

Zusammenfassung

Die photodynamische Therapie mit topisch applizierter Aminolävulinsäure wurde vor mehr als einem Jahrzehnt zur Behandlung oberflächlicher kutaner Neoplasien in die Dermatologie eingeführt. In der Zwischenzeit liegen zahlreiche klinische Studien an Patienten mit aktinischen Keratosen und Morbus Bowen vor, welche die Wirksamkeit und hervorragenden kosmetischen Ergebnisse dieser neuen Therapieform dokumentieren. In Abhängigkeit von Zahl, Ausprägung und Lokalisation können langzeitige Remissionsraten von bis zu 90% erzielt werden, weshalb die photodynamische Therapie heutzutage zu den vorrangigen Behandlungsoptionen für multiple aktinische Keratosen und Morbus Bowen gehört.

Abstract

In the early 90's photodynamic therapy with topically applied aminolevulinic acid has been introduced in dermatology as a new treatment modality for superficial skin tumors. Since that time numerous studies on patients with actinic keratosis and Bowen's disease have demonstrated the efficacy and excellent cosmetic results of this new therapeutic principle. Depending on number, severity and localization response rates of up to 90% can be achieved. Therefore PDT is nowadays considered as one of the first line treatments for multiple actinic keratoses and Bowen's disease.

Aktinische Keratosen

Einleitung

Die aktinische Keratose (AK) ist die häufigste Präkanzerose der Haut mit einer Prävalenz von 11–25% auf der nördlichen Hemisphäre bzw. 40–50% in Australien. AK treten meist multipel auf chronisch UV-geschädigter Haut (Gesicht, Ohrmuschel, Handrücken) in Abhängigkeit von der Lichtempfindlichkeit (Hauttyp nach Fitzpatrick), kumulativer UV-Belastung, DNS Reparaturkapazität und Immunitätslage auf. Klinisch kann man AK nach Olsen in 3 Grade einteilen. Grad I sind diskrete, besser tastbare als sichtbare Hyperkeratosen der Haut, Grad II sind etwas dickere,

sowohl tastbare als auch sichtbare Läsionen, Grad III sind infiltrierte, stark hyperkeratotische Läsionen [1].

AK kann man als ein in situ Plattenepithelkarzinom mit guter Prognose definieren. Histologisch sind AK durch Orthohyperkeratose, fokale Parakeratose, Fehlen eines regulären Stratum granulosum, sowie durch dyskeratotische Zellen und Kernatypien in der Basalzellschicht oder der gesamten Epidermis charakterisiert. AK können spontan abheilen, aber auch durch Invasion von atypischen Zellen in die Dermis in ein Plattenepithelkarzinom übergehen. Ca. 60% aller Plattenepithelkarzinome entstehen aus AK. Die Konversionsrate von AK zu Plattenepithelkarzi-

Institutsangaben

Abteilung für Spezielle Dermatologie und Umweltdermatosen, Universitätsklinik für Dermatologie,
Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien/Österreich

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Adrian Tanew · Abteilung für Spezielle Dermatologie und Umweltdermatosen, Universitätsklinik für
Dermatologie, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien · Währinger Gürtel 18-20 · 1090 Wien · Österreich ·
E-mail: adrian.tanew@meduniwien.ac.at

Bibliografie

Akt Dermatol 2005; 31: 225–232 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-861183 · ISSN 0340-2541

nom wird auf 0,25–1% pro Jahr geschätzt, bei immunsupprimierten Patienten ist sie um ein Vielfaches höher [2].

Die therapeutischen Möglichkeiten bei solitären AK umfassen Kryotherapie, Kürettage und Elektrokaustik, bei multiplen AK kommen 5-Fluorouracil (5-FU), Chemopeeling, Dermabrasio, Laser resurfacing, Retinoide, Imiquimod und die photodynamische Therapie (PDT) [3, 4] zur Anwendung.

ALA PDT mit inkohärentem Rotlicht

Die erfolgreiche Anwendung der photodynamischen Therapie bei Präkanzerosen und Tumoren der Haut wurde erstmals 1990 von Kennedy et al. beschrieben [5]. Dabei wurden die zu behandelnden Hautläsionen über 3–6 Stunden okklusiv mit 20% Aminolävulinsäure (ALA) (eine Vorstufe des roten Blutfarbstoffes, welcher die Bildung von endogenen Porphyrinen induziert) behandelt und anschließend mit gefiltertem Licht eines Diaprojektors bestrahlt (Quarzhalogenlampe, 54–540 J/cm², 150–300 mW/cm²). Dieses neue Therapieprinzip wurde u. a. auch bei 10 AK angewandt, von denen 9 nach einer Behandlung eine komplette Abheilung zeigten. In der Folge wurde die photodynamische Therapie mit topisch applizierter ALA (ALA PDT) von zahlreichen weiteren Arbeitsgruppen in unterschiedlichen Modifikationen bei AK eingesetzt und in seiner Wirksamkeit bestätigt. An unserer Klinik wurde ALA PDT bereits 1991 eingeführt. Seit einigen Jahren wird von uns diese Therapie auch routinemäßig bei Patienten mit Präkanzerosen und oberflächlichen Hauttumoren angewandt.

Ein generelles Problem bei der Beurteilung und dem Vergleich bisheriger ALA PDT Studien ist der Umstand, dass es kein einheitliches Schema zu deren Durchführung gibt. Die wesentlichen Variablen sind die ALA Zubereitung, Applikationsdauer, Lichtquelle, Lichtdosis, Lichtintensität und Anzahl der Bestrahlungen. Meistens wird eine Konzentration von 20% ALA verwendet, zum Teil mit Substanzen gemischt, die entweder die Penetration von ALA in die Haut fördern (Dimethylsulfoxid, DMSO; Äthylendiamintetraessigsäure, EDTA) oder die Protoporphyrin IX (PP IX) Synthese in den Zellen erhöhen sollen (Desferrioxamin) [6, 7]. Die Okklusionszeiten schwanken zwischen 3–20 Stunden. Zur Aktivierung des endogen gebildeten PP IX werden sowohl kohärente (Laser) als auch inkohärente (gefilterte oder ungefilterte) Lichtquellen eingesetzt. Die in den vorliegenden Studien verwendeten Lichtintensitäten und Lichtdosen bewegen sich in einem weiten Bereich.

