

Hvorfor og hvornår behandles aktiniske keratoser – en gennemgang af et Cochranereview

Hans Christian Wulf

EVIDENSBASERET MEDICIN

Dermato-venerologisk
Afdeling D42,
Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V07130448

Aktiniske keratoser (AK) betragtes som præmaligne forandringer, der primært findes i stratum basale i epidermis og klinisk først ses som små, rødlige forandringer i solskadet hud. Der kommer tiltagende keratinisering, der føles som sandpapir og kan ses i sidelys (grad 1-AK). Når keratiniseringen bliver direkte synlig, taler man om (grad 2-AK), og når keratiniseringen bliver tyk, kaldes den (grad 3-AK) [1]. Keratiniseringen kan blive op til 1 cm i tykkelse. Fra et tidligt stadie kan AK være let kløende, og når de bliver hyperkeratotiske kan de hænge fast i tøjet og være kos-

metisk utiltalende. 80% af AK sidder i solskadede områder på armene, i ansigtet og på skalpen, hvor de kan blive ekstremt tykke [2]. Der er risiko for gennemvækst til dermis, og den præmaligne tilstand er da progredieret til planocellulært karcinom (SCC) [3]. I et prospektivt studie med et års observationstid fandt man, at 60% af SCC opstod i AK-læsioner [4]. Tiden fra AK til SCC er ca. to år [5].

VURDERING AF COCHRANERESULTATET

Det er værd at notere sig, når man sammenligner de forskellige behandlingsmuligheder, at grundlaget for sammenligningerne halter, idet nogle studier er udført over for placebo, mens andre er udført over for andre aktive behandlinger. Desuden er nogle stoffers effekt undersøgt på tidlige grad 1-AK, mens andre er undersøgt på let hyperkeratotiske, følbare AK. Der er ikke differentieret mellem disse i artiklen, men det er relevant, idet AK er vanskeligere at behandle jo mere hyperkeratotiske de er [6].

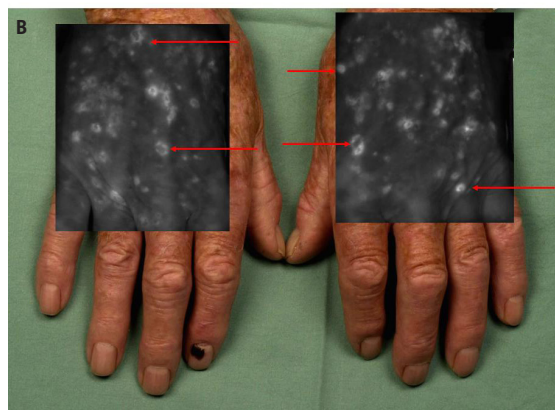
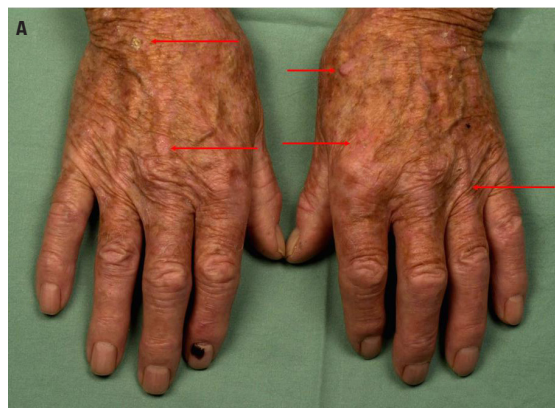
I praksis er behandlingsvarigheden en vigtig faktor. Denne går lige fra en enkelt behandling, 2-3 dages behandling til 90 dages behandling. Ud over dette er graden af toksicitet og inflammation (hudirritation) vigtig for graden af kompliance ved de længerevarende hjemmebehandlinger.

En anden vigtig faktor er kravet om et excellent kosmetisk resultat, specielt da de fleste behandlinger sker i ansigtet. Her fejler de fleste »gamle« behandlinger som kryoterapi og *curettage*, ligesom de ikke er velegnede til behandling af større hudområder (*field-terapi*), hvilket må anses for at være relevant i næsten alle tilfælde (Figur 1).

