

Fotodinamička terapija u dermatologiji

Photodynamic Therapy in Dermatology

Krešimir Kostović

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
10000 Zagreb, Šalata 4

Sažetak Fotodinamička terapija je novi oblik fototerapije koji uključuje fotokemijske reakcije nastale međudjelovanjem fotosenzibilizirajuće tvari, vidljivog svjetla i kisika. Fotodinamička terapija provodi se u dvije faze. Prva faza uključuje lokalnu ili sistemsku primjenu fotosenzibilizatora koji se nakuplja u ciljnim stanicama. Druga faza uključuje aktivaciju fotosenzibilizatora vidljivim svjetlom određene valne duljine uz prisutnost kisika te uništenje ciljnih stanica. U dermatologiji se rabi pretežno za onkološke indikacije: višestruke aktiničke keratoze, površinske bazocelularne karcinome i Bowenovu bolest. Prednosti ovog načina liječenja kod gore navedenih indikacija su: podjednaka učinkovitost kao kod klasičnih metoda liječenja, mogućnost liječenja više promjena odjednom, neinvazivnost, dobra podnošljivost, mogućnost ponavljanja bez kumulativnih toksičnih učinaka i dobri estetski rezultati.

Ključne riječi: fotodinamička terapija, dermatologija, fotosenzibilizator, karcinom kože

Summary Photodynamic therapy is a new form of phototherapy which involves the use of photochemical reactions mediated through the interaction of photosensitizing agents, light and oxygen. Photodynamic therapy is a two step procedure. In the first step, the photosensitizer is administered topically or systemically, and it accumulates in the target cells. The second step involves the activation of the photosensitizer in the presence of oxygen with a specific wavelength of visible light, and destruction of target cells. In dermatology, it is used mainly for oncological indications: multiple actinic keratoses, superficial basal cell carcinomas, and Bowen's disease. The advantages of this treatment modality are: efficacy comparable to that of standard treatment modalities; ability to treat multiple lesions simultaneously; it is noninvasive; good tolerance; repeated application will not result in cumulative toxicity, and good cosmetic results.

Key words: photodynamic therapy, dermatology, photosensitizer, skin cancer

Povećana učestalost malignih kožnih tumora potaknula je razvoj novih i učinkovitih metoda u dijagnostici i liječenju tumorskih lezija kojima bi se postigli bolji kozmetički rezultati i povećalo zadovoljstvo bolesnika. Takva je metoda fotodinamička terapija.

Fotodinamička terapija (engl. photodynamic therapy – PDT) novi je oblik fototerapije koji uključuje fotokemijske reakcije nastale međudjelovanjem fotosenzibilizirajuće tvari, vidljivog svjetla i kisika. Fotodinamička terapija provodi se u dvije faze (1). Prva faza uključuje lokalnu ili sistemsku primjenu fotosenzibilizatora koji se nakuplja u ciljnim stanicama. Druga faza uključuje aktivaciju fotosenzibilizatora vidljivim svjetlom određene valne duljine uz prisutnost kisika te uništenje ciljnih stanica. Svrha fotodinamičke terapije je selektivno uništenje ciljnih, abnormalnih stanica uz poštedu normalnih, zdravih stanica (1-3).

PDT u liječenju kožnih karcinoma uveo je Thomas Dougherty krajem 70-ih godina prošlog stoljeća, pri čemu je rabio sistemski hematoporfirinski derivat kao senzibilizator (4). Veliki napredak učinili su Kennedy i suradnici koji su 1990. godine uveli lokalnu fotodinamičku terapiju rabeći porfirin-

ski prekursor 5-aminolevulinu kiselinu (**5-ALA**), čime se izbjegava generalizirana fotosjetljivost (5). Početkom 21. stoljeća počela se rutinski rabiti u vodećim dermatološkim klinikama u svijetu.

Fotosenzibilizatori

Bitno svojstvo fotosenzibilizatora je selektivnost za bolesno (tumorsko tkivo) u odnosu na zdravo, okolno tkivo (1). Sva-ki fotosenzibilizator ima odgovarajuće apsorpcijske vrškove (1-3).

Danas se u dermatologiji uglavnom rabe prekursori protoporfirina IX (**PpIX**), ponajprije 5-ALA ili metilaminolevulinat (**MAL**) (6-10).

