

Fotodynamisk terapi vid behandling av skivepitelskarcinom hos katt

Johanna Nordell

Handledare Åke Hedhammar
Inst. för kirurgi och medicin, smådjur

Bitr.handledare Henrik von Euler
Inst. för kirurgi och medicin, smådjur

Examensarbete 2003:40
Veterinärprogrammet
Veterinärmedicinska fakulteten
SLU
ISSN 1650-7045
Uppsala 2003

<u>INLEDNING</u>	<u>1</u>
VERKNINGSMEKANISMEN HOS FOTODYNAMISK TERAPI.....	1
FOTOSENSIBILISERANDE ÄMNER	1
LJUSKÄLLAN	2
AKTIVERING AV DET FOTOSENSIBILISERANDE ÄMNET	3
UTVÄRDERING AV BEHANDLINGRESULTATET	4
VETERINÄRMEDICINSKA TILLÄMPNINGSSOMRÅDEN	5
SKIVEPITELSKARCINOM	7
HISTORIK	9
<u>MATERIAL OCH METODER.....</u>	<u>9</u>
MEDVERKANDE PATIENTER	9
APPLIKATION AV FOTOSENSIBILISERANDE KRÄM	10
BELYSNING	10
SMÄRTLINDRING OCH EFTERVÅRD	11
STATISTISKA ANALYSMETODER	12
<u>RESULTAT.....</u>	<u>12</u>
KÖN.....	13
ÅLDER	13
HISTOPATOLOGI.....	14
LOKALISATION	14
ANNAN BEHANDLINGSMETOD	15
ÖVRIGA RESULTAT	15
BIVERKNINGAR	16
<u>DISKUSSION.....</u>	<u>17</u>
<u>SUMMARY IN ENGLISH.....</u>	<u>18</u>
FÖRFATTARENS TACK	18
REFERENSER.....	19

KRÄFTA är sällsyntare hos djur än hos människor. Hos hundar förekommer lidandet ibland. Veterinär kan endast bestämma sjukdomen.
Ur Hemdjurläkaren (1906) av Oscar Sandström, distriktsveterinär

INLEDNING

Fotodynamisk terapi (eng photodynamic therapy, PDT) är en relativt ny behandlingsmetod för onkologiska och dermatologiska tillstånd. Inom humanmedicinen används den bland annat för behandling av ytliga neoplasier i epidermis, respirationsvägarna, magtarmkanalen och urogenitalsystemet (Magne *et al.*, 1997).

Sedan ett tiotal år tillbaka har flera kliniska försök gjorts för att utvärdera hur metoden lämpar sig inom veterinärmedicinen. Nedan beskrivs en uppföljande studie av behandlingsresultat hos 25 katter som behandlades med fotodynamisk terapi mot skivepitelskarcinom på bland annat nos och öron. Behandlingarna har utförts vid Queen's Veterinary School Hospital vid universitetet i Cambridge mellan 1998 och 2002. Genom intervjuer med djurägare eller remitterande veterinär samt genomgång av journalkopior har en kartläggning av behandlingseffektiviteten kunnat utföras. Resultatet är uppmuntrande och pekar på flera fördelar jämfört med konventionella behandlingsmetoder.

Verkningsmekanismen hos fotodynamisk terapi

Metoden bygger på att en aktivering sker av ett fotosensibiliserande ämne som tillförts tumörområdet genom antingen topikal applikation, oral administrering eller intravenös injektion (Lucroy, 2002). Därefter belyses området med ljus av lämplig våglängd varvid en syrekrävande fotokemisk reaktion sker och tumörcellerna lyseras. Ljuskällan kan utgöras av antingen laser eller vanligt (inkohärent) ljus med en våglängd som överensstämmer med det fotosensibiliserande ämnets maximala absorptionsförmåga, vanligtvis inom våglängdsområdet 630-700 nm som är rött ljus.

Fotosensibiliserande ämnen

Det finns flera olika typer av fotosensibiliserande ämnen (eng photosensitisers, PS). Gemensamt för dessa är att de kräver rätt våglängd från ljuskällan för att aktiveras samt närvaro av syre. Ett optimalt ämne får inte vara toxiskt för individen, skall tas upp selektivt i tumörcellerna men inte i normal vävnad, ha god förmåga att skapa en fotokemisk reaktion samt utsöndras snabbt från kroppen. Ett problem vid behandling med fotodynamisk terapi är att hudens ljuskänslighet kan kvarstå i flera veckor efter behandlingen.

I den beskrivna studien användes 5-aminolevulinsyra (5-ALA) kräm, som applicerades topikalt över tumörområdet. 5-ALA är i sig inte fotodynamiskt aktivt, men omvandlas via hämcykeln till protoporfyrin IX (PpIX) som är ett kraftigt

Ljussensibiliserande ämne vid våglängder kring 635 nm. PpIX-syntesen regleras i kroppen av en negativ feedback. Om tillgången på 5-ALA är god överskrids feedback-mekanismen varvid en ackumulering av PpIX sker (Stell *et al.*, 2001). Vid topikal applikation av 5-ALA väntar man vanligtvis mellan 4 och 6 timmar innan ljusterapien påbörjas för att omvandlingen till PpIX skall hinna ske. Om det fotosensibiliserande ämnet injiceras intravenöst sker detta oftast 48 timmar innan behandling.

