

Mikael Tarstedt, överläkare, hudkliniken, Centralsjukhuset, Karlstad mikael.tarstedt@liv.se

Olle Larkö, professor, avdelningen för dermatologi och venereologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Lars Molin, docent, f d överläkare, hudkliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Ann-Marie Wennberg, med dr, överläkare, hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Antalet hudcancerfall ökar – även bland yngre

Allt fler behandlingsalternativ ger möjlighet till mindre destruktiva ingrepp

■ En kraftig incidensökning av hudcancer har noterats de senaste decennierna. Det rör sig huvudsakligen om tre hudcancerformer: malignt melanom, basalcellscancer och skivepitelcancer (med dess förstadium aktiniska keratoser). Förutom dessa finns en rad betydligt ovanligare tumörtyper som inte kommer att beröras i denna artikel.

Behandlingen av dessa tre former (Fakta 1) har traditionellt genom åren bestått av kirurgi, men för tumörer som inte är melanom även ibland kryoterapi och diatermi kombinerat med kyretage. Hudläkarna kan numera, förutom dessa metoder, erbjuda ett ökande antal icke-kirurgiska behandlingsalternativ (Fakta 2). För- och nackdelar med dessa metoder beskrivs här.

Bakgrund

Malignt melanom är den allvarligaste formen av hudcancer, där tidig upptäckt är av yttersta vikt för att förhindra metastasering. Incidensen ökar stadigt, och den årliga incidensökningen i Sverige mellan 1983 och 2003 var 2,1 procent för män och 1,7 procent för kvinnor. I svenska cancerregistret från 2003 registrerades 1 889 patienter med maligna melanom i huden [1]. Det är främst de yttligt spridande melanomen (SSM, superficial spreading melanoma) som står för den huvudsakliga ökningen. Den vanligaste lokaliseringen är bålen för män och extremiteterna för kvinnor, men man har på senare år bl a iakttagit en kraftig ökning av melanom på bålen även hos yngre kvinnor [2].

Prognosen har dock genom åren förbättrats, sannolikt på grund av större medvetenhet hos befolkningen och därmed tidigare upptäckt.

Behandling vid malignt melanom är alltid kirurgisk med eventuell efterföljande utvidgad excision beroende på histopatologisk tjocklek (Breslow). De regionala onkologiska kommittéerna har utarbetat riktlinjer för detta. Rekommenderade excisionsmarginaler är vanligtvis 1–2 cm beroende på tjocklek enligt Breslow, och excisionen bör också ske djupt ned i subkutis, om möjligt ned till muskelfascia. Vid den kroniska och mer beskedliga in situ-formen lentigo maligna kan andra behandlingar än kirurgi vara aktuella.

Skivepitelcancer är också en hudcancerform som kan metastasera, men den är vanligtvis mindre aggressiv än malignt melanom. De lågt differentierade formerna kan dock meta-

Sammanfattat



Incidensen av hudcancer fortsätter att öka sedan flera år och uppträder numera också i yngre åldrar.

Incidensökningen gäller samtliga av de vanligast förekommande hudcancerformerna malignt melanom, skivepitelcancer och basalcellscancer. Den gäller sannolikt även aktiniska keratoser, som anses vara tidiga förstadium till skivepitelcancer.

Behandlingen av hudcancer har tidigare vanligtvis bestått i excisionskirurgi, som fortfarande är den metod som alltid skall vidtas vid misstänkt malignt melanom och vid de flesta fall av skivepitelcancer.

Vid basaliom, Mb Bowen och aktiniska keratoser kan dock andra metoder många gånger vara att föredra.

Idag har främst hudläkarna tillgång till ett ökande antal behandlingsmetoder, vilka rätt utförda ger lika hög utläkning och ofta bättre kosmetiskt resultat än traditionell excisionskirurgi.

Kunskapsprov



Hur noga har du läst artikeln?
Kunskapsprov för denna artikel
finns på www.lakartidningen.se

stasera snabbare liksom vid vissa lokaliseringar såsom läpparna. Incidensen har mellan 1983 och 2003 årligen ökat med i genomsnitt 3,2 procent för män och 3,3 procent för kvinnor. År 2003 registrerades 3 186 patienter med icke-melanoma hudcancerformer (huvudsakligen skivepitelcancer) i cancerregistret [1]. Hos transplanterade patienter ses ofta efter några år en ökande frekvens av skivepitelcancer i huden.

