

## **Surveillance screening op maligniteiten na niertransplantatie**

Versie 1.5

15 februari 2021

Auteurs: Dr. L.A. Michielsen, Dr. A.D. van Zuilen, Dr. G. Groenewegen (oncoloog),  
Dr. E. Plasmeijer (dermatoloog)

Inhoudelijke bijdrage: Dr. R. Meijer (uroloog);

## 1. Samenvatting van aanbevelingen

### Aanbevelingen Huidtumoren

- Geef patiënten al bij opwerking voor orgaantransplantatie door verwijzing naar een lokale dermatoloog voorlichting over het verhoogde risico op huidkanker, preventie maatregelen en zelfinspectie. Eventueel kan dit ook nog in het eerste jaar na transplantatie
- Het lijkt zinvol om per patiënt bij opwerking voor niertransplantatie door verwijzing naar een lokale dermatoloog een risico inschatting te laten maken op basis van o.a. preexistente zonschade, huidkanker en transplantatie voorgeschiedenis over hoe vaak en op welke wijze een patiënt voor vervolgonderzoek dient te worden gezien na orgaantransplantatie.
- Screeningen kunnen naast door de dermatoloog ook door een getrainde zorgverlener of in geselecteerde gevallen door een geschoolde patiënt worden gedaan
- Chemoprophylaxe met acitretine kan overwogen worden bij patiënten met één of meer plaveiselcel carcinomen in de voorgeschiedenis.
- Er is geen aanwijzing dat de risico's van verandering van immuun suppressie opwegen tegen de voordelen van b.v. een kleinere kans op metastasering of een lagere incidentie van nieuwe tumoren. Er zijn wel publicaties die minder huidtumoren rapporteren [42].

### Aanbevelingen Cervixcarcinoom

- Het advies is conform het landelijke bevolkingsonderzoek te screenen: vijfjaarlijkse HPV screening bij vrouwen tussen de 30 en 60, indien de HPV screening positief is wordt ook cervix cytologie onderzocht.
- Er kan overwogen worden om bij patiënten die op jonge leeftijd worden getransplanteerd, eenmalig op 25-jarige leeftijd vooruitlopend op het bevolkingsonderzoek te screenen.

### Aanbeveling Colorectaalcarcinoom

- Het advies is conform het landelijke bevolkingsonderzoek te screenen: tweejaarlijkse screening middels de iFOT bij patiënten tussen de 55 en 75 jaar.

### Aanbeveling Niercelcarcinoom

- Gezien het ontbreken van bewijs voor effectiviteit van screening, is het advies om niet te screenen op niercelcarcinomen.

### Aanbeveling Prostaatcarcinoom

- Het advies is om niet routinematig te screenen op prostaat carcinomen met PSA-metingen.

### Aanbeveling Mammacarcinoom

- Het advies is conform het landelijke bevolkingsonderzoek te screenen: tweejaarlijkse screening middels een mammogram bij alle vrouwelijke transplantatie patiënten tussen de 50 en 75 jaar.

## 2. Introductie

Het risico op een maligniteit na niertransplantatie is twee- tot driemaal verhoogd ten opzichte van de voor leeftijd en geslacht gecontroleerde algehele populatie [1-4]. Er is vooral sprake van een verhoogd risico op plaveiselcelcarcinomen van de huid en lip, non-Hodgkin lymfomen en tumoren van het anogenitaal stelsel. Ten aanzien van tumoren met al een hoge frequentie geldt dat in internationale literatuur het risico op long- en colorectaal carcinomen slechts minimaal verhoogd is en het risico op mamma- en prostaatcarcinomen lijkt niet verhoogd [4]. Voor de Nederlandse situatie lijkt (op basis van een eenmalige koppeling tussen de verschillende registraties die hiervoor zijn (IKNL en NOTR)) de kans op een coloncarcinoom wel degelijk verhoogd (zie tabel 1).

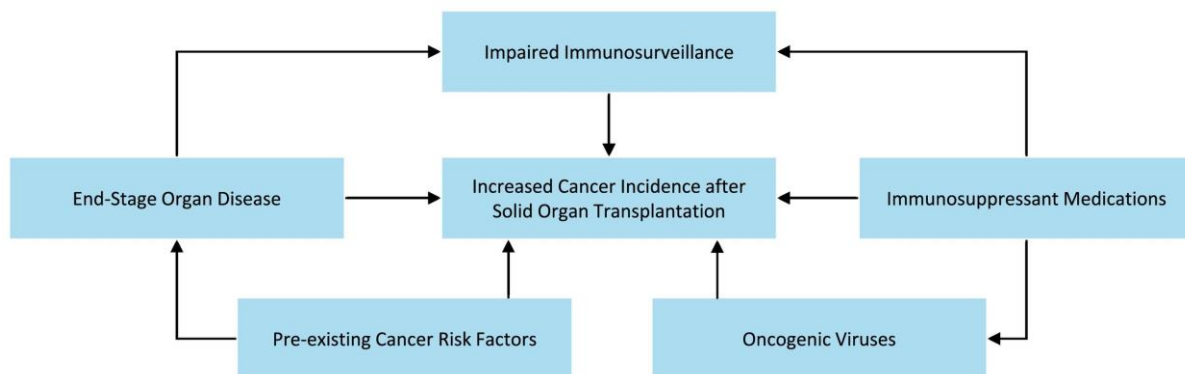
### Malignteit na niertransplantatie (1966-2006) gesorteerd naar aflopende O/E ratio

