

## Prosjektoppgave

Universitetet i Oslo, Det medisinske fakultet, 2010.

### Maligne svulster i hode og halsregionen hos organtransplanterte i Norge

Ved stud.med. Oddvin Asbjørnsen, 11.semester ved UiO

#### **Bakgrunn:**

Flere studier har påvist sammenheng mellom organtransplantasjon og utvikling av maligne svulster i hode- og halsregionen. Det viser seg at disse er mindre differensierte, mer aggressive og har lettere for å metastasere enn for normalbefolkningen. Jeg ønsker i denne artikkelen å belyse noen faktorer for denne utviklingen i et obligatorisk studentprosjekt ved det medisinske fakultetet ved UiO.

#### **Materiale og metode:**

Registre over nyre- og hjerte/lungetransplanterte frem til 15.12.09 (5450+950stk) ble kryssjekket med CaHN-databasen (f.o.m. 1983) for å identifisere pasienter med senere utvikling av plateepitelkarsinomer (SSC) og basalcellekarsinomer (BCC) i hode og hals. Tallmaterialet vårt ble sammenliknet med internasjonale artikler og samlet kunnskap fra bl.a. UpToDate og Clinical Evidence.

#### **Resultat:**

Vi fant 26 nyretransplanterte i våre databaser med postoperativ utvikling av maligne tumorer i hode og hals. Dette bare ca 10 % av forventet antall, men disse tumorene syntes å være til dels udifferensierte, vanskelig klassifiserbare og aggressive. Dette gir en redusert prognose og er også vist i internasjonale studier. Tilsvarende lav forekomst ble også gjort for transplantasjoner av hjerte og lunge med kun 11 av 950 pasienter. Transplanterte i Norge med maligne svulster blir ofte behandlet ved andre sykehus enn Rikshospitalet. Dette blir ikke alltid registrert i våre journaler og vi antar at dette er hovedgrunnen til den lave forekomsten i vårt materiale.

#### **Background:**

Several studies have proven a correlation between solid organ transplant and development of cancer in the head and neck area. These tumors tend to be less differentiated, more aggressive and spread easier than for normal population. As a mandatory student project I wish to highlight some of the factors involved.

#### **Materials and methods:**

Registries for kidney and heart/lung transplant recipients till 15.dec.2009 (resp. 5450+950 patients) were crosschecked with patients suffering from head- and neckcancer using the CaHN-database. Diagnoses involving squamous cell carcinomas (SCC) and basal cell carcinomas (BCC) were assessed. Our findings were compared with those in international literature.

#### **Results:**

We discovered 26 kidney transplant recipients and 11 heart/lung transplant recipients with postoperative cancer in head and neck. These tumors ofte showed lower degree of differentiation and poorer outcome for the patient compared with normal population. This is only 10 % of expected findings. Many of these patients recieve treatment for cancer in other hospitals than Rikshospitalet and our journals are therefore not updated.

#### **Innledning:**

Den første nyretransplantasjonen i Norge ble utført av Leif Efskind ved kirurgisk avdeling A ved Rikshospitalet i 1956 mindre enn 2 år etter verdens første vellykkede forsøk i Boston(1). Det norske

