

Terapia fotodynamiczna – obecne wskazania oraz efekty leczenia stanów przednowotworowych i wybranych nowotworów skóry

Photodynamic therapy – current indications and effectiveness in particular premalignant and malignant skin diseases

Małgorzata Mackiewicz-Wysocka

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 3: 127–132

Streszczenie

Koncepcja wykorzystania światła w skojarzeniu z substancją fotouczulającą do leczenia różnych chorób jest znana od wieków, jednakże dopiero w ostatnich latach nastąpił intensywny rozwój terapii fotodynamicznej (PDT). PDT jest obiecującą strategią terapeutyczną w leczeniu wielu nowotworów oraz chorób nienowotworowych. PDT ma już ustalone miejsce w leczeniu niektórych schorzeń nowotworowych w dermatologii, takich jak rogowacenie starcze, rak podstawnokomórkowy, choroba Bowena i rak kolczystokomórkowy. Niniejsza praca podsumowuje obecny stan wiedzy dotyczący leczenia wybranych stanów przednowotworowych i nowotworowych skóry metodą miejscowej PDT.

Słowa kluczowe: terapia fotodynamiczna, rogowacenie starcze, rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy, choroba Bowena, ziarniniak grzybiasty.

Abstract

Although the concept of combining light with a photosensitizing agent for the treatment of disease states has been around for centuries, the understanding of mechanisms of photodynamic therapy (PDT) and the rapid development of PDT strategies have been enhanced over the past few years. PDT is a promising modality for the management of various tumours and non-malignant diseases. PDT is a well-established treatment modality which has been mainly shown to be effective for dermatological conditions like: actinic keratoses, basal cell carcinoma, Bowen's disease and squamous cell carcinoma. This review summarizes the current status for topical PDT.

Key words: photodynamic therapy, actinic keratoses, basal cell carcinoma, Bowen's disease, squamous cell carcinoma

Wstęp

Reakcja fotodynamiczna polega na aktywacji światłem widzialnym substancji fotouczulającej, co prowadzi do powstania wolnych rodników tlenu niszczących komórkę [1]. Reakcję o charakterze fotouczulającym odkrył w warunkach laboratoryjnych w ubiegłym stuleciu niemiecki student Oscar Raab [2]. Choć pierwsze doniesienia Jesionka i Tappeinera, opisujące potencjalne wykorzystanie terapii fotodynamicznej w leczeniu nowotworów pochodzą z 1905 r. [3], dopiero w latach 60. XX w. zastosowane przez Schwartz'a i wsp. w diagnostyce nowotworów pochodne hematoporfiryn rozpoczęły erę terapii fotodynamicznej chorób rozrostowych [4]. Zastosowanie przez Kennedy'ego

i wsp. w 1990 r. substancji fotouczulających o działaniu miejscowym otworzyło nowe możliwości leczenia chorób skóry [10]. Najbardziej rozpowszechnionymi w dermatologii fotouczulaczami są prekursorzy protoporfiryny IX (*protoporphyrin IX – inducing precursors*), kwas 5-aminolewulinowy (5-ALA) oraz metylowany kwas aminolewulinowy (MAL). Spośród fotouczulaczy, MAL został zatwierdzony w Europie do leczenia zmian o charakterze raka podstawnokomórkowego i rogowacenia starczego w połączeniu ze światłem czerwonym, natomiast 5-ALA jest zarejestrowany w USA do leczenia rogowacenia starczego w połączeniu ze światłem niebieskim [5]. Prekursorzy protoporfiryny IX ze względu na niską masę cząsteczkową z łatwo-

Adres do korespondencji: dr n. med. Małgorzata Mackiewicz-Wysocka, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

ścią przenikają przez naskórek. Cząsteczki te same w sobie nie są fotoaktywne, ale gromadząc się w zmienionych chorobowo komórkach, ulegają przemianom w procesie biosyntezy hemu do porfiryn o właściwościach fotocuczulających [6]. Jeżeli nie dojdzie do naświetlania powierzchni w ciągu 24 godz., protoporfiryna IX ulega degradacji do fotodynamicznie nieaktywnego hemu [7].