Type	Aantal	O/E ratio
Huid: keratinocytcarcinomen	507	176,1
Blaascarcinoom	39	75,0
Carcinomen in de mondholte	22	67,5
Non-Hodgkin lymfoom	71	42,5
Overige maligniteiten	66	33,4
Gynaecologische maligniteiten	21	16,0
Hepatobiliaire maligniteiten	14	10,2
Hersen maligniteiten	7	5,3
Colon carcinoom	39	4,7
Niercel carcinoom	14	4,2
Oesophagus carcinoom	10	4,2
Leukemie	9	3,5
Hodgkin lymfoom	9	3,3
Melanoom	10	2,5
Maag carcinoom	10	1,0
Prostaat carcinoom	18	0,9
Long carcinoom	47	0,8
Pancreas carcinoom	4	0,6
Mamma carcinoom	34	0,4
<b>Totaal</b>	<b>951</b>	<b>25,0</b>

Tabel 1: Kanker na niertransplantatie in Nederland op basis van eenmalige datakoppeling tussen IKNL en NOTR (1966-2006) [5]

O/E ratio: Observed over Expected ratio

De etiologie achter de verhoogde incidentie is multifactorieel en omvat pre-existente (traditionele) risicofactoren zoals leeftijd, roken en zonexpositie, alsmede nierfalen en transplantatie gerelateerde factoren (figuur 1) [4,6]. Additioneel zijn van belang genetica, ras en lifestyle waardoor buitenlandse waarnemingen niet altijd te vertalen zijn naar de Nederlandse situatie.



Figuur 1: etiologie verhoogde incidentie maligniteit na transplantatie (Ancona, Transplant Review 2018 [6]).

Uremie en dialyse verminderen de activiteit van het immuunsysteem (voornamelijk T-cel immuniteit), leiden tot chronische infectie en inflammatie en verminderen de klaring van carcinogene verbindingen [4,6]. Hoe meer maanden of jaren men dialyseert, lijkt geassocieerd te zijn met een hoger risico op maligniteiten na transplantatie [6-8]. Immunosuppressiva kunnen maligniteiten induceren doordat ze patiënten kwetsbaarder maken voor primaire infectie met of reactivatie van latente oncogene virussen samen met het inhiberende effect op antitumor surveillance [4,6,9]. Tot slot hebben sommige immunosuppressiva waaronder azathioprine en calcineurine remmers ook carcinogene effecten onafhankelijk van hun immunosuppressieve werking [6].

Maligniteiten komen niet alleen vaker voor na niertransplantatie, maar kunnen moeilijker te behandelen zijn door co-morbiditeit en hebben een slechtere uitkomst ten opzichte van de algehele populatie [4]. Bij overweging naar de zin van screening telt of de co-morbiditeit invloed heeft op de prognose van de patiënt en hoe zich dat verhoudt tot de prognose van een maligniteit na (vroeg)detectie [4]. Er zijn geen gerandomiseerde studies naar screening in deze populatie gedaan en de doelmatigheid van screening bij niertransplantatie patiënten is grotendeels onbekend. Beschikbare richtlijnen vallen grotendeels terug op screeningsprogramma's in de algehele populatie [10]. Buitenlandse onderzoeken hebben laten zien dat niertransplantatie patiënten minder vaak deelnemen aan bestaande screeningsprogramma's voor maligniteiten ten opzichte van leeftijdsgenoten [11,12]. Het lijkt dus raadzaam om bij de voorlichting en begeleiding van een transplantatie-ontvanger aandacht te besteden aan de participatie aan het landelijke bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker, borstkanker en darmkanker.

### **3. Over deze richtlijn**

De KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) “clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients” richtlijn uit 2009 heeft als leidraad voor deze richtlijn gediend [10,13] en is aangevuld met relevante literatuur. De adviezen in deze richtlijn hebben betrekking op patiënten die op volwassen leeftijd worden getransplanteerd. In verband met ontbreken van klinisch studies naar screening op maligniteiten na transplantatie zijn de adviezen in deze richtlijn niet gegradeerd conform de GRADE classificatie [14]. Wel wordt enkele keren een expert opinion weergegeven.

De maligniteitscreening na orgaantransplantatie is een samenwerking in de keten. Het transplanterend centrum, het begeleidende centrum en de huisarts moeten onderling afstemmen wie welk deel van deze preventieve zorg voor zijn rekening neemt.

#### **4. Algemene adviezen voor de patiënt**

Naast de specifieke maatregelen voor verschillende specifieke tumoren en screening met hulp van zorgverleners, moeten niertransplantatie patiënten net als iedereen worden gewezen op algemene preventieve maatregelen [15-17].