Abgesehen von den zahlreichen Unterschieden im Behandlungsprotokoll ist auch zu berücksichtigen, dass (prä)kanzeröse Hautveränderungen in Abhängigkeit von ihrer klinischen Ausprägung und teilweise auch Lokalisation uneinheitlich auf ALA PDT ansprechen. So ist es nicht weiter verwunderlich, dass die in der Literatur publizierten Ansprechraten für AK zwischen 45–100% schwanken (Tab. 1).

In unserer ersten Studie an 43 AK applizierten wir 20% ALA in Kombination mit 3% Desferrioxamin (ein Inhibitor der Ferrochelatase) okklusiv über 20 Stunden und bestrahlten anschließend mit einer gefilterten Halogenlampe (≤ 300 J/cm², 50–300 mW/cm²). Innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 20 Monaten betrug die Heilungsrate nach einmaliger Bestrahlung 81%

(35/43) [7]. Eine Erhöhung der Wirksamkeit durch wiederholte Behandlung wurde in einer kürzlich publizierten Studie nachgewiesen. 127 AK (95 im Kopf- oder Nackenbereich, 32 an Stamm/Extremitäten) wurden für 4–6 Stunden mit 20% ALA okkludiert und danach mit inkohärentem Rotlicht bestrahlt (Waldmann PDT 1200, 600–730 nm, 105 J/cm², 105–168 mW/cm²). Während nach einer Bestrahlung die Abheilungsrate bei 77% lag, konnte durch mehrmalige Behandlung die Zahl der abgeheilten AK auf 99% erhöht werden [8].

Von wesentlicher Bedeutung für den Therapieerfolg sind Lokalisation und Intensitätsgrad der AK. In einer Studie an 36 AK (17 am Kopf, 19 an Händen oder Armen), die mit ALA PDT (10% ALA okklusiv über 6 Stunden, PDT 1200, 150 J/cm², 160 mW/cm²) behandelt wurden, betrug die Abheilungsrate der Läsionen im Kopfbereich 71% (12/17). Im Gegensatz dazu kam es bei keiner der nicht im Kopfbereich lokalisierten Läsionen zu einer kompletten Abheilung [9]. Ursache für das ungünstigere Ansprechen von AK an Händen und Armen ist vermutlich der generell höhere Intensitätsgrad und die dadurch bedingte schlechtere Penetration von ALA und Licht.

Eine signifikante Korrelation zwischen Lokalisation der AK und dem therapeutischen Ansprechen auf ALA PDT wurde auch in einer Untersuchung von Fink-Puches et al. an 28 Patienten mit 251 AK festgestellt. 204 Läsionen im Gesichts-, Kopf- oder Nackenbereich und 47 Läsionen an den Unterarmen oder Handrücken wurden nach 4-stündiger Okklusion mit 20% ALA mit unterschiedlichen Dosen (19–70 J/cm²) und Banden sichtbaren Lichtes (gefilterte Halogenlampe) bestrahlt. Eine komplette Abheilung nach einer Behandlung wurde bei 94% (191/204) der im Kopf- und Nackenbereich gelegenen AK, jedoch nur bei 49% (23/47) der an den Unterarmen oder Handrücken lokalisierten AK verzeichnet. 212 AK wurden über einen Zeitraum von 1–52 Monaten nachbeobachtet, von diesen blieben 70% (149/212) in kompletter Remission [10].

ALA PDT mit Grün- oder Blaulicht

Da es sich bei AK um oberflächliche, auf die Epidermis beschränkte Läsionen handelt, kann auch eine Bestrahlung mit kürzerwelligem (weniger tief in die Haut eindringendem) Licht in Betracht gezogen werden. Dieser Ansatz wurde in einer Pilotstudie an 6 Patienten mit multiplen, symmetrisch verteilten AK an Stirn und Kapillitium überprüft [11]. Nach 6-stündiger Okklusion mit 10% ALA wurde ein jeweils $< 8 \times 8$ cm großes Areal mit Grünlicht (Saalman PDT Green Lamp, 543–548 nm, 30 J/cm², 15 mW/cm²) oder einer herkömmlichen Rotlichtlampe (Waldmann PDT 700, 570–750 nm, 30 J/cm², 15 mW/cm²) bestrahlt. Beide Lichtquellen induzierten nach 1- bis 2maliger Behandlung eine 100% Abheilung, die über einen Nachbeobachtungszeitraum von 15 Monaten anhielt. Die Grünlichtbehandlung erwies sich in dieser Studie jedoch als deutlich weniger schmerzhaft.

In einer Vehikel-kontrollierten, Untersucher-geblindeten Multi-zenterstudie an 36 Patienten mit ≥ 4 AK im Gesicht oder am Kapillitium (Grad I bis II) wurde die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von 20% ALA Hydrochlorid Lösung (Levulan Kerastick®) und Blaulicht (417 nm, DUSA BLU-417) evaluiert [12]. Nach Applikation der ALA Lösung und einer Einwirkzeit von 14–18 Stunden ohne Okklusion wurde mit 2–10 J/cm² Blaulicht