Överlevnaden i denna cancerform är god, och behandlingen är vanligtvis kirurgisk. Vid in situ-formen (Mb Bowen)

II Fakta 1

Hudtumörformer

Malignt melanom

- Nodulärt melanom
- Ytligt spridande melanom (SSM, superficial spreading melanoma)
- Akralt melanom
- Lentigo maligna melanoma
- Lentigo maligna

Basaliom

- Nodulärt basaliom
- Superficiellt basaliom
- Intermediärt basaliom
- Morfeabasaliom

Skivepiteldysplasi

- Aktinisk keratos
- Mb Bowen (skivepitelcancer in situ)
- Skivepitelcancer

II Fakta 2

Behandlingsmetoder

Metod	Lämpliga hudtumörer
Kirurgi	Malignt melanom, skivepitelcancer, basaliom
Kryoterapi + eventuellt kyrettagage	Basaliom, Mb Bowen, aktiniska keratoser
Diatermi + kyrettagage	Basaliom, Mb Bowen
Laser	Malignt melanom (excision), Mb Bowen, basaliom, aktiniska keratoser
PDT	Basaliom, Mb Bowen, aktiniska keratoser
5-fluorouracilkräm	Aktiniska keratoser
Imikvimod	Basaliom
Diklofenak	Aktiniska keratoser
Retinoider	Profylax
Triklorättiksyra	Aktiniska keratoser
Interferon	Metastaserande malignt melanom
Strålbehandling	Malignt melanom (metastaserande), skivepitelcancer, basaliom
Bucky	(Lentigo maligna)

finns dock en rad alternativa behandlingsalternativ beroende på lokalisering och storlek. Skivepitelcancer uppstår ofta i solskadade hudområden, där multipla aktiniska keratoser samtidigt föreligger. Dessa uppvisar en cellstörning i epidermis av varierande grad, och det är därför vår mening att behandling av aktiniska keratoser i profylaktiskt syfte är klart motiverad. Andra metoder än kirurgi är då betydligt lämpligare.

Basaliom är den vanligaste formen av hudcancer, den är lokalt destruktiv men metastaserar normalt inte. Till skillnad från förhållandet i många andra länder har denna tumörform tidigare inte registrerats i det nationella cancerregistret, och det råder därför en viss osäkerhet om den sanna incidensen i Sverige. En studie har dock visat en årlig incidensökning på 11,9 procent i ett Stockholmsområde 1971–1980 [3]. I en annan studie uppskattades antalet patienter i Sverige som får ett eller flera basaliom under ett år till cirka 25 000 [4]. Basaliom är en tumörform som är mycket lämpad för annan behandling än vanlig knivkirurgi (undantaget skleroserande morfeabasaliom, där kirurgi är förstahandsmetod).

Behandlingsmetoder

Kirurgi. Enkel ovalär excision är oftast lämplig vid mindre solitära hudcancertumörer. Mer avancerad kirurgi i form av lambåer och hudtransplantat kan bli aktuellt vid stora eller svårlokaliserade tumörer. Så kallad Mohs' kirurgi är indicerad framför allt vid skleroserande eller morfeiforma basaliom [5]. Misstänkta maligna melanom skall i princip alltid excideras.

Kryobehandling, dvs frysning med flytande kväve (kokpunkt -196°C), är en snabb och relativt enkel metod. Metoden kräver dock erfarenhet och träning för optimalt resultat. Den används med stor fördel vid aktiniska keratoser men också vid Mb Bowen och vissa typer av basaliom. Speciellt lämplig är kryokirurgi (kombinerad kyrettagage- och kryobehandling) vid nodulära basaliom på näsa, öron och ögonlock (eftersom

broskvävnad är mer köldtålig än hud) där den normala funktionen och utseendet kan bibehållas. Rätt utförd är recidivrisken mycket låg och jämförbar med den vid kirurgi [6].

