

# Topikal Fotodinamik Tedavi Sonrası Rekürrens ve Kozmetik İyileşme Sonuçları

## The Recurrence and Cosmetic Results After Topical Photodynamic Therapy

Can Ceylan, Fezal Özdemir, Alican Kazandı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Fotodinamik terapi (FDT), aktinik keratoz, Bowen hastalığı ve yüzeysel bazal hücreli karsinom gibi lezyonlarda yaygın ve etkin olarak kullanılan bir fotokemoterapi yöntemidir. Bu çalışma, topikal aminolevülinik asit (ALA) ve geniş bant ışık kaynağı ile ışınlama sonrası tedaviye tam yanıt veren deri lezyonlarında elde edilen kür oranları, rekürrens ve kozmetik iyileşme sonuçlarını değerlendirmek için yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Almış sekiz hastadaki (27 kadın, 41 erkek) 78 lezyon çalışma kapsamına alındı. Lezyonlardan 25'i aktinik keratoz, 8'i aktinik keilit, 30'u bazal hücreli karsinom, 3'ü Bowen hastalığı, 10'u intraepidermal epitelyoma ve birer tanesi de parapsoriasis ve plantar verrükadan oluşmaktaydı. Lezyonlar, topikal %20 ALA uygulaması sonrası 6-8 saat süreyle inkübasyona bırakıldıktan sonra geniş bant ışık kaynağı ile ışınlandı. Histopatolojik kontrol için 74 lezyondan deri biyopsisi alındı.

**Bulgular:** Tedaviden iki ay sonra yapılan değerlendirmede 78 lezyonun 56'sında (%72) tam yanıt elde edilirken, histopatolojik olarak 74 lezyonun 47'sinde (%63,5) tam düzelme sağlandığı görüldü. Ortalama 36 aylık takip sonunda ise toplam 9 (%16) rekürrens saptandı. Rekürrens oranları aktinik keratozda 3 (%14), aktinik keilitte 1(%17), yüzeysel bazal hücreli karsinomda 1 (%8), nodüler bazal hücreli karsinomda 3 (%75) ve intraepidermal epitelyomada 1 (%12,5) oldu. Kırk yedi lezyonun 42'si (%89) mükemmel ve iyi, 3'ü (%6) orta, 2'si (%5) kötü kozmetik sonuç ile iyileşme gösterdi.

**Sonuç:** Topikal fotodinamik terapi, seçilmiş deri lezyonlarında standart tedavi yöntemlerine iyi bir alternatif oluşturan noninvaziv, etkin ve kozmetik bir tedavi yöntemidir. (*Türkderm 2009; 43: 160-6*)

**Anahtar Kelimeler:** Fotodinamik tedavi, aminolevülinik asit, rekürrens, kozmetik sonuç

### Summary

**Background and Design:** Photodynamic therapy (FDT) is a photochemotherapy modality which is used frequently and effectively in the treatment of actinic keratosis, Bowen disease and basal cell carcinomas. This study was performed to determine cure rates, cosmetic outcome and recurrence rates after aminolevulinic acid (ALA)-based photodynamic therapy for skin lesions showing complete response to treatment procedure.

**Material and Method:** Sixty-eight patients (27 females and 41 males) with 78 lesions were included in the study. Among them, 25 were actinic keratosis (AK), 8 were actinic cheilitis (AC), 30 were basal cell carcinomas (BCC), 3 were Bowen disease, 10 were intraepidermal epithelioma (IEE), one lesion was parapsoriasis and one lesion was verruca plantaris. Six to 8 hours after topical administration of ALA (20%), the lesions were exposed to light from a broad-band light source. Skin biopsy specimens were obtained from 74 lesions for histopathological control.

**Results:** At the end of the second month of treatment, fifty-six (72%) of seventy-eight lesions showed complete clinical response, whereas forty-seven of 74 lesions (63.5%) exhibited complete histopathological clearance. A total of 9 recurrences (16%) was observed during a median follow-up of 36 months. Recurrence rates were 3 (14%) in AK, 1 (17%) in AC, 1 (8%) in superficial BCC, 3 (75%) nodular BCC and 1 (12.5%) in IEE. Cosmetic outcome was excellent and good in 42 lesions (89%), fair in 3 lesions (6%) and poor in 2 lesions (5%).

**Conclusion:** Topical photodynamic therapy is a noninvasive, effective and cosmetic modality of treatment in the selected skin lesions, as an alternative to the conventional procedures. (*Turkderm 2009; 43: 160-6*)

**Key Words:** Photodynamic therapy, aminolaevulinic acid, recurrence, cosmetic result

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Can Ceylan, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 232 390 38 31 E-posta: canderma@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 11.07.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.07.2009

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



## Giriş

Fotodinamik terapi (FDT), topikal ya da sistemik ajanlarla ışığa duyarlı hale getirilen hedef lezyonun uygun dalga boyundaki ışık kaynakları ile ışınlanarak tahrip edilmesi prensibine dayanan bir fotokemoterapi yöntemidir. Tedavi yaklaşımının deri hastalıkları konusundaki etkinliği ilk kez 1990 yılında Kennedy ve arkadaşları tarafından melanom dışı deri kanserlerinde gösterildikten sonra ilk FDA onayı 1999 yılında aktinik keratozlarda aminolevülinik asit (ALA) kullanımı için verilmiştir<sup>1,2</sup>. Önemli gelişmelerden birisi de 2001 yılında ALA'nın daha lipofilik metil ester formu olan mALA'nın, aktinik keratozlar ve bazal hücreli karsinomlar için onaylanarak pratik kullanıma girmesi olmuştur.

FDT için gerekli tedavi unsurları; fotosensitizan madde, ışık kaynağı ve tedavi sahasında moleküler oksijen varlığıdır. Fotosensitizan maddenin ışıkla uyarılması sonucu tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki reaksiyon meydana gelir. Tip 1 reaksiyon ile süper oksit ve hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikalleri, tip 2 reaksiyon sonucu ise uyarılmış fotosensitizan maddenin enerjisini moleküler oksijene transfer etmesi sonucu reaktif tekil oksijen ortaya çıkar. Fotodinamik tedavide basılan tip 2 reaksiyondur. Reaktif tekil oksijen hedef dokuda apoptozis ve vasküler endotel hasarına neden olurken sağlıklı dokuda destrüksiyon oluşturmaz. Hücre hasarı lizozomal membran ve mitokondrial kökenlidir. İnflamasyon sonucu ortaya çıkan prostoglandin E2 ve sitokinler de (IL 1 $\beta$ , IL2, TNF $\alpha$ ) fotodinamik hasardan sorumludur<sup>3-6</sup>.

