



dr n. med. Monika Słowińska
dr n. med. Zbigniew Swacha
płk. dr hab. n. med. Witold Owczarek prof. WIM

Klinika Dermatologiczna WIM, CSK MON w Warszawie
Kierownik Kliniki: płk. dr hab. n. med. Witold Owczarek prof. WIM

ALACARE – nowość w leczeniu rogowacenia słonecznego metodą fotodynamiczną

Rogowacenie słoneczne (ang. *actinic keratosis* – AK) jest chorobą indukowaną przez przewlekłą ekspozycję na działanie promieniowania ultrafioletowego^[1]. W związku z brakiem przestrzegania zasad fotoprotekcji częstość występowania rogowacenia stale wzrasta i w niektórych populacjach sięga 60%^[2,3]. Promieniowanie UVB prowadzi do bezpośredniego uszkodzenia DNA, a w efekcie do zahamowania genu supresyjnego – p53. To z kolei odpowiada za klonalną ekspansję keratynocytów i tworzenie się ognisk rogowacenia słonecznego^[2,4]. Niezależny mutageny wpływ wywiera także promieniowanie UVA, które po absorpcji przez chromofory skóry generuje reaktywne formy tlenu^[2]. Ostatnio podnoszony jest także udział wirusa brodawczaka ludzkiego (jego białka E6 i E7), który jako kofaktor do promieniowania UV ma wywierać dodatkowe działanie mutagenne^[2,4].

AK było dotychczas definiowane jako stan przednowotworowy, na którego podłożu w 1-10% przypadków rozwija się rak kolczystokomórkowy skóry (ang. *Squamous Cell Carcinoma SCC*)^[3]. Po wieloletnich dyskusjach między patologami na temat definicji AK ostatecznie uznano rogowacenie słoneczne za raka kolczystokomórkowego *in situ*^[2,4]. Opisano

także obraz histopatologiczny poszczególnych jego stopni zaawansowania (Tab. 1).

AK najczęściej zlokalizowane jest w okolicach stale ekspozowanych na działanie promieniowania UV. Klinicznie manifestuje się różnej wielkości plamami o zabarwieniu różowym lub czerwonym (pochodzącym od telangiektazji), pokrytymi złuszcającym się, szor-

Tab. 1. Klasyfikacje rogowacenia słonecznego.

Na podstawie: Werner RN i wsp. Evidence and consensus based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis; International League of Dermatological Societies (ILDS) in cooperation with the European Dermatology Forum (EDF)^[2,4].

Rozległość i liczba ognisk rogowacenia słonecznego (AK)	Korelacja kliniczno-histopatologiczna
Pojedyncze ogniska AK ≥ 1 i ≤ 5 palpacyjnie lub wizualnie widocznych ognisk na danym obszarze lub okolicy ciała	I Typ AK = wczesny SCC in situ obecność atypowych keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka I w dolnej 1/3 naskórka Stopień I – Łagodne Ogniska bardziej wyczuwalne palpacyjnie niż widoczne gołym okiem
Liczne ogniska AK ≥ 6 palpacyjnie lub wizualnie widocznych ognisk na danym obszarze lub okolicy ciała	II Typ AK = wczesny SCC in situ obecność atypowych keratynocytów w dolnych 2/3 naskórka Stopień II – Umiarkowane Ogniska są zarówno widoczne, jak i wyczuwalne palpacyjnie
Pole kanceryzacji ≥ 6 AK zmian ognisk na danym obszarze lub okolicy ciała i rozległe ciągnące się obszary skóry przewlekłe uszkodzonej przez słońce z objawami hiperkeratozy	III Typ AK – SCC in situ obecność atypowych keratynocytów obejmujących 2/3 dolne – do całej grubości naskórka Stopień III – Ciężkie Ogniska są pokryte grubą hiperkeratocyczną łuską i są ewidentne
Pacjenci w trakcie immunosupresji z obawami AK Dowolna liczba i rozległość ognisk AK, immunosupresja	Podejrzenie inwazyjnego SCC Przy wystąpieniu objawów: <ul style="list-style-type: none"> • kryteria większe: owrzodzenie, naciek, krwawienie, wielkość > 1 cm, szybkie powiększanie się zmiany, rumień • kryteria mniejsze: ból, świąd zabarwienie, hiperkeratoza, wyczuwalność palpacyjna

stkim w dotyku naskórkiem (spowodowane są jego parakeratozą i hiperkeratozą). Stopniowe narastanie grubości hiperkeratocycznej łuski koresponduje z zaawansowaniem dysplazji komórek naskórka.