W komórkach nowotworowych, w których na skutek relatywnie niskiego poziomu żelaza upośledzony jest proces tworzenia hemu, dochodzi do gromadzenia protoporfiryny IX [8]. Fotocuczulające porfiryny są aktywowane przez światło o odpowiedniej długości, dlatego ogromne znaczenie ma wybór odpowiedniego źródła światła. Maksimum absorpcji dla porfiryn przypada w paśmie Soreta przy długości fali 405 nm. Poza tym istnieją jeszcze pasma Q, z których ostatnie ma swój szczyt w zakresie 635 nm. Wybór źródła światła determinują dwa główne czynniki – spektrum absorpcji substancji fotocuczulającej oraz długość fali i głębokość penetracji światła.

Głębokość penetracji światła w skórze wzrasta wraz ze wzrostem długości fali. Światło niebieskie jest szeroko stosowane do leczenia zmian skórnych o charakterze rogowacenia starczego, natomiast zmiany skórne penetrujące głębiej, np. zmiany typu raka podstawnkomórkowego, wymagają światła czerwonego, charakteryzującego się głębszym przenikaniem do tkanek.

Do terapii fotodynamicznej z zastosowaniem ALA bądź MAL wykorzystuje się obecnie lasery lub źródła światła niespójnego, takie jak lampy lub diody luminescencyjne, których długość światła odpowiada maksimum absorpcji porfiryn indukowanych przez ALA i MAL. Standardem są źródła światła z szerokim polem naświetlania.

W celu zniszczenia tkanki nowotworowej stosuje się światło czerwone o szerokim spektrum (580–700 nm). Takim światłem można bezpośrednio leczyć niemelano-cytowe nowotwory skóry o grubości 2–3 mm. Zmiany grubsze wymagają natomiast wcześniejszego przygotowania [9].

Dokładny mechanizm działania terapii fotodynamicznej na poziomie komórkowym nie został ostatecznie ustalony. Obecnie uważa się, że zabieg terapii fotodynamicznej prowadzi do apoptozy oraz nekrozy tkanki [10].

Obecne wskazania oraz efekty leczenia metodą terapii fotodynamicznej

Terapia fotodynamiczna znalazła szerokie zastosowanie w leczeniu niemelano-cytowych nowotworów skóry oraz licznych stanów przednowotworowych. Wielu autorów donosi o dobrych efektach tej metody w leczeniu zmian niemelano-cytowych skóry, np. trądziku pospolitego, twardziny ograniczonej [11] czy brodawek wirusowych [12]. W przypadku leczenia pojedynczych zmian skórnych istnieje szeroki wybór różnorodnych metod alternatywnych, tj. krioterapii, chirurgii bądź zastosowania środków o działaniu immunomodulującym. Terapia fotodynamiczna jest szczególnie zalecana w przypadku występowania licznych zmian

skórnych, przede wszystkim zmian o charakterze *keratosis actinica*, zlokalizowanych w obrębie skóry twarzy i okolicy głowy owłosionej oraz *basal cell naevus syndrome* [5].