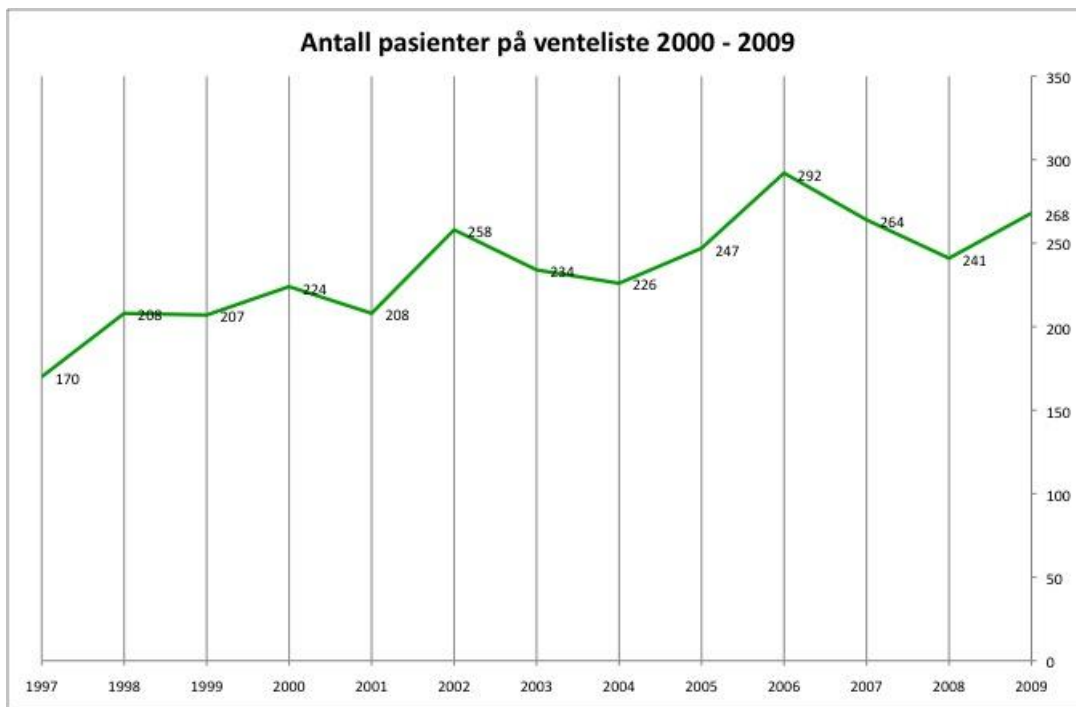
transplantasjonsprogrammet ved Rikshospitalet ble etablert i 1969 og overtok i 1983 all transplantasjonsbehandling i Norge. Da hadde også Ullevål utført 142 nyretransplantasjoner. Siden den gang er over 6000 pasienter behandlet med kliniske resultater helt i verdenstoppen. I løpet av 2007 ble det registrert 530 nye pasienter som startet aktiv nyreerstattende behandling.

*Den vanligste årsaken til kronisk nyresvikt i Norge er vaskulære og hypertensive nyreskader (33%). På de neste plassene kommer glomerulonefritt (16%), diabetes nefropati (14%), kronisk pyelonefritt/interstitiell nefritt (9%) og polycystisk nyre (9%). De resterende 19% er til dels ikke definerte/ukjente (4% av tilfellene) eller kjente men mindre vanlige årsaker til nyresvikt (immunologiske 4%, myelomatose 4%, amyloidose 2%, nyre tumor 1%, andre 5%).(2). Forholdet mellom kjønn var 2:1 for menn:kvinner og tilsvarer 112.7 pasienter per million innbyggere. Den totale prevalensen i aktiv uremiomsorg i Norge ved utgangen av 2007 var 784.8 personer per million innbyggere. Dette tilsvarer 1094 pasienter i dialyse og 2598 nyretransplanterte (3)*

