



Melike Umarova
Aslan,
Algün Polat Ekinci,
Can Baykal

PUVA Tedavisi Alan Mikozis Fungoides Hastalarının Deri Kanseri Riski: Retrospektif Bir Çalışma

Risk of Cutaneous Malignancy in Mycosis Fungoides Patients Treated with PUVA: A Retrospective Study

Özet

Amaç: Mikozis fungoideste (MF) PUVA tedavisi diğer hastalıklardakine göre daha uzun sürebilmektedir. Çalışmamızın amacı, PUVA tedavisi görmüş ve uzun süre takip edilmiş MF hastalarında tedavinin başta deri kanseri olmak üzere deri üzerine kronik yan etkilerini araştırarak ülkemiz ile ilgili veri elde etmektir.

Yöntemler: Çalışma grubunu, İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı MF polikliniğimizdeki, ilki 1994 ile 2006 yılları arasında olmak üzere bir veya birkaç kÜR PUVA tedavisi almış, 5 yıldan fazla izlenmiş ve 2012 yılında düzenli takibi sürmekte olan hastalar oluşturdu.

Bulgular: Elli MF'li hastanın ortalama takip süreleri $10,2 \pm 2,8$ yıl idi. PUVA tedavisi sonrası 6 hastada (%12) PUVA lentigoları saptanırken bunlardan 2'sinde (%4) takipleri süresince deri kanseri (bazal hücreli karsinom, Bowen hastalığı) gelişti. Deri kanseri gelişen hastalarda ortalama seans sayısının ($295,5 \pm 7,8$) ve toplam UVA dozunun (1452 J/cm^2) diğerlerinden ($128,7 \pm 73$ seans, ortalama doz $515 \pm 31 \text{ J/cm}^2$) yüksek olduğu dikkat çekti. PUVA lentigosu ile deri kanseri gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).

Sonuç: PUVA tedavisi sonrası ortalama 10 yıl süreyle izlediğimiz hastalarımızda deri kanseri oranı %4 olup ülkemiz için PUVA tedavisinin MF'li hastalarda göreceli güvenli olduğu söylenebilir. Bununla birlikte çok yüksek UVA dozlarına çıkılmamalı ve hastaların yaşam boyu takibi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Mikozis fungoides, PUVA tedavisi, deri kanseri, bazal hücreli karsinom, Bowen hastalığı

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Abstract

Objective: PUVA therapy is mostly used longer than other diseases in mycosis fungoides (MF) patients. We aimed to investigate the chronic side effects of PUVA therapy, including skin cancer to disclose the actual risk in Turkish population.

Methods: We screened all MF patients treated with PUVA at the Department of Dermatology and Venereology of İstanbul Medical Faculty and included patients in whom PUVA has first initiated between 1994 and 2006 and administered in one or several courses and who were followed up more than five years with last visit in 2012.

Results: Fifty patients with MF had a mean follow-up duration of 10.2 ± 2.8 years. Six patients (12%) had PUVA lentigines. Two of them (4%) developed skin cancer (basal cell carcinoma, Bowen's disease) during their follow-up. The mean sessions (295.5 ± 7.8 sessions) and total UVA doses (1452 J/cm^2) in these patients with skin cancer were higher than those who did not develop skin cancer (128.7 ± 73 sessions and $515 \pm 31 \text{ J/cm}^2$, respectively). There was a significant relationship between the PUVA lentigines and development of cutaneous malignancy ($p=0.01$).

İstanbul Üniversitesi İstanbul
Tıp Fakültesi, Dermatoloji
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Melike Umarova Aslan,
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp
Fakültesi, Dermatoloji
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: melikeumarova@hotmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 27.08.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 02.12.2014

@Telif Hakkı 2015 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2015 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Conclusion: Cutaneous malignancies were detected in 4% of MF patients followed up approximately 10 years. Due to this low risk, we conclude that PUVA therapy is relatively safe in patients with MF in our country. However, UVA should not be applied in high total doses and patients should be followed-up lifelong.