U SAD-u je 5-ALA (*Levulan Kerastick*) službeno odobrena za terapiju keratiničkih keratoza u kombinaciji s plavim svjetlom, a MAL (*Metwix*) u Europi za liječenje bazocelularnih karcinoma i aktiničkih keratoza u kombinaciji s crvenim svjetlom (2, 9).

5-ALA je po kemijskom sastavu 5-amino-4-oksopentanoička kiselina (C₅H₁₀CINO₃) (3).

Ona je prvi međuspoj u biosintezi hema. Sama po sebi nije senzibilizator, ali se metabolizira u PpIX koji je umjeren potentan fotosenzibilizator (1). Apsorpcijski vrškovi za protoporfirin su 412, 506, 532, 580 i 635 nm (11). 5-ALA pokazuje selektivnost za tumore u odnosu na zdravo tkivo u omjeru 10:1 (12). Zbog svoje male molekularne težine može prodrjeti u epidermis te je pogodna za lokalnu primjenu čime se izbjegava produljena, generalizirana fotosjetljivost (7, 8). Naime, nakon lokalne primjene 5-ALA-e nema značajnije systemske apsorpcije i nakupljanja porfirina (1, 9). U lokalnoj PDT se rabi u koncentraciji 10-20% (emulzija ulja u vodi), a aplicira se na bolesno područje okluzivnom tehnikom u trajanju od 4 do 6 sati. Nakon toga slijedi obasjavanje plavim ili crvenim spektrom vidljivog svjetla (7, 8, 10).

MAL je metil-ester 5-ALA-e koji zbog svojih lipofilnih svojstava pokazuje još veću selektivnost za bolesno tkivo i dovodi do još veće sinteze porfirina (3, 13). Zbog toga ga je dovoljno aplicirati 3 sata na tumorsku površinu (2, 14).

Porfimer sodium (*Photofrin*) hematoporfirinski je derivat koji se primjenjuje intravenski (1). Danas se rabi vrlo rijetko jer izaziva jaku kožnu fotosjetljivost koja traje nekoliko tjedana (15). Kod druge generacije systemskih fotosenzibilizatora (npr. verteporfin) kožna fotosjetljivost traje kraće od tjedan dana (15). No, oni još nisu ušli u rutinsku primjenu.

Izvori svjetla

U fotodinamičkoj terapiji rabi se svjetlo vidljivog dijela spektra koji obuhvaća valne duljine 400-700 nm (1, 3, 10). Naime, porfirini ili slični fotosenzibilizatori imaju tipičan apsorpcijski spektar s najvišim vrškom na 405 nm, tzv. Soretova valna duljina ("Soret band") (2). Osim toga, postoji nekoliko manjih apsorpcijskih vrškova, zadnji na 635 nm. Iako je ovaj vršak manji nego onaj na 405 nm, ova valna duljina u crvenom spektru pokazuje bolju penetraciju u dubinu tkiva (16, 17). Zbog toga se za PDT kožnih tumora preporuča crveno svjetlo, dok se plavo može rabiti samo u terapiji aktiničkih keratoza. Crvenim dijelom vidljivog spektra moguće je liječiti tumore debljine 2-3 mm (1, 2).

Izvori svjetla mogu se podijeliti u dvije skupine.

Koherentni izvori (laseri)

Laseri koji se mogu rabiti jesu "metal vapor" laseri (copper i gold vapor), dye pumped tuneable (argon-dye, neodymium:YAG-dye) laseri te osobito noviji diodni laseri.

Prednosti lasera su emitiranje jedne valne duljine što omogućuje maksimalnu učinkovitost ako se valna duljina lasera poklapa s vrškom apsorpcije fotosenzibilizatora; emitiranje zračenja visoke energije, što smanjuje vrijeme pojedine ekspozicije; pogodnost liječenja manjih lezija zbog preciznog usmjerenja snopa svjetlosti (9, 18). Nedostaci su visoka cijena uređaja; često se kvare i zahtijevaju održavanje; mogu se rabiti samo za manje lezije (9, 18).

Nekoherentni izvori

Nekoherentni izvori su dijaprojektori s filtrima, širokospektralne visokotlačne svjetiljke s ugrađenim filtrima, fluorescentne svjetiljke, LED (light emitting diodes) svjetiljke.