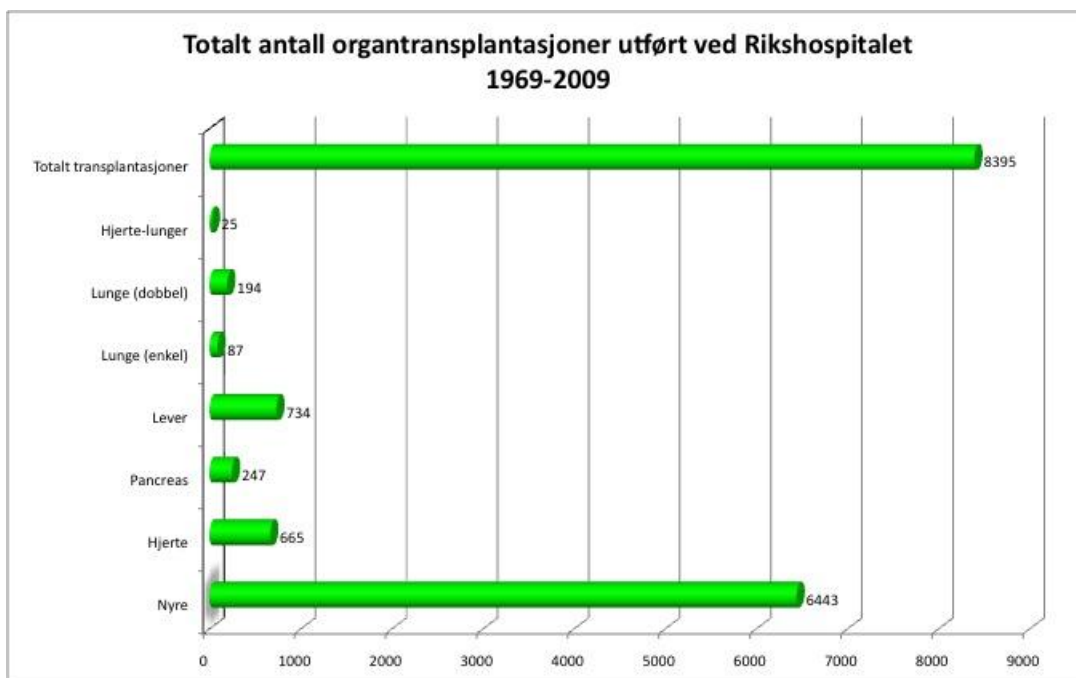
Norsk transplantasjonsvirksomhet har vært svært vellykket. En av årsakene kan være at kompetansen har fått utvikle seg og vært samlet på ett sted. En annen viktig faktor er det unike samarbeidet mellom transplantasjonskirurger og for eksempel landets nyremedisinske miljø. 40 % av alle nyretransplantasjonene i Norge skjer med levende donor. På dette området har Norge spilt en ledende rolle i utviklingen. Per 1.1.2008 stod 206 pasienter på venteliste og gjennomsnittlig ventetid er ca et år (4). Resultatene etter nyretransplantasjon er i dag meget gode og sikrer i de aller fleste tilfeller mottakeren et langt og godt liv. Samfunnsøkonomisk finnes det ingen billigere måte å behandle nyresvikt på (5).



Antall transplantasjoner avhenger av antall donasjoner. Med 102 donasjoner i 2009, er Norge blant de beste i verden på organdonasjon. Dette tilsvarer en donasjonsrate på 21 pmi (per million innbyggere). Helse- og omsorgsdepartementet har satt et fremtidig mål på 30 pmi. Man ser en svak reduksjon av folk som sier nei i en reell situasjon. (2009: 26% nei, 2008: 29% nei). Selv om vi alle har 7 organer å gi bort så benyttes det gjennomsnittlig mellom 3 og 4 organ fra hver giver. Dette har sammenheng med bl.a. donors alder, skader og/eller sykdom som medfører at ikke alle organer kan benyttes. (Kilde: Rikshospitalet)



På tross av minkende ventelister de siste årene, ser vi at trenden har snudd. Behovet for lunger øker samtidig som man ser en kraftig vekst i antall pasienter som behøver en nyre. Det er viktig at vi kommer frem til metoder som sikrer flere av disse organtransplantasjon. Donorpotensialet må utnyttes fullt ut. Her må det arbeides med organiseringen ved sykehusene samtidig med at disse får tilført nok ressurser. I tillegg må vi arbeide for at nei-andelen er på et minimum, nettopp ved at flest mulig møter spørsmålet om organdonasjon, gjør seg opp en mening og informerer sine nærmeste om sitt standpunkt. Selv om våre ventelister er blant de korteste er dette en situasjon vi ikke kan slå oss til ro med. Våre ventetider er også blant verdens korteste selv om man vil se variasjoner fra pasient til pasient. Selv om de fleste venter mye kortere enn i andre land vil noen måtte oppleve å vente lenge. (kilde: Rikshospitalet)



Alle transplantasjoner utføres ved Rikshospitalet i Oslo. Fordi alle typer transplantasjoner er samlet her, er Rikshospitalet et av de største transplantasjonssentra i Europa (Kilde: Rikshospitalet)

Vi ville her se på faktorer av betydning for utvikling av faste maligne tumorer i hode og halsregionen etter transplantasjon av nyre og hjerte/lunge.

### **Materiale og metode:**

Ved hjelp av prof.dr.med Morten Boysen ved ØNH-avdelingen og Torbjørn Leivestad, overlege dr.med. ved Immunologisk institutt på Rikshospitalet ble transplantasjonsregistre fra nyre og hjerte/lunge frem til 15.12.2009 skyssjekket med CaHN (CaHN-databasen er et fortløpende, prospektiv register av alle pasienter behandlet for ondartede hode-halssvulster (f.o.m. 1983). Det ble også innhentet statistikk fra kreftregisteret. Annen bakgrunnsinformasjon ble hentet fra artikler i bl.a. PubMed, Cochrane, UpToDate og Clinical Evidence. Det ble videre gitt tillatelse til prosjektet fra REK, Datatilsynet, Personvernombudet og Helsedirektoratet. Alt arbeid er utført uten økonomisk godtgjørelse og i henhold til Helsinkideklarasjonen.

