



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Frühe kutane Karzinogenese bei organtransplantierten Patienten

Mayer, F ; Hofbauer, Günther F L ; Nowak, A

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001127>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-71687>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Mayer, F; Hofbauer, Günther F L; Nowak, A (2012). Frühe kutane Karzinogenese bei organtransplantierten Patienten. *Praxis*, 101:1401-1409.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001127>

Frühe kutane Karzinogenese bei organtransplantierten Patienten

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

AK	Aktinische Keratose
HPV	Humanes Papillomavirus
LSF	Lichtschutzfaktor
MB	Morbus Bowen
SCC	Spinozelluläres Karzinom

Hautkrebs beeinflusst in hohem Masse die Lebenserwartung und die Lebensqualität der organtransplantierten Patienten. Das Risiko für Hautmalignomentwicklung, insbesondere für Nichtmelanome, ist unter Immunsuppression stark erhöht: Ein spinozelluläres Karzinom (SCC) beispielsweise entsteht bis zu 250 mal häufiger unter der Immunsuppression, ein Basalzellkarzinom bis zehn mal häufiger. SCC, der häufigste maligne Hauttumor der Organtransplantierten, beginnt fast immer mit einer intraepithelialen Läsion, wie einer aktinischen Keratose (AK). Diese entsteht bei 40% aller Patienten bereits innerhalb von fünf Jahren nach der Organtransplantation [1,2].

Hautkrebs bei organtransplantierten Patienten stellt ein zunehmendes Problem dar. Dank einer verbesserten medizinischen Versorgung mit frühzeitiger Infektbehandlung, routinemässigen Screening-Untersuchungen und verbesserten Operationstechniken nimmt das Patientenüberleben zu. Ebenso verbesserte sich das Überleben von den transplantierten Organen dank Fortschritten in der immunsuppressiven Therapie: Die Halbwertszeit von Nierentransplantaten z.B. hat sich in den vergangenen 20 Jahren verdoppelt [3,4]. Die Anzahl der Transplantationen selbst war in den letzten Jahren ebenfalls zunehmend, zum einen weil immer mehr Patienten auf eine Organtransplantation warten, zum anderen weil die Lebendorganspende sich immer mehr etabliert. In der Schweiz wurden ebenfalls immer mehr Organe transplantiert: Im Jahre 1996 waren es insgesamt 357 Organtransplantationen, wogegen es im Jahre 2011 schon 504 Organe waren [5].

Aufgrund dieser zunehmenden Zahlen werden organtransplantierte Patienten nicht nur in den Spezialkliniken betreut, sondern immer mehr auch vom Grundversorger gesehen. Bereits Anfang des Jahres haben wir daher ein CME über maligne Hauterkrankungen bei organtransplantierten Patienten veröffentlicht [6]. Das Ziel der aktuellen Arbeit ist es, die frühzeitige Erkennung der Hauttumore schon im intraepithelialen Stadium hervorzuheben und damit die Primärprophylaxe zu verbessern.



Morphologie ((Ü1))

Nicht-Melanome sind die am häufigsten zu findenden kutanen Kanzerosen in der Patientengruppe der Organtransplantierten. Bei ihren intraepithelialen Varianten handelt es sich um AK und M. Bowen [7]. Das Erkennen dieser Läsionen ist eine rein klinische Diagnose, die formal keiner histologischen Bestätigung bedarf [7].

Aktinische Keratose ((Ü2))

Die AK ist eine chronische, langsam fortschreitende Schädigung der Haut, die durch eine langjährige UV-Exposition hervorgerufen wird. Betroffen sind in der Allgemeinbevölkerung Menschen in der zweiten Lebenshälfte, vor allem an sonnenexponierten Hautpartien. Bei der AK kommt es zu einer Verhornungsstörung der Epidermis, im langjährigen Verlauf kann diese in ein SCC übergehen. Histologisch handelt es sich um eine intraepitheliale Neoplasie. Die AK ist anfangs nur millimetergross und unscharf begrenzt, typisch ist die raue und rötlich verfärbte Oberfläche mit dem Palpitationsgefühl von Sandpapier. Sie können bis zu mehrere Zentimeter gross werden. Durch die zunehmende Verhornung kommt es zu einer weisslichen Verfärbung, und im weiteren Verlauf können sich warzige Hautwucherungen ausbilden (Abb. 1 und 2).