Prednosti nekoherentnih izvora svjetla su: veliko polje obasjavanja što omogućuje liječenje većih kožnih lezija; emitiranje svjetla širokog spektra što omogućuje uporabu različitih fotosenzibilizatora; niža cijena i manja veličina uređaja (1, 18).

Glavni je nedostatak otežano usmjerenje svjetla na ciljno tkivo zbog širokog spektra valnih duljina (18).

Nekoherentni izvori svjetla predstavljaju "zlatni standard" u lokalnoj PDT zbog širokog polja obasjavanja koje omogućuje istodobno liječenje većih i multiplih tumora (2).

Mehanizam djelovanja

PDT-činak temelji se na fotooksidativnim reakcijama (tip I i tip II) pri čemu nastaju "singlet" kisik i reaktivni slobodni radikali koji izazivaju oštećenje ciljnih stanica (1, 6, 19). "Singlet" kisik je visoko reaktivni, energetski pobuđeni oblik molekularnog kisika i najodgovorniji je za oštećenje ciljne stanice (20). On reagira s mnogim biološkim molekulama, kao što su lipidi, proteini i nukleinske kiseline. Nastaje u tipu II fotooksidativne reakcije (2, 20).

Biološki učinci

Izravni biološki učinci

Izravni biološki učinci odnose se na djelovanje na tumorske stanice (1, 19). Tumorske stanice koje obilježava brza proliferacija izvanredno su osjetljive na PDT, dok je okolno tkivo (posebno stanice mezenhimalnog podrijetla, poput fibroblasta) gotovo potpuno pošteđeno (21). Ishod PDT može biti: a) popravak i preživljavanje ciljne stanice, b) apoptoza, c) nekroza (22, 23). Iako PDT može dovesti i do apoptoze i do nekroze, smatra se da je indukcija apoptoze osnovni molekularni mehanizam djelovanja (19, 22, 24, 25). Većina istraživanja o apoptotičkim mehanizmima provedena je *in vitro*, a samo manji broj spoznaja dobiven je istraživanjima *in vivo*, i to na životinjskim modelima. Samim time, opisani molekularni učinci ne moraju biti univerzalni, a katkad mogu biti i kontradiktorni (19, 22, 23). Mjesto primarnog oštećenja ovisi o intracelularnoj lokalizaciji fotosenzibilizatora. S obzirom na to da se sinteza PpIX zbiva u mitohondrijima, u slučaju PDT-a s pomoću ALA-e primarno mjesto oštećenja su mitohondriji (22, 24). Reaktivni kisikovi spojevi koji se stvaraju u mitohondrijima, potiču kaskadu zbivanja koja dovode do apoptoze (19, 22).

Neizravni biološki učinci

Oštećenje krvnih žila tumora i oštećenje mikrocirkulacije

Kod sistemski primijenjenih fotosenzibilizatora poput porfirin sodijuma znatan učinak ima oštećenje krvnih žila i posljedična ishemija (26). Dolazi do vazokonstrukcije arteriola unutar tumora, redukcije protoka krvi u venulama okolnog tkiva i tromboze tumorskih krvnih žila i perivaskularnog edema (27-29). Povećanje intersticijskog tlaka dovodi do kompresije tumorskih krvnih žila koja povećava ishemiju. Ishemija dovodi do nekroze tumorskog tkiva (30, 31).

Izazivanje upalnog i imunskog odgovora

Izražena upalna reakcija (neutrofili, makrofazi) stalan je nalaz u tkivima na kojima je provedena PDT i postoje dokazi da upalne stanice pridonose regresiji tumora (26, 28, 32).

Razvoj T-stanične imunosti značajno pridonosi nestanku tumorskih stanica. Tumor-specifične T-stanice mogu eliminirati mala žarišta malignih stanica i to je vjerojatno način na koji su uklonjene tumorske stanice koje su izbjegle direktni citotoksični učinak PDT-a (1). Upalni i imunski procesi potaknuti su i posredovani sintezom i otpuštanjem proinflammatoryh medijatora: histamina i drugih vazoaktivnih amina te citokina kao što su TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10, IL-1 β , G-CSF (33-35).

Neželjeni učinci

Sistemska PDT je praćena generaliziranom dugotrajnom fotosjetljivošću koja se manifestira od blagog pečenja do jačeg edema, eritema te nastanka bula (1).

