

اثربخشی فتودینامیک تراپی در سرطان سلول های بازال پوست

خلاصه

مقدمه: کارسینوم سلول بازال (BCC) یکی از شایع‌ترین سرطان‌های پوست در انسان است. تاکنون روش‌های درمانی مختلف با اثربخشی‌های متفاوت برای آن در نظر گرفته شده است. در این میان به کارگیری روش‌های جدید کم‌تهاجم از جمله فتودینامیک تراپی (PDT) که دارای حداکثر میزان اثربخشی و تأثیرات زیبایی مطلوب و کمترین اسکار می‌باشد مورد اهمیت قرار گرفته است.

هدف: هدف از انجام پژوهش مرور مطالعات مرتبط با فن‌آوری‌های نوری و PDT برای درمان BCC، بررسی میزان بهبود و مقایسه آن با روش‌های 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, PDT, clinical trial, human study

یافته‌ها و نتیجه‌گیری: 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 آزمایش‌ها نتایج میزان اثربخشی بین ۵۰ درصد تا بیش از ۹۰ درصد را در مدت زمان پیگیری ۳ ماه تا ۱۰ سال نشان می‌دهند. 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 روش‌های رایج درمانی نشان می‌دهد با وجود اثربخشی مطلوب PDT در درمان تومورهای سلول بازال، PDT به عنوان گزینه جایگزین درمانی در شرایط خاص در نظر گرفته می‌شود.

واژه‌های کلیدی: کارسینوم سلول بازال، فتودینامیک تراپی، کارآزمایی بالینی

مطهره رضوان^۱
محسن فاتح^۱

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

نویسنده‌مشغول: محسن فاتح تلفن: ۰۲۱۶۶۴۹۲۵۷۲
پست الکترونیک: fatehmohsen@yahoo.com

مقدمه

التهابی می‌گردد [۱۱-۱۲]. شایع‌ترین حساسگرهای موضعی که در درمان‌های فتودینامیک درماتولوژیکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، پیش‌سازهای پورفیرین، آمینولولینیک اسید (ALA) یا استر متیله‌شدۀ آن، متیل آمینولولینات (MAL) هستند که توسط مسیر بیوسنتزی هم به پروتوبورفیرین IX (PpIX) تبدیل می‌شود [۱۳-۱۴] و از طریق انتشار نور با طول موج مناسب که به طور معمول طیف مرئی می‌باشد، فعال می‌شود و با آزادسازی گونه‌های اکسیژن فعال منجر به تخریب انتخابی ناحیه هدف از طریق القای آپوپتوز و نکروز می‌شود [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 وارد سلول‌های پوست شود، این در حالی است که استرهاي ALA همچون MAL در سیتوپلاسم سلول تومور هیدرولیز و منجر به آزادسازی ALA در سیتیزول می‌شود. در پی آن، ALA توسط آنزیمهای سنتزکننده هم که به سهولت در سلول‌های پوست یافت می‌شود، به پروتوبورفیرین IX که ماده‌ای با عملکرد بالا به عنوان 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 پروتوبورفیرین 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^{\bullet}) 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 فتودینامیک‌تراپی بر سرطان سلول بازال؛ ۲- حساسگر ALA؛ ۳- حساسگر MAL؛ ۴- nBCC؛ ۵- sBCC؛ ۶- PDT؛ ۷- آغاز می‌شود و حیوانی مورد بررسی قرار نگرفت. از میان مقالات انتخاب شده دسترسی به ۲۵ مقاله به صورت کامل و ۳ مقاله تها به صورت چکیده امکان پذیر بود. ۴ مقاله به صورت معرفی 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، به صورت خلاصه در جدول ۱ آمده است.