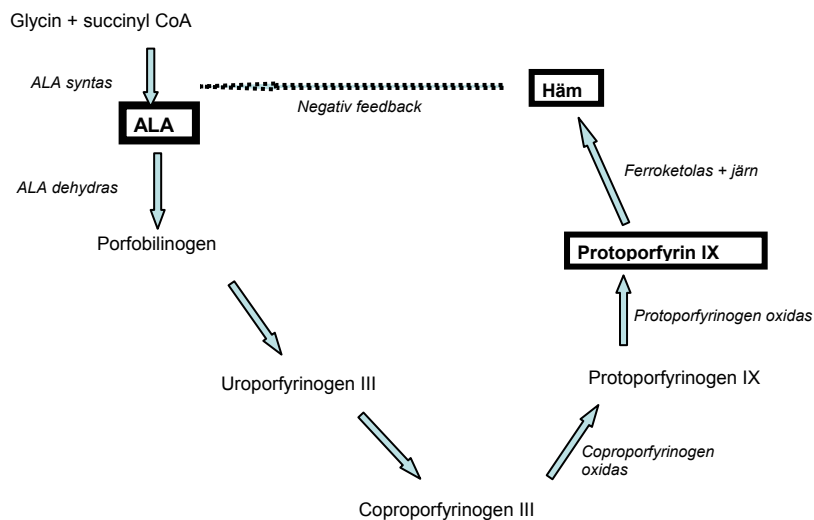


Fig 1. Omvandling av 5-ALA till PpIX i hämcykeln

5-ALA absorberas framför allt genom skadade keratinocyter som ofta täcker tumörer i epidermis, men inte genom intakt hud. När 5-ALA diffunderat in i cellerna och omvandlats till den ljuskänsliga molekylen PpIX, kan fototerapien påbörjas. 5-ALA utsöndras ur kroppen inom 24 timmar efter applikation på människor och möss. Clearance på katt är inte undersökt, men katter som i djurförsök har fått subkutana injektioner av 5-ALA utvecklade kutan fotosensibilitet som försvann helt inom ett dygn.

Ljuskällan

Valet av det fotosensibiliserande ämnet avgör vilken våglängd ljuskällan skall avge. Ljusets våglängd är direkt proportionell mot vävnadspenetrationen. Våglängder över 630 nm är lämpliga för fotodynamisk terapi. En laser är dyrare än en inkoherent ljuskälla, men kräver inte lika lång belysningstid eftersom ljusterapien blir effektivare. En annan fördel med laser är att ljusdoseringen (dosimetri) blir enklare.

För epidermala tumörer används en optisk fiber med en mikrolins som fördelar ljuset. Mikrolinsen placeras ca 1 cm från tumören. För tumörer i magtarmkanalen, respirationsvägarna och urinblåsan används en annan typ av lins.

Den mängd ljus som avgas från lampan eller lasern bestäms av ljusflödet och energidensiteten. Ljusflödet anger antalet fotoner som levereras till ett visst område och mäts i Joules per cm^2 . Energidensiteten beskriver hastigheten (antalet fotoner per tidsenhet) med vilken ljuset levereras till ett visst område och mäts i Watt per cm^2 . Sambandet mellan ljusmängden och tiden uttrycks i behandlingssekunder som beräknas enligt ljusflödet delat med energidensiteten ($(\text{J}/\text{cm}^2) \div (\text{W}/\text{cm}^2)$).

I den beskrivna studien användes en lampa som avgav inkoherent ljus med en våglängdstopp på 635 nm och varje patient behandlades under 30 minuter (1800 sekunder).



Fig 2. Fotodynamisk behandling med lampa

Aktivering av det fotosensibiliserande ämnet

Så länge området inte är belyst med ljus av rätt våglängd sker ingen påverkan på tumören. Detta är fördelaktigt eftersom det besparar individen de systemiska biverkningarna som kan uppstå vid cytostatikabehandling. När det fotosensibiliserande ämnet absorberar fotonerna ökar dess energiinnehåll och ämnet exciteras till ett envärt eller trevärt stadium.

Väl aktiverat kan det fotosensibiliserande ämnet reagera med närliggande molekyler och ge upphov till två typer av reaktioner. Om det exciterade ämnet överför sin energi direkt till en närliggande syremolekyl så att ett envärt syre, så kallad fri syreradikal, bildas benämns reaktionen typ II. Om ämnet istället överför sin energi till en intermediär molekyl som i sin tur skapar den fria radikalen kallas reaktionen typ I. (Lucroy *et al.*, 2000; Stell *et al.*, 2001; Lucroy, 2002)



Fig 3. Verkningsmekanismen hos fotodynamisk terapi

Envärt syre och fria radikaler är cytotoxiska och ger upphov till cellskador på flera sätt. Det har länge varit känt att de orsakar mutationer i DNA. Därutöver förorsakar de direkta skador på tumörcellsmembran (mitokondrie-, plasma-, och nucleusmembran, lysosomer och endoplasmatiskt retikulum). Dessutom uppstår skador på närliggande vaskulatur, vilket orsakar ischemi i området på grund av stas, kärlläckage och trombbildning. En fjärde bidragande faktor är att de cytokiner och andra inflammatoriska mediatorer som frigörs från de skadade cellerna attraherar bland annat neutrofiler och makrofager. Alla mekanismer, samt valet av fotosensibiliserande ämne och tumörtyp medverkar till behandlingsresultatet.

Utvärdering av behandlingsresultatet

Behandlingen skapar en nekros i tumörområdet vilket ses som ett blödande ulcus. Omkringliggande vävnad kan uppvisa erytem och ödem och det är därför tillrådligt att efterbehandla med någon form av smärtlindring det första dygnet. Om inga komplikationer tillstöter läker såret vanligtvis inom 2 till 4 veckor och därefter kan en utvärdering av behandlingsresultatet ske. Om tumörområdet ersatts med friskt epitel beskrivs resultatet som 'total respons'. Om tumörområdet reducerats med 50 procent eller mer benämns resultatet 'partiell respons' och övriga fall beskrivs som 'ingen respons'.

En nackdel med fotodynamisk terapi är att behandlingspenetransen är begränsad. Vid behandling med topiskt applicerad 5-ALA och våglängder kring 635 nm beräknas behandlingsdjupet till ca 2 mm, vilket innefattar epidermis och pilosebaks vävnad, men inte dermis. Tumörer som går djupare än 2 mm får därför sannolikt ett sämre behandlingsresultat. Däremot kan man teoretiskt sett upprepa behandlingen obegränsat antal gånger vilket man inte kan göra med andra tumörbehandlingar som cytostatika eller strålning. Om tumören recidiverar efter några månader kan man behandla på nytt och därigenom trycka tillbaka tumören vid behov. I den beskrivna studien finns flera exempel där ett enstaka

behandlingstillfälle inte varit tillräckligt, men där en upprepning av behandlingen gav ett tillfredställande resultat.



