

## اثربخشی فتودینامیک تراپی در سرطان سلول های بازال پوست

### خلاصه

**مقدمه:** کارسینوم سلول بازال (BCC) یکی از شایع ترین سرطان های پوست در انسان است. تاکنون روش های درمانی مختلف با اثربخشی های متفاوت برای آن در نظر گرفته شده است. در این میان به کارگیری روش های جدید کم تهاجم از جمله فتودینامیک تراپی (PDT) که دارای حداکثر میزان اثربخشی و تأثیرات زیبایی مطلوب و کمترین اسکار می باشد مورد اهمیت قرار گرفته است.

**هدف:** هدف از انجام پژوهش مرور مطالعات مرتبط با فن آوری های نوری و PDT برای درمان BCC، بررسی میزان بهبود و مقایسه آن با روش های رایج دیگر است.

**روش بررسی:** جستجوی مقالات مرتبط با کارآزمایی بالینی انسانی از طریق پایگاه اطلاعاتی PubMed با کلمات کلیدی basal cell carcinoma، photodynamic therapy، clinical trial، human study، PDT، BCC صورت پذیرفت.

**یافته ها و نتیجه گیری:** از میان مقالات به دست آمده از پایگاه اطلاعاتی PubMed، ۳۴ مقاله که ارتباط مناسبی با موضوع داشتند انتخاب شد. با توجه به شرایط متفاوت آزمایش ها نتایج میزان اثربخشی بین ۵۰ درصد تا بیش از ۹۰ درصد را در مدت زمان پیگیری ۳ ماه تا ۱۰ سال نشان می دهند. نرخ بازگشت تومور در فاصله زمانی بین ۶ ماه تا ۸۴ ماه پیگیری پس از درمان PDT بین ۴ درصد تا بیش از ۳۰ درصد در مطالعات مختلف گزارش شده است. همچنین مقایسه صورت گرفته بین روش های رایج درمانی نشان می دهد با وجود اثربخشی مطلوب PDT در درمان تومورهای سلول بازال، PDT به عنوان گزینه جایگزین درمانی در شرایط خاص در نظر گرفته می شود.

**واژه های کلیدی:** کارسینوم سلول بازال، فتودینامیک تراپی، کارآزمایی بالینی

مطهره رضوان<sup>۱</sup>  
محسن فاتح<sup>۱</sup>

۱. گروه پژوهشی لیزر پزشکی مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول: محسن فاتح - تلفن: ۰۲۱۶۶۴۹۲۵۷۲  
پست الکترونیک: fatehmohsen@yahoo.com

## مقدمه

کارسینوم سلول‌های بازال پوست (BCC) یک بدخیمی شایع با رشد آهسته و گسترش محلی می‌باشد که ۸۰ درصد از سرطان‌های غیر ملانوم (NMSCs) پوست را تشکیل می‌دهد و هر ساله نزدیک به دو میلیون نفر از افراد جامعه را درگیر می‌کند که این میزان، روند روبه‌رشد دارد [۱]. تومورهای BCC ممکن است در سنین مختلف بروز کند اما میزان شیوع آن در سنین بالای ۴۰ سال به‌طور قابل توجهی افزایش داشته است. قرار گرفتن در مقابل نور آفتاب می‌تواند عامل احتمالی افزایش این بیماری در جوانان باشد [۲ و ۳]. به‌طور کلی ۵۰ تا ۸۰ درصد از کارسینومای سلول بازال در ناحیه سر و گردن رخ می‌دهد که از این میان ۳۰ درصد در ناحیه بینی قرار دارد و ۱۱ تا ۴۷ درصد در تنه و اندام تحتانی که کمتر در معرض نور مستقیم آفتاب قرار دارد بروز می‌کند [۴ و ۵]. مدل‌های درمانی پذیرفته‌شده زیادی برای درمان BCC در نظر گرفته شده است که می‌توان به روش‌های جراحی، کورتاژ، جراحی کرایو، جراحی میکروگرافی، رادیوتراپی و فتودینامیک تراپی اشاره کرد [۶]. در این میان فتودینامیک تراپی به دلیل غیرتهاجمی بودن، سریع‌آسان بودن و همچنین اثرات مطلوب برجای گذاشته از نظر زیبایی مورد توجه قرار گرفته است و این امر سبب انجام مطالعات متعددی شده است که به مقایسه این روش با روش‌های درمانی رایج تهاجمی و غیر تهاجمی دیگر پرداخته است. در مطالعه مروری پیش‌رو به بررسی تأثیر PDT در میزان بهبود تومورهای BCC، نرخ پاسخ به درمان و همچنین مقایسه آن با روش‌های درمانی رایج دیگر پرداخته‌ایم. به‌منظور اجرای مطالعه کلمات کلیدی basal cell carcinoma, photodynamic therapy, BCC, PDT, clinical trail, human study بدون محدودیت زمان و زبان در پایگاه اطلاعاتی PubMed مورد جستجو قرار گرفت.

## مکانیسم PDT

به‌طور خلاصه هدف نهایی از انجام فتودینامیک تراپی تخریب انتخابی قسمتی از بافت هدف می‌باشد. به‌منظور این اتفاق ترکیب هم‌زمان سه جزء نور مرئی، حساسگر نوری و اکسیژن مولکولی در محل بافت هدف مورد نیاز است. آغاز واکنش فتودینامیک با جذب طول‌موج مشخصی از نور توسط حساسگر نوری راه‌اندازی می‌شود. حساسگر نوری قابلیت جایگیری در سلول و یا بافت هدف را دارد که پس از جذب نور، برانگیخته شده و انرژی خود را به اکسیژن بافتی با پایین‌ترین سطح انرژی منتقل می‌کند و با تشکیل اکسیژن تک واحد و اکسیداسیون لیپید، اسیدهای آمینه و پروتئین سبب القای آپوپتوز، نکروز و پاسخ‌های ایمنی می‌شود و مرگ سلولی رخ می‌دهد. هیچ‌یک از سه جزء به‌خودی خود اثر سمیت ندارند و تنها در حضور اکسیژن، واکنش‌های فتوشیمیایی آغاز و در نهایت سبب آزادسازی گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) می‌شود و به‌طور غیرمستقیم منجر به تحریک رونویسی و آزاد شدن واسطه‌های