تأثیر فتودینامیک‌تراپی بر کارسینوم سلول بازال

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

کارسینوم سلول‌های بازال پوست (BCC) یک بدخيimi شایع باشد آهسته و گسترش محلی می‌باشد که ۸۰ درصد از سرطان‌های غیر ملانوم (NMSCs) پوست را تشکیل می‌دهد و هرساله نزدیک به دو میلیون نفر از افراد جامعه را درگیر می‌کند که این میزان، روند بهره‌شده دارد [۱۱]. تومورهای BCC ممکن است در سنین مختلف بروز کند اما میزان شیوع آن در سنین بالای ۴۰ سال به طور قابل توجهی افزایش داشته است. قرار گرفتن در مقابل نور آفتاب می‌تواند عامل احتمالی افزایش این بیماری در جوانان باشد [۳۲ و ۳۳]. به طور 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 تن و اندام تحتانی که کمتر در معرض نور مستقیم آفتاب قرار دارد بروز می‌کند [۴۰ و ۴۵]. مدل‌های درمانی پذیرفتۀ شده زیادی برای درمان BCC در نظر گرفته شده است که می‌توان به روش‌های جراحی، کورتاژ، جراحی کرایو، جراحی میکروگرافی، رادیوتراپی و فتودینامیک‌تراپی اشاره کرد [۱۶]. در این میان فتودینامیک تراپی به دلیل غیرتهاجمی بودن، سریع و آسان بودن و همچنین اثرات مطلوب بر جای 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 موری پیش رو به بررسی تأثیر PDT در میزان بهبود تومورهای BCC، نرخ پاسخ به درمان و همچنین مقایسه آن با روش‌های درمانی basal PDT، در گرفته شده است. به منظور اجرای مطالعه کلمات کلیدی cell carcinoma، photodynamic therapy، BCC، PDT، clinical trial، human study پایگاه اطلاعاتی PubMed مورد جستجو قرار گرفت.

PDT مکانیسم

به طور خلاصه هدف نهایی از انجام فتودینامیک‌تراپی تخریب انتخابی قسمتی از بافت هدف می‌باشد. بهمنظور این اتفاق ترکیب هم‌مان سه جزء نور مرئی، حساسگر نوری و اکسیژن مولکولی در محل بافت هدف مورد نیاز است. آغاز واکنش فتودینامیک با جذب طول موج مشخصی از نور توسط حساسگر نوری راهاندازی می‌شود. حساسگر نوری جایگیری در سلول و یا بافت هدف را دارد که پس از جذب نور، برانگیخته شده و انرژی خود را به اکسیژن بافتی با پایین ترین سطح انرژی منتقل می‌کند و با تشکیل اکسیژن تک واحد و اکسیداسیون لیپید، اسیدهای آمینه و پروتئین سبب القای آپوپتوز، نکروز و پاسخ‌های اینمی می‌شود و مرگ سلولی رخ می‌دهد. هیچ‌یک از سه جزء به خودی خود اثر سمتی ندارند و تنها در حضور اکسیژن، واکنش‌های فتوشیمیایی آغاز و درنهایت سبب آزادسازی گونه‌های اکسیژن فعل (ROS) می‌شود و به طور غیرمستقیم منجر به تحریک رونویسی و آزاد شدن واسطه‌های

پساز یکسال ضایعات به طور 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 کنترل شده بر روی nBCC ۱۷۱ (۸۸: جراحی، ۸۳: PDT) که به منظور مقایسه دو روش درمانی جراحی و ۵-ALA-PDT ۲۰ درصد انجام شد، نشان دادند پاسخ کامل پس از ۳ ماه درمان ALA-PDT برابر ۹۴ درصد و درمان جراحی ۹۸ درصد بوده است. همچنین نسبت میزان شکست به درمان پس از ۳ سال پیگیری ۳۰/۳ درصد در PDT و ۲/۳ درصد در روش جراحی گزارش شده است و ۲/۳ درصد از تومورها پس از درمان با PDT پس از مدت مذکور بازگشت داشته‌اند. این در حالی است که بازگشت ضایعه در هیچ کدام از تومورهای درمان شده به روش جراحی دیده نشده است. عدم پاسخ به درمان در تومورهایی با اندازه ۱/۳ میلی‌متر < برابر ۱۵/۵ درصد و ۱/۳ میلی‌متر ≥ برابر ۴۲/۲ درصد گزارش شده است. همچنین در nBCC های باریک برخلاف تومورهای ضخیم، شکست به درمان ALA-PDT دیده شده است [۲۹]. این نتایج در حالی است 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 شده است [۳۰، ۳۱]. Mosterd بیان می‌دارد متأسفانه، متولوژی دقیقی برای اندازه‌گیری و تعریف nBCC باریک وجود ندارد و همچنین نتایج حاصل از اندازه‌گیری بخشی از تومور نمی‌تواند به کل تومورها تعیین داده شود [۲۹] که این مسئله ممکن است سبب بوجود آمدن نتایج ضد و نقیض باشد. در سال ۲۰۱۳ کارآزمایی تصادفی کنترل شده مشابهی از لحاظ تعداد نمونه و روش درمان مطالعه قبل اما با مدت زمان پیگیری طولانی‌تر (۵ سال) انجام شد که نتایج مشابهی را گزارش کرده است. نسبت پاسخ درمانی پس از ۵ سال پیگیری در افراد تحت درمان با ۲۰ درصد ۵-ALA-PDT مقایسه با افراد تحت درمان با روش جراحی ۹۴/۴ درصد به ۹۷/۷ درصد گزارش شده است. میزان شکست به درمان بعد از این زمان ۳۰/۷ درصد در ۲/۳ ALA-PDT و ۰/۷ درصد در روش جراحی بوده است. 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 ≥ برابر با ۹۴/۴ درصد گزارش شده است. همچنین میزان موفقیت در درمان از طریق PDT را با اندازه تومور مرتبط دانسته است [۳۰]. تأثیر MAL-PDT در درمان BCC های سطحی هم راستا با ALA-PDT در نظر گرفته شده است، اما در تومورهایی با ضخامت بیشتر MAL-PDT موفق‌تر بوده است [۳۲] حساسگر ALA به دلیل داشتن قابلیت کم حلالیت در چربی دارای محدودیت نفوذ (> ۲ میلی‌متر) از طریق پوست و غشای سلولی می‌باشد، درنتیجه استفاده از آن در تومورهای nBCC محدودیت دارد [۳۳]. همچنین مقایسه بین میزان تأثیرگذاری ALA- nBCC بروی MAL-PDT و PDT تفاوتی را در مدت کوتاه پس از

