

Dermatolojide Ekstrakorporeal Fotokemoterapi (Fotoferez) ve Fotodinamik Tedavi

Photodynamic Therapy and Extracorporeal Photochemotherapy in Dermatology

Didem Didar Balcı, Ayşe Şebnem Özkan*

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Fotoferez ya da ekstrakorporeal fotokemoterapi (EKF), plazmanın ekstrakorporeal olarak ultraviyole ve bir fotoduyarlandırıcıya (8-metoksipsoralen) maruz bırakılmasıdır. Kutanoz T hücreli lenfoma yanı sıra otoimmün hastalıklar ve graft versus host hastalığı gibi birçok dermatozda etkin olduğu bildirilmektedir. Fotodinamik tedavi (FDT) ise, bir fotoduyarlandırıcı ile buna uygun dalga boyunda görünür ışığın kullanılması ile uygulanmaktadır. Bazal hücreli karsinom ve aktinik keratoz gibi bazı malign dermatozlarda bir alternatif tedavi yöntemidir. Bunun yanı sıra akne ve lokalize skleroderma gibi birçok malign olmayan dermatozda ve bazı estetik endikasyonlarda kullanılmaktadır. (*Türkderm 2010; 44 Özel Sayı 2: 73-85*)

Anahtar Kelimeler: Ekstrakorporeal fotokemoterapi, fotoferez, fotodinamik tedavi

Summary

Extracorporeal photochemotherapy or photopheresis is an extracorporeal ultraviolet and a photosensitizer (8-MOP) exposure of plasma. It is reported to be effective for several dermatoses such as cutaneous T cell lymphoma, autoimmune diseases and graft versus host disease. Photodynamic therapy involves the use of a photosensitizer in combination with visible light which is the correct wavelength for the photosensitizer. It has become an alternative treatment method for dermatologic conditions like actinic keratosis and basal cell carcinoma. In addition to these dermatoses, it is used for many non-neoplastic dermatoses such as acne, localized scleroderma and in some aesthetic indications. (*Turkderm 2010; 44 Suppl 2: 73-85*)

Key Words: Extracorporeal photochemotherapy, photopheresis, photodynamic therapy

Ekstrakorporeal Fotokemoterapi (Fotoferez)

Fotoferez ya da ekstrakorporeal fotokemoterapi (EKF), ilk kez Edelson ve ark. tarafından 1987'de eritrodermik kutan T hücreli lenfoma (KTHL) tedavisinde bildirilmiş bir tekniktir. İleri KTHL tedavisinde kullanımı FDA tarafından 1988 yılında onaylanmıştır^{1,2}. EKF'nin KTHL tedavisindeki yüksek etkinliği onaylandıktan sonra diğer T hücre aracılı hastalıklar üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Günümüzde tüm dünyada 200'den fazla merkezde kullanılmakta olan bu tedavi tekniği kısmen pahalı ve zaman alıcı olup onay-

lanmış endikasyonları kısıtlıdır^{1,3}. Ayrıca EKF'nin etki mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Uygulanması için gereken ideal parametreler ve spesifik endikasyonlar açıklığa kavuşturulmalıdır. İngiliz Fotodermatoloji Grubu ve İngiltere Deri Lenfoma Grubu 2001 yılında düzenledikleri çalışmada EKF'nin çeşitli durumlar için önerilme gücünü ve kanıt kalitesini bildirmişlerdir (Tablo 1) ¹.

Etki Mekanizması

Ayrılmış lökositlerden zengin plazma, ekstrakorporeal olarak uygulanan 8-metoksipsoralen (8-MOP) varlığında

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şebnem Özkan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye E-posta: sebnem.ozkan@deu.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



ultraviyole (UV) A ışınlaşmasına tabi tutulur. 8-MOP ayrılmış lökositlerin DNA'sı ile kovalan çapraz olarak bağlanır, apoptoza ve hücre döngüsünün durmasına yol açar⁴. Apoptotik lökositler tekrar periferik dolaşıma verilir ve antijen sunan hücreler tarafından fagosite edilir. EKF ile dolaşımdaki lenfositlerin yaklaşık %2-5'i psoralen ve UVA'ya maruz kaldığından EKF'nin etkisini tek başına lenfosit azalmasına bağlamak mümkün değildir. EKF ile ilgili öne sürülen diğer etki mekanizmaları; klon spesifik baskılayıcı T hücrelerinin oluşumu, periferik dolaşıma verilen lökositlerden sitokin salınımı, T hücre fenotipinde kayma ve mHosit aktivasyonudur. Apoptotik T hücrelerinin fagositozu antijen sunan hücrelerden sitokin salınımına ve bu durum da tolerogenik dendritik hücrelerin oluşumuna ve regülatör T hücre yanıtına yol açar. Ancak EKF'nin etki mekanizması kesin olarak ortaya konulamamıştır^{1,2}.

Uygulama

UVARTM system (Therakos, Ascot, UK) ilk kez 1988'de FDA onayı aldıktan sonra 1990'ların sonlarında UVADEXTM system geliştirildi. İlk geliştirilen sistemde MOP saatlerce önce oral alınırken sonraki sistemde ise UVA ışınlaşması öncesi direkt olarak "buffy coat" içine enjekte edilmekteydi. 1999'da ise ikinci jenerasyon olarak kabul edilen tamamen kapalı bir sistem olan UVAR XTSTM system; Therakos kullanıma girdi. Ardından tedavi süresini dört saatten bir saatin altına indiren üçüncü jenerasyon makine (CellExTM; Therakos) geliştirildi^{1,2}.

Fotoferez uygulaması; lökoferez, fotoaktivasyon ve reinfüzyon aşamalarından oluşur. Lökoferez aşamasında periferik ya da santral venden alınan kan santrifüj edilerek eritrositler ve plazma lökositlerden ayrılır. Toplanan lökositler "buffy coat" olarak adlandırılır. "Buffy coat" daha sonra salın ve 8-MOP ile karıştırılır. Sonrasında "buffy coat" her iki tarafı UVA lambalarıyla çevrili 1 mm'lik plastik film içinden geçirilerek fotoaktive edilir. Üç siklus boyunca 225 ml kan işleme tabi tutulur. Plazma ve eritrositler her siklusun sonunda vücuda geri verilirken ayrılan lökositler UVA ile ışınlaşmadan sonra üçüncü siklusun sonunda dolaşıma geri verilir. İşlem boyunca lenfositlere ulaşan ve ölümcül hasar oluşturan UVA dozu 1-2 j/cm²'dir¹⁻³. İşlem genellikle 2,5-3 saat sürer, hastanede yatmayı gerektirmez, hastaya tedaviyi takiben UVA filtreli güneş gözlüğü takması önerilir⁵.

Yan Etkiler/Kontrendikasyonlar

8-MOP oral alındığında kararsız plazma seviyeleri oluşabilir, bulantı, kusma, diyare görülebilir. İlk "buffy coat" toplanmadan önce psoralenin tedavi çantasına direkt enjeksiyonu bu yan etkileri önleyecektir. Nispeten güvenli bir tedavi olan EKF'nin toplam yan etki oranı < %1'dir. Malignansi ve enfeksiyon oranında artış saptanmamıştır. Diğer yan etkileri arasında, baş ağrısı, ateş, titreme, hipotansiyon, vazovagal senkop, venöz giriş yerinde lokalize deri enfeksiyonları, septisemi, anemi, anormal pıhtılaşma sayılabilir^{1,2}. Kontrendike olduğu

durumlar; şiddetli kardiyak, renal ya da hepatik yetmezlik, psoralen bileşiklerine aşırı duyarlılık ve koagülasyon bozukluklarıdır¹.

Dermatolojide EKF'nin Kullanıldığı Hastalıklar

KTHL: İngiliz Dermatologlar Birliği ve Kutan Lenfoma Grubu 2003 yılında primer KTHL tedavisinde bir rehber yayınlamak EKF'nin eritrodermik KTHL için bir tedavi seçeneği olduğunu bildirmişlerdir^{5,6}. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC), mikozis fungoides ve Sezary Sendromu'nun tedavisinde için yayınladıkları Avrupa görüş birliği tavsiye kararında EKF'yi hem eritrodermik mikozis fungoides hem de Sezary Sendromu tedavisinde ilk basamak tedavi yöntemi olarak bildirmişlerdir. Yöntemin 4 haftada bir iki ardışık gün boyunca 6 aya kadar sürdürülebileceği ve idame nin tedavi yanıtı ve hastalık şiddetine göre planlanması gerektiği ifade edilmiştir⁷. İngiliz Fotodermatoloji Grubu ve İngiltere Deri Lenfoma Grubu 1987-2001 yılları arasında EKF'nin kullanımına ait kanıta dayalı bir derleme yayınlamıştır. Bu rapora göre EKF'nin eritrodermik KTHL'de kullanımı orta dereceli kanıtlarla, EKF ve interferon- α kombinasyonunun eritrodermik KTHL'de uygulanımı ise zayıf kanıtlarla desteklenmiştir. Ayrıca EKF kullanımı ile eritrodermik KTHL, graft-versus-host hastalığı (GVHH) ve kardiyak transplant reddinde iyi-orta klinik yanıt sağlandığı, az sayıda yan etki izlendiği ve fırsatçı enfeksiyonlarda artış izlenmediği bildirilmiştir¹. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü mikozis fungoides ve Sezary Sendromu tedavisinde hastalık evresine göre tedavi seçeneklerini gösteren rehberinde EKF, evre 3 KTHL için palyatif bir tedavi seçeneği olarak, evre 4 KTHL için total deri elektron ışın tedavisi ile kombine tedavi seçeneği olarak listelenmiştir⁸. KTHL tedavisinde EKF'ye ortalama yanıt oranları literatürde otuz farklı çalışmada 689 hastada %63 (%43-100) olarak bildirilirken, eritrodermik KTHL'da yanıt oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Tam yanıt oranı 527 KTHL hastasını kapsayan 27 çalışmada kaydedilmiş ve ortalama %20 bulunmuştur. Merkezler arasındaki yanıt oranlarındaki farklılık; periferik T hücre klonu varlığı, hastalık evresi, önceki tedavi, EKF protokolü, EKF süresi ve yanıtın tanımlanmasına bağlı olarak farklı hastaların seçimiyle ilişkili olabilir^{1,5}. Ondokuz çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde KTHL'nin bütün evrelerinde kombine toplam yanıt oranı %55,7 iken tam yanıt %17,6 olarak saptanmıştır. Aynı metaanalizde sırasıyla evre IB, IIA, IIB, III, IVA, IVB ve Sezary Sendromu olan gruplarda EKF'ye ortalama toplam yanıt/tam yanıt oranları; %64/%28, %56/%24, %52,6/%26,3, %35,7/%17,9, %51,2/%19,8, %27,3/%9,1 ve %45/%9,5 şeklinde saptanmıştır⁹. EKF ya da EKF ile beraber adjuvan tedavi alan 124 erken evre KTHL hastasının değerlendirildiği 16 farklı raporda tedaviye yanıt oranları ortalama %33-88 olarak saptanmıştır¹⁰. EKF güvenilir bir immünomodülatuar tedavi olup mikozis fungoidesin tüm klinik evrelerinde ve Sezary sendromu'nda etkili olsa da, EKF'ye yanıtın geçici natürde olmasından, daha ucuz tedavi seçenekleri bulunmasından ve erken evre KTHL'da EKF kullanımını