Obecnie istnieje wiele możliwości leczenia rogowacenia słonecznego, ale ich ostateczny wybór jest związany z liczbą, lokalizacją i rozległością jego ognisk, obecnością tzw. pola kanceryzacji i objawów SCC^[2,5] (Tab. 2).

Na podstawie analizy danych zamieszczonych w tabeli 2 należy wysunąć wniosek, że jedynie terapia fotodynamiczna oraz 5% imikwimod znajdują zastosowanie w leczeniu wszystkich grup pacjentów i stopni zaawansowania AK/SCC in situ. Warto pod-

kreślić, iż zarówno czas trwania leczenia, jak i towarzyszące działania niepożądane w przypadku obu wspomnianych metod bardzo się różnią.

Metoda fotodynamiczna (PDT – photodynamic therapy) i jej mechanizmy

Metoda fotodynamiczna (ang. photodynamic therapy PDT) to jedna z nowszych technik leczenia, która została zaaprobowana i jest dość szeroko stosowana w licznych klinikach na świecie. Zainteresowanie metodą fotodynamiczną wynika z faktu, że umożliwia ona precyzyjne niszczenie tkanki nowotworowej, oszczędzając otaczające tkanki zdro-

Tab. 2. Metody terapeutyczne w AK z uwzględnieniem dostępnych dowodów naukowych, ich poziomu wiarygodności oraz zaleceń dla poszczególnych grup chorych.

Na podstawie: Werner RN i wsp. Evidence and consensus based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis; International League of Dermatological Societies (ILDS) in cooperation with the European Dermatology Forum (EDF)^[2].