التهابی می‌گردد [۷-۱۱]. شایع‌ترین حساسگرهای موضعی که در درمان‌های فتودینامیک در ماتولوژیکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، پیش‌سازهای پورفیرین، آمینولولینیک اسید (ALA) یا استر متیله‌شده آن، متیل آمینولولینات (MAL) هستند که توسط مسیر بیوسنتزی هم به پروتوپورفیرین IX (PpIX) تبدیل می‌شود [۱۴-۱۲] و از طریق انتشار نور با طول موج مناسب که به‌طور معمول طیف مرئی می‌باشد، فعال می‌شود و با آزادسازی گونه‌های اکسیژن فعال منجر به تخریب انتخابی ناحیه هدف از طریق القای آپوپتوز و نکروز می‌شوند [۱۴]. MAL به دلیل داشتن خاصیت لیپوفیلی بیشتر نسبت به ALA توانایی بهتری در انتخاب تومور دارد [۱۵ و ۱۶]. ALA قادر است بدون هیچگونه تغییر شیمیایی از غشاء سلول عبور کند و وارد سلول‌های پوست شود، این در حالی است که استرهای ALA همچون MAL در سیتوپلاسم سلول تومور هیدرولیز و منجر به آزادسازی ALA در سیتوزول می‌شود. در پی آن، ALA توسط آنزیم‌های سنتزکننده هم که به‌سهولت در سلول‌های پوست یافت می‌شود، به پروتوپورفیرین IX که ماده‌ای با عملکرد بالا به‌عنوان یک حساسگر و دارای قابلیت تجمع در داخل سلول است، تبدیل می‌شود. این ماده مولکول هدف واقعی در درمان فتودینامیک خواهد بود. سپس انتقال الکترونی مولکولی با جذب یک مولکول کوانتوم انرژی از منبع نور توسط پروتوپورفیرین IX آغاز می‌شود و منجر به واکنش فتودینامیک و تولید تعدادی از گونه‌های اکسیژن فعال از جمله آنیون سوپر اکسید ( $O_2^-$ ), اکسیژن تک واحد ( $O_2^1$ ) و رادیکال هیدروکسیل ( $OH^\bullet$ ) می‌شود [۱۷].

## بحث و نتیجه‌گیری

### توصیف مطالعه

پس از جستجو در پایگاه اطلاعاتی PubMed، ۳۴ مقاله زبان انگلیسی برای مرور انتخاب شد. مقالات منتخب بین سال‌های ۱۹۹۶ تا ۲۰۱۶ به چاپ رسیده‌اند. معیار انتخاب مقالات شامل ۱- تأثیر فتودینامیک تراپی بر سرطان سلول بازال؛ ۲- حساسگر ALA؛ ۳- حساسگر MAL؛ ۴- sBCC؛ ۵- nBCC؛ ۶- BCC است. مطالعات سلولی و حیوانی مورد بررسی قرار نگرفت. از میان مقالات انتخاب‌شده دسترسی به ۲۵ مقاله به صورت کامل و ۳ مقاله تنها به‌صورت چکیده امکان پذیر بود. ۴ مقاله به صورت مروری و ۲ مقاله در غالب دستورالعمل در دسترس قرار گرفت. اطلاعات مقالات مرور شده در این مطالعه که صرفاً کارآزمایی بالینی بوده و متن کامل آن قابل دسترسی بود، به‌صورت خلاصه در جدول ۱ آمده است.

### تأثیر فتودینامیک تراپی بر کارسینوم سلول بازال

با وجود گستردگی استفاده و مؤثر بودن درمان‌های PDT در تومورهای پوستی، میزان پاسخ به درمان و همچنین میزان بازگشت تومور در مقایسه با روش‌های درمانی دیگر قابل بحث می‌باشد. Peng و همکاران (۱۹۹۷)

پس از یکسال ضایعات به‌طور کامل در ۱۵ نفر از ۱۹ نفر در درمان جراحی و ۱۳ نفر از ۲۱ نفر در درمان ALA-PDT از بین رفته‌اند [۲۸]. Mosterd و همکاران (۲۰۰۸) با انجام کارآزمایی بالینی کنترل‌شده بر روی ۱۷۱ nBCC (۸۸: جراحی، ۸۳: PDT) که به‌منظور مقایسه دو روش درمانی جراحی و ALA-PDT-5 درصد انجام شد، نشان دادند پاسخ کامل پس از ۳ ماه درمان ALA-PDT برابر ۹۴ درصد و درمان جراحی ۹۸ درصد بوده‌است. همچنین نسبت میزان شکست به درمان پس از ۳ سال پیگیری ۳۰/۳ درصد در PDT و ۲/۳ درصد در روش جراحی گزارش شده‌است و ۲/۳ درصد از تومورها پس از درمان با PDT پس از مدت مذکور بازگشت داشته‌اند. این درحالی‌است که بازگشت ضایعه در هیچ‌کدام از تومورهای درمان‌شده به روش جراحی دیده نشده‌است. عدم پاسخ به درمان در تومورهایی با اندازه ۱/۳ میلی‌متر < برابر ۱۵/۵ درصد و ۱/۳ میلی‌متر  $\geq$  برابر ۴۲/۲ درصد گزارش شده‌است. همچنین در nBCC های باریک برخلاف تومورهای ضخیم، شکست به درمان ALA-PDT دیده شده‌است [۲۹]. این نتایج درحالی‌است که اعتقاد بر این است تومورهای ضخیم پاسخ کمتری به PDT نشان می‌دهند و همچنین درمان فتودینامیک برای تومورهای nBCC با ضخامت بسیار کم توصیه شده‌است [۳۰ و ۳۱]. Mosterd بیان می‌دارد متأسفانه، متدولوژی دقیقی برای اندازه‌گیری و تعریف nBCC باریک وجود ندارد و همچنین نتایج حاصل از اندازه‌گیری بخشی از تومور نمی‌تواند به کل تومورها تعمیم داده شود [۲۹] که این مسئله ممکن است سبب به‌وجود آمدن نتایج ضد و نقیض باشد. در سال ۲۰۱۳ کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده مشابهی از لحاظ تعداد نمونه و روش درمان مطالعه قبل اما با مدت‌زمان پیگیری طولانی‌تر (۵ سال) انجام شد که نتایج مشابهی را گزارش کرده‌است. نسبت پاسخ درمانی پس از ۵ سال پیگیری در افراد تحت درمان با ۲۰ درصد ALA-PDT-5 در مقایسه با افراد تحت درمان با روش جراحی ۹۴/۴ درصد به ۹۷/۷ درصد گزارش شده‌است. میزان شکست به درمان بعد از این زمان ۳۰/۷ درصد در ALA-PDT و ۲/۳ درصد در روش جراحی بوده‌است. میزان بازگشت ضایعه پس از درمان ALA-PDT در nBCC های با اندازه کمتر از ۰/۷ میلی‌متر برابر ۶۵ درصد و در تومورهای ۰/۷ میلی‌متر  $\geq$  برابر ۹۴/۴ درصد گزارش شده‌است. همچنین میزان موفقیت در درمان از طریق PDT را با اندازه تومور مرتبط دانسته‌است [۳۰]. تأثیر MAL-PDT در درمان BCC های سطحی هم‌راستا با ALA-PDT در نظر گرفته شده‌است، اما در تومورهایی با ضخامت بیشتر MAL-PDT موفق‌تر بوده‌است [۳۲] حساسگر ALA به‌دلیل داشتن قابلیت کم حلالیت در چربی دارای محدودیت نفوذ ( $> 2$  میلی‌متر) از طریق پوست و غشای سلولی می‌باشد، در نتیجه استفاده از آن در تومورهای sBCC محدودیت دارد [۳۳]. همچنین مقایسه بین میزان تأثیرگذاری ALA-PDT و MAL-PDT بر روی nBCC تفاوتی را در مدت کوتاه پس از