FDT'de birçok fotosensitizan ajan ve ışık kaynağı kullanılmaktadır. Kullanılan ışık kaynakları sabit dalga boyuna sahip lazer ışık kaynakları ile geniş dalga boyu emisyonuna sahip polikromatik lazer dışı ışık kaynaklarıdır. Topikal tedavide en yaygın olarak kullanılan fotosensitizan ajanlar, porfirin ön maddesi 5-aminolevülinik asit (5-ALA) ile onun daha lipofilik olan ester türevleridir<sup>7</sup>. Eksojen ALA'nın kendisi ışığa duyarlandırıcı etkiye sahip olmayıp hücre içine girdikten sonra "hem" biyosentez yolunda 5-ALA sentetaz enzimi ile asıl ışığa duyarlandırıcı etkiye sahip olan protoporfirin 9 (PP9)'a dönüşmektedir<sup>8,9</sup>. Etkin bir tedavi açısından önemli olan nokta; kullanılan ışık kaynağının dalga boyu açısından fotosensitizan maddenin absorpsiyon spektrumu ile örtüşmesidir. PP9 için en geniş absorpsiyon piki 410 nm olmakla birlikte derin penetrasyon nedeniyle 630 nm kırmızı ışık ile daha etkin sonuç elde edilmektedir<sup>10</sup>.

Tedavi yönteminin en önemli yan etkisi, ağrı ve yanma hissi olup reaktif tekil oksijen ve serbest oksijen radikallerinin sinir stimülasyonu ve doku hasarı oluşturmaya bağlıdır. Işınlamanın başında ilk dakikalarda pik yaptıktan sonra giderek azalır. Yüz ve saçlı deri lezyonları ile ülsere ve geniş çaplı lezyonlarda daha şiddetlidir. Kırmızı ışık, yeşil ışığa göre daha fazla ağrı hissine neden olurken infrared ışınlama sırasında ortaya çıkan hipertermi de daha fazla ağrı yaratır. ALA'nın ester türevleri ise daha az sinir stimülasyonu oluşturur. Işınlama öncesi yerel ya da parenteral anestezik ya da benzodiazepin kullanımı, ağrıyı azaltabilecek önlemler arasındadır. Erken dönemde ortaya çıkan eritem, ödem ve krut formasyonu 2-6 hafta içinde geriler. Topikal tedavide jeneralize fotosensitizasyon bildirilmemiştir. PP9, 48 saat içinde hedef dokudan atılır. FDT'nin kozmetik iyileşme sonuçları ile ilgili çalışmalarda genellikle mükemmel yakın kozmetik sonuçlar bildirilmektedir<sup>11,12</sup>.

## Gereç ve Yöntem

Bu araştırma fotosensitizan madde olarak ALA'nın kullanıldığı FDT (ALA-FDT) ile tedavi edilen premalin, malin ve benin (verruka) lezyonlardaki tedavi etkinliği, rekürrens oranları ve kozmetik iyileşme derecelerini değerlendirmek amacıyla yapılmış prospektif bir çalışmadır. Yirmi yedisi kadın, 41'i erkek olmak üzere toplam 68 hasta ve 78 lezyon çalışma kapsamına alındı. Lezyonların 57'si yüz, 9'u saçlı deri, 4'ü el, 6'sı gövde ve birer tanesi de bacak ve ayak yerleşimli idi (Tablo1). Hastaların yaş aralıkları aktinik keratoz grubunda 48-77 (yaş ortalaması: 63,5), aktinik keilit grubunda 39-70 (yaş ortalaması: 55,5), bazal hücreli karsinom grubunda 41-83 (yaş ortalaması: 63,5), Bowen hastalığı grubunda 31-81 (yaş ortalaması: 65,5), intraepidermal epitelyoma grubunda 50-80 (yaş ortalaması: 68), parapsoriasis grubunda 70 ve verruka grubunda 24 idi. Aktinik keratoz grubunda 5 hastada iki lezyon, 15 hastada tek lezyon; aktinik keilit grubunda 8 hastada 8 lezyon; bazal hücreli karsinom grubunda bir hastada 3, 2 hastada iki ve 23 hastada tek lezyon; Bowen hastalığı grubunda 3 hastada tek lezyon; intraepidermal epitelyoma grubunda bir hastada iki, sekiz hastada tek lezyon; parapsoriasisli ve plantar verrukalı birer hastada ise tek lezyon sahası mevcuttu. Bazal hücreli karsinom grubunda klinik olarak 14 lezyon (%46) yüzeysel, 16 lezyon (%54) nodüler tipte idi. Porfirya, gebelik, emzirme, lezyonun başka bir tedavi yöntemi ile tedavi edilmiş olması, hasta uyumunun kötü olması dışlanma kriteri olarak değerlendirildi. Hastalara tedavi öncesi bilgilendirilmiş onay formu imzalatıldı.

Fotodinamik tedavi öncesi plantar verruka lezyonu dışında 77 lezyondan klinik değerlendirme sonrası insizyonel biyopsi alınmak suretiyle polarite kaybı ve pleomorfizm gibi atipi kriterleri doğrultusunda histopatolojik tanı konuldu. Bazal hücreli karsinom grubunda lezyonların histopatolojik tipleri; 11 lezyon solid (%37), 8 lezyon süperfisyel (%27), 4 lezyon pigmente (%13), 2 lezyon adenoid (%7), 2 lezyon bazoskuamöz (%7), 1 lezyon morfeiform (%3), 1 lezyon metatipik (%3) ve 1 lezyonda mikst (%3) olarak değişmekteydi. Tedaviden 2 ay sonra alınan insizyonel kontrol biyopsileri ile histopatolojik iyileşme özellikleri araştırıldı. Histopatolojik olarak atipi bulgusunun olmaması "tam düzelme", atipik hücrelerde %50 ve daha fazla gerileme "kısmi düzelme" ve %50'den daha az gerileme olması "düzelme yok" olarak değerlendirildi. Tüm biyopsiler aynı patolog tarafından incelendi.