Nedenfor angives et lille udvalg af behandlinger, der er relevante for vore hjemlige forhold. På grund af de nævnte problemstillinger skal sammenligningerne tages med forbehold. Koncentrerer vi os om, hvor mange ud af 100 personer med adskillige AK der kureres, ser forholdet således ud (data fra Cochranereview): 1) Fotodynamisk terapi med 5-aminolevulinsyre eller methylaminolevulinat angives at kurere omkring 59 personer ved én behandling udført af en læge. 2) Ingenolmebutat kurerer omkring 33 personer ved hjemmebehandling i 2-3 dage. 3) 5-fluorouracil 5% kurerer > 37 personer ved be-

 FIGUR 1

A. Håndrygge med synlige, hyperkeratotiske aktiniske keratoser (AK), indikeret med pile. B. Efter påsmøring af methylaminolevulinat dannes protoporphyrin IX-fluorescens (hvide områder) i AK og i unormale celler – »usynlige AK«. Pilene indikerer de synlige AK.





Interventions for actinic keratoses

Aditya K Gupta^{1,2}, Maryse Paquet¹, Elmer Villanueva³, William Brintnell¹

1) Mediprobe Research Inc., London, Canada. 2) Division of Dermatology, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada. 3) Gippsland Medical School, Monash University, Churchill, Australia

Contact address: Aditya K Gupta, agupta@execulink.com.

Editorial group: Cochrane Skin Group.

Publication status and date: New, published in Issue 12, 2012.

Review content assessed as up-to-date: 23 March 2011.

Citation: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD004415. DOI: 10.1002/14651858.CD004415.pub2.

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

BACKGROUND

Actinic keratoses are a skin disease caused by long-term sun exposure, and their lesions have the potential to develop into squamous cell carcinoma. Treatments for actinic keratoses are sought for cosmetic reasons, for the relief of associated symptoms, or for the prevention of skin cancer development. Detectable lesions are often associated with alteration of the surrounding skin (field) where subclinical lesions might be present. The interventions available for the treatment of actinic keratoses include individual lesion-based (e.g. cryotherapy) or field-directed (e.g. topical) treatments. These might vary in terms of efficacy, safety, and cosmetic outcomes.

OBJECTIVES

To assess the effects of topical, oral, mechanical, and chemical interventions for actinic keratosis.

SEARCH METHODS

We searched the following databases up to March 2011: the Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL in The Cochrane Library, MEDLINE (from 2005), EMBASE (from 2010), and LILACS (from 1982). We also searched trials registers, conference proceedings, and grey literature sources.

SELECTION CRITERIA

Randomised controlled trials (RCTs) comparing the treatment of actinic keratoses with either placebo, vehicle, or another active therapy.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

At least two authors independently abstracted data, which included adverse events, and assessed the quality of evidence. We performed meta-analysis to calculate a weighted treatment effect across trials, and we expressed the results as risk ratios (RR) and 95% confidence intervals (CI) for dichotomous outcomes (e.g. participant complete clearance rates), and mean difference (MD) and 95% CI for continuous outcomes (e.g. mean reduction in lesion counts).

MAIN RESULTS

We included 83 RCTs in this review, with a total of 10,036 participants. The RCTs covered 18 topical treatments, 1 oral treatment, 2 mechanical interventions, and 3 chemical interventions, including photodynamic therapy (PDT). Most of the studies lacked descriptions of some methodological details, such as the generation of the randomisation sequence or allocation concealment, and half of the studies had a high risk of reporting bias. Study comparison was difficult because of the multiple parameters used to report efficacy and safety outcomes, as well as statistical limitations. We found no data on the possible reduction of squamous cell carcinoma. The primary outcome 'participant complete clearance' significantly favoured four field-directed treatments compared to vehicle or placebo: 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid (RR 2.46, 95% CI 1.66 to 3.66; 3 studies with 420 participants), 0.5% 5-fluorouracil (RR 8.86, 95% CI: 3.67 to 21.44; 3 studies with 522 participants), 5% imiquimod (RR 7.70, 95% CI 4.63 to 12.79; 9 studies with 1871 participants), and 0.025% to 0.05% ingenol mebutate (RR 4.50, 95% CI 2.61 to 7.74; 2 studies with 456 participants).

