

Fotodynamisk terapi av basalcellekarsinom i ansiktet

Sammendrag

Bakgrunn. Tradisjonelt er basalcellekarsinomer blitt fjernet kirurgisk, men de siste årene har dette i økende grad vært gjort med fotodynamisk terapi.

Materiale og metoder. I perioden 2000–05 ble 56 pasienter i alderen 31–87 år med i alt 59 basalcellekarsinomer i ansiktet behandlet med fotodynamisk terapi. Det var 35 kvinner. Behandlet område ble biopsert tre måneder senere. Var biopsien negativ, ble behandlingen avsluttet. Var den positiv, ble det enten foretatt kirurgisk fjerning eller den fotodynamiske terapien ble gjentatt og fulgt opp med ny biopsi etter ytterligere tre måneder. Etter to positive biopsier ble pasienten operert.

Resultater. Etter tre måneder ble det ikke funnet tegn til resttumor etter 52 behandlede basalcellekarsinomer (88%). Det ble ny behandling av fire av de øvrige sju, og biopsi etter ytterligere tre måneder viste fortsatt resttumor i tre. Av pasientene med basalcellekarsinom som gikk helt tilbake etter kun én behandling, ble tre senere henvist på nytt pga. residiv.

Fortolkning. Fotodynamisk terapi synes å være et godt alternativ til kirurgisk fjerning av bestemte typer av basalcellekarsinomer i ansiktet.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Tyge Tind Tindholdt
Kim Alexander Tønseth
Tomm Kristian Bjærke*
Frank Ellof Åbyholm

Plastisk kirurgisk avdeling
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
0027 Oslo

* Nåværende adresse:
Colosseumklinikken
Sørkedalsveien 10 B
0369 Oslo

Basalcellekarsinom er den vanligste type hudkreft. I Norge registreres det ca. 6 500 nye tilfeller hvert år (1). Tradisjonell behandling er kirurgisk fjerning. Det er effektivt – med en residivfrekvens på 7–10 % ved primære basalcellekarsinomer og 17–20 % ved residiv (2, 3). Anvendes kirurgi med peroperativ histologisk vurdering av horisontale frysesnitt (Mohs' kirurgi), kan antall residiver reduseres til henholdsvis 1 % for primære basalcellekarsinomer og 5,6 % for residiv (2). Kirurgisk fjerning er imidlertid forbundet med ubehag og de risikomomentene som knytter seg til operasjonen. Behandlingen kan også resultere i skjemmende arr og konturforandringer, særlig etter fjerning av karsinom i ansiktet.

Fotodynamisk terapi (PDT) er en ny metode for behandling av basalcellekarsinom, aktinisk keratose og Bowens sykdom (4). Den er utviklet i løpet av de siste 30 år (5). Radiumhospitalet etablerte i 1993 aksjeselskapet Photocure, som i dag markedsfører og selger produkter relatert til fotodynamisk terapi (6). Foreløpige undersøkelser har vist at behandlingen er lovende ved basalcellekarsinomer (7–9), med en behandlingsrespons helt opp mot 90 % (9). Fordelen med metoden er at den er ikke-invasiv og gir et tilfredsstillende kosmetisk resultat (7–9). Den er derfor blitt spesielt populær når det gjelder behandling av hudtumorer i ansiktet. Det er imidlertid ikke alle typer basalcellekarsinom som er egnet for fotodynamisk behandling. Dette henger sammen med at metoden innebærer begrenset penetrasjon i huden, derfor anses den for å være best egnet til behandling av basalcellekarsinomer som ikke er tykkere enn 2–3 mm (5, 6, 10).

Fotodynamisk terapi er en totrinns prosedyre. Først appliseres en lysfølsomiserende krem på tumoren, som dekkes med en okklusiv bandasje. Senere bestråles området med rødt lys. Det aktive stoffet i kremen er metylaminolevulinat (MAL), et derivat av aminolevulinatsyre. Metylaminolevulinat absorberes kun i de maligne cellene og resulterer i en høy intracellulær konsentrasjon av fotoaktive porfyriner. Når porfyrinene eksponeres for det røde lyset, dannes reaktivt oksygen, hvilket medfører en selektiv destruksjon av tumorcellene.