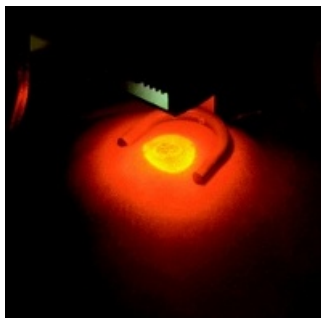
Diatermi är en äldre metod med i stort samma användningsområde som kryokirurgi. Diatermi skall kombineras med noggrant, upprepat kyrettagage. Kräver dock mycket stor noggrannhet och träning. Vid riktigt utförd diatermi förefaller recidivrisken inte vara större än vid kryobehandling och kirurgi [7].

Koldioxidlaser kan användas både som »strålkniv« för excision av hudtumörer och för att bränna bort ytliga hudförändringar lager för lager ned till frisk vävnad [8]. Observera att laser inte får användas för evaporisering av pigmentnevus! Metoden kräver träning och erfarenhet. Andra laservarianter samt intensivt pulsat ljus är i första hand användbara vid olika former av kärlförändringar, oönskad hårväxt, pigmentfläckar m m och används inte vid behandling av hudtumörer.

Fotodynamisk behandling (PDT, Photo Dynamic Therapy) är en metod som gör det möjligt att genom tillförsel av ett ljus-sensibiliserande ämne göra tumörceller känsliga för ljusbehandling. Metoden har tidigare använts främst vid behandling av utbredd cancer, särskilt inom huvud-halsområdet, varvid läkemedlet ges intravenöst. Nackdelen är att patienten blir kraftigt generellt ljuskänslig under relativt lång tid, vilket begränsar användningen.

Nyligen har en metod för lokal applikation introducerats i Sverige, varigenom man undviker generell ljuskänslighet. Denna metod lämpar sig mycket väl för behandling av hudtumörer.

Sedan 2001 finns metylester-ALA (metylaminoolevulinat) i krämform registrerat som läkemedel. Den ytliga hudtumören skrapas först försiktigt på ytan. Krämen med metylester-ALA appliceras därefter över tumörområdet och ockluderas under plastfilm i cirka 3 timmar. Under denna tid har tumörcellerna tagit upp ALA som via hemcykeln bildat en tillräck-



Figur 1. Vid fotodynamisk terapi belyses tumörområdet med rött, intensivt ljus.



Figur 2. Fluorouracilkräm används huvudsakligen vid aktiniska keratoser. Vanligtvis uppstår betydande erosioner efter 3–4 veckors behandling.

FOTO (BÅDA BILDERNA): MIKAEL TÄRSTEDT

lig mängd protoporfyrin IX. Området belyses med vanligt rött ljus i cirka 8 minuter (Figur 1), varvid protoporfyrin IX exciteras och en selektiv tumörcellsdestruktion erhålls. Metoden ger ett betydligt bättre kosmetiskt resultat än ovan beskrivna metoder [9]. Aktiniska keratoser och ytliga basaliom är godkända indikationer för fotodynamisk behandling. Effekt på Mb Bowen och nodulära basaliom har också visats i studier [10]. Vid behandling av basaliom och tjockare aktiniska keratoser rekommenderas två behandlingar, men vid tunna aktiniska keratoser är en behandling tillräcklig.

5-fluorouracil är en cytostatikakrämsom sedan många år finns tillgänglig som licensmedel för i första hand utbredda aktiniska keratoser. Den verkar selektivt destruktivt i stort sett enbart på de atypiska cellerna. Relativt få studier föreligger för denna äldre produkt. Patienten får själv dagligen applicera krämen under ett antal veckor (vanligtvis 3–4), varvid ganska betydande erosioner i huden uppstår (Figur 2). På grund av den kraftiga hudreaktionen kan det någon gång vara svårt att motivera patienten till att fullfölja hela behandlingen på egen hand. En studie har dock visat färre biverkningar med lägre koncentration av fluorouracil, men med fortsatt lika bra behandlingsresultat [11]. Det kosmetiska resultatet brukar vara mycket gott.

Imikvimod är en immunmodulerare i krämform som sedan tidigare är godkänd för genitala vårtor. Har också nyligen fått indikationen små ytliga basaliom godkänd. Stimulerar produktionen av interferon alfa (IFN α) och tumörnekrosfaktor (TNF α) i dermis [12]. Studier visar effekt på basaliom men även på aktiniska keratoser [13]. Krämen appliceras av patienten själv, vanligtvis 5 gånger i veckan i 6 veckor. Även denna metod är tumörselektiv, och under behandlingens gång skall betydande erosioner uppstå för att klinisk effekt skall uppnås. Således kan även här problem med ordinationsfölj-samhet uppstå. På grund av selektiviteten för de atypiska cellerna förväntas även här det kosmetiska resultatet bli utmärkt.