Rogowacenie starcze

Pierwsze badania kliniczne, dotyczące leczenia licznych ognisk o charakterze rogowacenia starczego metodą terapii fotodynamicznej z miejscowo zastosowanym środkiem fotocuczulającym (ALA) zostały przeprowadzone przez Kennedy'ego, Pottiera oraz Prossa [13]. Autorzy ci osiągnęli odsetek całkowitych odpowiedzi klinicznych sięgający 90%, aplikując miejscowo 20% ALA i jednorazowo ekspozując ognisko na działanie światła pochodzącego z rzutnika do slajdów z odpowiednim filtrem [13, 14]. Podobne wyniki uzyskało wielu innych badaczy [15, 16]. Przez wiele lat w różnych warunkach klinicznych badaniom poddawano różnorodne źródła światła. W badaniu klinicznym III fazy z zastosowaniem ALA oraz widzialnego światła niebieskiego Picquadio i wsp. wykazali odsetek całkowitych wyleczeń sięgający ok. 90% w ciągu 3-miesięcznej obserwacji [17]. Podobne wyniki osiągnęły grupy badaczy stosujących MAL [18, 19]. Zastosowanie jednorazowej terapii fotodynamicznej, skojarzonej z miejscową aplikacją MAL można powtórzyć po 3 mies., osiągając identyczny efekt, jak po 2-krotnym leczeniu w odstępie 7 dni. W wielu krajach europejskich zarejestrowaną terapią jest zastosowanie jednorazowego leczenia metodą PDT + MAL oraz powtórzenie leczenia po 3 mies. tylko w przypadku, gdy jest ono konieczne [20]. Inni badacze stosowali miejscowo 20% ALA i po upływie 3 godz. naświetlali ogniska laserem LP-PDL (*long-pulsed pulsed dye laser*). W ciągu 8-miesięcznej obserwacji średnio u 90% chorych stwierdzono całkowite wyleczenie zmian w obrębie głowy [21]. Wyniki te są porównywalne z wynikami leczenia zmian typu *actinic keratosis* innymi standardowymi metodami, np. miejscowo aplikowanym fluorouracylem lub terapią fotodynamiczną z zastosowaniem światła niebieskiego [22]. Cechą charakterystyczną zabiegu z zastosowaniem lasera LP-PDL był jego czas trwania – naświetlanie wszystkich zmian w obrębie głowy, przy minimalnym dyskomforcie, trwało 5 min. Rumień pojawiający się w wyniku tego leczenia zniknął w ciągu 5 dni [21]. Szybkie gojenie i dyskretny rumień obserwowany po zabiegu terapii fotodynamicznej z zastosowaniem miejscowym ALA i lasera LP-PDL cechują unikalny mechanizm niszczenia komórek nowotworowych, który jest bardziej selektywny w stosunku do komórek docelowych i niezależny bądź mniej zależny od odpowiedzi zapalnej. Komórki docelowe zostają prawdopodobnie zniszczone w mechanizmie apoptozy, podczas której zmniejsza się odpowiedź zapalna oraz niedokrwienie, co w konsekwencji zmniejsza objawy uboczne. Powyższa hipoteza przedstawiona przez Alexiades-Armenakas wymaga jednak dalszych badań [23].

Tak jak już wcześniej wspomniano, wielu badaczy porównywało różne standardowe metody leczenia zmian o cha-

rakterze rogowacenia starczego z terapią fotodynamiczną, osiągając bardzo podobne wyniki. Porównując leczenie metodą terapii fotodynamicznej z zastosowaniem MAL + światła czerwonego z krioterapią, Szeimies i wsp. stwierdzili, że chociaż końcowy wynik leczenia był podobny, odczucia pacjentów oraz efekt kosmetyczny były zdecydowanie lepsze przy zastosowaniu PDT [24]. Jednorazowy zabieg terapii fotodynamicznej jest równoważny 2 zabiegom krioterapii. Zastosowanie terapii fotodynamicznej z miejscowym ALA daje możliwość usunięcia 80–100% zmian o charakterze rogowacenia starczego, zlokalizowanych w obrębie twarzy. Terapia ta jest jednak mniej skuteczna w leczeniu zmian ze znaczną komponentą hiperkeratocytyczną, zlokalizowanych w obrębie tułowia i kończyn, co może być związane z utrudnioną penetracją ALA do miejsca docelowego [25].

Kurwa i wsp. porównywali skuteczność leczenia licznych ognisk rogowacenia starczego zlokalizowanych na dystalnych częściach kończyn metodą ALA-PDT z miejscowym leczeniem 5-fluorouracylem w tej samej lokalizacji. Jednorazowy zabieg terapii fotodynamicznej charakteryzował się podobną skutecznością (odpowiednio 70 i 73% całkowitych wyleczeń) jak leczenie 5-fluorouracylem (aplikacja cytostatyku 2 razy dziennie przez 3 tyg.). W obu metodach porównywalny był również efekt kosmetyczny [26]. W innym badaniu autorzy stwierdzili, iż leczenie metodą terapii fotodynamicznej z zastosowaniem miejscowym ALA – indukujące dolegliwości bólowe, miejscowe podrażnienie i pozostawiające przejściowy rumień – było przez pacjentów lepiej tolerowane niż leczenie 5-fluorouracylem [27]. Foley i wsp. udowodnili, że efekty leczenia metodą fotodynamiczną, oceniane po upływie 3 mies. były lepsze (odsetek wyleczeń całkowitych ok. 91%) niż po leczeniu metodą krioterapii (68%). Ponownie, większość pacjentów preferowała leczenie metodą terapii fotodynamicznej, która wiązała się m.in. z lepszymi efektami kosmetycznymi [28].