Tab. 1 Synopsis der PDT Studien bei aktinischen Keratosen

Autoren (Referenz)	Zahl der Läsionen	Photo-sensibilisator (%)	Applikationsdauer (Stunden)	Lichtquelle	Lichtdosis (J/cm ²)	Lichtintensität (mW/cm ²)	Heilungsrate (%)	Nachbeobachtung (Monate)
Kennedy et al. 1990 [5]	10	20 ALA	3–6	Quarzhalogенlampe	54–540	150–300	90	18
Calzavara-Pinton 1995 [13]	50	20 ALA	6–8	Argondampf-gepumpter Laser	60–80	100	84	24–36
Fijan et al. 1995 [7]	43	20 ALA + 3 DF	20	Halogenlampe	< 300	50–300	81	3–20
Szeimies el al. 1996 [9]	17 ^a 19 ^b	10 ALA	6	Metallhalogenlampe	150	160	71 ^a 0 ^b	12
Jeffes et al. 1997 [14]	68 ^a 128 ^c	10, 20, 30 ALA	3	Argondampf-gepumpter Laser	10–150	50–150	91 ^a 45 ^c	2–4
Fink-Puches et al. 1997 [10]	212	20 ALA	4	Halogenlampen	19–70	50–100	70	1–52
Kurwa et al. 1999 [19]	14 ^d	20 ALA	4	Metallhalogenlampe	150	80	73 ^e	6
Karrer et al. 1999 [15]	100 100	20 ALA	6	Metallhalogenlampe Langgepulster Farbstoff-laser	60–160 18	160	84 79	n. a.
Varma et al. 2001 [8]	127	20 ALA	4	Metallhalogenlampe	105	105–168	72	12
Szeimies et al. 2002 [16]	367 332 ^f	16 ALA Methylester	3	Halogenlampe	75	70–200	69 75	3
Freeman et al. 2003 [17]	295 407 ^f 61 ^g	16 ALA Methylester	3	Halogenlampe	75	50–250	91 68 30	3
Pariser et al. 2003 [18]	236 241 ^g	16 ALA Methylester	3	Halogenlampe	75	50–200	89 38	3

n. a. - nicht angegeben, DF - Desferrioxamin, ^a Kopf, ^b Extremitäten, ^c Stamm und Extremitäten, ^d Zahl der Patienten mit multiplen AK an den Handrücken, ^e Reduktion der läsionalen Fläche, ^f Kryotherapie, ^g Placebo PDT.

bestrahlt. 8 Wochen nach einer Behandlung mit ALA Lösung und 10J/cm² Blaulicht ergab sich eine Heilungsrate von 88% (14/16) vs. 6% (1/16) bei Vehikel und Blaulicht. Die Kombination von Levulan Kerastick® und Blaulicht wurde 1999 von der FDA in den USA zur Behandlung von AK im Kopfbereich zugelassen.

ALA PDT mit Laser

Obwohl gerade bei ALA PDT von AK inkohärente Lichtquellen zu bevorzugen sind, da sie auch für die Bestrahlung größerer Areale geeignet sind, können alternativ Laser verwendet werden. Calzavara-Pinton benutzte einen Argondampf-gepumpten Farbstofflaser (630 nm, 100 mW/cm²) und bestrahlte 50 AK nach 6–8 stündiger Okklusion mit 20% ALA mit 60–80 J/cm². Die Heilungsrate betrug 30 Tage nach der Behandlung 100%, reduzierte sich jedoch innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 32 Monaten auf 84% (42/50) [13]. Jeffes et al. untersuchten neben dem Einfluß von Lokalisation und Intensitätsgrad der AK auch den Effekt von ALA Konzentration und Lichtdosis auf die Abheilungsrate. Insgesamt wurden 218 Läsionen behandelt. 196 AK (68 am Kopf, 128 an Stamm/Extremitäten) entsprachen dem Grad I oder II, 22 AK (1 am Kopf, 21 an Stamm/Extremitäten) dem Grad III. Die Therapie erfolgte mit verschiedenen ALA Konzentrationen (0%, 10%, 20% und 30%) und Lichtdosen zwischen 10–150 J/cm². Zur Bestrahlung wurde ein Argondampf-gepumpter Farbstofflaser (630 nm, 50–150 mW/cm²) eingesetzt. 8 Wochen nach der Behandlung mit 30% ALA waren 91% der Läsionen am Kopf, jedoch nur 45% der Läsionen an Stamm/Extremitäten abgeheilt.

Keine signifikante Auswirkung auf die Abheilungsrate hatten die unterschiedlichen ALA Konzentrationen und Lichtdosen [14].

Karrer et al. verglichen einen langgepulsten, blitzlampengepumpten Farbstofflaser (585 nm, Pulsdauer 1,5 ms, Strahldurchmesser 5 mm, 18 J/cm²) mit inkohärentem Rotlicht (PDT 1200, 580–740 nm, 60–160 J/cm², 160 mW/cm²) in Kombination mit 20% ALA (6-stündige Okklusion) bei 200 AK am Kapillitium. Es zeigte sich eine etwas höhere Heilungsrate nach der Behandlung mit dem inkohärenten Licht (84% vs 79%), andererseits waren die Schmerzen bei der Behandlung mit dem langgepulsten Farbstofflaser deutlich geringer [15].

Zu sehr ähnlichen Ergebnissen kamen wir in einer eigenen, randomisierten, untersucherblindeten Studie, in der die Wirksamkeit und Tolerabilität von ALA PDT mit einem gepulsten Diodenlaser (PDTC, PHOTO DYNAMIC THERAPY GmbH, 650 nm, Pulsdauer 200 ms) gegen herkömmliche ALA PDT mit inkohärentem Rotlicht (PDT 1200, 580–740 nm) verglichen wurde (Blecha et al., Manuskript in Vorbereitung). Bei 50 Patienten wurden zwei vergleichbare aktinische Keratosen nach 4–6 stündiger Okklusion mit 20% ALA entweder mit dem Laser oder inkohärentem Rotlicht bestrahlt. Die Intensität beider Lichtquellen betrug 70 mW/cm², die applizierte Dosis 70 J/cm². 4 Monate nach einer einmaligen Behandlung waren 88% der mit inkohärentem Rotlicht im Vergleich zu 67% der mit gepulstem Laserlicht bestrahlten Keratosen abgeheilt. Allerdings zeigte sich auch in dieser Stu-

die ein inverses Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Bestrahlung mit dem Diodenlaser wurde von den Patienten als deutlich weniger schmerzhaft empfunden als jene mit dem inkohärenten Rotlicht.