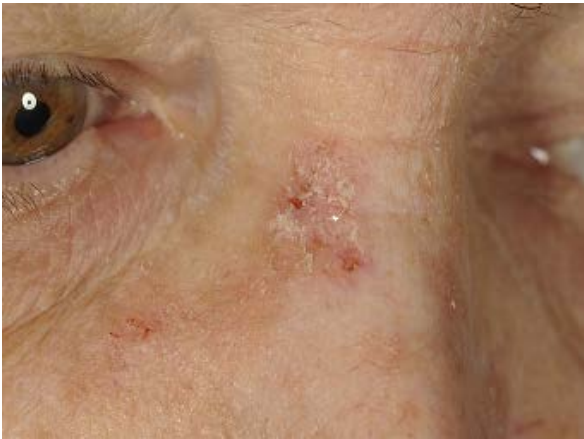


Abb. 1



Abb. 2

((Abb. 1 und 2 nebeneinander pluss gemeinsame Legende)) **Abb. 1 und 2:** Aktinische Keratosen erkennbar an der rötlich-braunen Verfärbung (Abb. 1) mit teils krustig erhabenem Erscheinungsbild (Abb. 2).

Morbus Bowen ((Ü2))

Der Morbus Bowen (MB) wird, ebenso wie die AK, durch eine lang anhaltende UV-Belastung ausgelöst, wodurch vor allem die sonnenexponierten Areale der Haut betroffen sind. Humane Papillomaviren spielen keine direkte Rolle, tragen aber womöglich transient durch Photosensibilisierung und Behinderung von genetischen Lichtschäden zur Entstehung bei [8].

Ebenso wie die AK ist der MB von den Keratinozyten ausgehend, mit Verlust der normalen Epidermisarchitektur histologisch, ohne jedoch die Basalzellschicht der Oberhaut zu durchbrechen, was pathologisch als Carcinoma-in-situ bezeichnet wird. Klinisch zeigen sich braun-rötliche scharf begrenzte Plaques mit einem unregelmässigen Rand. Die Plaque ist typischerweise schuppig-krustig bedeckt, die Oberfläche kann pergamentartig erscheinen. Im längeren Verlauf können die Läsionen verletzlich sein [8] (Abb. 3 und 4).



Abb. 3



Abb. 4

Abb. 3 und 4: Typisch für den Morbus Bowen sind die scharf begrenzten erythematösen Areale (Abb. 4), entweder flach und papulös oder auch leicht schuppig wie in Abb. 3

Feldkanzerisierung ((Ü2))

Intraepitheliale Läsionen treten typischerweise nicht isoliert auf, meist ist eine ganze Region von multiplen AK betroffen, dann spricht man von einer Feldkanzerisierung (Abb. 5) [9].

Dies sind grössere sonnenbeschädigte Hautareale mit zahlreichen Nestern entarteter Keratinozyten. Diese neoplastischen Inseln befinden sich in unterschiedlichen Reifestadien, und deren Entartung kann durch unten beschriebene onkogene Stimulatoren beschleunigt werden. Aus diesem Grund ist die Inzidenz der intraepithelialen Läsionen wie AK oder MB auf diesen Hautarealen deutlich erhöht.



Abb. 5: Feldkanzerisierung bei St.n. grossflächiger chirurgischer Exzision mit plastischer Defektdeckung. Typisch hier die erythematösen, unscharf begrenzten und teils rauh schuppenden Makulae zusammen mit bräunlicher Hyperpigmentierung.



Ätiologie ((Ü1))

Klinische Studien zeigten, dass die spinozellulären Karzinome sich fast immer aus aktinischen Keratosen entwickeln und dass AK und Morbus Bowen spinozelluläre Karzinome in situ sind [10-13].

Onkogene Faktoren ((Ü1))

UV-Licht Exposition ((Ü2))

Eine vermehrte Exposition gegenüber UV-Strahlen, insbesondere UVB, birgt das grösste Risiko, AK zu entwickeln [14]. Aktinische Keratosen finden sich vorwiegend an den sonnenexponierten Hautarealen, deren Entstehung wird durch den mutagenen und immunsuppressiven Effekt des UV-Lichtes induziert. Transplantierte Patienten, die regelmässig Sonnenschutzcreme anwendeten (2 mg/cm² Hautfläche täglich für zwei Jahre), entwickelten gemäss einer prospektiven Studie signifikant seltener AK [15].

Humanes Papilloma-Virus ((Ü2))

Auch wenn ein direkter Einfluss von Humanen Papillomaviren (HPV) in der kutanen Karzinogenese nicht erhärtet werden konnte (Arron S, Journal of investigative dermatology 2011), schreibt man HPV eine indirekte tumorfördernde Wirkung zu. Experimentelle Studien zeigen, dass virusspezifische Proteine die DNA-Reparatur nach UV-Licht induziertem Schaden beeinträchtigen und die Apoptose lichtgeschädigter Zellen herabsetzen können [17,18]. Die Kombination aus UV-Strahlen und Immunsuppression begünstigt eine HPV-Infektion [19].