Spośród wielu metod stosowanych w leczeniu rogowacenia starczego, terapia fotodynamiczna jest skuteczną metodą terapeutyczną, ze względu na znaczną liczbę wyleczeń całkowitych oraz dobry lub bardzo dobry efekt kosmetyczny przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych. Dodatkowo, terapia fotodynamiczna może być stosowana na dużych powierzchniach skóry, umożliwiając leczenie licznych ognisk choroby w trakcie jednej wizyty pacjenta w gabinecie zabiegowym [20].

Rak podstawnokomórkowy

W leczeniu pierwotnego, powierzchniowego raka podstawnokomórkowego (BCC) zlokalizowanego poza strefą *H* twarzy – która jest uważana za strefę o dużej złośliwości guzów – należy rozważać nie tylko leczenie przeciwnowotworowe, ale również końcowy efekt kosmetyczny.

W dużym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność PDT + MAL w terapii BCC w 3-miesięcznej obserwacji osiągnięto odsetek wyleczeń w przedziale od 80% (nawrotowe

BCC, duże ogniska lub zlokalizowane w strefie *H*) do 97% (pierwotne BCC). W ciągu 3 mies. pacjenci byli poddani 1–2 cyklom leczenia, z których każdy składał się z 2 zabiegów. Wyniki badań weryfikowano histopatologicznie [29]. W innym badaniu klinicznym III fazy podczas 4-letniej obserwacji stwierdzono, że częstość nawrotów BCC w przypadku leczenia metodą terapii fotodynamicznej jest porównywalna z częstością nawrotów po leczeniu metodą krioterapii [30]. Poziom bólu związany z terapią fotodynamiczną został również oceniony jako porównywalny do bólu odczuwanego przez pacjenta w trakcie leczenia kriochirurgicznego [31].

W przypadku leczenia BCC typu guzkowego metodą PDT z zastosowaniem fotouczulacza o działaniu miejscowym największe znaczenie ma odpowiednia głębokość penetracji wykorzystanego fotouczulacza. Ostatnie badania wykazały, że MAL efektywnie penetruje do gęstego utkanka guzkowego BCC, dodatkowo – penetruje głębiej niż ALA [32]. Thiessen i wsp. leczyli pacjentów z guzkowym BCC, ścinając wstępnie guz, po czym po 3 tyg. aplikowali ALA i naświetlali ognisko polichromatycznym światłem czerwonym. W przeprowadzonej po 3 mies. kontroli u wszystkich chorych stwierdzono klinicznie całkowite wyleczenie potwierdzone następnie badaniem histopatologicznym [9]. Przed zabiegiem PDT w leczeniu zmian większych niż 2 cm można osiągnąć dobry efekt terapeutyczny, ścinając część egzofityczną guza. Jeżeli istnieje taka potrzeba, zabieg PDT można powtórzyć. W kolejnych badaniach klinicznych przeprowadzonych pod kontrolą histopatologiczną wykazano odsetek całkowitych wyleczeń podczas 3-miesięcznej obserwacji w granicach 73–79% [33].

Wśród pacjentów leczonych metodą MAL-PDT stwierdzono 14% odsetek nawrotów w ciągu 5 lat [34]. Nawroty występowały częściej podczas leczenia ALA-PDT [31]. Rhodes i wsp. w swoich badaniach porównali leczenie guzkowego BCC metodą terapii fotodynamicznej z zastosowaniem MAL i światła czerwonego ze standardem, jakim jest zabieg chirurgiczny. Odsetek odpowiedzi w ciągu 3 mies. obserwacji po leczeniu MAL-PDT był zbliżony do odsetka odpowiedzi po leczeniu chirurgicznym (odpowiednio 91 i 98%). Odsetek nawrotów w ciągu 60-miesięcznej obserwacji wynosił 14% w porównaniu do 4% dla chirurgii. Efekt kosmetyczny oceniany jako dobry i bardzo dobry stwierdzono u 85% pacjentów leczonych metodą terapii fotodynamicznej i u 33% pacjentów leczonych chirurgicznie.

Praktycznie wszystkie badania kliniczne udowadniają, że terapia fotodynamiczna jest efektywną metodą leczenia raka podstawnokomórkowego. Należy pamiętać, że badania kliniczne obejmują jednak stosunkowo krótkie okresy obserwacji. Wybór metody leczenia z pewnością zależy od typu tego nowotworu, jego lokalizacji oraz grubości zmiany [35].