ALA PDT im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten

Es gibt nur wenige direkte Vergleichsstudien zwischen ALA PDT und anderen Therapiemodalitäten für AK. In einer großen Europäischen Multizenterstudie wurde 20% ALA Methylester (Metvix®) in Kombination mit Rotlicht gegen Kryotherapie verglichen. Insgesamt 699 Läsionen wurden entweder mit 20% ALA Methylester (3-stündige Okklusion) und Rotlicht (CureLight Broadband, 570–670 nm, 75 J/cm², 70–200 mW/cm²) oder mit Stickstoff behandelt (2 Zyklen von jeweils 40 Sekunden Einfrierzeit). Während beide Therapien in Bezug auf die Heilungsrate keinen signifikanten Unterschied aufwiesen (69% bei ALA Methylester PDT vs. 75% bei Kryotherapie), waren die kosmetische Ergebnisse in der PDT Gruppe wesentlich besser [16].

Vor kurzem wurden die Ergebnisse einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie publiziert. Bei 204 Patienten wurden PDT mit Metvix (570–670 nm, 75 J/cm²), PDT mit Placebo und Kryotherapie (1 Einfrierzyklus) gegeneinander verglichen. Die PDT wurde nach einer Woche wiederholt. Bei der Kontrolle 3 Monate später zeigten 91% der mit Metvix PDT behandelten aktinischen Keratosen eine komplette Abheilung. Im Gegensatz dazu betrug die Abheilungsrate nach Kryotherapie bzw. Placebo PDT lediglich 68% und 30% [17]. Sehr ähnliche Ergebnisse lieferte eine amerikanische Multicenterstudie, die nach demselben Behandlungsprotokoll Metvix PDT gegen Placebo PDT verglich. 3 Monate nach Metvix PDT waren 89% (209/236) der aktinischen Keratosen abgeheilt, nach Placebo PDT nur 38% (92/241) [18].

Seit Anfang 2002 ist Metvix® in Deutschland als Arzneimittel-spezialität zugelassen. Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit von ALA Hydrochlorid und ALA Methylester in der PDT von AK steht derzeit noch aus.

Außer den oben angeführten Studien über ALA Methylester in Kombination mit Rotlicht vs. Kryotherapie findet sich lediglich eine weitere Publikation, in der ALA PDT gegen 5-FU bei AK an Handrücken verglichen wurde. In dieser Studie mit 14 ausgewerteten Patienten wurde jeweils ein Handrücken mit 20% ALA über 4 Stunden okkludiert und anschließend mit Rotlicht (PDT 1200, 150 J/cm², 80 mW/cm²) bestrahlt oder über 3 Wochen 2 × tgl. mit 5-FU behandelt. Beide Therapieverfahren erwiesen sich als gleich verträglich und wirksam, wobei ALA PDT zu einer Reduktion der läsionalen Fläche um 73% und 5-FU um 70% führte [19].

Zusammenfassung

Es liegen mittlerweile eine Fülle von Daten vor, welche die ausgezeichnete Wirksamkeit von ALA PDT bei der Behandlung von multiplen, gering bis mittelstark ausgeprägten AK im Kopf- und Gesicht (Gesicht, Kapillitium) belegen (Abb. 1a, b, c). Die durch PDT erzielbaren Ergebnisse sind vergleichbar mit jenen der Kryo- und 5-FU Therapie [20]. Nach einmaliger Behandlung sind Abheilungsraten von 70–85% zu erwarten, die durch wiederholte PDT weiter erhöht werden können. Deutlich geringer ist die Wirksamkeit bei stark hyperkeratotischen bzw. an den Extremitäten lokalisierten AK. ALA PDT ist eine relativ nebenwirkungsar-

me Therapie, die ambulant durchgeführt werden kann und bei den meisten Patienten auf eine sehr hohe Akzeptanz stößt. Dies liegt nicht zuletzt auch in den äußerst vorteilhaften kosmetischen Resultaten begründet.

Offenen Fragen betreffen das optimale Behandlungsprotokoll und die relative (Langzeit-) Wirksamkeit im Vergleich zu etablierten oder neuen (z. B. Imiquimod) Therapieverfahren. Erst nach Beantwortung dieser Fragen durch gut kontrollierte Studien kann eine endgültige Standortbestimmung von ALA PDT bei AK vorgenommen werden.

Morbus Bowen

Einleitung

Morbus Bowen ist eine relativ häufige, obligate Präkanzerose, die sich klinisch als unregelmäßig begrenzter, hellroter, schuppender Herd manifestiert. Er kann solitär oder multipel (10–20%) in lichtexponierten oder lichtgeschützten Hautarealen auftreten [21]. Prädilektionsstellen sind Rumpf und untere Extremitäten (ca. 75% aller Läsionen) [22]. Sonderformen des Morbus Bowen sind die hyperkeratotische und pigmentierte Variante. Als ätiologische Faktoren werden neben ultraviolettem Licht auch chemische Karzinogene wie Arsen, immunsupprimierende Medikamente und humane Papillomviren diskutiert.

Histologisch entspricht der Morbus Bowen einem in situ Karzinom mit Tendenz zur Invasivität (ca. 3% aller Läsionen) [22, 23]. Man findet eine verbreiterte Epidermis mit abnormer Stratifizierung, ausgeprägter Zellpolymorphie, Dyskeratosen und Mitosen. Entlang der Adnexstrukturen können sich dysplastische Zellen bis zu 3 mm in die Dermis ausbreiten [24].

Die therapeutischen Möglichkeiten bei Morbus Bowen umfassen Kryotherapie, 5-FU, Kürettage und Elektrokaustik, Exzision, Radiotherapie und die photodynamische Therapie [23].