Fig 4. Skivepitelskarcinom-in-situ före behandling



Fig 5. 12 timmar efter behandling med fotodynamisk terapi

Veterinärmedicinska tillämpningsområden

Eftersom fotodynamisk terapi inte ger någon systemisk tumörbehandling lämpar den sig för neoplasier som vanligtvis inte metastaserar. Skivepitelskarcinom på katt är ett relativt välstuderat område där behandlingsformen visat goda resultat (Peaston *et al.*, 1993; Stell *et al.*, 2001).

Stell et al. beskriver en studie där 13 katter med skivepitelskarcinom på nos, ögonlock eller öronpinna behandlades med fotodynamisk terapi genom topikal applikation av 5-ALA. I 85 procent av fallen erhöles total respons efter en behandling. 9 av 10 skivepitelskarcinom som lokaliserades till nosen resulterade i total respons efter ett behandlingstillfälle. Recidivandelen för samtliga katter var 63,6 procent. Mediantid för total respons var 21 veckor (så kallad remission).

I en studie där 62 skivepitelskarcinom på 51 katter som gavs intravenös injektion med pyrofeoforbide-alfa-hexyleter (HPPH-23) 24 timmar innan fototerapi redovisade Magne et al. 1997 att det tumörfria intervallet under 1 år var 62 procent. För icke invasiva tumörer som mätte under 1,5 cm i diameter var den totala responsen 100 procent.

Peaston et al. redovisade 1993 en studie där 18 katter behandlades med fotodynamisk terapi mot skivepitelskarcinom på öron eller nos. Det fotosensibiliserande ämnet som användes var aluminium-fthalocyanin-tetrasulfonat (AlPcS4), vilket injicerades intravenöst 48 timmar innan ljusbehandlingen. Tumörstorleken hade betydelse för behandlingsresultatet. Katterna behandlades mellan en och tre gånger. Det tumörfria intervallet var 3 till 18 månader för de 10 katter som uppvisade total respons efter en behandling.

1991 undersökte Roberts et al. resultatet av fotodynamisk behandlingsterapi på 10 katter, 2 hundar och 3 ormar som hade diagnosticerats med skivepitelskarcinom, carcinoma-in-situ, mastocytom eller en blandning av karcinom och sarkom. Kloraluminium-sulfonat-fthalocyanin (CASPc) injicerades 48 timmar innan ljusbehandlingen. 67 procent visade total respons, 22 procent visade partiell respons och 11 procent visade ingen respons.

Fotodynamisk terapi har även provats mot orala skivepitelskarcinom på hund (McCaw *et al.*, 2000). 11 hundar injicerades med HPPH 48 timmar innan ljusbehandling. 8 hundar betraktades som botade då tumörerna inte recidiverat inom 17 månader. Det kosmetiska resultatet var klart överlägset det som följer en kirurgisk behandling.

En fallrapport av fotodynamisk behandling vid skivepitelskarcinom i esofagus på hund finns beskriven (Jacobs and Rosen, 2000). Metoden används vid skivepitelskarcinom i esofagus på människor. Hunden rapporteras ha överlevt 9 månader med behandlingen.

Som behandling vid hemangiopericytom på hund visade sig metoden inte vara lika effektiv som kirurgi eller strålning (McCaw *et al.*, 2001).



Fig 6. Dagen efter fotodynamisk terapi hos katt med skivepitelskarcinom



Fig 7. Fyra veckor efter behandlingen

Skivepitelskarcinom

Skivepitelskarcinom (eng squamous cell carcinoma, SCC) är maligna tumörer som utgår från keratinocyterna i epidermis eller mukösa hudytor. De delas in i två grupper beroende djup och invasivitet. Skivepitelskarcinom-in-situ (SCC-in-situ) är ytliga, icke-invasiva tumörer som lokaliserar till epidermis eller hårfolliklar och som inte involverar dermis. Om tumören är multicentrisk benämns den inom humanmedicinen för Bowens sjukdom (Bowen's disease). Skivepitelskarcinom-in-situ drabbar framför allt äldre katter med en genomsnittlig ålder av 11,5-12,5 år enligt Fox (Fox, 1995) eller 10,2 +/- 2,8 år enligt Goldschmidt/Shofer (Goldschmidt and Shofer, 1998).

Skivepitelskarcinom-in-situ kan ses som en premalignitet eftersom det kan invadera basalmembranet och övergå till skivepitelskarcinom med förmåga till metastasering (Rees and Goldschmidt, 1998). Skivepitelskarcinom utgör 23 procent av de epiteliära tumörerna hos katt med 41 procent lokalisering till huden och 57 procent lokalisering till munhålan (Goldschmidt and Shofer, 1998). Genomsnittlig ålder hos affekterade katter är 9 till 12 år och ingen könspreferens förekommer (Fox, 1995). Hos hund utgör skivepitelskarcinom 5 procent av de epiteliära tumörerna där 34 procent hittas i munhålan, 26 procent i huden och 32 procent på tårna.

Etiologin innefattar frekvent exponering av solljus (UV-B) som orsakar mutation i keratinocyternas DNA vilket leder till neoplastisk omvandling. Predisponerade faktorer för utveckling av kutant skivepitelskarcinom hos katt är sparsamt behårad, opigmenterad hud som ofta utsätts för solljus. Andra orsaker kan vara genetiska faktorer, tidigare värmeskador och aktiniska keratoser. Aktiniska keratoser är ett icke-neoplastiskt förstadium till skivepitelskarcinom. Hos katter är vanliga tumörlokaliseringar nos, nosrygg, övre och undre ögonlock, ögats cantus, öron samt området mellan öron och ögon. Skivepitelskarcinom förekommer även distalt på benen. Vita katter löper 13 gånger större risk att drabbas av skivepitelskarcinom än katter med pigment i huden (Fox, 1995).

Oavsett form brukar de tidiga kliniska symptomen karaktäriseras av ett inflammerat hudområde med erytem och ödem som övergår i krustor, sårbildning och slutligen ulcer som kan smälta ned underliggande vävnad. Ett vanligt exempel är ett sår på nosen som inte vill läka utan istället långsamt växer i omfattning. I ett sent stadium brukar djuren uppvisa tecken på smärta och irritation i området. Näslöde kan förekomma.

