

Fotodynamisk behandling vid hudcancer

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 01-03-20
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Antalet nya fall av hudcancer har ökat under en lång rad av år. Det finns tre olika former av hudcancer; basaliom, skivepitelcancer och malignt melanom. Fotodynamisk terapi (PDT) är en ny metod för behandling av utbredda förstadier till skivepitelcancer, så kallade aktiniska keratoser, och ytliga former av basaliom. PDT behandling sker genom att en salva innehållande delta-aminolevulinsyra (ALA) appliceras på huden. Denna får verka under 4–6 timmar, varefter hudområdet belyses antingen med en laser eller med en inkoherent (röd) ljuskälla. Antalet patienter som utgör primär målgrupp för behandlingsmetoden beräknas uppgå till cirka 4 000 per år.

Patientnytta: De kliniska studierna av PDT, som hittills genomförts inom hudsjukvården, utgörs av två randomiserade kontrollerade studier och ett flertal okontrollerade behandlingsstudier. I de kontrollerade studierna har sammanlagt 128 patienter randomiserats till PDT respektive kryokirurgi. De båda metoderna visade sig likvärdiga med hänsyn till läkningsgrad. Läkningstiden vid PDT var signifikant kortare och det kosmetiska resultatet bättre än vid kryokirurgi. Smärtor och obehag under behandlingen skattades lika av patienterna.

Kunskapsläge: Det finns viss* vetenskaplig dokumentation om medicinska effekter vid PDT av hudmaligniteter. Det saknas studier som belyser metodens kostnadseffektivitet.

Tillgängliga resultat talar för att PDT är en lovande metod. Ytterligare studier av patientnytta, risker och kostnader med längre uppföljning behövs dock.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läke medelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Antalet nya fall av maligna hudtumörer har ökat i Sverige under en lång rad av år. I princip finns tre former av elakartade förändringar i huden:

(1) basaliom, (2) skivepitelcancer med förstadier (aktiniska keratoser, Bowens sjukdom (skivepitelcancer in situ) och (3) malignt melanom.

Basaliom kan i sin tur indelas i tre olika former beroende på växtsättet i huden:

- Superficiellt basaliom, vilken är ytlig och vanligt förekommande på bålen.
- Nodulärt basaliom, som är välavgränsat, knutigt eller knöligt växande och ofta förekommer i ansiktet.
- Infiltrativt växande basalcellscancer, vilken är svårbehandlad eftersom den växer med små "bläckfiskarmar" ut i omgivande till synes frisk hud.

Fotodynamisk terapi, PDT (av engelskans Photo Dynamic Therapy) bygger på att en aktivering sker av ett fotosensibiliserande ämne, som administreras till kroppen. Behandlingen sker därefter med ljus, varvid antingen en laser eller en inkoherent ljuskälla i form av en filtrerande lampa används. För att erhålla full fotodynamisk verkan måste det ljus som levereras till tumörområdet vara av den våglängd, där det tumörsensibiliserande ämnet har sitt absorptionsmaximum (vanligen inom våglängdsområdet 630–700 nm; rött ljus).

Under 1960-talet började PDT utvecklas i USA, speciellt med inriktning mot behandling av basaliom och till huden metastaserande bröstcancer. Vidare startade ett utvecklingsarbete för behandling av andra tumörformer i djupare liggande organ. Som fotosensibiliserande substans användes ett porfyriinnehållande ämne, heamatoporfyrinderivat, (HpD) vilket med viss selektivitet ansamlas i malign tumörvävnad efter intravenös injektion. En nackdel med HpD är dock, att ämnet, förutom att anrikas i tumörområdet även ger en hudsensibilisering, vilket innebär, att patienterna måste undvika starkt dagsljus upp till 4–5 veckor efter behandlingen.

Under slutet av 1980-talet började delta-aminolevulinsyra (ALA) användas för PDT av bland annat hudmaligniteter, varvid applikationen görs direkt på tumörområdet (lokal applikation). ALA är i sig inte fotodynamiskt aktivt, men omvandlas i cellerna till protoporfyrin IX (PpIX), som däremot är kraftigt ljussensibiliserande och också avger en stark fluorescens.