Algemene leefstijl maatregelen betreffen:

- Vermijd tabak
- Wees lichamelijk actief
- Handhaaf een gezond dieet
- Stel een dieet samen wat veel fruit, groenten en granen bevat en dat weinig verzadigde vetten en rood vlees bevat
- Beperk alcohol gebruik
- Bescherm jezelf tegen seksueel overdraagbare aandoeningen
- Vermijd overmatige blootstelling aan zonlicht
- Neem deel aan bevolkingsonderzoeken voor screening op maligniteiten (voor borstkanker, baarmoederhalskanker en darmkanker)

## 5. Huidtumoren

Niertransplantatie patiënten hebben een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van huidtumoren, met name keratinocytcarcinomen [18]. De helft van de niertransplantatie patiënten ontwikkelt ten minste een keratinocytcarcinoom in de eerste twintig jaar na transplantatie, met een relatief risico uiteenlopend van 10 tot 82 ten opzichte van de algehele populatie [19]. In Nederland lijkt de incidentie nog hoger te liggen tot wel 176 keer vaker. Tachtig procent van de keratinocytcarcinomen bij transplantatiepatiënten zijn plaveiselcelcarcinomen en deze zijn mogelijk agressiever en minder goed gedifferentieerd en hebben een hogere recidief- en metastaseringskans ten opzichte van de algehele populatie [18]. Risicofactoren voor het ontwikkelen hiervan zijn onder andere hogere leeftijd ten tijde van transplantatie, mannelijk geslacht, zonexpositie, infectie met humaan papillomavirus van het bèta type, lichte huid fototype, roken, immuun suppressieve behandeling en mogelijk hydrochloorthiazide gebruik [20-22]. Het gebruik van immuunsuppressieve therapie is geassocieerd met de ontwikkeling van multiple keratinocytcarcinomen met waarschijnlijk een hogere kans op lokaal recidief en metastasering met name plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-hals gebied [23,24].

Naast keratinocytcarcinomen hebben niertransplantatiepatiënten een sterk verhoogd relatief risico op de zeldzame huidtumor Kaposi sarcoma (humaan herpes virus type 8 geassocieerd; komt vooral voor bij patiënten uit het middellandse zee gebied) [25] en Merkelcelcarcinomen (Merkelcelpolyomavirus geassocieerd) [26]. Hoewel het klinische probleem beperkt is omdat de absolute incidentie laag is, zijn dit beide zeer agressieve huidtumoren [20,27]. Ook is het risico op het ontwikkelen van een melanoom verhoogd, evenals de melanoom-specifieke sterfte [28,29].

### Preventie en voorlichting

Keratinocytcarcinomen worden primair veroorzaakt door UV-straling geïnduceerde schade. Preventie richt zich dan ook op het voorkomen hiervan middels vermijden van overmatige en chronische zonexpositie, zonnebanken en gebruik van beschermende kleding en zonnebrandcrèmes met een hoge beschermingsfactor ( $\geq 30$ ) [30]. Daarnaast dienen patiënten geadviseerd te worden om zelfonderzoek te doen om afwijkende laesies in een vroeg stadium op te sporen en te kunnen behandelen [30]. Het advies is om alle transplantatiepatiënten het liefst voorafgaande aan de transplantatie voor te lichten over het verhoogde risico, preventieve maatregelen en zelfinspectie door verwijzing naar een lokale dermatoloog conform ook de dermatologische richtlijn [13,31].

### Screening

Het advies van de KDIGO is om jaarlijkse huid- en lip inspectie te doen bij niertransplantatie patiënten door een getrainde zorgverlener [13]. In navolging van dit advies, lijkt het zinvol om alle patiënten voorafgaand aan (of minimaal in het eerste jaar na) transplantatie door te verwijzen naar de dermatoloog om een risicostratificatie te laten maken op basis van preexistente zonschade, transplantatie geschiedenis en type immuunsuppressie. Dit kan in het centrum waar patiënt begeleid wordt voor nierfalen. Aan de hand daarvan kan bepaald worden hoe vaak een patiënt door een

dermatoloog dient te worden gezien. Niet alle patiënten hoeven jaarlijks door een dermatoloog te worden gescreend, een deel van de controles zouden ook door een getrainde zorgprofessional of door middel van zelfinspectie kunnen worden verricht.

### Chemopreventie

Er is een aantal studies en een zeer recente systematische review die hebben laten zien dat retinoïden bij niertransplantatie patiënten de kans op nieuwe keratinocytcarcinomen verminderen, hoewel de tolerantie door frequente bijwerkingen waaronder vooral de droge lippen en eventueel haaruitval een beperkende factor is [32-34]. Chemoprophylaxe met acitretine, kan derhalve overwogen worden bij patiënten met een of meer huidtumoren in de voorgeschiedenis.

Behandeling met dagelijks 25-30 mg lijkt een reductie van het aantal nieuwe lokalisaties te geven [32,36]. Behandeling met acitretine heeft bijwerkingen (controle van het lipidenprofiel, bloedbeeld en leverwaarden zijn van belang) en dosisreductie wordt regelmatig toegepast.