Histologiska snitt av skivepitelskarcinom visar öar och strängar av neoplastiska keratinocyter i dermis. Cellerna har rikligt med eosinofil cytoplasma och stora vesikulära nuklei och framträdande nukleoli (Goldschmidt and Shofer, 1998). Tumörerna graderas I-IV där grad I utgör väldifferentierat skivepitelskarcinom, grad II-III intermediärt differentierade- och grad IV lågdifferentierat skivepitelskarcinom. Ofta är det omöjligt att visuellt skilja en aktinisk keratos från ett skivepitelskarcinom-in-situ eller ett fullt utvecklat skivepitelskarcinom. Diagnosen ställs enkelt genom biopsitagning.

Skivepitelskarcinom växer vanligtvis långsamt och metastaserar sällan men är ofta lokalt invasiva. En metastasering sker ofta sent i tumörutvecklingen, är vanligtvis lymfogen till regionala lymfknotor och lungor och förekommer oftare hos grad III och IV (Goldschmidt and Shofer, 1998).

Den mest beprövade behandlingsmetoden utomlands är kirurgisk resektion av tumörområdet. Även strålbehandling förekommer. En studie av 15 katter som strålbehandlades mot skivepitelskarcinom visade att den totala responsen var 60 procent, den partiella responsen 33 procent och ingen respons uppgick till 6,6 procent. Genomsnittlig överlevnadstid var 946 dagar (Fidel *et al.*, 2001).

Kryokirurgi, hypertermi och cytostatikabehandling finns också rapporterade (Fox, 1995), (Meleo, 1997).

Historik

Användningen av ljus som medicinsk behandling finns beskrivet i texter från Indien som dateras till 1400 f.Kr. Vitiligo behandlades genom intag av vissa växter i kombination med solljus. Även de gamla egyptierna behandlade vitiligo på liknande sätt. År 1903 erhöll den danske forskaren Niels Finsen Nobelpriset för användandet av ljus och eosin vid behandling av lupus vulgaris. Samma år bevisades att den fotokemiska reaktionen är syreberoende. År 1908 upptäcktes att porfyriner var fotodynamiskt aktiva i in vitro och studien fick ett klinisk erkännande 1913 när Friedrich Meyer-Betz svalde hematoporfyrin och bevisade dess biologiska effekt. Han kunde efter vistelse i solen uppvisa erytem och ödem på solutsatta ställen.

På 1960- och 70-talet utvecklades den fotodynamiska terapin i USA och under mitten av 70-talet började metoden användas kliniskt. De tidigaste veterinära tillämpningarna skedde i början av 1980-talet när djuren injicerades med hematoporfyrin och belystes med laser. Metoden provades mot många olika typer av tumörer och trots varierande behandlingsutfall kunde övertygande resultat presenteras (Lucroy, 2002). Idag är fotodynamisk terapi en erkänd behandlingsmetod för vissa onkologiska och dermatologiska tillstånd inom humanmedicinen, men fortfarande är tillämpningen på veterinärsidan förhållandevis liten.

MATERIAL OCH METODER

Medverkande patienter

25 katter som genom histopatologi eller cytologi diagnosticerats med skivepitelskarcinom och som remitterats till Queen's Veterinary School vid universitetet i Cambridge behandlades med fotodynamisk terapi mellan 1998 och 2002. Patienterna ansågs vara lämpliga kandidater för fotodynamisk terapi och samtliga hade ytliga skivepitelskarcinom eller skivepitelskarcinom-in-situ på nos, nosrygg, ögonlock, ögoncatus, panna eller öron. Före behandlingen genomgick patienterna en klinisk undersökning. Ingen av katterna hade förstörade lymfknutor vid palpation. Blodvärden och hematologi kontrollerades inför anestesi. Förutom skivepitelskarcinomen ansågs katterna vara kliniskt friska. Thoraxröntgen för metastasundersökning utfördes ej då skivepitelskarcinom har en mycket liten spridningstendens.

Patienterna behandlades med fotodynamisk terapi mellan en och fyra gånger. I sex av fallen kompletterades behandlingen med kirurgi och/eller strålningsterapi. Genom telefonkontakt med djurägare eller remitterande veterinär under september månad 2002 har en utvärdering av behandlingen gjorts.

Applikation av fotosensibiliserande kräm

20-procentig 5-ALA kräm ("Aladerm", porphin 4,5g, Crawford's Pharmaceuticals) applicerades i riklig mängd över tumörområdet var 30:e minut under fyra till sex timmar. Även en 5 mm marginal runt området täcktes av krämen. Personalen som hanterade krämen bar handskar för att undvika självexponering. De patienter som försökte slicka bort krämen sederades med acepromazin (0,1-0,6 mg/kg) eller acepromazin och buprenorfin (6-10 µg/kg). För att 5-ALA skall kunna omvandlas till PpIX är det betydelsefullt att krämen hela tiden finns på tumörområdet. På människor som behandlas med fotodynamisk terapi brukar krämen bara appliceras en gång och sedan täcks området med ett ljusskyddande plåster så att reaktionen kan ske ostört. Över nosen på en katt är detta naturligtvis inte möjligt. Alla katter fick en krage runt halsen. Inga tecken på obehag, förutom det en katt vanligtvis upplever som hålls instängd i en bur och tvingas bära krage, kunde observeras.

Belysning

Inom 30 minuter efter den sista krämapplikationen lades patienterna i allmän anestesi efter induktion på propofol. Sedering med midazolam (0,2-0,3 mg/kg) och ketamin (5 mg/kg) provades på några av de första patienter men visades ha för kort verkningsstid eftersom katterna uppvisade tecken på obehag mot slutet av belysningen. För att undvika ögonskador täcktes ögonen med täta kompresser som fästes med en zinkoxidtejp. De katter som behandlades för skivepitelskarcinom på ögonlock eller ögoncactus fick en plastlins (Ellman International, UK) placerad i ögat.