Ved Plastisk kirurgisk poliklinikk, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, har vi siden 2000 kunnet tilby fotodynamisk behandling som alternativ til kirurgisk eksisjon av basalcellekarsinomer i ansiktet. Vi har foretatt en retrospektiv oppfølging av vårt pasientmate-

riale. Formålet var å undersøke behandlingseffekten i forhold til tumorremisjon.

Materiale og metoder

Undersøkelsen er basert på en retrospektiv gjennomgang av journaler og histologiske skrivelser med oppfølgingstid på 1,9 år (SD ± 1,1 år). 56 pasienter (35 kvinner) i alderen 31–87 år (gjennomsnitt 61 år) med i alt 59 basaliomer i ansiktet gjennomgikk i perioden 2000–05 fotodynamisk behandling. 19 pasienter var tidligere behandlet annetsteds for samme hudlesjon – ni med kirurgisk eksisjon, én med kyretasje, én med diatermi, to med kryoterapi, to med fotodynamisk behandling og fire med en kombinasjon av flere modaliteter. Alle pasientene hadde på henvisningstidspunktet fått påvist basalcellekarsinom med stansebiopsi. Fem lesjoner var av typen superfisielt basalcellekarsinom, tre var nodulære, fem var morfeiforme og 46 (78 %) var ikke klassifisert nærmere. 32 basalcellekarsinomer (54 %) var lokalisert til nese, 11 til kinn, sju til tinning, fem til øyelokk, to til øre, ett til panne og ett til lepper. Alle tumorene ble klinisk vurdert å ha en tykkelse som gjorde dem tilgjengelig for fotodynamisk behandling (< 2 mm).

Før innledning av behandling ble tumoren fotografert med polaroidkamera eller tumorlokaliseringen ble markert på en standardisert ansiktstegning. Bilde eller tegning ble arkivert i journalen. Tumoren ble først skrapet med en liten skarpskje (kyrette) med det formål å fjerne makroskopisk synlig tumorvev uten å skade normal hud (fig 1). Deretter ble tumorområdet perforert flere ganger med tynn kanylespiss. Eventuell blødning ble stoppet ved kompresjon. Metylaminolevulinat (Metvix 160 mg/g, Photocure ASA, Oslo) ble påført i et millimeter tynt lag og dekket med en okklusiv plastfolie (fig 2). Tre timer senere ble folien fjernet og kremen vas-

Hovedbudskap

- Fotodynamisk terapi er en ikke-invasiv behandling av basalcellekarsinom og har liten komplikasjonsrisiko
- Behandlingen anvendes på overflatiske basalcellekarsinomer der kirurgi kan føre til skjemmende arr og konturforandringer, særlig ansiktet, og i tilfeller der tumoren er uskarpt avgrenset til normal hud

ket bort. Sårflaten ble eksponert for rødt lys (620–640 nm) fra en ikke-koherent lyskilde (Aktilite, Photocure ASA, Oslo) i 9 minutter og 41 sekunder med en effekt på 37 J/cm² (fig 3). Avslutningsvis ble området smurt inn med vaselin eller det ble lagt på vaselinkompress. Behandlingen ble gjentatt med 1–2 ukers mellomrom.

Etter tre måneder ble det tatt en stansebiopsi fra området. I de tilfellene der det ved klinisk vurdering ikke var mulig å avgjøre hvor tumoren hadde vært, ble biopsien tatt veiledet av arkivbilder. Var biopsien negativ, ble behandlingen avsluttet og pasientoppfølgingen overlatt til henvisende lege. Viste biopsien at det fremdeles var kreftvev igjen, ble det gjort en ny vurdering av om pasienten igjen skulle få fotodynamisk behandling. Hvis det ble vurdert at tumoren var uegnet for dette, ble det foretatt kirurgisk eksisjon. Hvis det fortsatt var indikasjon for fotodynamisk behandling, ble denne gjentatt som skissert.

Etter ytterligere tre måneder ble det gjort ny stansebiopsi i samme område. Var denne biopsien negativ, ble også disse pasientene henvisert tilbake til egen lege for videre kontroll. Var også den andre biopsien positiv, ble pasienten i alle tilfeller operert. Det var således ingen som fikk mer enn to runder med fotodynamisk behandling.

