

Julia Hartmann
Dr. med.

Epidemiologie und Risikofaktoren von invasiven, nicht-melanozytären Hauttumoren bei chronisch immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation – Eine retrospektive Datenauswertung am Hauttumorzentrum der Hautklinik Heidelberg

Fach/Einrichtung: Dermatologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Alexander Enk

Nicht-melanozytärer Hautkrebs ist die häufigste Malignität bei organtransplantierten Patienten und stellt eine Herausforderung in der medizinischen Versorgung dieses Patientenkollektivs dar. Die Kenntnis der Übertragbarkeit von aus der Allgemeinbevölkerung bekannten Risikofaktoren für die Entstehung dieser Hauttumore auf diese Patientengruppe ist deshalb für deren Betreuung unerlässlich. Zusätzlich sind Informationen über die Dynamik der Erkrankung von großem Interesse, da gerade bei Immunsupprimierten eine große Tumoranzahl mit aggressivem Verhalten beobachtet wird. Besondere Beachtung sollte hier jedoch nicht allein einer frühzeitigen Diagnosestellung und Therapie von nicht-melanozytärem Hautkrebs zukommen, sondern auch der Optimierung beeinflussbarer Risikofaktoren wie UV-Exposition und immunsuppressiver Medikation. Um den Einfluss von Risikofaktoren für Erst- und Folgetumoren zu evaluieren, sowie neue Erkenntnisse zu Patientencompliance und Dynamik zu erhalten, wurden die Daten von 464 organtransplantierten Patienten retrospektiv ausgewertet.

Bezüglich der meisten Patientencharakteristika wie Geschlecht, Hauttyp und Art des transplantierten Organs ist das Patientenkollektiv repräsentativ für organtransplantierte Patienten in Zentraleuropa. Mit 45,7% nahmen die meisten Patienten mehr als zwei immunsuppressive Medikamente ein. Neben Azathioprin, mTor-Inhibitoren, Ciclosporin, Tacrolimus und Prednisolon kam Mycophenolat-Mofetil dabei am häufigsten zum Einsatz. Befragungen der Patienten zur Anwendung von UV-Schutzcremes zeigten, dass männliche Patienten diese signifikant seltener verwenden. Während dem im Mittel 9,6 Jahre andauernden Beobachtungszeitraum wurden 266 Plattenepithelkarzinome und 247 Basalzellkarzinome meist an vorwiegend lichtexponierten Hautarealen diagnostiziert. Von den 464 untersuchten Patienten entwickelten 110 (23,7%) ein erstes, 73 (15,7%) ein zweites und 51 (11%) ein drittes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom. Die kumulative Inzidenz für den ersten invasiven nicht-melanozytären Hautkrebs stieg bereits ab dem Zeitpunkt der Transplantation linear an. Das erste, zweite und dritte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom entwickelten die Patienten nach einer medianen Zeit von 22, zwei bzw. einem Jahr, was die Akzeleration im Auftreten dieser Tumoren aufzeigt. Gleiches zeigt beispielhaft die Zunahme der kumulativen 5-Jahres-Inzidenzen von 14,7%, auf 75,8% und 86,7% für den ersten, zweiten und dritten invasiven nicht-melanozytären Hautkrebs. Regressionsanalysen zeigen für den ersten invasiven nicht-melanozytären Hautkrebs ein teils signifikant erhöhtes Risiko für Faktoren wie männliches Geschlecht, UV-sensitiver Hauttyp und höheres Alter bei Organtransplantation. Für Folgetumoren waren diese Unterschiede meist weniger stark

ausgeprägt beziehungsweise häufig nicht mehr nachweisbar. Für die Art des transplantierten Organs und die Anzahl immunsuppressiver Medikamente konnten keine signifikanten Unterschiede im Risiko nachgewiesen werden. Neben einigen bekannten, substanzspezifischen Effekten immunsuppressiver Medikamente auf das Risiko für die Entwicklung von Hauttumoren spielen Anzahl, Dosierung und Dauer der Immunsuppression ebenso eine wichtige Rolle. Die Erfassung der Medikation lediglich zum Zeitpunkt der dermatoonkologischen Erstvorstellung, könnte erklären, warum keine signifikanten Unterschiede im Risiko für die Anzahl der Medikamente in dieser Kohorte nachweisbar waren. 79% der Patienten, die mindestens zwei invasive nicht-melanozytäre Hauttumore entwickelten, hatten zwei Tumore des gleichen histologischen Typs. Ein Zusammenhang mit unterschiedlichen Arten der UV-Exposition scheint wahrscheinlich. Interessanterweise zeigte sich in dieser Untersuchung auch ein deutlicher Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines zweiten Tumors in Abhängigkeit vom histologischen Typ des ersten Tumors. Hatte es sich beim Ersttumor um ein Plattenepithelkarzinom gehandelt, so entwickelte sich der Folgetumor im Median nach bereits einem Jahr, bei einem Basalzellkarzinom erst nach drei Jahren.

Die wissenschaftliche Begleitung der dermatoonkologischen Sprechstunde für immunsupprimierte Patienten am Hauttumorzentrum Heidelberg bietet mit der vorliegenden Datenauswertung wichtige Ansätze für die Grundlagen- und Versorgungsforschung immunsupprimierter Risikopatienten und deren klinischer Betreuung. Besonders vor dem Hintergrund der gezeigten Akzeleration im Auftreten von Folgetumoren nach Diagnose eines ersten nicht-melanozytären Hautkrebs bieten die Ergebnisse, insbesondere für die Nachsorgeintervalle im Rahmen einer strukturierten Versorgung von Risikopatienten nach Organtransplantation, eine wichtige Grundlage. Einige der bekannten Risikofaktoren für die Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs bei Organtransplantierten konnten in dieser Datenauswertung bestätigt werden, hatten jedoch hauptsächlich Einfluss auf den Ersttumor. Auch die deutliche Akzeleration im Auftreten von Folgetumoren spricht dafür, dass die Diagnose eines Ersttumors einen zentralen Risikofaktor für das Auftreten von weiteren Hauttumoren darstellt und andere Risikofaktoren dann in den Hintergrund treten. Die weitere Beurteilung von substanzspezifischen Effekten der einzelnen Immunsuppressiva auf das Hauttumorrisiko sollte im Rahmen von prospektiven, kontrollierten Studien erfolgen. Zudem scheint die Umsetzung geeigneter Maßnahmen zur Verbesserung der Patientenversorgung, auch im Hinblick auf die Compliance gegenüber UV-Schutzmaßnahmen, in dieser Patientengruppe weiterhin erforderlich.