به مرور سیستماتیک ۱۲ مطالعه که بر روی sBCC های تحت‌درمان با ALA-PDT انجام شده‌است، پرداخته‌اند. در این مطالعه میزان پاکسازی تومورها را پس از درمان فتودینامیک ۸۷ درصد بیان کرده‌اند [۱۸]. این میزان در مطالعه مرور سیستماتیک Roozeboom و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی ۲۸ مقاله انجام شده‌است و دو حساسگر ALA و MAL را پوشش داده‌است، برابر ۷۹ درصد می‌باشد [۱۹]. یک دوره درمان از طریق ALA-PDT نانولوسیون تحت تابش لامپ هالوژن با حداکثر طول‌موج ۸۰۰ نانومتر برای sBCC نشان می‌دهد که ۸۵ درصد از ضایعات، پس از ۶ ماه ارزیابی کلینیکی پاسخ کامل به درمان داشته‌اند [۲۰]. همچنین استفاده از لامپ فیلتردار زنون با طول‌موج ۶۷۰-۶۲۰ نانومتر و دوزهای ۷۵ Jcm<sup>-2</sup> و ۱۰۰ و حساسگر ۲۰ درصد ALA در درمان BCC نشان می‌دهد درصد بهبود ۱۵۷ sBCC و ۱۰ nBCC به‌ترتیب ۹۲ درصد و ۲۰ درصد بوده‌است که پس از ۶ ماه پیگیری هیچ‌گونه بازگشتی دیده نشده‌است. همچنین در پاسخ‌های درمانی بین دوزهای مختلف نور تفاوت معنی‌داری دیده نشده‌است [۲۱]. مقایسه بین استفاده از دو منبع نور لیزر با طول‌موج ۶۳۰ نانومتر و لامپ هالوژن با طول‌موج ۷۴۰-۵۷۰ نانومتر و استفاده از حساسگر ALA نشان می‌دهد میزان بهبود sBCC به‌ترتیب ۸۶ درصد و ۸۲ درصد پس از ۱۲ ماه بوده‌است اما، تفاوت معنی‌داری بین استفاده از دو منبع نور وجود نداشته‌است. اگرچه نتایج زیبایی‌شناسی در استفاده از لامپ هالوژن بهتر از لیزر بوده‌است [۲۲]. در یک کارآزمایی تصادفی میزان اثربخشی ALA-PDT قابل مقایسه با روش جراحی کرایو در نظر گرفته شده‌است به طوری که تفاوت معنی‌داری از نظر آماری در میزان پاسخ به درمان بین این دو روش دیده نشده‌است. از طرفی میزان بازگشت ضایعه پس از بررسی بالینی ۵ درصد در PDT و ۱۳ درصد در روش کرایو بوده‌است که این میزان در بررسی هیستولوژیک نرخ دیگری را بیان می‌دارد. به‌طوری که پس از ۱۲ ماه ارزیابی هیستولوژیک، میزان بازگشت ضایعه برابر ۲۵ درصد در ALA-PDT و ۱۵ درصد در روش کرایو گزارش شده‌است. به‌طور کلی روش PDT در مقایسه با کرایو مدت‌زمان بهبود کمتر و اثربخشی زیبایی بهتری دارد [۲۳]. پیگیری بلندمدت پس از ۵ سال نیز تفاوتی از نظر نرخ بهبود بین این دو روش نشان نداده‌است و بیماران درمان‌شده از طریق MAL-PDT اثرات زیبایی بهتری را نشان داده‌اند [۲۴]. ضخامت و اندازه تومور عامل قابل بحثی است که در تأثیرگذاری PDT بر BCC نقش دارد زیرا علم به این موضوع ممکن است بتواند درمانگر را در انتخاب حساسگر مناسب، که عمق نفوذ مطلوبی برای دستیابی به حداکثر پاکسازی تومور در بافت داشته باشد، یاری دهد. پژوهش‌های مختلف نتایج متفاوتی را در این خصوص بیان کرده‌اند. تعداد اندکی از مطالعات شکست در درمان PDT را متأثر از اندازه تومور دانسته‌اند [۲۵-۲۷]. در یک مطالعه تصادفی که بر روی nBCC ۴۰ (۱۹: جراحی، ۲۱: PDT) با اندازه  $\leq 2$  cm انجام شده بود نشان داد،

