

Immunsuppressive legemidler og utvikling av hudkreft etter organtransplantasjon

Podkast på www.tidsskriftet.no

Sammendrag

Bakgrunn. Organtransplanterte pasienter har betydelig økt risiko for hudkreft, særlig plateepitelkarsinom, som følge av langvarig behandling med immunsuppressive legemidler. I denne artikkelen gir vi en kort oversikt over hvilke mekanismer man antar ligger bak.

Kunnskapsgrunnlag. Artikkelen bygger på relevante artikler og studier identifisert gjennom mange års interesse for immunfarmakologi og hudkreft etter organtransplantasjon.

Resultater. Redusert immunologisk tumorovervåking som følge av kronisk immunsuppresjon har lenge vært antatt å ligge bak den økte risikoen for hudkreft etter organtransplantasjon. Nyere studier tyder på at immunsuppressive legemidler også kan ha spesifikke karsinogene virkninger. Azatioprin, som hemmer proliferasjon av lymfocytter, øker oksidative DNA-skader forårsaket av UV-stråling. Ciklosporin og takrolimus, som virker immunsuppressivt ved å hemme kalsineurin, fremmer maligne fenotyper i cellekultur og tumorvekst i musemodeller. Kalsineurin er vist å være nødvendig for at p53-protein skal ha en beskyttende effekt mot hudkreft. En relativt ny klasse av immunsuppressive legemidler, mTOR-hemmere, har antineoplastiske egenskaper og ser ut til å gi lavere risiko for hudkreft. Det pågår for tiden flere randomiserte studier for å se om mTOR-hemmere kan redusere risikoen for hudkreft etter organtransplantasjon.

Fortolkning. Immunsuppressive legemidler bidrar til hudkreft etter organtransplantasjon, enten pga. immunsuppresjon eller ved spesifikke karsinogene mekanismer. Immunsuppressive legemidler med antineoplastiske egenskaper er nå tatt i bruk.

Artikkelen er basert på et invitert foredrag ved 22nd World Congress of Dermatology i Seoul, Sør-Korea i 2011.

Petter Gjersvik
petter.gjersvik@medisin.uio.no
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Per Helsing
Seksjon for hudsykdommer

Hallvard Holdaas
Avdeling for transplantasjonsmedisin
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Stein Bergan
Avdeling for farmakologi
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
og
Farmasøytisk institutt
Universitetet i Oslo

Organtransplanterte pasienter lever lenger enn tidligere, og det foretas stadig flere organtransplantasjoner. For å unngå avstøtning av det transplanterte organet må pasientene bruke immunsuppressive legemidler. Med bedre resultater og lengre overlevelse blir langtidseffektene av slike medikamenter stadig viktigere. Slike effekter omfatter bl.a. en kraftig økt risiko for hudkreft, særlig plateepitelkarsinom (1, 2).

I denne artikkelen gir vi en oversikt over det man i dag vet om immunsuppressive legemidlers betydning for utvikling og progresjon av hudkreft etter organtransplantasjon. Formålet er å gi leger som deltar i oppfølgingen av slike pasienter, dvs. allmennleger, nefrologer, kardiologer, hudleger og andre organspesialister, oppdatert kunnskap om mekanismene som ligger bak.

Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen bygger på relevante studier og oversiktsartikler identifisert gjennom mange års interesse for immunfarmakologi og hudkreft etter organtransplantasjon. Artiklene er valgt ut på grunnlag av en skjønnsmessig vurdering av kvalitet og relevans for problemstillingen. Forfatterne har lang klinisk og vitenskapelig erfaring på sine respektive fagområder.