Općenito, lokalna PDT se dobro podnosi s povremenim blagim i prolaznim neželjenim učincima. Za vrijeme obasjavanja može se pojaviti osjećaj pečenja, svrbeža, pa i boli (2, 7, 9). Bol najvjerojatnije nastaje zbog stimulacije ili oštećenja kožnih živaca. Kod liječenja većih ili ulceriranih lezija te lezija na glavi katkad je potrebna primjena analgetika ili anestezika (2, 3). Bol se može ublažiti i primjenom strujanja hladnog zraka (klimatski uređaj, ventilator).

Lokalni edem i eritem na mjestu obasjavanja javlja se dan nakon terapije, a može trajati i nekoliko dana (2, 3, 7). Nakon toga dolazi do razvoja suhe nekroze koja je ograničena na područje tumora. Nakon 10-21 dan kruste otpadaju i dolazi do potpune reepitelizacije (1-3). Moguć je nastanak mjehura i erozija (1, 2). Poslijeupalne hipopigmentacije i hiperpigmentacije te ožiljci vrlo su rijetki (7, 9).

Indikacije za PDT u dermatologiji

Odobrene indikacije u dermatologiji su višebrojne aktiničke keratoze, površinski (superfijalni) tip bazocelularnog karcinoma i Bowenova bolest (planocelularni karcinom *in situ*) (1-3, 7, 8, 10).

Aktiničke keratoze

Aktiničke keratoze su prva službeno odobrena indikacija za primjenu lokalne PDT (SAD, 1999.) (1). Izlječenje aktiničkih keratoza postiže se u 71-100% slučajeva, i to nakon samo jednog tretmana (2, 3, 7-10). Za ovu indikaciju rabi se i crveno i plavo svjetlo. Hiperkeratotičke lezije pokazuju slabiji odgovor na PDT zbog nedostatne penetracije 5-ALA-e i posljedične smanjene konverzije u PpIX (1). U usporedbi s krioterapijom, PDT uz uporabu MAL pokazala se podjednako učinkovitom ili učinkovitijom s boljim kozmetičkim učinkom (36).

Bazocelularni karcinomi

Ako se kombiniraju rezultati 12 studija, kompletna regresija tumora postignuta je u prosječno 87% slučajeva površinskih bazocelularnih karcinoma te u 53% nodularnih bazalioma (9, 21). Učinkovitost PDT-a kod nodularnih bazalioma može se povećati odstranjenjem tumorske mase kauterom prije tretmana (2, 3). Pigmentirani i morfeiformni bazaliomi su obično rezistentni na PDT te se ne preporuča primjena PDT-a kod ovih vrsta bazalioma (1). U usporedbi s krioterapijom, lokalna PDT se pokazala podjednako učinkovitom uz manje nuspojave, uz brže cijeljenje i bolje estetske rezultate (37). U nedavno objavljenoj studiji Rhodessa i suradnika uspoređivala se MAL PDT s kirurškom terapijom. Izlječenje je postignuto u 91% bolesnika liječenih PDT-om i 98% bolesnika u kojih je učinjena kirurška ekscizija. Kozmetički rezultati bili su bitno bolji kod PDT-a. Nakon 24 mjeseca došlo je do recidiva kod 10% liječenih PDT-om i 2% liječenih kirurški (38). Druge studije su pokazale recidive u 11-12% bolesnika nakon 35-45 mjeseci (39, 40).

Možemo zaključiti da je PDT metoda izbora za velike i multiple bazocelularne karcinome (debljine manje od 3 mm).

Bowenova bolest

(planocelularni karcinom *in situ*)

Kod Bowenove bolesti potpuna regresija promjena liječenih PDT-om iznosi 90-100%, čime se postižu još bolji rezultati nego kod drugih epitelnih tumorskih tvorbi (10, 21). Lokalna PDT pokazala se jednako učinkovitom kao i krioterapija te učinkovitijom od terapije 5-fluorouracilom uz manje nuspojave i bolje estetske rezultate (41).

U zaključku možemo reći da su prednosti PDT-a kod gore navedenih indikacija:

- podjednaka učinkovitost kao kod klasičnih metoda liječenja (krioterapija, kirurška terapija, lokalna citostatska terapija 5-fluorouracilom),
- mogućnost liječenja više promjena odjednom,
- neinvazivnost,
- dobra podnošljivost,
- mogućnost ponavljanja bez kumulativnih toksičnih učinaka,

- brzo cijeljenje i dobri estetski rezultati (3, 7, 10).