In de immuuncompetente populatie is daarnaast voor nicotinamide aangetoond dat dit een beschermende werking tegen UV-geïnduceerde schade heeft en een reductie van de kans op nieuwe keratinocytcarcinomen en actinische keratose geeft [35]. De evidence voor nicotinamide bij orgaantransplantatiepatiënten is nog beperkt [36], het advies is vooralsnog om het alleen in studieverband te gebruiken. Het is voorstelbaar dat er in de komende jaren ook een rol voor nicotinamide bij orgaantransplantatiepatiënten zal ontstaan (expert opinion).

Naast het overwegen van chemoprophylaxe bij patiënten met een keratinocytcarcinoom in de voorgeschiedenis, kan er gekeken worden of er een mogelijkheid is om de immuun suppressie te reduceren of te wisselen. Alleen voor azathioprine is duidelijk aangetoond dat het geassocieerd is met een hoger risico op huidmaligniteiten [37-40]. Een recente systematische review geeft voorzichtig bewijs dat gebruik van mTOR-remmers in plaats van calcineurineremmers de kans op huidkanker verlaagt, met name in patiënten met huidkanker in de voorgeschiedenis [41]. De studies laten zien dat bij een of slechts enkele tumoren een volgende in tijd wordt uitgesteld, maar dat het effect bijna nihil is wanneer men al meerdere heeft gehad.

Er is echter geen overtuigend bewijs dat de voordelen van een switch van het ene immuunsuppressivum naar iets anders of een dosisreductie opwegen tegen de risico's/nadelen van een dergelijke conversie. Het is derhalve niet mogelijk om hier een algemeen advies over te geven.

### Aanbevelingen

- Geef patiënten al bij opwerking voor orgaantransplantatie door verwijzing naar een lokale dermatoloog voorlichting over het verhoogde risico op huidkanker, preventie maatregelen en zelfinspectie. Eventueel kan dit ook nog in het eerste jaar na transplantatie
- Het lijkt zinvol om per patiënt bij opwerking voor niertransplantatie door verwijzing naar een lokale dermatoloog een risico inschatting te laten maken op basis van o.a. preexistente zonschade, huidkanker en transplantatie voorgeschiedenis over hoe vaak en op welke wijze een patiënt voor vervolgonderzoek dient te worden gezien na orgaantransplantatie.





- Screeningen kunnen naast door de dermatoloog ook door een getrainde zorgverlener of in geselecteerde gevallen door een geschoolde patiënt worden gedaan
- Chemoprophylaxe met acitretine kan overwogen worden bij patiënten met één of meer plaveiselcel carcinomen in de voorgeschiedenis.
- Er is geen aanwijzing dat de risico's van verandering van immuun suppressie opwegen tegen de voordelen van b.v. een kleinere kans op metastasering of een lagere incidentie van nieuwe tumoren. Er zijn wel publicaties die minder huidtumoren rapporteren [42].

## 6. Solide orgaan tumoren

### Cervixcarcinoom

Het risico op cervixcarcinomen bij niertransplantatie patiënten is verhoogd en lijkt sterker verhoogd ten opzichte van de meeste andere solide orgaan tumoren [43,44]. Dit lijkt voor Nederland niet het geval (zie tabel 1) Er is een verhoogd voorkomen van hoog risico HPV-infecties in (nier)transplantatie patiënten evenals een verhoogde incidentie van premaligne cervix afwijkingen [45,46]. Naast cervix carcinomen komen ook andere HPV-geassocieerde tumoren vaker voor bij (nier)transplantatie patiënten [47]. Mogelijk is er sprake van reactivatie van HPV na de transplantatie [48,49]. De KDIGO adviseert om te screenen conform het landelijke bevolkingsonderzoek [13]. In de begeleidende tekst wordt daarbij verwezen naar de Amerikaanse richtlijn waarin geadviseerd wordt om vrouwen tussen de 21 en 65 elke 3 jaar te screenen middels cervix cytologie (<https://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/guide/section2a.html#Cervical>). Een recente Amerikaanse richtlijn adviseert in het eerste jaar na transplantatie 6-maandelijks te screenen, hiervoor is echter zwak bewijs [50]. In het Nederlandse bevolkingsonderzoek worden vrouwen 30 en 60 elke 5 jaar opgeroepen voor HPV screening en indien deze positief is wordt ook cervix cytologie onderzocht. Indien de HPV screening op 40 en 50-jarige leeftijd negatief is, wordt het screeningsinterval verlengd naar 10 jaar.

In navolging van de KDIGO richtlijn lijkt het gerechtvaardigd om bij niertransplantatie patiënten die op jong volwassenen leeftijd worden getransplanteerd, vooruitlopend op het reguliere programma eenmalig op 25-jarige leeftijd buiten het bevolkingsonderzoek te screenen. Er lijkt geen bezwaar om eerst te screenen op de aanwezigheid van HPV [51]. Conform het landelijke bevolkingsonderzoek, is HPV vaccinatie geen reden om niet deel te nemen aan het landelijke screeningsprogramma [52]. Er wordt overwogen om de bestaande landelijke richtlijn te amenderen en daarin op te nemen om patiënten met immuun suppressie elke 5 jaar (dus ook op 45 en 55 jaar) te laten screenen op cervixcarcinoom.