به مرور سیستماتیک ۱۲ مطالعه که برروی sBCC های تحت درمان با ALA-PDT انجام شده است، پرداخته‌اند. در این مطالعه میزان پاکسازی تومورها را پس از درمان فتودینامیک ۸۷ درصد بیان کرده اند [۱۸]. این میزان در مطالعه مرور سیستماتیک Roozeboom و همکاران (۲۰۱۲) که برروی ۲۸ مقاله انجام شده است و دو حساسگر ALA و MAL را پوشش داده است، برابر ۷۹ درصد می‌باشد [۱۹]. یک دوره درمان از طریق ALA-PDT نانولوسیون تحت تابش لامپ هالوژن با حداکثر طول موج ۸۰۰ نانومتر برای sBCC نشان می‌دهد که درصد از ضایعات، پس از ۶ ماه ارزیابی کلینیکی پاسخ کامل به درمان داشته‌اند [۲۰]. همچنین استفاده از لامپ فیلتردار زنون با طول موج ۶۷۰-۶۲۰ نانومتر و دوزهای ۷۵ Jcm^{-۲} و ۱۰۰ و حساسگر ۲۰ درصد ALA nBCC نشان می‌دهد درمان بدین معنی بهبود ۱۵۷ sBCC و ۱۰۰ بهتر است که پس از ۶ ماه پیگیری هیچگونه بازگشتی دیده نشده است. همچنین در پاسخ‌های درمانی بین دوزهای مختلف نور تفاوت معنی‌داری دیده نشده است [۲۱]. مقایسه بین استفاده از دو منبع نور لیزر با طول موج ۶۳۰ نانومتر و لامپ هالوژن با طول موج ۵۷۰-۷۴۰ نانومتر و استفاده از حساسگر ALA نشان می‌دهد میزان بهبود sBCC بهتری ۸۶ درصد پس از ۱۲ ماه بوده است اما، تفاوت معنی‌داری بین استفاده از دو منبع نور وجود نداشته است. اگرچه نتایج زیبایی‌شناسی در استفاده از لامپ هالوژن بهتر از لیزر بوده است [۲۲]. در یک کارآزمایی تصادفی میزان اثربخشی ALA-PDT قابل مقایسه با روش جراحی کرایو در نظر گرفته شده است به طوری که تفاوت معنی‌داری از نظر آماری در میزان پاسخ ضایعه پس از این دو روش دیده نشده است. از طرفی میزان بازگشت ضایعه پس از بررسی بالینی ۵ درصد در PDT و ۱۳ درصد در روش کرایو بوده است که این میزان در بررسی هیستولوژیک نرخ دیگری را بیان می‌دارد. به طوری که پس از ۱۲ ماه ارزیابی هیستولوژیک، میزان بازگشت ضایعه برابر ۲۵ درصد در ALA-PDT و ۱۵ درصد در روش کرایو گزارش شده است. به طور کلی روش PDT در مقایسه با کرایو مدت زمان 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 نداده است و بیماران درمان شده از طریق MAL-PDT اثرات زیبایی بهتری را نشان داده اند [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 دانسته ۴۰ nBCC [۱۹ و ۲۵-۲۷]. در یک مطالعه تصادفی که برروی PDT: ۲۱ cm با اندازه ۲ cm بود نشان داد،