**Tablo 1.** Tedavi edilen lezyonların yerleşim bölgelerine göre dağılımı

	Yüz	Saçlı deri	El	Gövde	Bacak	Ayak	Toplam
Aktinik keratoz	19	4	2				25
Aktinik keilit	8						8
Bazal hücreli karsinom	21	4		5			30
Bowen hastalığı			2		1		3
İntraepidermal epitelyoma	9	1					10
Parapsoriasis	1			1			
Verruka						1	1
Toplam	57	9	4	6	1	1	78

İşinlama öncesi lezyon üzerindeki debris ya da krut hassas bir şekilde temizlendikten sonra ilgili tedavi sahası serum fizyolojik ile silindi. Baz krem içerisinde %20 konsantrasyonda ALA, 5 mm güvenlik sınırı ile lezyon bölgesine topikal olarak tatbik edildi (1 cm<sup>2</sup> deriye 0,25 gm). İlaç uygulaması sonrası lezyonun üzeri ışık almaması için alüminyum folyo ile örtüldükten sonra adeziv sargı (Tegaderm) ile kapatıldı. ALA krem uygulaması ile işinlama arasındaki süre (inkübasyon süresi) 6-8 saat olarak sağlandı. Bu süre tamamlandıktan sonra mavi ışık bandı (400-450 nm) ile sağlıklı deri ve lezyonlu deri floresansı spektroskop ile optik olarak monitorize edilerek, PP9 birikiminin göstergesi olan floresans ölçümleri yapıldı. Lezyon floresansının sağlıklı deri floresansının en az iki katı olması sağlandıktan sonra non koherent ışık kaynağı (Versalight<sup>®</sup>, ESC/Sharplan) ile işinlama başlatıldı (kırmızı ışık bandı: 580-720 nm, infrared: 1250-1600 nm, ışık şiddeti: 100-150 mW/cm<sup>2</sup>, ışın dozu: 100 joule/cm<sup>2</sup>). Lezyon floresanslarının sağlıklı deri floresansı seviyesine inmesi fotodestruksiyon göstergesi olarak kabul edildi. İşinlama süresi bu şekilde 15-30 dakika arasında değişti.

Klinik takip ilk 6 ay 2'şer ay aralıklarla daha sonra ise 6 ayda bir olmak üzere toplam 36 ay sürdürüldü. Klinik takiplerde büyüklük, lezyon çapı, infiltrasyon yanı sıra erozyon, ödem, krut ve fissür gibi inflamasyon bulgularının ortadan kalkması ve epitel bütünlüğünün sağlanması gibi kriterler dikkate alındığında tedavi öncesine göre lezyonun tam kaybı "tam yanıt", %50 ya da daha fazla kaybı "kısmi yanıt", %50'den daha az gerileme durumu ise "yanıtsızlık" olarak değerlendirildi. Kısmi yanıt gösteren veya yanıt alınamayan lezyonlara ise çalışma protokolü gereği ikinci seans işinlama yapılmadı. Klinik olarak tam yanıt gözlenen lezyonlar skatriks, atrofi, eritem, hipo/hiperpigmentasyon gibi kriterler gözönüne alınarak kozmetik iyileşme açısından değerlendirildi. Lezyonun tam ve sekelsiz kaybı "mükemmel", hafif derecede skatriks, atrofi, eritem ya da pigment değişikliği "iyi", orta derecede skatriks, atrofi, eritem ya da pigment değişikliği "kabul edilebilir-orta", şiddetli ya da belirgin skatriks, atrofi, eritem ya da pigment değişikliği "kötü" kozmetik iyileşme olarak sınıflandırıldı.

Tablolarda özet istatistiksel veriler verildi. İşinlama öncesi ve sonrası floresans düzeyleri arasındaki farklar "Wilcoxon signed rank" testi ile değerlendirildi. Üç yıl sonunda elde edilen remisyon oranı için binom dağılımı altında güven aralığı hesaplandı. Üç yıl sonunda elde edilen kozmetik iyileşme sonuçları dört ayrı grupta (mükemmel, iyi, orta ve kötü) toplandıktan sonra gruplar arasındaki fark "Ki-kare uyum iyiliği testi" ile değerlendirildi. Bazal hücreli karsinom grubunda yüzeyel ve nodüler lezyonlar arasındaki klinik ve histopatolojik iyileşme oranları iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi ile değerlendirildi.

## Bulgular

ALA-FDT tedavisinden 2 ay sonra yapılan klinik değerlendirmede aktinik keratoz grubunda 25 lezyonun 21'inde (%84), aktinik keilit grubunda 8 lezyonun 6'sında (%75), bazal hücreli karsinom grubunda 30 lezyonun 17'sinde (%56,6), Bowen hastalığı grubunda 3 lezyonun 2'sinde (% 66,6), intraepidermal epitelyoma grubunda 10 lezyonun 8'inde (%80) parapsoriasis ve plantar verrükali hastaların her ikisinde de

tam klinik yanıt sağlandı (Resim 1-2). Global değerlendirmede tedavi edilen 78 lezyonun 56'sında (%72) klinik olarak tam yanıt elde edilmiş oldu. Tedaviden 2 ay sonra 78 lezyonun 74'ünden insizyonel kontrol biyopsileri alınarak histopatolojik düzelme irdelendi. Nodüler bazal hücreli karsinomlu hastaların ikisinden lezyonlar iç kantus yerleşimli olduğundan, bir bazal hücreli karsinom hastası biyopsi alınmasını kabul etmediğinden, plantar verrükali hastanın takibinin klinik olarak yapılması yeterli görüldüğünden biyopsi alınmadı. Sonuç olarak alınan 74 kontrol biyopsisinin 47'sinde (%63,5) histopatolojik olarak tam düzelme gösterildi (Tablo 2). Üç yıl süreyle yapılan takip neticesinde klinik olarak tam yanıt elde edilen 56 lezyonun klinik ve histopatolojik olarak 9'unda (%16) rekürrens saptandı. Rekürrens gösteren olguların 3'ü aktinik keratoz, 1'i aktinik keilit, 1'i yüzeyel bazal hücreli karsinom, 3'ü nodüler bazal hücreli karsinom, 1'i intraepidermal epitelyoma grubuna aitti (Tablo 3). Rekürren aktinik keratoz lezyonlarının 1'i akral (el), 2'si de yüz yerleşimli olup klinik olarak hiperkeratozik ve pigmente tipte olmaları dikkat çekiciydi. Bazal hücreli rekürren lezyonlardan 3'ü klinik olarak nodüler tipte, 1'i ise klinik olarak yüzeyel histopatolojik yönden morfeiform tipteydi.