### **Resultater fra CaHN og transplantasjonsregisteret:**

Tabell 1: Av 5450 nyretransplanterte ble 26 diagnostisert med maligne tumorer pr.15.12.2009 fordelt på kjønn (m/k). Lokalisasjon og tumorklassifisering er satt inn i tabellen der SCC=plateepitelkarsinom og andre tumorer er klassifisert:

Plateepitelkarsinomer:	totalt 21stk (17m/4k)	
Andre maligne tumorer:	totalt 5stk (3m/2k)	
Hud i øret:	totalt 7stk (6m/1k)	SCC: 6stk (5m/1k), Småcellet karsinom UNS (1k), Ikke klassifiserbar (1m)
Hud i ansikt:	totalt 3stk (2m/1k)	SCC: 3stk (2m/1k)
Leppe:	totalt 3stk (1m/2K)	SCC 3stk (1m/2k)
Gingiva underkjeve:	totalt 2stk (2m)	SCC: 2stk (2m)
Glottis:	totalt 2stk (2m)	SCC: 2stk (2m)
Glandula parotis:	totalt 2stk (1m/1k)	Acinær celle karsinom (1m), Adenoid cystisk karsinom (1k)
Tonsille:	1 stk (1k)	SCC: 1stk (1k)
Nasofarynx:	1 stk (1m)	SCC: 1stk (1m)
Hypofarynx: :	1 stk (1m)	SCC: 1stk (1m)
Dorsalt på tunge:	1 stk (1m)	SCC: 1stk (1m)
Innvendig nese: :	1 stk (1m)	SCC: 1stk (1m)
Vallecula: :	1 stk (1m)	SCC: 1stk (1m)
Mellomøret: :	1 stk (1m)	SCC: 1stk (1m)

Tabell 2: Av 950 hjerte og lungetransplanterte ble 11 med maligne tumorer pr.15.12.2009 fordelt på kjønn (m/k). Lokalisasjon og tumorklassifisering er satt inn i tabellen der SCC er plateepitelkarsinom og andre tumorer er klassifisert

Plateepitelkarsinomer:	totalt 10stk (10m)	
Andre maligne tumorer:	1stk (1m)	
Hud i ansikt:	totalt 6stk (6m)	SCC: 6stk (6m)
Underleppe:	totalt 2stk (2m)	SCC: 2stk (2m)
Hud i øret:	1stk (1m)	SCC: 1stk (1m)
Gingiva underkjeve:	1stk (1m)	SCC: 1stk (1m)
Ikke angitt sted hode/hals	1stk (1m)	SCC: 1stk (1m)

Forekomsten blant normalbefolkning er ca 450 nye tilfeller pr. år som tilsvarer ca 10 tilfeller per 100000pers/år. Dette utgjør ca 4 % av alle maligne tumorer diagnostisert i Norge. Akkumulert risiko for å utvikle kreft i munnhule og svelg ved 75 års alder er 0.9% for menn og 0.4% for kvinner. Dette gjør sykdommen relativt sjelden.

På bakgrunn av registerkryssningen er det ikke mulig å gi noen verifiserbare tall som viser sammenheng mellom maligne svulster i hode og halsregionen hos transplanterte i forhold til normalbefolkningen. Vi hadde forventet å finne ca 250 pasienter totalt og hadde da ligget på samme nivå som sammenliknbare land som for eksempel Finland (15) og Sverige