مرتبط باشد. همچنین نتایج به دست آمده می‌تواند به مدت زمان پیگیری محدود پس از درمان نیز مرتبط باشد و گزارش نتایج قطعی تر مدت زمان پیگیری بیشتری را در این گونه کارآزمایی‌ها طلب می‌کند. در کارآزمایی تصادفی که بر روی تومورهای nBCC انجام شده بود، پیگیری در فاصله زمانی بیشتر (۵ سال) پس از درمان MAL-PDT، برتری روش درمانی جراحی را نسبت به PDT تأیید کرده است هر چند که MAL-PDT را نیز روشی مؤثر برشمرده است. درصد بهبود بیماران در MAL-PDT ۷۶ درصد و در جراحی ۹۶ درصد بوده است. همچنین در فاصله زمانی ۳-۵ سال پس از درمان PDT در nBCC هایی با قطر بیش از ۱۰ میلی متر و بین ۲۰-۱۱ میلی متر برگشت ضایعات دیده نشده است [۴۲]. همچنین در درمان sBCC هایی با اندازه ۲۰-۸ میلی متر نیز به این نتیجه رسیده‌اند که روش جراحی با ۹۹/۲ درصد پاسخ نسبت به MAL-PDT با ۹۲/۲ درصد پس از ۳ ماه پیگیری پیشرو بوده است و این در حالی است که ۹/۳ درصد از ضایعات درمان شده از طریق MAL-PDT پس از ۱۲ ماه بازگشت داشته‌اند، اما در روش جراحی در هیچ‌کدام از بیماران بازگشت ضایعه دیده نشده است. تأثیرات زیبایی در روش MAL-PDT با ۹۲/۸ درصد بیش از روش جراحی با ۵۱/۲ درصد پس از ۱۲ ماه گزارش شده است که تغییرات ایجاد شده به لحاظ زیبایی در روش MAL-PDT بین مدت ۳ تا ۱۲ ماه روند روبه‌رشد داشته است اما در روش جراحی تغییری دیده نشده است [۴۱]. نتایج آزمایش‌ها نشان می‌دهد PDT در مقایسه با پماد ایمیکوئیمود نمی‌تواند به‌عنوان مؤثرترین روش غیر تهاجمی در نظر گرفته شود. هر چند که دوره درمان PDT در مقایسه با ایمیکوئیمود نیازمند زمان کوتاه‌تری است، عوارض جانبی کمتر و بهبود سریع‌تری دارد [۴۳]. مرور سیستماتیک و متآنالیز انجام شده در سال ۲۰۱۲ که به مقایسه پژوهش‌هایی که از روش‌های رایج غیر تهاجمی برای درمان BCC استفاده کرده‌اند، نشان می‌دهد بیشترین تعداد مطالعات، درمان از طریق PDT و ایمیکوئیمود را گزارش کرده‌اند که میزان پاسخ کامل به درمان در sBCC اولیه، ۱۲ هفته پس از درمان با ایمیکوئیمود (imiquimod) ۸۶/۲ درصد و از طریق PDT ۷۹ درصد بوده است [۱۹]. مقایسه بین روش‌های درمانی، MAL-PDT و imiquimod و fluorouracil پس از ۱۲ ماه پیگیری نشان می‌دهد که درصد پاکسازی تومور در بیماران به ترتیب ۷۲/۸ درصد، ۸۳/۴ درصد و ۸۰/۱ درصد بوده است که بیانگر میزان بهبود کمتر MAL-PDT نسبت به دو روش دیگر می‌باشد. قابل ذکر است که نتایج حاصل از بررسی میزان زیبایی در ضایعات درمان شده با MAL-PDT ۶۲/۴ درصد، Imiquimod ۶۱/۴ درصد و fluorouracil ۵۷/۵ درصد گزارش شده است [۴۳]. احتمال موفقیت در بهبود با تکرار دوره‌های درمان PDT ممکن است افزایش یابد اما عواملی چون القای افزایش حجم کار و هزینه‌های درمان نیز باید در نظر گرفته شود [۴۳]. ضایعاتی که پس از یک دوره درمان MAL-PDT پاسخ کامل نشان ندادند، مجدداً دو و یا سه دوره

درمان نشان نداده است [۳۴]. نتایج حاصل از تأثیر دو حساسگر MAL-PDT و Thermogel-PDT و ALA-Thermogel-PDT بر روی BCC نشان می‌دهد با وجود اینکه میزان نفوذ MAL به داخل بافت بیشتر است اما تفاوتی بین اثرات درمانی این دو مشاهده نشده است. در این پژوهش ۶۱ درصد از تومورهای درمان شده با ALA و ۵۸ درصد از طریق MAL پاسخ کامل به درمان نشان دادند. همچنین میزان بازگشت ضایعه در روش ALA کمتر از MAL بوده است [۳۵]. صرف‌نظر از نوع کارسینوم سلول بازال، پاسخ به درمان MAL-PDT در BCC های با ضخامت کمتر از ۱/۳ میلی‌متر به صورت کامل و بین ۱/۸-۱/۳ میلی‌متر نسبی بوده است و در تومورهای بیش از ۱/۸ میلی‌متر پاسخی به درمان دیده نشده است [۲۷]. استفاده از روش MAL-PDT برای بیمارانی که به درمان‌های مرسوم پاسخ نداده بودند، نشان داد میزان بهبود ضایعات بعد از گذشت ۳ ماه در مبتلایان به nBCC، ۸۷ درصد و در sBCC، ۹۲ درصد و در نوع مخلوط BCC برابر ۵۷ درصد بوده است. میزان بازگشت ضایعه در تومورهایی که به‌طور کامل به درمان PDT پاسخ داده بودند، برابر با ۹ درصد پس از ۱ سال و ۲۲ درصد در sBCC، ۱۴ درصد در nBCC پس از ۲ سال بوده است. همچنین میزان بازگشت تومور را با اندازه آن مرتبط دانسته به طوری که با افزایش اندازه تومور میزان بازگشت آن نیز افزایش پیدا کرده است [۳۶]. تأثیر MAL-PDT در بیماران مبتلا nBCC با اندازه ضایعات بزرگ (۱۰ میلی‌متر  $\geq$  قطر) و (۱ میلی‌متر  $\geq$  عمق) کم بوده است. با این حال ۸۲ درصد از بیماران با عمق ضایعه ۲-۵ میلی‌متر پاسخ کامل به درمان نشان داده‌اند. قابل ذکر است که این نتایج پس از ۳ تا ۶ ماه پیگیری هیستولوژیکی و کلینیکی پس از درمان به دست آمده است و به دست آوردن اطمینان حاصل از درمان انجام شده نیازمند پیگیری در زمان بیشتر است [۳۷]. Marieke H. Roozeboom بیان می‌دارد بین اندازه تومور sBCC و عدم پاسخ به درمان MAL-PDT ارتباط معناداری وجود ندارد [۳۸]. با وجود اینکه براساس اجماع بین‌المللی در استفاده از درمان فتودینامیک در سرطان غیر ملانوم پوست، PDT به‌عنوان اولین راه درمانی برای sBCC در نظر گرفته شده است [۳۱]، استاندارد طلایی برای درمان BCC روش جراحی است [۳۹ و ۴۰]. براساس مطالعه صورت گرفته توسط بنیاد همکاری کوکرین MAL-PDT به‌عنوان درمان مرجع در نظر گرفته شد و با روش جراحی مقایسه شد، نتایج بیان می‌دارد روش جراحی باید به‌عنوان اولین روش درمانی برای BCC مورد انتخاب قرار گیرد و PDT می‌تواند به عنوان یک جایگزین خوب به دلیل اثرات زیبایی و همچنین تحمل بیشتر بیمار در نظر گرفته شود [۳۹]. با این حال نتایج کارآزمایی شاهددار تصادفی در تضاد با صحت بررسی صورت گرفته می‌باشد زیرا این کارآزمایی تأثیرگذاری MAL-PDT را مشابه روش جراحی در تومورهای sBCC دانسته است [۴۱]. شاید این فرض معیوب تاحدودی به کمبود کارآزمایی‌های شاهددار که به مقایسه MAL-PDT و جراحی پرداخته است،