Resultater

Ved første biopsikontroll etter tre måneder var 52 basalcellekarsinomer (88 %) forsvunnet. I de biopsiene hvor man ikke lenger kunne påvise malignitet, var de vanligste forandringer enten fibrose og/eller solar elastose med eller uten kroniske betennelsesforandringer (n = 37). Andre biopsier var av mer uspesifikk karakter (n = 9), og enkelte biopsier (n = 6) ble beskrevet som normal hud.

I tabell 1 er behandlingseffekten anført i forhold til ansiktsregion. Det var ingen signifikant forskjell i behandlingseffekt de enkelte regionene imellom. Alle basalcellekarsinomer klassifisert som superfisielle (n = 5), nodulære (n = 3) eller morfeaforme (n = 5) var gått i remisjon. Av de basalcellekarsinomene som ikke var klassifisert nærmere (n = 46), var det sju som ikke responderte på behandlingen. Av disse ble fire vurdert som egnet for gjentatt fotodynamisk behandling, de øvrige ble eksidert. Av de fire basalcellekarsinomene hvor fotodynamisk behandling ble gjentatt, gikk kun ett i remisjon.

Det var ingen forskjell i behandlingseffekt mellom lesjoner som var og lesjoner som ikke var behandlet annet sted forut for henvisning til vår avdeling.

Av dem med basalcellekarsinomer som responderte på den første behandlingsrunden, ble tre pasienter senere gjenhenvisert pga. residiv etter henholdsvis 137, 318 og 452 dager. Den fotodynamiske behandlingen ble gjentatt hos alle disse, men bare én av dem responderte.

Fem pasienter beskrev ubehag med svie

eller smerte i forbindelse med behandlingen. Lokal irritasjon med rødme, sekresjon og flassing ble rapportert av tre. Ingen alvorlige bivirkninger ble observert.

Diskusjon

Vi har rapportert resultater etter fotodynamisk behandling av basalcellekarsinom i ansikt. Nesten ni tideler av lesjonene var gått i komplett remisjon tre måneder etter første behandlingsrunde, men noen få av disse residiverte senere i oppfølgingstiden. I en omfattende prospektiv studie av Soler og medarbeidere ble i alt 350 basalcellekarsinomer, under enn en tredel lokalisert i ansiktet, behandlet med fotodynamisk terapi (7). Ved klinisk vurdering etter 3–6 måneder viste 89 % komplett remisjon. Disse pasientene ble fulgt gjennomsnittlig i knapt tre år, og 11 % fikk residiv. I en internasjonal multisenterstudie av Horn og medarbeidere med 65 basalcellekarsinomer, både superfisielle, nodulære og blandede former, lokalisert til ansikt og hodebunn, ble behandlingsresponsen evaluert etter tre måneder (8). Ved klinisk vurdering viste 82 % av lesjonene komplett remisjon, men bare 73 % av pasientene var kreftfrie ved histologisk evaluering – altså en vesentlig lavere behandlingsrespons enn i vår studie. Ett av inklusjonskriteriene i studien til Horn og medarbeidere var minimumsdiameter på > 15 mm, mens dette ikke var et krav i vår studie. Dette kan forklare forskjellen i behandlingseffekt.

I undersøkelsen til Horn og medarbeidere kom det frem at histologisk oppfølging er sikrere enn klinisk vurdering, ettersom flere residiver ble fanget opp ved biopsi. På den annen side vil en biopsi ikke være noen garanti, og pasientene bør derfor etterkontrolleres uansett. På bakgrunn av vår erfaring og litteraturen vil vi derfor anbefale klinisk kontroll hos fastlege eller hudlege tre måneder etter negativ stansebiopsi. Videre er det viktig å orientere pasientene om at tumoren kan komme tilbake og at de bør søke lege umiddelbart dersom dette skulle skje.

Det er ikke mulig å si noe sikkert om langtidseffekter av fotodynamisk behandling på grunnlag av vår studie. Oppfølgingstiden var relativt kort, og behandlingen ble avsluttet uten videre oppfølging så snart det forelå normal biopsi. I løpet av femårsperioden ble kun tre pasienter henvisert pga. residiv, men noen kan ha unnlatt å søke lege pga. manglende sykdomsinnsikt eller de kan ha fått behandling andre steder.