Immunsuppressive legemidler

Tabell 1 gir en oversikt over de legemidlene som er mest i bruk for langvarig immunsuppresjon etter organtransplantasjon (3, 4). Frem til rundt 1983 besto de fleste behandlingsregimer av azatioprin og prednisolon. Etter 1983 har de fleste pasienter fått trippelbehandling med ciklosporin, azatioprin og

prednisolon. Senere er mange andre immunsuppressive legemidler blitt introdusert, blant annet takrolimus, mykofenolat og såkalte mTOR-hemmere, som i varierende grad har erstattet ciklosporin og azatioprin. I tillegg kommer legemidler for induksjonsbehandling og for behandling av akutte transplantatreksjoner. Bruken av immunsuppressive legemidler ved de fleste transplantasjonssentre, inkludert Rikshospitalet, er bestemt ved vedtatte behandlingsprotokoller, som likevel gir åpning for å skifte legemiddel på klinisk indikasjon.

De aktuelle legemidlene hemmer den immunologiske respons på ulike punkter (fig 1) (3, 4). Sammenliknet med andre celletyper er aktiverte lymfocytter mer avhengige av syntese av purinbaser for å proliferere. Azatioprin omdannes til biologisk aktive 6-tioguaninnukleotider (6-TGN), som erstatter guanin i DNA i raskt prolifererende lymfocytter og bremser deres videre deling. 6-TGN påvirker også kostimulerende signalveier for aktiverte T-celler. Mykofenolat, gitt i form av mykofenolatomofetil eller mykofenolsyre, reduserer syntese og tilgjengelighet av puriner i aktiverte lymfocytter som har liten resirkulering av purinbaser. Derved bremses klonal proliferasjon av lymfocytter.

Ciklosporin og takrolimus, som begge omtales som kalsineurinhemmere, virker ved å hemme fosfatase kalsineurin og dermed den påfølgende oppregulering av interleukin-2 (IL-2) og IL-2-reseptor, som er en del av immunreaksjonen (3, 4). Denne mekanismen er relativt spesifikk for T-celler.

Sirolimus og everolimus er begge mTOR-hemmere (mTOR = mammalian target of rapamycin), men omtales også som prolifera-

Hovedbudskap

- Organtransplanterte pasienter har høy risiko for å utvikle hudkreft, særlig plateepitelkarsinom
- Immunsuppressive legemidler bidrar til hudkreft etter organtransplantasjon, enten ved redusert immunologisk tumorovervåking eller ved spesifikke karsinogene mekanismer
- Nyere immunsuppressive legemidler med antineoplastiske egenskaper kan redusere forekomsten av hudkreft etter organtransplantasjon

sjonssignalhemmere. De blokkerer et viktig molekylkompleks for regulering av vekst, overlevelse og proliferasjon av celler og inngår i signalveier som stimuleres av både IL-2R og reseptorer for andre vekstfaktorer (4).