It also significantly favoured the treatment of individual lesions with photodynamic therapy (PDT) compared to placebo-PDT with the following photosensitisers: amino-levulinic acid (ALA) (blue light: RR 6.22, 95% CI 2.88 to 13.43; 1 study with 243 participants, aminolevulinic acid (ALA) (red light: RR 5.94, 95% CI 3.35 to 10.54; 3 studies with 422 participants), and methyl aminolevulinate (MAL) (red light: RR 4.46, 95% CI 3.17 to 6.28; 5 studies with 482 participants). ALA-PDT was also significantly favoured compared to cryotherapy (RR 1.31, 95% CI 1.05 to 1.64).

The corresponding comparative risks in terms of number of participants completely cleared per 1000 were as follows: 313 with 3% diclofenac compared to 127 with 2.5% hyaluronic acid; 136 with 0.5% 5-fluorouracil compared to 15 with placebo; 371 with 5% imiquimod compared to 48 with placebo; 331 with ingenol mebutate compared to 73 with vehicle; 527 to 656 with ALA/MAL-PDT treatment compared to 89 to 147 for placebo-PDT; and 580 with ALA-PDT compared to 443 with cryotherapy.

5% 5-fluorouracil efficacy was not compared to placebo, but it was comparable to 5% imiquimod (RR 1.85, 95% CI 0.41 to 8.33).

A significant number of participants withdrew because of adverse events with 144 participants affected out of 1000 taking 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid, compared to 40 participants affected out of 1000 taking 2.5% hyaluronic acid alone, and 56 participants affected out of 1000 taking 5% imiquimod compared to 21 participants affected out of 1000 taking placebo.

Based on investigator and participant evaluation, imiquimod treatment and photodynamic therapy resulted in better cosmetic outcomes than cryotherapy and 5-fluorouracil.

AUTHORS' CONCLUSIONS

For individual lesions, photodynamic therapy appears more effective and has a better cosmetic outcome than cryotherapy. For field-directed treatments, diclofenac, 5-fluorouracil, imiquimod, and ingenolmebutate had similar efficacy, but their associated adverse events and cosmetic outcomes are different. More direct comparisons between these treatments are needed to determine the best therapeutic approach.

handling 2 × daglig i ca. 20 dage. 4) Imiquimod kurer omkring 37 personer ved ca. 28 dages behandling, 3 × ugentlig. 5) Diclofenac kurer ca. 31 personer ved 90 dages behandling, 2 × daglig.

Set ud fra et komplianssynspunkt er behandlinger, der udføres af en læge, såsom fotodynamisk terapi, mest sikre. Herefter kommer behandlinger med de

korteste behandlingstider, hvorfor de er nævnt i den anførte rækkefølge. Andre behandlinger anvendes meget lidt eller slet ikke til formålet her i landet og er derfor ikke medtaget. Man kan også vælge at se på, hvor stor en procentdel af AK, der forsvinder ved behandlingen, hvilket kan ændre på ovennævnte vurdering.

HVORFOR BEHANDLE AKTINISKE KERATOSER

Grad 1-AK giver sjældent mange kosmetiske gener, da de drukner i den solskadede hud mange andre forandringer. Mange henvender sig først, når hyperkeratosen er mere eller mindre fremskreden og generende, eller når tilstanden har udviklet sig til en hudtumor. I den situation er det på tide ikke kun at behandle hudtumoren (basalcellekarcinom (BCC) eller SCC), men også AK. På Bispebjerg Hospitals hudafdeling behandles 20% af patienterne med hudtumorer også for AK ved *field*-terapi.