مرتبط باشد. همچنین نتایج به دست آمده می‌تواند به مدت زمان پیگیری محدود پس از درمان نیز مرتبه باشد و گزارش نتایج قطعی تر مدت زمان پیگیری بیشتری را در این گونه کارآزمایی‌ها طلب می‌کند. در کارآزمایی تصادفی که برروی تومورهای nBCC انجام شده بود، پیگیری در فاصله زمانی بیشتر (۵ سال) پس از درمان MAL-PDT، برتری روش درمانی MAL-PDT را جراحی را نسبت به PDT تأیید کرده است هرچند که MAL-PDT نیز روشی مؤثر بر شمرده 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 ۱۱-۲۰ میلی متر برگشت ضایعات دیده است [۴۲]. همچنین در درمان sBCC هایی با اندازه ۸-۲۰ 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 پیش رو 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 هیچ-کدام 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 روبرو شد داشته است اما در روش جراحی تغییری دیده نشده است [۴۱]. نتایج آزمایش‌ها نشان می‌دهد PDT در مقایسه با پماد ایمیکوئیمود نمی‌تواند به عنوان مؤثرترین روش غیر تهاجمی در نظر گرفته شود. هرچند که دوره درمان PDT در مقایسه با ایمیکوئیمود نیازمند زمان کوتاه‌تری است، عوارض جانبی کمتر و بهبود سریع‌تری دارد [۴۳]. مرور سیستماتیک و متانالیز انجام‌شده در سال ۲۰۱۲ که به مقایسه پژوهش‌هایی که از روش‌های رایج غیر تهاجمی برای درمان BCC استفاده کردند، 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 PDT از درمان با ایمیکوئیمود (imiquimod) ۸۶/۲ (imiquimod) و از طریق PDT ۷۹ درصد بوده است [۱۹]. مقایسه بین روش‌های درمانی، MAL-PDT و fluourouracil imiquimod پس از ۱۲ ماه پیگیری نشان می‌دهد که درصد پاکسازی تumor 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، ممکن است افزایش یابد اما عواملی چون القای افزایش حجم کار و هزینه های درمان نیز باید در نظر گرفته شود [۴۳]. ضایعاتی که پس از یک دوره درمان MAL-PDT پاسخ کامل نشان ندادند، مجددًا دو یا سه دوره

درمان نشان نداده است [۳۴]. نتایج حاصل از تأثیر دو حساسگر - MAL BCC و Thermogel-PDT ALA-Thermogel-PDT بروی 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 ندادند. همچنین میزان بازگشت ضایعه در روش ALA کمتر از MAL بوده است [۳۵]. صرفنظر از نوع کارسینوم سلولی بازال، پاسخ به درمان MAL-PDT در BCC های با ضایعات کمتر از ۱/۳ میلی‌متر به صورت کامل و بین ۱/۳-۱/۸ 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 درمان های مرسوم پاسخ نداده بودند، نشان داد میزان بهبود ضایعات بعد از گذشت ۳ ماه در مبتلایان به sBCC ۸۷ درصد و در ۹۲ در نوع مخلوط BCC برابر ۵۷ درصد بوده است. میزان بازگشت ضایعه در تومورهایی که به طور کامل به درمان PDT پاسخ داده بودند، برابر با ۹ درصد پس از ۱ سال و ۲۲ درصد در sBCC ۱۴ در درمان nBCC پس از ۲ سال بوده است. همچنین میزان بازگشت تumor را با اندازه آن مرتبه دانسته به طوری که با افزایش اندازه تumor میزان بازگشت آن نیز افزایش پیدا کرده است [۳۶]. تأثیر MAL-PDT در بیماران مبتلا sBCC با اندازه ضایعات بزرگ (۱۰ میلی‌متر \geq قطر) و ۱۰ 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 بدست آمد هاست و بدست آوردن اطمینان حاصل از درمان انجام شده نیازمند پیگیری در زمان بیشتر است [۳۷]. Marieke H. Roozeboom بیان می‌دارد بین اندازه تumor و عدم پاسخ به MAL-PDT ارتباط معناداری وجود ندارد [۳۸]. با وجود اینکه براساس اجماع بین‌المللی در استفاده از درمان فتوبدینامیک در سلطان غیر ملانوم پوست، PDT به عنوان اولین راه درمانی برای درمان BCC روش جراحی گرفته شده است [۳۱]، استاندارد طلایبی برای درمان PDT می‌تواند درمانی است [۴۰ و ۳۹]. براساس مطالعه صورت گرفته شد و با روش کوکراین MAL-PDT به عنوان درمان مرجع در نظر گرفته شد و با روش جراحی مقایسه شد، نتایج بیان می‌دارد روش جراحی باید به عنوان 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 شاهد دار 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 کارآزمایی های شاهد دار که به مقایسه MAL-PDT و جراحی پرداخته است،

