

Fotodynamisk terapi ger nya behandlingsmöjligheter vid yttlig hudtumör

Kosmetiska resultatet största fördelen



MIKAEL TARSTEDT, överläkare, hudkliniken, Karlskoga lasarett
mikael.tarstedt@orebroll.se
ANN-MARIE WENNERBERG, docent,

överläkare, hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

Allt fler behandlingsmetoder vid yttlig hudcancer och dess förstadier har de senaste åren blivit tillgängliga, framför allt för dermatologer [1]. Fotodynamisk terapi är ett av dessa nya tillskott, och internationellt har flera författare tidigare påvisat goda resultat med denna behandlingsmetod vid hudcancer av icke-melanomtyp [2]. I Sverige har metoden under många år befunnit sig på forsknings- och utvecklingsnivå vid några av universitetssjukhusen, men sedan cirka 5 år är den nu en väl etablerad klinisk behandlingsmetod på de flesta av landets hudkliniker.

Nedan beskrivs verkningsmekanism, indikationer och biverkningar med metoden.

Bakgrund

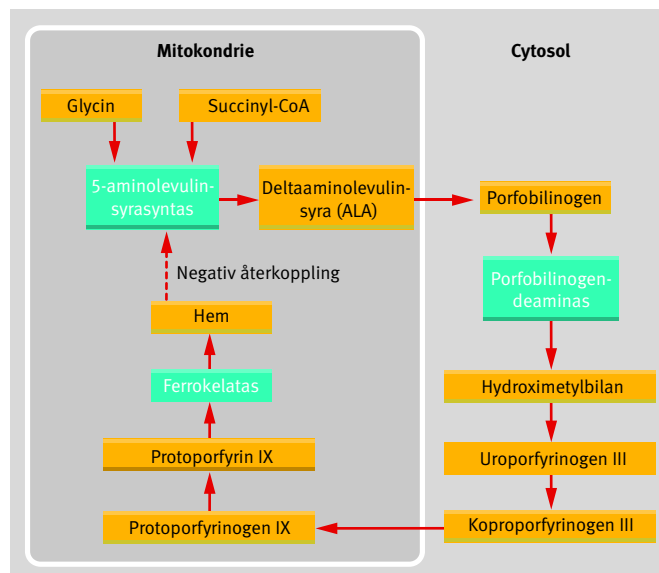
Det finns huvudsakligen tre former av elakartade tumörer i huden. Dessa är malignt melanom, basalcellscancer och skivepitelcancer (med dess förstadier aktiniska keratoser och skivepitelcancer in situ).

Maligna melanom skall alltid åtgärdas kirurgiskt, och fotodynamisk terapi är inte aktuell för denna typ av hudcancer.

Basalcellscancer kan generellt indelas i tre varianter beroende på växtsätt. Vanligast förekommande är nodulär basalcellscancer som växer välavgränsat som en knuta och mest ses i ansiktet. Superficiell basalcellscancer uppträder oftast på kroppen och har ett ytligt växtsätt. Den tredje typen är betydligt ovanligare och benämns morfebasaliom, är infiltrativt och aggressivt växande och uppstår vanligen i ansiktet. Övergångar mellan formerna förekommer. Fotodynamisk terapi är framför allt lämplig för den superficiella formen av basalcellscancer [3].

Skivepitelcancer uppträder också i flera skepnader. Prognosen och tillväxthastigheten beror på bl a histologisk differentieringsgrad och tumörlokalisering. Förstadiet aktinisk keratos är mycket vanligt förekommande, och en del av dessa kan med tiden övergå i skivepitelcancer [4]. Fotodynamisk terapi lämpar sig ytterst väl för multipla aktiniska keratoser och skivepitelcancer in situ (Mb Bowen) [5].

Antalet fall av hudcancer ökar kraftigt varje år och har gjort så



Figur 1. Den normala hemcykeln i cellerna. När deltaaminolevulin-syra tillförs i stora mängder bildas ett överskott av protoporfyrin IX, som är kraftigt ljussensibiliserande.

under en längre tid [1]. En av de viktigaste orsakerna anses vara de förändrade solvanorna det senaste halvsekle. Exposition för mycket sol under en längre tid och upprepade akuta solbrännor är klara riskfaktorer för utveckling av olika typer av hudcancer. Detta gäller i synnerhet de personer som har den ljusare hudtypen (hudtyp I-II).