*Jeg hadde opprinnelig tenkt å vurdere følgende parametere:*

- *Antall med sekundær malignitet totalt*
- *Antall med sekundær malignitet relatert til transplantasjonsbehandling*
- *Antall med sekundær malignitet relatert til annen risiko*
- *Medfødt, eller ikke medfødt lidelse som førte til transplantasjon*
- *Alder ved opprinnelig sykdomsdebut*
- *Alder ved transplantasjon*
- *Alder ved mors*
- *Tid med opprinnelig sykdom før transplantasjon*
- *Tid fra transplantasjon til tumor*
- *Tid fra diagnostisert malignitet til mors*
- *Andre årsaker til mors enn malignitet*
- *Antall avviste organer*
- *Ulike grader av "forlikelighet" av transplantasjonsorganene*
- *Type mengde og tid av immunsuppressiva samt endringer underveis*
- *Forskjell mellom hjerte/lunge og nyretransplanterte*
- *Type tumorvev: likt vert eller transplantert organ*
- *Type tumorvev: etiologi*
- *Type tumorvev: lokalisasjon*
- *Type tumorvev: Prognose (SNOMED)*
- *Incidens og incidens rate*
- *Absolutt risiko for populasjon mot transplanterte*
- *Absolutt risikoøkning ved immunsuppressiva*
- *Relativ risiko og relativ risikoøkning*
- *Numbers needed to threat for at en pasient skal utvikle malignitet*
- *Odds, oddsratio, effekt, konfidensintervall, prevalens, P-verdi*
- *Statistisk signifikans, korrelasjon og validitet*

*Dette viste seg å være en uoverkommelig oppgave innefor den tid som var satt av til prosjektet. Jeg støtte også på en del uventede hindringer som at behandling av aktuelle maligne svulster hos transplanterte ikke er sentralisert. Dette medførte vanskelig tilgjengelig, innkomplette og ikke kryssbare registre.*

### **Diskusjon:**

Som flere artikler peker på er karsinomer i hud og slimhinne, posttransplantasjonelle lymfeproliferative forstyrrelser (PTLD), Karposis sarkom (KS) og adenomer (6) de mest vanlige. Det er godt dokumentert i flere artikler at dette er et problem (7-13). Allerede i 1972 påpekte Penn et al (14) at disse pasientene hadde en 6% risiko for utvikling av de novo malignie tumores. Relativ risiko i forhold til normalbefolkning var ca 100x større på dette tidspunkt, og kan som senere beskrevet være pga mere intensiv immunsuppressjon sammen med mere toksiske medikamenter. De aller fleste neoplasmene var lokalisert til hode og hals der en finsk studie (15) viste en relativ risikoøkning på 13.6x (konfidensintervall 11.2-16.2.) for alle maligne tumores i hode og hals. 80% av disse var klassifisert som plateepitelkarsinomer. Flere senere studier (og det norske materialet) viser at malignitesøkningen kan skyldes en synergisk korrelasjon mellom predisponerende faktorer hos vert (HLA-type?), virusinfeksjoner, immunosuppressiva og andre forhold som tobakk, soleksponering, alder og levetid etter transplantasjonsbehandling.

Den største undersøkelsen ble utført i USA og gjengir et materiale med over 35000 første gangs nyretransplanterte (16). Sammenliknet med normalbefolkningen hadde følgende tumores en høyere incidens:

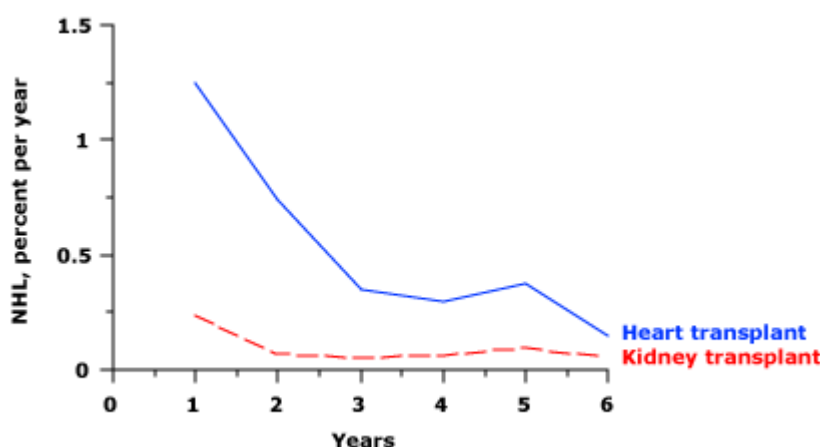
- 20x økning i KS, non-Hodkins lymfom og hudkreft som ikke var melanomer.
- 15x økning i renalcelle kreft.
- 5x økning i melanomer, leukemi, hepatobiliære, cervix og vulvovaginale krefttyper
- 2x økning i "vanlige" krefttyper som involverer colon, lunge, prostata, ventrikkel, øsofagus, pankreas, testikkel, blære og bryst.

