

Appetizer

Aktiniske keratoser er hyppige forandringer i soleksporeret hud hos ældre patienter. Det er ikke muligt at forudsige, hvilke aktiniske keratoser der vil udvikle sig malignt, og det anbefales, at alle kliniske og subkliniske aktiniske keratoser behandles.

Aktiniske keratoser og fotodynamisk terapi

– En opdatering

● Af Carsten Sauer Mikkelsen¹, Helene Ringe Holmgren², Jakob Borch³, Katarina Zak Stangeland⁴, Petra Kjellman⁵, Christoffer V Nielsen⁶ og Peter Bjerring⁷



Kontakt

c.s.mikkelsen@hotmail.com

Biografi

¹ Speciallæge i dermatovenereologi, hudklinikken i Brønderslev

² Speciallæge i dermatovenereologi, hudklinikken i Frederikshavn

³ Speciallæge i dermatovenereologi, hudklinikken i Kastrup

⁴ Speciallæge i dermatovenereologi, Aleris Privathospital, Stavanger

⁵ Speciallæge i dermatovenereologi, Diagnostisk Centrum, Stockholm

⁶ Kursist i dermatovenereologi, Bispebjerg Hospital

⁷ Speciallæge, professor, dr.med., Privathospitalet Mølholm

RESUME: Aktiniske keratoser (AK) er hyppige læsioner, som udvikles hos 15 % mænd og 6 % kvinder i Europa. Man kan ikke på forhånd afgøre, hvilke af AK-læsionerne der er i risiko for at udvikle sig til non-melanom hudcancer, og det er nødvendigt at behandle alle AK-læsioner.

Subkliniske læsioner er makroskopiske, usynlige læsioner, der forekommer 10 gange så hyppigt som de synlige AK-læsioner. De subkliniske og kliniske AK findes i et samlet solbeskadiget område, som kaldes "field cancerization". Dermatoskopi (episkopi) er et vigtigt og effektivt redskab til at diagnosticere AK.

MÅNEDSSKRIFT
for almen praksis

Aktiniske keratoser (AK) ses hyppigt i dermatologiske konsultationer specielt hos patienter over 60 år. Det er den hyppigste keratinocyt-medierede prækankrose.

AK kan ses som en markør for øget risiko for udvikling af non-melanom hudcancer (1).

Synonymerne til AK er mange, blandt andet: solare keratoser, keratosis senilis og keratinocytisk intraepidermal neoplasi (2). Nedenfor anvendes forkortelsen AK.

Incidensen af AK er stigende i Danmark (3).

Den kumulerede udsættelse for UV-stråling spiller en central rolle i AK-patogenesen (4, 5). UV-B-stråling (300 nm-320 nm) kan føre til direkte DNA-beskadigelse (6) og DNA-mutationer – således at funktionen af tumorsuppressor-pro-





Desværre er det umuligt at afgøre på forhånd, hvilke af AK-læsionerne som vil progredierte til iSCC

teiner som p53 bliver hæmmet (7). Denne dysregulation af p53-funktionen synes at spille en vigtig rolle for udviklingen af såvel AK som spino-cellulært karcinom (SCC) (8, 9). Samtidige infektioner af de solskadede keratinocytter med human papillomavirus fungerer muligvis via virale onkoproteiner som cofaktor i udviklingen af AK (10). AK sidder primært svarende til de solskadede områder i ansigtet (38,6 %), skalp (12,8 %) og hænder (11,2 %) (3). I Australien viser studier, at 40-50 % af den kaukasid befolkning over 40 år udvikler AK (11). I USA er prævalensen vurderet til mellem 11 og 26 %, og i Europa udvikler 15 % af mændene og 6 % af kvinderne AK (12). Nogle af de kendte risikofaktorer for udvikling af AK er, ud over høj alder, hankøn, kumulativ UV-stråling fra sollys, solarium samt lys hudtype (Fitzpatrick hudtype I-II). Herudover har organtransplanterede (OTP) patienter, som har været i langvarig immunosuppressiv behandling, en markant øget risiko for at udvikle AK (13, 14).

AK debuterer med atypisk transformation svarende til cellerne i basalcellelaget i epidermis. Men der er risiko for gennemvækst til dermis, og den præmaligne tilstand er da progredieret til SCC med risiko for metastasering.