geçerli kılan geniş ölçekli prospektif randomize çalışmaların yokluğundan dolayı erken evre KTHL tedavisinde kullanımı çelişkilidir^{9,10}. Noneritrodermik mikozis fungoideste EKF kullanımının reddi literatürde iyi derece kanıtlarla desteklenmiştir (Tablo 1). Farklı çalışma grupları aralarında görüş birliği oluşturarak EKF monoterapi ya da kombinasyon tedavisine iyi yanıtın göstergelerini eritroderma varlığı, iki yıl içinde tanı almış olma (kısa hastalık süresi), $<20 \times 10^9 L^{-1}$ lökosit sayısı, %10-20 dolaşan Sezary hücresi varlığı, büyük LAP ve visseral hastalık yokluğu, önceden yoğun kemoterapi uygulanmamış olması olarak tanımlamışlardır. Ayrıca bu parametreler 1994 yılında Uluslar arası KTHL Tedavi Tavsiyeleri Görüş Birliği Konferansı'nda özetlenmiştir. Diğer bir parametre olan normal sitotoksik T hücre düzeylerinin eritrodermik KTHL'nin EKF'ye yanıtında iyi gösterge olduğu konusunda çelişkili çalışmalar mevcuttur^{3,5,9,11-16,17}. Son zamanlarda yayınlanan McGirt ve ark.'nın çalışmasında 21 ileri evre mikozis fungoides ve Sezary sendromlu olgunun EKF ile monoterapi en az 6 ay retrospektif olarak değerlendirilmiş ve tedavi öncesi kanda saptanan düşük yüzdeleri Sezary hücreleri ile yüksek mutlak eozinofil sayısının EKF tedavisine iyi klinik yanıtla ilişkili olduğunu saptanmıştır¹⁸. Sezary sendromu'nda hayatta kalım süreleri 30-60 ay arasında değişmektedir^{5,13}. Bazı çalışmalar EKF'nin bu süreyi arttırdığını öne sürse de diğer çalışmacılar EKF alan ya da almayan Sezary sendromlu hastaların hayatta kalım sürelerinin anlamlı farklılık göstermediğini bildirmişlerdir^{15,19,20}. İnterferon- α ya da bexaroten gibi kombinasyon tedavileri fotoferez yanıtını arttırmak için verilebilir. Literatürde KTHL hastalarında EKF monoterapi, interferon- α , GM-CSF, bexaroten ile yapılan EKF kombinasyon tedavileriyle karşılaştırılmış, yanıt, tam yanıt oranları, ortalama yanıt süresi, ortalama yaşam süresi benzer olarak bulunmuştur^{21,22}. Kontrollü ve randomize olmayan bazı çalışmalarda interferon- α kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre daha yüksek yanıt oranına sahip olduğu bildirilmiştir^{23,24}. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, 12 sezary sendromu hastasında EKF, PUVA, interferon- α ve topikal steroid kombine tedavisinin %42 yanıt oranına neden olduğu, 4 hastada kısmi remisyon, 1 hastada stabil hastalık izlendiği bildirilmiştir. Ortalama hayatta kalım süresinin 42 ay olarak belirlendiği çalışmada Sezary hücre sayısı, CD4/CD8 oranı ve lökosit sayısının tedaviye yanıtla en iyi ilişki gösteren laboratuvar parametreleri olduğu rapor edilmiştir²⁵.

KTHL ve kronik GVHH'de EKF'nin kullanımı için hazırlanan İngiltere Uzlaşma Raporu'na göre EKF tedavisi iki majör (eritroderma / evre III ya da IVA KTHL) bir minör kriter (PCR ya da SBA ile saptanan dolaşan T hücre klonları dolaşan lenfositler-Sezary hücreleri) sağlayan KTHL hastaları için düşünülmelidir. Psoralen bileşiklerine hassasiyet, fotosensitiviteye neden olan komorbidite, afaki (gözde lensin bulunmaması), <40 kg olma, hamilelik ve heparinle indüklenen trombositopeni mevcudiyeti işlemden dışlanma durumlarıdır. Her iki-dört haftada bir (iki ardışık gün) bir siklus tedavi uygulanır, maksimum yanıt ulaşıldıktan sonra tedavi her altı-on iki haftada bir olacak şekilde azaltılır ve kesilir. Sekiz haftalık

aralıklarla üç siklus tedavi sonrası aktivasyon yoksa tedavi kesilir. Bu sırada relaps olursa bir önceki tedavi şemasına dönülür. "Tedaviye yanıtız" diyebilmek için en az altı ay tedaviye devam edilir. Klinik ve laboratuvar takibin başlangıçta ve her üç ayda bir yapılması önerilir^{1,6}.

Kronik GVHH: İngiliz Fotodermatoloji Grubu ve İngiltere Deri Lenfoma Grubu 1987-2001 yılları arasında EKF ile tedavi edilen 184 kronik GVHH olgusunu derleyerek EKF'nin kullanımını kutan ve mukozal tutulumda destekleyen orta, hepatik tutulumda destekleyen zayıf kanıtlar olduğunu bildirmişler, pulmoner ve barsak tutulumunda kullanılmamasını destekleyen yeterli kanıt olduğuna dikkati çekmişlerdir¹. (Tablo 1). Kronik GVHH tedavisinde hastalığı hızlı kontrol altına almak için hızlandırılmış bir EKF şeması uygulanır. İki ardışık gün bir siklus tedavi her iki haftada bir uygulanarak dört ay boyunca devam edilir. Ardından yanıtla idameye geçilir, azaltılır ya da kesilir. Hasta değerlendirmesi başlangıçta ve her üç ayda bir yapılır⁶. Steroide yanıtız (minimum dört haftalık 1 mg/kg prednizolon tedavisine yanıt vermeyen olgular), steroid bağımlı (prednizolon dozunun 10 mg'ın altına düşürülemediği olgular) ya da steroidi tolere edemeyen kronik yaygın GVH hastalarında EKF tedavisi planlanmalıdır²⁶. Steroid ya da siklosporin gibi primer tedavilerle kombinasyon tedavisinin etkinliğine ait kanıtlar olmadığından ve pahalı bir tedavi olmasından dolayı EKF yalnızca ikinci, üçüncü basamak ya da kurtarıcı tedavi olarak önerilmektedir. Şiddetli doku hasarı öncesi erken dönemde tedaviye başlanması daha iyi yanıt almayı sağlar. Literatürde Kronik GVHH olan 521 hastanın yer aldığı, EKF öncesinde ya da beraberinde immünsüpresif tedavilerin kullanıldığı 23 çalışmaya bakıldığında, deri tutulumu olan 18 çalışmada ortalama yanıt oranı %68, karaciğer tutulumunun rapor edildiği 10 çalışmada ortalama yanıt oranı %63, mukoza tutulumunun bildirildiği 9 çalışmada ortalama yanıt oranı %63 olarak görülmektedir. En iyi yanıtlar kutan, müköz membran ve karaciğer tutulumunda görülmektedir⁶.

Akut GVHH: Akut GVHH'da EKF kullanımına ait raporlar Kronik GVHH'dan daha azdır (27-29). Rapor edilen toplam 32 olguda deri tutulumunda %58, karaciğer tutulumunda %40 ortalama yanıt oranı izlenmiştir¹. Bir çalışmada kutan ve karaciğer tutulumunda fayda sağlandığı bildirilirken diğer bir çalışmada hepatik formda başarısızlık bildirilmiştir^{27,28}. Kutan ve hepatik akut GVHH'da EKF kullanımı zayıf kanıtlarla desteklenmektedir (Tablo1)¹.

Sistemik Skleroz: Literatürde sistemik sklerozda EKF tedavisiyle deri bulgularında düzelmenin olduğu, visseral bulgularda değişiklik izlenmeyen ya da progresyon izlenen çalışmaların yanı sıra özellikle erken dönem hastalıkta uzun dönem izlemde deri eklem ve pulmoner bulgularda düzelme ya da stabilizasyon bildiren çalışmalar mevcuttur^{30,31}. Literatürde sistemik sklerozda EKF kullanımına ilişkin üç randomize kontrollü çalışma mevcuttur³²⁻³⁴. Bu çalışmaların ilkinde, yeni başlangıçlı 79 sistemik skleroz hastasında EKF tedavisi ile tedavinin altıncı ayında hastaların %68'inde, D-penisilaminle hastaların %32'sinde deri şiddet skorunda azalma görülmüştür³². Diğer çalışmada beş yıldan kısa süreli hastalığı olan 19 olguda EKF grubu ile tedavi almayan grup karşılaştırıldığında EKF grubunda

deri skorlarında yalnızca anlamlı olmayan iyileşme izlenmiştir³³. Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü diğer çalışmada, iki yıldan daha kısa süreli hastalığı olan 64 hasta iki grup halinde aktif EKF veya yalancı EKF prosedürlerine alınmıştır. Aktif fotoferez grubunda tedavinin 6. ve 12. ayında deri skoru ve eklem tutulumunda anlamlı iyileşme izlenirken yalancı fotoferez grubunda anlamlı iyileşme izlenmemiştir. Her iki grupta deri skorlarını karşılaştırmak için yeterli istatistiksel gücü sağlayacak olgu sayısına ulaşamamıştır³⁴. Sonuç olarak EKF erken dönem (<2 yıl) ve belirgin deri

tutulumu olan hastalıkta tek başına ya da diğer immünmodülatuar ilaçlarla kombine kullanıldığında uzun dönemde daha iyi sonuçlara yol açtığından başlangıç tedavi programına alınabilir³.

