar tidigare än i normalbefolkningen.«

TABELL I. Patientunderlag: alla njurtransplanterade patienter i Stockholm (januari 1965–december 2011), Uppsala (juni 1969–juni 2011) och Göteborg (oktober 1965–juli 2011).

	Stockholm	Uppsala	Göteborg
Antal patienter totalt	2 498	2 033	5 458
Antal njurtransplanterade totalt	2 962	2 424	
Antal patienter i studien	2 016	1 623	
Medianålder vid transplantation, år	44,7	49,0	
Medelålder vid transplantation, år±SD	42,6±16,3	48±13,4	45

TABELL II. Deskriptiv information om njurtransplanterade patienter med maligniteter funna i Regionalt onkologiskt centrum (ROC) i Stockholm–Gotlandsregionen, Uppsala–Örebroregionen och Regionalt cancercentrum väst.

	Stockholm	Uppsala	Göteborg
Antal patienter med cancer	268	333	1 529
Medelålder vid transplantation, år±SD	50,0±13,3	50,5±12,3	45,0
Medianålder vid transplantation, år	52,5	52,0	
Medelålder vid första cancerdiagnos, år±SD	57,5±11,5	58,7±11,4	57,9
Medianålder vid första cancerdiagnos, år	58,3	61,0	
Tid mellan transplantation och första cancerdiagnos, medelålder, år±SD	7,6±6,9	8,1±6,2	9,1

tidperiod av 27 år fann 692 patienter med en första cancer fördelat på 35 olika tumördiagnoser.

- Tumörförloppet i transplantationspopulationen är aggressivare och tumörerna metastaserar tidigare än i normalbefolkningen [2, 3]. Mortaliteten i tex invasiv skivepitelcancer i huden är 25 procent hos transplanterade patienter i motsats till mindre än 10 procent i normalbefolkningen.
- Erfarenheten visar att det ofta finns oklarheter då det gäller vilken medicinsk specialitet som har huvudansvaret för patienterna. Därigenom finns risken att det uppstår fördröjning av utredning och diagnos även om dessa patienter skulle behöva utredas och behandlas med förtur.
- Utan ett multidisciplinärt samarbete tenderar patienterna att bli under- eller överbehandlade vad gäller tumörbehandling och immunsuppression. Det förekommer dessutom synergistiska effekter mellan immunsuppressionen med proliferationshämmande/kemoterapi och strålbehandlingen som i vissa fall kan påverka tumörförloppet. Sådana synergistiska effekter kan bäst utnyttjas genom att ta till vara den samlade kunskapen i det multidisciplinära teamet.
- Internationella rekommendationer finns om immunsuppressiv behandling. Man framhåller sänkt immunsuppression och/eller byte av basimmunsuppression från kalcineurinhämmare till proliferationshämmande eftersom denna läkemedelsgrupp har en antitumöreffekt [12-14]. Besluten om hur, när och för vilka patienter immunsuppressionen ska bytas ut fattas bäst av transplantationskirurger/nefrologer, med erfarenhet av transplanterade patienter, i samråd med onkologer.
- Samlad erfarenhet av denna patientgrupp behövs för att

kunna utarbeta tillförlitliga rekommendationer om screening, immunsuppressiv regim, onkologisk behandling och generell vård.

- **Sist men inte minst:** Trots en generellt sett noggrann uppföljning av de transplanterade patienterna saknas i registren informationen om maligniteter i över 50 procent av fallen. Den troligaste orsaken är tidsbrist och bristande kommunikation mellan de medicinska specialiteterna. I vissa fall har inte ens patienterna uppfattat att de haft en tumörförändring som de borde påtala – detta gäller främst hudtumörer. Eftersom tumörerna betar sig annorlunda hos den transplanterade patienten är det viktigt att transplantationscentra med kännedom om tumörerna konsulteras.

Situationen kan förväntas vara likadan för patienter med andra transplanterade organ än njurar. Problematiken är inte lokal. Det finns belegg för att den gäller i hela Sverige och även internationellt. Ett samarbete, där alla tio transplantationscentra i Norden ingår, har därför initierats då det gäller transplanterade patienter. Syftet är att få största möjliga erfarenhet av de enskilda tumörtyperna hos immunsupprimerade,

transplanterade patienter för att på sikt kunna utfärda mer precisa och tillförlitliga riktlinjer avseende screening, utredning och omhändertagande, vilket förväntas leda till optimerad behandling och förbättrade resultat.

KONKLUSION

Baserat på denna studie rekommenderar vi konsultation med transplantationsenheterna angående tumörbehandling och immunsuppression så fort en malignitet diagnostiserats. Behandlingen kan ges på hemorten, men för att uppnå bästa möjliga resultat och utnyttja största möjliga, tillgängliga erfarenhet av dessa komplicerade fall krävs en samlad multidisciplinär bedömning vid regionens transplantationscentrum.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Regionalt onkologiskt centrum i Stockholm–Gotlandsregionen, i Uppsala–Örebroregionen samt Regionalt cancercentrum väst har tagit fram uppgifter från sina register.*

REFERENSER

1. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1545-9.
2. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, et al. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1582-8.
3. Miao Y, Everly JJ, Gross TG, et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation.* 2009;87:1347-59.
4. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer.* 2003;89:1221-7.
5. Webster A, Craig J, Simpson J, et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: A cohort study of 15183 recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2140-51.
6. Engels E, Pfeiffer R, Fraumeni J, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011;306:1891-901.
7. Moloney FJ, Comber H, Lorcaín PO, et al. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatology.* 2005;154:498-504.
8. Lott D, Manz R, Koch C, et al. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2010;90(6):683-7.
9. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, et al. Skin cancer in organ transplant recipients – where do we stand today? *Am J Transplant.* 2008;8:2192-8.
10. Stewart J, Vajdic C, van Leeuwen M, et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3225-31.
11. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MD, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9581):59-67.
12. KDIGO Clinical practice guidelines for the care of kidney transplant recipients. *Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) transplant working group.* *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:31-155.
13. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. The role of proliferation signal inhibitors in post-transplant malignancies. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl 1:11-6.
14. Alberù J, Pascoe MD, Campistol JM, et al. Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results. *From the CONVERT trial.* *Transplantation.* 2011;92(3):303-10.

Medicinska kunskapsböcker från Läkartidningen

INFLAMMATORISK TARMSJUKDOM
KOL
SMÄRTA
YRSEL
TOBAK

Beställ och köp
 på Lakartidningen.se,
 »Böcker och särtryck«
 Pris 130–245 kr (inkl moms,
 frakt tillkommer)
 Vid beställning över 50 ex,
 mejla din order till
ulf.jansson@lakartidningen.se



Läkartidningen
 FÖRLAG AB