Choroba Bowena

Szereg prowadzonych obecnie badań klinicznych oceniających skuteczność terapii fotodynamicznej w lecze-

niu choroby Bowena wykazało znaczny odsetek wyleczeń całkowitych, sięgających nawet 100% [36, 37]. 12-miesięczna obserwacja chorych wykazała niski odsetek nawrotów choroby Bowena u pacjentów leczonych metodą terapii fotodynamicznej z zastosowaniem MAL oraz ALA (odpowiednio – 15% i 12%). W przypadku dużych (powyżej 2 cm) i licznych zmian typu choroby Bowena dobre efekty leczenia metodą PDT zostały osiągnięte przez Morton i wsp., którzy w badaniu klinicznym wykazali odsetek odpowiedzi całkowitych równy 78% w przypadku dużych ognisk oraz 78% w przypadku licznych ognisk [38].

W innym badaniu Morton i wsp. porównali jednorazowe leczenie metodą fototerapii oraz krioterapii, stwierdzając wyższy odsetek wyleczeń wśród pacjentów leczonych metodą ALA-PDT (odpowiednio 75% i 50%). Poza tym, po leczeniu metodą krioterapii u 25% pacjentów obserwowano tworzenie się owrzodzeń, a u 10% wystąpił dodatkowo stan zapalny związany z infekcją leczonej okolicy. Podobnych objawów nie obserwowano wśród chorych leczonych metodą PDT [36]. Morton i wsp. wykazali również, że efekt kosmetyczny po leczeniu MAL-PDT znacznie przewyższa efekty kosmetyczne po leczeniu metodą krioterapii czy miejscowej aplikacji 5-fluorouracylu. Porównując leczenie metodą terapii fotodynamicznej z leczeniem miejscowym 5-fluorouracylem, Salim i wsp. wykazali wyższy odsetek wyleczeń wśród chorych leczonych metodą PDT (88%) niż 5-fluorouracylem (67%). Dodatkowo, leczenie 5-fluorouracylem było związane z tworzeniem się owrzodzeń, a w konsekwencji blizn u 9% pacjentów [39].

Metoda terapii fotodynamicznej jest zalecana do leczenia zmian typu choroby Bowena zlokalizowanych w obrębie skóry, w tzw. okolicach trudno gojących się. Metoda ta jest dobrze tolerowana przez starszych pacjentów z cechami upośledzonego krążenia żylnego kończyn dolnych, u których zmiany lokalizują się w obrębie podudzi. Właśnie w takich przypadkach PDT zaleca się szczególnie [40].

Rak kolczystokomórkowy

Wykorzystanie terapii fotodynamicznej w leczeniu raka kolczystokomórkowego (SCC) pozostaje kontrowersyjne. Fink-Puches i wsp. przeprowadzili badanie kliniczne z zastosowaniem 20% ALA, a następnie naświetlali pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym (*superficial*) światłem UVA lub światłem polichromatycznym o różnej długości fali. Początkowy odsetek odpowiedzi klinicznych wynosił ok. 54% wyleczeń, jednak u 69% pacjentów po 3–47 mies. występowały nawroty. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy odpowiedzią kliniczną a rodzajem wykorzystanego źródła światła. Porównując badania histopatologiczne skóry zmienionej chorobowo oraz miejsca po zabiegu, wykazano, że nowo powstała po zabiegu tkanka włóknista obejmuje głębsze warstwy skóry niż warstwy początkowo objęte naciekiem nowotworowym. W związku z tym autorzy twierdzą, że duży odsetek nawrotów nie mógł być spowodowany słabą penetracją

ALA do miejsca docelowego [41]. Calzavara-Pinton prowadzący badania kliniczne nad zastosowaniem w nowotworach skóry PDT-ALA oraz lasera barwnikowego (*dye laser*) o długości fali 630 nm stwierdził wysoki odsetek wyleczeń SCC, sięgający prawie 92%. W długotrwałej obserwacji po leczeniu zanotowano zmniejszenie się odsetka objektywnych odpowiedzi klinicznych z 83 do 33% (w zależności od charakteru SCC – *superficial vs nodular*) [42].

Niezależnie od faktu, iż w kilku badaniach klinicznych wykazano możliwość wyleczenia SCC metodą PDT-ALA, ze względu na znaczną złośliwość nowotworu, metoda ta nie powinna być standardowo wykorzystywana do leczenia tego nowotworu. Obecnie nie istnieją żadne doniesienia dotyczące leczenia SCC metodą terapii fotodynamicznej z zastosowaniem MAL.