HPV vaccinatie is een belangrijke factor in het voorkomen van HPV-infectie. Verschillende vaccinatie adviezen uit de VS adviseren vaccinatie voor HPV voorafgaand aan orgaantransplantatie [53]. HPV vaccinatie wordt in Nederland niet vergoed en behoorlijk kostbaar. Er is beperkt bewijs dat HPV-vaccinatie mogelijk iets minder effectief is in transplantatie patiënten ten opzichte van de normale populatie [54]. Er zijn geen data dat vaccinatie het risico op resectie verhoogt.

### Aanbevelingen

- Het advies is conform het landelijke bevolkingsonderzoek te screenen: vijfjaarlijkse HPV screening bij vrouwen tussen de 30 en 60, indien de HPV screening positief is wordt ook cervix cytologie onderzocht.
- Er kan overwogen worden om bij patiënten die op jonge leeftijd worden getransplanteerd, eenmalig op 25-jarige leeftijd vooruitlopend op het bevolkingsonderzoek te screenen.

### Colorectaalcarcinoom

Het risico op een colorectaal carcinoom lijkt verhoogd bij niertransplantatie patiënten ten opzichte van de algehele populatie in internationale literatuur [55]. Studies naar de rol van coloscopie in de work-up voor transplantatie suggereren dat er mogelijk sprake is van een verhoogde incidentie van colon adenomen ter opzichte van geslacht- en leeftijd gematchte controles die een screeningscoloscopie ondergaan [56,57]. Mogelijk is er bij langdurig gebruik van immuunsuppressie meerwaarde van eerdere surveillance op het ontwikkelen van colorectaal carcinoom.

In de algehele populatie is er overtuigend bewijs dat de voordelen van screenen op colorectaal kanker opwegen tegen de nadelen bij individuen boven de 50-55 jaar [58,59]. Het advies van de KDIGO is om conform de landelijke richtlijn in de algehele populatie te screenen, met als kanttekening dat hierbij rekening dient te worden gehouden met de individuele prognose en co-morbiditeiten [13]. Dit betekent dat alle transplantatie patiënten tussen de 55 en 75 iedere twee jaar worden opgeroepen voor screening middels de immunochemische Fecaal Occult Bloed Test (iFOT) [59]. De KDIGO richtlijn suggereert dat screening met de iFOT mogelijk een verminderde specificiteit heeft bij niertransplantatie patiënten door de verhoogde kans op een vals positieve test door CMV-infecties of medicatie toxiciteit [13]. Mogelijk dat transplantatie patiënten dus vaker ten onrechte voor coloscopie worden verwezen. Een studie naar gebruik van iFOT bij niertransplantatie patiënten vond echter een vergelijkbare sensitiviteit en specificiteit in vergelijking met de algehele populatie [60].

### Aanbeveling

Het advies is conform het landelijke bevolkingsonderzoek te screenen: twejaarlijkse screening middels de iFOT bij patiënten tussen de 55 en 75 jaar.

### Niercelcarcinoom

Het risico op niercelcarcinomen bij transplantatie patiënten is sterk toegenomen ten opzichte van de algehele populatie, het merendeel van de tumoren treedt op in de natieve nieren [43,61]. Het is onduidelijk hoeveel van dit risico verklaard kan worden door patienten met genetische tumorsyndromen of patienten met een eerder doorgemaakt urotheel of niercel carcinoom.

Er zijn geen goede kosten/baten analyses in de algehele populatie die er op wijzen dat de voordelen van screening opwegen tegen de nadelen. Enkele studies naar screening middels echo abdomen laten zien dat de prevalentie in de algehele populatie bij screening laag is (minder dan 0.1%) en dat de specificiteit beperkt is [62-64]. Ook bij niertransplantatie patiënten zijn geen goede studies uitgevoerd naar voor- en nadelen van screening op niercelcarcinomen. Gezien het ontbreken van bewijs voor screening, schrijft de KDIGO dat er geen reden voor screening bij niertransplantatie patiënten is [13]. Uitzonderingen zijn patiënten met specifieke genetische tumorsyndromen; die conform de geldende protocollen worden begeleid. Ook voor patienten die al een maligniteit van de urinewegen hebben doorgemaakt geldt dat de intensiteit en frequentie van controles bepaald wordt door de van toepassing zijnde protocollen en richtlijnen voor de betreffende aandoeningen



### **Aanbeveling**

Gezien het ontbreken van bewijs voor effectiviteit van screening, is het advies om niet te screenen op niercelcarcinomen.

### **Prostaatcarcinoom**

Het risico op prostaat carcinoom na niertransplantatie is niet verhoogd ten opzichte van de algehele populatie [43,65]. In de algehele populatie heeft uitvoerig onderzoek, waaronder twee gerandomiseerde trials, laten zien dat voordelen van screening op prostaatkanker middels prostaat specifiek antigeen levels hoogstens marginaal zijn, terwijl vals-positieve tests en de behandeling van prostaat carcinoom wel duidelijke nadelige gevolgen hebben [66]. Derhalve wordt niet geadviseerd tot routine screening in de algehele populatie of specifieke deelpopulaties [66]. De KDIGO adviseert voor noch tegen screening en adviseert de landelijke richtlijn voor screening in de algehele populatie te volgen [13]. Indien patiënt lijdt aan een genetisch tumorsyndroom; geldt vanzelfsprekend het daarbij passende beleid.