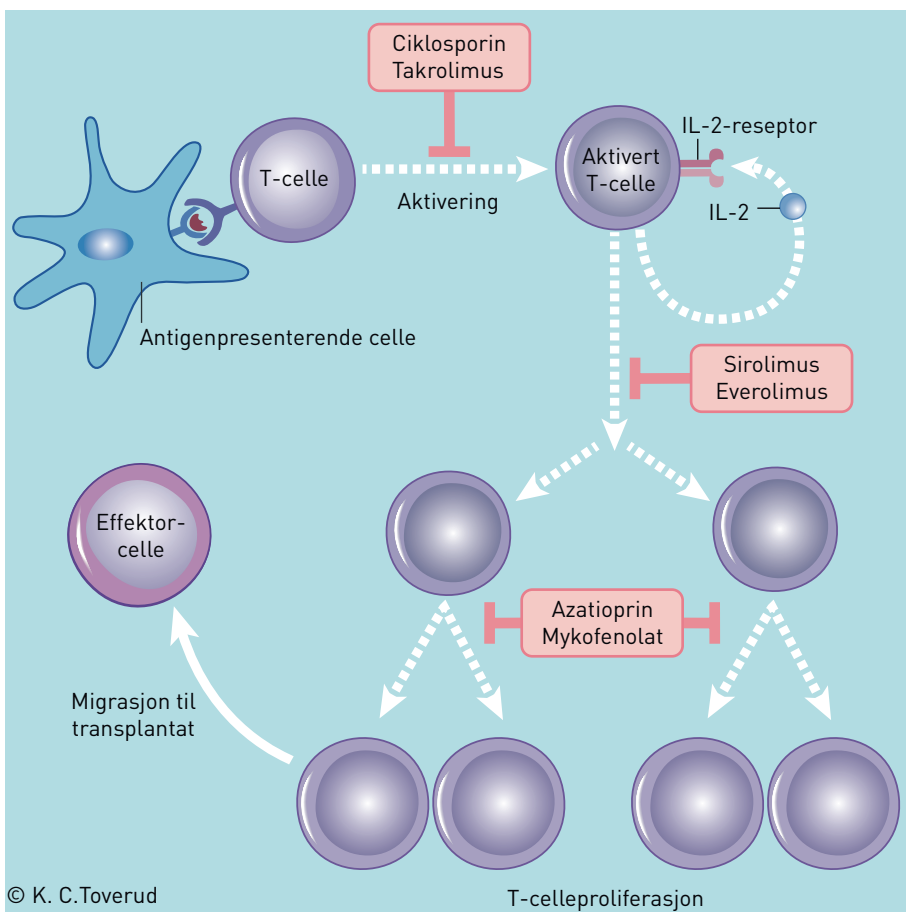
Prednisolon virker immunosupprimerende via flere mekanismer. Andre legemidler, som hittil er lite brukt ved organtransplantasjon, modulerer den immundempende respons på andre punkter (3, 4).

Hudkreft etter organtransplantasjon

Mange epidemiologiske studier har dokumentert en betydelig økt risiko for kutant plateepitelkarsinom etter organtransplantasjon (5). I Norge er det påvist en 65 ganger høyere risiko blant nyre- og hjertetransplanterte pasienter enn i normalbefolkningen (6). Enda høyere tall er funnet i Nederland (7), Storbritannia (8) og Sverige (9). Høyest er forekomsten i Australia, der rundt 80% av pasientene har utviklet et plateepitelkarsinom innen 20 år (10). Risikoen øker med tid etter organtransplantasjon og er særlig høy hos eldre (1, 6).

Noen organtransplanterte pasienter utvikler et meget stort antall plateepitelkarsinomer (11), og det er enkeltrapporter og studier som kan tyde på at forløpet ved plateepitelkarsinom blant organtransplanterte kan være mer aggressivt (1). Mange utvikler keratoakantom, en hudtumor som kan være vanskelig å skille fra plateepitelkarsinom (12). Studier har vist en opptil ti ganger økt risiko for basalcellekarsinom (1, 7). Blant organtransplanterte er plateepitelkarsinom vanligere enn basalcellekarsinom, mens det motsatte er tilfelle i resten av befolkningen (1). Noen studier har vist økt risiko for malignt melanom, men i langt mindre grad enn for plateepitelkarsinom (1, 6, 13).

Organtransplanterte har også økt risiko for å utvikle sjeldne former for hudkreft, slik som Kaposis sarkom, merkelcellekarsinom og B-cellelymfom (1). Disse har til felles at de er indusert av eller er assosiert med spesifikke virustyper. Cervikalkreft, analkreft og non-Hodgkins lymfom, som alle er assosiert med



Figur 1 Skjematisert fremstilling av viktige virkningsmekanismer for de vanligst brukte immunosuppressive legemidler ved organtransplantasjon

virus, forekommer hyppigere blant organtransplanterte, mens overhyppigheten ikke er like stor for de vanligst forekommende kreftformer der sammenheng med virus ikke er påvist (13, 14).

Alle organtransplanterte bør være informert om risikoen for hudkreft og få råd om forebyggende tiltak. De bør unngå overdreven solesponering og beskytte huden mot sol med bruk av hodeplagg, klær og solfaktorkremer (15). Svært mange pasienter får

også andre hudkomplikasjoner, bl.a. vorter og andre hudinfeksjoner (16). Pasienter med maligne og premaligne hudlesjoner bør ha regelmessig kontroll hos hudlege, og mange transplantasjonssentre har organisert egne oppfølgingsprogrammer for organtransplanterte pasienter (17).