Ziarniniak grzybiasty

Istnieje wiele alternatywnych metod leczenia zmian skórnych powstających w przebiegu ziarniniaka grzybiastego (MF). Ostatnio przeprowadzone badania kliniczne wykazują dobre efekty leczenia zmian skórnych MF metodą terapii fotodynamicznej. Zane i wsp. badający efekty leczenia PDT chorych z MF w przypadku pojedynczego ogniska chorobowego stosowali miejscowo MAL, a następnie naświetlali światłem czerwonym (635±18 nm). Zabieg powtarzano raz w tygodniu, aż do całkowitego wyleczenia zmiany skórnej. Podczas obserwacji trwającej 12–34 mies. nie stwierdzono żadnych nawrotów choroby. Autorzy podają, że metoda terapii fotodynamicznej jest skuteczną metodą leczenia pojedynczych zmian skórnych w przebiegu ziarniniaka grzybiastego [43].

Objawy uboczne terapii fotodynamicznej

Do najważniejszych objawów ubocznych terapii fotodynamicznej należą ból oraz uczucie palenia, które najczęściej ograniczają się do zabiegu i bezpośredniego okresu pozabiegowego (kilka godzin) [6]. W przypadku stosowania PDT na dużych powierzchniach skóry zabieg ten wymaga podania środków znieczulających [44]. Ból może również zostać zmniejszony przez zastosowanie zimnego powietrza [45]. Po zabiegu destrukcji nowotworu miejscowo obserwuje się rumień i obrzęk, a następnie nekrozę. Po 10–21 dniach oddzielające się strupy odśladają całkowitą reepitelizację. W związku z ograniczeniem efektu fotocuczającego do komórek pochodzenia naskórkowego (proces nie obejmuje fibroblastów ani włókien skóry) nie obserwuje się tworzenia blizn ani owrzodzeń [6, 46]. Powstające po PDT zmiany barwnikowe są rzadkim zjawiskiem i z reguły utrzymują się krótko.

Podsumowanie

Do tej pory terapię fotodynamiczną zastosowano do leczenia prawie wszystkich typów nowotworów skóry oraz licznych zmian łagodnych. Szczegóły strategii terapeutycz-

nych z zastosowaniem PDT (rodzaj i dawka środka fotouczulającego, typ źródła światła, dawka promieniowania i liczba przeprowadzonych zabiegów) różniły się w poszczególnych badaniach klinicznych. Całkowita odpowiedź kliniczna nie zawsze odpowiadała odpowiedzi histopatologicznej. Wiele badań klinicznych obejmowało relatywnie krótką obserwację lub niewielkie grupy pacjentów.

Liczne przeprowadzone na całym świecie badania kliniczne wykazały, że terapia fotodynamiczna jest efektywną metodą leczenia różnych nowotworów skóry. Ograniczenie działania PDT do tkanki nowotworowej z oszczędzaniem zdrowych tkanek jest wyjątkową zaletą tej metody [47]. Inne zalety terapii fotodynamicznej to nieinwazyjność, możliwość leczenia kilku ognisk w ciągu jednej wizyty pacjenta, brak kancerogenności, dobra tolerancja oraz możliwość powtórzenia zabiegów bez pogarszania efektu kosmetycznego. Najbardziej podkreślaną przez wszystkich autorów zaletą terapii fotodynamicznej jest bardzo dobry efekt kosmetyczny [48]. To właśnie ten pozytywny efekt kosmetyczny uważa się za największą zaletę PDT.