Fig 8. Är ögonlocken affekterade måste kattens öga skyddas med en plastlins

Alla katterna lades i ventral position med stöd under huvudet för att uppnå stabilitet och korrekt läge så att tumörområdet placerades vinkelrätt mot lampan. Avståndet mellan tumör och lampa uppmätte ca 1 cm. Belysningen skedde under 30 minuter vilket motsvarar 1800 behandlingssekunder. Direkt postoperativt

injicerades karprofen (4 mg/kg). Karprofen (Rimadyl® vet) finns inte indicerat till katt i Sverige.

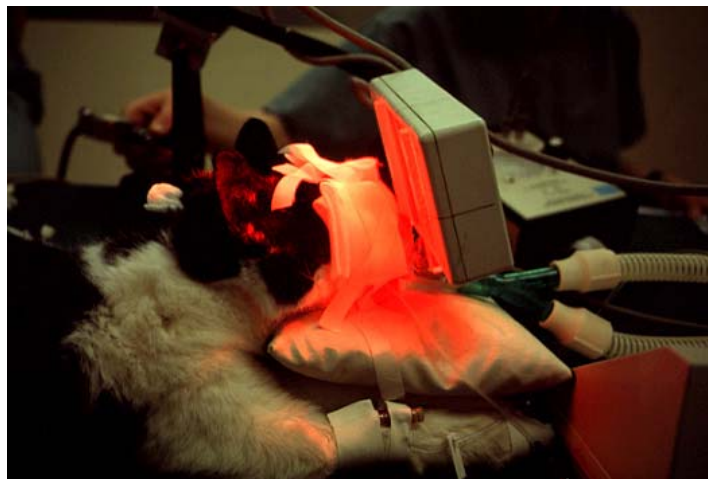


Fig 9. Katt i rätt position för belysning av nosen

Smärtlindring och eftervård

Patienterna stannade kvar på djursjukhuset i 24 timmar efter behandlingen. När de var tillräckligt återhämtade från narkosen visade de flesta katter tydliga tecken på obehag genom att de försökte klia eller gnugga på det behandlade området. Lokalanestesi med Emlakräm® användes för att försöka minska obehaget men många patienter injicerades även med buprenofin (Temgesic® 5-10 µg/kg) eller metadon (0,3 mg/kg) där det ansågs befogat. Katterna bedömdes i de flesta fall återhämta sig relativt snabbt och många ville till exempel äta under kvällen samma dag som behandlingen ägt rum.

Människor som behandlas med fotodynamisk terapi upplever varierande grad av smärta under belysningen. I de flesta fall räcker det med lindrig smärtbehandling. Det sår med tillhörande inflammation som uppstår efter att tumörcellerna nekrotiserats kan beroende på storlek naturligtvis kännas smärtsamt. Det finns anledning att tro att djuren upplever smärtan på ett liknande sätt.

Vid hemgång rekommenderades djurägarna att låta katterna behålla kragen på tills såret börjat läka och inte verkade orsaka mer irritation. Dessutom avråddes djurägarna från att låta katterna vistas i solen under den närmsta tiden efter behandlingen. De flesta patienter kom på återbesök efter ca 4 veckor för en första utvärdering av behandlingen.

Statistiska analysmetoder

För de statistiska analyserna användes en form av generaliserad linjär modell eftersom responsvariabeln mättes på ordinalskala. I en ordinalskala finns det en rangordning mellan skalstegen men skillnaderna mellan skalstegen kan vara olika stora. Kontinuerliga variabler kan anta alla värden på tallinjen inom ett visst intervall. Den proportionella odds-modellen för en ordinalrespons-variabel är en modell för kumulativa sannolikheter.

$$p(Y \leq j) = p_1 + p_2 + \dots + p_j \quad j = 1, \dots, 5$$

Responsvariabeln indelades i fem kategorier; kön, ålder, tumörlokalisering, histopatologi och kombination med andra behandlingsmetoder.

$$\text{Modell: } \log p(Y \leq j) = \alpha_j + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 + \beta_5 x_5 \\ j = 1, \dots, 5$$

$$p(Y \leq j) = \log \frac{p(Y \leq j)}{1 - p(Y \leq j)} = \text{Log log (kumulativt odds förhållande)}$$

SAS version 8 användes för analyserna.

Varje kategori är uppdelad i två grupper som jämförts mot varandra. Om medelvärdena av responskategorierna ligger nära varandra innebär det att ingen signifikant skillnad kan noteras mellan grupperna, vilket betyder att grupperna uppvisat en liknande respons på behandlingen. Ju högre ett medelvärde är desto sämre har behandlingsresultatet utfallit och likaledes medför ett lågt medelvärde att ett bättre behandlingsresultat har uppnåtts. Behandlingsresultatet beräknas genom att undersöka hur långt det tumörfria intervallet varit sedan det första behandlingstillfället. Resultaten har indelats i följande grupper: inget återfall, 12 månaders tumörfritt intervall, 6 månaders tumörfritt intervall, 3 månaders tumörfritt intervall samt ingen respons på behandlingen.

RESULTAT

25 katter som genom histopatologi diagnostiserats med skivepitelskarcinom eller skivepitelskarcinom-in-situ behandlades med fotodynamisk terapi vid Queen's Veterinary School Hospital vid universitetet i Cambridge mellan 1998 och 2002. Patienternas åldrar varierade mellan 4 och 18 år med en medianålder av 12 år. Av de 25 katterna var 12 honor (48 procent). 14 av patienterna behandlades vid endast ett tillfälle, 9 patienter erhöll behandlingen två gånger, 1 katt behandlades tre gånger och 1 katt fick fotodynamisk terapi fyra gånger.

Skivepitelskarcinomen var hos 21 av katterna (84 procent) lokaliserade till nosen. En katt hade tumören bilateralt på öronpinnar, hos två patienter återfanns tumörerna på både nos och öron och en katt var bilateralt affekterad av sjukdomen

i det pälstunna partiet mellan öronen och ögonen. Behandlingsresultatet varierade mellan de olika kategorierna.