Årsaker til hudkreft

Langvarig eksponering for ultrafiolett (UV) stråling fra solen, særlig UV-B, er den vik-

Tabell 1 De mest brukte immunosuppressive legemidler ved organtransplantasjon, karakteristiske virkningsmekanismer og effekter på kutan karsinogenese (3, 4)

Legemiddelgruppe	Legemiddel	Virkningsmekanismer	Effekter på kutan karsinogenese
Kortikosteroider	Prednisolon	Hemmer lymfocyttdigrasjon til transplantat Hemmer cytokiner og cytokinreseptorer	Ingen eller liten effekt
Antimetabolitt	Azatioprin	Omdannes til 6-tioguaninnukleotider, som inkorporeres i DNA i prolifererende lymfocytter og hemmer dermed proliferasjonen Hemmer kostimulerende signaler	Reduserer immunologisk tumorsuppresjon Øker UV-indusert karsinogenese Øker UVA-sensitivitet i hud Øker oksidativ DNA-skade i hud
Proliferasjonshemmer	Mykofenolat	Hemmer nysyntese av nukleotider i prolifererende lymfocytter uten å inkorporeres i DNA	Hemmer UV-indusert kutan karsinogenese hos mus
Kalsineurinhemmere	Ciklosporin Takrolimus	Blokkerer signaltransduksjon fra T-cellerreseptorer gjennom hemning av kalsineurin og den påfølgende oppregulering av interleukin-2 (IL-2) og IL-2-reseptoren	Reduserer immunologisk tumorsuppresjon Forsinker reparasjon av DNA-skader Hemmer p53-mediert DNA-reparasjon Flere UV-spesifikke skader i p53-genet
mTOR-hemmere	Sirolimus Everolimus	Blokkerer signalveier nedstrøms for IL-2-reseptoren og andre vekstfaktorer	Antineoplastiske egenskaper, bl.a. gjennom antiproliferative effekter og modulering av angiogenese og UV-indusert inflammasjon

tigste årsaken til kutant plateepitelkarsinom og basalcellekarsinom, både blant immun-supprimerte og ikke-immun-supprimerte personer (18). Disse krefttypene utgår fra keratinocytter og omtales ofte som hudkreft av ikke-melanomtype (19). Andre viktige risikofaktorer er lys hudtype og alder.

Mekanismene bak utviklingen av UV-indusert hudkreft er komplekse, men UV-induserte mutasjoner i p53-genet synes å være av sentral betydning (18). Keratinocytter med UV-indusert DNA-skade og funksjonelt p53-protein vil gå i apoptose (programmert celledød), noe som hindrer utvikling av kreft. UV-induserte mutasjoner i p53-genet fører til et dysfunksjonelt p53-protein, noe som fører til at mutert DNA ikke repareres, og at UV-indusert DNA-skade ikke induserer celledød. Dette gir ukontrollert vekst av unormale cellepopulasjoner og tumordanning i huden. UV-stråling gir også lokal og systemisk immun-suppresjon som er antatt å bidra til hemmingen av tumorsuppresjonen (2).

Årsaker til hudkreft ved immun-suppresjon

Den økte risikoen for hudkreft etter organtransplantasjon er forårsaket av de immun-suppressive legemidlene som gis for å hindre avstøting av det transplanterte organet (20). I mange år er den økte risikoen for hudkreft blitt tilskrevet selve immun-suppresjonen per se ved at redusert immunologisk tumorovervåking fører til redusert kontroll og eliminasjon av tilløp til tumordanning og dermed til mer kreft, blant annet gjennom hemming av antigenpresenterende celler og redusert proliferasjon og funksjon av T-celler (2). Immun-suppresjon fremmer dessuten virale infeksjoner, noe som kan ha betydning for utviklingen av visse former for kreft (21). Mange mener at infeksjon med humant papillomvirus kan spille en rolle i utviklingen av kutant plateepitelkarsinom etter organtransplantasjon, men dette er ikke avklart (2, 22). Immun-suppresjon reduserer også spontan tilbakegang av aktiniske keratoser – premaligne hudlesjoner som kan utvikle seg til plateepitelkarsinom (1).