Tilsvarende mønster er vist i oversikter fra tallmaterialer i Europa, Canada og Australia (17)

Det største problemet ved transplantasjon er forkastelsesreaksjoner. Mottakeren må derfor resten av livet behandles med immunsuppressiva. Opprinnelig bestod dette av prednisolon og azatioprin, men etter 1981 ble ciclosporin introdusert og trippelbehandling etablert i 1985. Siden da har dette vært vanlig regime i en årrekke(15). Rapamune (sirolimus) og CellSept (mykofenolatmofetil) er nå introdusert og vi har også flere nyere preparater som venter på godkjenning.

Av naturlige grunner blir det ofte brukt større grad av immunsuppressjon for transplantasjon av hjerte/lunge enn nyre. Dette kan forklare forskjellene i innsidens i det norske tallmaterialet som kunne vært sammenliknbart med internasjonale studier der over 50000 hjerte og nyretransplanterte var inkludert(18). Følgende figur kan vises:

#### Incidens av non-Hodkins lymfom hos transplanterte:



Det synes som om det er den totale immunsuppressjonen som disponerer for malignitet heller enn et spesifikt middel (19), men undersøkelser (20) antyder at:

- Ciclosporin øker kreftfaren ved å øke nivåene av TGF-beta og vaskulær endotel vekst faktor. Dette er vist i dyremodeller (20).
- Azatioprin ser ut til å være forbinde med spesiell økning av plateepitelkarsinomer etter transplantasjoner (21). Medikamentet er antatt å inhibere DNA-reparasjon via reversible inklusjoner i DNA-strengen som gir codon misread (22).
- Det er også artikler som påpeker at azatioprin kan virke synergisk med Uv-stråling og forårsake DNA-skade (23)
- Mykofenolatmofetil hemmer proliferasjon av B- og T-lymfocyttes ved å blokkere syntese av purin.

Ulike virusinfeksjoner er nøye assosiert med flere typer tumorer og maligne forandringer.

Epstein-Barr viruset spiller spesielt stor rolle i utviklingen av lymfeproliferative forstyrrelser. Utvikling av malignitet er spesielt hyppig hos pasienter som ikke har gjennomgått EBV-infeksjon før immunsuppressiv behandling (24). Under slike forhold er EBV-spesifikke cytotoksiske T-cellerespons svekket, noe som tillater viral replikasjon og øket nivå av virusbærende B-celler og antistoffer i sirkulasjon. Viruset kan føre til translokasjoner i kromosomene 2, 8, 14 og 22. Translokasjoner i kromosom 8 kan føre til c-MYC onkogenekspressjon som igjen kan føre til malignitet. Vanlige manifestasjoner er mononucleose-type-syndrom, regionale lymfoide tumorer eller desimineret sykdom.

Kaposi sarkom er en ondartet hudkreft som er forårsaket av en infeksjon med Kaposi sarkomassosiert HHV-8. Den opptrer først og fremst hos personer med betydelig svekket immunsystem og kan føre til svikt i beinmarg.

HPV – spesielt type 16, (18, 31, 33, 35 og 45 er ansett å være onkogene) er relatert til malignitet i hode og hals. Viralt protein E6 og E7 binder til p53 og fremmer degradering samtidig som det aktiverer telomerase. Maligne celler går dermed ikke i apoptose.

Eksposering for sol er allikevel den antatt viktigste faktoren for plateepitelkarsinomer og basalcellekarsinomer. Dette gjelder spesielt områder på kroppen som ti vanlig mottar høye stråledoser som ører, underleppe, ører og hodebunn. Andre områder er skuldre og nese. Et viktig poeng er at solesponering før immunsuppressiv behandling også er en risikofaktor (25). Felleskatalogen og flere artikler (26,27) anbefaler pasienter under immunsuppressjon å unngå direkte solesponering, samt å dekke seg med klær og solkrem med svært høy faktor. Ultrafiolett stråling kan også affisere Langerhanske celler, T-supressor- og dendrittiske celler og svekke muligheten for oppdagelse av tumorer (25-27). På bakgrunn av dette kan faktisk ultrafiolett lys virke som en lokal og systemisk immunsuppressor og føre til tumorer også i ikke eksponerte områder av kroppen (27).