Systemische PDT

Die ersten PDT Studien bei Morbus Bowen wurden mit systemisch verabreichten Photosensibilisatoren durchgeführt (Tab. 2). Robinson et al. behandelten 2 Patienten mit mehr als 500 Läsionen mit Dihämatoporphyrinäther (DHE) in einer Dosis von 1,5–2,0 mg/kg und erzielten eine Heilungsrate von 90% nach einer bzw. 100% nach zwei Behandlungen [25]. Als Lichtquelle diente ein Golddampfaser (628 nm), die applizierte Lichtdosis betrug 25–50 J/cm². Während einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten wurden keine Rezidive beobachtet. Jones et al. verabreichten 6 Patienten mit insgesamt 8 Morbus Bowen DHE in einer Dosis von 1,0 mg/kg und bestrahlten die Läsionen 48 Stunden später mit einem Argondampf-gepumpten Farbstofflaser (630 nm) [26]. Die Dosis betrug 185–250 J/cm². Alle Läsionen heilten komplett ab und blieben über einen Zeitraum von 12 Monaten rezidivfrei. Ähnlich gute Ergebnisse mit systemisch verabreichten Photosensibilisatoren wurden auch von anderen Autoren berichtet [27–29], allerdings hat diese Art der photodynamischen Therapie den gravierenden Nachteil der über Wochen anhaltenden Photosensibilisierung von Haut und Augen.



Abb. 1 a Multiple aktinische Keratosen an der Stirn einer 74-jährigen Frau vor ALA PDT. b Phototoxische Reaktion im Bestrahlungsareal mit deutlicher Akzentuierung der aktinischen Keratosen 3 Tage nach ALA PDT. c Komplette Abheilung aller Keratosen mit ausgezeichnetem kosmetischem Ergebnis 4 Wochen nach ALA PDT.

ALA PDT mit inkohärentem Rotlicht

Nach den vielversprechenden ersten klinischen Ergebnissen von Kennedy et al. bei epithelialen Hauttumoren und AK [5] wurde die topische PDT mit ALA relativ rasch von anderen Zentren der Welt aufgegriffen und auch bei Morbus Bowen angewandt. Im Gegensatz zu den Resultaten bei AK sind die für ALA PDT berichteten Heilungsraten bei Morbus Bowen relativ homogen, obwohl auch diesen Daten sehr unterschiedliche Behandlungsprotokolle zugrunde liegen (Tab. 2).

Von vielen Therapeuten werden inkohärente Lichtquellen für ALA PDT bevorzugt, da sie wesentlich preisgünstiger sind und eine homogene Bestrahlung großflächiger Hautareale ermöglichen. Dazu eignen sich gefilterte oder ungefilterte Quarzhalogenenlampen herkömmlicher Diaprojektoren, Xenonstrahler und gefilterte Metallhalogen Lampen [30].

Unsere ersten Therapieversuche bei 10 Morbus Bowen (Durchmesser 1,0–4,5 cm) ergaben eine Heilungsrate von nur 30% nach einer bzw. 50% nach wiederholter ALA PDT. Dabei verwendeten wir 20% ALA in Kombination mit 3% Desferrioxamin okklusiv über einen Zeitraum von 20 Stunden. Als Lichtquelle fungierte eine gefilterte Halogenlampe (540–720 nm). Das Licht wurde mittels Lichtleiter auf die Läsion gerichtet, die Intensität betrug 50–300 mW/cm², die Dosis bis zu 300 J/cm² [7]. Ein Grund für die vergleichsweise geringe Effektivität von ALA PDT in unserer Studie könnte in der langen Okklusionszeit gelegen sein, die zu einer Abdiffusion des akkumulierten PP IX in benachbartes Gewebe geführt haben könnte. So wurde gezeigt, dass bereits nach einer Inkubationszeit von 4–6 Stunden ausreichend PP IX im Tumor vorhanden ist, um eine effektive PDT durchzuführen [31]. Die Beobachtung, dass die Wirksamkeit von PDT durch repetitive Bestrahlung erhöht werden kann, wurde in der Folge auch von anderen Autoren bestätigt [8, 10, 14].

Morton et al. behandelten 20 Morbus Bowen (20% ALA, 4-stündige Okklusion, gefilterte Xenonlampe, 600–660 nm, 94–156 J/cm², 55 bzw. 158 mW/cm²) und erzielten eine Heilungsrate von 92%. 2 Läsionen rezidierten während einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten [32]. Mit einem ähnlichen Behandlungsschema (20% ALA, 4-stündige Okklusion, PDT 1200, 600–730 nm, 105 J/cm², 105–168 mW/cm²) fanden Varma et al. bei 50 Läsionen eine Heilungsrate von 60% (30/50) nach einer Bestrahlung. Durch weitere Bestrahlungen konnte diese Rate sukzessive auf 88%, 92% und 96% erhöht werden. Innerhalb von 12 Monaten kam es zu 15 Rezidiven, wodurch sich die langfristige Abheilrate wiederum auf 69% reduzierte [8].

ALA PDT eignet sich hervorragend für große oder multiple Morbus Bowen. In einem Bericht von Stables et al. wurden 3 ausgedehnte Läsionen (bis zu 8 × 6 cm) zweimal mit ALA PDT (20% ALA okklusiv über 3 Stunden, Quarzhalogenenlampe, 400–700 nm, 125 J/cm², < 150 mW/cm²) behandelt. 12–26 Monate nach der Therapie waren sämtliche Herde immer noch komplett abgeheilt. Als einzige Nebenwirkung entwickelte sich nach der Bestrahlung eines am Kapillitium lokalisiertem Morbus Bowen eine irreversible Alopezie [33]. In einer anderen Studie wurde mit ALA PDT (20% ALA okklusiv über 4 Stunden; Xenon Lampe, 630 ± 15 nm, 125 J/cm², 48 mW/cm²) bei 40 großen (> 2 cm) Morbus Bowen mit 1–3 Bestrahlungen eine Heilungsrate von 88% (35/40) und bei 10 Patienten mit multiplen (≥ 3) Morbus Bowen eine Heilungsrate von 98% (44/45) erzielt. In beiden Gruppen wurden innerhalb von 12 Monaten jeweils 4 Rezidive festgestellt [34].