Key words: Mycosis fungoides, PUVA therapy, skin cancer, basal cell carcinoma, Bowen's disease

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Çok sayıda dermatolojik hastalıkta kullanılan bir fototerapi yöntemi olan PUVA tedavisinin, uygulama döneminde ortaya çıkan akut deri yan etkilerinin yanı sıra uzun yıllar içinde ortaya çıkabilen geç yan etkileri de vardır. Bunlar başlıca kronik aktinik hasar, PUVA lentigoları, pigmentasyon değişiklikleri ve deri kanseri şeklinde görülebilir (1,2). Doğal olarak deri kanseri gelişiminin kronik yan etkilerin en önemlisi olduğu söylenebilir. Daha önceden yapılmış çalışmalarda PUVA tedavisi almış olan hastaların deri kanseri riski, başlıca kümülatif UVA dozu ve tedavi sayısı (seansı) ile ilişkili bulunmuş ve zaman içinde artış gösterdiği saptanmıştır. Dolayısıyla optimal tedavi dozunun belirlenmesi üzerinde durulmuştur. Ülkemizde PUVA tedavisinin uzun dönemdeki yan etkileri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Kesin veriler olmamakla birlikte, toplumda deri kanserlerinin görülme sıklığının, deri tipi ile ilişkili olarak ülkemizde Avrupa ülkelerine göre biraz daha düşük olduğu öngörülebilir. Dolayısıyla PUVA tedavisinin yan etkileri de, açık tenli insanların daha yoğun yaşadığı ülkelerde gerçekleştirilen uluslararası araştırmalardan farklı olabilir. Günümüzde birçok dermatolojik hastalıkta darbant UVB (DbUVB) kullanımının ön plana çıkmasıyla PUVA tedavisinin kullanıldığı hastalık sayısı azalmıştır. Ancak özellikle plak tipi mikozis fungoideste de (MF) etkili olan PUVA tedavisi, hastalığın kronik seyri içinde bir veya bazen birkaç kez endike olmakta ve hastaların aldığı kümülatif ultraviyole miktarı yükselmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda PUVA tedavisinin uzun dönem yan etkileri önem kazanır. Bu çalışmada, PUVA tedavisi görmüş ve uzun süreli izlem kayıtları olan MF'li hastalar değerlendirilerek PUVA tedavisinin kronik yan etkilerini, özellikle deri kanseri gelişimi açısından araştırmak ve ülkemiz ile ilgili veri elde edebilmek amaçlanmıştır.

Yöntemler

Tek merkezli, retrospektif, gözlemsel ve tanımlayıcı olarak planlanan çalışmamız İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma grubunu kliniğimizin MF polikliniğinde kayıtlı olan, ilk kürü 1994 ile 2006 yılları arasında olmak üzere en az 40 seans PUVA tedavisi almış ve sonrasında 5 yıldan fazla bir süre izlenmiş olan hastalar oluşturdu. Bu süre içinde kliniğimizde 118 MF'li hasta PUVA tedavisi almıştı. Çalışmamıza sadece 2012 yılında rutin takipleri süren ve hastalık evreleri IA, IB veya IIA olarak değerlendirilen hastalar dahil edildi. Böylece 17'si kadın, 33'ü erkek olmak üzere toplam 50 hasta çalışmaya alındı. Hastaların Fitzpatrick deri tipi, MF'nin başlangıç yaşı, hastalık süresi, polikliniğimizdeki takip süresi, ilk PUVA tedavisinin uygulandığı yaş, PUVA tedavisi öncesi ve sonrası MF'ye yönelik kullanılan topikal kortikosteroidler haricindeki diğer ilaçlar, ayrıca UVB/DbUVB tedavisi alıp almadığı, PUVA tedavisinin

toplam süresi, seans sayısı ve toplam (kümülatif) UVA dozu gibi verilerinin yanı sıra kontrol muayeneleri sırasında saptanan, deri kanseri gelişimi dahil olmak üzere, PUVA ile ilişkili olabilecek kronik deri sorunları değerlendirmeye alındı.

Takip süresi belirlenirken, kliniğimizde ilk kür PUVA tedavisinin başlandığı tarih ile son kontrol muayenesi tarihi arasındaki sürenin yıl olarak karşılığı esas alındı. Toplam PUVA seansı ve toplam UVA dozu, PUVA tedavisine başlandığı andan 2012 yılına kadar geçen süre zarfında aldığı tüm tedavilerinin toplamını yansıtabilecek şekilde kaydedildi.

Hastaların tümünde PUVA tedavisine kliniğimizde başlanmış ancak bir bölümü tedavilerinin bir kısmını başka merkezlerde almışlardı. Hastaların bu merkezlerden getirdikleri fototerapi uygulama bilgileri de dosyalarına eklendi. PUVA tedavisi yanı sıra başka bir fototerapi yöntemi uygulanmış hastalarda bu tedavinin seans sayıları ayrı olarak kaydedildi.