Immunsuppression ((Ü2))

Immunsuppressiva reduzieren die Immunantwort und begünstigen die Tumorentstehung. Die Inzidenz von malignen Hauterkrankungen und damit deren Vorstufen steigt mit der Intensität der Immunsuppression. Aus diesem Grund entstehen Hautmalignome bei Herztransplantierten häufiger als bei Nierentransplantierten, und bei Letzteren wiederum häufiger als bei Lebertransplantierten [20,21]. Patienten mit dreifacher Immunsuppressiva-Kombination entwickeln Hauttumoren dreimal häufiger als diejenigen mit Zweifach-Immunsuppression. Repetitive Transplantatabstoßungsreaktionen sind wahrscheinlich wegen der Notwendigkeit intensiver Immunsuppression mit höherer Hauttumor-Inzidenz assoziiert [22].

Cyclosporin A (Sandimmun®): beeinträchtigt die DNA-Reparatur [23] und die UVB-induzierte Apoptose in den Keratinozyten [24] und stimuliert die TGF- β - (*tumor growth factor beta*) Synthese und erhöht damit die Tumoraggressivität. Zudem bewirkt das Cyclosporin eine direkte Tumortransformation in den Keratinozyten durch den kürzlich beschriebenen Transkriptionsfaktor ATF3 [25]. Tacrolimus (Prograf®) Besitzt wohl ähnliche onkogene Potenz.

Azathioprin: Erhöht die Sensitivität gegenüber UVA-Licht durch Akkumulation seines Metaboliten 6-Thioguanin (6-TG) in den Keratinozyten und verursacht damit einen mutagenen oxidativen DNA-Schaden [26]. In einer neu erschienen prospektiven Studie bewirkte die Umstellung von Azathioprin auf Mycophenolat-Mofetil eine deutliche Photosensitivitätsverminderung bei nierentransplantierten Patienten [27].

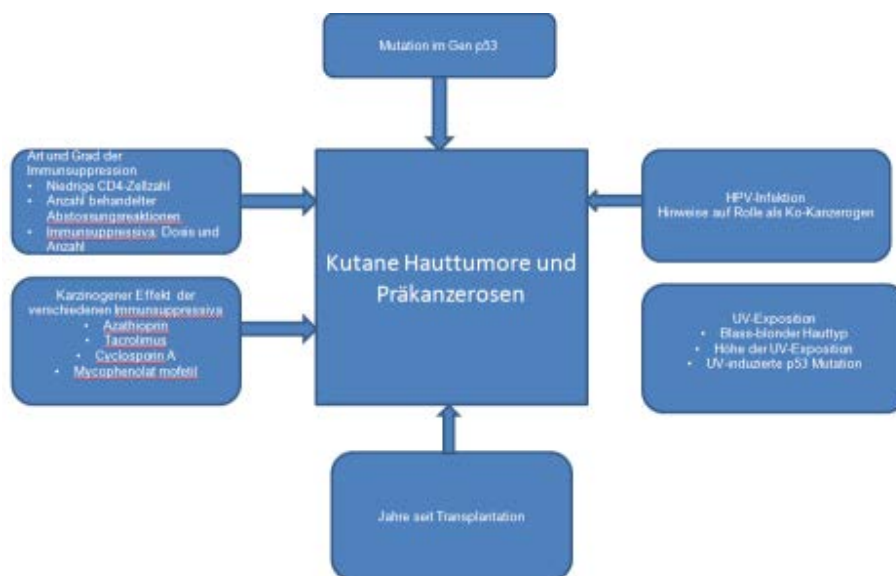


Fig.1: Übersicht der Risikofaktoren für kutane Neoplasien, modifiziert nach [33] ((Autor: das ist Ref. [1])).



Aufklärung ((Ü1))

Die Patientenaufklärung hinsichtlich des erhöhten Risikos, intraepitheliale und invasive Hauttumoren unter Immunsuppression zu erleiden, muss vor der Transplantation begonnen werden. Insbesondere sollte auf die Gefahren durch UV-Exposition aufmerksam gemacht und zu ausreichendem UV-Schutz angehalten werden. Es ist schwierig, eine Verhaltensänderung herbeizuführen, wenn ein sorgloser Umgang mit der UV-Strahlung bis dato bestand [28]. Es zeigte sich, dass das Patientenwissen trotz regelmässiger Schulung gering ist. In einer

Studie von Butt A und Roberts DL trugen nur 40% der Patienten (alle nierentransplantiert) Sonnencreme bei UV-Exposition auf, davon nutzten 90% einen Sonnenschutz mit Faktor zehn oder weniger [29]. Viele Studien haben gezeigt, dass Veränderungen in der Aufklärungsstrategie (UV-Schutz, Selbstuntersuchung) zu einer nur geringen Verbesserung der Compliance geführt haben und dass die Gewohnheiten betreffend Sonnenexposition schwer zu ändern sind [17].