De fleste transplanterte pasienter får to eller flere immun-suppressive legemidler, og det er vanskelig å kvantifisere den relative betydningen av hvert legemiddel. Det finnes heller ingen tilfredsstillende metode for å kvantifisere immun-suppressiv belastning (immunosuppressive load) (20). Studier med bruk av surrogatmarkører for immun-suppresjon er forenlig med hypotesen om at immun-suppresjon i seg selv fremmer utvikling av hudkreft (1, 2). Kliniske studier har vist at risikoen for hudkreft øker generelt med mer effektiv immun-suppresjon og med behandlingsvarighet (6, 23). Noen hudsvulster er vist å gå tilbake etter seponering av immun-suppresjon (24). Risikoen for virusassosierte kreftformer går ned etter avsluttet immun-suppresjon ved tap av nyretransplantat (25).

De første rapportene om økt hudkreftisiko

etter organtransplantasjon kom i 1970-årene fra Australia, den gang alle organtransplanterte pasienter fikk azatioprin som viktigste immun-suppressive legemiddel (26, 27). Mykofenolat har nå i stor grad erstattet azatioprin i behandlingen av organtransplanterte pasienter, men dette midlets effekt på forekomsten av hudkreft er ikke like mye studert som effekten av azatioprin og kalsineurinhemmere. Forekomsten av hudkreft er høyere med høye doser ciklosporin enn med lave doser (23), og høyere med ciklosporin og azatioprin enn med azatioprin uten ciklosporin (6). Dette er lenge blitt tolket som at den høye risikoen for hudkreft skyldes økt immun-suppressiv belastning fra høye doser og mer potente legemidler. Det finnes relativt få studier om bruk av takrolimus og hudkreft, men risikoen for hudkreft ser ut til å være like stor med takrolimus som med ciklosporin (1).

Det relative bidraget fra prednisolon er sannsynligvis lite ettersom det brukes i lave doser (unntatt i de første ukene etter transplantasjonen). Prednisolon forsterker ikke UV-indusert karsinogenese i musemodeller og har ingen direkte mutagen eller karsinogen virkning (20). Heller ikke induksjonsbehandling eller behandling av akutte reaksjoner ser ut til å spille noen stor rolle for utviklingen av hudkreft etter organtransplantasjon (1, 2, 28).

Ikke-immune mekanismer ved karsinogenese

I musemodeller øker azatioprin forekomsten av UV-induserte hudsvulster (20). Nyere studier har vist at de aktive metabolittene av azatioprin, 6-TGN, virker fotosensibiliserende og øker UV-induserte DNA-skader i keratinocytter (29–32). Dette tyder på at azatioprin kan gi hudkreft gjennom DNA-skade i huden. Transplanterte pasienter som skifter ut azatioprin med mykofenolat, får normalisert sin fotosensitivitet overfor UV-stråling og får mindre UV-indusert DNA-skade i huden (33).

Kalsineurinhemmere er vist å fremme kreftutvikling via ikke-immune mekanismer. I 1999 publiserte tidsskriftet *Nature* en studie som viste at ciklosporin fremmer en malign fenotype av ikke-invasive kuboidale celler i cellekulturer – cellene gjennomgikk morfologiske forandringer karakteristisk for invasive celler – og at tumorvekst i immun-kompromitterte mus forsterkes av ciklosporin (34). Ciklosporin har altså kreftfremkallende effekter knyttet til ikke-immune mekanismer, dvs. uavhengig av dets immun-suppressive effekt. Senere har andre studier vist at takrolimus har liknende ikke-immune kreftfremkallende effekter (35). Det er også vist at kalsineurinhemmere forsinker apoptose og hemmer reparasjon av DNA-skade i keratinocytter etter UV-eksponering (36).