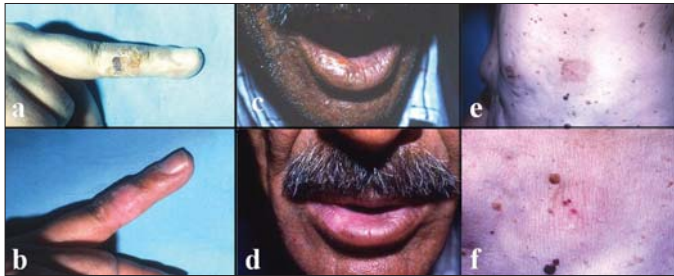
Otuz altı aylık klinik takip sonucunda tedavi sahalarının hekim tarafından yapılan kozmetik değerlendirmelerinde tam yanıt elde edilen 56 lezyonun 9'unda rekürrens geliştiğinden, geri kalan 47 lezyonun kozmetik iyileşme özellikleri değerlendirme kapsamına alındı (Tablo 4). Kırk yedi lezyondan 42'si (%89) mükemmel ve iyi, 3'ü (%6) orta, 2'si (%5) kötü kozmetik iyileşme gösterdi. Kozmetik iyileşmeyi en olumsuz etkileyen özellik hipopigmentasyondur (n=12). Üç lezyonda hiperpigmentasyon gözlenirken, lezyonların hiçbirisinde klinik ve histopatolojik olarak skatriks ya da atrofi saptanmadı. İşinlama sonrası floresan ölçümlerindeki düşüşler işinlama öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). FDT'den 2 ay sonra klinik olarak tam yanıt sağlanan lezyonlarda 3 yıllık takip sonunda elde edilen remisyon oranı %84'tü (%95 CI %74-94). Kozmetik iyileşme oranları açısından yapılan değerlendirmede dört grup arasında ki-kare uyum iyiliği testi ile karşılaştırma yapıldığında mükemmel iyileşme gösteren grupta diğer gruplara göre beklentinin çok üzerinde gözlem olduğu saptandı. Bazal hücreli karsinom grubunda yüzeyel ve nodüler lezyonlar arasındaki klinik ve histopatolojik iyileşme oranları iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi ile değerlendirildiğinde aradaki fark yüzeyel lezyonlar lehine olmak üzere anlamlı bulundu (p<0,05).

## Tartışma

Melanom dışı deri kanserlerinin konvansiyonel tedavisinde cerrahi eksizyon dışında kriyoterapi, elektrokoagulasyon, küretaj ve radyoterapi gibi yöntemler kullanılmaktadır<sup>13-15</sup>. ALA-FDT'nin aktinik keratoz (AK), Bowen hastalığı (BH) ve yüzeyel bazal hücreli karsinom (BHK) tedavisinde en az standart tedaviler kadar etkin olmasının yanı sıra daha az skatrizasyon ile daha iyi kozmetik sonuç verdiği gösterilmiştir<sup>16</sup>. Çalışmamızda da lezyonların üç yıllık takipleri sonunda kozmetik iyileşme mükemmel yakın düzeyde (%89) gerçekleşmiştir. Bu durum literatürde FDT sonrası fibrotik yanıtın artmaması ve kollajenin fonksiyonel aktivitesi ve yapısının korunması ile açıklanmaktadır. Radyoterapi ve elektrokoagulasyon gibi tedavilerde ise in vitro olarak kollajen miktarının arttığı

gösterilmiştir. Bununla birlikte histolojik olarak minimal skat-riks oluşumunu bildiren çalışmalar da vardır<sup>17,18</sup>. FDT, kriyoterapiden farklı olarak daha az epidermal ve dermal nekroza karşılık daha fazla apoptozis oluşturarak ideal kozmetik iyileşme sağlar<sup>19,20</sup>. FDT'ye bağlı hipo ya da hiperpigmentasyon ALA dozuna bağlı olup ilk 48-72 saat içinde ortaya çıkar ve 2 hafta boyunca artar<sup>21</sup>. Genellikle de 6 ay içerisinde spontan geriler. Kozmetik sonuç ile ilgili olarak Moseley ve arkadaşları 762 olguluk melanom dışı deri kanserini FDT ile tedavi ettikleri çalışmalarında hastaların %0,8'inde hafif ya da orta düzeyde skar formasyonu, %1'inde pigmenter değişiklik bildirmişlerdir<sup>22</sup>. Çalışmamızda lezyonların hiçbirisinde klinik ve histopatolojik olarak skatriks gözlenmemiş olmakla birlikte kozmetik iyileşmeyi en olumsuz etkileyen faktör hipopigmentasyon olmuştur (12 lezyon). FDT'nin nadir görülen kronik potansiyel yan etkilerinden birisi de pilosebace ünitesi içine alan ışınlamalarda ortaya çıkabilen kıl kaybıdır<sup>23</sup>. Olgularımızda saçlı deri lezyonlarında bu şekilde kıl kaybı gözlenmemiştir. FDT diğer lokal tedavilerden farklı olarak lezyon çevresindeki klinik olarak görülmeyen tümör hücrelerinin de tedavi edilmesini sağlar. Kriyoterapide lezyon çevresindeki normal deri dokusu da dondurma süre ve şiddetine göre hasarlanırken, FDT'de tümör dokusuna sınırlı selektif doku hasarı söz konusudur. Selektif doku hasarı, tümör dokusunda düşük demir düzeyine bağlı yüksek protoporfirin birikimi ve yüksek mitotik aktivite ile açıklanmaktadır<sup>24,25</sup>.