Bulgular

Çalışma grubumuzdaki MF'li 50 hastanın 17'si (%34) kadın, 33'ü (%66) erkek olup kadın/erkek oranı (K/E) 1/1,9'du. Hastaların yaşları 19 ile 75 arasında değişmekteyken yaş ortalaması $52,6 \pm 12,5$ olarak saptandı. Öte yandan PUVA tedavisine ilk başlama yaşları 10 ile 67 arasında değişmekte olup, ortalama başlama yaşı $42,1 \pm 12,4$ 'tü. Fitzpatrick sınıflamasına göre deri tipi 2 olan hasta sayısı 11 (%22), deri tipi 3 olan hasta sayısı 35 (%70), deri tipi 4 olan hasta sayısı 4 (%8) idi. Hastalara PUVA tedavisi deri tipi göz önünde tutularak başlanmıştı (Amerika protokolü). Haftada 3 veya 4 seans şeklinde başlanan PUVA tedavisinin uygulama sıklığı alınan yanıtı göre haftada 2 seans, haftada 1 seans, 15 günde 1 seans ve ayda 1 seans (idame dozu) olarak düşürüldükten sonra kesilmişti.

Hastaların 20'sine (%40) 1994 ile 2001 yılları arasında, 30'una (%60) ise 2002 ile 2006 yılları arasında PUVA tedavisi başlanmıştı. Bazı hastalara nüks nedeniyle birden fazla kür şeklinde PUVA tedavisi uygulanmıştı. Hastalara uygulanan PUVA tedavilerinin toplam süresi idame dozu ile tedavi dahil olmak üzere 4 ile 87 ay arasında değişmekteydi. Ortalama tedavi süresi $20,8 \pm 15,6$ ay olup ortalama değeri 16,5 ay olarak saptandı. Hastaların aldığı toplam PUVA seans sayısı olarak bakıldığında ise tedavi 42 ile 440 seans arasında değişmekteydi. Ortalama seans sayısı $135,38 \pm 79,6$ olup ortalama değeri 110,5 olarak belirlendi. Hastaların aldığı toplam UVA dozu 26 J/cm^2 ile 1514 J/cm^2 arasında değişmekteydi. Toplam 26 J/cm^2 dozda tedavi alan hastanın fotosensitivitesi nedeniyle fototerapi düşük dozlarda devam etmişti, bu hasta dışında en düşük toplam UVA dozu 146 J/cm^2 idi. Hastaların aldığı ortalama UVA dozu ise $552,8 \pm 371,6 \text{ J/cm}^2$ ve ortalama değeri 461 J/cm^2 olarak hesaplandı.

PUVA tedavisinin yanı sıra 9 hasta (%18) farklı zamanlarda DbUVB tedavisi de almıştı. Bu hastaların DbUVB seans sayısı 28 ile 90 arasında değişmekte olup ortalama seans sayısı

56,6±22,1 olarak saptandı. Bir hastada ise ekstrakorporeal fotoferez uygulanmıştı. Hastalar MF tedavisine yönelik alınan fototerapi dışı tedaviler açısından incelendiğinde, 9 hasta başka bir sistemik tedavi kullanmıştı. PUVA öncesinde 1 hastanın asitretin, 1 hastanın da interferon alfa-2a tedavisi almış olduğu görüldü. Ayrıca PUVA tedavisi ile birlikte veya sonrasında olmak üzere 3 hasta asitretin, 3 hasta asitretin ve interferon alfa-2a, 1 hasta da asitretin ve metotreksat kombinasyon tedavilerini almıştı. Bir hasta ise sınırlı sayıda lezyon için topikal imikimod kullanmıştı.

PUVA tedavisinin başlangıcından itibaren hastaların polikliniğimizdeki takip süreleri 6 ile 18 yıl arasında değişmekte olup, ortalama takip süresi 10,2±2,8 yıl olarak belirlendi.

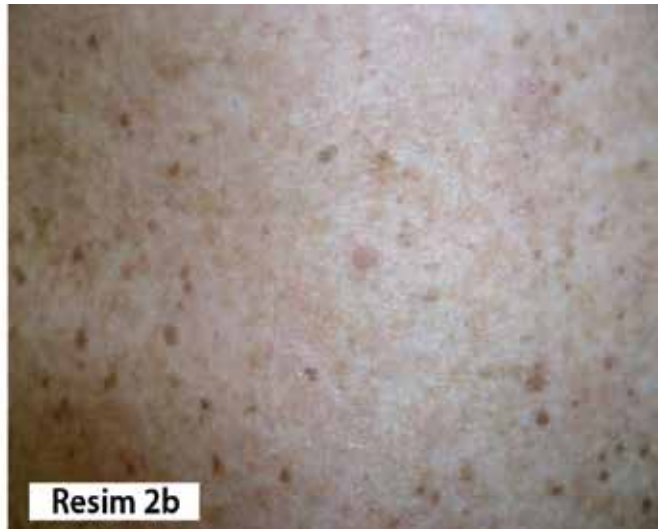
Hastalar takip süresince ortaya çıkan ultraviyole maruziyeti ile ilişkisi olabilecek deri lezyonları açısından değerlendirildiğinde 2 erkek hastada (%4) deri kanseri/in situ karsinom gelişimi saptanmıştı. Bunlardan birisinde bir