Topikala retinoider har i många studier förutom på akne visat sig ha viss effekt på solskadad hud såsom pigmenteringar och rynkor [14]. De har därför i flera år även använts av kosmetiska skäl. Effekten på cellatypier är relativt svag, och lång användningstid (minst ett halvår) är nödvändig för att se någon effekt. Användningsområdet i detta avseende är därför framför allt profylax mot nya solskador. Perorala retinoider har också visat sig ha viss tumördämpande effekt och har därför kommit till användning som profylaktisk behandling mot nya hudtumörer hos t ex organtransplanterade patienter [15].

Diklofenak är ett antiflogistikum i gelform. Det är en relativt ny produkt på marknaden med ännu begränsad klinisk erfä-

renhet. Verkningsmekanismen är oklar men kan ha samband med hämning av cyklooxygenasbanan med reducerad prostaglandin E₂-syntes. Studier talar för effekt på aktiniska keratoser [16], men studieunderlaget är fortfarande begränsat. Patienten applicerar själv produkten 2 gånger dagligen under 3 månader, och viss hudreaktion är att förvänta. På grund av den utdragna behandlingstiden finns risk för problem med ordinationsfölj-samhet. Både den kliniska effekten och bieffekterna förefaller svagare än vid bruk av 5-fluorouracil och imikvimod. Indikationen är enbart aktiniska keratoser, och kosmetiska effekten är god. Liten risk (cirka 2 procent) för kontaktsensibilisering föreligger. Långtidsuppföljning saknas för närvarande.

Interferon användes systemiskt som adjuvant behandling vid malignt melanom där hög risk för recidiv föreligger (främst vid lymfkörtelengagemang). Interferon har även injicerats lokalt vid t ex utbredda och aggressiva basaliom. Influensaliknande symtom finns beskrivna även efter enbart lokal injektion [17]. Upprepade behandlingar krävs under längre tid, vilket gör behandlingen mycket kostsam. Interferon är därför inte rutinmetod som lokalbehandling.

Triklorättiksyra och liknande etsande substanser har tidigare använts vid framför allt aktiniska keratoser. Behandlingen är relativt svårstyrd och används i mindre utsträckning idag.

Strålbehandling utförs i samarbete med onkolog. Den är ingen förstahandsmetod, men den kan bli aktuell framför allt vid utbredda basaliom och skivepitelcancertumörer, särskilt hos äldre patienter [18]. Behandlingen kan ge något sämre kosmetiskt resultat, men recidivfrekvensen är inte högre än för andra rutinmetoder [19].

Bucky är s k mjukröntgen som har ett våglängdsområde mellan röntgen och ultraviolett ljus. Sedan länge används denna behandling på de flesta hudklinikerna i landet vid framför allt vissa inflammatoriska dermatoser som svarar dåligt på annan lokal terapi. Metoden har också vid högre stråldos visat sig ha effekt på t ex lentigo maligna [20]. Effekt och recidivfrekvens gör den likvärdig med kirurgi, och metoden kan övervägas vid mer utbredda förändringar.

Övriga metoder som tumörvacciner, regional hyperterm perfusion, systemisk cytostatikabehandling m m (gäller främst metastaserande malignt melanom) berörs inte i denna artikel.

Diskussion

Incidensen av hudcancer har de senaste decennierna uppvisat en ständig ökning. Ett tillskott av flera nya behandlingsalternativ har samtidigt inneburit en mer individualiserad terapi. Kirurgi är fortfarande många gånger förstahandsmetod och skall alltid väljas vid misstänkt malignt melanom, men även vid dysplastiska/benigna pigmentnevi. Vid basaliom, Mb Bowen och skivepitelcancer finns idag en rad alternativa behandlingsmetoder som framför allt tillhandahålls av hudläkare. Val av metod styrs då av tumörtyp, storlek, aggressivitetsgrad, lokalisering, patientens ålder, allmäntillstånd, kosmetiska synpunkter och inte minst operatörens erfarenhet av metoden.