Die repetitive Schulung und Aufklärung der Patienten sollten sowohl im Transplantationszentrum selbst als auch im Rahmen eines Routinebesuches beim Grundversorger durchgeführt werden. Dazu gehört die wiederholte Instruktion zur Selbstuntersuchung und –inspektion sowie Informationsgespräche über einen bewussten Umgang mit der Sonnenexposition. Die mündliche Informationsvermittlung sollte schriftlich mittels Broschüren oder Internet unterstützt werden. Diese Informationen sind auch online unter www.dermaguard.ch zu finden.

UV-Karenz und –Schutz ((Ü1))

Drei wichtige Säulen im Schutz vor UV-Strahlung müssen dem Patienten mitgeteilt werden: Meiden der UV-Strahlung, angepasste Kleidung und Sonnencreme (Tab. 1).

Die UV-Exposition ohne Sonnenschutz muss für organtransplantierte Patienten als obsolet gelten. Ein Sonnenschutz UVA und UVB mit Faktor 50 an unbedeckten Hautstellen ist wichtig. Da wir uns im Freien stets UV-Licht aussetzen, betrifft dies auch die Nicht-Sonnetage, dies ist eine wichtige Botschaft an den Patienten. Grundsätzlich sollten keine Solarienbesuche erfolgen. Die Kleidung sollte aus langärmeliger Oberbekleidung und langen Hosen bestehen. Nach Möglichkeit sollte eine Kopfbedeckung, am besten ein breitkrempiger Hut, und eine Sonnenbrille getragen werden. Auch bei adäquatem Sonnenschutz sollte die direkte Sonnenexposition zwischen 11 und 15 Uhr ganz gemieden werden [1,3,7].

Tab. 1: Massnahmen zum UV-Schutz

Meiden der UV-Strahlung	<ul style="list-style-type: none"> • Möglichst keine direkte Sonne zwischen 11 und 15Uhr • Kein Solarienbesuch • Keine Sonnenbäder
Angepasste Kleidung	<ul style="list-style-type: none"> • Langärmlige Oberbekleidung • Lange Hosen • Kopfbedeckung mit einem möglichst breitkrempigen Hut • Sonnenbrille
Sonnenschutz	<ul style="list-style-type: none"> • Sonnencreme mind. Lichtschutzfaktor 50 • Täglich, d.h. auch an Nicht-Sonnetagen

Post-Transplantationsscreening und – management ((Ü1))

Alle organtransplantierten Patienten sollten von einem speziell ausgebildeten Dermatologen in einem Transplantationszentrum mitbetreut werden [28]. Meistens werden dermatologische Routineuntersuchungen mit einer vollständigen Hautinspektion, inklusive enoraler und genitaler Untersuchung, jährlich im Falle einer Normalrisikosituation und häufiger im Falle eines erhöhten Risikos durchgeführt. Auch in den routinemässigen Visiten im Transplantationszentrum und beim Hausarzt sollten Hautinspektionen gemacht werden.

Die Patienten sollten instruiert werden, monatliche Selbstuntersuchungen durchzuführen. Es sollte nach neuen Hautveränderungen wie Rötungen, Schuppungen, Blutungen oder wachsenden Läsionen gesucht werden. Patienten mit dermatologischem Tumorleiden in der Vorgeschichte sollten in monatlichen Abständen ihre

Lymphknoten tasten. Ein über vier Wochen grössenprogredienter Befund oder eine bestehende Wunde, die im Verlauf von vier Wochen nicht verheilen, bedürfen einer dermatologischen Abklärung [7,28].

Trotz des UV-Schutzes mit Sonnencreme LSF 50+ und des sonnenvermeidenden Verhaltens laufen die Patienten keine Gefahr, einen Vitamin-D-Mangel zu erleiden. Aus vielfältigen Gründen sollten jedoch Vitamin D-Spiegel kontrolliert und bei Bedarf Vitamin D substituiert werden.



Therapie ((Ü1))

Die therapeutischen Möglichkeiten der kutanen Präkanzerosen sind in der Tab. 2 schematisch zusammengefasst.