En anden grund til at behandle AK er som profylakse mod SCC, som de er forstadie til. Opgørelser over, hvor mange AK der pr. år udvikler sig til SCC, er meget usikre, men tal mellem 0,025% og 16% pr. år angives [7]. Forfatterens erfaring er i overensstemmelse med det laveste tal. Overføres data fra Tyskland til Danmark vil ca. 200.000 personer i Danmark have AK, og der kommer 2% pr. år til, især personer over 50 år [8]. Stigningen med alderen er nærmest eksponentiel.

Kunne man behandle alle med AK, skulle man behandle mindst 100 personer for at hindre ét tilfælde af SCC, og da det vil være umuligt at behandle alle AK hos alle, skal man formentlig behandle mange flere personer for at forhindre ét SCC-tilfælde. Ud fra et omkostningssynspunkt vil det ikke være muligt [3]. Disse vurderinger gælder ikke for immunsupprimerede organtransplanterede patienter, hos hvem risikoen for malign transformation af AK er op til 140 gange forøget [9].

Der er en evig diskussion om nødvendigheden af at behandle ikke kun synlige AK, men også den mellemliggende hud. Ved måling af protoporphyrin IX-fluorescens i huden efter topikal applikation af methylaminolevulinat er det tydeligt, at der ud over de synlige AK er mange flere, der er usynlige (*field cancerization*). Det er derfor relevant at behandle store hudområder og ikke bare hyperkeratotiske, enkeltstående AK (Figur 1). Vælger man kun at behandle enkeltstående AK, vil der meget hurtigt opstå nye behandlingskrævende AK [10].

Her er der naturligvis fokuseret på farmakologisk behandling af AK, men profylakse er vejen frem for at reducere forekomsten [3]. AK er solfremkaldt og regnes primært for at være relateret til total soldosis. Da man får ca. dobbelt så stor soldosis på skalpen som andre steder på kroppen, er denne region særligt udsat hos mænd. De generelle solråd om at reducere UV-eksponeringen er derfor vigtige, og systematisk brug af cremer med solbeskyttelsesfaktor er påvist at kunne reducere mængden af nye AK hos mennesker [3]. I dyreforsøg er det ligeledes påvist, at reduceret solstråling efter første solfremkaldte SCC forlænger tidsinterval-

let, indtil næste SCC opstår, så det er aldrig for sent at påbegynde en mere varsom omgang med solen.

SUMMARY

Hans Christian Wulf:

When and why treat actinic keratoses?

Ugeskr Læger 2014;176:V07130448

Actinic keratoses (AK) are small, inflamed, hyperkeratotic, sunprovoked lesions which may progress to squamous cell carcinoma (SCC). There are two main reasons for treating AK: one is as prophylaxis against SCC, the other is because of cosmetic discomfort, with clothes getting caught in the hyperkeratotic AK. Visible AK and neighbouring invisible AK should be treated. As AK are provoked by UV radiation, protection against UV is essential. This paper comments on a Cochrane review: "Interventions for actinic keratosis" and treatments available in Denmark.

KORRESPONDANCE: Hans Christian Wulf, Dermato-venerologisk Afdeling D42, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV. E-mail: h.wulf@regionh.dk

ANTAGET: 9. oktober 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. februar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Olsen EA, Abernethy L, Kulp-Shorten C et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:738-43.
- Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:4-7.
- Schwartz RA. The actinic keratosis. *Dermatol Surg* 1997;23:1009-19.
- Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988;331:795-7.
- Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007;33:1099-101.
- Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M et al. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp – a randomized multicentre study. *Br J Dermatol* 2012;166:1327-32.
- Smit P, Plomp E, Neumann HAM et al. The influence of the location of the lesion on the absolute risk of the development of skin cancer in a patient with actinic keratosis. *J EADV* 2013;27:667-71.
- Schaefer I, Augustin M, Spehr C et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany – analysis of multisource data. *J EADV* doi: 10.1111/jdv.12102
- Togsverd-Bo K, Sørensen SS, Hædersdal M. Organ transplant recipients need intensive control and treatment of skin cancer. *Ugeskr Læger* 2013;175:1408-11.
- Wulf HC, Pavel S, Stender I et al. Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol* 2006;86:25-8.