Hyppigheden for, at en enkeltstående AK udvikles til invasiv SCC (iSCC), er uafklaret, selv om studier har vist op til 0,53 % pr. AK-læsion per år. Spontan regression af AK varierer meget (20-63 %) i forskellige studier, mens den spontane regression i områder med flere makroskopisk synlige AK er meget lavere – helt ned til 7,2 % i et studie (15).

Desværre er det umuligt at afgøre på forhånd, hvilke af AK-læsionerne som vil progredierte til iSCC, hvorfor sufficient behandling af alle AK er påkrævet (16). Ved hjælp af en ny optisk baseret teknik kaldet optical coherence tomography (OCT) kan man non-invasivt og mikroskopisk følge udviklingen fra normal epidermis til subklinisk læsion og videre til AK (17). Disse subkliniske (makroskopisk usynlige) læsioner forekommer ca. 10 gange så hyppigt som de synlige AK. Disse kliniske AK og subkliniske læsioner, der findes i et solbeskadiget område, kaldes sammenfattende "field cancerization".

Begrebet "field cancerization" blev først foreslået af Slaughter i 1953 (18) til at beskrive histologisk abnormt væv lokaliseret omkring oral SCC, der kunne udvikles til multiple og recidiverende tumorer. Konceptet blev videreudviklet af Braakhuis (19) i 2003. Konceptet beskriver områder med genetisk ændrede celler, der udvikles til at danne en eller flere tumorer inden for et nærliggende område, der indeholder præ-neoplastiske celler.

Definitionen på field cancerization er i dag ifølge "International

Foto 1, 2, 3 /

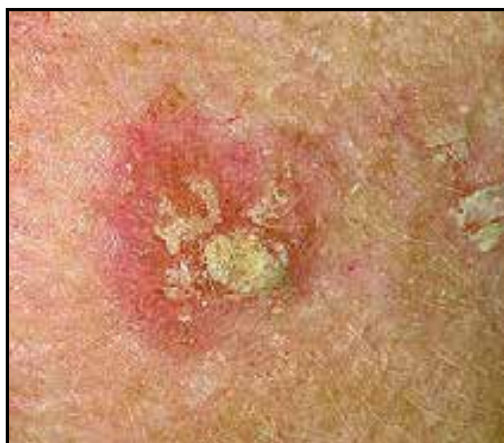
Inndeling af aktiniske keratoser Olsen klinisk klassifikation (Olsen grading 1991): Grade I-III (23)

Foto: xxx



Olsen klassifikation Grade I: Klinisk ses som flade, ru, lyserøde maculae uden tegn på hyperkeratose lokaliseret i solskadet hud. Forandringer kan nemmest palperes og føles som sandpapir og kan bedst ses i sidelys. Pigmentering kan forekomme.

Olsen klassifikation Grade II: Moderat tykke hyperkeratoser på en erytematøs baggrund. Kan nemt ses og palperes.



Olsen klassifikation Grade III: Tykke, hyperkeratotiske læsioner. Keratiniseringen kan blive op til 1 cm i tykkelse. Differentialdiagnose: kutant horn.

League of Dermatological Societies” og ”European Dermatological Forum (2015)”:

- Mindst 6 AK-læsioner betragtes som ”multiple læsioner” i en kropsregion (et field) og omliggende område med kroniske aktiniske solskader og hyperkeratoser (20).

Da de makroskopisk synlige AK således er omringet af solskader med subkliniske AK-læsioner, benævnes de synlige AK ”flaglæsioner” (21) for hele det solbeskadede område.

Et område med subkliniske AK-forandringer kan være op til 7 cm omkring den primære læsion, hvor alle læsioner er genetisk ensartede.

Dermatoskopi (episkopi) er et effektivt redskab til at diagnosticere AK. I et prospektivt studie blev den kliniske diagnose sammenholdt med de histopatologiske fund. Uafhængig, blindet sammenligning af de 2 metoder med en konkordans på 0,917. Sensitiviteten ved dermatoskopi for diagnosen AK var 98,7 % med en specificitet på 95,0 % (22).