Therapie der Aktinischen Keratose und des Morbus Bowen ((Ü2))

Die Behandlung von lokalisierten AK besteht aus Kryotherapie oder topischer Therapie mit Diclofenac, 5-Fluoruracil oder Imiquimod. An invasiverer Therapie steht die Kürettage, der CO₂-Laser oder die chirurgische Exzision zur Verfügung. Der nicht oder wenig invasiven Therapie sind oft Grenzen durch häufige Rezidive gesetzt. Die Radiotherapie bei in-situ-Karzinomen ist in der Behandlung transplantierten Patienten kontraindiziert [7].

Therapie der Feldkanzerisierung ((Ü2))

Eine frühzeitige Behandlung dieser Hautareale mit 5-Fluorouracil (5-FU), Imiquimod und einer photodynamischen Therapie (PDT) kann die Malignomentwicklung verzögern [30,31]. 5-FU kann hier als alleiniges Therapeutikum oder als Kombinationstherapie zusammen mit topischer α/β -Hydroxysäure eingesetzt werden.

Patienten mit multiplen AK können auch gemäss einer Placebo-kontrollierten Studie von einer 16-wöchigen, zweimal täglichen topischen Applikation von Diclofenac 3% in Kombination mit Hyaluronsäure profitieren [32].

Therapeutische Optionen der Präkanzerosen	
<ul style="list-style-type: none">• Aktinische Keratose• Morbus Bowen• <u>Feldkanzerisierung</u>	<ul style="list-style-type: none">• <u>Topisch 5-Fluoruracil</u>• <u>Imiquimod</u>• <u>Diclofenac +/- Hyaluronsäure</u>• <u>Adjuvante systemische Therapie mit Acitretin (Retinoid) 0.4mg/kg KG/d</u>

Tab.2: Therapie der Präkanzerosen, modifiziert nach [34] ((Autor: das ist Ref. [7]))

Schlussfolgerung ((Ü1))

Organtransplantierte Patienten bedürfen einer engmaschigen Kontrolle hinsichtlich kutaner Karzinogenese. Neben der klinischen Untersuchung kommt der Patientenschulung zur Selbstinspektion und adäquatem UV-Schutz eine grosse Bedeutung zu. Bei steigenden Transplantationszahlen sind sowohl der Hausarzt als auch das Transplantationszentrum und der behandelnde Spezialdermatologe gefordert, die Organtransplantierten Patienten zu betreuen.

Fallbericht zu frühe kutane Karzinogenese bei organtransplantierten Patienten



Anamnese des Patienten ((Ü2))

Jetziges Leiden: Ein 67-jähriger herztransplantiertes Patient stellte sich in der dermatologischen Sprechstunde wegen neu aufgetretener Hautveränderungen im Bereich des behaarten Kopfes bzw. Glatze vor. Nach seinen Angaben bestünden diese Veränderungen teilweise schon mehrere Jahre und hätten sich nun auffallend verschlimmert.

In der Untersuchung zeigten sich mehrere teils exkorierte pustulöse und hyperkeratotische Papeln im Bereich des Capillitiums. Zusätzlich fanden sich erythematöse Maculae im Gesicht und an beiden Unterarmen.



Abb. 6: Fallbericht Befund Capillitium

Persönliche Anamnese: Der Patient wurde im Alter von 43 Jahren wegen einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie herztransplantiert.

Die Transplantation war zunächst erfolgreich, vier Monate postoperativ kam es jedoch zu einer einmaligen Abstossungsreaktion. Im Weiteren wurde der Patient mit Cyclosporin und Azathioprin, sowie niedrig-dosiert mit Prednison behandelt. Der weitere kardiologische Verlauf war unauffällig, alle weiteren routinemässigen Myokardbiopsien waren ohne Hinweise auf eine zelluläre oder humorale Abstossungsreaktion.

Beruflich war der Patient als Fotograf und Journalist stets viel im Freien tätig und der Sonne exponiert. 14 Jahre nach der Transplantation wurden erste intraepitheliale Tumoren diagnostiziert, vor allem aktinische Keratosen und M. Bowen am Kopf (Abb. 6) und im Gesicht, sowie am Rücken und an den Extremitäten. Diese wurden sowohl mit Kryotherapie als auch systemisch mit Acitretin behandelt, später erfolgten Exzisionen wegen Rezidiven eines wenig invasiven spinözellulären Karzinoms.

Der Patient verblieb in der regelmässigen Betreuung in der Dermatologie und es erfolgten multiple Lokaltherapien sowie systemischer Retinoidprophylaxe. Zudem erfolgten eine kleinere und eine grossflächige Exzision eines SCC occipital mit anschliessender Defektdeckung.

18 Jahre nach der Transplantation entschied sich der Patient wieder grössere Aufträge als Journalist und Fotograf zu übernehmen. Dadurch erfolgte zum einen eine vermehrte Sonnenexposition vom Mittelmeerraum bis in Regionen unterhalb der Sahara, zum anderen erfolgten keine dermatologischen Vorstellungen über mehrere Jahre hinweg.