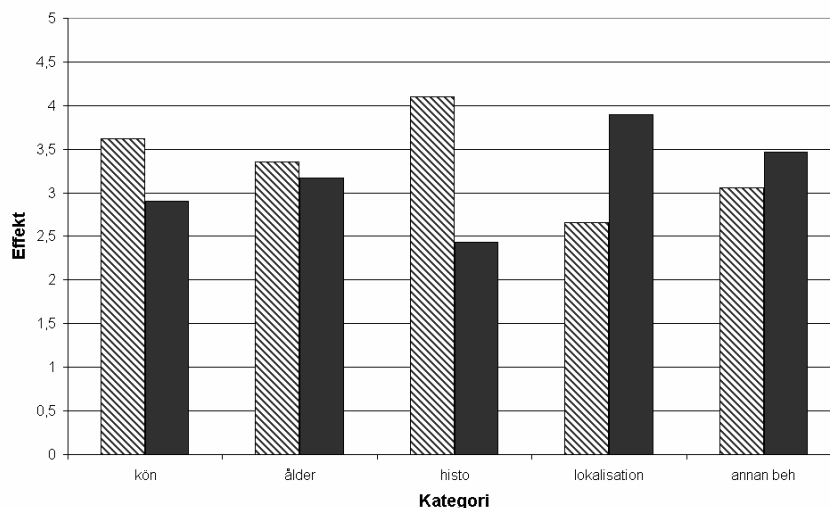


Fig 10. Behandlingseffekten hos kategorierna kön, ålder, histopatologi, tumörlokalisering och kombination med andra behandlingar. Streckad stapel representerar hane, yngre än 12 år, skivepitelskarcinom, nos och enbart fotodynamisk terapi. Svart stapel visar hona, 12 år eller äldre, skivepitelskarcinom-in-situ, övriga lokaliseringer samt fotodynamisk terapi i kombination med kirurgi eller strålning.

Kön

Patientens kön synes inte påverka behandlingsresultatet. Hondjuren (grupp 2) uppnår visserligen ett något bättre behandlingsresultat än handjuren (grupp 1), men skillnaden dem emellan är för liten för att det skall bli signifikant. Det har inte gått att hitta stöd i den refererade litteraturen för att honkatter som behandlats med fotodynamisk terapi skulle ha en bättre prognos än hankatter.

Ålder

Ålderskategorin delades upp mellan katter som var yngre än 12 år och katter som var 12 år eller äldre. Ingen signifikant skillnad kunde noteras mellan medelvärdet av responskategorierna, vilket visar att patientens ålder inte påverkar behandlingsresultatet vid fotodynamisk terapi. Det kan uttryckas som att "ålder inte är en sjukdom" och är ett viktigt observandum eftersom det även tillåter behandling av mycket gamla patienter så länge bedömningen görs att narkosen inte utgör en direkt fara för patientens liv. Behandlingen är alltså inte kontraindicerad till äldre djur.

Histopatologi

Den tydligaste skillnaden mellan grupperna ses i kategorin histopatologi där den första gruppen består av skivepitelskarcinom och den andra gruppen betecknar skivepitelskarcinom-in-situ. Här blir sannolikheten för avvikelser från analysresultatet mindre än 5 procent ($p < 0,048$). Det betyder att skivepitelskarcinom-in-situ vanligtvis har ett bättre behandlingsresultat än fullt utvecklade skivepitelskarcinom. Av de 20 patienter (10 skivepitelskarcinom och 10 skivepitelskarcinom-in-situ) som fick sina första fotodynamiska behandlingar före 2002 var 40 procent av skivepitelskarcinomen-in-situ i komplett remission när studien genomfördes och 20 procent hade 12 månaders tumörfrihet. Av patienterna med skivepitelskarcinom var endast 10 procent i komplett remission och 20 procent hade 12 månaders tumörfrihet. Av de tumörer som recidiverade inom tre månader återfanns 4 bland skivepitelskarcinomen och 1 bland skivepitelskarcinom-in-situ.

Lokalisation

Kategorin delades upp mellan den första gruppen som innefattar alla tumörer som lokaliseras till nos och nosrygg och den andra gruppen som innehåller alla resterande tumörlokalisationer. Skillnaden dem emellan är inte signifikant men det finns en trend som pekar på att tumörer på nos och nosrygg skulle medföra ett bättre behandlingsresultat. Bland de resterande lokaliseringarna finns tumörer som diagnosticerats på flera ställen, till exempel på både nosrygg och öron. Det är tänkbart att tumörer som uppstått på flera ställen samtidigt är mer aggressiva. En förklaring skulle också kunna vara att det troligtvis är lite enklare att få en jämnt fördelad ljusterapi på nosen medan tekniken blir mer komplicerad när tumörerna sitter på flera ställen och ljuset skall riktas vinkelrätt mot tumörområdet på 1 centimeters avstånd.



Fig 11. Det finns en trend som pekar på att skivepitelskarcinom som inte är lokaliserade till nosen får ett sämre behandlingsresultat med fotodynamisk terapi.

Annan behandlingsmetod

Sex patienter genomgick en annan behandling, antingen före eller efter den fotodynamiska terapin. Fyra patienter behandlades med kirurgisk resektion av tumörområdet. Tre av dessa var lokaliserade till öronen, varav två återfanns på både nos och öronpinnae. Resektion av öronpinnae är en relativt enkel kirurgisk åtgärd.

En patient genomgick en omgång strålbehandlingar före den fotodynamiska terapin och en annan patient efterbehandlades med både strålning och kirurgi efter två omgångar av fotodynamisk terapi där det längsta tumörfria intervallet var sex månader. Behandlingsresultat blir inte bättre när fotodynamisk terapi kombineras med andra behandlingar såsom kirurgi och strålning.

Övriga resultat

Av de 15 patienter som dött eller avlivats var den genomsnittliga överlevnadstiden från den första fotodynamiska behandlingen 20 månader. Bland skivepitelskarcinomen-in-situ var den 26 månader och bland katterna med skivepitelskarcinom var den genomsnittliga överlevnadstiden 14 månader. I några fall där patienterna överlevde mer än 40 månader var inte recidiverade tumörer avlivnings- eller dödsorsaken. Den kortaste överlevnadstiden rapporterades till tre månader och där utgjorde ett recidiverande skivepitelskarcinom i kombination med andra abdominala neoplasier avlivningsorsaken. Nio patienter levde vid tiden för undersökningen och för en av katterna saknas uppgift. Bland katterna som inte var vid liv vid tiden för undersökningen hade sex avlivats på grund av sina tumörer, fem hade dött eller avlivats av andra orsaker och i fyra fall saknas uppgift om dödsorsak.