ALA PDT mit Grünlicht

In Analogie zu dem Bericht von Fritsch et al. [11] wurde Grünlicht auch bei Morbus Bowen eingesetzt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei AK erwies sich jedoch in der von Morton et al. durchgeführten, randomisierten Vergleichsstudie bei Morbus

Tab. 2 Synopsis der PDT Studien bei Morbus Bowen

Autoren (Referenz)	Zahl der Läsionen	Photo-sensibilisator (mg/kg bzw.%)	Zeit bis zur Bestrahlung (Stunden)	Lichtquelle	Lichtdosis (J/cm ²)	Lichtintensität (mW/cm ²)	Heilungsrate (%)	Nachbeobachtung (Monate)
systemische PDT								
Robinson et al. 1988 [25]	> 500	DHE 1,5–2,0	72	Golddampflaser	25–50		100	6
Buchanan et al. 1989 [28]	> 50	DHE 1,5–2,0 HpD 3,0–4,0	72	Golddampflaser Argondampf-gepumpter Laser	25–50		100	n. a.
Jones et al. 1992 [26]	8	DHE 1,0	48	Argondampf-gepumpter Laser	185–250		100	12
systemische PDT								
Kennedy et al. 1990 [5]	6	20 ALA	3–6	Quarzhalogenlampe	54–540	150–300	100	3
Cairnduff et al. 1994 [36]	36	20 ALA	3–6	Kupferdampf-gepumpter Laser	125–150	150	89	7–22
Svanberg et al. 1994 [31]	10	20 ALA	4–6	Neodym-YAG Laser	60	< 100	90	6–14
Calzavara-Pinton 1995 [13]	6	20 ALA	6–8	Argondampf-gepumpter Laser	60–80	100	100	24–36
Fijan et al. 1995 [7]	10	20 ALA + 3 DF	20	Halogenlampe	< 300	50–300	50	3–20
Morton et al. 1995 [32]	20	20 ALA	4	Xenonlampe	94–156	55–158	92	12
Morton et al. 1996 [38]	20	20 ALA	4	Xenonlampe	125	70	100	12
Varma et al. 2001 [8]	50	20 ALA	4	Metallhalogenlampe	105	105–168	69	12

n. a. nicht angegeben, DF Desferrioxamin

Bowen Grünlicht als deutlich weniger wirksam als Rotlicht. Die Abheilungsrate der mit Grünlicht (gefilterte Xenonlampe, 540 ± 15 nm, $62,5$ J/cm², 86 mW/cm²) behandelten Läsionen war 72% ($21/29$) im Vergleich zu 94% ($30/32$) bei Rotlicht (gefilterte Xenonlampe, 630 ± 15 nm, 125 J/cm², 86 mW/cm²). 7 bzw. 2 Läsionen rezidierten innerhalb von 12 Monaten, womit sich die langfristige Heilungsrate für Grünlicht auf 48% und für Rotlicht auf 88% reduzierte. Abgesehen vom schlechteren Therapieergebnis mit Grünlicht fand sich in dieser Studie auch kein Unterschied zwischen beiden Lichtquellen in Bezug auf die Schmerzhaftigkeit der Behandlung [35].

Bei aktinischen Keratosen wurden gute Erfolge mit 20% ALA in Kombination mit Blaulicht gesehen [12]. Eine Anwendung von Blaulicht bei Morbus Bowen erscheint wegen der geringen Eindringtiefe des Lichtes (< 1 mm) jedoch nicht angezeigt [30].

ALA PDT mit Laser

Cairnduff et al. behandelten 36 Morbus Bowen mit 20% ALA (okklusiv über 3–6 Stunden) und einem Kupferdampf-gepumpten Farbstofflaser (630 nm, $125–150$ J/cm², 150 mW/cm²) [36]. $32/36$ (89%) der Läsionen blieben über einen Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten abgeheilt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Autoren, die Laser als Lichtquelle benutzten. Svanberg et al. bestrahlten 10 Morbus Bowen nach 4–6 stündiger Applikation von 20% ALA mit Neodym-YAG Laser (630 nm, 60 J/cm², < 110 mW/cm²) und erzielten eine Heilungsrate von 90% . Die Rezidivrate nach 6–14 Monaten betrug 10% [31]. Calzavara-Pinton verwendete einen Argondampf-gepumpten Laser (630 nm) und eine Dosis von $60–80$ J/cm² zur Behandlung von

6 Morbus Bowen. Alle Läsionen heilten ab und blieben innerhalb einer Nachbeobachtungsperiode von 24–36 Monaten rezidivfrei [13].

Tetranatrium-meso-tetraphenylporphinsulfonat (TPPS) mit Laser

Neben ALA wurde in der topischen PDT des Morbus Bowen auch Tetranatrium-meso-tetraphenylporphinsulfonat (TPPS) als Photosensibilisator verwendet. In einer Studie von Sacchini et al. wurden 33 epitheliale Tumoren, davon 8 Morbus Bowen, mit 2% TPPS behandelt. TPPS wurde in Kombination mit 1-Dodecylazacycloheptanon zur Penetrationsförderung 24, 6 und 3 Stunden vor der Bestrahlung mit einem Argondampf-gepumpten Farbstofflaser (630 ± 1 nm, $12–144$ J/cm², 100 bzw. 200 mW/cm²) appliziert. Eine komplette Abheilung wurde bei 7 der 8 Läsionen beobachtet [37].

ALA PDT im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten

Eine wesentliche Frage betrifft die relative Wirksamkeit und Verträglichkeit von ALA PDT im Vergleich zu anderen Therapiemodalitäten. Direkte Vergleichsstudien bei Morbus Bowen wurden bisher gegen Kryotherapie und 5-FU durchgeführt.