Nefrojenik Sistemik Fibrozis: Böbrek yetmezliği olan hastalarda gadolinium kullanımıyla tetiklendiği bilinen, deri ve iç organlarda fibrozis oluşturan bir hastalıktır. Literatürde EKF'nin nefrojenik sistemik fibroziste olumlu etkisini gösteren olgu sunumları^{35,36} bildirilmiştir. Bu hastalıkta EKF kullanımına ait kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Tablo 1. EKF'nin çeşitli hastalıklarda kullanımına ait önerilme gücü ve kanıt kalitesi¹

Endikasyonlar	Önerilme Gücü**	Kanıt kalitesi***
KTHL		
Non-eritrodermik (Evre IA-IIIB)	E	I
Eritrodermik (III, IVA, B1, 0)	B	II-i
KTHL (EKF+IF-α)		
Non-eritrodermik (Evre IA-IIIB)	D	II-ii
Eritrodermik (III, IVA, B)	C	II-ii
KTHL (EKF+total deri elektron ışın tedavisi)	B	II-ii
Graft versus host hastalığı (GVHD)		
Kronik GVHD		
Kutan/müköz membran	B	II-ii
Hepatik	C	II-iii
Gastrointestinal/pulmoner	D	II-ii
Akut GVHD		
Kutan	C	II-iii
Hepatik	C	II-iii
Transplantasyon reddi		
Kardiyak	A	I
Renal	C	II-iii
Akciğer	C	II-iii
Diğer Hastalıklar		
Sistemik skleroz	D	I
Multiple skleroz	D	I
Tip I DM	C	I
Romatoid artrit	C	II-iii
Psoriyazis	C	II-iii
Psoriyatik artrit	C	II-iii
Atopik ekzema	C	III
Büllü hastalıklar*	C	III
SLE	C	III
Liken planus	C	III
AIDS-ilişkili kompleks	C	III
Kronik HCV enfeksiyonu	D	III
B hücreli kronik lenfositik lösemi	D	III

*Epidermolizis büllöza akkizita, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, pemfigus foliaceus

** A: Kullanıma ait iyi derecede kanıt mevcut, B: Kullanıma ait orta derecede kanıt mevcut, C: Kullanıma ait zayıf kanıt mevcut, D: Kullanımının reddine ait orta derecede kanıt mevcut, E: Kullanımının reddine ait iyi derecede kanıt mevcut.

*** I: Kanıt en az bir uygun dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmadan elde edilmiştir, II-i: Kanıt randomize olmayan iyi dizayn edilmiş kontrollü çalışmalardan elde edilmiştir, II-ii: Kanıt iyi dizayn edilmiş tercihen birden fazla merkezli kohort ya da olgu-kontrol analitik çalışmalardan elde edilmiştir, II-iii: Kanıt multiple zaman serileri (ay-yıllara göre düzenlenmiş istatistiksel verilerden), kontrollü olmayan deneyimlerden elde edilmiştir, III: Kanıt saygı duyulan otörlerin klinik deneyimlerinden, tanımlayıcı çalışmalardan ve uzman heyetlerin raporlarından elde edilmiştir. IV: Kanıt yetersizdir

Atopik Dermatit: Literatürde şiddetli ve tedaviye dirençli atopik dermatit olgularında EKF'nin etkinliğini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Literatürde, üç olguluk ilk raporda şiddetli atopik dermatitte EKF'nin belirgin klinik iyileşme sağladığı bildirilmiştir³⁷. Diğer bir yayında steroid, siklosporin ve fototerapiye yanıtı olmayan üç atopik dermatit hastasında iki haftalık aralarla toplam on tedavi protokolü sonrası klinik iyileşmenin yanı sıra eozinofil katyonik protein ve total IgE düzeylerinde de azalma rapor edilmiştir³⁸. Otuzbeş tedaviye dirençli, şiddetli atopik dermatit hastasına iki hafta aralıkla 6-10 siklus üzerinde EKF tedavisinin uygulandığı bir diğer çalışmada tedaviye yanıt verdiği kabul edilen 33 hastanın 24'ünde SCORAD'da anlamlı düşme tespit edilmiştir. Ayrıca SCORAD'daki düşmeye eozinofil katyonik protein, sE-selektin ve sIL-2R düzeylerinde de anlamlı düşmenin eşlik ettiği gösterilmiştir³⁹. Tedaviye dirençli 7 atopik dermatit hastasına minimum 12-maksimum 20 hafta boyunca haftada iki kez EKF uygulamasıyla SCORAD'da anlamlı düşmenin yanı sıra yaşam kalite skorlarında da anlamlı iyileşme bildirilmiştir⁴⁰.

Psoriasis, Psoriyatik Artrit: Psoriasis ve psoriyatik artritte EKF'nin etkinliği konusundaki bildiriler olgu serileri şeklindedir^{41,42}. Kronik inatçı 4 psoriasis hastasının ikisine metotrexat ile kombine her hafta 6-13 ay boyunca EKF uygulanmış, %23 ve %62 oranında iyileşme görülen hastalarda, 6 ay süresince azaltılan metotrexat kesilip sadece EKF tedavisine devam edildiğinde hastalığın alevlendiği izlenmiştir. Tekrar metotrexat eklendiğinde mevcut iyileşme tekrar elde edilmiştir. Diğer iki hastada ise yalnızca EKF tedavisi ile %50 ve %52 oranında düzelme saptanmıştır⁴¹. Diğer bir seride, EKF tedavisi uygulanan dirençli psoriyatik artrit ve psoriasis olan 5 hastanın eklem bulgularında hafif-orta düzeyde klinik ve radyolojik düzelme izlenirken, deri bulgularında hiç düzelme görülmediği bildirilmiştir⁴². Üç psoriasis ve psoriyatik artrit hastasının bir yıl boyunca aylık EKF tedavisine ek olarak sistemik metotrexat, steroid ve etretinat tedavilerini de kullanmasına izin verilmiş, hem artrit hem deri bulgularında düzelme sağlanmıştır⁴³. Psoriasis ve psoriyatik artritte EKF'nin kullanımı zayıf kanıtlarla desteklenmektedir (Tablo 1).

Eroziv Oral Liken Planus: Her iki haftada bir, iki ardışık gün boyunca EKF uygulanan dört eroziv liken planus hastasının klinik semptomları ve mukozal lezyonlarında 7-9 tedavi siklusu sonunda düzelme izlendiği rapor edilmiştir. İki hasta, tam remisyona yakın dönemde başka nedenlerden dolayı tedaviyi kesmiş, bir diğeri ise 19 siklus sonunda kesilen tedavi sonrası 9 ay tam remisyonda kalmıştır⁴⁴. Haftada iki kez üç hafta uygulanan daha sonra klinik yanıtı göre devam edilen EKF tedavisinin uygulandığı 12 eroziv liken planuslu hastanın tümünün lezyonlarının eroziv yüzeyinde azalma, %75'inde tam, %25'inde kısmi remisyona bildirilmiştir. Yedi hasta üç yıldan uzun süreli izlenmiş ve tedavi sıklığı azaltıldığında ya da kesildiğinde rekürrens izlendiği yeniden eski rejime döndüğünde kısmi ya da tam remisyona tekrar ulaşıldığı görülmüştür⁴⁵.

Büllöz Hastalıklar: İlaça dirençli pemfigus vegetans ve pemfigus vulgaris olgularında EKF ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir^{46,47}. Dirençli 3 pemfigus vulgaris, 3 büllöz pemfigoid,

1 pemfigus foliaceus hastasına iki ardışık gün ayda bir kez EKF uygulandığı ve daha önceki immünsüpresif (prednizolon ve azatioprin) tedavilerine devam edildiği belirtilen bir raporda pemfigus vulgaris ve büllöz pemfigoidli 6 hastanın 1-4 tedavi siklusu sonunda tam remisyona ulaştığı bildirilmiştir. Pemfigus foliaceus hastasında ise kısmi remisyona ulaşılmış bu hasta dışında tüm diğer hastalarda immünsüpresif tedavilerin dozu azaltılabilmektedir⁴⁸. EKF tedavisiyle üç refrakter epidermolizis büllöza akkizita olgusunda objektif ve subjektif olarak hastalığın şiddeti ve aktivitesinde düzelme izlendiği, bu düzelme durumunun tedavi bitiminden 6 ay sonrasına dek devam ettiği rapor edilmiştir⁴⁹.

Diğer: EKF'nin hem diskoid hem de subakut kutanöz lupus eritematozus tedavisinde uzun süreli remisyona sağladığı gösterilmiştir^{50,51}. Literatürde EKF ile başarılı şekilde tedavi edilen bir generalize derin morfea olgusu ile yüksek doz IVIG tedavisinin idamesinde EKF başlanan ve iyi yanıt alınan febril ülseronekrotik Mucha-Haberman Hastalığı bildirilmiştir^{52,53}. Oniki aylık EKF seansıyla tamamen düzelme izlenen izotretinoin, steroid ve klorambusile yanıtı olmayan bir bayan skleromiksödem olgusu ile 17 aylık izlemde, 12 siklus EKF ile tam remisyona ulaşılması bildirilmiştir^{54,55}.

Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi (FDT), fotoduyarlandırıcı maddenin selektif olarak hedef dokuda lokalize olması ve görünür ışık ile lezyonun ışınlanması sonucunda fotohasar ve hücre ölümüyle sonuçlanan, çeşitli malign ve benign hastalıkların tedavisinde ümit verici olarak nitelenen bir tedavi seçeneğidir. Dünyada mesane, akciğer ve özefagus kanserlerinde onaylanmış bir tedavi olan FDT kısmen yeni bir tedavi seçeneği olduğu dermatolojide kutan kanserler ve benign deri hastalıklarında artan kullanımı ile yer almaktadır⁵⁶. H. von Tappeiner ile 1904 yılında ilk kez "fotodinamik etki" kavramı ortaya koyulduktan sonra Lipsone ve ark. tarafından 1960'larda hematoporfirin derivelerinin özellikleri tanımlanmıştır^{57,58}. Photofrin® (porfimer sodium) and Photosan® (polyhematoporphyrin) adında iki ticari preparat mevcut olsa da şimdiye kadar Avrupa ve Amerika'da klinik kullanımı lisans almış alan tek hematoporfirin derivesi Photofrin®dir. Photofrin® endobronkeal ve özefagal kanserde onaylanmış olan sistemik bir fotoduyarlandırıcıdır. Rezidüel fotosensitivitenin uzun sürmesi, bulantı, kusma, hipotansiyon dezavantajlarıdır. Hematoporfirin deriveleri ilk jenerasyon duyarlandırıcılar iken, ikinci jenerasyon olanlar porfirin halkasına sahip yeni sentetik ürünler olup (porfinler, porfisenler, klorinler, fitalosiyeninler) daha iyi farmakolojik profile sahiptirler. Monoklonal antikörelere kovalan bağlanabilen üçüncü jenerasyon fotoduyarlandırıcılar ise ikinci jenerasyon ürünlerle kombine edilerek tümör selektivitesini artırır ve etraftaki dokuların hasarını azaltırlar^{59,60}. Kennedy ve ark. 1990 yılında potent endojen fotoduyarlandırıcı olan Protoporfirin IX'un doğal öncüsü olan 5-aminolevulinik asit (ALA) i tanıtmışlardır⁶¹. ALA topikal ve sistemik olarak uygulanabilir⁶⁰. Fotoduyarlandırıcı ajanlardan Levulan® (DUSA Pharmaceuticals,