### **Takksigelser, habilitet og økonomiske forhold:**

Denne artikkelen er skrevet uten noen form for økonomisk tilskudd eller som del av obligatorisk studentprosjekt for medisinstudenter ved UiO. Ingen av de involverte er kjent inhabile. Veileder er prof.dr.med Morten Boysen og sensor prof.dr.med Terje Osnes, begge ved ØNH-avdeling ved Rikshospitalet.

### **Referanse:**

1. Murray JE, Merrill JP. Renal homotransplantation in identical twins. Surg Forum 1955; 6: 432–6.
2. Helsedirektoratet kap33\_Nyresykdom\_og\_105539a av Susanne Heiwe og Karsten Midtvedt tilgjengelig fra [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)
3. Norsk Nefrologiregister. Norsk Nyremedisinsk Forening; 2007. Tilgjengelig fra: [www.nephro.no](http://www.nephro.no)
4. Tiltak for å øke antall organdonasjoner – rapport fra arbeidsgruppe nedsatt av Helse- og omsorgsdepartementet 18.april 2008
5. Albrechtsen D. Lønner det seg å transplantere organer? Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 111: 3886
6. Vacher-Coponat H, Dussol B, Berland Y, Neoplastic disorders and organ transplantation Rev Med Interne 20:992, 1999.
7. Penn I. Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. J Heart Lung Transplant 1993;12(suppl):328 – 36.
8. Goldstein DJ, Williams DL, Oz MC, Weinberg AD, Rose EA, Michler RE. De novo solid malignancies after cardiac transplantation. Ann Thorac Surg 1995;60:1783–9.
9. Pham SM, Kormos RL, Landreneau RJ, et al. Solid tumors after heart transplantation: lethality of lung cancer. Ann Thorac Surg 1995;60:1623–6.
10. Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, Holmes EW, Reddy V. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organtransplant recipients at a single center. Clin Transplant 1996;10:248–55.
11. Rinaldi M, Pellegrini C, D'Armini AM, et al. Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience. Eur J Cardiothorac Surg 2001;19:696–701.
12. Alvarez A, Sanroman B, Carro E, Vazquez-Martul E. Neoplasia in solid organ transplant recipients: single-center experience. Transplant Proc 2004;36:784–6.
13. Amital A, Shitrit D, Raviv Y, et al. Development of malignancy following lung transplantation. Transplantation 2006;81:547–51.
14. Penn I, Starzl TE. A. summary of the status of de novo cancer in transplant recipients. Transplant Proc 1972;4:719–732

15. Mäkitie, Antti A., Lundberg, Marie, Salmela, Kaija, Kyllönen, Lauri and Pukkala, Eero(2008)'Head and neck cancer in renal transplant patients in Finland',*Acta Oto-Laryngologica*
16. Kasiske, BL, Snyder, JJ, Gilbertson, DT, Wang, C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4:905.
17. Grulich, AE, van Leeuwen, MT, Falster, MO, Vajdic, CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:59.
18. Opelz, G, Henderson, R, for the Collaborative Transplant Study. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342:1514.
19. Malignancy after transplantation. Buell JF; Gross TG; Woodle BE. *Transplantation* 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S254-64.
20. Hojo, M, Morimoto, T, Maluccio, M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397:530.
21. Guba, M, von Breitenbuch, P, Steinbauer, M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8:128.
22. Swann, PF, Waters, TR, Moulton, DC, et al. Role of postreplicative DNA mismatch repair in the cytotoxic action of thioguanine. *Science* 1996; 273:1109.
23. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:10124–10128.
24. Haque T, Thomas JA, Falk KI, Parratt R, Hunt BJ, Yacoub M, Crawford DH. Transfer of donor EBV in transplanted organs causes lymphoproliferative disease in EBV-seronegative recipients. *J Gen Virol* 1996;77:1169-72.
25. 2005 British Association of Dermatologists • *British Journal of Dermatology* 2006 154, pp177–204
26. Fisher M, Kripke N. Suppressor T cells mediate resistance to ultraviolet induced tumors in mice. *Science* 1982;216: 1133–1134
27. Smolle J, Wolf P. Is favorable prognosis of squamous cell carcinoma of the skin due to efficient immune surveillance? *Arch Dermatol* 1997;133:645–646.