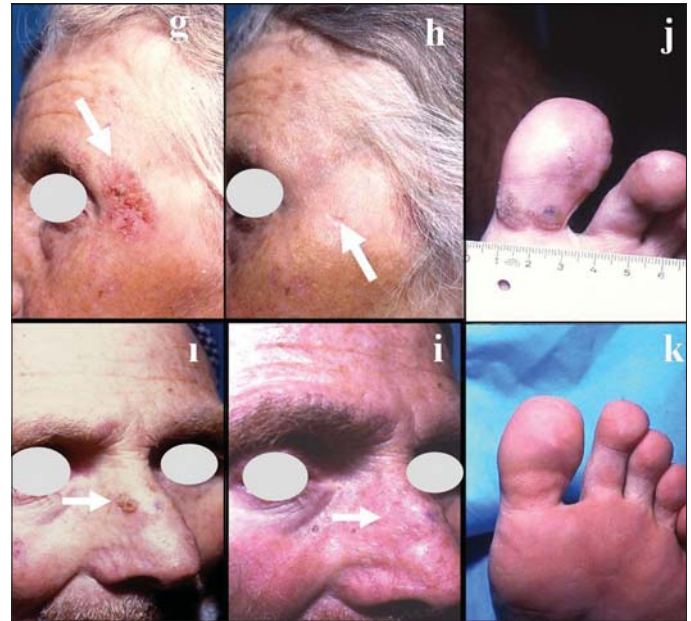
Son yıllarda FDT'nin gençleştirme amaçlı kullanıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır (Fotodinamik fotorejuvenasyon). Bu çalışmalarda yüzdeki kırışıklık, kaba elastotik deri, telenjektazi ve pigmenter değişiklik gibi kronik aktinik hasar bulgularının giderilmesi için bu konuda etkinliği gösterilmiş olan intense pulsed light (IPL) ışınları, ALA ile kombine edilerek



Resim 1. a-b) Bowen hastalığı, c-d) aktinik keilit ve e-f) yüzeysel bazal hücreli karsinom lezyonlarında fotodinamik tedavi sonrası klinik ve kozmetik iyileşme

kullanılmıştır. Bu şekilde kronik aktinik hasar bulguları ile birlikte görülen yaygın aktinik keratoz lezyonlarının aynı anda tedavisi amaçlanmıştır<sup>26-28</sup>. Çalışmamızda kullandığımız ışık kaynağı probunun geniş alan ışınlaması açısından sınırlı olması fotodinamik rejuvenasyon yönünden değerlendirme yapmamızı engellemiştir.

ALA krem ile fotodinamik tedavinin en önemli problemlerinden birisi nodüler bazal hücreli karsinom gibi kalın lezyonlarda etkinliğin sınırlı olmasıdır<sup>29,30</sup>. BHK'ların ALA-FDT ile tedavilerinin değerlendirildiği 12 klinik çalışmayı kapsayan bir değerlendirmede ortalama kür oranı yüzeysel BHK larda %87, nodüler BHK'larda %53 olarak bildirilmiştir<sup>31</sup>. Nitelik tedavi kapsamına aldığımız 14 yüzeysel BHK'nın 13'ünde (%93) ikinci ayda klinik olarak tam yanıt elde edilirken, bu oran 16 nodüler BHK'nın sadece 4'ünde (%25) olumlu olarak gerçekleşmiştir. Bu 4 nodüler lezyondan 3'ünde de (%75) 3 yıllık takip sonucu rekürrens gelişmiştir. Bu olumsuz sonuç nodüler lezyonlarda fotosensitizan ilaç penetrasyonunun yetersiz oluşu ya da ışınlamanın tekrarlanmaması ile açıklanabilir. Literatürde ALA'nın deri penetrasyonunu arttırmak için "dimetilsül-



Resim 2. g-h) Yüzeysel bazal hücreli karsinom, ı-i) intraepidermal epitelyoma ve j-k) plantar verrüka lezyonlarında fotodinamik tedavi sonrası klinik ve kozmetik iyileşme

Tablo 2. ALA-FDT tedavisinden 2 ay sonraki klinik ve histopatolojik yanıt oranları

Lezyon tipi	Lezyon sayısı	Klinik yanıt (%)			Histopatolojik düzelme (%)		
		Tam	Kısmi	Yok	Tam	Kısmi	Yok
Aktinik keratoz	25	21 (%84)	4 (%16)		16 (%64)	9 (%36)	
Aktinik keilit	8	6 (%75)	2 (%25)		5 (%62,5)	3 (%37,5)	
BHK-yüzeysel	14	13 (%93)	1 (%7)		13 (%93)	1 (%7)	
BHK-nodüler	16	4 (%25)	7 (%44)	5 (%31)	4 (%31)	7 (%54)	2 (%15)
Bowen hastalığı	3	2 (%67)	1 (%33)		2 (%67)	1 (%33)	
İEE	10	8 (%80)	2 (%20)		6 (%60)	4 (%40)	
Parapsoriasis	1	1 (%100)			1 (%100)		
Verrüka	1	1 (%100)					
Toplam	78	56 (%72)	17 (%22)	5 (%6)	47/74 (%63,5)	25/74 (%34)	2/74 (%2,5)

foksid" (DMSO) ile protoporfirin kümülasyonunu arttırmak için "ethylenediamine tetraacetic acid sodium" (EDTA) gibi demir şelatörlerinin kullanılmasının nodüler BHK'da kür oranlarını %77'lere kadar yükselttiği bildirilmektedir<sup>32</sup>. DMSO'e ek olarak nodüler lezyonlara küretaj sonrası FDT uygulanması halinde ise kür oranları %85-90 gibi daha yüksek oranlara ulaşmaktadır<sup>33,34</sup>. Rhodes ve arkadaşları, nodüler BHK tedavisinde mALA-FDT'yi standart cerrahi eksizyonla karşılaştırdıkları çalışmada 3 ay sonra cerrahi ile %98, FDT ile %91, 1 yıl sonra cerrahi ile %96 FDT ile %83, 5 yıl sonra ise cerrahi ile %96, FDT ile %76 kür oranı bildirmişlerdir. Beş yıl sonraki değerlendirmede cerrahi ile tedavi edilen grupta %4 rekürrens gözlenirken, FDT grubunda %14 gibi anlamlı bir rekürrens oranı ortaya çıkmıştır<sup>35</sup>. Kozmetik sonuç açısından ise 5 yıl sonunda FDT ile %87, cerrahi ile %54 iyi ve mükemmel sonuç bildirilmiştir. Bu sonuçlar cerrahinin nodüler BHK için halen altın standart olduğunu, mALA-FDT'nin ise daha sınırlı etkinlikte olmakla birlikte daha kozmetik bir yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır.