Denna fluorescenssignal kan användas på flera sätt för diagnostiska ändamål inom hudoncologin, främst för att upptäcka tumörer men också för att avgränsa och bestämma utbredningen av cancerförändringarna. Man kan således med hjälp av denna teknik upptäcka hudtumörer som inte är synliga för blotta ögat. Likaså kan metoden användas för avgränsning av diffust infiltrativt växande tumörer sannolikt också i samband med kirurgiska ingrepp. Detta kan leda till en ökad säkerhet att all tumörvävnad avlägsnas samtidigt som ingreppets storlek kan minskas. Fluorescensen kan också användas för att följa uppbyggnaden av PpIX i tumör och omkringliggande vävnad och på så sätt användas för att fastlägga optimal behandlingstidpunkt. Metoden kan vidare användas för att upptäcka återfall [1,2,6,9].

ALA appliceras lokalt på de elakartade förändringarna med marginal varefter ett tättslutande omslag läggs över det aktuella området. Eftersom detta område ofta har ett skadat ytepitel (ytligt cellskikt) tränger ALA lättare in i tumören än i omgivande hud, varför en selektivitet i upptagningen sker. När ALA fått verka i 4–6 timmar har tumörcellerna byggt upp en tillräcklig mängd PpIX och ljusbehandlingen kan ske, varvid antingen en laser eller en inkoherent ljuskälla används [4-9]. Fördelen med att använda en laser är att ljus av bestämd våglängd då ges vid behandlingen, vilket ger en förenklad ljusdosering (dosimetri) jämfört med då en inkoherent ljuskälla används.

Normalt tar ljusbehandlingen 10–20 minuter. Mellan ALA applikation och ljusbehandling är patienten fri att röra sig inom eller utanför sjukhuset.

Vid ytlig hudcancer räcker det som regel med en enda behandling med ALA-PDT. Vid nodulära basaliom och även andra tjockare förändringar måste PDT-proceduren upprepas för att behandling av tumörens djupare liggande delar ska bli möjlig.

Målgrupp

För närvarande används PDT främst vid behandling av utbredda aktiniska keratoser, lokalt begränsad skivepitelcancer eller ytliga former av basaliom.

Det saknas säkra uppgifter om förekomsten av basaliom eller aktiniska keratoser i befolkningen. Antalet nya fall av basaliom beräknas uppgå till minst 15 000–20 000 fall per år. Av dessa är cirka 25 procent ytliga. Antalet fall av aktiniska keratoser torde överstiga det totala antalet basaliom. Sammanlagt beräknas cirka 10 procent av ovanstående patientgrupper kunna bli aktuella för PDT. Den årliga målgruppen för metoden skulle således vara cirka 4 000 patienter per år.

Organtransplanterade patienter med utbredda hudförändringar, företrädesvis aktiniska keratoser och yligt växande skivepitelcancer, utgör ytterligare en annan målgrupp för PDT. Den immundämpande mediciner som ges i samband med transplantation, exempelvis av njure eller hjärta, medför en kraftigt ökad risk för skivepitelcancer i huden. Dessa patienter utgör en liten, men viktig målgrupp för PDT.

Relation till andra metoder

Vid nodulära basaliom, i synnerhet i ansiktet, är kirurgisk behandling förstahandsterapi. PDT kommer troligen inte att ersätta sedvanlig terapi, utan utgöra ett alternativ till denna. Framför allt gäller detta vid utbredda hudmaligniteter (med en diameter överstigande 2–3 cm), tumörer belägna på ställen, där kirurgi är svår genomförbar och för tumörer inom områden, där annan terapi kan utgöra ett hot mot den normala funktionen eller ändra hudens utseende. Detta kan också gälla vid recidiverande tumör där andra behandlingsmetoder prövats.