In einer Untersuchung stellte sich heraus, dass ALA PDT gleich wirksam, aber wesentlich nebenwirkungsärmer als Kryotherapie ist [38]. 40 Morbus Bowen ($\leq 2,1$ cm, davon 50% an den unteren Extremitäten) wurden entweder mit ALA PDT (20% ALA okklusiv über 4 Stunden, Xenon Lampe, 630 ± 15 nm, 125 J/cm², 70 mW/cm²) oder Kryotherapie (einmaliges Einfrieren für 20 Sekunden) behandelt. Die Abheilungsrate war nach einmaliger PDT deutlich

höher (15/20) als nach einmaliger Kryotherapie (10/20). Wiederholte Behandlung resultierte in der Abheilung aller Läsionen in der PDT Gruppe und der Abheilung von 15/20 Läsionen in der Kryotherapie Gruppe. Der Unterschied in der Wirksamkeit war statistisch jedoch nicht signifikant. In einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten wurden keine Rezidive nach PDT und 2 Rezidive nach Kryotherapie beobachtet. Nebenwirkungen (5 Ulzerationen, 2 Infektionen) traten lediglich bei Kryotherapie auf. Die schlechteren Ergebnisse der Kryotherapie in dieser Studie sind vermutlich auch durch die kurze Einfrierzeit bedingt. Diese wurde von den Autoren so gewählt, um Nebenwirkungen, insbesondere bei den Läsionen an den unteren Extremitäten, gering zu halten.

Auch im direkten Vergleich mit 5-FU erwies sich ALA PDT als therapeutisch gleichwertig, jedoch besser verträglich. Salim und Morton führten 40 Patienten mit 66 histologisch gesicherten Morbus Bowen entweder einer Therapie mit ALA PDT (20% ALA okklusiv über 4 Stunden, Xenon Lampe, $630 \pm 15 \text{ nm}$, 100 J/cm^2 , 48 mW/cm^2) oder 5-FU ($1 \times \text{tgl.}$ über 1 Woche, danach $2 \times \text{tgl.}$ über 3 Wochen) zu. Die Heilungsrate nach insgesamt 2 Therapiezyklen betrug in der PDT Gruppe 88% (29/33), in der 5-FU Gruppe 67% (22/33). In beiden Gruppen kam es im Zeitraum von 8 Monaten zu jeweils 2 Rezidiven. Nebenwirkungen (3 Ulzerationen, 6 Ekzemreaktionen) traten ausschließlich in der 5-FU Gruppe auf [39].

Zwischen ALA PDT und Exzision, Kürettage mit nachfolgender Kaustik, oder Radiotherapie gibt es keine direkten Vergleichsstudien. Erwähnenswert sind die relativ hohen Rezidivraten von 4,6–19% nach Exzision (21,24). Der Grund dafür könnte die klinisch schwer abschätzbare Tumorgrenze sein, weshalb von manchen Therapeuten eine fraktionierte Kürettage unter histologischer Kontrolle (Mohs-Technik) bevorzugt wird.

Zusammenfassung

Basierend auf den vorliegenden Daten wird ALA PDT zum gegenwärtigen Zeitpunkt als wirksame therapeutische Alternative bei Morbus Bowen angesehen [4,20,23]. Wesentliche Vorteile der PDT sind die ausgezeichneten kosmetischen und funktionellen Ergebnisse sowie die fehlende Invasivität (Abb. 2a, b). Bei großen oder multiplen Läsionen sowie bei Lokalisation in anatomischen Regionen, in denen eine primäre chirurgische Sanierung schwer oder nicht durchführbar ist (z.B. digital, genital, perianal), sollte ALA PDT unseres Erachtens als Therapie der ersten Wahl in Betracht gezogen werden.

Therapieprotokoll für ALA PDT bei aktinischen Keratosen und Morbus Bowen

Aufgrund unserer eigenen Erfahrungen und bisher vorliegender Ergebnisse empfehlen wir folgendes Behandlungsschema bei aktinischen Keratosen und Morbus Bowen: 20% ALA Hydrochlorid (Medac GmbH, Wedel, Deutschland; Sigma-Aldrich Chemie, Taufkirchen, Deutschland) in einer Wasser/Öl oder Öl/Wasser Emulsion (z. B., Neribas®, Schering, Berlin, Deutschland; Doritin®, Asta Medica, Wien, Österreich) oder 20% ALA Methylester (Metvix®, Galderma, Düsseldorf, Deutschland) okklusiv für 3–6 Stunden, danach Bestrahlung mit 70–150 J/cm² inkohärentem



Abb. 2 a 4,2×3,4 cm großer Morbus Bowen am lateralen Fußrand. b Komplette Abheilung mit ausgezeichnetem kosmetischem Ergebnis nach einer ALA PDT. Kein Rezidiv innerhalb von 7 Jahren.

Rotlicht (z. B., PDT 1200, Waldmann Medizintechnik, Villingen-Schwenningen, Deutschland) bei einer Lichtintensität von 70–150 mW/cm². Unmittelbar vor der Bestrahlung sollte eine Wood Light Betrachtung der mit ALA anbehandelten Hautläsionen erfolgen. Dabei kann man anhand der charakteristischen rosaroten Fluoreszenz auch subklinisch veränderte Hautareale erkennen und anschließend gezielt mit Rotlicht bestrahlen. Die Intensität der Fluoreszenz korreliert mit der Menge des von den Tumorzellen synthetisierten PP IX und gilt als prognostischer Marker für das Ansprechen auf die Therapie.

Die Nebenwirkungen der topischen photodynamischen Therapie mit ALA sind gering und in der Regel völlig reversibel. Zumeist empfinden die Patienten ein leichtes bis mittelstarkes Brennen während und unmittelbar nach der Bestrahlung. Im behandelten Areal entwickelt sich innerhalb eines Tages nach der PDT eine Rötung, eventuell auch eine Schwellung und, in seltenen Fällen, eine Blasenbildung. Zusätzlich können vorübergehend Pigmentverschiebungen entstehen. Die komplette Abheilung der Läsion dauert 2–8 Wochen und ist vom Typ und Ausdehnung der Präkanzerose abhängig.