Możliwości terapeutyczne w leczeniu rogowacenia słonecznego	Czas trwania leczenia Grupa chorych	Skuteczność leczenia (dla całkowitego ustąpienia zmian AK)
krioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • jedna do kilku sesji • zalecana do leczenia pojedynczych ognisk AK 	<p>Gorsza niż 5FU RR: 0.71; 95%-CI: 0.54–0.94; Badanie niskiej jakości</p> <p>Porównywalna z 5% imikwimodem RR: 0.80; 95%-CI: 0.59–1.10 Badanie niskiej jakości</p> <p>Gorsza niż 5-ALA-PDT RR: 0.76; 95%-CI: 0.61 to 0.96 Badania bardzo niskiej jakości</p>
immunoterapia: imikwimod 5%	<ul style="list-style-type: none"> • 4-16 tyg. (1 raz dziennie, 2-3 razy w tyg.)/leczenie ciągłe lub przerywane • zalecany do leczenia w każdej grupie chorych z AK 	<p>Istotnie lepsza niż placebo RR: 8.55; 95%-CI: 4.80 - 15.23 Szczególnie przy zmianach bardzo licznych i u pacjentów w trakcie immunosupresji RR: 18.50; 95%-CI: 1.19 - 286.45 Badania niskiej jakości</p> <p>Porównywalna z krioterapią, 3% diklofenakiem i 0,5% 5FU Badania niskiej/bardzo niskiej jakości</p> <p>W porównaniu z 5-ALA pacjenci wolą być leczeni – PDT RR: 2.50; 95%-CI: 1.33 - 4.70; Badania średniej jakości</p>
3,75%	<ul style="list-style-type: none"> • 1 raz dziennie 2 tyg. + przerwa 2 tyg. i ewentualne powtórzenie cyklu • zalecany do leczenia pojedynczych i licznych ognisk AK 	<p>Istotnie lepszy niż placebo RR: 5.66; 95%-CI: 3.00 - 10.69 Badania wysokiej jakości</p>
mebutynian ingenolu 0,05%-0015%	<ul style="list-style-type: none"> • 1 raz dziennie, 2-3 dni • zalecany do leczenia pojedynczych i licznych ognisk AK 	<p>Istotnie lepszy niż placebo 0,015% - RR: 11.40; 95%-CI: 6.11 - 21.28 0,05% - RR: 5.40; 95%-CI: 2.84 - 10.27 Badania średniej jakości</p>
5-fluorouracyl 0,5%	<ul style="list-style-type: none"> • 1-2 razy dziennie, 2-4 tyg. • zalecany do leczenia pojedynczych i licznych ognisk AK 	<p>Lepsza niż placebo RR: 8.86; 95%-CI: 3.67 - 21.40 Badania wysokiej jakości</p> <p>Porównywalna do 5-ALA. Badania bardzo niskiej jakości</p>
3% diklofenak z 2,5% kwasem hialuronowym	<ul style="list-style-type: none"> • 2 razy dziennie, 1-3 mies. • słabe zalecenie do leczenia licznych ognisk AK (szczególnie na twarzy) 	<p>Porównywalna z 2,5% HA u pacjentów z immunosupresją i lepsza u pacjentów z licznymi ogniskami RR: 2.35; 95%-CI: 1.65 - 3.34; Badania niskiej/bardzo niskiej jakości</p> <p>Porównywalna z 5% imikwimodem RR: 0.52; 95%-CI: 0.15 – 1.85 Badania niskiej/bardzo niskiej jakości</p> <p>Gorsza od 0,5% FU + 10% kw. salicylowy Badania niskiej/bardzo niskiej jakości</p> <p>Badania niskiej jakości – w opinii ekspertów długofalowo lek jest znacznie słabszy od w/w opcji leczenia</p>
terapia fotodynamiczna (klasyczna 5-ALA lub światłem słonecznym)	<ul style="list-style-type: none"> • różne protokoły leczenia/źródła światła; okluzja 5-ALA 1-4 godzin • zalecana do leczenia w każdej grupie chorych z AK 	<p>Istotnie lepsza niż placebo RR: 5.95; 95%-CI: 4.22 - 8.40 Badania średniej jakości</p> <p>Lepsza od krioterapii; Badania niskiej jakości</p> <p>Porównywalna z CO2; RR: 2.0; 95%-CI: 0.94 - 4.27 Badania bardzo niskiej jakości</p> <p>Porównywalna do 0,5% 5FU, RR: 0.58; 95%-CI: 0.25 - 1.35 Badania bardzo niskiej jakości</p> <p>Preferencyjny wybór metody przez pacjenta PDT vs 5% imikwimod – preferowali 5-ALA RR: 2.50; 95%-CI: 1.33 - 4.70; Badania średniej jakości</p>
laseroterapia (CO2; Erb-YAG)	<ul style="list-style-type: none"> • jedna do kilku sesji • brak rekomendacji do leczenia AK 	Brak wystarczających danych z badań klinicznych

we. Charakteryzuje się ona znacznie mniejszą częstością występowania objawów ubocznych w porównaniu do chemioterapii, radioterapii i innych metod standardowych^[6].

W działaniu PDT wykorzystuje się dwa główne mechanizmy reakcji fotodynamicznej, które determinowane są dostępnością tlenu w miejscu, gdzie ta reakcja zachodzi.

Reakcja typu I zachodzi wtedy, kiedy występuje niskie stężenie tlenu w środowisku tej reakcji. Między aktywowanym odpowiednią długością fali świetlnej fotouczulaczem a tkanką nowotworową, będącą w tym przypadku substratem, zachodzi reakcja chemiczna w wyniku której powstają reaktywne formy tlenu (*ROS*, ang. *reactive oxygen species*), które posiadają zdolność do niszczenia tkanki nowotworowej^[7].

Reakcja typu II ma miejsce tam, gdzie występuje wysokie stężenie tlenu w miejscu reakcji. Ten mechanizm jest dominujący ze względu na tlenowy charakter ludzkiego organizmu. Dochodzi w nim do przejścia fotouczulacza do stanu wzbudzonego, a następnie do przekazania energii pomiędzy fotouczulaczem a cząsteczką tlenu. Dzięki temu powstaje tlen w stanie wzbudzonym, tzw. tlen singletowy, który posiada silne właściwości utleniające. Istnieją dwie formy tlenu singletowego: delta i sigma. W procesie reakcji fotodynamicznej znaczenie ma jedynie stan singletowy delta, ponieważ charakteryzuje się metastabilnością i wynikającym z niej długim okresem półtrwania^[8,9].

Zaobserwowano, że spadek stężenia tlenu w czasie w tkance, która poddawana jest terapii fotodynamicznej, jest zależny od stężenia fotouczulacza i dawki energii^[10].