Musestudier har vist at intakt kalsineurinfunksjon er nødvendig for p53-proteinets beskyttende effekt mot utvikling av plateepitelkarsinom (37). Dette kan forklare

hvorfor kalsineurinhemmere øker risikoen for hudkreft, og tyder på at denne effekten er knyttet til bortfall av den tumorbeskyttende rollen som p53-protein har.

Antineoplastiske immun-suppressiver

Immun-suppressive legemidler kan gi langtidsbivirkninger fra mange organer. Disse bivirkningene omfatter blant annet nyreskade, diabetes og hjerte- og karsykdom (38). Økende pasientoverlevelse har gitt økt oppmerksomhet rundt slike komplikasjoner og økt interesse for å finne nye og bedre immun-suppressive legemidler.

mTOR-hemmere, slik som sirolimus og everolimus, har både immun-suppressive og antineoplastiske egenskaper, noe som gjør dem svært interessante for bruk ved organtransplantasjon (39). mTOR-hemmere er vist å hemme vekst av maligne celler i cellekulturer, bl.a. melanom- og B-cellelymfomceller, og hemmer metastatisk vekst og angiogenese i musemodeller ved å redusere vaskulær endotelial vekstfaktor (20, 39). Sirolimus kan endre fenotypisk invasive celler til ikke-invasive celler og redusere tumorvekst i mus (20). Everolimus har dokumentert god effekt mot flere former for kreft hos ikke-transplanterte pasienter, bl.a. brystkreft og nyrekreft (40, 41).

I en studie med kronisk UV-eksponerte mus utviklet mus som fikk sirolimus i føret, færre og mindre avanserte svulster enn dem som fikk vanlig fôr. Også mykofenolat ga færre svulster (42). Denne studien utfordrer dogmet om at immun-suppressive legemidler øker UV-indusert karsinogenese via immun-suppressive mekanismer. Alternativt kan det være slik at antiproliferative effekter av mTOR-hemmere (og mykofenolat) over-skygger økningen av svulster som følge av immun-suppresjon.

Kliniske studier med mTOR-hemmere

Registerdata fra Nord-Amerika med flere enn 33 000 nyretransplanterte pasienter har vist at forekomsten av kreft, for det meste hudkreft, var bare halvparten så stor ved bruk av behandlingsregimer med mTOR-hemmere som ved regimer uten mTOR-hemmere (43). I en etteranalyse (post hoc-analyse) av data fra fem randomiserte studier var forekomsten av hudkreft mye lavere ved bruk av sirolimus, både med og uten seponering av ciklosporin, enn uten sirolimus (44). Senere randomiserte studier har bekreftet at forekomsten av hudkreft er betydelig lavere ved bruk av sirolimus fremfor fortsatt behandling med kalsineurinhemmer (45–48). Det foregår for tiden flere randomiserte studier om effekten av mTOR-hemmere på utvikling av hudkreft etter organtransplantasjon.

Andre forhold enn risikoen for hudkreft vil være avgjørende i vurderingen av hvilken plass mTOR-hemmere vil få ved organ-

transplantasjon. Effekten på reaksjonshyp-pighet og transplantatoverlevelse og andre bivirkninger enn hudkreft vil oftest veie tyngre. Flere langtidsstudier er derfor nød-vendig. I en randomisert studie ga sirolimus helt fra transplantasjonstidspunktet flere akutte reaksjoner og alvorlige bivirkninger enn kalsineurinhemmere (49), men i studier der mTOR-hemmere ble introdusert senere i forløpet og i mer adekvate doser, har resul-tatene vært bedre (45–48, 50, 51).

Foreløpig synes behandling med mTOR-hemmere ved organtransplantasjon å være særlig aktuell hos dem som har utviklet plate-epitelkarsinom med tanke på å forebygge flere kreftlesjoner. Etablerte retningslinjer for introduksjon av mTOR-hemmere ved organ-transplantasjon finnes foreløpig ikke.