Literatur

- Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, McCray M, Monroe AB, Tschen E, Wolf JE, Jr. A double-blinded, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 738–743
- Jeffes EWB, Tang EH. Actinic keratosis. Current treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 167–179

- ³ Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T et al. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1998; 134: 207–214
- ⁴ Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 389–416
- ⁵ Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B: Biol* 1990; 6: 43–148
- ⁶ Harth Y, Hirshowitz B, Kaplan B. Modified topical photodynamic therapy of superficial skin tumors, utilizing aminolevulinic acid, penetration enhancers, red light, and hyperthermia. *Dermatol Surg* 1998; 24: 723–726
- ⁷ Fijan S, Hönigsmann H, Ortel B. Photodynamic therapy of epithelial skin tumours using delta-aminolaevulinic acid and desferrioxamine. *Br J Dermatol* 1995; 133: 282–288
- ⁸ Varma S, Wilson H, Kurwa HA et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol* 2001; 144: 567–574
- ⁹ Szeimies RM, Karrer S, Sauerwald A, Landthaler M. Photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratoses: an initial clinical study. *Dermatology* 1996; 192: 246–251
- ¹⁰ Fink-Puches R, Hofer A, Smolle J, Kerl H, Wolf P. Primary clinical response and long-term follow-up of solar keratoses treated with topically applied 5-aminolevulinic acid and irradiation by different wave bands of light. *J Photochem Photobiol B: Biol* 1997; 41: 145–151
- ¹¹ Fritsch C, Stege H, Saalmann G et al. Green light is effective and less painful than red light in photodynamic therapy of facial solar keratoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13: 181–185
- ¹² Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD et al. Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 96–104
- ¹³ Calzavara-Pinton PG. Repetitive photodynamic therapy with topical δ -aminolaevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours. *J Photochem Photobiol B: Biol* 1995; 29: 53–57
- ¹⁴ Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD et al. Photodynamic therapy of actinic keratosis with topical 5-aminolevulinic acid. A pilot dose-ranging study. *Arch Dermatol* 1997; 133: 727–732
- ¹⁵ Karrer S, Bäuml W, Abels C et al. Long-pulse dye laser for photodynamic therapy: investigations in vitro and in vivo. *Lasers Surg Med* 1999; 25: 51–59
- ¹⁶ Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S et al. Photodynamic therapy using topical methyl-5-aminolevulinate (Metvix) is as efficacious as cryotherapy in actinic keratosis, but with superior cosmetic results and high patient satisfaction. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 258–262
- ¹⁷ Freeman M, Vinciullo C, Francis D et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 99–106
- ¹⁸ Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: Results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 227–232
- ¹⁹ Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 414–418
- ²⁰ Morton CA, Brown SB, Collins S et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002; 146: 552–567
- ²¹ Thestrup-Pederson K, Ravnborg L, Reymann F. Morbus Bowen. A description of disease in 617 patients. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1988; 68: 236–239
- ²² Bell HK, Rhodes LE. Bowen's disease - a retrospective review of clinical management. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 336–339
- ²³ Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1999; 141: 633–641
- ²⁴ Morton CA. Topical sensitisation - oncologic indications - Bowen's disease. In: Calzavara-Pinton P, Szeimies RM, Ortel B. *Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis in dermatology*. Amsterdam: Elsevier, 2001: 217–234
- ²⁵ Robinson PJ, Carruth JAS, Fairris GM. Photodynamic therapy: a better treatment for widespread Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1988; 119: 59–61
- ²⁶ Jones CM, Mang T, Cooper M, Wilson D, Stoll HL. Photodynamic therapy in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 979–982
- ²⁷ Waldow SM, Lobraico RV, Kohler IK, Wallk S, Fritts HT. Photodynamic therapy for treatment of malignant cutaneous lesions. *Lasers Surg Med* 1987; 7: 451–456
- ²⁸ Buchanan RB, Carruth JAS, McKenzie AL, Williams SR. Photodynamic therapy in the treatment of malignant tumours of the skin and head and neck. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 400–406
- ²⁹ Petrelli NJ, Cebollero JA, Rodriguez-Bigas M, Mang T. Photodynamic therapy in the management of neoplasms of the perianal skin. *Arch Surg* 1992; 127: 1436–1438
- ³⁰ Wolf P. Photodynamische Therapie (PDT). *Hautarzt* 1997; 48: 137–148
- ³¹ Svanberg K, Andersson T, Killander D et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-aminolevulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994; 130: 743–751
- ³² Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, Moore JV, MacKie RM. Development of an alternative light source to lasers for photodynamic therapy: 3. Clinical evaluation in the treatment of pre-malignant non-melanoma skin cancer. *Lasers Med Sci* 1995; 10: 165–171
- ³³ Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ, Ash DV. Large patches of Bowen's disease treated by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1997; 136: 957–960
- ³⁴ Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, Moore JV, MacKie RM. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 319–324
- ³⁵ Morton CA, Whitehurst C, Moore JV, MacKie RM. Comparison of red and green light in the treatment of Bowen's disease by photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2000; 143: 767–772
- ³⁶ Cairnduff F, Stringer MR, Hudson EJ, Ash DV, Brown SB. Superficial photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid for superficial primary and secondary skin cancer. *Br J Cancer* 1994; 69: 605–608
- ³⁷ Sacchini V, Melloni E, Marchesini R et al. Topical administration of tetrasodium-meso-tetraphenyl-porphinesulfonate (TPPS) and red light irradiation for the treatment of superficial neoplastic lesions. *Tumori* 1987; 73: 19–23
- ³⁸ Morton CA, Whitehurst C, Moseley H et al. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996; 135: 766–771
- ³⁹ Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2003; 148: 539–543