با اندازه بزرگ و ریسک پایین پیشنهاد می‌شود. همچنین انتخاب خوبی برای درمان‌های جایگزین در تومورهای کوچک اولیه و تومورهای SBCC راجعه کوچک و بزرگ است اما انتخاب ضعیفی برای تومورهای با ریسک بالا همچون BCC مورفئیک است [۴۰]. میزان بهبود تومور در روش PDT تفاوت چندانی با روش کرایو ندارد اما، تأثیرات زیبایی حاصل از درمان و سرعت بهبود مطلوب‌تری در روش PDT وجود دارد. با وجود تکنولوژی‌های اخیر، روش PDT در مقایسه با روش‌های جراحی و استفاده از پماد ایمیکوئیمود همچنان برتری کمتری دارد و PDT تنها در صورت محدودیت بیمار در درمان‌های مذکور پیشنهاد می‌شود. در صورتی که این روش به‌عنوان گزینه درمانی انتخاب شود، تست تشخیصی بیوپسی باید در عمیق‌ترین قسمت تومور انجام شود و اندازه و عمق تومور توسط پاتولوژیست تعیین گردد. مطالعات حال حاضر، با منابع نوری متفاوت، حساسگر و پروتکل‌های مختلف که در جریان است نتایجی با نرخ بازگشت بالاتر را در روش PDT در مقایسه با روش‌های استاندارد دیگر نشان می‌دهد که این امر به‌نوبه خود سبب ارجح دانستن روش‌های دیگر بر PDT و جایگزین بودن این روش در شرایط خاص بیمار با روش‌های دیگر شده است. لذا با در نظر گرفتن کارآیی بالا، کم‌تهاجم بودن، سریع و آسان بودن، عوارض کم، تکرارپذیری، تأثیرات زیبایی بالا و رضایتمندی بیمار از این روش [۵۲]، پژوهش‌های آتی می‌تواند در جهت تغییر و بهینه سازی پروتکل‌های درمانی، ساخت حساسگرهای جدید، انتخاب و بررسی منابع نوری متفاوت و یا روش‌های درمانی ترکیبی برای کاهش نرخ بازگشت تومور در پیگیری‌های بلندمدت صورت پذیرد.

درمان گرفتند [۳۶]. نتایج نشان می‌دهد بیماران مبتلا به SBCC پس از دو دوره درمان توسط ALA-PDT نتایج بهتری را نسبت به بیمارانی که تحت یک دوره از درمان قرار گرفته‌اند، داشته‌اند و عود بیماری پس از ۵ سال پیگیری در بیماران گروه اول کمتر از گروه دوم بوده است [۴۴]. پیگیری بلندمدت ۱۰ ساله BCC های پیش‌تیمارشده از طریق کورتاژ نشان داد، میزان پاسخ کامل به درمان در ضایعات پس از یک دوره ALA-PDT برابر ۶۰ درصد و پس از دو دوره ۸۷ درصد بوده است [۴۵]. نتایج پیگیری پس از ۱ سال نشان می‌دهد SBCC هایی تحت درمان با ALA-PDT که دو مرتبه ( $20$  و  $80 \text{ J/cm}^2$ ) تحت تابش قرار گرفته‌اند، نتایج بهتری داشته‌اند [۴۶]. همچنین نتایج حاصل از تابش ( $80 \text{ J/cm}^2$ ) با ۲۰+ ساعت فاصله تاریکی در مقایسه با یک مرتبه تابش ( $75 \text{ J/cm}^2$ ) نشان می‌دهد میزان بهبود پس از ۲ سال به ترتیب برابر ۹۷ درصد و ۸۹ درصد بوده است [۴۷]. de Haas, E.R. و همکاران نیز پیش تر بهبود ۹۷ درصد را پس از درمان ALA-PDT در ضایعات SBCC و دوز نوری ( $20$  و  $80 \text{ J/cm}^2$ )، ۴ و ۶ ساعت بعد از یکبار استفاده از ALA به دست آورده‌اند [۴۸]. میزان بهبود پس از پیگیری بلندمدت ۵ ساله در SBCC پس از دو مرتبه تابش (۸۸ درصد) در مقایسه با یک مرتبه تابش (۷۵ درصد) بوده است [۴۴]. رنگ تومور عامل دیگری است که تأثیر آن در پاسخ BCC به PDT در مطالعه کاپیانی و همکاران (۲۰۰۵) مورد بحث قرار گرفته است. نتایج نشان می‌دهد SBCC های پیگمانته پس از یک جلسه درمان PDT پاسخ ضعیفی (۱۴ درصد) به درمان نشان داده اند زیرا رنگ می‌تواند به‌عنوان یک عامل رقابتی، بر جذب نور تأثیرگذار باشد [۴۹]. این در حالی است که تأثیر MAL-PDT بر BCC های پیگمانته مشابه با تومورهای غیر پیگمانته و با درجه بالایی از پاسخ در نظر گرفته شده است [۵۰]. قابل ذکر است نتایج این مطالعه براساس ارزیابی بر روی تنها یک بیمار با ۵ تومور پیگمانته صورت گرفته است و درصد اطمینان به نتیجه را تأمل برانگیز است. علاوه بر این عواملی چون سن و جنس بیمار و همچنین محل و اندازه تومور در انتخاب روش درمان مناسب و پاسخ‌های درمانی تأثیرگذار است، زیرا نتایج یک کارآزمایی نشان می‌دهد پس از گذشت ۳ سال از درمان PDT در افرادی با سنین بالا ( $>60$ ) که دارای SBCC در مناطق تحتانی بدن هستند، موفق تر بوده است [۵۱].