En fördel med PDT är att det kosmetiska resultatet ofta är överlägset andra metoder. PDT ger inte någon vävnadsatrofi och/eller funktionsnedsättning. En nackdel är dock att metoden främst lämpar sig för behandling av ytliga förändringar. Utvecklingsarbete pågår dock med nya derivat av ALA och kombinationsbehandlingar för att metoden ska kunna bli användbar också för tjockare tumörer. Behandling av ytliga former av basaliom på näsa, ytteröra och ögonlock sker vanligtvis med kryoterapi (borttagande av vävnad genom kraftig nedkylning). Infiltrerande basaliom i ansiktet behandlas främst med mikroskopisk teknik, plastikkirurgi eller med joniserande strålning. Vid recidiv av denna tumörtyper kan vidareutvecklade former av PDT komma att bli lämplig behandling.

Patientnytta

Effekten av PDT vid behandling av yligt basaliom har analyserats i flera icke-randomiserade studier och i två randomiserade undersökningar [3-9]. Resultaten visar entydigt, att ytliga förändringar går att behandla framgångsrikt med en enda PDT-omgång, medan däremot nodulärt basaliom ofta behöver upprepade PDT-behandlingar eller annan kompletterande behandling [5,9]. Det kosmetiska resultatet blir som regel bättre med PDT än vid annan form av behandling [5,6,9].

I en svensk prospektiv, kontrollerad fas-III studie randomiserades patienter med basaliom till antingen ALA-PDT eller kryokirurgi [6,7]. Kryokirurgi valdes som jämförande behandling eftersom den var en vedertagen behandlingsmetod för den typ av basaliom som ingick i studien. Totalt ingick 88 patienter i åldrarna 42–88 år. Uppföljningstiden var ett år, med uppföljningstillfällen förutom efter 12 månader, 1, 4 och 8 veckor och 3 månader efter behandlingen. Vid tremånadersuppföljningen gjordes en biopsi för att mäta resultatet av behandlingen. Det förelåg ingen statistisk skillnad mellan de båda metoderna varken vad gäller läkningsgrad (remission) efter tre månader eller andel som behövde återbehandlas inom ett år. Inom ramen för studien görs uppföljning upp till fem år efter behandling.

Läkningstiden vid PDT var signifikant kortare och det kosmetiska resultatet bättre än vid kryokirurgi. Smärtor och obehag under behandlingen och de efterföljande veckorna graderades, i båda behandlingsgrupperna, med hjälp av självskattningsskalor.

I en brittisk studie har effekten av PDT jämförts med kryoterapi vid behandlingen av 40 patienter med Bowens sjukdom [3]. Patienterna randomiserades till endera metoden. Efter behandlingen fick de göra återbesök med två månaders intervall och behandlingen upprepades vid behov. Vid kryoterapi krävdes ytterligare en eller två behandlingsomgångar i 50 procent av fallen (10 av 20). Vid behandling med PDT

krävdes ombehandling för 5 av de 20 fallen. Kryoterapi gav upphov till sårbildning (5 av 20) och infektion (2 av 20). Inga sådana komplikationer uppkom vid PDT. Med kryobehandling registrerades återfall för 2 av 20 patienter.

PDT behandlingarna inom ramen för denna studie utfördes med en filtrerad inkoherent ljuskälla i kombination med lokalt applicerad ALA. ALA-PDT bedömdes vid utvärderingen vara lika effektiv som kryoterapi vid behandling av Bowens sjukdom och resulterade i färre ogynnsamma effekter.

Komplikationer och biverkningar

PDT kan vara smärtsamt för patienten. Graden av smärta är svår att förutse och kan i vissa fall vara en begränsande faktor för användningen av behandlingsformen. Ofta är det dock tillräckligt att vatten sprayas över behandlingsytan för att få smärtan att försvinna. Efter behandlingen får patienten som regel en torr crustabeläggning (skrubbsårsliknande) över behandlingsområdet, vilken uppstår när tumörvävnaden dör. Pigmentförändringar uppträder sällan. De kosmetiska resultaten efter PDT är som regel överlägsna resultaten efter andra behandlingsmetoder. Traditionell kirurgi ger som regel varierande former av ärr, medan kryoterapi med flytande kväve ger pigmentförändringar. Joniserande strålning ger oftast en viss vävnadsförtvining, som kan resultera i funktionsstörningar.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Det saknas studier om metodens kostnadseffektivitet varför endast en grov uppskattning av behandlingskosten kan göras.