Wilmington, MA, USA), 5-aminolevulinik asit (ALA) içerir, aktinik keratozda lisanslıdır. ALA'nın metil esteri olan ve metil aminolevulinat (MAL) içeren Metvix® (Photo-Cure ASA, Oslo, Norway and Galderma, Paris, France) aktinik keratoz, Bowen hastalığı, yüzeysel ve nodüler bazal hücreli karsinomda lisanslıdır⁶². ALA, hidrofilik düşük moleküler ağırlıklı bir molekül olup epidermal hücreler ve deri eki hücrelerinden absorbe edilmesini takiben Protoporfirin IX'a çevrilir. <4 saat uygulama zamanı ile Protoporfirin IX üretimi hedef dokuda sınırlanırken daha uzun süre uygulama ile daha geniş reaksiyon alanı oluşur. Fotosensitizasyon uygulama sonrası 24 saatte kaybolur. En çok ışık absorpsiyonu 409 nm'de izlenir⁶³. MAL, okluzyon altında 3 saat uygulandıktan sonra kırmızı ışık ile aktive edilir (570-670 nm). ALA ile karşılaştırıldığında daha lipofilik olan MAL'ın artmış lezyon spesifitesi ve daha derine penetrasyon göstermesi beklenir. Son çalışmalar ise tedaviye yanıt açısından MAL'ın ALA ile aynı düzeyde klinik etkinlik gösterdiğini ancak ALA ile FDT'de daha ciddi yan etki izlendiğini bildirmektedir⁶². FDT'de lazerler (koherent) ve inkoherent ışık kaynakları kullanılır. Standart bir ışık dozu olmayıp genellikle 60-200 J/cm² dozunda uygulanmakta, endikasyon, doku ve ışık kaynağına göre doz değişmektedir. Daha ucuz ve daha kolay kullanıma sahip olduğu için tercih edilen inkoherent ışık kaynakları (floresan, xenon, halojen lambalar vb.) nin dezavantajı duyarlandırıcının absorpsiyon spektrumunun altındaki dalga boylarında yayılım yapmasıdır. Soret band olarak da adlandırılan en yüksek ışık absorpsiyon piki genellikle mavi ve ultraviyole kısımda yer alır. Ancak derin dokulara penetrasyon sağlamadığından kırmızı absorpsiyon piki tercih edilir. Bu da lazer ışık kaynaklarıyla elde edilir. En eski lazerler altın ve bakır buhar lazerleri iken, günümüzde argon-dye lazer, neodimyum:YAG-dye lazer ve diğerleri pratik kullanımı nedeniyle tercih edilirken, pahalı ve taşınmaz olması dezavantajlarıdır. En yeni seçenek ışık kaynağı gallium-aluminium-arsenid gibi ayarlanabilir diod lazer ve pulsed dye lazerlerdir^{59,60}.

Endikasyonları: Günümüzde FDA'nın onay verdiği tek tedavi endikasyonu aktinik keratozdur. Alternatif ve onay dışı bazal hücreli karsinom, meme dışı Paget hastalığı, KTHL, skuamöz hücreli karsinom, verruka, kutan layşmanyazis, psoriyazis, fotoyaşlanma, akne vulgaris, Bowen hastalığı ve hidradenitis süpurativa ve diğer birçok hastalığın tedavisinde denenmekte ya da kullanılmaktadır (Tablo 2)^{59,60,62,63}.

Dermatolojide FDT'nin Kullanıldığı Hastalıklar

Aktinik keratoz: Daha önce literatürde bildirilen lisans almış ALA preparatları ile tek bir tedaviyi takiben yanıt oranı yüz ve saçlı deri lezyonlarında %71-100 iken, akral bölgelerde %44-73 olarak saptanmıştır. Son yıllarda randomize, çok merkezli, kontrollü, karşılaştırmalı çalışmalar lisanslı ALA ve MAL formülasyonları ile gerçekleştirilmiştir⁶². Çok merkezli, araştırmacı kör, faz 3 çalışmada 243 aktinik keratoz hastası Levulan ALA-FDT'ye alınmış kalan lezyonlar 8. haftada tekrar tedavi edilmiştir. Hasta bazında %75 tam yanıt alınırken, lezyon bazında iyileşme oranı 8 ve 12. haftada sırasıyla %77 ve %89 olarak saptanmıştır⁶⁴. Diğer bir çalışmada 36 saçlı

deri-yüz yerleşimli aktinik keratoz olgusu randomize olarak kısa süreli (1 saat) ALA uygulaması sonrası mavi ışık veya pulse dye lazer ya da topikal 5 fluorourasil (5-FU) tedavisine alınmıştır. Mavi ışık+ALA ile yapılan FDT topikal 5-FU kadar etkili bulunmuştur. ALA+lazer tedavisi ile yapılan FDT'de yanıt en düşük bulunmuştur. FDT uygulamaları 5-FU'e göre daha iyi tolere edilmiştir⁶⁵. Çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada, 204 aktinik keratoz hastasına topikal MAL+FDT, tek siklus kryoterapi veya plasebo uygulanmıştır. Sırasıyla lezyon yanıt oranları %91, %68 ve %30 olarak bildirilmiştir. Lezyon yanıtı ve kozmetik sonuç açısından MAL+FDT tedavisi kryoterapi ve plaseboya göre istatistiksel anlamlı olarak daha etkin bulunmuştur.⁶⁶ Seksen aktinik keratoz hastasının yer aldığı bir diğer çok merkezli, randomize, kontrollü, çift kör çalışmada MAL+nonkoherent kırmızı ışığın uygulandığı FDT grup plasebo ile karşılaştırılmış ve yanıt oranları sırasıyla %89'a karşın %38 bulunmuştur⁶⁷. Yeni kararlı nanoemülsiyon tabanlı ALA formülasyonu BF-200 ALA ile uygulanan FDT'nin etkinliğini araştıran çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada, saç yüzünde hafif-orta şiddetli aktinik keratozu olan 122 hastaya bir ya da iki FDT uygulanmıştır. FDT ve plasebo grubunda sırasıyla hasta tam yanıtı %64'e karşı %11 iken, lezyon tam yanıtı %81'e karşı %22 olarak saptanmıştır⁶⁸. Son zamanlarda yapılan kendiliğinde yapışan 5-ALA yaması ile uygulanan FDT'nin plasebo FDT ve kryoterapi ile karşılaştırıldığı çalışmada; 12 ayın sonunda, tek seans 5-ALA yama FDT'nin plasebo FDT ve kryoterapiye üstünlük gösterdiği görülmüştür. Lezyon bazında etkinlik oranı FDT için %63 ve %79 iken, kryoterapi için %63, plasebo FDT için %9 ve %25 bulunmuştur⁶⁹. On hastayla yapılan plasebo kontrollü, randomize, çift kör bir çalışmada, el yerleşimli aktinik keratoz lezyonlarının bir kısmı FDT öncesi diklofenak jel diğer kısmı plasebo jel ile tedavi edilmiştir. Her iki grupta lezyon sayısının anlamlı oranda azaldığı görülmüş, 12. ay takipte diklofenak grubunda anlamlı oranda daha az aktinik keratoz saptanmıştır. Total kalınlık skoru iki grupta anlamlı oranda azalmışken, işlem esnasındaki ağrı diklofenak grubunda daha fazla izlenmiştir⁷⁰. Sonuç olarak, topikal FDT, ince-orta kalınlıkta aktinik keratozlarda etkin bir tedavi seçeneği olup kryoterapiye göre daha üstündür ve daha iyi kozmetik sonuç verir. Akral lezyonlarda etkinlik kısmen zayıftır. Kozmetik sonuçlar FDT sonrası aktinik keratozlarda kryoterapiye göre daha üstündür⁶².

Bowen Hastalığı: Randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli bir çalışmada, 225 hastanın 96'sına MAL-FDT, 30'una 5-FU, 82'sine kryoterapi ve 17'sine plasebo-FDT uygulanmıştır. Onikinci ayda lezyon tam yanıt oranları; MAL-FDT için %80, kryoterapi için %67, 5-FU için %69 bulunurken, kozmetik sonuç kryoterapi ve 5-FU'ya göre MAL-FDT'de daha üstün bulunmuştur⁷¹. Kryoterapi ve non-lazer ışık kaynağı ile yapılan 5-ALA FDT'nin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada; bir tedavi seansı sonrası lezyon temizlenme olasılığı FDT tedavisinde daha yüksek bulunmuş ve FDT'nin en az kryoterapi kadar Bowen hastalığı'nda etkili olduğu ve daha az yan etkiye neden olduğu bildirilmiştir⁷². ALA-FDT'de kırmızı ve yeşil ışık kaynağı kullanımının Bowen hastalığı'nda etkinliğinin

karşılaştırıldığı çalışmada ise başlangıç (kırmızı ışık %94, yeşil ışık %72) ve 12 aylık temizlenme oranları (kırmızı ışık %88, yeşil ışık %48) na göre kırmızı ışığın yeşil ışıktan daha etkili olduğu saptanmıştır⁷³. Toplam 55 hastanın 112 Bowen Hastalığı ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) lezyonunun MAL-ışık yayan diod kaynağı ile yapılan FDT'sinde 3. ay ve 2. yılda tam yanıt oranları %73,2'ye %53,6 bulunmuştur. Sonuç olarak, MAL-FDT'nin yüzeysel iyi diferansiye Bowen hastalığı ve mikroinvaziv SHK'da etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olduğu, ancak nodüler, invaziv, kötü diferansiye keratinositlerle karakterize (Broder's skoru III ve IV) lezyonlarda sakınması gereken bir yöntem olduğu yorumu yapılmıştır⁷⁴. Onüç hastanın el, alt bacak ve ayak yerleşimli Bowen lezyonlarının ALA-pulse dye lazer FDT'sinde 1 yıllık takip sonucunda 14 lezyonda %82 tam klinik yanıt gözlenirken, birinde ikinci kez tedaviye gerek duyulmuş, iki hastanın 3 lezyonunda ise ikinci kez tedaviyi reddettiklerinden başka tedaviye geçilmiştir⁷⁵. Bowen hastalığı tedavisinde, topikal ALA-PDT'nin topikal 5-FU'den daha az yan etkiye neden olarak daha etkili olduğu diğer bir çalışmada daha ortaya konmuştur⁷⁶. Literatürde subungual Bowen hastalığı gibi alışılmadık yerleşimli ve iyileşmesi güç durumların mevcut olduğu alanlarda yerleşmiş Bowen lezyonların (epidermolizis bülloza, radyasyon dermatiti alanında) da FDT'nin etkili olduğu olgu sunumları mevcuttur⁷⁷⁻⁷⁹. Topikal FDT Bowen hastalığı için etkili bir tedavi seçeneği olup kryoterapiyle eşit, topikal 5-FU ile eşit ya da daha üstün etkinliktedir. Kozmetik sonuçları diğer tedavilere göre daha iyi olan FDT, geniş, multipl yama tarzı hastalıkta ve iyileşmesi daha zayıf olan bölgelerde tercih edilebilir⁶².