با اندازه بزرگ و ریسک پایین پیشنهاد می‌شود. همچنین انتخاب خوبی sBCC برای درمان‌های جایگزین در تومورهای کوچک اولیه و تومورهای راجعه کوچک و بزرگ است اما انتخاب ضعیفی برای تومورهای با ریسک بالا همچون BCC مورفیک 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 به عنوان 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 بمنوبة خود سبب ارجح دانستن روش‌های دیگر بر PDT و جایگزین بودن این روش در شرایط خاص بیمار با روش‌های دیگر شده است. لذا با درنظر گرفتن کارآیی بالا، کم‌تهاجم بودن، سریع و آسان بودن، عوارض کم، تکرار پذیری، 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 در 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 های تحت تابش قرار گرفته‌اند، نتایج بهتری داشته‌اند [۴۶]. همچنین نتایج حاصل از تابش ALA-PDT که دو مرتبه (80 J/cm^2 و 20 J/cm^2) نشان می‌دهد میزان بهبود پس از ۲ سال بهتری برابر ۹۷ درصد و 89 J/cm^2 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 (80 J/cm^2 و 20 J/cm^2) نشان می‌دهد میزان بهبود پس از ۲ سال بهتری برابر ۹۷ درصد و 89 J/cm^2 درصد بوده است [۴۸]. میزان بهبود پس از پیگیری بلندمدت ۵ ساله در به دست آورده‌اند [۴۸]. نتایج نشان می‌دهد sBCC های پیگیری است که تأثیر آن در پاسخ BCC به PDT در مطالعه کاویانی و همکاران [۳۰۰] مورد بحث قرار گرفته است. نتایج نشان می‌دهد sBCC های پیگمانه پس از یک جلسه درمان PDT پاسخ ضعیفی (۱۴ درصد) به درمان نشان داده اند زیرا رنگ می‌تواند به عنوان یک عامل رقابتی، بر جذب نور تأثیرگذار باشد [۴۹]. این در حالی است که تأثیر PDT بر BCC های پیگمانه مشابه با تومورهای غیر پیگمانه و با درجه بالای از پاسخ در نظر گرفته شده است [۵۰]. قابل ذکر است نتایج این مطالعه بر اساس ارزیابی بر روی تنها یک بیمار با ۵ تومور پیگمانه 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، موفق‌تر بوده است [۵۱].

نتیجه‌گیری

با وجود طراحی، متداول‌تری، 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 بدست آمده عیان است، مؤثر بودن روش PDT در درمان کارسینوم سلول بازال تأیید شده است. درمان PDT به عنوان یک روش درمانی خوب برای sBCC های اولیه توصیه می‌شود و درمان متوضطی برای nBCC با ریسک پایین است. از همین‌رو برای sBCC های