Diagnose ((Ü1))

Die Untersuchung zeigte den in Abbildung 7 dargestellten Befund.



Abb. 7: Hauptbefund Capillitium hoch frontal, occipital zeigt sich der St.n. Exzision des SCC.

Es erfolgte eine Probeexzision, in der sich histologisch ein undifferenziertes spinözelluläres Karzinom mit äusserst infiltrativem Wachstum, bis mindestens ins tiefe Korium reichend (Tumordicke bei ungefähr 3 mm), zeigte.



Therapie und Verlauf ((Ü2))

Der Patient wurde den Kollegen der Klinik für Wiederherstellungschirurgie zur operativen Therapie überwiesen. Dort erfolgten eine grossflächige Exzision und ein temporärer Wundverschluss mit Epiguard. In der Histologie zeigte sich das bekannte SCC, wegen eines nicht tumorfreien Resektionsrandes erfolgte eine Nachresektion. Mittels eines FDG-PET CT konnte keine Metastasierung nachgewiesen werden. Nach einem Monat erfolgte die Spalthautdeckung. Der postoperative Befund ist in Abbildung 8 dargestellt.



Abb. 8: Ein Monat postoperativ, Wundverschluss mit Spalthaut.

Wie in Abbildung 9 dargestellt, war der folgende postoperative Verlauf komplikationslos und es konnte ein optisch schönes Ergebnis erreicht werden (Abb. 9)



Abb. 9: Ein Jahr postoperativ.

Allerdings wurden multiple weitere intraepitheliale Tumoren lokal behandelt oder exzidiert. Es traten weitere weniger invasive SCC auf, die ebenfalls erfolgreich behandelt werden konnten. Der Patient war nun in engmaschiger Kontrolle in der Spezialsprechstunde der Dermatologie, die Regeln des Sonnenschutzes wurden weitgehend eingehalten, das Reiseverhalten der Situation angepasst.

Fragen zu frühe kutane Karzinogenese bei organtransplantierten Patienten

Frage 1

Welche Faktoren gelten als Risiko, eine kutane Kanzerose zu entwickeln?

(Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) Anzahl behandelter Abstossungsreaktionen
- b) Zahl der vergangenen Jahre seit der Transplantation
- c) Herpes-simplex-(HSV) Infektion
- d) Kumulative UV-Exposition

Frage 2

Welche Massnahmen den Sonnenschutz betreffend sind obligat?

(Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) Langärmelige Oberbekleidung und lange Hosen
- b) Kopfbedeckung, am besten breitkrepiger Hut
- c) Sonnenschutz UVA und UVB mit Faktor 10
- d) Sonnenbrille
- e) Meiden von Sonnenexposition zwischen 11 und 15Uhr

Frage 3

Welches Medikament findet in der Behandlung der aktinischen Keratose und der Feldkanzerisierung topisch Verwendung?

(Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Diclofenac Gel 1%
- b) Mycophenolat-Mofetil
- c) Diclofenac Gel 3%
- d) Vitamin D

Frage 4

Welche Antworten treffen bezüglich der regelmässigen Selbstuntersuchung zu?

(Mehrfachauswahl, mehrere richtige Antworten)

- a) Selbstinspektion der Haut alle vier Wochen
- b) Selbstinspektion der Haut alle vier Wochen nur bei kutaner Kanzerose in der Anamnese
- c) Wunden, die über vier Wochen nicht verheilen, müssen dermatologisch abgeklärt werden.
- d) Bei dermatologisch unauffälliger Anamnese sollte routinemässig einmal jährlich die Kontrolle beim Dermatologen erfolgen.

Frage 5

In welcher Gruppe der organtransplantierten Patienten finden sich Hautmalignome am häufigsten?

(Einfachauswahl, 1 richtige Antwort)

- a) Herztransplantierte
- b) Lebertransplantierte
- c) Nierentransplantierte
- d) Stammzelltransplantierte

- e) Alle gleich häufig betroffen

Autoren

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin¹, Klinik für Dermatologie², Universitätsspital Zürich