Ett ökande antal patienter söker därför idag med solskadad hud och hudtumörer, och de måste tas om hand på ett effektivt och ändamålsenligt vis. Här finns krav på effektiva behandlingsmetoder som samtidigt helst ger så lite ärr som möjligt. Fotodynamisk terapi är en förhållandevis ny metod som kommit att bli ett gott komplement i detta avseende till de redan etablerade behandlingarna vid hudcancer av icke-melanomtyp. Vid val av behandlingsmetod tas hänsyn till bl a cancertyp, storlek och lokal på kroppen.

Verkningsmekanism

Fotodynamisk terapi innebär att det område som skall behandlas först ljussensibiliseras med ett lokalt eller intravenöst givet ämne. Det aktuella området aktiveras sedan genom belysning via en ljuskälla med kontrollerad energimängd och definierad våglängd. Vid fotodynamisk terapi av hudtumörer har på senare tid lokalt applicerad deltaaminolevulin-syra (ALA) använts med efterföljande ljusbehandling.

ALA är en lågmolekylär grundsubstans i hemsyntesen som

SAMMANFATTAT

Fotodynamisk terapi är en nyligen etablerad metod för behandling av ytliga hudtumörer. **Indikationsområdet** är idag i första hand aktiniska keratoser, skivepitelcancer in situ och ytliga basaliom. **Den största fördelen** med metoden är det kosmetiska resultatet jämfört med mer destruktiva behandlingsmetoder.

Fluorescensdiagnostik för avgränsning av diffust utbredda hudtumörer är också under utveckling. **Utvecklingsmöjligheter** och preliminärt goda resultat ses även för andra diagnoser inom dermatologin såsom t ex akne.

relativt lätt penetrerar in i tumörhud. Här är ytepitelet ofta skadat, och man får därmed ett selektivt upptag jämfört med omgivande frisk hud. ALA är i sig inte fotodynamiskt aktiv utan omvandlas via kroppens egna enzymsystem i tumörcellerna till protoporfyrin IX (Pp IX) (Figur 1). Konverteringen av Pp IX till hem är dessutom reducerad i tumörvävnad, och på så sätt sker en anrikning av ämnet. Pp IX är kraftigt ljussensibiliserande.

På senare tid har ALA-metylester (metylaminolevulinat) introducerats, och Sverige var det första land där denna substans godkändes som läkemedel (år 2001). På många håll används därför i stället denna substans.

Vid behandling av yttlig hudtumör skrapas denna först försiktigt på ytan. Därefter appliceras ALA- eller ALA-metylesterkräm på huden under ocklusion i cirka 3 timmar. Under denna tid har tumörcellerna byggt upp en tillräcklig mängd Pp IX, och området kan då belysas. Pp IX-molekylerna exciteras av ljusenergin, och i sin strävan att återgå till sitt ursprungsstadium överförs energin till befintligt syre. Syret omvandlas till fri radikal, s k singlettsyret, vilken i sin tur skadar cellerna genom membranstrukturer. Detta sker således övervägande i tumörcellerna, varför celldestruktionen är mycket selektiv. Belysningen pågår vanligtvis i cirka 8–10 minuter (Figur 2).

Flera nya ljussensibiliserande derivat är under utveckling och har börjat användas i klinisk praxis. Fotodynamisk terapi kan ges t ex vid makuladegeneration i ögonen och vid diagnostik och behandling av urinblåscancer [6].

Ljuskällor

Olika ljuskällor kan användas vid fotodynamisk terapi. Både laser och inkoherenta ljuskällor fungerar utmärkt. Det är dock viktigt att ljuset matchar Pp IX absorptionskurva. Gemensamt för ljuskällorna som används här är att man använder sig av en emissionsvåglängd på cirka 630 nm för att maximera vävnadspenetrationen av ljuset. Absorptionsmaximum för porfyriner ligger dock runt cirka 410–450 nm (s k Soretband). Absorptionen för porfyriner vid 630 nm (rött ljus) är lägre. Anledningen till att denna våglängd ändå mestadels används är att penetrationen av rött ljus i vävnad är betydligt bättre än för blått ljus. Rött ljus penetrerar cirka 6 mm i vävnaden jämfört med 1–2 mm för ljus med en våglängd mellan 400 och 500 nm.

På senare tid har ljuskällor av typen LED (light emitting diodes [ljusdioder]) mest kommit att användas. Dessa är små, behändiga lampor som har gjort behandlingen smidigare. Ljustekniken kan jämföras med den som finns i t ex dagens moderna trafikljus.