Fig 12. Skivepitelskarcinom hos äldre katt. Ärr efter biopsitagning kan ses



Fig 13. Dagen efter behandlingen uppvisar tumörområdet erytem och ödem



Fig 14. 2 veckor senare pågår läkningsprocessen

Biverkningar

Vid telefonintervjuerna med djurägarna framkom att en övervägande majoritet av dem var nöjda med behandlingsmetoden och omhändertagandet av djuren på djursjukhuset. 17 av djurägarna (68 procent) rapporterade att de inte hade observerat några biverkningar. Katterna hade inte visat tecken på obehag efter

hemkomsten och inte heller kunde några senare biverkningar rapporteras. En djurägare tyckte att katten blev keligare efter behandlingen.

Två djurägare uppgav att de noterat milda till intermediära biverkningar. I det ena fallet rör det sig om inappetens och ökad salivering under några dagar efter behandlingen. I det andra fallet uppgav ägaren att katten visat tydliga tecken på smärta orsakat av ulcus på tungan som enligt djurägaren måste ha uppkommit på grund av att katten slickat i sig krämen som applicerats på nosen. I båda fallen avklingade besvären inom en vecka.

Tre djurägare rapporterade om biverkningar av allvarigare karaktär eller med en mer bestående verkan. En djurägare uppgav att katten plötsligt blev aggressiv mot familjens andra katt och att den under en tid efter behandlingen visade ökad känslighet för temperaturförändringar. I ett annat fall där en sextonårig katt behandlats med fotodynamisk terapi tre gånger, misstänkte djurägaren att katten inte hade tolererat den sista anestesin väl eftersom den efter hemkomsten hade ett nedsatt allmäntillstånd och verkade ”olycklig”. Katten avlivades kort därefter. Det tredje fallet handlar om en katt som fick en så kraftig svullnad av främre delen av tungan att den kvarhölls på djursjukhuset under några dagar för observation. Problemet försvann och katten uppges inte ha fått några bestående besvär.

DISKUSSION

Studien indikerar att fotodynamisk terapi är en effektiv behandlingsmetod mot skivepitelskarcinom hos katt. Liksom vid många andra tumörtyper förbättras prognosen ju tidigare diagnosen ställs och adekvata behandlingsåtgärder vidtas.

Den konventionella behandlingsmetoden för skivepitelskarcinom hos djur är i många länder radikal kirurgisk resektion av tumörområdet, alternativt kryokirurgi. Det kosmetiska resultatet av ett kirurgiskt borttagande av nosen på en katt är klart underlägset det som uppkommer efter fotodynamisk terapi. Det gör att den nya behandlingsmetoden blir tacksam att rekommendera till djurägare. Den är billigare än kirurgi, innebär mindre lidande för patienten och svarar för ett gott kosmetiskt resultat.

Det är dock viktigt att ställa rätt diagnos innan behandlingen påbörjas där samtidigt en prognosbedömning görs. Snabbväxande, invasiva skivepitelskarcinom som har börjat smälta ned stora epiteliella strukturer medför vanligtvis en sämre prognos.

Fördelar med fotodynamisk terapi är att metoden kan upprepas obegränsat antal gånger vilket gör att man kan trycka tillbaka en långsamväxande tumör under en längre tid. Det är en lokal form av cancerterapi eftersom det fotosensibiliserande ämnet tas upp selektivt av tumörcellerna på grund av skador i keratinocyterna och patienten slipper därmed de biverkningar som kan medfölja vid systembehandlingar som till exempel med cytostatika. 5-ALA framstår som en substans som visat mycket liten kumulativ toxicitet vid jämförelse med andra injicerbara fotosensibiliserande ämnen (Stell *et al.*, 2001).

Nackdelar med metoden kan vara applikationen av det fotosensibiliserande ämnet eftersom vissa katter motsätter sig detta eller slickar i sig krämen. Huruvida det ger upphov till ulcus eller svullnad av tungan är inte fastställt. Är tungepitelet oskadat skall 5-ALA normalt inte tas upp och därmed inte kunna vara orsaken till problemen. Teorier om andra bakomliggande orsaker finns, till exempel infektion med calicivirus. En annan svaghet hos metoden är att behandlingspenetransen är relativt begränsad eftersom den normalt inte når ned i dermis.

För att förbättra förutsättningarna för de patienter som har fullt utvecklade skivepitelskarcinom skulle en tänkbar strategi kunna vara upprepade behandlingar innan tumören har hunnit recidivera. I vilken omfattning det kunde gynna patienten och behandlingsintervallet skulle då behöva undersökas.

Möjligheten att använda metoden finns redan på många svenska humansjukhus där den företrädesvis ingår i behandlingen av aktiniska keratoser och ytliga former av basaliom. Metoden har botat, lindrat och hjälpt tusentals tumödrabbade människor under de senaste tre decennierna, samtidigt som relativt få veterinära patienter har fått tillgång till behandlingen. Nu verkar veterinärer i många delar av världen ha fått upp ögonen för metoden, men frågan är när den kommer våra svenska sällskapsdjur till godo.

SUMMARY IN ENGLISH

Photodynamic therapy is a relatively new treatment for superficial squamous cell carcinoma in cats. There are no publications indicating that the method is being used in veterinary practice in Sweden at the present time. The method uses the interaction between a photosensitive agent which has been administered to the tumor area, light of a wavelength that can be absorbed by the photosensitizer and the presence of oxygen. In this study photodynamic treatments were performed at the Queen's Veterinary School Hospital of Cambridge University between 1998 and 2002. By interviewing the owner and/or the referring veterinarian in addition to reading the file copy of 25 cats which were diagnosed by histopathology with squamous cell carcinoma or squamous cell carcinoma-in-situ, a statistic analyse has been carried out to evaluate the long time outcome of the treatment, which demonstrates encouraging results. The study indicates that photodynamic therapy can be a useful method for early stage squamous cell carcinoma. A questionmark is being raised to whether a few repeated sessions of photodynamic therapy could help to decrease the common recurrence of squamous cell carcinoma that normally carries a guarded prognosis.