Reaktywne formy tlenu powstające w wyniku reakcji fotodynamicznej charakteryzują się dużym potencjałem destrukcyjnym. Niszczą one w pierwszej kolejności przede wszystkim błony komórkowe oraz błony plazmatyczne i mitochondrialne. W zależności od lokalizacji fotouczulaczy w komórce

uszkodzeniu ulegają wszystkie składniki wchodzące w skład komórki^[7,8,9].

Nie tylko lokalne działanie PDT. Ogólnoustrojowe aspekty odpowiedzi organizmu podczas terapii fotodynamicznej

Przez wiele lat sądzono, że PDT powoduje jedynie lokalną reakcję organizmu na działanie światła i fotouczulacza^[9]. Wraz z upływem czasu dowiedziono, że PDT prowadzi do antynowotworowej reakcji immunologicznej o charakterze ogólnoustrojowym^[11,12].

Wiadomo, że w przypadku nowotworów indukowanych przez wirusy układ odpornościowy może rozpoznawać taki antygen i go neutralizować. W przypadku nowotworów, które nie są wywołane wirusami, identyfikacja antygenów jest trudna, ponieważ większość nowotworów posiada mechanizmy, które utrudniają ich eliminację. Chodzi o mechanizmy takie jak: zmienność antygenowa, słaba antygenowość, częste reakcje krzyżowe z antygenami własnymi i immunosupresja. Nowotwory posiadają zdolność rekrutowania pewnych komórek ze szpiku (makrofagi, granulocyty, komórki tuczne i fibroblasty). Mogą one ulegać prze-programowaniu fenotypowemu. W ten sposób powstają makrofagi nowotworowe (*ang. tumor associated macrophages – TAM*) i fibroblasty (*ang. carcinoma associated fibroblasts – CAF*). Tworzy się mikrośrodowisko nowotworowe, które wraz z komórkami nowotworowymi odpowiada za angiogenezę i immunosupresję^[13,14].

PDT umożliwia bezpośrednio oddziaływanie pomiędzy komórkami układu immunologicznego i komórkami nowotworowymi. Powoduje lub wzmacnia odpowiedź antynowotworową, niszcząc przez to strukturę nowotworową. PDT prowadzi do śmierci komórek nowotworowych w sposób pośre-

dni i bezpośredni. Wzbudzony światłem fotouczulacz przekazuje energię do tlenu cząsteczkowego, tworząc tlen singletowy. Powstałe w ten sposób wysokoreaktywne cząsteczki powodują bezpośrednie fotouszkodzenie białek i innych cząsteczek w miejscu, gdzie zgromadził się fotouczulacz. Prowadzi to bezpośrednio do śmierci komórek nowotworowych w mechanizmie nekrozy i/lub apoptozy. Mechanizm śmierci komórek zależy od tego, które organelle komórkowe uszkadza fotouczulacz. Jeśli uszkodzeniu ulegają mitochondria, dochodzi do apoptozy, natomiast w przypadku uszkodzenia np. błon plazmatycznych indukowana może być nekroza.

Stwierdzono pewne różnice w ogólnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej, gdyż nekroza bardziej niż apoptoza wywołuje stan zapalny, co indukuje specyficzną odpowiedź immunologiczną^[6].

Udowodniono również, że PDT wywołuje zmiany w śródbłonku naczyń tkanki nowotworowej, prowadząc do jej trwałego niedotlenienia. Jest to ścieżka pośrednia, w wyniku której dochodzi do śmierci komórek nowotworowych za pośrednictwem indukowanej przez PDT zwiększonej przepuszczalności naczyń i ich okluzji w rezultacie niedokrwiennej śmierci tych komórek. Warto podkreślić, że bezpośredni efekt PDT na komórki odpornościowe może być szkodliwy, ponieważ skumulowany w nich fotouczulacz może pod wpływem naświetlania powodować ich uszkodzenie, wywołując lokalną supresję układu immunologicznego^[12,13]. Pojawiły się publikacje, w których badacze podają, że znajdowali komórki układu immunologicznego w podstawie tkanki nowotworowej, które były od nich oddzielone przez macierz zewnątrzkomórkową. PDT niszcząc tkankę nowotworową, umożliwia bezpośrednie oddziaływanie pomiędzy komórkami układu immunologicznego i nowotworowymi. Następuje intensywna reakcja

zapalna, która powoduje mobilizację leukocytów z innych miejsc. Fotouszkodzenie błon prowadzi do aktywacji fosfolipaz błonowych, powodując uwalnianie produktów hydrolizy lipidów i metabolitów kwasu arachidonowego^[14,16]. Wspomniane czynniki są mediatorami zapalenia. Dodatkowo zmiany w ścianach naczyń krwionośnych mobilizują granulocyty obojętnochłonne i płytki krwi^[17-20].