F. Mayer¹ ((Autor: Bitte Titel und Vorname angeben)), PD Dr. med. Günther Hofbauer², Dr. med. Albina Nowak¹

Korrespondenzadresse

Dr. med. Albina Nowak

Oberärztin

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin

Universitätsspital Zürich

Rämistrasse 100

8091 Zürich

albina.nowak@usz.ch

Bibliographie

1. Basset-Seguín N, Baumann Conzett K, Gerritsen MJ, Gonzalez H, Haedersdal M, Hofbauer GF, et al.: Photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011: Epub ahead of print.
2. DePry JL, Reed KB, Cook-Norris RH, Brewer JD: Iatrogenic immunosuppression and cutaneous malignancy. Clin Dermatol 2011; 29: 602-613.
3. 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: 407-415.
4. Thoms KM, Kuschal C, Oetjen E, Mori T, Kobayashi N, Laspe P, et al.: Cyclosporin A, but not everolimus, inhibits DNA repair mediated by calcineurin: implications for tumorigenesis under immunosuppression. Exp Dermatol 2011; 20: 232-236.
5. Jahresbericht Swisstransplant 2005 und 2011
6. Göksu Y, Hofbauer GF, Serra A, Nowak A: Maligne Hauterkrankungen bei organtransplantierten Patienten. Praxis 2012; 101: 75-83.
7. Shafaeddin-Schreve B, Anliker M, Arnold A, Dziunycz P, Kempf W, Laffitte E, Lapointe A, Mainetti C, Pelloni F, Oberholzer PA, Serra AL, Streit M, Hofbauer GF. Skin care in solid organ transplant recipients: risk-adjusted follow-up. Expert Rev. Dermatol. 7(3), 227-233 (2012) **((Autor: Diese Ref. Ist so nicht auffindbar in Pubmed, ist sie richtig?))**
8. Altmeyer P, Reich S. Hautkrebs - Ein oft unterschätztes Risiko. 1. Auflage, **((Autor: Verlag?))**: 2006. 47-48.
9. S1-Leitlinie Aktinische Keratose der Deutschen Dermatologische Gesellschaft (DDG). In: AWMF online (Stand 2011)
10. Lober BA, Lober CW, Accola J: Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 881-882.

11. Guenther ST, Hurwitz RM, Buckel LJ, Gray HR. Cutaneous squamous cell carcinomas consistently show histologic evidence of in situ changes: A clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 443-448.
12. Piaserico S, Belloni Fortina A, Rigotti P, Rossi B, Baldan N, Alaibac M, et al.: Topical photodynamic therapy of actinic keratosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39: 1847-1850.
13. Ackerman AB, Mones JM: Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006; 155: 9-22.
14. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S: Skin cancer in organ transplant recipients--where do we stand today? *Am J Transplant* 2008; 8: 2192-2198.
15. Ulrich C, Jürgensen 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.
16. Lebwohl MG, Rosen T, Stockfleth E: The role of human papillomavirus in common skin conditions: current viewpoints and therapeutic options. *Cutis* 2010; 86:suppl 1-12.
17. Hofbauer GF, Bouwes Bavinck JN, Euvrard S: Organ transplantation and skin cancer: basic problems and new perspectives. *Exp Dermatol* 2010; 19: 473-482.
18. Bouwes Bavinck JN, Feltkamp MC: Milk of human kindness? Hamlet, human papillomavirus, and warts. *New Engl J Med* 2004; 350: 2639-2642.
19. Harwood CA, Proby CM: Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 101-114.
20. Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al.: Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 177-186.
21. Fortina AB, Caforio AL, Piaserico S, Alaibac M, Tona F, Feltrin G, et al.: Skin cancer in heart transplant recipients: Frequency and risk factor analysis. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 249-255.
22. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A: Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681-1691.
23. Yarosh DB, Canning MT, Teicher D, Brown DA: After sun reversal of DNA damage: Enhancing skin repair. *Mutat Res* 2005; 571: 57-64.
24. 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: 1020-1025.
25. Wu X, Nguyen BC, Dziunycz P, Chang S, Brooks Y, Lefort K, et al.: Opposing roles for calcineurin and atf3 in squamous skin cancer. *Nature* 2010; 465: 368-372.
26. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al. Azathioprine and uva light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005; 309: 1871-1874.
27. Hofbauer GF, Attard NR, Harwood CA, McGregor JM, Dziunycz P, Iotzova-Weiss G, et al.: Reversal of uva skin photosensitivity and DNA damage in kidney transplant recipients by replacing azathioprine. *Am J Transplant* 2012; 12: 218-225.
28. Berg D, Otley CC: Skin cancer in organ transplant recipients: Epideology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 1-17.
29. Butt A, Roberts DL. Renal transplants recipients and protection from sun: need for education. *Lancet* 1997; 349: 179-180.
30. Wulf HC, Pavel S, Stender I, Bakker-Wensveen CA. Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 25-28.

31. 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: 652-658.
32. Ulrich C, Johannsen A, Rówert-Huber J, Ulrich M, Sterry W, Stockfleth E: Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses. *Eur J Dermatol*. 2010; 20: 482-488.