Andre klassifikationssystemer har været foreslået på baggrund af nyere viden om patogenesen bag AK (24). Det har indtil for nylig været antaget, at tykke AK (AK III) var mere dysplastiske end tynde AK (AK I). Nye forskningsresultater tyder dog på, at tynde AK har samme dysplasi-grad som tykke AK (21), hvilket understreger vigtigheden af, at alle AK-læsioner uafhængigt af tykkelse bør behandles. Evolutionen fra AK til SCC har længe være betragtet som et kontinuum, men nye data viser, at det er muligt, at udviklingen til iSCC foregår direkte fra subkliniske AK uden tilstedeværelse af synlige precursor-læsioner (25). Alle individuelle læsioner har således et potentiale til at undergå direkte transformation til iSCC. Derfor diskuteres det nu, hvorvidt alle synlige AK uanset tykkelse bør behandles med såkaldt field cancerization, da hele det nærliggende område bør betragtes som solbeskadiget og dermed har udviklingspotentiale til iSCC. I dag er der i Europa stor variation i, hvornår de forskellige nationale guidelines betragter et område med "multiple aktiniske keratoser", som er godkendt til behandling, som værende field cancerization. Fælles for alle nationale guidelines er dog, at behandling af field cancerization både kræver flere AK-læsioner og tilstedeværelse af omkringliggende solskadet hud. Måske disse guidelines vil blive ændret i fremtiden, da nyere forskning beskrevet ovenfor viser:

Boks 1 /

XXXXXX XXXXXX XXXXX

Ingen solitære AK findes uden samtidig tilstedeværelse af subkliniske læsioner i nærliggende område.

Det kan ikke forudsiges, hvilke og hvornår AK udvikles til planocellulært karcinom, hvorfor alle læsioner inklusive subkliniske nok bør behandles.

AK subtype I-III har ensartet malignitetspotentiale. Planocellulært karcinom kan allerede udvikles fra AK med atypi begrænset til basalcellelaget i epidermis.

Måske udvikles invasivt planocellulært karcinom via en anden mere direkte pathway fra hårfolliklerne.

Denne nye viden vil kunne medføre et paradigmeskifte i fremtidens behandling af præ-neoplastiske tumorer og field cancerization.

AK-behandlingen i Danmark er oftest kryoterapi (57,7 %), PDT med methyl aminolevulinat (17,1 %) og imiquimod (11,2 %) (3). Ved få AK-læsioner behandles de enkelte elementer typisk i dag med kryoterapi som "lesion-directed therapy". Problemet med lesion-directed therapy er et dårligt kosmetisk resultat med udvikling af irreversibel hypopig-

mentering i det kryobehandlede område og hurtig recidiv af AK. Eksempler på "field-directed" behandlinger med topikal applikation er: 5-fluoruracil, imiquimod, ingenol mebutate og diclofenac.

Tabel 1 /

Cure-rates topikal C-PDT i NMSC

	3 måneder	12 måneder (* 5 år)
Aktiniske keratoser	69% - 93%	
Bowens disease	93%	68%
Superficiel basalcellehudkræft	85% - 93%	75% (* 5 år)
Nodulær basalcellehudkræft	75% - 82%	77% (* 5 år)

Fotodynamisk terapi (PDT)

Konventionel fotodynamisk terapi (C-PDT) betragtes i dag som en meget effektiv behandling med et tilfredsstillende kosmetisk resultat af AK, basalcellehudkræft og Mb Bowen (se tabel nedenfor) (26, 27).

Organtransplanterede patienter (OTP)

Hos organtransplanterede patienter, som modtager højdosis systemisk, immunosuppressiv behandling, ses dels flere de novo AK-læsioner, dels en langt hurtigere progression af de makroskopisk synlige AK-læsioner til iSCC (28).

I Danmark har studier vist op til 140 gange forøget risiko for at udvikle SCC hos OTP i forhold til baggrundsbefolkningen (29). Tumorerne hos OTP er mere aggressive end hos immunkompetente personer; der ses hurtigere vækst, øget risiko for metastasering, og metastaserne udvikles ofte i yngre alder. Metastasering af SCC er rapporteret at forekomme hos 8-12 % af OTP i forhold til hos 0,5-4 % af ikke-transplanterede personer. Den ringe prognose for metastaserende SCC betyder, at hudcancer forårsager ca. 5 % af den samlede mortalitet for OTP. Denne gruppe skal derfor følges hyppigere og med tidligere behandlingsstart. Studier fra Bispebjerg Hospital ledet af professor dr.med. Merete Hædersdal har vist, at patienter i systemisk, immunosuppressiv behandling kan have gavn af gentagne profylaktiske PDT-behandlinger. Et studie viste, at profylaktiske PDT-behandlinger hos OTP havde signifikant effekt med et forsinket onset af AK sammenholdt med et ikke-PDT-behandlet område ($p=0,020$). Ved 3-års-follow-up havde 63 % af patienterne udviklet AK i ikke-behandlede

hudområder sammenholdt med 28 % af patienterne, som modtog profylaktiske PDT-behandlinger ($p=0.05$) (30).