Napływające do naświetlanego obszaru neutrofile i płytki krwi uwalniają mediatory zapalne, które mają właściwości chemotaktyczne zdolne do rekrutacji komórek układu odpornościowego^[21,22]. W krótkim czasie po zajściu reakcji PDT następuje napływ dużej liczby neutrofilów do naświetlanego obszaru. Powoduje to inwazję fagocytów, które usuwają martwe komórki. Bezpośrednia i pośrednia ścieżka towarzysząca reakcji fotodynamicznej ma duże znaczenie w zwalczaniu i długoterminowej kontroli procesu nowotworowego^[11,12].

PDT w leczeniu AK

Metoda fotodynamiczna wiąże się z koniecznością okluzji preparatu fotouczulającego na okres 1-4 godzin, a następnie przeprowadzenia naświetlania z wykorzystaniem światła widzialnego (najczęściej niebieskiego, rzadziej czerwonego lub słonecznego)^[2]. Przy licznych/rozległych ogniskach rogowacenia słonecznego, nierzadko zlokalizowanych w trudno dostępnych obszarach, dotychczasowo dużą trudność stanowiło założenie szczelnego opatrunku, który zabezpieczałby pozostałe okolice przed dostaniem się preparatu (mającego postać roztworu alkoholowego lub kremu). Najczęstszym skutkiem ubocznym zgłaszanym przez pacjentów zarówno w trakcie, jak i po zabiegu jest ból, który dość często wymaga zastosowania leków analgetycznych. Pacjenci odcinali jego natężenie w 10-stopniowej skali VAS średnio na 7-9 (w metodzie klasycznej)

oraz 3 w metodzie z wykorzystaniem światła słonecznego. W efekcie zabiegu powstają stan zapalny, pęcherze i obrzęk, które goją się całkowicie w ciągu 2-3 tygodni z dobrym efektem estetycznym.

5% imikwimod jest lekiem immunomodulującym o dużym potencjale terapeutycznym, jednak jego wysoka cena, skutki uboczne oraz dość długi czas leczenia mogą wielu pacjentów zniechęcić do wybrania tej opcji. Najczęściej w ciągu 1-2 tygodni od rozpoczęcia leczenia widoczne są pierwsze objawy działania leku. Stopniowo powstają rumień, obrzęk, strupy i nadżerki. Objawom stanu zapalnego mogą towarzyszyć symptomy podmiotowe, takie jak objawy grypopodobne, uczucie osłabienia czy zawroty głowy. Koniec leczenia wyznacza pojawienie się strupów. Zmiany zapalne szybko ustępują, a skóra goi się w ciągu 2-3 tygodni z dobrym efektem estetycznym.

W kontekście powyższego pojawienie się w Polsce najnowszej modyfikacji metody fotodynamicznej, polegającej na wykorzystaniu gotowych plastrów pokrytych kwasem 5-aminolewulinowym, jest interesującą opcją terapeutyczną. Umożliwia ona precyzyjne dawkowanie preparatu na poszczególne ogniska rogowacenia słonecznego, bez konieczności ich uprzedniego łyżeczkowania, a niewielkie rozmiary plastrów pozwalają na leczenie także trudnych anatomicznie okolic, bez ryzyka niepożądanego dostania się substancji fotouczulającej poza obszar przylegania plastra.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ALACARE zostały ocenione w różnych randomizowanych badaniach. W jednym z wieloośrodkowych badań porównano skuteczność 5-ALA-PDT z kriochirurgią i placebo-PDT. Grupę 449 pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych postaciami AK (stopień I i II), zlokalizowanymi na głowie, leczono w 29 ośrodkach w Niemczech. Zostali oni zrandomizowani do dwóch grup: AK 03 –