Tumörindikationer

För närvarande används denna behandlingsmetod främst vid utbredda aktiniska keratoser, skivepitelcancer in situ och yttliga former av basalcancers.

Aktiniska keratoser. Utbredda aktiniska keratoser lämpar sig utmärkt för fotodynamisk terapi. Exempel på sådana är utbredda förändringar över skalpen på tunnhåriga män. Organtransplanterade patienter med immunsuppressiv behandling har en drygt hundrafaldig riskökning att få aktiniska keratoser och skivepitelcancer [7]. Denna patientgrupp lämpar sig därför utmärkt för behandling med fotodynamisk terapi. Vid enstaka aktiniska keratoser används dock fortfarande i första hand kryoterapi med framgång.

Jämförande studier av fotodynamisk terapi med ALA-metylester och kryoterapi är gjorda vid aktiniska keratoser. I en studie, där totalt 699 lesioner behandlades, var läkningsfrekvensen likvärdig i båda behandlingsgrupperna [8]. Det kosmetiska resultatet var bättre efter fotodynamisk terapi, och patienterna föredrog dessutom denna behandling framför kryoterapi.

I en liknande studie på 204 patienter var läkningsfrekvensen för fotodynamisk terapi med ALA-metylester 91 procent mot 68 procent för kryoterapi och 30 procent för placebobehandling med »fotodynamisk terapi« [9].

I studier där man vid aktiniska keratoser jämfört fotodynamisk terapi med licenspreparatet 5-fluorouracil (5-FU) har de två behandlingsmodaliteterna varit jämförbara i effektivitet [10].

Vid tunnare aktiniska keratoser räcker vanligtvis en behandlingsomgång med fotodynamisk terapi. Vid mer hyperkeratiska aktiniska keratoser rekommenderas två behandlingar med cirka 1 veckas intervall [11].

Fotodynamisk terapi är alltså minst lika bra som gängse metoder vid aktiniska keratoser och ger dessutom vanligtvis bättre kosmetiskt resultat.

Skivepitelcancer in situ. Även skivepitelcancer in situ (Mb Bowen) lämpar sig utmärkt för fotodynamisk terapi. Här har också jämförelse med rutinmetoder gjorts. I en nyligen publicerad multicenterstudie med 1 års uppföljningstid visade sig fotodynamisk terapi vara mer effektiv än både kryoterapi (80 procent vs 67 procent) och 5-FU (80 procent vs 69 procent) [12]. Två behandlingar med cirka 1 veckas intervall rekommenderas.

Fotodynamisk terapi är alltså minst lika bra som gängse metoder vid skivepitelcancer in situ (Mb Bowen) och ger vanligtvis bättre kosmetiskt resultat.

Basaliom. Vid basalcancers har man hittills säkerställt att fotodynamisk terapi lämpar sig bäst för yttlig sådan. Resultaten från flera studier visar entydigt att superficiella basaliom går utmärkt att behandla med fotodynamisk terapi. Det kosmetiska resultatet blir som regel bättre än vid tidigare etablerade behandlingsmetoder [13].

Det finns en jämförande 5-årsstudie av behandling av yttliga



Figur 2. Den yttliga hudtumören, i detta fall ett superficiellt basaliom, skrapas först lätt på ytan (till vänster). Därefter appliceras ALA(deltaaminolevulinsyra)-kräm som ockluderas under plastfilm i 3 timmar (mitten). Slutligen belyses hudområdet cirka 8–10 minuter med en ljuskälla inom det synliga röda våglängdsområdet (till höger).

basaliom med fotodynamisk terapi respektive kryoterapi där effekten var jämförbar, men med bättre kosmetiskt resultat för den grupp som fått fotodynamisk terapi [14]. Några jämförande studier mellan fotodynamisk terapi och 5-FU finns idag inte publicerade.

I en studie där man jämförde fotodynamisk terapi med kirurgi vid nodulära basaliom var det kosmetiska resultatet signifikant bättre i den grupp som fått fotodynamisk terapi. Dock såg man efter 2 år något fler recidiv i denna grupp [15]. Vid nodulär basalcellscancer bör man därför än så länge i första hand välja andra etablerade metoder såsom kirurgi eller kryoterapi.

Vid fotodynamisk terapi av basaliom rekommenderas två behandlingar med cirka 1 veckas intervall.