2001 yılından itibaren ALA'nın metil ester formunun (mALA) kullanılmaya başlanması ile tedavi etkinliğinin daha da yükseldiği görülmektedir. Bu fark mALA'nın ALA'dan daha lipofilik olması ve dolayısıyla da hedef dokuya daha iyi penetre olması ile açıklanmaktadır<sup>36</sup>. Literatürde bu görüşü desteklemeyen çalışmalar da vardır. Örneğin Kuijpers ve arkadaşları BHK'da ALA-FDT ile mALA-FDT'nin karşılaştırdıkları randomize çalışmalarında 2 ay sonraki histolojik kontrollü yanıt açısından iki grup arasında fark gözlememişlerdir<sup>37</sup>. İnsidansı son yıllarda hızla artan aktinik keratozlar belli bir süre sonunda skuamöz hücreli karsinom invaze olabilmektedir<sup>38-40</sup>. Aktinik keratoz FDT'nin en yaygın olarak kullanıldığı endikasyonlardan birisidir. Tek seans ALA-FDT ışınlaması takiben yüz ve saçlı deri aktinik keratoz lezyonlarında tam yanıt oranları %71-100, akral lezyonlarda ise %44-73 olarak bildirilmektedir<sup>10</sup>. İnce ve orta kalınlıkta keratoz gösteren lezyonlar seçildiğinde kür oranı daha da yükselmektedir. Çalışmamızda rekürrens gösteren aktinik keratoz lezyonlarından ikisinin hiperkeratozik yapıda ve kalın olması literatür bilgileri ile örtüşmekteydi. Szeimes ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü karşılaştırma çalışmasında yüz ve saçlı deri yerleşimli ince ve orta kalınlıkta aktinik keratozlar tek seans metil ALA-FDT tedavisi (mALA 3 saat, 570-670 nm, 75 j/cm<sup>2</sup>, 50-250 mW/cm<sup>2</sup>) ile %69, kriyoterapi ile %68 kür elde edilmiş, ikinci seans tedavi ile kür oranları sıra-

sıyla %90 ve %75 olarak yükselmiştir. Kozmetik iyileşme açısından değerlendirildiğinde ise FDT'nin kriyoterapiye anlamlı üstünlük sağladığı bildirilmiştir<sup>41,42</sup>.

Topikal ALA-FDT bir ya da iki seans tedavi sonrasında Bowen hastalığında %86-93 arasında kür sağlanmaktadır (10). Lisans almamış ALA kullanılan benzer protokollü çalışmalarda FDT, kriyoterapiye eşit 5-Flurourasil (5-FU)'e üstün etkinlik göstermiştir<sup>43,44</sup>. İki yüz yetmiş beş Bowen hastalığı lezyonunu içine alan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada 3 ay sonraki değerlendirmede kür oranları mALA-FDT ile %86, kriyoterapi ile %82 ve 5-FU ile %83 gösterirken, kozmetik sonuçlar (iyi ve mükemmel iyileşme) FDT ile %94, kriyoterapi ile %66, 5-FU ile %76 olarak bildirilmiştir<sup>45</sup>. Bowen hastalığında FDT, kozmetik iyileşme açısından diğer tedavilere göre daha avantajlı olup bu özelliği iyileşme açısından riskli bölgeler (bacak vs.) ile geniş ya da multipl plak lezyonlarda daha da ön plana çıkmaktadır. İn-vaziv skuamöz hücreli karsinomlar ise Bowen hastalığından farklı olarak FDT ile yüksek rekürrens oranları gösterir<sup>10</sup>.

Aktinik keilit, skuamöz hücreli karsinom dönüşüm riski taşıyan pre-malin bir lezyondur. Dudaktan köken alan skuamöz hücreli karsinomların deri kökenli olanlara göre 4 kat daha sık metastaza yol açabilme riski göz önüne alındığında lezyonların erken dönemde tedavi edilmesinin önemi de ortaya çıkmaktadır<sup>46</sup>. FDT'nin aktinik keilitlerde kullanımı ile ilgili çalışmalar hem etkinlik hem de kozmetik sonuçlar açısından elverişli gözükmektedir. Rossi ve arkadaşları 5 olguluk çalışmalarında mALA-FDT ile 30 aylık takip sonunda olguların hiçbirinde rekürrens gözlememişlerdir<sup>47</sup>. Çalışmamızda da aktinik keilit lezyonları yapılan daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak tek seans FDT sonrası mükemmel kozmetik iyileşme göstermiştir.

FDT'ye bağlı akut dönemde ağrı ve yanma hissi, eritem, ödem, kabuklanma gibi lokal fototoksik reaksiyonlar yaygın olarak gözlenmekle birlikte birkaç haftada gerilemektedir. ALA-FDT ile ortaya çıkan ağrı ve yanma hissinin mALA-FDT ile daha az şiddette ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu durum, ALA'nın hücre içerisine ağrı duyusunu uyaran gama-aminobütirik asit (GABA) taşıyıcıları ile taşınması, buna karşılık mALA'nın bu yolu kullanmaması ile açıklanmaktadır<sup>48</sup>. Bizim hastalarımızda da ışınlama sırasında ağrı ve yanma hissi tüm hastalarımızda gözlenen bir yakınma olmakla birlikte tedavinin yarım kalmasına neden olmamıştır.