103 pacjentów oraz AK 04 – 346 pacjentów. Po 12 tygodniach od zastosowanej terapii dokonano oceny efektywności klinicznej poszczególnych metod. Wykazano wyższą skuteczność działania 5-ALA – plaster PDT w porównaniu do placebo-PDT ($P < 0,001$) i kriochirurgii ($P = 0,007$). Wskaźnik efektywności oparty na podstawie ustępowania zmian skórnych wyniósł odpowiednio 82% (AK 03) i 89% (AK 04) dla PDT, 77% dla kriochirurgii oraz 19% (AK 03) i 29% (AK 04) dla placebo-PDT. Miejscowe reakcje towarzyszące leczeniu wystąpiły praktycznie u wszystkich pacjentów leczonych PDT i kriochirurgią. W badaniu tym wykazano, że w przypadku łagodnych i umiarkowanych zmian AK przy zastosowaniu gotowych plastrów 5-ALA nie ma konieczności łyżeczkowania zmian przed zastosowaniem terapii fotodynamicznej^[1].

W drugim z badań ocenie poddano 360 pacjentów, których także podzielono na dwie grupy. W pierwszej porównywano skuteczność leczenia PDT z placebo-PDT, a w drugiej PDT z kriochirurgią. Ostatecznie badanie ukończyło 316 pacjentów. Celem badań była ocena skuteczności leczenia przy pomocy 5-ALA-PDT w formie plastrów, którą prowadzono w co trzymiesięcznych interwałach oraz w trakcie dwunastomiesięcznego, całkowitego okresu obserwacji. Rok po terapii wskaźniki czystej skóry były nadal wysokie w aktywnych ramionach obu badań (5-ALA i krioterapia). Plastry z 5-ALA okazały się istotnie statystycznie skuteczniejsze niż kriochirurgia i placebo, odpowiednio 79% vs 63% vs 25% ($p = 0,001$). Efekty kosmetyczne (brak hypopigmentacji w miejscu naświetlania) dla 5-ALA były lepsze niż w przypadku kriochirurgii. Podczas okresu obserwacji nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z leczeniem^[23].

Inna praca dotyczyła 149 pacjentów, których w okresie styczeń-lipiec 2005 roku przebadano w 12 ośrodkach w Niemczech.

Pacjentów przydzielono do jednej z 4 grup w zależności od czasu aplikacji plastra z 5-ALA: 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h. Skuteczność leczenia oceniano po 4 i 8 tygodniach od wykonania PDT. Pierwszorzędownym punktem końcowym była analiza skuteczności po 8 tygodniach od wykonania PDT. Drugorzędowym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. Pozostawienie plastra z 5-ALA na 4 godziny dawało najlepszy wynik leczenia (95% CI, 0,75, 0:95). Po 8 tygodniach od zastosowania PDT 86% zmian typu AK uległo oczyszczeniu. Metoda ta cechowała się dobrą tolerancją miejscową^[24].

Reasumując, należy podkreślić, że dotychczas z powodu bardzo trudnej dostępności kwasu 5-aminolewulinowego metoda fotodynamiczna, poza pojedynczymi ośrodkami, praktycznie nie była w Polsce stosowana. Wystandaryzowanie metody, możliwość jej zastosowania na ogniska o bardzo różnych rozmiarach, kształtach i lokalizacji, szybkość i łatwość jej zastosowania, dostępność produktu – stanowią niewątpliwie nową interesującą opcję terapeutyczną oraz podstawę do jej rozpowszechnienia się w naszym kraju.

Piśmiennictwo:

- Hauschild A, Stockfleth E, Popp G, Borrosch F, Bruening H, Dominicus R, Mensing H, Reinhold U, Reich K, Moor A C E, Stocker M, Ortland C, Brunnert M, Szeimies R M. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies. *BJD British Journal of Dermatology*. 2009 160, pp1066–1074.
- Werner R.N., Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, Gupta AK, Jacobs A, Kerl H, Lim H.W, Martin G, Paquet M, Pariser D.M, Rosumek S, Rówert-Huber H.-J., Sahota A, Sanguenza O.P., Shumack S, Sporbeck B, N.A. Swanson N.A, Torezan L, Nast. A. Evidence and consensus based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies (ILDS) in cooperation with the European Dermatology Forum (EDF). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Nov;29(11):2069-79.
- Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jan;68(1 Suppl 1):S2-9.
- Figueras F. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Mar;31 Suppl 2:5-7.
- Garrett GL, Yuan JT, Shin TM, Arron ST; Transplant Skin Cancer Network (TSCN). Validity of skin cancer malignancy repor-

ting to the Organ Procurement Transplant Network: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct 11. pii: S0190-9622(17)32327-7.