De Nederlandse richtlijn [67] stelt: Het gebruik van de PSA test moet niet worden aangemoedigd bij asymptomatische mannen. Echter een goed geïnformeerde man, geschikt voor vroegopsporing naar prostaatcarcinoom moet, op verzoek, toegang hebben tot een PSA test en eventuele aanvullende diagnostiek. Met nadruk moet gesteld worden dat de geschiktheid voor vroeg opsporing ook bepaald wordt door de levensverwachting en dat de levensverwachting van een transplantatontvanger minder is dan van een leeftijdsgenoot.

### **Aanbeveling**

Het advies is om niet routinematig te screenen op prostaat carcinomen met PSA-metingen.

### **Mammacarcinoom**

Net als voor prostaatkanker, is het risico op borstkanker niet verhoogd bij niertransplantatie patiënten [43,68]. Er zijn geen studies naar screening in deze populatie. In de algehele populatie is aangetoond dat screening bij vrouwen boven de 50 jaar de borstkanker gerelateerde mortaliteit verminderd en de voordelen van screening opwegen tegen de nadelen [69]. De KDIGO adviseert om conform het landelijke screeningsprogramma te screenen. Dit betekent dat alle vrouwelijke transplantatiepatiënten tussen de 50 en 75 jaar, elke twee jaar worden opgeroepen voor een mammogram [13].

### **Aanbeveling**

Het advies is conform het landelijke bevolkingsonderzoek te screenen: tweejaarlijkse screening middels een mammogram bij alle vrouwelijke transplantatie patiënten tussen de 50 en 75 jaar.

## **7. Genetische tumorsyndromen**

Het advies is om pretransplantatie een goede oncologische familieanamnese af te nemen en hierbij bedacht te zijn op de aanwezigheid van genetische tumorsyndromen, zoals b.v. Van Hippel. Sommige patiënten komen namelijk op basis van hun genetische background wel in aanmerking voor niercel- of prostaatcarcinoom screening of voor een aangepaste, intensievere, screening op o.a. mamma-, cervix, urinewegen en coloncarcinomen. De richtlijn voor diagnostiek en preventie van erfelijke tumoren van de vereniging Klinische Genetica Nederland (VGKN) en de stichting opsporing erfelijke tumoren (StOET) geeft een overzicht van de adviezen ten aanzien van screening bij genetische tumorsyndromen. Als er een erfelijke gevoeligheid bekend is, moet er door de hoofdbehandelaar bewaakt worden dat de bijbehorende screening daarvoor wordt doorlopen.

## 8. Slotopmerkingen

Globaal genomen is het relatieve risico op een solide tumor na niertransplantatie 2-3 ten opzichte van de algehele populatie. Co-morbiditeit en levensverwachting dienen mee te worden gewogen in individuele adviezen ten aanzien van screenen, screening in algemene zin lijkt niet zinvol als de levensverwachting korter dan 10 jaar is [70]. Voor huidtumoren bij transplantatie patiënten ligt dit waarschijnlijk anders omdat het absolute risico veel hoger is en de behandeling bij vroeg vaststellen niet ingrijpend is. Ook voor andere solide tumoren zou deze verhouding anders kunnen liggen door een ander beloop van een maligniteit bij een patiënt met een orgaantransplantatie, er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs om een andere screeningsfilosofie hierop te rechtvaardigen.

## Referenties

1. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006;296:2823–31.
2. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891–901.
3. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, Sandrini S, Piredda GB, Scolari MP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur. J. Cancer* 2013;49:336–44.
4. Cheung CY, Tang SCW. An update on cancer after kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018;20:1341–6.
5. van de Wetering J, LONT LON. Kanker na niertransplantatie in Nederland (1966-2006). 2008.
6. Acuna SA. Etiology of increased cancer incidence after solid organ transplantation. *Transplant Rev.* 2018;32:218–24.
7. Wong G, Turner RM, Chapman JR, Howell M, Lim WH, Webster AC, et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation* 2013;95:114–21.
8. Karami S, Yanik EL, Moore LE, Pfeiffer RM, Copeland G, Gonsalves L, et al. Risk of Renal Cell Carcinoma Among Kidney Transplant Recipients in the United States. *Am J Transplant* 2016;16:3479–89.
9. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Death from cancer: a sobering truth for patients with kidney transplants. *Kidney International* 2014;85:1262–4.
10. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, Micic S, Daly C, Brezden-Masley C, et al. Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Am J Transplant* 2016;17:103–14.
11. Courtney AE, Leonard N, O'Neill CJ, McNamee PT, Maxwell AP. The uptake of cervical cancer screening by renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24:647–52.
12. Acuna SA, Sutradhar R, Camacho X, Daly C, Del Giudice ME, Kim SJ, et al. Uptake of Cancer Screening Tests Among Recipients of Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2017;17:2434–43.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9:S1–155.

14. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2011;64:380–2.
15. Stein CJ, Colditz GA. Modifiable risk factors for cancer. *Br J Cancer* 2004;90:299–303.
16. Thompson R. Preventing cancer: the role of food, nutrition and physical activity. *J Fam Health Care* 2010;20:100–2.
17. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet* 2014;383:549–57.
18. Chan A-W, Fung K, Austin PC, Kim SJ, Singer LG, Baxter NN, et al. Improved keratinocyte carcinoma outcomes with annual dermatology assessment after solid organ transplantation: Population-based cohort study. *Am J Transplant* 2018;19:522–31.
19. Lam K, Coomes EA, Nantel-Battista M, Kitchen J, Chan A-W. Skin cancer screening after solid organ transplantation: Survey of practices in Canada. *Am J Transplant* 2019;370:59.
20. Naldi L, Venturuzzo A, Invernizzi P. Dermatological Complications After Solid Organ Transplantation. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54:185–212.
21. Garrett GL, Blanc PD, Boscardin J, Lloyd AA, Ahmed RL, Anthony T, et al. Incidence of and Risk Factors for Skin Cancer in Organ Transplant Recipients in the United States. *JAMA Dermatol* 2017;153:296–303.
22. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;78:673–9.
23. Gonzalez JL, Reddy ND, Cunningham K, Silverman R, Madan E, Nguyen BM. Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunosuppressed vs Immunocompetent Patients. *JAMA Dermatol* 2019;155:625–2.
24. Genders RE, Weijns ME, Dekkers OM, Plasmeijer EI. Metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and the immunocompetent population: is there a difference? a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:828–41.
25. Hosseini-Moghaddam SM, Soleimanirahbar A, Mazzulli T, Rotstein C, Husain S. Post renal transplantation Kaposi's sarcoma: a review of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical aspects, and therapy. *Transpl Infect Dis* 2012;14:338–45.
26. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlish KS, Finch JL, et al. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015;107:dju382–2.
27. Koljonen V, Sahi H, Böhling T, Mäkisalo H. Post-transplant Merkel Cell Carcinoma. *Acta Derm.*



Venereol. 2016;96:442–7.

28. Green A, Olsen C. Increased Risk of Melanoma in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *Acta Derm. Venereol.* 2015;95:923–7.
29. Robbins HA, Clarke CA, Arron ST, Tatalovich Z, Kahn AR, Hernandez BY, et al. Melanoma Risk and Survival among Organ Transplant Recipients. *Journal of Investigative Dermatology* 2015;135:2657–65.
30. Martens MC, Seebode C, Lehmann J, Emmert S. Photocarcinogenesis and Skin Cancer Prevention Strategies: An Update. *Anticancer Res.* 2018;38:1153–8.
31. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie. Plaveiselcelcarcinoom van de huid [Internet]. Richtlijnen Database - Federatie Medisch Specialisten2018 [cited 2020 Sep]; Available from: <https://richtlijnen.database.nl/richtlijnplaveiselcelcarcinoompccvandehuidbehandelingtransplantatieimmuungecompromiteerdepa.html>
32. Harwood CA, Leedham-Green M, Leigh IM, Proby CM. Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients: a 16-year retrospective study. *Arch Dermatol* 2005;141:456–64.
33. Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2005;152:518–23.
34. Perez HC, Benavides X, Perez JS, Pabon MA, Tschen J, Maradei-Anaya SJ, et al. Basic aspects of the pathogenesis and prevention of non-melanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: a review. *Int. J. Dermatol.* 2017;56:370–8.
35. Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernández-Peñas P, Dalziel RA, McKenzie CA, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med* 2015;373:1618–26.
36. Chen AC, Martin AJ, Dalziel RA, McKenzie CA, Lowe PM, Eris JM, et al. A phase II randomized controlled trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2016;175:1073–5.
37. Ingvar A, Smedby KE, Lindelof B, Fernberg P, Bellocco R, Tufveson G, et al. Immunosuppressive treatment after solid organ transplantation and risk of post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010;25:2764–71.
38. Coghill AE, Johnson LG, Berg D, Resler AJ, Leca N, Madeleine MM. Immunosuppressive Medications and Squamous Cell Skin Carcinoma: Nested Case-Control Study Within the Skin