Disse præliminære data indikerer, at vi muligvis i fremtiden skal overveje en ny approach med henblik på profylaktiske PDT-behandlinger af denne patientgruppe.

Konventionel fotodynamisk terapi (C-PDT)

Konventionel fotodynamisk behandling (PDT) bruges i dag som en godkendt non-invasiv behandling af field cancerization af ikke-pigmenterede overfladiske AK og overfladiske basalcellecarcinomer i ikke-højrisiko-områder, fx centrale dele af ansigtet. I mange dermatologiske speciallægepraksis tilbydes denne behandling.

Ved fotodynamisk terapi påsmøres huden med en creme med 16 % methylaminolevulinat (MAL) eller 8 % 5-aminolevulinat (5-ala), som absorberes i alle celler, men ca. 8 gange så meget i cancerceller. I cellerne omdannes MAL og 5-ala til protoporphyrin IX, som ved efterfølgende belysning medierer dannelse af frie iltradikaler, der dræber cellerne. Tre timer efter påsmøringen af MAL eller 5-ALA under okklusion behandles huden med rødt LED-lys ved bølgelængden 633 nm (37 J/cm²), der initierer den fototoksiske proces.

Der er ingen klinisk forskel i effektiviteten af D-PDT- og C-PDT-behandlinger.

Dagslys fotodynamisk terapi (D-PDT)

På dermatologisk afdeling, Bispebjerg Hospital har forskningsgruppen omkring professor, dr.med. et dr.pharm. Hans Christian Wulf udviklet en særlig behandlingsform benævnt: dagslys-PDT (D-PDT), hvor applikationen af MAL efterfølges af belysning med dagslys i stedet for en LED-lampe (31). 5-ALA har ikke indikationen til D-PDT for nuværende.

D-PDT er en relativt nyudviklet behandlingsmetode til field cancerization af multiple overfladiske, ikke-pigmenterede, tynde aktiniske keratoser i ansigt og skalp (32). D-PDT er ikke ligeså effektiv til behandlingen af tynde som tykke aktiniske keratoser (33) Denne behandling er praktisk taget smertefri og mindre tidsforbrugende end C-PDT, hvor belysningen udføres med LED-lampe (34). Den foretrækkes derfor af alle patienter og de fleste behandlere (dermatologer). Forbruget af MAL er også mindre og derved med mulighed for besparelse pr. behandling med denne metode, da behandlingstaksten til speciallægen fra regionerne ligeledes er lavere.

D-PDT-behandlinger har foregået på Bispebjerg Hospital og Privathospitalet Mølholm siden 2009 og kan nu også

foregå i mange dermatologiske speciallægepraksis i Danmark i perioden april-oktober, hvor dagslysintensiteten normalt vil være tilstrækkelig. D-PDT-behandlinger blev godkendt i EU i sommeren 2015 til behandlingen af AK, men er endnu ikke registreret til behandling af basocellulært karcinom.

Der er ingen klinisk forskel i effektiviteten af D-PDT- og C-PDT-behandlinger.

Tabel 2 /

Procedure ved behandling med dagslys-PDT (D-PDT):

1	Applikation af solcreme med organisk filter (fx P20® eller Actinica®). Solcremer med uorganisk filter indeholder titanium dioxid/zinkoxid og kan ikke anvendes.
2	15 minutter senere foretages curettage af området med kliniske, subkliniske aktiniske keratoser.
3	MAL-creme påsmøres herefter området uden okklusion.
4	Inden for 30 minutter skal det behandlede område eksponeres for dagslys.
5	Patienten skal opholde sig 2 timer udendørs i sollyset, hvorefter MAL-cremen afvaskes.

Efter behandling med D-PDT:

- Sollys skal undgås på det behandlede område i 24 timer.
- Eventuel sår dannelse renses med vand.
- Anvendelse af fugtighedsbevarende creme anbefales.
- Solcreme, hat og solbeskyttende tøj anbefales i perioden fra april-oktober.
- Follow-up-besøg efter 3 måneder.