## نتیجه گیری

با وجود طراحی، متدولوژی، حجم و نوع نمونه و نتایج ناهمگن در مطالعات مختلف، ادغام داده‌ها در برخی موارد امکان پذیر نیست با این وجود آنچه که از نتایج به‌دست آمده عیان است، مؤثر بودن روش PDT در درمان کارسینوم سلول بازال تأیید شده است. درمان PDT به‌عنوان یک روش درمانی خوب برای SBCC های اولیه توصیه می‌شود و درمان متوسطی برای nBCC با ریسک پایین است. از همین رو برای SBCC های

جدول ۱: اطلاعات مقالات مرور شده مرتبط با تأثیر PDT بر BCC

نویسنده - سال	نوع درمان	تعداد بیمار / تومور	هیستوتایپ	محل تومور	حساسگر	منبع / طول موج نور (nm)	دوز نور J/cm2	شدت نور mW/cm2	میزان بازگشت	رتبه
Wennberg, A.-M., et al. ۱۹۹۶	PDT	۱۵۷/۴	sBCC	؟	ALA / ۲۰	لامپ زنون / ۶۲۰-۶۷۰	۷۵ یا ۱۰۰	۱۶۶ و ۱۲۵	پس از ۶ ماه بازگشت وجود نداشته	[۲۱]
Soler, A.M., et al. ۲۰۰۰	PDT	۲۰۵/۴	sBCC	سر، صورت، پا	ALA / ۲۰	لامپ هالوژن / ۵۷۰-۷۴۰ / لیزر / ۶۳۰	هالوژن -۲۰۰-۱۵۰ لیزر -۲۰۰-۱۰۰	هالوژن = ۱۰۰-۱۸۰ لیزر = ۱۵۰-۱۲۰	پس از ۲ سال ۴٪ از گروه لیزر و ۵٪ از گروه هالوژن بازگشت داشته اند	[۲۲]
Wang, I., et al. ۲۰۰۱	کرایو، PDT	PDT=۴۷/۸۸ کرایو=۴۱	sBCC, nBCC	سر، گردن، تنه، دست و پا	ALA / ۲۰	لیزر / ۶۳۵	۶۰	۸۰±۲۰	پس از ۱۲ ماه ۲۵٪ از ضایعات در گروه PDT و ۱۵٪ در گروه کرایو بازگشت داشته اند	[۲۳]
Soler, A., et al. ۲۰۰۱	PDT	۲۵۰/۴	sBCC, nBCC مخلوط	سر، صورت، گردن، تنه، اندام تحتانی	MAL	هالوژن / ۶۷۰-۵۷۰	-۲۰۰-۵۰	۱۰۰-۱۸۰	بین ۲ تا ۴ سال ۱۱٪ بازگشت داشته اند	[۲۵]
Li, Q., et al. ۲۰۰۱	PDT	۹۵/۴۷	sBCC, nBCC پیگمانته، اسکروزان فیبراپیتلیومال	سر، H-mid zone	MAL	LED / ۶۳۵	۱۱۳	۱۲۶	بعد از ۲۴ ماه ۲۴٪ بازگشت داشته اند	[۲۷]
Fantini, -F., et al. ۲۰۱۱	PDT	۱۹۴/۱۳۵	sBCC, nBCC, Infiltrative	تنه، سر، گردن، اندام تحتانی	MAL / ۱۶	نور غیر منسجم / ۶۳۰	۳۷	؟	بین ۶ تا ۸۴ ماه به ترتیب ۲۵٪ و ۲۴٪ از ضایعات sBCC و nBCC و ترشح کننده بازگشت داشته اند	[۱]
Berroeta, - L., et al. ۲۰۰۷	جراحی، PDT	۴۰/۳۱	nBCC	؟	ALA / ۲۰	لیزر / ۶۳۰	۱۲۵	۱۲۰	؟	[۲۸]
Mosterd, K., et al. ۲۰۰۸	PDT	۸۳/۴	nBCC	پیشانی، گیجگاه، بینی و پشت	ALA / ۲۰	لامپ متاهالوژن / ۷۲۰-۵۸۵	۷۵ و ۱۵۰	۱۰۰	پس از ۳ سال ۳۰٪ از ضایعات بازگشت داشته اند	[۲۹]
Roozeboom, M.H., et al. ۲۰۱۳	جراحی، PDT	۱۷۳/۱۵۱	nBCC	؟	ALA / ۲۰	لامپ متاهالوژن / ۷۲۰-۵۸۵	۱۵۰	؟	پس از ۵ سال ۳۰٪ از ضایعات در گروه PDT و ۲۳٪ در گروه جراحی بازگشت داشته اند	[۳۰]

sBCC: کارسینوم سلول بازال سطحی، nBCC: کارسینوم سلول بازال ندولار، BD: بیماری بون، AK: آکتینیک کراتوزیس، ؟: عدم وجود یا مبهم بودن اطلاعات

[۳۲]	؟	؟	۷۵	نور قرمز/ -۶۷۰ ۵۷۰	MAL	صورت، گردن	nBCC, BD	۹/۱۰	PDT	Stebbins, W.G. and C.W. Hanke- ۲۰۱۱
[۳۵]	پس از ۶ ماه ۱۱/۱٪ از ضایعات در گروه ALA ۱۲/۵٪ در گروه MAL بازگشت داشته اند	۰/۱	۱۲۰	لیزر/ ۶۳۵	MAL و ALA /۱۰ ترمول	سر، صورت، تنه، دست و پا	؟	۱۱۲/۲۴	PDT	Schleier, P., et al- ۲۰۰۷
[۳۶]	پس از ۱۲ ماه ۹٪ و بین ۱۲ تا ۲۴ ماه ۱۸٪ از ضایعات بازگشت داشته اند	۵۰-۲۰۰	۷۵	نور قرمز/ -۶۷۰ ۵۷۰	MAL	صورت، گردن، تنه، دست یا پا	sBCC, nBCC	۱۲۳/۹۴	PDT	Horn, M., ۲۰۰۳ et al-
[۳۷]	؟	۵۰-۲۰۰	۷۵	نور قرمز/ -۶۷۰ ۵۷۰	MAL	سر، صورت، گردن، تنه، دست یا پا	nBCC	۱۶۰/۱۳۱	PDT و placebo	Foley, P., ۲۰۰۹ et al-
[۳۸]	؟	؟	؟	LED/ ۶۳۰	MAL	سر، گردن، تنه، اندام فوقانی و اندام تحتانی	sBCC	۳۳۶/۶۰۱	PDT, Imiqui mod, 5% 5 - FU	Roozeboo m, M.H., ۲۰۱۵ et a-
[۴۱]	پس از ۱۲ ماه ۹/۳٪ از ضایعات در گروه PDT بازگشت داشته اند و در گروه جراحی هیچ بازگشتی دیده نشد	۳۷	؟	LED/ ؟	MAL	گردن، تنه	sBCC	۴/۱۹۶	جراحی، PDT	Szeimies, R., et al- ۲۰۰۸
[۴۲]	بین ۳ تا ۵ سال بازگشت ضایعه هیچگونه بازگشت ضایعه در گروه PDT دیده نشده و ۱ ضایعه در گروه جراحی بازگشت داشته است	۵۰-۲۰۰	۷۵	نور قرمز/ -۶۷۰ ۵۷۰	MAL	سر، صورت، گردن، تنه، دست یا پا	nBCC	۱۰۵/۱۰۱	جراحی، PDT	Rhodes, L.E., et ۲۰۰۷ al-
[۴۳]	پس از ۱ سال ۵۲٪ از ۱۹۶ نفر در گروه PDT و ۳۱٪ از ۱۸۹ نفر در گروه ایمیکوئیمود و ۳۹٪ از ۱۹۸ نفر در گروه فلوراسیل بازگشت داشته اند.	؟	۳۷	LED/ ۶۳۰	MAL	سر، گردن، تنه، اندام فوقانی و اندام تحتانی	sBCC	۴/۶۰۱	PDT, Imiqui mod, fluoro uracil	Arits, A.H., et ۲۰۱۳ al-
[۴۴]	پس از ۵ سال ۵۲٪ از ۲۴۷ ضایعه پس از یکبار تابش و ۳۱٪ از ۲۹۹ ضایعه پس از ۲ بار تابش بازگشت داشته اند	۵۰	۲۰، ۷۵ و ۸۰	لیزر/ ۶۳۰ نور پهن باند/ ۵۹۰-۶۵۰ LED/ ۶۳۳	ALA	؟	sBCC	۲۹۹/۹۱	PDT	De Vijlder, H.C., et ۲۰۱۲ al-