Skvamöz Hücreli Karsinom (SHK)

Kırkyedi hastanın 95 yüzeysel bazal hücreli karsinom (BHK), 35 yüzeysel SHK lezyonunun ALA-FDT ile tedavi edildiği çalışmada primer tam yanıt oranı yüzeysel BHK için %86, yüzeysel SHK için %54 saptanırken, ortalama 19 aylık izlemde BHK için rekürrens oranı % 44, ortalama 8 aylık izlemde SHK için rekürrens oranı %69 tespit edilmiştir. Tedavi sonrası 36. ayda hastalısız oran BHK için %50 iken, SHK için %8 bulunmuştur.80 Mevcut kanıtlar topikal FDT'nin yüzeysel ve mikroinvaziv SHK'da kullanımını desteklerken invaziv SHK'da metastatik potansiyelinden ötürü topikal FDT önerilmemektedir. Rutinde SHK'da FDT'nin kullanımına ait kanıtlar yetersizdir (Tablo 2)^{62, 81}.

Bazal Hücreli Karsinom (BHK)

Yüzeysel BHK'ların tedavisinde MAL-FDT'nin etkinliğini gösteren faz III çalışmaları da kapsayan pek çok kanıt bulunmaktadır. Açık uçlu çok merkezli bir çalışmada, 38 yüzeysel BHK'ya, iki kez MAL-FDT ve gerektiğinde üç ay sonra tekrar FDT uygulanmıştır. Üçüncü ay sonunda lezyon tam yanıt oranı %80 bulunmuş ve 60 ay sonundaki rekürrens oranı %38 saptanmıştır. Yirmi dördüncü ay sonunda çok iyi kozmetik sonuç bildirilmiştir⁸². Prospektif, çok merkezli bir çalışmada, 95 hastada 148 tedavisi güç BHK, MAL-FDT ile tedavi edilmiştir. Üçüncü, 12. ve 24. ay sonundaki tam yanıt oranları sırasıyla %90, %84 ve %78 olarak bulunmuştur. 24. ay sonunda %84 mükemmel kozmetik sonuç rapor edilmiştir⁸³. MAL-FDT ve kryoterapinin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize diğer bir çalışmada 60 hastada 114 yüzeysel BHK MAL-FDT

Tablo 2. FDT'nin çeşitli hastalıklarda kullanımına ait önerilme gücü ve kanıt kalitesi^{59, 60, 62, 63}

Endikasyonlar	Önerilme gücü**	Kanıt kalitesi***
İnce-orta kalınlıktaaktinik keratoz	A	I
Bowen hastalığı	A	I
Yüzeysel bazal hücreli karsinom	A	I
İnce nodüler bazal hücreli karsinom	B	I
Organ transplant alıcılarında epidermal displazi	B	I
Yüz-sırtta inflamatuvar akne	B	I
Verruka, özellikle plantar verruka	B	I
Genital verruka	B	I
Kutan layşmanyazis	B	I
Fotorejüvenasyon	B	II-iii
Lokalize kutan T hücreli lenfoma	C	II-iii
Vajinal intraepitelyal neoplazi	C	II-iii
Ekstramammary paget hastalığı	C	III
Deri kanseri önlenmesi	C	IV
Psoriyazis	D	I
İnvaziv skuamöz hücreli karsinom	D	II-iii

*A: Kullanıma ait iyi derecede kanıt mevcut, B: Kullanıma ait orta derecede kanıt mevcut, C: Kullanıma ait zayıf kanıt mevcut, D: Kullanımının reddine ait orta derecede kanıt mevcut, E: Kullanımının reddine ait iyi derecede kanıt mevcut

** I: Kanıt en az bir uygun dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmadan elde edilmiştir, II-i: Kanıt randomize olmayan iyi dizayn edilmiş kontrollü çalışmalardan elde edilmiştir, II-ii: Kanıt iyi dizayn edilmiş tercihen birden fazla merkezli kohort ya da olgu-kontrol analitik çalışmalardan elde edilmiştir, II-iii: Kanıt multiple zaman serileri (ay-yıllara göre düzenlenmiş istatistiksel verilerden), kontrollü olmayan deneyimlerden elde edilmiştir, III: Kanıt saygı duyulan otörlerin klinik deneyimlerinden, tanımlayıcı çalışmalardan ve uzman heyetlerin raporlarından elde edilmiştir. IV: Kanıt yetersizdir

ile 58 hastada 105 lezyon kryoterapiyle tedavi edilmiştir. Üç ay sonunda MAL-FDT ile tedavide tam remisyon 100 lezyonda izlenirken, kryoterapi de 93 lezyonda izlenmiştir. Beş yılsonunda rekürrens oranları %22 ve %20 olup anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak MAL-FDT ile %60 mükemmel kozmetik sonuca karşılık kryoterapide %18 mükemmel kozmetik sonuca elde edilmiştir⁸⁴. Yirmi altı yüzeysel BHK'nın iki kez ALA-FDT ile tedavi edildiği diğer bir çalışmada 1. ay sonunda %100 tam yanıt elde edilirken, ortalama 27. ay sonunda rekürrens oranı %4 saptanmıştır⁸⁵. Seksen sekiz nodüler veya yüzeysel BHK lezyonunun dahil edildiği çalışmada ALA-FDT ve kryoterapi tedavi etkinliği açısından karşılaştırılmış histolojik rekürrens oranı sırasıyla %25'e karşı %15, klinik rekürrens oranı %5'e karşı %13 olup anlamlı farklılık görülmezken kozmetik sonuç FDT grubunda daha üstün bulunmuştur.⁸⁶ Sonuç olarak FDT, yüzeysel BHK'da etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olup mükemmel kozmetik sonuç verir. Geniş ve multipl lezyon varlığında önerilmektedir. MAL-FDT ile 5 yıllık uzun dönem etkinlik mevcuttur⁸¹. İki çok merkezli, randomize, çift kör çalışmada yüzey debridmanı ve minör tümör küçültücü işlem takibinde 75 primer nodüler BHK MAL-FDT, 75 lezyona plasebo-FDT iki kez uygulanmış ve parsiyel yanıt durumunda tedavi tekrarlanmıştır. Lezyon tam yanıt oranı MAL-FDT için %73 iken plasebo-FDT için %27 bulunmuştur. MAL-FDT ile fasiyal lezyonlarda tam remisyon %89 ve tüm lezyonlarda iyi-mükemmel kozmetik sonuç %98 saptanmıştır⁸⁷. Randomize, çok merkezli bir çalışmada 50 nodüler BHK hastasının 53 lezyonu MAL-FDT ile, 47 nodüler BHK hastasının 52 lezyonu eksizyon ile tedavi edilmiştir. Üç ay sonunda MAL-FDT ile %92, eksizyon ile %100 tam yanıt izlenmiştir. Beşinci yılda MAL-FDT grubunda %14, eksizyon grubunda %4 rekürrens izlenmiştir. İyi-mükemmel kozmetik sonuç MAL-FDT grubunda daha yüksek bulunmuştur.⁸⁸ Sonuç olarak, MAL-FDT 2 mm'den daha az derin nodüler BHK için etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olup iyi kozmetik sonuç avantajına sahiptir. MAL-FDT ile 5 yıllık uzun dönem etkinlik mevcuttur⁸¹.

KTHL: Erken dönem lokalize KTHL'da FDT'nin başarılı kullanımı olgu raporları ve serileriyle bildirilmiştir. On hastada toplam on plak, iki tümöral evre mikozis fungoides lezyonuna ALA-FDT uygulanmış 4-21 ay sonraki ilk izlemde 9 plağın 7'sinde tam yanıt izlenirken, tümöral lezyonlarda yanıt izlenmemiştir. İkinci takipte önce bu 7 hastanın 3'ü kaybedilmiştir. Ortalama 7,25 yıl sonra yapılan ikinci takipte 3 hasta metastatik tümöral evreye geçmiş, ancak FDT ile tedavi edilen alanlar salim kalmıştır. Diğer 4 hastada relaps izlenmemiştir⁸⁹. İki unilezyonel mikozis fungoideste ALA-FDT ile klinik remisyon elde edildiği bildirilmiştir⁹⁰. Tip A lenfomatoid papüloz hastasında ALA-FDT ile tedavi sonrası 11 ay boyunca tam klinik yanıt izlenmiştir⁹¹. Yama ve plak tip mikozis fungoides ve plak tip psoriyazis lezyonlarında faz 2 plasebo kontrollü yapılan yeni bir çalışmada haftada 2 kez 6 hafta boyunca topikal hiperisin (yeni fotoduyarlandırıcı ajan) ve görünür ışık ile mevcut lezyonlar tedavi edilmiş ve anlamlı iyileşme izlenmiştir⁹². Sonuç olarak, lokalize KTHL'de FDT etkin tedavi seçeneklerinden biri olabilir ancak ileri çalışmalar ihtiyacı vardır⁶².

Meme Dışı Paget Hastalığı (MDPH): Orijinal rehberlerde topikal FDT'nin monoterapi olarak MDPH'da kullanımı konusunda kanıt bulunmamaktadır. On yedi hastada 21 lezyona yönelik uygulanan ALA-FDT sonrası 6, 12 ve 24. aylarda tam yanıt oranı sırasıyla %52,4, %42,9 ve %33,3 olarak saptanmıştır. Skrotal lezyonlarda tam yanıt oranı daha yüksek (%66,6) bulunmuştur. Ortalama rekürrens %50'dir. Tam yanıt oranı 4 cm'den küçük lezyonlarda %62,5, 4-8 cm arası %33,3, 8 cm'in üzerinde ise %0 saptanmış olup, 4 cm'den büyük veya skrotum dışı lezyonlarda ilk tedavi seçeneği olarak önerilmemiştir⁹³. Tekrarlayan vulva Paget hastalığı olan 7 olguda MAL-FDT sonrası 4 hastada tam klinik yanıt elde edilmiştir. Tedavi iyi tolere edilmiş ve kabul edilebilir kozmetik sonuç izlenmiştir⁹⁴.