Icke-tumörindikationer

Vid akne har man på senare tid erhållit goda resultat med fotodynamisk terapi [16]. Mekanismen är inte helt klarlagd, men troligen är det de sebumproducerande cellerna i talgkörteln som tar upp ALA och senare vid belysning selektivt reduceras.

Metoden har även prövats vid psoriasis med avsikt att bromsa snabbt prolifererande vävnad, men resultaten har varit varierande. Begränsad framgång har erhållits vid lokaliserade lesioner av kutant T-cellslymfom [17]. Effekten av fotodynamisk terapi på hand- och fotvårtor har också undersökts och visat sig vara något bättre än för placebo [18]. Vårtor är dock i sig ingen prioriterad sjukdom, men vid utbredda dylika kan fotodynamisk terapi prövas om andra terapimetoder sviktar.

Fotodynamisk terapi har prövats på en rad andra hudsjukdomar såsom necrobiosis lipoidica, kutan sarkoidos, lokaliserad sklerodermi, lichen sclerosus et atrophicus etc. Här rör det sig dock enbart om fallrapporter, och det är ännu för tidigt att dra någon slutsats om metodens effekt vid dessa tillstånd.

Akuta biverkningar

Den mest besvärande biverkningen för vissa patienter är smärtan under ljusbehandlingen. Här finns stora individuella variationer, och smärtan är på förhand svår att förutse. Det förefaller dock som om den behandlade tumörytans storlek är en viktig parameter när det gäller graden av smärta. Även lokalisationen har betydelse; belysning av skalpen är t ex ofta mer smärtsam än belysning av hälen [19].

Smärtan kan reduceras med hjälp av lokalanestetika, premedicinering etc, men vanligast är att man använder sig av en vanlig fläkt eller kylande vattenspray lokalt.

Direkt efter behandlingen ses ofta ett erytem och ett lätt ödem lokalt. Närmaste dagarna uppstår vanligtvis lindriga erosioner och krustbildningar, och det hela läker inom 1 till 2 veckor. Ulceration är däremot till skillnad från vid kryobehandling och lokalt given 5-fluorouracil sällan förekommande. Pigmentförändringar uppträder mycket sällan.

Vid lokalt given fotodynamisk terapi har man inte sett någon generell fotosensitivitet, medan detta är vanligt vid behandling med intravenösa porfyriener. Skyddande förband över det behandlade området rekommenderas ändå 2 dagar efter genomförd behandling.

Kroniska biverkningar

Kroniska biverkningar förekommer sällan. Tvärtom är det kosmetiska resultatet efter behandlingen som regel betydligt bättre än vid andra metoder. Kirurgi ger varierande former av ärr, och kryoterapi ger ofta pigmentförändringar (vanligtvis hypopigmentering). 5-fluorouracil verkar liksom fotodynamisk terapi selektivt på de atypiska cellerna och minskar därmed också risken för störande ärr.

Fotodynamisk terapi har använts på forsknings- och utveck-

lingsnivå i ett 20-tal år, och metoden förefaller inte ha någon karcinogen effekt [3]. Dock saknas långtidsdata på stora kliniska material.

Diagnostik

Diffust växande och/eller morfeiforma basaliom i ansiktet kan ibland vara svåra att avgränsa kliniskt. De sitter ofta centralt i ansiktet, växer gärna i ett bläckfiskartat mönster och kan därför vara svåra att urskilja i sin fulla utbredning. Detta resulterar ofta i reoperationer på grund av icke-radikalt exciderade tumörer. Om möjligt bör dessa ovanligare tumörer behandlas med mikroskopiskt kontrollerad kirurgi med fryssnitt under själva operationen (s k Mohs' kirurgi).

För att underlätta radikal kirurgi kan man före operation utföra fluorescensdiagnostik. ALA appliceras då över tumörområdet på samma sätt som vid behandling. Pp IX ackumuleras därefter i tumörcellerna och avger en stark fluorescens vid belysning med långvågigt UV-ljus och blått ljus. Denna fluorescens kan då användas för demarkation av den för ögat svår-avgränsade hudtumören. Dessutom har vävnaden själv en autofluorescens, och denna är sänkt över tumörvävnad. Genom att utnyttja kvoten inducerad fluorescens genom autofluorescens kan en förbättrad tumöravgränsning erhållas [20]. Metoden är fortfarande under utveckling, men det är fullt möjligt att fluorescensdiagnostik i framtiden kan komma att innebära ett värdefullt komplement vid hantering av diffust avgränsade tumörer.