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

ردیف	میزان بازگشت	شدت نور mW/cm ²	دوز نور J/cm ²	منبع / طول موج نور (nm)	سازگار	محل تومور	هیستوتایپ	تعداد بیمار / تومور	نوع درمان	نویسنده سال
[۲۱]	پس از ۶ ماه بازگشت وجود نداشته	۱۶۶ و ۱۲۵	۷۵ یا ۱۰۰	لامپ زنون / ۶۲۰-۶۷۰	ALA /%	؟	sBCC	۱۸/۳	PDT	Wennberg , A.-M., et ۱۹۹۶al./
[۲۲]	پس از ۲ سال ۴٪ از گروه لیزر و ۵٪ از گروه هالوژن بازگشت داشته اند	= هالوژن = ۱۰۰-۱۸۰-۱۵۰-لیزر- ۱۲۰	-۲۰۰- ۱۵۰- لیزر- ۲۰۰- ۱۰۰	لامپ هالوژن / ۵۷۰-۷۴۰- ۶۳۰/ لیزر	ALA /%	سر، صورت، پا	sBCC	۲۰/۲	PDT	Soler, A.M., et - ۲۰۰۰al
[۲۳]	پس از ۱۲ ماه ۲۵٪ از ضایعات در گروه PDT و ۱۵٪ در گروه کرایتو بازگشت داشته اند	۸۰±۲۰	۶۰	لیزر / ۶۳۵	ALA /%	سر، گردن، تن، دست و پا	sBCC, nBCC	۱۴/۲۰	PDT	Wang, I., et al- ۲۰۰۱
[۲۵]	بین ۲ تا ۴ سال ۱۱٪ بازگشت داشته اند	۱۰۰-۱۸۰	-۲۰۰ ۵۰	-۶۷۰/ هالوژن ۵۷۰	MAL	سر، گردن، تن، اندام تحتانی	sBCC, nBCC مخلوط	۳۵/۸	PDT	Soler, A., ۲۰۰۱et al-
[۲۷]	بعد از ۲۴ ماه ۲۴٪ از ۲۴٪ بازگشت داشته اند	۱۲۶	۱۱۳	۶۳۵ / LED	MAL	سر، H-mid zone	sBCC, nBCC پیغمائنه، اسکلروزان فیبراپیتالیومال	۴۷/۲	PDT	Li, Q., et ۲۰۰۱al-
[۱]	بین ۶ تا ۸۴ ماه به ترتیب ۲۵٪/۲۴٪/۲۴٪ از ضایعات nBCC و sBCC و ترشح کننده بازگشت داشته اند	؟	۳۷	نور غیر منسجم / ۶۳۰	MAL /%	تن، سر، گردن، اندام تحتانی	sBCC, nBCC, Infilt rative	۱۲/۱۹	PDT	Fantini, -F., et al ۲۰۱۱
[۲۸]	؟	۱۲۰	۱۲۵	۶۳۰/ لیزر	ALA /%	؟	nBCC	۲۰/۲	جراحی، PDT	Berroeta, - L., et al ۲۰۰۷
[۲۹]	پس از ۳ سال ۳۰٪ از ضایعات بازگشت داشته اند	۱۰۰	۹۷۵ و ۱۵۰	لامپ متا هالوژن / ۵۸۵	ALA /%	پیشانی، گیجگاه، بینی و پشت	nBCC	۸۲/۸	PDT	Mosterd, K.,et al- ۲۰۰۸
[۳۰]	پس از ۵ سال ۳۰٪ از ضایعات در گروه PDT و ۲۳٪ در گروه جراحی بازگشت داشته اند	؟	۱۵۰	لامپ متا هالوژن / ۵۸۵	ALA /%	؟	nBCC	۱۷۷/۱۱	جراحی، PDT	Roozeboom, M.H., ۲۰۱۳et al-