Antworten zu den Fragen zu frühe kutane Karzinogenese bei organtransplantierten Patienten in PRAXIS Nr.22

Frage 1

Richtig sind die Antworten a), b) und d).

Ad a): Akute Abstossungsreaktionen werden mit hochdosierter Bolustherapie immunsuppressiv behandelt. Mit jeder Abstossungsreaktion muss zudem die Immunsuppression intensiviert werden, was das Risiko hinsichtlich der Entwicklung von kutanen Kanzerosen erhöht.

Ad b): Die Dauer der immunsuppressiven Therapie erhöht das Risiko, das mit den Jahren seit der Transplantation proportional steigt.

Ad c): Herpes simplex 1 oder 2 ist kein Risikofaktor.

Ad d): Jede UV-Exposition ist als Risiko zu betrachten, insbesondere UVB-Strahlung. Der regelmässige Sonnenschutz führt zu einer signifikanten Risikominderung.

Frage 2

Richtig sind die Antworten a), b), d) und e).

Die Antworten a), b), d) beschreiben die korrekte Bekleidung im Freien und sind damit richtig.

Ad e): Ist ebenfalls richtig, in diesem Zeitraum sollte die Sonnenexposition generell gemieden werden.

Antwort c): ist falsch. Es muss Sonnencreme mit Faktor 50 benutzt werden, es ist darauf zu achten, dass die Sonnencreme Schutz gegen UVA und UVB bietet. In der täglichen Anwendung tragen wir alle – wie in Studien dokumentiert – auch bei besten Vorsätzen nur ein Viertel der vorgesehenen Sonnenschutzmenge auf. Daher resultiert unter Alltagsbedingungen aus einem hohen LSF 50+ doch nur ein LSF 15, der wichtig und richtig in der primären und sekundären Prävention ist.

Frage 3

Richtig ist Antwort c).

Diclofenac Gel 3% in fixer Kombination mit Hyaluronsäure findet in der topischen Behandlung Verwendung. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass dadurch die Progression zum SCC deutlich verzögert werden kann.

Ad a): Diclofenac Gel 1% findet in der topischen Behandlung von Sportverletzungen, Gelenkschmerzen etc. seine Verwendung.

Ad b): Hierbei handelt sich um ein Immunsuppressivum, das zwar im Vergleich zu Azathioprin eine deutlich geringere Photosensitivität aufweist, jedoch keine Anwendung in der Therapie der epithelialen Tumoren findet.

Ad d): Vitamin D wird nicht zur Behandlung von AK oder Feldkanzerisierung verwendet. Auch wenn bei Anwendung von Sonnenschutzcreme kein Vitamin-D-Mangel gezeigt werden konnte, sind Transplantierte doch oft insuffizient oder defizient in ihren Vitamin-D-Spiegeln.

Frage 4

Richtig sind die Antworten a), c) und d).

Ad a) und b): Alle vier Wochen soll der Patient die Haut selbst kontrollieren, unabhängig von der Anamnese hinsichtlich kutaner Kanzerosen. Falls der Patient bereits an einem Melanom über einem Millimeter Tumordicke oder einem spinözellulären Karzinom über 2 mm Tumordicke erkrankt war, sollten zusätzlich die Lymphknotenstationen alle vier Wochen kontrolliert werden.

Ad c): Auffällige Hautareale, die sich über vier Wochen verändern und/oder vergrössern, müssen von einem Dermatologen begutachtet werden. Gleiches gilt für Wunden, die über vier Wochen persistieren.

Ad d): Die dermatologische Kontrolle sollte mindestens einmal jährlich stattfinden. Je nach Vorerkrankungen der Haut auch häufiger.

Frage 5

Richtig ist Antwort a).

Aufgrund der mehrfachen, meist dreifachen, und hoch dosierten Immunsuppression treten Hautmalignome am häufigsten bei herztransplantierten Patienten auf, allerdings sehr eng gefolgt von Nierentransplantierten. Die Leber ist ein weniger immunogenes Organ, weshalb die Immunsuppression nach Lebertransplantation viel tiefer dosiert wird. Stammzelltransplantierte Patienten sind von Hautmalignomen am seltensten unter den genannten betroffen, da sie oft keiner dauerhaften Immunsuppression bedürfen.

Autoren

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin¹, Klinik für Dermatologie², Universitätsspital Zürich

F. Mayer¹ ((Autor: Bitte Titel und Vorname angeben)), PD Dr. med. Günther Hofbauer², Dr. med. Albina Nowak¹.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Albina Nowak

Oberärztin

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin

Universitätsspital Zürich

Rämistrasse 100

8091 Zürich

albina.nowak@usz.ch