Keratolytisk forbehandling inden PDT

Forbehandlingen udføres for at sikre tilstrækkelig penetration gennem stratum corneum og epidermis af det topikale fotosensibiliserende stof (MAL) for at sikre produktion af intracellulært protoporfyrin IX i epidermis. Ved hyperkeratotiske læsioner kan overvejes:

- Curettage/debulkning
- Kemisk keratolytisk forbehandling med salicylsyre (10 %)
- Carbamidcreme (40 %)
- Fraktioneret CO₂-laserbehandling
- Microneedeling
- Tape stripping

- Microdermabrasio
- Peeling.

Disse behandlinger er effektive til forbehandling inden PDT – men studier viser, at smertereaktionen med lokale reaktioner ved PDT-behandling øges ved forbehandling med salicylsyre og carbamidbehandling.

Efterbehandling af "posttreatment" erytem

Det er forventeligt, at der, uanset om der behandles med C-PDT eller D-PDT, udvikles erytem efter behandlingen. Denne rødme vil typisk have varighed i et par døgn til godt en uge. Sommetider kan erytemet dog blive så generende for patienten, at behandling med binyrebarkhormonholdige præparater er nødvendige (35). I forhold til nyere studier kan brimonidin tatrato 0,33 % (Mirvaso®), som er velkendt til behandlingen af ansigtsrødme ved rosacea, have en signifikant rødmereducerende effekt.

Fremtidens PDT-behandlinger

I fremtiden vil behandling af AK blive rettet mod både de enkelte læsioner og de omkringliggende subkliniske læsioner, de såkaldte "field actinic damage"-områder (32). PDT som dagslysbehandling foretrækkes af patienterne på grund af minimale gener under behandlingen og den høje behandlingseffektivitet samt det fine kosmetiske resultat. Behandlingerne kan udføres i hudlægepraksis og på dermatologiske afdelinger, hvor forbehandlingen foretages i klinikken, og efterfølgende belysning med dagslys foregår enten i specielt indrettede drivhuse, som allerede nu findes på Privathospitalet Mølholm og på Bispebjerg Hospital, eller hjemme hos patienterne selv. Belysning hjemme hos patienterne selv indebærer risiko for underbelysning (36), hvis der ikke er solskin, men udvikling af patientbårne lysdosimetre vil kunne sikre tilstrækkelig belysning under disse forhold og sikre behandlingseffektiviteten. I forhold til C-PCT viser et nyligt studie, at nedsættelse af applikationstiden af MAL til ½ time i stedet for 3 timer kan reducere posttreatment erytem betragteligt, uden at behandlingseffekten afficeres (37). ●

Referencer

1. Ulrich M, Pellacani G, Ferrandiz et al. Evidence for field cancerisation treatment of actinic keratoses with topical diclofenac in hyaluronic acid. *Eur J Dermatol.* 2014 Mar-Apr;24(2):158-67.
2. Heaphy MR, Jr., Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(1 Pt 1):138-50.

3. Erlandsson AM, Egekvist H, Haedersdal M et al. Actinic keratosis: a cross-sectional study of disease characteristics and treatment patterns in Danish dermatology clinics. *Int J Dermatol* 2016 Mar;55(3):309-16.
4. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol*. 1994;131:455-464.
5. Stockfleth E, Sibbring GC, Alarcon I. New Topical Treatment Options for Actinic Keratosis: a Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2015.
6. Karagas MR, Zens MS, Nelson HH et al. Measures of cumulative exposure from a standardized sun exposure history questionnaire: a comparison with histologic assessment of solar skin damage. *Am J Epidemiol*. 2007;165(6):719-26.
7. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2003;120(6):1087-93.
8. Schwarz T, Beissert S. Milestones in photoimmunology. *J Invest Dermatol*. 2013;133(E1):E7-E10.
9. Nomura T, Nakajima H, Hongyo T, Taniguchi E, Fukuda K, Li LY, et al. Induction of cancer, actinic keratosis, and specific p53 mutations by UVB light in human skin maintained in severe combined immunodeficient mice. *Cancer Res*. 1997;57(11):2081-4.
10. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol*. 2007;157 Suppl 2:18-20.
11. Harwood CA, Proby CM. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15(2):101-14.
12. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol*. 1994;131(4):455-64.
13. Parrish JA. Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2712-3.
14. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res*. 2002;160:251-8.
15. Werner RN, Stockfleth E, Nast A et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):502-18.
16. Den fulde referenceliste kan ses på den elektroniske udgave eller rekvireres hos forfatterne.