Deri Kanseri Profilaksisi: Farelerle yapılan çalışmalarda, ALA-FDT ve MAL-FDT'ye maruz kalan farelerde UV ile indüklenen tümörlerin ortaya çıkmasında gecikme izlenmiştir^{95,96}. Mekanizma tam olarak bilinmese de topikal FDT'nin UV maruziyeti ile indüklenen p53 mutasyonu gösteren keratinositleri selektif olarak hasara uğrattığı ve /veya biyolojik yanıt düzenleyici olarak neoplastik hücreler karşı immün yanıtı indüklediği düşünülmektedir^{96,97}. İnsanlarda topikal FDT'nin primer koruyucu etkisini gösteren kanıt yoktur. Potansiyel koruyucu etkisi olan topikal FDT'nin etki mekanizmasını açıklamak için ileri kanıtlar gerekmektedir (Tablo 2)⁶².

İmmün Süprese Hastalar ve Organ Transplant Alıcılarında FDT: Aktinik keratoz ya da Bowen hastalığı olan 20 transplant alıcısı ve 20 kontrol'e ALA-FDT uygulanmış ve 4, 12 ve 48. haftalarda transplant alıcısı grupta tam yanıt oranları sırasıyla %86, %68 ve %48 bulunmuştur. İki grup arasında kür oranları 4. haftada benzer iken, 12 ve 48. haftada transplant alıcısı grupta anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur⁹⁸. FDT immünsüprese transplant alıcılarında aktinik keratozu önlemede (kanıt düzeyi BI), SHK'yı önlemede (kanıt düzeyi CIII), BHK'yı önlemede (kanıt düzeyi CIIiii) göz önünde bulundurulabilir⁸¹. Mevcut kanıtlar immünkompetan hastalara göre immün süpresiflerde topikal FDT daha düşük etkinlik gösterse de organ transplant alıcılarındaki epidermal displazilerde yararlı bir tedavi seçeneği olabilir (Tablo 2)⁶².

Akne: Yüz seksen orta-şiddetli akne hastası dört gruba ayrılarak, yüzün bir yarısına %5, %10, %15 ve %20'lik ALA-FDT, yüzün diğer yarısına ise plasebo-FDT uygulanan bir çalışmada; 24. haftadan sonra tüm ALA konsantrasyonlarıyla uygulanan FDT'de plaseboya karşı anlamlı klinik iyileşme izlenmiştir. Ayrıca %20'lik konsantrasyonda %15 ve %10'a göre tama yanıt açısından anlamlı üstünlük saptanmıştır. Artmış ALA konsantrasyonunun artmış klinik etkinlikle birlikte ciddi eritem ve pigmentasyon gibi yan etkilere daha çok yol açtığı, bu nedenle ideal konsantrasyonun Fitzpatrick deri tipi III ve IV akne hastaları için %10-15 olduğu bildirilmiştir⁹⁹. Şiddetli akne (grade 4 fasiyal akne)si olan 78 hastaya %10'luk ALA-FDT uygulanmış, tek uygulama sonrası %22, ikinci uygulamadan sonra %34 mükemmel iyileşme saptanmıştır. Kalan 44 hastada 3. tedavi gereksinimi doğmuştur. Yan etkilerin minimal olduğu çalışmada %14 rekürren olgu topikal medikasyonla düzelen hafif şiddette lezyonlara sahipmiş.

ALA-FDT'nin şiddetli akne de güvenli ve etkin bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir¹⁰⁰. Hafif-orta şiddette tedavilere dirençli yüz, göğüs ve sırt yerleşimli akne lezyonu olan 10 hastaya iki hafta arayla 3 seans %10 ve %15 ALA-FDT uygulanmış ve dört hafta sonra ortalama global akne skorunda %50 azalma saptanmıştır. ALA-FDT'nin komedonik fazda da etkin olduğu gösterilmiştir¹⁰¹. Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada; orta-şiddetli aknesi olan 30 hastanın yüzün bir yarısına MAL-FDT, diğer yarısına plasebo-FDT uygulanmıştır. Onikinci hafta MAL-FDT tarafında total inflamatuvar lezyon sayısında anlamlı azalma (%54'e karşı %20) izlenmiştir¹⁰². Sonuç olarak; akne tedavisinde, devamlı, yüksek yoğunlukta kırmızı ışık kaynaklarının kullanıldığı ALA ya da MAL-FDT en iyi uzun dönem sonuçları göstermiştir. Ancak optimum ışık dozu konusunda fikir birliği yoktur. ALA ve MAL-FDT'de 3 saatin üzerindeki uygulamalar uzun dönem remisyonunda etkilidir. Topikal FDT akne tedavisinde iyileştirici etkiye sahip olmasına rağmen etkinliği artıran yan etkiyi azaltan optimizasyon protokolleri henüz oluşturulamamıştır^{62,103}.

Kutan Leishmaniasis: Literatürde kutan leishmaniasisde FDT'nin etkinliğini araştıran randomize plasebo kontrollü çalışma, olgu ve olgu serilerine bakıldığında L. Donovanii, L. Major veya L. Tropika'nın etken olduğu lezyonlara, haftada bir ya da iki kez, 1-28 seans arası ALA yada MAL ile FDT yapıldığı, başarı oranının %93,5 ile %100 arasında değiştiği izlenmektedir. Yan etkiler eritem, yanma, ağrı, kaşıntı, hiperpigmentasyon olarak rapor edilmiştir¹⁰⁴⁻¹⁰⁸. FDT'nin belirgin avantajı mükemmel kozmetik sonuç olup, bazı otörler FDT'nin Leishmania türlerinde ilaç direncini önleyebileceğini öne sürmektedir. FDT'nin dezavantajı zaman alıcı özel ekipmanla uygulanabilen bir tedavi olmasıdır. Elde edilen veriler topikal FDT'nin kutan leishmaniasis lezyonlarında etkili olduğunu öne sürsede elde edilen verilerin kısıtlı olmasından ve kültürle doğrulanmış amastigot temizlenmesini gösteren ileri çalışmaların gerekliliğinden dolayı bu noktada FDT rutin klinik pratiğinde önerilmemektedir^{62,108}.

Psoriyazis: Tırnak psoriyazisinde FDT ve pulse dye lazerin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 14 hastalık bir grupta 61 psoriyatik tırnağa MAL-FDT, 60 psoriyatik tırnağa pulse dye lazer uygulanmıştır. Üçüncü ve 6 ay tırnak matriksi ve tırnak yatağı NAPSİ skorlarındaki düşme açısından her iki tedavi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.109 İnatçı pal-moplantar püstüler psoriyazisli 3 hastada %20'lik ALA-FDT uygulaması sonrası ılımlı ve belirgin düzelme izlenmiştir.110 Randomize, çift kör, faz I/II çalışmada toplam 12 hastaya (her hastanın 3 psoriyatik plağına) haftada iki kez, tam yanıt elde edilene kadar ya da maksimum 12 kez %0,1, %1 ve %5 konsantrasyonlarında ALA-FDT uygulanmıştır. Ortalama yanıt %0,1, %1 ve %5 konsantrasyonların uygulandığı plaklarda sırasıyla %37,5, %45,6 ve %51,2 olarak saptanmış, ayrıca şiddetli yanma ve ağrı nedeniyle ışınlama çoğu kez kesilmek zorunda kalınmıştır. Sonuç olarak; topikal ALA-FDT'nin plak psoriyaziste istenen klinik etkinliği sağlamaması, zaman alıcı olması ve istenmeyen yan etki profili nedeniyle uygun bir tedavi seçeneği olmadığı kanısına varılmıştır¹¹¹. Yirmi dokuz kronik plak psoriyazis hastasında yapılan diğer bir çalışmada,

her hastanın 3 plağına %1'lik ALA uygulandıktan sonra, 5, 10 ve 20 Jcm (-2) dozunda haftada iki kez, tam yanıt elde edilene kadar ya da maksimum 12 kez ışınlama yapılmıştır. 20 Jcm (-2) dozunda FDT alan plaklarda PASI'de %59 oranında, 10 Jcm (-2) ve 5Jcm (-2) dozunda FDT alan plaklarda PASI'de %46 ve %49 oranında düşme izlenmiştir. 20 Jcm (-2) dozunda FDT klinik yanıtı ile diğer dozlar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur. Tüm hastalar ağrı ve yanmadan şikayet etmişlerdir. Yetersiz klinik yanıt ve ışınlama sonrası ağrının sık olması ALA-FDT'nin psoriyaz için elverişsiz bir tedavi olduğunu düşündürmüştür¹¹². Sonuç olarak; mevcut kanıtlar psoriyazis tedavisinde ALA-FDT'nin kullanımını desteklememektedir⁶².

Verruka: Dirençli verruka lezyonu olan ondokuz hastaya pulsed dye lazer MAL-FDT uygulanmış, lezyonların %53'ünde, hastaların %26'sında tüm lezyonlarda tam yanıt elde edilmiş, yan etki ise izlenmemiştir¹¹³. Onsekiz verruka plana hastasına %10'luk ALA-FDT uygulandığı diğer bir çalışmada, ilk uygulamadan iki hafta sonra 10 hasta da tam yanıt, 7 hastada düzelme izlenmiştir. 17 hastada 2. uygulama sonrası tam yanıt ulaşılmıştır. Altı ay sonrasında yalnızca bir olguda rekürrens izlenmiş, hasta memnuniyeti %88,9 olarak belirtilmiştir¹¹⁴. Doksan kondylomata akuminata hastasının randomize olarak ALA-FDT ve CO2 lazer tedavilerine alındığı bir diğer çalışmada, son tedaviden bir hafta sonraki tam yanıt oranı ALA-FDT grubunda %95,9, CO2 lazer grubunda ise %100 bulunmuştur. ALA-FDT grubunda rekürrens oranı %9,38 iken diğer grupta %17,39 olup anlamlı fark izlenmiştir. Yine ALA-FDT grubunda yan etki oranı anlamlı düzeyde daha az bulunmuştur¹¹⁵. Diğer bir çalışmada, 31 hastanın 48 plantar verruka lezyonuna FDT uygulanması sonrası lezyonların %88'inde tam yanıt izlendiği bildirilmiştir¹¹⁶. Sonuç olarak; topikal FDT verrukaların tedavisinde bir seçenek olarak düşünülebilir⁶².