Flera av de nya metoderna uppvisar en selektivitet för tumör-celler samtidigt som de omgivande normala cellerna sparas. Med dessa metoder erhåller man därmed vanligtvis ett betydligt bättre kosmetiskt resultat efter behandling än med tidigare konventionella metoder. Man kan också komma åt utbredda tumörer utan omfattande destruktiva och invalidiserande ingrepp.

Recidivfrekvensen vid behandling av utvalda hudtumörer är med de nya metoderna i nivå med tidigare behandlingsterapier. Metoderna är dock inte lämpade i alla situationer, och god kunskap om hudtumörer och de olika metoderna är nödvändig.

De flesta av ovan nämnda terapier kan idag erbjudas av hudspecialister runt om i landet. På vissa håll finns också speciella hudtumörmottagningar där flera specialiteter samarbetar.

annons

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Cancer incidence in Sweden 2003. Stockholm: Socialstyrelsen; 2005.
2. ROC Uppsala/Örebroregionen. Vårdprogram för malignt melanom och dysplastiska nevi. Femte upplagan 040101-051231. www.roc.se
3. Wallberg P, Skog E. The incidence of basal cell carcinoma in an area of Stockholm County during the period 1971-1980. *Acta Derm Venereol* 1991;71(2):134-7.
4. Tarstedt M, Rosdahl I. Basalcellscancer – ett växande problem. Stockholm: Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea 2000;109(2). p. 170.
5. Wennberg AM, Larko O, Stenquist B. Five-year results of Mohs' micrographic surgery for aggressive facial basal cell carcinoma in Sweden. *Acta Derm Venereol* 1999;79(5):370-2.
6. Nordin P. Kyretage och kryokirurgi vid epitelial hudcancer. Goda femårsresultat av behandling på näsa och öron. *Läkartidningen* 1996;93(38):3241-3.
7. Reynolds PL, Strayer SM. Treatment of skin malignancies. *J Fam Pract* 2003; 52:456-64.
8. Molin L, Tarstedt M, Engman C. Skin tumours in prematurely photoaged skin after long-term immunosuppression treated with CO₂ laser. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455:501-2.
9. Horn M, Wolf P, Wulf HC, Warloe T, Fritsch C, Rhodes LE, 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(6):1242-9.
10. Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, Moore JV, MacKie RM. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen's disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2001;137(3):319-24.
11. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0,5 % fluorouracil cream and 5 % fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* 2002;24(6):990-1000.
12. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(7):571-7.
13. Lebowitz M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imiquimod 5 % cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):714-21.
14. Rolewski SL. Clinical review: topical retinoids. *Dermatol Nurs* 2003;15(5):447-50, 459-65.
15. De Graaf YG, Euvrard S, Bouwes Bavinck JN. Systemic and topical retinoids in the management of skin cancer in organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2004;30:656-61.
16. Wolf JE, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3,0 % diclofenac in 2,5 % hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2001; 40(11):709-13.
17. Stenquist B, Wennberg AM, Gisslen H, Larko O. Treatment of aggressive basal cell carcinoma with intralesional interferon: evaluation of efficacy by Mohs surgery. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(1):65-9.
18. Vora SA, Garner SL. Role of radiation therapy for facial skin cancers. *Clin Plast Surg* 2004;31(1):33-8.
19. Rowe DE, Caroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15(3):315-28.
20. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002;146(6):1042-6.



=artikeln är referentgranskad

SUMMARY

The incidence of skin cancer has been increasing for several years. This is the case in malignant melanoma as well as in squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. Skin cancer is most common among the elderly, but is now also more frequently found in younger people. Surgery is often the treatment of choice and this is still the case in malignant melanoma and most cases of squamous cell carcinoma. For basal cell carcinoma, Bowen's disease and actinic keratoses, however, alternative treatments should be considered. Today, dermatologists can offer patients with skin cancer several new treatments besides surgery. These new treatments seem to have the same efficacy but better cosmetic results compared to earlier treatments.

Mikael Tarstedt, Olle Larkö, Lars Molin, Ann-Marie Wennberg

Correspondence: Mikael Tarstedt, Hudkliniken, Centralsjukhuset, SE-651 85 Karlstad, Sweden. mikael.tarstedt@liv.se