Utvecklingsarbete pågår

Fotodynamisk terapi med lokalt applicerad ALA eller ALA-metylester (metylaminolevulinat) är en effektiv behandling för utbredda aktiniska keratoser, skivepitelcancer in situ och ytliga basalcellscancer.

En fördel med metoden är att det kosmetiska resultatet ofta är överlägset andra metoder. Fotodynamisk terapi ger ingen vävnadsatrofi och/eller funktionsnedsättning. Den lämpar sig framför allt vid utbredda förändringar, stora lesioner och på kosmetiskt känsliga områden med risk för keloidbildning. Även på svullna underben, där sedvanliga metoder ibland kan ge upphov till långvarig sårsläkning, är fotodynamisk terapi ett föredra.

En nackdel är att metoden främst lämpar sig för ytliga förändringar. Morfeiforma och aggressivt växande basalcellscancer och skivepitelcancer bör i dagläget inte behandlas med denna metod. Pigmenterade hudtumörer skall heller inte behandlas med fotodynamisk terapi, eftersom melaninet förhindrar full effekt av ljusbehandlingen.

Utvecklingsarbete pågår dock med nya derivat och kombinationsbehandlingar, och sannolikt kommer indikationsområdet att förändras med tiden. Även vid vissa andra hudsjukdomar tycks fotodynamisk terapi ha effekt till viss del, och det finns förhoppningar om att metoden kan utvecklas till att i framtiden även kunna användas vid dessa tillstånd.

Fluorescensdiagnostik kan också komma att utgöra ett värdefullt komplement till andra metoder när det gäller avgränsning av diffust växande hudtumörer i ansiktet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författarna har deltagit i kliniska multicenterstudier med Photocure och Medeikonos.*

REFERENSER

1. Tarstedt M, Larkö O, Molin L, Wennberg AM. Antalet hudcancerfall ökar - även bland yngre. Läkartidningen. 2005;102(26-27):1972-5.
2. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC.
3. Morton C, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present experience. J Photochem Photobiol B. 1990;6(1-2):143-8.

- et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol*. 2002; 146(4):552-67.
4. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:23-4.
 5. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jaratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratoses: results of a prospective randomized trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:227-32.
 6. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmstrom PU, Jocham D, Brennhovd B, et al. Hexyl aminolevulinat fluorescenc cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer – a multicenter study. *J Urol*. 2003;170(1): 226-9.
 7. Adami J, Gabel H, Lindelof B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1221-7.
 8. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinat compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomised study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):258-62.
 9. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinat (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomised study. *J Dermatolog Treat*. 2003;14(2):99-106.
 10. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3):414-8.
 11. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinat (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol*. 2005;85:424-8.
 12. Morton C, Horn M, Leman J, Tack B, Bedane C, Tjioe M, et al. Comparison of topical methyl aminolevulinat photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol*. 2006;142(6):729-35.
 13. Horn M, Wulf P, Wulf HC, Warloe T, Fritsch C, Rhodes LE, et al. Topical methyl aminolevulinat photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol*. 2003;149(6):1242-9.
 14. Basset-Séguin N, Ibbotson S, Emmestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinat (MAL-PDT) versus cryotherapy for treatment of primary superficial basal cell carcinoma: results of a five years prospective randomized trial. *Arch Dermatol*. In press.
 15. Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinat vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol*. 2004;140(1):17-23.
 16. Hörfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M, Wiegleb-Edström D, Wennberg AM. Topical methyl aminolevulinat photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. *Br J Dermatol*. 2006;155(3): 608-13.
 17. Edstrom DW, Porwit A, Ros AM. Photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response. *Acta Derm Venereol*. 2001;81(3):184-8.
 18. Stender IM, Na R, Fogh H, Gluud C, Wulf HC. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Lancet*. 2000;355(9208):963-6.
 19. Sandberg C, Stenquist B, Rosdahl I, Ros AM, Synnerstad I, Karlsson M, et al. Important factors for pain during photodynamic therapy of actinic keratosis. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(5):404-8.
 20. Ericson MB, Uhre J, Strandeberg C, Stenquist B, Larko O, Wennberg AM, et al. Bispectral fluorescence imaging combined with texture analysis and linear discrimination for correlation with histopathologic extent of basal cell carcinoma. *J Biomed Opt*. 2005;10(3):034009.

halv stående annons