Det foreligger oss bekjent ingen studier der pasientene er fulgt opp over lengre tid. Det er derfor for tidlig å si noe om den langsiktige effekt av fotodynamisk behandling. I studien til Soler og medarbeidere falt den kumulative behandlingseffekt på 89 % etter tre måneder til 79 % i løpet av 35 måneder (7). I en australsk studie falt den kumulative behandlingseffekt tilsvarende fra 89 % etter tre måneder til 82 % og 76 % etter henholdsvis ett og to år (9). Til sammenlikning fant



Figur 1 Basalcellekarsinom på neserygg skrapes med en liten skarpskje (kyrette) med det formål å fjerne makroskopisk synlig tumorvev uten å skade normal hud rundt. Bildene er gjengitt med tillatelse fra pasienten



Figur 2 Krem inneholdende det aktive stoffet metylaminolevulinat påføres svulstområdet i et tynt lag



Figur 3 Basalcellekarsinomet eksponeres for rødt lys fra en ikke-koherent lyskilde

Tabell 1 Antall basalcellekarsinomer i ansiktet som responderte på fotodynamisk behandling – ut fra normal stansebiopsi etter tre måneder

Ansiktsregion	Normal stansebiopsi
	Antall (%)
Nese	28/32 (88)
Kinn	10/11 (91)
Tinning	6/7 (86)
Øyelokk	4/5 (80)
Øre	2/2 (100)
Leppe	1/1 (100)
Panne	1/1 (100)
Hele ansiktet	52/59 (88)

Helsing og medarbeidere i sitt materiale en residivrate på 7% fem år etter kirurgisk eksisjon av basalcellekarsinom. Residivene ble der diagnostisert ut fra klinisk vurdering (11).

Det er viktig at pasienter som selekteres til fotodynamisk behandling, er nøye vurdert i forhold til egnethet, særlig hva gjelder tumortykkelse. Videre er det avgjørende at pasientene følges opp etter avsluttet behandling pga. faren for tumorresidiv.

Sett fra vårt ståsted mener vi at fotodynamisk terapi sannsynligvis er et godt alternativ for behandling av bestemte typer av basalcellekarsinomer i ansiktet. Det er imidlertid foreløpig for tidlig å si noe sikkert om langtidsresultatene av behandlingen sammenliknet med kirurgisk eksisjon. Gjennomføring av prospektive, randomiserte studier med lengre oppfølgingstid vil være nødvendig for å avdekke dette.

Oppgitte interessekonflikter: Frank Åbyholm har vært faglig rådgiver for Photocure AS i perioden 2000–04. Øvrige forfattere har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Krefregisteret. www.krefregisteret.no/ramme.htm?start.htm [8.8.2006].
2. Rowe DE. Comparison of treatment modalities for basal cell carcinoma. *Clin Dermatol* 1999; 141: 415–23.
3. Schmook T, Stockfleth E. Current treatment patterns in non-melanoma skin cancer across Europe. *J Dermatol Treat* 2003; 14 (suppl 3): 3–10.
4. Photocure ASA. www.photocure.no [8.8.2006].
5. Peng Q, Soler AM, Warloe T et al. Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *Photochem Photobiol* 2001; 62: 140–5.
6. Gjersvik PJ. Fotodynamisk behandling – lovende eller oppskrytt? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2243.
7. Soler AM, Warloe T, Berner A et al. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and prior curettage. *Br J Dermatol* 2001; 145: 467–71.
8. Horn M, Wolf P, Wulf HC et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1242–9.
9. Vinciullo C, Elliott T, Francis K et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for difficult-to-treat basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005; 152: 765–72.
10. Babilas P, Karrer S, Sidoroff A et al. Photodynamic therapy in dermatology – an update. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 142–9.
11. Helsing P, Kramer P, Haugstvedt Å et al. Kirurgisk behandling av basalcellekarsinomer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2740–2.

Manuskriptet ble mottatt 21.8. 2006 og godkjent 8.1. 2007. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.