[۴۵]	؟	۱۵۰-۲۳۰	؟	هالوزن / -۷۰۰ ۵۵۰	5-ALA	سر، صورت، گردن	؟	۶۰ / ۴۴	PDT	Christensen, E., et al- ۲۰۱۲
[۴۶]	؟	؟	۸۰، ۲۰ ۱۰۰	۶۳۰ / ؟	ALA	سر، گردن، تنه	sBCC	۵۶۲ / ۳۷۹	PDT	Kessels, J., et al- ۲۰۱۶
[۴۷]	؟	۵۰	۸۰، ۲۰	لیزرا / ۶۳۰ ۶۳۳ / LED نور پهن باند / ۵۹۰-۶۵۰	ALA	صورت، تنه، دست و پا	sBCC, nBCC, BD, AK	۵۵۲ / ؟	PDT	De Haas, E., et al- ۲۰۰۸
[۴۸]	؟	۵۰	۷۵، ۲۰ ۸۰	لیزرا / ۶۳۰ ۶۳۳ / LED نور پهن باند / ۵۹۰-۶۵۰	ALA / ۲۰	صورت، تنه، دست و پا	sBCC	۵۰۵ / ۱۵۴	PDT	de Haas, E.R., et al- ۲۰۰۶
[۴۹]	پس از ۶ ماه هیچگونه بازگشت تومور دیده نشده است	۵۰-۱۰۰	-۲۰۰ ۱۰۰	لیزرا / ۶۳۲	Photoherne	سر و گردن	sBCC nBCC Pigmented ulcerative	۲۰ / ۱۶	PDT	Kaviani, A., et al- ۲۰۰۵
[۵۰]	پس از ۱ سال پیگیری بالینی هیچگونه بازگشتی دیده نشده است	؟	۳۷	؟	MAL	صورت و گردن	nBCC	۶ / ۱	PDT	Bernabew-Wittel, et al- ۲۰۰۹
[۵۱]	؟	؟	۳۷	۶۳۰ / LED	MAL / ۱۶	سر، گردن، تنه، دست و پا	sBCC	۴ / ۳۸۵	PDT Imiquimod	Roozeboom, M.H., et al- ۲۰۱۵



## References:

1. Fantini F, Greco A, Del Giovane C, Cesinaro A, Venturini M, Zane C. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: clinical and pathological determinants of response. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011; 25(8): 896-901.
2. Physicians RCO. Links Between Exposure to Ultraviolet Radiation and Skin Cancer: Report. Reprint from *Journal*, Apr'87: publisher not identified. 1987.
3. Zaynoun S, Ali LA, Shaib J, Kurban A. The relationship of sun exposure and solar elastosis to basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1985; 12(3): 522-5.
4. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2011; 86(2): 292-305.
5. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *British Journal of Dermatology*. 2002; 147(1): 41-7.
6. Kuijpers DI, Thissen MR, Neumann MH. Basal cell carcinoma. *American journal of clinical dermatology*. 2002; 3(4): 247-59.
7. Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nature reviews cancer*. 2003; 3(5): 380-7.
8. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochemistry and photobiology*. 1992; 55(1): 145-57.
9. Huang Z, Xu H, Meyers AD, Musani AI, Wang L, Tagg R. Photodynamic therapy for treatment of solid tumors—potential and technical challenges. *Technology in cancer research & treatment*. 2008; 7(4): 309-20.
10. Issa MCA, Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2010; 85(4): 501-11.
11. Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nature reviews cancer*. 2006; 6(7): 535-45.
12. Wachowska M, Muchowicz A, Firczuk M, Gabrysiak M, Winiarska M, Wańczyk M. Aminolevulinic acid (ALA) as a prodrug in photodynamic therapy of cancer. *Molecules*. 2011; 16(5): 4140-64.
13. Godal A, Nilsen NO, Klaveness J, Branden JE, Nesland JM, Peng Q. New derivatives of 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy: chemical synthesis and porphyrin production in in vitro and in vivo biological systems. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology*. 2006; 25(1-2).
14. Svanberg K, Andersson T, Killander D, Wang I, Stenram U, ANDERSSON-ENGELS S. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical  $\delta$ -amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. *British Journal of Dermatology*. 1994; 130(6): 743-51.
15. Fritsch C, Homey B, Stahl W, Lehmann P, Ruzicka T, Sies H. Preferential Relative Porphyrin Enrichment in Solar Keratoses upon Topical Application of  $\delta$ -Aminolevulinic Acid Methyl ester. *Photochemistry and photobiology*. 1998; 68(2): 218-21.
16. Calzavara-Pinton P, Venturini M, Sala R. Photodynamic therapy: update 2006 Part 1: Photochemistry and photobiology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007; 21(3): 293-302.
17. Matei C, Poteca T, Panea-Paunica G, Georgescu S, Ion R, Popescu S. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma. *Journal of medicine and life*. 2013; 6(1): 50.
18. Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug

M, Giercksky KE. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. *Cancer*. 1997; 79(12): 2282-308.

19. Roozeboom M, Arits A, Nelemans P, Kelleners-Smeets N. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *British Journal of Dermatology*. 2012; 167(4): 733-56.

20. Hürlimann A, Hänggi G, Panizzon R. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas using topical 5-aminolevulinic acid in a nanocolloid lotion. *Dermatology*. 1998; 197(3): 248-54.