Ostale potencijalne onkološke indikacije su početni planocelularni karcinomi, Kaposijev sarkom, mycosis fungoides, Gorlin-Goltzov sindrom (sindrom nevoidnih bazocelularnih karcinoma), keratoakantom, metastatski karcinom, ektramamarna Pagetova bolest (1-3, 8-10).

Ostale dermatološke indikacije za PDT su psoriasis vulgaris, kožne bolesti uzrokovane HPV-om kao što su condylomata acuminata, epidermodysplasia verruciformis i verrucae vulgares, zatim acne vulgaris (1-3, 6, 7). Opisani su i pojedini slučajevi liječenja hirzutizma, sarkoidoze, lokalizirane sklerodermije, kutane lajšmanijaze (42-45).

Literatura

1. SZEIMIES RM, KARRER S, ABELS C i sur. Photodynamic therapy in dermatology. U: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR, ur. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. Berlin: Springer, 2001;209-47.
2. BABILAS P, KARRER S, SIDOROFF A i sur. Photodynamic therapy in dermatology – an update. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:142-9.
3. KORMEILI T, YAMAUCHI PS, LOWE NJ. Topical photodynamic therapy in clinical dermatology. *Br J Dermatol* 2004;150:1061-9.
4. DOUGHERTY TJ, KAUFMAN JE, GOLDFARB A i sur. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. *Cancer Res* 1978;38:2628-35.
5. 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.
6. MORTON CA. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer – and more? *Arch Dermatol* 2004; 40:116-20.
7. GUPTA AK, RYDER JE. Photodynamic therapy and topical aminolevulinic acid. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:699-708.
8. BLUME JE, OSEROFF AR. Aminolevulinic acid photodynamic therapy for skin cancers. *Dermatol Clin* 2007;25:5-14.
9. 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.
10. BRAATHEN LR, SZEIMIES RM, BASSET-SEGUIN N i sur. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:125-43.
11. FINK-PUCHES R, HOFER A, SMOLLE J i sur. Primary clinical response and long-term follow-of solar keratoses treated with topically applied 5-aminolevulinic acid and irradiation by different wave bands of light. *J Photochem Photobiol B* 1997;41:145-51.
12. SZEIMIES RM, LANDTHALER M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis of skin cancers. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:240-5.
13. GEDERAAS OA, HOLROYD A, BROWN A i sur. 5-Aminolevulinic acid methyl ester transport on amino acid carriers in a human colon adenocarcinoma cell line. *Photochem Photobiol* 2001;73:721-32.
14. FOLEY P. Clinical efficacy of methyl aminolevulinate photodynamic therapy. *J Dermatol Treat* 2003;14 (Suppl 3):15-22.
15. NYMAN ES, HYNINEN PH. Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B* 2004;73:1-28.
16. SZEIMIES RM, ABELS C, FRITSCH C i sur. Wavelength dependency of photodynamic effects after sensitization with 5-aminolevulinic acid *in vitro* and *in vivo*. *J Invest Dermatol* 1995;105:672-77.
17. BROWN SB. The role of light in the treatment of non-melanoma skin cancer using methyl aminolevulinate. *J Dermatol Treat* 2003;14:11-14.
18. BRANCALEON L, MOSELEY H. Lasers and non-laser light sources for photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 2002;17:173-86.
19. OLEINICK NL, MORRIS RL, BELICHENKO I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why and how. *Photochem Photobiol Sci* 2002;1:1-21.
20. TAYLOR EL, BROWN SB. The advantages of aminolevulinic acid photodynamic therapy in dermatology. *J Dermatol Treat* 2002; 13(Suppl 1):3-11.
21. MORTON CA, BROWN SB, COLLINS S i sur. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002;146:552-67.
22. PLAETZER K, KIESSLICH T, OBERDANNER CB i sur. Apoptosis following photodynamic tumor therapy: induction, mechanisms and detection. *Curr Pharm Des* 2005;1:1151-65.
23. ZEITOUNI NC, OSEROFF AR, SHIEH S. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancers. *Mol Immunol* 2003;39:1133-6.
24. AGOSTINIS P, BUYTAERT E, BREYSSENS H i sur. Regulatory pathways in photodynamic therapy induced apoptosis. *Photochem Photobiol Sci* 2004;3:721-9.