Karsinojenik potansiyeline ilişkin olarak yapılan çalışmalarda FDT'nin PUVA tedavisinden farklı olarak p53 fosforilasyonu

**Tablo 3.** ALA-FDT tedavisinden 3 yıl sonraki rekürrens oranları

	Tam klinik yanıt (2. ay sonu)	Rekürrens (%) (3. yıl sonu)
Aktinik keratoz	21	3 (%14)
Aktinik keilit	6	1 (%17)
BHK-yüzeyel	13	1 (%8)
BHK-nodüler	4	3 (%75)
Bowen hastalığı	2	
İEE	8	1 (%12,5)
Parapsoriasis	1	
Verrüka	1	
Toplam	56	9 (%16)

**Tablo 4.** ALA-FDT tedavisi sonrası (rekürrenssiz lezyonlarda) kozmetik iyileşme

	Lezyon sayısı	Mükemmel	İyi	Orta	Kötü
Aktinik keratoz	16	13	3		
Aktinik keilit	5	4	1		
Bazal hücreli karsinom-yüzeyel	13	9	3	1	
Bazal hücreli karsinom-nodüler	4		1	1	2
Bowen hastalığı	2		1	1	
İntraepidermal epitelyoma	6	5	1		
Parapsoriasis	1	1			
Toplam	47	32 (%68)	10 (%21)	3 (%6)	2 (%5)

yoluyla DNA hasarı oluşturmadığı ve DNA yapısını bozan siklobütan pirimidin dimerleri gibi fotoürünler meydana getirmediği bildirilmektedir<sup>49,50</sup>. Fotodinamik tedavideki porfirin moleküllerinin antioksidan ve antimutajenik özelliklere sahip olduğunu söyleyen çalışmalarda vardır<sup>51</sup>. Fotodinamik etki sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin genotoksik etkileri olmakla birlikte bu radikallerin etkisi sadece tedavi bölgesinde sınırlı kaldığından sorun oluşturmamaktadır<sup>52</sup>. Yayınlanan bildirimlerde FDT görmüş hastalarda şimdiye kadar sadece üç kuşku olgu bildirilmiştir. Bunlardan bir tanesi saçlı deride aktinik keratoz tedavisi sonrası ortaya çıkan melanom<sup>53</sup>, bir tanesi Queyrat eritroplazisi bölgesinde ortaya çıkan skuamöz hücreli karsinom<sup>54</sup> ve birisi de aktinik keratoz tedavisi bölgesinde ortaya çıkan keratoakantomadır<sup>55</sup>. Ancak literatürde uygulanan FDT tedavilerinin sayısı dikkate alındığında sadece 3 şüpheli olgu saptanmış olması bu birlikteliğin rastlantısal olduğunu düşündürmektedir. Biz de hastalarımızın 3 yıllık takibinde böyle bir komplikasyonla karşılaşmadık. Çalışmamızda histopatolojik olarak tam düzelme görülmesine karşın bazı lezyonlarda 3 yıllık takip sonucunda rekürrens gelişmesi kontrol biyopsilerinin insizyonel alınması ve dolayısıyla lezyonun global değerlendirilememesi ile açıklanmıştır. Başka bir deyişle insizyonel biyopsi alanına girmeyen fokal tümör adacıkları uzun dönem rekürrens gelişiminden sorumlu tutulabilir. Protokol gereği lezyonlara tek seans FDT uygulanması da kür oranlarımızı nispeten olumsuz yönde etkilemiştir. Oysa pratik kullanımda FDT'nin en önemli avantajlarından birisi, tekrarlanabilen ve tekrarlandıkça kür oranını arttıran bir tedavi yaklaşımı olmasıdır. Sonuç olarak fotodinamik terapi güvenli, etkin ve tekrarlanabilir olmasının yanı sıra kozmetik iyileşme yönünden avantajlı olması, düşük yan etki ve rekürrens profili sağlama-sı gibi özellikleriyle geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif oluşturabilecek non invaziv bir tedavi yöntemidir.