- Cancer after Organ Transplant (SCOT) Cohort. *Am J Transplant* 2016;16:565–73.
39. Jiyad Z, Olsen CM, Burke MT, Isbel NM, Green AC. Azathioprine and Risk of Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant* 2016;16:3490–503.
  40. Vos M, Plasmeijer EI, van Bommel BC, van der Bij W, Klaver NS, Erasmus ME, et al. Azathioprine to mycophenolate mofetil transition and risk of squamous cell carcinoma after lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2018;37:853–9.
  41. Chung EYM, Palmer SC, Strippoli GFM. Interventions to Prevent Nonmelanoma Skin Cancers in Recipients of a Solid Organ Transplant: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Transplantation* 2019;103:1206–15.
  42. Dantal J, Morelon E, Rostaing L, Clin EGJ, 2018. Sirolimus for Secondary Prevention of Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: 5-Year Results. *JCO* 1AD;36:2612–20.
  43. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Minetti E, Sandrini S, Nacchia F, et al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2013;13:214–21.
  44. Long ME, Chantigian PDM, Weaver AL. Cervical Cytology and Histology After Solid Organ Transplant: A Longitudinal Cohort Study. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22:362–6.
  45. Alloub MI, Barr BB, McLaren KM, Smith IW, Bunney MH, Smart GE. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. *BMJ* 1989;298:153–6.
  46. Brown MR, Noffsinger A, First MR, Penn I, Husseinzadeh N. HPV Subtype Analysis in Lower Genital Tract Neoplasms of Female Renal Transplant Recipients. *Gynecologic Oncology* 2000;79:220–4.
  47. Meeuwis KAP, Melchers WJG, Bouten H, van de Kerkhof PCM, Hinten F, Quint WGV, et al. Anogenital Malignancies in Women After Renal Transplantation Over 40 Years in a Single Center. *Transplantation Journal* 2012;93:914–22.
  48. Hinten F, Hilbrands LB, Meeuwis KAP, IntHout J, Quint WGV, Hoitsma AJ, et al. Reactivation of Latent HPV Infections After Renal Transplantation. *Am J Transplant* 2017;17:1563–73.
  49. Larsen HK, Thomsen LT, Haedersdal M, Dehlendorff C, Schwartz Sørensen S, Kjaer SK. Risk of genital warts in renal transplant recipients—A registry-based, prospective cohort study. *Am J Transplant* 2018;19:156–65.
  50. Chin Hong PV, Reid GE, The AST Infectious Diseases Community of Practice. Human

- Papillomavirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients - Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation* 2019;;e13590–16.
51. Hinten F, Hilbrands LB, Meeuwis KA, van Bergen-Verkuyten MC, Slangen BF, van Rossum MM, et al. Improvement of Gynecological Screening of Female Renal Transplant Recipients by Self-Sampling for Human Papillomavirus Detection. *J Low Genit Tract Dis* 2017;21:33–6.
  52. El-Zein M, Richardson L, Franco EL. Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none. *J. Clin. Virol.* 2016;76 Suppl 1:S62–8.
  53. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transpl* 2019;33:e13563.
  54. Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2013;13:2411–7.
  55. Komaki Y, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Risk of Colorectal Cancer in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018;52:796–804.
  56. AlAmeel T, Bseiso B, AlBugami MM, AlMomen S, Roth LS. Yield of screening colonoscopy in renal transplant candidates. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:423–6.
  57. Saumoy M, Jesudian AB, Aden B, Serur D, Sundararajan S, Sivananthan G, et al. High prevalence of colon adenomas in end-stage kidney disease patients on hemodialysis undergoing renal transplant evaluation. *Clinical Transplantation* 2016;30:256–62.
  58. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016;315:2576–94.
  59. Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar darmkanker [Internet]. Den Haag: 2009. Available from: [www.gr.nl](http://www.gr.nl)
  60. Collins MG, Teo E, Cole SR, Chan C-Y, McDonald SP, Russ GR, et al. Screening for colorectal cancer and advanced colorectal neoplasia in kidney transplant recipients: cross sectional prevalence and diagnostic accuracy study of faecal immunochemical testing for haemoglobin and colonoscopy. *BMJ* 2012;345:e4657–7.
  61. Moris D, Kakavia K, Argyrou C, Garmpis N, Bokos J, Vernadakis S, et al. De Novo Renal Cell Carcinoma of Native Kidneys in Renal Transplant Recipients: A Single-center Experience. *Anticancer Res.* 2017;37:773–9.

62. Tosaka A, Ohya K, Yamada K, Ohashi H, Kitahara S, Sekine H, et al. Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. *J. Urol.* 1990;144:1097–9.
63. Mihara S, Kuroda K, Yoshioka R, Koyama W. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening--based on the results of 13 years screening in Japan. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:1033–9.
64. Filipas D, Spix C, Schulz-Lampel D, Michaelis J, Hohenfellner R, Roth S, et al. Screening for renal cell carcinoma using ultrasonography: a feasibility study. *BJU Int.* 2003;91:595–9.
65. Stöckle M, Junker K, Fornara P. Low-risk Prostate Cancer Prior to or After Kidney Transplantation. *Eur Urol Focus* 2018;4:148–52.
66. Pinsky PF, Prorok PC, Kramer BS. Prostate Cancer Screening - A Perspective on the Current State of the Evidence. *N Engl J Med* 2017;376:1285–9.
67. Nederlandse Vereniging voor Urologie. Prostaatcarcinoom - vroegdetectie [Internet]. Richtlijnen database2014 [cited 2020 Sep]; Available from: [https://richtlijnen database.nl/richtlijn/prostaatcarcinoom/screening\\_en\\_vroegdetectie/vroegdetectie.html#tab-content-accountability](https://richtlijnen database.nl/richtlijn/prostaatcarcinoom/screening_en_vroegdetectie/vroegdetectie.html#tab-content-accountability)
68. Stewart T, Tsai SC, Grayson H, Henderson R, Opelz G. Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. *The Lancet* 1995;346:796–8.
69. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann. Intern. Med.* 2016;164:244–55.
70. Kotwal AA, Schonberg MA. Cancer Screening in the Elderly: A Review of Breast, Colorectal, Lung, and Prostate Cancer Screening. *Cancer J* 2017;23:246–53.