25. ALMEIDA RD, MANADAS BJ, CARVALHO AP i sur. Intracellular signaling mechanisms in photodynamic therapy. *Biochim Biophys Acta* 2004;20;1704:59-86.
26. FINGAR VH, WIEMAN TJ, WIEHLE SA i sur. The role of microvascular damage in photodynamic therapy: the effect of treatment on vessel constriction, permeability, and leukocyte adhesion. *Cancer Res* 1992;52:4914-21.
27. CASTELLANI A, PAGE GP, CONCIONI. Photodynamic effect of hematoporphyrin on blood microcirculation. *J Pathol Bacteriol* 1963;86:99-102.
28. DELLIAN M, ABELS C, KUHNLE GE i sur. Effects of photodynamic therapy on leukocyte-endothelium interaction: differences between normal and tumour tissue. *Br J Cancer* 1995;72:1125-30.
29. FINGAR VH, WIEMAN TJ, DOAK KW. Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy-induced tumor destruction. *Cancer Res* 1990;50:2599-603.
30. DELLEAN M, WALENTA S, GAMARRA F i sur. High-energy shock waves enhance hyperthermic response of tumors: effects on blood flow, energy metabolism, and tumor growth. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:287-93.
31. GUTMANN R, LEUNIG M, FEYH J i sur. Interstitial hypertension in head and neck tumors in patients: correlation with tumor size. *Cancer Res* 1992;52:1993-5.
32. DE VREE WJ, ESSERS MC, DE BRUIJN HS i sur. Evidence for an important role of neutrophils in the efficacy of photodynamic therapy *in vivo*. *Cancer Res* 1996;56:2908-11.
33. DE VREE WJ, ESSERS MC, KOSTER JF i sur. Role of interleukin 1 and granulocyte colony-stimulating factor in photofrin-based photodynamic therapy of rat rhabdomyosarcoma tumors. *Cancer Res* 1997;57:2555-8.
34. EVANS S, MATTHEWS W, PERRY R i sur. Effect of photodynamic therapy on tumor necrosis factor production by murine macrophages. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:34-9.
35. GOLLONICK SO, LIU X, OWCZARZAK B i sur. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of photodynamic therapy *in vivo*. *Cancer Res* 1997;57:3904-9.
36. SZEIMIES RM, KARRER S, RADAKOVIC-FIJAN i sur. 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.
37. WANG I, BENDSOE N, KLINTEBERG CAF i sur. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001;144:832-40.
38. RHODES LE, DE RIE M, ENSTRÖM Y i sur. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2004; 140: 17-23.
39. LEMAN JA, MORTON CA, MACKIE RM. Treatment of superficial basal cell carcinomas with topical photodynamic therapy: recurrence rates and outcome (abstract). *Br J Dermatol* 2001;145(Suppl 59):17.
40. SOLER AM, WARLOE T, BERNER A i sur. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated by methyl 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy along with prior curettage. *Br J Dermatol* 2001;145:467-71.
41. SALIM A, LEMAN JA, MCCOLL JH i sur. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2003;148:539-43.
42. GROSSMAN M, WIMBERLY J, DWYER P. PDT for hirsutism. *Lasers Surg Med* 1995;87(Suppl):44.
43. KARRER S, ABELS C, WIMMERSHOFF MB i sur. Successful treatment of cutaneous sarcoidosis using topical photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2002;138:581-4.
44. KARRER S, ABELS C, LANDTHALER M i sur. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2000;80:26-7.
45. ENK CD, FRITSCH C, JONAS F i sur. Treatment of cutaneous leishmaniasis with photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2003;139:432-4.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Krešimir Kostović, dr. med.
 Klinika za kožne i spolne bolesti
 Kliničkog bolničkog centra Zagreb i
 Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
 10000 Zagreb, Šalata 4
 E-mail: kreso.kostovic@zg.t-com.hr

Primljeno / Received

30. 12. 2007.
 December 30, 2007

Prihvaćeno / Accepted

29. 1. 2008.
 January 29, 2008

Sumamed[®]
azitromicin



NOVO ISKUSTVO VRIJEDNO POVJERENJA

Liječenje
akni

 **PLIVA**
Članica Barr grupe

PLIVA  antibiotici