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

[۳۲]	؟	؟	۷۵	-۶۷۰ / ۵۷۰ نور قرمز /	MAL	صورت، گردن	nBCC, BD	۸۱	PDT	Stebbins, W.G. and C.W. Hanke- ۲۰۱۱
[۳۵]	پس از ۶ ماه از ضایعات در گروه MAL % ۱۲/۵ در گروه ALA بازگشت داشته اند	۰/۱	۱۲۰	۶۳۵ لیزر / ALA / MAL	نور پنهان ۵۹۰-۶۵۰ و باند LED	سر، صورت، تنه، دست و پا	؟	۱۱۲/۲۴	PDT	Schleier, P., et al- ۲۰۰۷
[۳۶]	پس از ۱۲ ماه و بین ۱۲ تا ۲۴ ماه از ضایعات بازگشت داشته اند	۵۰-۲۰۰	۷۵	-۶۷۰ / ۵۷۰ نور قرمز /	MAL	صورت، گردن، تنه، دست یا پا	sBCC, nBCC	۱۲۳/۹۴	PDT	Horn, M., ۲۰۰۴ et al-
[۳۷]	؟	۵۰-۲۰۰	۷۵	-۶۷۰ / ۵۷۰ نور قرمز /	MAL	سر، صورت، گردن، تنه، دست یا پا	nBCC	۱۶۰/۱۳۱	PDT placeb o	Foley, P., ۲۰۰۹ et al-
[۳۸]	؟	؟	؟	۶۳۰ / LED	MAL	سر، گردن، تنه، اندام فوکانی و اندام تحتانی	sBCC	۳۳۶/۱۰	PDT, Imiqui mod, ۵% ۵ - FU	Roozeboom, M.H., ۲۰۱۵ et al-
[۴۱]	پس از ۱۲ ماه % ۹/۳ از ضایعات در گروه PDT بازگشت داشته اند و در گروه جراحی هیچ بازگشتی دیده نشد	۳۷	؟	۹/LED	MAL	گردن، تنه	sBCC	۹۱/۹۶	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	-۶۷۰ / ۵۷۰ نور قرمز /	MAL	سر، صورت، گردن، تنه، دست یا پا	nBCC	۱۰۵/۱۱۰	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 ۱۹۸ ایمیکوئیمود و ۳۹ از نفر در گروه فلوراسیل بازگشت داشته اند.	؟	۳۷	۶۳۰ / LED	MAL	سر، گردن، تنه، اندام فوکانی و اندام تحتانی	sBCC	۹۱/۹۰	PDT, Imiqui mod, fluoro uracil	Arts, A.H., et ۲۰۱۳ al-
[۴۴]	پس از ۵ سال ۵۲ از ۲۴۷ ضایعه پس از یکبار تابش و از ۳۱ از ۲۹۹ ضایعه پس از ۲ بار تابش بازگشت داشته اند	۵۰	۲۰، ۷۵ و ۸۰	۶۳۰ لیزر / LED نور پنهان باند ۵۹۰-۶۵۰ و ۶۳۳ LED	ALA	؟	sBCC	۲۹۹/۹۱	PDT	De Vijlder, H.C., et ۲۰۱۲ al-

[۴۵]	؟	۱۵۰-۲۳۰	؟	-۷۰۰ / ۵۵۰ هالوژن	5-ALA	سر، صورت، گردن	؟	۶۰/۴۴	PDT	Christensen, E., et al- ۲۰۱۲al-
[۴۶]	؟	؟	۸۰، ۲۰ ۱۰۰	۶۳۰ /۹	ALA	سر، گردن، تنه	sBCC	۵۶۲/۳۷۹	PDT	Kessels, J., et al- ۲۰۱۶
[۴۷]	؟	۵۰	۸۰، ۲۰	لیزر/ ۶۳۳ /LED نور پهن باند/ ۵۹۰-۶۵۰	ALA	صورت، تنہ، دست و پا	sBCC, nBCC, BD, AK	۵۵۷/۹	PDT	De Haas, E., et al- ۲۰۰۸
[۴۸]	؟	۵۰	۷۵، ۲۰ ۸۰	لیزر/ ۶۳۳ /LED نور پهن باند/ ۵۹۰-۶۵۰	ALA /۷۳	صورت، تنہ، دست و پا	sBCC	۵۵۴/۱۱/۳	PDT	de Haas, E.R., et al- ۲۰۰۶al-
[۴۹]	پس از ۶ ماه هیچگونه بازگشت تومور دیده نشده است	۵۰-۱۰۰	-۲۰۰ ۱۰۰	لیزر/ ۶۳۲	Photoheme	سر و گردن	sBCC nBCC Pigmented ulcerative	۵۲	PDT	Kaviani, A., et al- ۲۰۰۵
[۵۰]	پس از ۱ سال پیگیری بالینی هیکونه بازگشتی دیده نشده است	؟	۳۷	؟	MAL	صورت و گردن	nBCC	۵۱	PDT	Bernabew -Wittel, et ۲۰۰۹al-
[۵۱]	؟	؟	۳۷	۶۳۰ /LED	MAL /۱۹	سر، گردن، تنه، دست و پا	sBCC	۵۱/۳۸	PDT Imiquimod	Roozeboom, M.H., ۲۰۱۵et al-

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 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 δ -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 Δ -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, Arnts 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, Klintenberg 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-Seguin 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-aminolevulinic 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-Seguin 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 aminolevulinate 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, Winnepernincx 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, Sterenborg HJ, Neumann H, Robinson DJ, De Haas ER. Light fractionation significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolevulinic 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-aminolevulinic 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, Sheikhhahae 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.