- Stępniewska-Nowak A, Pergol P, Padzik-Graczyk A. *Postępy Biochemii* 59 (1) 53-63, 2013.
- Bartosz G (2006) *Druza twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie*. PWN, Warszawa.
- Halliwel B, Gutteridge JM (1984) Free radicals, lipid peroxidation, and cell damage. *Lancet* 2: 1095.
- Graczyk A (1999) *Photodynamic diagnosis and treatment of cancer*, Bellona, Warszawa, ch.1-2, pp. 21-159 (in Polish).
- Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR (2005) Mechanisms in photodynamic therapy: part two-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagn Photodyn Ther* 2: 1-23.
- van Duijnhoven FH, Aalbers RJJM, Rovers JP, Terpstra OT, Kuppen P (2003) The immunological consequences of photodynamic treatment of cancer, a literature review. *Immunobiol* 207: 105-113.
- Nowis D, Stokłosa T, Legat M, Issat T, Jakóbsiak M, Gołąb J (2005) The influence of photodynamic therapy on the immune response. *Photodiagn Photodyn Ther* 2: 283-298.
- Szala S (2009) Angiogeneza i immunosupresja: jin i jang progresji nowotworów. *Postępy Hig Med Dosw* 63: 598-612.
- Jakóbsiak M, Gołąb J (2007) *Immunologia*. PWN, Warszawa, pp.
- Oleinick NL, Morris R, Belichenko I (2002) The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why how. *Photochem Photobiol Sci* 1: 1-21.
- Almeida RD, Manadas BJ, Carvalho AP, Duarte CB (2004) Intracellular signaling mechanisms in photodynamic therapy. *Biochim Biophys Acta* 1704: 59-86.
- Cecic I, Korbelik M (2002) Mediators of peripheral blood neutrophilia induced by photodynamic therapy of solid tumors. *Cancer Lett* 183: 43-51 34.
- Cecic I, Parkins S, Korbelik M (2001) Induction of systemic neutrophil response in mice by photodynamic therapy of solid tumors. *Photochem Photobiol* 74: 712-720 35.
- Cecic I, Korbelik M (2002) Mediators of peripheral blood neutrophilia induced by photodynamic therapy of solid tumors. *Cancer Lett* 183: 43-51 36.
- Cecic I, Stott B, Korbelik M (2006) Acute phase response-associated systemic neutrophil mobilization in mice bearing tumors treated by photodynamic therapy. *International Immunopharmacol* 6: 1259-1266.
- Gollnick SO, Evans SS, Baumann H, Owczarczak P, Maier P, Vaughan L, Wang WC, Unger E, Henderson BW (2003) Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. *Br J Cancer* 88: 1772-1779.
- de Vree WJA, Essers MC, Koster JF, Sluiter W (1997) Role of interleukin 1 and granulocyte colony-stimulating factor in photofrin-based photodynamic therapy of rat rhabdomyosarcoma tumors. *Cancer Res* 57: 2555-2558.
- Szeimies R M, Stockfleth E, Popp G, Borrosch F, Bruening F, Dominicus R, Mensing M, Reinhold U, Reich K, Moor A.C.E, Stocker R, Ortland C, Brunnert M, Hauschild A, Long-term follow-up of photodynamic therapy with a self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: 12 months data. *Journal Compilation _ 2009 British Association of Dermatologists • British Journal of Dermatology* 2010 162, pp410–414.
- Hauschild A, Popp G, Stockfleth E, Meyer K G, Imberger D, Mohr P, Itschert G, Kaufmann R, Neuber F, Frambach G, Gollnick H, Brunnert M, Stocker M, Ortland M, Karrer S. Effective photodynamic therapy of actinic keratoses on the head and face with a novel, self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch. *Journal compilation a 2008 Blackwell Munksgaard, Experimental Dermatology*. DOI:10.1111/j.1600-0625.2008.00770.x.