Konklusjon

Immunsuppressive legemidler bidrar til hud-kreft av ikke-melanomtype etter organtrans-plantasjon, enten ved immunsuppresjon eller ved legemiddelspesifikke karsinogene meka-nismer. Det pågår for tiden flere randomiserte studier for å se om nyere immunsuppressive legemidler med antineoplastiske egenskaper kan redusere forekomsten av hudkreft etter organtransplantasjon.

Petter Gjersvik (f. 1952)

er spesialist i hudsykdommer og dr.med. på en avhandling om hudkreft etter organtransplan-tasjon. Han er førsteamanuensis ved Institutt for klinisk medisin, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, og styremedlem i forskernett-verket SCOPE (Skin Care in Organ-transplant Patients Europe).

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hans ektefelle er ansatt i Novartis Norge, som markedsfører immunsuppressive legemidler.

Per Helsing (f. 1958)

er spesialist i hudsykdommer og overlege ved Seksjon for hudsykdommer, Oslo universitets-sykehus, Rikshospitalet. Han har et overordnet ansvar for den dermatologiske oppfølgingen av organtransplanterte pasienter ved sykehuset. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han sitter i sty-ringskomiteen for en planlagt nordisk multi-senterstudie om bruk av everolimus hos nyre-transplanterte pasienter. Studien er initiert av leger, men foregår i samarbeid med Novartis.

Hallvard Holdaas (f. 1947)

er spesialist i indremedisin og nyresykdommer, dr.med. og overlege ved Avdeling for transplan-tasjonsmedisin, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har deltatt i flere kliniske legemiddelstudier etter nyre-transplantasjon i regi av Novartis, Astelas, Bristol-Meyers-Squibb og Roche, som alle markedsfører immunsuppressive legemidler.

Stein Bergan (f. 1954)

er cand.pharm. og dr.philos. Han er ansatt som forsker ved Avdeling for farmakologi, Oslo uni-versitetssykehus, Rikshospitalet og professor ved Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo. Han har ansvar for den farmakologiske ana-lysevirkomheten ved sykehuset og leder en forskergruppe innen immunfarmakologi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har holdt foredrag på møter støttet av legemiddel-firmaer, der honorar er tilført forskningskonto i forskningsstiftelsen Medinnova.