Fotodinamik Fotorejuvenasyon: Bir çalışmada, Fitzpatrick deri tipi III ve IV alan 26 olguya ALA-IPL FDT yarı-yüz uygulaması şeklinde yapılmış ve olguların 24'ü tedaviyi tamamlamış; ALA-IPL FDT uygulanan tarafta sadece IPL uygulanan tarafta karşılaştırıldığında global skor %50'ye %12,5, ince çizgilerde %70,8'e %33,3, kaba kırışıklıklarda %50'ye %12,5 iyi yanıt elde edilmiştir. Eritem, ödem ve postinflamatuvar hiperpigmentasyonda artış yan etkiler olarak kaydedilmiştir¹¹⁷. Randomize, kontrollü, yarı-yüz ALA-IPL ve sadece IPL-FDT uygulaması yapılan 20 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada ALA-IPL tarafında foto yaşlanma global skorunda %80'e %45, benekli pigmentasyonda %95'e %60, ince çizgilerde de %60'a %25'lik iyileşme üstünlüğü elde edilmiştir¹¹⁸. Sonuç olarak, topikal FDT (devamlı dalga ışık kaynağı) ve ALA-IPL fotorejuvenasyonda etkili görülmektedir⁶².

Diğer: Lineer porokeratoziste, dirençli pemfigus vulgaris ülserinde, keratoakantoma sentrifugum marginatumda ve inatçı nekrobiyozis lipoidikada topikal FDT'nin etkili olduğu olgular bazında bildirilmiştir¹¹⁹⁻¹²². Yetmişbeş porto şarabı lekesi hastasında, fotokarsinöriden adlı fotoduyarlandırıcı ajanın intravenöz enjeksiyonu sonrası bakır buhar lazeri uygulamasını takiben, tam klinik remisyon oranı %57,3 ve 4 kürden daha az tedavi sonrası ise etkinlik oranı %94,7 olarak saptanmıştır¹²³.

Yan Etkiler

Geleneksel FDT duyarlandırıcılarının en önemli yan etkisi uzamış deri fotoreaktivitesidir. Porfimer sodyum alan kişi deri ve gözlerini direkt güneş ışığı ve ev içi parlak ışıklardan (operasyon lambası, muayene lambası vb) 30 gün boyunca sakınmalı, ancak karanlık odada da kalmamalıdır. Hastalar 10 dakikalık küçük deri alanında güneş ışığıyla test önerilir, 24 saat içinde eğer fotosensitif reaksiyon (eritem, ödem, bül) yoksa hasta dışarıdaki günlük aktivitelerine dereceli olarak tekrar başlayabilir. Hastalar UV güneş koruyucuların fotosensitiviteye karşı korumayacağı konusunda bilgilendirilir çünkü fotoaktivasyon nedeni görünür ışıktır. Topikal uygulanan yeni ürünler bu dezavantajdan yoksundur. Topikal FDT ile en yaygın görülen ve sıkıntı yaratan akut yan etki; ışık maruziyeti sırasında oluşan nadiren ışınlama sonrası da devam eden yanan, kaşıntı veren veya acıtan ağrıdır. FDT ilişkili ağrıyı azaltmak için lokal anestezi, fan ya da sprey su ile deriyi soğutma yöntemleri, soğuk hava analjezisi kullanılmaktadır. Ağrı dışında birkaç anlamlı akut yan etki mevcuttur. FDT iyi tolere edilen bir tedavi yöntemi olup, düşük oranda ciddi akut yan etkiye neden olur. Akut inflamatuvar yanıt gözlemlendiğinde bazen krusta ve erozyon formasyonu oluşabilir. Işınlama sonrası ani oluşan eritem ödem, doz ilişkili ürtikaryal yanıt olarak değerlendirilir. Geniş deri alanlarına FDT uygulanacaksa belirgin fotoksik reaksiyon olabileceğinden önce küçük deri alanında uygulanmalıdır. Postinflamatuvar hipo ve hiperpigmentasyon ise kronik yan etkiler arasında sayılabilir. Topikal FDT düşük karsinogenik riske sahip olup, bu tedaviyle ilişkili rapor edilen deri kanserleri nadirdir^{60, 62}.

Kaynaklar

- McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, Russell-Jones R; British Photodermatology Group; UK Skin Lymphoma Group: Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2006;154:7-20.
- Scarlsbrick J: Extracorporeal photopheresis: what is it and when should it be used? *Clin Exp Dermatol* 2009;34:757-60.
- Knobler R, Barr ML, Couriel DR et al: Extracorporeal photopheresis: past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:652-65.
- Song PS, Tapley KJ Jr: Photochemistry and photobiology of psoralens. *Photochem Photobiol* 1979;29:1177-97.
- Scarlsbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S; Photopheresis Expert Group: U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2008;158:659-78.
- Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R; British Association of Dermatologists; U.K. Cutaneous Lymphoma Group: Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003;149:1095-107.
- Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al: EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014-30.
- U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Mycosis Fungoides and the Sezary Syndrome Treatment (PDQ®). 2007 available at: <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/mycosisfungoides/Patient/page5> (last accessed 12 November 2007).
- Zic JA: The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther* 2003;16:337-46.
- Miller JD, Kirkland EB, Domingo DS et al: Review of extracorporeal photopheresis in early-stage (IA, IB, and IIA) cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23:163-71.
- Vonderheid EC, Zhang Q, Lessin SR et al: Use of serum soluble interleukin-2 receptor levels to monitor the progression of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:207-20.
- Heald PW, Perez MI, Christensen I, Dobbs N, McKiernan G, Edelson R: Photopheresis therapy of cutaneous T-cell lymphoma: the Yale-New Haven Hospital experience. *Yale J Biol Med* 1989;62:629-38.
- Heald P, Rook A, Perez M, Wintroub B et al: Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:427-33.
- Wolfe JT, Lessin SR, Singh AH, Rook AH: Review of immunomodulation by photopheresis: treatment of cutaneous T-cell lymphoma, autoimmune disease, and allograft rejection. *Artif Organs* 1994;18:888-97.
- Gottlieb SL, Wolfe JT, Fox FE et al: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:946-57.
- Evans AV, Wood BP, Scarlsbrick JJ et al: Extracorporeal photopheresis in Sézary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood* 2001;98:1298-301.
- Demierre MF, Foss FM, Koh HK: Proceedings of the International Consensus Conference on Cutaneous T-cell Lymphoma (CTCL) Treatment Recommendations. Boston, Massachusetts, Oct. 1 and 2, 1994. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:460-6.
- McGirt LY, Thoburn C, Hess A, Vonderheid EC: Predictors of response to extracorporeal photopheresis in advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26:182-91.
- Zic JA, Stricklin GP, Greer JP et al: Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:935-45.
- Fraser-Andrews EA, Russell-Jones R, Woolford AJ, Wolstencroft RA, Dean AJ, Whittaker SJ: Diagnostic and prognostic importance of T-cell receptor gene analysis in patients with Sézary syndrome. *Cancer* 2001;92:1745-52.
- Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL et al: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. *Arch Dermatol* 2002;138:1054-60.
- Duvic M, Chiao N, Talpur R: Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Cutan Med Surg* 2003;7:3-7.
- Wollina U, Looks A, Meyer J et al: Treatment of stage II cutaneous T-cell lymphoma with interferon alfa-2a and extracorporeal photopheresis: a prospective controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:253-60.
- Bisaccia E, Gonzalez J, Palangio M, Schwartz J, Klainer AS: Extracorporeal photopheresis alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: a 9-year retrospective study at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:263-71.
- Booken N, Weiss C, Utikal J, Felcht M, Goerdts S, Klemke CD: Combination therapy with extracorporeal photopheresis, interferon-alpha, PUVA and topical corticosteroids in the management of Sézary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:428-38.
- Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ et al: Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002;100:406-14.
- Smith EP, Sniecinski I, Dagens AC et al: Extracorporeal photopheresis for treatment of drug-resistant graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998;4:27-37.
- Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P et al: Extracorporeal photopheresis in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood* 2000;96:2426-31.
- Richter H, Stege H, Ruzicka T, Soehngen D, Heyll A, Krutmann J: Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:787-9.

30. Krasagakis K, Dippel E, Ramaker J, Owsianowski M, Orfanos CE: Management of severe scleroderma with long-term extracorporeal photopheresis. *Dermatology* 1998;196:309-15.
31. Schwartz J, Gonzalez J, Palangio M, Klainer AS, Bisaccia E: Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis: a follow-up study. *Int J Dermatol* 1997;36:380-5.
32. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV et al: Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 1992;128:337-46.
33. Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM, et al: Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *J Am Acad Dermatol* 1999;41:915-22.
34. Knobler RM, French LE, Kim Y, Bisaccia E, Graninger W, Nahavandi H, Strobl FJ, Keystone E, Mehlmaier M, Rook AH, Braverman I; Systemic Sclerosis Study Group: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:793-9.
35. Mathur K, Morris S, Deighan C, Green R, Douglas KW: Extracorporeal photopheresis improves nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: three case reports and review of literature. *J Clin Apher* 2008;23:144-50.
36. Gilliet M, Cozzio A, Burg G, Nestle FO: Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermopathy with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 2005;152:531-6.
37. Prinz B, Nachbar F, Plewig G: Treatment of severe atopic dermatitis with extracorporeal photopheresis. *Arch Dermatol Res* 1994;287:48-52.
38. Richter HI, Billmann-Eberwein C, Grewe M et al: Successful monotherapy of severe and intractable atopic dermatitis by photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:585-8.
39. Radenhausen M, Michelsen S, Plewig G, Bechara FG, Altmeyer P, Hoffmann K: Bicentre experience in the treatment of severe generalised atopic dermatitis with extracorporeal photochemotherapy. *J Dermatol* 2004;31:961-70.
40. Sand M, Bechara FG, Sand D et al: Extracorporeal photopheresis as a treatment for patients with severe, refractory atopic dermatitis. *Dermatology* 2007;215:134-8.
41. Vonderheid EC, Kang CA, Kadin M, Bigler RD, Griffin TD, Rogers TJ: Extracorporeal photopheresis in psoriasis vulgaris: clinical and immunologic observations. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:703-12.
42. Wilfert H, Hönigsmann H, Steiner G, Smolen J, Wolff K: Treatment of psoriatic arthritis by extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1990;122:225-32.
43. de Misa RF, Azaña JM, Harto A, Ledo A: Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe psoriatic arthropathy. *Br J Dermatol* 1992;127:448.
44. Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelsen S, Scheerer-Dhungle K, Plewig G: Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis (ECP). *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:889-94.
45. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S et al: Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol* 2007;156:553-6.
46. Kaiser J, Kaatz M, Elsner P, Ziemer M: Complete remission of drug-resistant Pemphigus vegetans treated by extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:843-4.
47. Gollnick HP, Owsianowski M, Taube KM, Orfanos CE: Unresponsive severe generalized pemphigus vulgaris successfully controlled by extracorporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:122-4.
48. Wollina U, Lange D, Looks A: Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999;198:140-4.
49. Camara A, Bécherel PA, Bussel A et al: Resistant acquired bullous epidermolysis with severe ocular involvement: the success of extracorporeal photochemotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:612-5.
50. Knobler RM, Graninger W, Lindmaier A, Trautinger F, Smolen J: Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Arthritis Rheum* 1992;35:319-24.
51. Wollina U, Looks A: Extracorporeal photochemotherapy in cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol* 1999;13:127-30.
52. Marengo F, Fava P, Fierro MT, Quaglini P, Bernengo MG: High-dose immunoglobulines and extracorporeal photochemotherapy in the treatment of febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease. *Dermatol Ther* 2010;23:419-22.
53. Neustadter JH, Samarin F, Carlson KR, Girardi M: Extracorporeal photochemotherapy for generalized deep morphea. *Arch Dermatol* 2009;145:127-30.
54. D'Incan M, Franck F, Kanold J et al: Cutaneo-systemic papulosclerotic mucinosis (scleromyxedema): remission after extracorporeal photochemotherapy and corticoid bolus. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:38-41.
55. Krasagakis K, Zouboulis CC, Owsianowski M et al: Remission of scleromyxoedema following treatment with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 1996;135:463-6.
56. Kalka K, Merk H, Mukhtar H: Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:389-413.
57. Von Tappeiner H, Jodblauer A: Über die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Protozoen und Enzyme. *Dtsch Arch Klin Med* 1904;80:427-87.
58. Lipson RL, Baldes EJ: The Photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative. *Arch Derm* 1960;82:508-16.
59. Choudhary S, Nouri K, Elsaie ML: Photodynamic therapy in dermatology: a review. *Lasers Med Sci* 2009;24:971-80.
60. Ceburkov O, Gollnick H: Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol* 2000;10:568-75.
61. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC: Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principle and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990;6:143-8.
62. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE; British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group: Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol* 2008;159:1245-66.
63. MacCormack MA: Photodynamic therapy in dermatology: an update on applications and outcomes. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:52-62.
64. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF et al: Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol* 2004;140:41-6.
65. Smith S, Piacquadio D, Morhenn V, Atkin D, Fitzpatrick R: Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. *J Drugs Dermatol* 2003;2:629-35.
66. 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.
67. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM et al: Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:227-32.
68. Szeimies RM, Radny P, Sebastian M et al: Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Br J Dermatol* 2010;163:386-94.
69. Szeimies RM, Stockfleth E, Popp G et al: Long-term follow-up of photodynamic therapy with a self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: 12 months data. *Br J Dermatol* 2010;162:410-4.
70. Van der Geer S, Krekels GA: Treatment of actinic keratoses on the dorsum of the hands: ALA-PDT versus diclofenac 3% gel followed by ALA-PDT. A placebo-controlled, double-blind, pilot study. *J Dermatolog Treat* 2009;20:259-65.
71. 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.
72. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, McColl JH, Moore JV, Mackie RM: Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996;135:766-71.
73. Morton CA, Whitehurst C, Moore JV, MacKie RM: Comparison of red and green light in the treatment of Bowen's disease by photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2000;143:767-72.

74. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R et al: Methylaminolaevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008;159:137-44.
75. Britton JE, Goulden V, Stables G, Stringer M, Sheehan-Dare R: Investigation of the use of the pulsed dye laser in the treatment of Bowen's disease using 5-aminolaevulinic acid phototherapy. *Br J Dermatol* 2005;153:780-4.
76. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA: Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2003;148:539-43.
77. Tan B, Sinclair R, Foley P: Photodynamic therapy for subungual Bowen's disease. *Australas J Dermatol* 2004;45:172-4.
78. Souza CS, Felício LB, Bentley MV et al: Topical photodynamic therapy for Bowen's disease of the digit in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2005;153:672-4.
79. Guillen C, Sanmartin O, Escudero A, Botella-Estrada R, Sevilla A, Castejon P: Photodynamic therapy for in situ squamous cell carcinoma on chronic radiation dermatitis after photosensitization with 5-aminolaevulinic acid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:298-300.
80. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, Kerl H, Wolf P: Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical delta-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 1998;134:821-6.
81. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, Roelandts R, Wennberg AM, Morton CA; International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology: Guidelines on the use of photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J Am Acad Dermatol* 2007;56:125-43.
82. Horn M, Wolf P, Wulf HC et al: Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional therapy. *Br J Dermatol* 2003;149:1242-9.
83. Vinciullo C, Elliott T, Francis D et al: Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005;152:765-72.
84. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L et al: Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol* 2008;18:547-53.
85. Haller JC, Cairnduff F, Slack G et al: Routine double treatments of superficial basal cell carcinomas using aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2000;143:1270-5.
86. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA et al: Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001;144:832-40.
87. Foley P, Freeman M, Menter A et al: Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies. *Int J Dermatol* 2009;48:1236-45.
88. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R et al: Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2007;143:1131-6.
89. Edström DW, Hedblad MA: Long-term follow-up of photodynamic therapy for mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2008;88:288-90.
90. Recio ED, Zambrano B, Alonso ML et al: Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of unilesional mycosis fungoides: a report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008;47:410-3.
91. Rodrigues M, McCormack C, Yap LM et al: Successful treatment of lymphomatoid papulosis with photodynamic therapy. *Australas J Dermatol* 2009;50:129-32.
92. Rook AH, Wood GS, Duvic M, Vonderheid EC, Tobia A, Cabana B: A phase II placebo-controlled study of photodynamic therapy with topical hypericin and visible light irradiation in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:984-90.
93. Li Q, Gao T, Jiao B, Qi X et al: Long-term follow-up of in situ extramammary Paget's disease in Asian skin types IV/V treated with photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 2010;90:159-64.
94. Raspagliesi F, Fontanelli R, Rossi G et al: Photodynamic therapy using a methyl ester of 5-aminolevulinic acid in recurrent Paget's disease of the vulva: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2006;103:581-6.
95. Sharfaei S, Viau G, Lui H, Bouffard D, Bissonnette R: Systemic photodynamic therapy with aminolaevulinic acid delays the appearance of ultraviolet-induced skin tumours in mice. *Br J Dermatol* 2001;144:1207-14.
96. Sharfaei S, Juzenas P, Moan J, Bissonnette R: Weekly topical application of methyl aminolevulinate followed by light exposure delays the appearance of UV-induced skin tumours in mice. *Arch Dermatol Res* 2002;294:237-42.
97. Korbek M, Dougherty GJ: Photodynamic therapy-mediated immune response against subcutaneous mouse tumors. *Cancer Res* 1999;59:1941-6.
98. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J et al: A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol* 2004;151:196-200.
99. Yin R, Hao F, Deng J, Yang XC, Yan H: Investigation of optimal aminolaevulinic acid concentration applied in topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of moderate to severe acne: a pilot study in Chinese subjects. *Br J Dermatol* 2010;163:1064-71.
100. Wang XL, Wang HW, Zhang LL, Guo MX, Huang Z: Topical ALA PDT for the treatment of severe acne vulgaris. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2010;7:33-8.
101. Fabbrocini G, Cacciapuoti S, De Vita V, Fardella N, Pastore F, Monfrecola G: The effect of aminolevulinic acid photodynamic therapy on microcomedones and macrocomedones. *Dermatology* 2009;219:322-8.
102. Hörfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M, Wiegleb Edström D, Wennberg AM: Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. *Br J Dermatol* 2006;155:608-13.
103. Sakamoto FH, Torezan L, Anderson RR: Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part II. Understanding parameters for acne treatment with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:195-211.
104. Gardlo K, Horska Z, Enk CD et al: Treatment of cutaneous leishmaniasis by photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:893-6.
105. Enk CD, Fritsch C, Jonas F et al: Treatment of cutaneous leishmaniasis with photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2003;139:432-4.
106. Asilian A, Davami M: Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:634-7.
107. Sohl S, Kauer F, Paasch U, Simon JC: Photodynamic treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:128-30.
108. van der Snoek EM, Robinson DJ, van Hellemond JJ, Neumann HA: A review of photodynamic therapy in cutaneous leishmaniasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:918-22.
109. Fernández-Guarino M, Harto A, Sánchez-Ronco M, García-Morales I, Jaén P: Pulsed dye laser vs. photodynamic therapy in the treatment of refractory nail psoriasis: a comparative pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:891-5.
110. Kim JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC: Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for intractable palmoplantar psoriasis. *J Dermatol* 2007;34:37-40.
111. Schleyer V, Radakovic-Fijan S, Karrer S et al: Disappointing results and low tolerability of photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid in psoriasis. A randomized, double-blind phase I/II study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:823-8.
112. Radakovic-Fijan S, Blecha-Thalhammer U, Schleyer V et al: Topical aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy as a treatment option for psoriasis? Results of a randomized, observer-blinded study. *Br J Dermatol* 2005;152:279-83.
113. Fernández-Guarino M, Harto A, Jaén P: Treatment of recalcitrant viral warts with pulsed dye laser MAL-PDT. *J Dermatolog Treat* 2010 Aug 1. [Epub ahead of print].

114. Lu YG, Wu JJ, He Y, Yang HZ, Yang YD: Efficacy of topical aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of verruca planae. *Photomed Laser Surg* 2010;28:561-3.
115. Liang J, Lu XN, Tang H, Zhang Z, Fan J, Xu JH: Evaluation of photodynamic therapy using topical aminolevulinic acid hydrochloride in the treatment of condylomata acuminata: a comparative, randomized clinical trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009;25:293-7.
116. Schroeter CA, Pleunis J, van Nispen tot Pannerden C, Reineke T, Neumann HA: Photodynamic therapy: new treatment for therapy-resistant plantar warts. *Dermatol Surg* 2005;31:71-5.
117. Xi Z, Shuxian Y, Zhong Let al: Topical 5-Aminolevulinic Acid with Intense Pulsed Light versus Intense Pulsed Light for Photodamage in Chinese Patients. *Dermatol Surg* 2010 Sep 17.
118. Dover JS, Bhatia AC, Stewart B, Arndt KA: Topical 5-aminolevulinic acid combined with intense pulsed light in the treatment of photoaging. *Arch Dermatol* 2005;141:1247-52.
119. García-Navarro X, Garcés JR, Baselga E, Alomar A: Linear porokeratosis: excellent response to photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2009;145:526-7.
120. Bakos L, Zoratto G, Brunetto L, Mazzotti N, Cartell A: Photodynamic therapy: a useful adjunct therapy for recalcitrant ulceration in pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:599-600.
121. De Giorgi V, Buggiani G, Rossi R, Sestini S, Grazzini M, Lotti T: Successful topical photodynamic treatment of refractory necrobiosis lipoidica. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:332-3.
122. Souza CS, Felício LB, Arruda D, Ferreira J, Kurachi C, Bagnato VS: Systemic photodynamic therapy as an option for keratoacanthoma centrifugum marginatum treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:101-2.
123. Lu YG, Wu JJ, Yang YD, Yang HZ, He Y: Photodynamic therapy of port-wine stains. *J Dermatolog Treat* 2010;21:240-4.