Piśmiennictwo

- Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992; 55: 145-57.
- Raab O. Über die Wirkung Fluoreszierender Stoffen auf Infusoria. *Z Biol* 1900; 39: 524-6.
- Jesionek A, von Tappeiner H. On the treatment of skin cancers with fluorescent substances. *Arch Klin Med* 1905; 82: 223-7.
- Schwartz SK, Abolon K, Vermund H. Some relationships of porphyrins, X-rays and tumors. *Univ Minn Med Bull* 1955; 27: 7-8.
- Zeitouni NC, Oseroff AR, Shieh S. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancers. Current review and update. *Mol Immunol* 2003; 39: 1133-6.
- Morton CA, Brown SB, Collins S, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of a British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002; 146: 552-67.
- Marmur ES, Schmults CD, Goldberg DJ. A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg* 2004; 30: 264-71.
- Peng Q, Warloe T, Berg K, et al. 5-ALA based photodynamic therapy. *Cancer* 1997; 79: 2282-308.
- Thiessen MR, Schroeter CA, Neumann HA. Photodynamic therapy with delta aminolevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br J Dermatol* 2000; 142: 338-9.
- Noodt BB, Berg K, Stokke T, et al. Apoptosis and necrosis induced with light and 5-aminolevulinic acid-derived protoporphyrin IX. *Br J Cancer* 1996; 74: 22-9.
- Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Derm Venerol* 2000; 80: 26-7.
- Stender IM, Na R, Fogh H, et al. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Lancet* 2000; 355: 963-6.
- Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990; 6: 143-8.
- Kennedy JC, Pottier RH. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B* 1992; 14: 275-92.
- Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, et al. Development of an alternative light source to lasers for photodynamic therapy. Clinical evaluation in the treatment of pre-malignant and non-melanoma skin cancer. *Lasers Surg Med Sci* 1995; 10: 165-71.
- Fijan S, Honigsmann H, Ortel B. Photodynamic therapy of epithelial skin tumors using delta-aminolevulinic acid and desferrioxamine. *Br J Dermatol* 1995; 133: 282-8.
- 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.
- Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, et al. Photodynamic therapy with topical aminolevulinic acid for actinic keratosis: results of prospective, randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 227-32.
- Green A. Changing patterns in incidence of non-melanoma skin cancer. *Epithelial Cell Biol* 1992; 1: 47-51.
- Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 125-43.
- Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1313-20.
- Jeffes EW, McCullough JL, Einstein GD, et al. Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 96-104.
- Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy. *Clin Dermatol* 2006; 24: 16-25.
- Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 258-62.
- Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 389-413.
- Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, et al. 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.
- Smith S, Piacquadio D, Morhenn V, et al. Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 629-35.
- Foley P, Freeman M, Vinciullo C, et al. A comparison of photodynamic therapy with Metvix and cryotherapy in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001; 15 (suppl. 2): 223.
- Horn M, Wolf P, Wulf HC, et al. Topical methyl aminolevulinic acid 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.
- Basset-Seguín N, Ibbotson S, Emtestam L, et al. MAL-PDT versus cryotherapy in primary sBCC: results of 36 months follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004; 18: 412.
- Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 832-40.
- Peng Q, Soler AM, Warloe T, et al. Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B* 2001; 62: 140-5.

33. Tope WD, Menter A, El-Azhary RA, et al. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus placebo photodynamic therapy in nodular BCC. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004; 18: 413-4.
34. Rhodes LE, de Rie M, Enstrom 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.
35. Babilas P, Karrer S, Sidoroff A, et al. Photodynamic therapy in dermatology – an update. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 142-9.
36. 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.
37. Morton CA, Whitehurst C, Moore JV, et al. Comparison of red and green light in the treatment of Bowen's disease by photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2000; 143: 767-72.
38. Morton CA, Horn M, Leman J, et al. A randomised, placebo-controlled, European study comparing MAL-PDT with cryotherapy and 5-fluorouracil in subjects with Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 415.
39. Salim A, Morton CA. Comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2000; 114: 144.
40. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146 (suppl. 61): 1-6.
41. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, et al. 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.
42. Calzavara-Pinton PG. Repetitive photodynamic therapy with topical delta-aminolevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours. *J Photochem Photobiol B* 1995; 29: 53-7.
43. Zane C, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P. Photodynamic therapy with methylaminolevulinate as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 254-8.
44. Touma D, Yaar M, Whitehead S, et al. A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. *Arch Dermatol* 2004; 140: 33-40.
45. Pagliaro J, Elliott T, Bulsara M, et al. Cold air analgesia in photodynamic therapy of basal cell carcinomas and Bowen's disease: an effective addition to treatment: a pilot study. *Dermatol Surg* 2004; 30: 63-6.
46. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol* 2001; 145: 467-71.
47. Manyak MJ, Russo A, Smith PD, Glatstein E. Photodynamic therapy. *J Clin Oncol* 1988; 6: 380-91.
48. Lui H, Anderson RR. Photodynamic therapy in dermatology. Shedding a different light on skin disease. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1631-6.