Författarens tack

Tack till biträdande handledare Henrik von Euler för utmärkt hjälp under arbetets gång. Tack till veterinärerna Richard Mellanby och Paul Mellor vid universitetsdjursjukhuset i Cambridge för handledning under vistelsen i England

samt upplåtande av fotoarkiv. Tack till mamma och pappa för stöd och uppmuntran under åren jag studerat till veterinär.

Referenser

- Berg, J.1998. Principles of oncologic orofacial surgery. *Clin Tech Small Anim Pract* 13(1), **38-41**.
- Braathen, L R.2002. Photodynamic therapy: when and why? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16(3), **227**.
- Cavaletti, G, Perseghin, P, Dassi, M, Oggioni, N, Sala, F, Lolli, F, Riccio, P, Tredici, G and Frattola, L.2001. Extracorporeal photochemotherapy reduces the incidence of relapses in experimental allergic encephalomyelitis in DA rats. *J Neurol* 248(6), **535-6**.
- Chang, C J, Lai, Y L and Wong, C J.1998. Photodynamic therapy for facial squamous cell carcinoma in cats using Photofrin. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 21(1), **13-9**.
- Cheli, R, Addis, F, Mortellaro, C M, Fonda, D and Cubeddu, R.1987. Photodynamic therapy of spontaneous animal tumors using the active component of hematoporphyrin derivative (DHE) as photosensitizing drug: clinical results. *Cancer Lett* 38(1-2), **101-5**.
- Dougherty, T J.1984. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2(2), **83-116**.
- Dougherty, T J.2002. An update on photodynamic therapy applications. *J Clin Laser Med Surg* 20(1), **3-7**.
- Fidel, J L, Egger, E, Blattmann, H, Oberhansli, F and Kaser-Hotz, B.2001. Proton irradiation of feline nasal planum squamous cell carcinomas using an accelerated protocol. *Vet Radiol Ultrasound* 42(6), **569-75**.
- Fox, L E.1995. Feline cutaneous and subcutaneous neoplasms. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25(4), **961-79**.
- Frimberger, A E, Moore, A S, Cincotta, L, Cotter, S M and Foley, J W.1998. Photodynamic therapy of naturally occurring tumors in animals using a novel benzophenothiazine photosensitizer. *Clin Cancer Res* 4(9), **2207-18**.
- Goldschmidt, M H and Shofer, F S.1998. *Skin tumors of the dog and cat*, Butterworth-Heinemann.
- Jacobs, T M and Rosen, G M.2000. Photodynamic therapy as a treatment for esophageal squamous cell carcinoma in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 36(3), **257-61**.
- Kitchell, B K, Orenberg, E K, Brown, D M, Hutson, C, Ray, K, Woods, L and Luck, E.1995. Intralesional sustained-release chemotherapy with therapeutic implants for treatment of canine sun-induced squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 31A(12), **2093-8**.
- Lascelles, B D, Parry, A T, Stidworthy, M F, Dobson, J M and White, R A.2000. Squamous cell carcinoma of the nasal planum in 17 dogs. *Vet Rec* 147(17), **473-6**.
- Lucroy, M D.2002. Photodynamic therapy for companion animals with cancer. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 32(3), **693-702, viii**.

- Lucroy, M D, Edwards, B F and Madewell, B R.2000. Veterinary photodynamic therapy. *J Am Vet Med Assoc* 216(11), **1745-51**.
- Lucroy, M D, Magne, M L, Peavy, G M, Madewell, B R and Edwards, B F.1996. Photodynamic therapy in veterinary medicine: current status and implications for applications in human disease. *J Clin Laser Med Surg* 14(5), **305-10**.
- Magne, M L, Rodriguez, C O, Autry, S A, Edwards, B F, Theon, A P and Madewell, B R.1997. Photodynamic Therapy of Facial Squamous Cell Carcinoma in Cats Using a New Photosensitizer. *Lasers Surg Med* 20, **202-9**
- McCaw, D L, Payne, J T, Pope, E R, West, M K, Tompson, R V and Tate, D.2001. Treatment of canine hemangiopericytomas with photodynamic therapy. *Lasers Surg Med* 29(1), **23-6**.
- McCaw, D L, Pope, E R, Payne, J T, West, M K, Tompson, R V and Tate, D.2000. Treatment of canine oral squamous cell carcinomas with photodynamic therapy. *Br J Cancer* 82(7), **1297-9**.
- Meleo, K A.1997. Tumors of the skin and associated structures. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 27(1), **73-94**.
- Morrison, W B.1998. *Cancer in dogs and cats*, Williams & Wilkins.
- Peaston, A E, Leach, M W and Higgins, R J.1993. Photodynamic therapy for nasal and aural squamous cell carcinoma in cats. *J Am Vet Med Assoc* 202(8), **1261-5**.
- Rees, C A and Goldschmidt, M H.1998. Cutaneous Horn And Squamous Cell Carcinoma in situ (Bowen's Disease) in a Cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 34(6), **485-486**.
- Roberts, W G, Klein, M K, Loomis, M, Weldy, S and Berns, M W.1991. Photodynamic therapy of spontaneous cancers in felines, canines, and snakes with chloro-aluminum sulfonated phthalocyanine. *J Natl Cancer Inst* 83(1), **18-23**.
- Schmidt, B R, Glickman, N W, DeNicola, D B, de Gortari, A E and Knapp, D W.2001. Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 218(11), **1783-6**.
- Stell, A J, Dobson, J M and Langmack, K.2001. Photodynamic therapy of feline superficial squamous cell carcinoma using topical 5-aminolaevulinic acid. *J Small Anim Pract* 42(4), **164-9**.
- Theon, A P, Madewell, B R, Shearn, V I and Moulton, J E.1995. Prognostic factors associated with radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. *J Am Vet Med Assoc* 206(7), **991-6**.