Priset för ljuskälla vid PDT varierar beroende på vilken typ som används. En diodlaser med exakt ljusemission vid aktuell våglängd (635 nm) har en kostnad på cirka 250 000 kronor. Motsvarande kostnad för en filtrerande lampa är cirka 120 000 kronor.

PDT utförs polikliniskt. För en PDT-behandling beräknas det sammanlagt åtgå minst två timmars personaltid (företrädesvis läkartid, men ökad sjuksköterskeinsats kan åtminstone på sikt bli aktuell). Kostnaden för ALA är cirka 1 000 kronor per tumörapplikation. Den totala kostnaden för ett behandlingstillfälle med PDT, inklusive kostnaden för läkemedel, kan variera mellan 3 000–10 000 kronor. Därtill kommer kostnader för diagnostik och uppföljning.

Sjukvårdens struktur och organisation

Idag utgör "tumörmisstanke" cirka 40 procent av alla frågeställningar i remisser till hudkliniker och antalet hudtumörer som behöver behandlas ökar. Utvecklandet av nya behandlingsmetoder, såsom PDT, kan innebära en rationaliseringspotential då det förenklar behandlingen av stora ytliga basaliom och utbredda aktiniska keratoser.

PDT kräver endast en kortare utbildning, då hudläkare och onkologer har god vana vid att utföra olika former av ljus- och strålbehandling.

Utbredning i Sverige

PDT används vid Onkologiska kliniken, Lunds lasarett och vid hudklinikerna på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Universitetssjukhuset i Linköping, Karolinska sjukhuset i Solna samt Regionsjukhuset i Örebro.

Pågående forskning

Forskning kring fotodynamisk teknik sker vid ovanstående onkologi- och hudkliniker. Nyligen har en ny substans introducerats, ALA-metylester. Fördelen anses vara en ökad selektivitet och en bättre penetration i huden. Substansen studeras på ovan nämnda enheter och vid hudmottagningen i Trollhättan.

Långtidsuppföljning pågår av patienter som behandlats med PDT. Optimal applikationstid studeras liksom eventuella förbättringar avseende ljuskällor.

Sakkunnig

Olle Larkö, Professor, Hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Granskare

Katarina Svanberg, Docent, Onkologiska kliniken, Lunds Universitetssjukhus.

Referenser

1. Andersson-Engels S, Canti G, Cubeddu R, Eker C, af Klinteberg C, Pifferi A, Svanberg K, Svanberg S, Taroni P, Valentini G, Wang I. Preliminary evaluation of two fluorescence imaging methods for the detection and the delineation of basal cell carcinomas of the skin. *Lasers Surg Med* 2000;26(1):76-8.
2. Gudmundson F. Fluorescence Imaging and Non-linear Spectroscopy for High-pressure catalysis Studies and Skin Cancer Demarcation. Chalmers Tekniska Högskola och Göteborgs universitet 1998.
3. Morton C A, Whitehurst C, Moseley H, McColl J H, Moore J V, Mackie RM. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 1996 (5):766-71.
4. Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky KE, Nesland JM. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. *Cancer* 1997 Jun 15;79(12):2282-308.
5. Svanberg K, Andersson T, Killander D, Wang I, Stenram U, Andersson-Engels S, Berg R, Johansson J, Svanberg S. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994 Jun;130(6):743-51.
6. Wang I. Photodynamic Therapy and Laser Based Diagnostic studies. Doktorsavhandling Lunds universitet, 1999.
7. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg a, Enejder AMK, Andersson-Engels S, Svanberg, Svanberg K. Photodynamic therapy versus cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phases III clinical trial. *Br J Dermatol* (in press) 2001.
8. Warloe T. Photodynamic Therapy of Human Malignant Tumours. Doktorsavhandling Oslo universitet, 1995.
9. Wennberg A-M. Basal cell carcinoma - new aspects of diagnosis and treatment. Doktorsavhandling Göteborgs universitet 1999.