Litteratur

1. Euvrard S, Kaniakakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681–91.
2. Hofbauer GFL, Bouwes Bavinck JN, Euvrard S. Organ transplantation and skin cancer: basic problems and new perspectives. *Exp Dermatol* 2010; 19: 473–82.
3. Bergan S, Albrechtsen D, Bental Ø. Immunsup-pressive medikamenter ved organtransplantasjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3615–20.
4. Geissler EK. Immunosuppression. *Cancer Treat Res* 2009; 46: 23–43.
5. Lindelöf B. The epidemiology of skin cancer in organ transplant recipients. I: Otley CC, Stasko T, red. *Skin disease in organ transplantation*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
6. Jensen P, Hansen S, Møller B et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and differ-ent long-term immunosuppressive therapy regi-mens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 177–86.
7. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM et al. Inci-dence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990; 49: 506–9.
8. Glover MT, Deeks JJ, Raftery MJ et al. Immuno-suppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 1997; 349: 398.
9. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H et al. Inci-dence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143: 513–9.
10. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM et al. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol* 2002; 147: 950–6.
11. Euvrard S, Kaniakakis J, Decullier E et al. Subse-quent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 2006; 81: 1093–100.
12. Ko CJ. Keratoacanthoma: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 254–61.
13. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306: 1891–901.
14. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B et al. Cancer risk fol-lowing organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89: 1221–7.
15. Aasi SZ. Skin cancer prevention and photoprotec-tion in organ transplant recipients. I: Otley CC, Stasko T, red. *Skin disease in organ transplan-tation*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008: 295–301.
16. Gjersvik PJ. Hudkomplikasjoner etter organtrans-plantasjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3789–92.
17. Chong AH, Holmes C. Transplant dermatology clinics. I: Otley CC, Stasko T, red. *Skin disease in organ transplantation*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008: 322–6.
18. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; 344: 975–83.
19. Gjersvik PJ. Årsaker til hudkreft av ikke-melanom-type. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 121: 2052–6.
20. Perrett CM, Harwood CA, McGregor JM et al. Car-cinogenic mechanisms related to immunosup-pressive therapy. *Cancer Treat Res* 2009; 146: 123–32.
21. Arron ST, Jennings L, Nindl I et al. Viral oncogene-s and its role in nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1201–13.
22. Bouwes Bavinck JN, Plasmeijer EI, Feltkamp MC. Beta-papillomavirus infection and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1355–8.
23. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised com-parison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351: 623–8.
24. Otley CC, Maragh SL. Reduction of immunosup-pression for transplant-associated skin cancer: rationale and evidence of efficacy. *Dermatol Surg* 2005; 31: 163–8.
25. van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MRE et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: popu-lation based retrospective cohort study. *BMJ* 2010; 340: c570.
26. Walder BK, Robertson MR, Jeremy D. Skin cancer and immunosuppression. *Lancet* 1971; 2: 1282–3.
27. Hardie IR, Strong RW, Hartley LC et al. Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery* 1980; 87: 177–83.
28. Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, van der Woude FJ et al. Relation between skin cancer and HLA antigens in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1991; 325: 843–8.
29. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X et al. Azathio-prine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005; 309: 1871–4.
30. Perrett CM, Walker SL, O'Donovan P et al. Azathio-prine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol* 2008; 159: 198–204.
31. Brem R, Karran P. Multiple forms of DNA damage caused by UVA photoactivation of DNA 6-thioguan-nine. *Photochem Photobiol* 2012; 88: 5–13.
32. Attard NR, Karran P. UVA photosensitization of thio-purines and skin cancer in organ transplant recipients. *Photochem Photobiol Sci* 2012; 11: 62–8.
33. Hofbauer GFL, Attard NR, Harwood CA et al. Reversal of UVA skin photosensitivity and DNA damage in kidney transplant recipients by replac-ing azathioprine. *Am J Transplant* 2012; 12: 218–25.
34. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M et al. Cyclospo-rine induces cancer progression by a cell-autono-mous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530–4.
35. Maluccio M, Sharma V, Lagman M et al. Tacroli-mus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation* 2003; 76: 597–602.
36. Yarosh DB, Pena AV, Nay SL et al. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradi-ation. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1020–5.
37. Wu X, Nguyen B-C, Dziunycz P et al. Opposing roles for calcineurin and ATF3 in squamous skin cancer. *Nature* 2010; 465: 368–72.
38. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
39. Geissler EK, Schlitt HJ, Thomas G. mTOR, cancer and transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2212–8.
40. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2630–7.
41. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–56.
42. de Grijl FR, Koehl GE, Voskamp P et al. Early and late effects of the immunosuppressants rapamy-cin and mycophenolate mofetil on UV carcinogen-esis. *Int J Cancer* 2010; 127: 796–804.
43. Kauffman HM, Cherkh WS, Cheng Y et al. Main-tenance immunosuppression with target-of-rapa-mycin inhibitors is associated with a reduced inci-dence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883–9.
44. Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal trans-plant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 2004; 18: 446–9.

45. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581–9.
46. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87: 233–42.
47. Salgo R, Gossmann J, Schöfer H et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant* 2010; 10: 1385–93.
48. Campbell SB, Walker R, Tai SS et al. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am J Transplant* 2012; 12: 1146–56.
49. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562–75.
50. Budde K, Becker T, Arns W et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 837–47.
51. Holdaas H, Rostaing L, Serón D et al. Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24-month study. *Transplantation* 2011; 92: 410–8.

Mottatt 28.3. 2012, første revisjon innsendt 5.6. 2012, godkjent 9.8. 2012. Medisinsk redaktør Kristin Viste.