## Kaynaklar

- Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC: Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B Biol* 1990;6:143-8.
- Ormrod D, Jarvis B: Topical aminolevulinic acid HCl photodynamic therapy. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:133-9.
- Henderson BW, Dougherty TJ: How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992;55:145-57.
- Webber J, Luo Y, Crilly R et al: An apoptotic response to photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin in vivo. *J Photochem Photobiol B* 1996;35:209-11.
- Barr H, Kendall C, Reyes-Goddard J, Stone N: Clinical aspects of photodynamic therapy. *Sci Prog* 2002; 85:131-50.
- Castano A, Mroz P, Hamblin MR: Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nat Rev Cancer* 2006;6:535-45.
- Kennedy JC, Pottier RH: Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B* 1992;14:275-92.
- Regula J, MacRobert AJ, Gorchein A et al: Photosensitisation and photodynamic therapy of oesophageal, duodenal and colorectal tumours using 5 aminolaevulinic acid induced protoporphyrin IX-a pilot study. *Gut* 1995;36:67-75.
- Heyerdahl H, Wang I, Liu DL et al: Pharmacokinetic studies on 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX accumulation in tumours and normal tissues. *Cancer Lett* 1997;112:225-31.
- Morton CA, Brown SB, Collins S et al: Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;146:552-67.
- Lui H, Salasche S, Kollias N et al: Photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer with topical aminolevulinic acid: a clinical and histologic study. *Arch Dermatol* 1995;131:737-8.
- Morton CA, MacKie RM, Whitehurst C et al: Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: effect of tumour thickness and duration of photosensitizer application on response. *Arch Dermatol* 1998;134:248-9.
- Holt PJA: Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery. *Br J Dermatol* 1988; 119:231-40.
- Whelan C, Deckers P: Electrocoagulation for skin cancer: an old oncologic tool revisited. *Cancer* 1981;47:2280-7.
- Orton CI: The treatment of basal cell carcinoma by radiotherapy. *Clin Oncol* 1978;4:317-22.
- Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ: A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:414-8.
- Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A et al: Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancer treated with topical d-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 1998;134:821-6.
- Wolf P, Rieger E, Kerl H: Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:17-21.
- Verrico AK, Haylett AK, Moore JV: In vivo expression of the collagen-related heat shock protein HSP47, following hyperthermia or photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 2001;16:192-8.
- Haylett AK, Higley K, Chiu M et al: Collagen secretion after photodynamic therapy versus scar-inducing anticancer modalities: an in vitro study. *Photochem Photobiol Sci* 2002;1:673-7.
- Monfrecola G, Procaccini EM, d'Onofrio D et al: Hyperpigmentation induced by topical 5-aminolaevulinic acid plus visible light. *J Photochem Photobiol B* 2002;68:147-55.
- Moseley H, Ibbotson I, Woods J et al: Clinical and research applications of photodynamic therapy in dermatology: experience of the Scottish PDT centre. *Lasers Surg Med* 2006;38:403-16.
- Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM: Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol* 2006;16:340-8.
- Bedwell J, McRobert AJ, Phillips D, Bown SC: Fluorescence distribution and photodynamic effect of ALA induced Pp9 in the DMH rat colonic tumour model. *Br J Cancer* 1992;65:818-24.
- Rebeiz N, Rebeiz CC, Arkins Z, Kelley KW: Photodestruction of tumour cells by induction of endogenous accumulation of protoporphyrin 9: enhancement by 1,10 phenanthroline. *J Photochem Photobiol B* 1992;55:431-5.
- Touma D, Yaar M, Whitehead S et al: A trial of short broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses diffuse photodamage. *Arch Dermatol* 2004;140:33-40.
- Avram DK, Goldman MP: Effectiveness and safety of ALA-IPL in treating actinic keratoses and photodamage. *J Drugs Dermatol* 2004;3:36-9.
- Ruiz-Rodriguez R, Sanz-Sanchez T, Cordoba S: Photodynamic photorejuvenation. *Dermatol Surg* 2002;28:742-4.
- Szeimies RM, Sassy T, Landthaler M: Penetration potency of topical applied delta-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of basal cell carcinoma. *Photochem Photobiol*. 1994;59:73-6.
- Peng Q, Warloe T, Heyerdahl H et al: Distribution of 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins in nodulo-ulcerative basal cell carcinoma. *Photochem Photobiol* 1995;62:906-13.
- Peng Q, Warloe T, Berg K et al: 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. *Cancer* 1997;79:2282-308.
- Orenstein A, Kostenich G, Roitman L et al: Photodynamic therapy of malignant lesions of the skin mediated by topical application of 5-aminolevulinic acid in combination with DMSO and EDTA. *Lasers Life Sci* 1996;7:49-57.
- Soler AM, Warloe T, Tausjù J, Berner A: Photodynamic therapy by topical aminolevulinic acid, dimethylsulfoxide and curettage in nodular basal cell carcinoma: a one-year follow-up study. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1999;79:204-6.
- Thissen MR, Schroeter CA, Neumann HA: Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br J Dermatol* 2000;142:338-9.
- Rhodes LE, de Rie M, Enstro'm Y et al: Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs. surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004;140:17-23.

36. Martin A, Tope WD, Grevelink JM et al: Lack of selectivity of protoporphyrinIX fluorescence for basal cell carcinoma after topical application of 5-aminolevulinic acid: implications for photodynamic treatment. *Arch Dermatol* 1995;287:665-74.
37. Kuijpers D, Thissen MR, Thissen CA, Neumann MH: Similar effectiveness of methyl aminolevulinate and 5-aminolevulinic acid in topical photodynamic therapy for nodular basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2006;5:642-5.
38. Halpern AC, Hanson LJ: Awareness of, knowledge of and attitudes to nonmelanoma skin cancer (NMSC) and actinic keratosis (AK) among physicians. *Int J Dermatol* 2004;43:638-42.
39. Glogau RG: The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:23-4.
40. Fu W, Cockerell C: The actinic (solar) keratosis. *Arch Dermatol* 2003;139:66-70.
41. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic- Fijan S et al: Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:258-62.
42. Freeman M, Vinciullo C, Francis D et al: A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix\_) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003;14:99-106.
43. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H et al. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996;135:766-71.
44. Salim A, Leman JA, McColl JH et al: Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2003;148:539-43.
45. Morton CA, Horn M, Leman J et al: Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol* 2006;142:729-35.
46. Moller R, Reymann F, Hou-Jensen K: Metastases in dermatological patients with squamous cell carcinoma. *Arc Dermatol* 1979;115:701-5.
47. Rossi R, Bani Assad G, Buggiani G, Lotti T: Photodynamic therapy: treatment of choice for actinic cheilitis. *Dermatol Ther* 2008;21:412-5.
48. Rud E, Gederaas O, Høgset A, Berg K: 5-aminolevulinic acid, but not 5-aminolevulinic acid esters, is transported into adenocarcinoma cells by system BETA transporters. *Photochem Photobiol* 2000;71:640-7.
49. Finlan LE, Kernhan NM, Thomson G et al: Differential effects of 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy and psoralen + ultraviolet A therapy on p53 phosphorylation in normal skin in vivo. *Br J Dermatol* 2005;153:1001-10.
50. Takahashi H, Nakajima S, Sakata I et al: ATX-S10(Na)-photodynamic therapy is less carcinogenic for mouse skin compared with ultraviolet B irradiation. *Br J Dermatol* 2005;153:1182-6.
51. Chung WY, Lee JM, Lee WY et al: Protective effects of hemin and tetrakis (4-benzoic acid) porphyrin on bacterial mutagenesis and mouse skin carcinogenesis induced by 7,12-dimethylbenz[a] anthracene. *Mutat Res* 2000;472:139-45.
52. Fuchs J, Weber S, Kaufmann R: Genotoxic potential of porphyrin type photosensitizers with particular emphasis on 5-aminolevulinic acid: implications for clinical photodynamic therapy. *Free Radic Biol Med* 2000;28:537-48.
53. Wolf P, Fink-Puches R, Reimann-Weber A, Kerl H: Development of malignant melanoma after repeated topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid at the exposed site. *Dermatology* 1997;194:53-4.
54. Varma S, Holt PJ, Anstey AV: Erythroplasia of Queyrat treated by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy: a cautionary tale. *Br J Dermatol* 2000;142:825-6.
55. Maydan E, Nootheti PK, Goldman MP: Development of a keratoacanthoma after topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid. *J Drugs Dermatol* 2006;5:804-6.