21. Wennberg A-M, Lindholm L-E, Alpsten M, Larkö O. Treatment of superficial basal cell carcinomas using topically applied delta-aminolaevulinic acid and a filtered xenon lamp. *Archives of dermatological research*. 1996; 288(10): 561-4.

22. Soler AM, Angell-Petersen E, Warloe T, Tausjø J, Steen HB, Moan J. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid with dimethylsulfoxide and ethylenediaminetetraacetic acid: a comparison of two light sources. *Photochemistry and photobiology*. 2000; 71(6): 724-9.

23. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CAf, Enejder A, Andersson-Engels S, Svanberg S. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *British Journal of Dermatology*. 2001; 144(4): 832-40.

24. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *European journal of dermatology: EJD*. 2008; 18(5): 547-53.

25. Soler A, Warloe T, Berner A, Giercksky K. A follow-up study of recurrence and cosmesis in

completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *British Journal of Dermatology*. 2001; 145(3): 467-71.

26. Morton C, MacKie R, Whitehurst C, Moore J, McColl J. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: effect of tumor thickness and duration of photosensitizer application on response. *Archives of dermatology*. 1998; 134(2): 248-9.

27. Li Q, Gao T, Jiao B, Hu X, Luan Q, Li K. Tumor thickness predicts long-term complete response of facial basal cell carcinomas in Asian skin types iv/v treated with methyl aminolaevulinate photodynamic therapy. *Photomedicine and laser surgery*. 2011; 29(7): 501-7.

28. Berroeta L, Clark C, Dawe R, Ibbotson S, Fleming C. A randomized study of minimal curettage followed by topical photodynamic therapy compared with surgical excision for low-risk nodular basal cell carcinoma. *British Journal of Dermatology*. 2007; 157(2): 401-3.

29. Mosterd K, Thissen M, Nelemans P, Kelleners-Smeets N, Janssen R, Broekhof K. Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2008; 159(4): 864-70.

30. Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, Thissen MR, Kelleners-Smeets NW, Kuijpers DI. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013; 69(2): 280-7.

31. Braathen LR, Szeimies R-M, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin

cancer: an international consensus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 56(1): 125-43.

32. Stebbins WG, Hanke CW. MAL-PDT for difficult to treat nonmelanoma skin cancer. *Dermatologic therapy*. 2011; 24(1): 82-93.

33. Savoia P, Deboli T, Previgliano A, Broganelli P. Usefulness of photodynamic therapy as a possible therapeutic alternative in the treatment of basal cell carcinoma. *International journal of molecular sciences*. 2015; 16(10): 23300-17.

34. Kuijpers DI, Thissen MR, Thissen CA, Neumann MH. Similar effectiveness of methyl aminolevulinate and 5-aminolevulinate in topical photodynamic therapy for nodular basal cell carcinoma. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2005; 5(7): 642-5.

35. Schleier P, Berndt A, Kolossa S, Zenk W, Hyckel P, Schultze-Mosgau S. Comparison of aminolevulinic acid (ALA)-thermogel-PDT with methyl-ALA-thermogel-PDT in basal cell carcinoma. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2007; 4(3): 197-201.

36. Horn M, Wolf P, Wulf H, Warloe T, Fritsch C, Rhodes L. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *British Journal of Dermatology*. 2003; 149(6): 1242-9.

37. Foley P, Freeman M, Menter A, Siller G, El-Azhary RA, Gebauer K. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies. *International journal of dermatology*. 2009; 48(11): 1236-45.

38. Roozeboom MH, van Kleef L, Arits AH, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, van Marion AM. Tumor thickness and adnexal extension of superficial basal cell carcinoma (sBCC) as determinants of treatment failure for methylaminolevulinate

(MAL)-photodynamic therapy (PDT), imiquimod, and 5-fluorouracil (FU). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015; 73(1): 93-8.

39. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *The Cochrane Library*. 2007.

40. Telfer N, Colver G, Morton C. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *British Journal of Dermatology*. 2008; 159(1): 35-48.

41. Szeimies R, Ibbotson S, Murrell D, Rubel D, Frambach Y, De Berker D. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8–20 mm), with a 12-month follow-up. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008; 22(11): 1302-11.

42. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Raymond CY, Bachmann I, Goulden V. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Archives of dermatology*. 2007; 143(9): 1131-6.

43. Arits AH, Mosterd K, Essers BA, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJ. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2013; 14(7): 647-54.

44. De Vijlder HC, Sterenberg HJ, Neumann H, Robinson DJ, De Haas ER. Light fractionation significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolaevulinic acid photodynamic therapy: five-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Acta dermato-venereologica*. 2012; 92(6): 642-8.

45. Christensen E, Mørk C, Skogvoll E. High and sustained efficacy after two sessions of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for basal cell carcinoma: a prospective, clinical and

histological 10-year follow-up study. *British Journal of Dermatology*. 2012; 166(6):1342-8.

46. Kessels J, Hendriks J, Nelemans P, Mosterd K, Kelleners-Smeets N. Two-fold illumination in topical 5-aminolevulinic acid (ALA)-mediated photodynamic therapy (PDT) for superficial basal cell carcinoma (sBCC): A retrospective case series and cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 74(5): 899-906.

47. De Haas E, De Vijlder H, Sterenborg H, Neumann H, Robinson D. Fractionated aminolevulinic acid-photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for non-melanoma skin cancer. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008; 22(4): 426-30.

48. de Haas ER, Kruijt B, Sterenborg HJ, Neumann HM, Robinson DJ. Fractionated illumination significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006; 126(12): 2679-86.

49. Kaviani A, Ataie-Fashtami L, Fateh M, Sheikhabaee N, Ghodsi M, Zand N. Photodynamic therapy of head and neck basal cell carcinoma according to different clinicopathologic features. *Lasers in surgery and medicine*. 2005; 36(5): 377-82.

50. Bernabew-Wittel J, Gacto-Sanchez P, Conejo-Mir J. Pigmented basal cell carcinomas treated with photodynamic therapy. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2009; 75(5): 530.

51. Roozeboom M, Nelemans P, Mosterd K, Steijlen P, Arits A, Kelleners-Smeets N. Photodynamic therapy vs. topical imiquimod for treatment of superficial basal cell carcinoma: a subgroup analysis within a noninferiority randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2015; 172(3): 739-45.

52. Romero A, Hernández-Núñez A, Córdoba-Guijarro S, Arias-Palomo D, Borbujo-Martínez

J. Treatment of recalcitrant erosive vulvar lichen sclerosus with photodynamic therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 57(2): S46-S47.