adet bazal hücreli karsinom (BHK) (Resim 1a, 1b) gelişirken, diğerinde değişik zamanlarda 5'ten fazla Bowen hastalığı lezyonu (Resim 2a, 2b) ortaya çıkmıştı. Her iki hasta da PUVA tedavilerinin bir bölümünü kliniğimiz dışında almışlardı. Bir hasta ayrıca asitretin, diğeri ise asitretin ve metotreksat tedavileri alırken hiçbirine DbUVB uygulanmamıştı. BHK gelişen hasta tanı sırasında 31 yaşındaydı ve çalışma grubumuzdaki hastaların yaş ortalamasının (52,6±12,5) oldukça altındaydı. Deri kanseri gelişimi gözlenen bu 2 hastanın genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tedavi süresi ile malignite gelişimi arasındaki ilişkiye bakıldığında deri kanseri gelişen 2 hastada ortalama seans sayısı 295,5±7,8 iken deri kanseri gelişmeyen 48 hastadaki ortalama seans sayısı 128,7±73 (ortanca değeri: 106,5) olup aradaki fark dikkat çekiciydi. Öte yandan tedavi yoluyla aldığı toplam UVA dozu değerlendirildiğinde deri kanseri olmayan hastalarda bu değer 515±31 J/cm² (ortanca değeri: 458 J/cm²) iken deri kanseri görülenlerde 1452 J/cm² olarak saptandı.



Resim 1a. Toplam 1390 J/cm² dozunda PUVA tedavisi alan mikozis fungoidesli hastanın bacaklarında PUVA'ya bağlı yaygın lentigolar. **b.** Aynı hastanın yüzünde soliter nodülöülseratif bazal hücreli karsinom



Resim 2a. Toplam 1514 J/cm² dozunda PUVA tedavisi alan mikozis fungoidesli hastanın bacaklarında PUVA'ya bağlı yaygın lentigolar ve yamasal lezyonlar **b.** Aynı hastanın gövdesinde hipopigmente atrofik maküller, PUVA lentigoları ve küçük pembemsi nodül şeklinde bir adet Bowen hastalığı lezyonu

Çalışma grubundaki hastaların 6'sında (%12) gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında PUVA lentigosu, 2 hastada ise guttat hipopigmente maküller geliştiği saptandı. Lentigo tanısı klinik olarak konmuş histopatolojik inceleme yapılmamıştı. PUVA lentigosu olan bu hastaların aldığı toplam UVA dozu 457 J/cm² ile 1514 J/cm² arasında değişmekte olup ortalama 1205,8 J/cm², seans sayısı ise 93 ile 440 arasında değişirken ortalama 247,5 olarak saptandı. Bu hastalar PUVA dışında DbUVB tedavisi almamışlardı. Deri kanseri gelişimi gözlenen her 2 hastada da PUVA lentigoları mevcuttu. PUVA lentigosu olmayan 44 hastanın hiçbirinde deri kanseri gelişmemişti. PUVA lentigosu varlığı ile kutane malignite gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,01).

Tartışma

Fototerapi yöntemleri içinde PUVA diğerlerine göre daha fazla yan etkili olarak kabul edilir. Dolayısıyla günümüzde dermatolojik tedavide yalnızca diğer fototerapi seçeneklerinin etkili olmadığı durumlarda tercih edilmektedir. MF'nin yama tipi lezyonlarında DbUVB yarar sağlayabilir, fakat plak tipi lezyonlarda PUVA kullanımı ön plandadır. DbUVB ve geniş bant UVB'nin uzun dönem yan etkilerini saptamaya yönelik yapılan çalışmalarda bu tedavi yöntemlerinin deri maligniteleri için risk oluşturduğuna dair kanıt elde edilememiştir (3,4). Bunun aksine PUVA tedavisinin deride kanserojen etkileri uzun zamandır bilinmektedir (5). PUVA tedavisi ile deri kanseri gelişimi arasındaki riski tek bir hastalık grubunda veya birkaç hastalık grubunu kapsayacak şekilde araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla yapılan gözlem süresi en uzun çalışma Stern tarafından bildirilmiştir (6). Amerika'da gerçekleştirilen bu çok merkezli çalışmaya 1380 psoriasis hastası dahil edilmiş ve hastalar 30 yıl boyunca takip edilmişlerdir (6). Bu süre zarfında 1380 hastanın 351'inde (%25) toplam 2973 skuamöz hücreli karsinom (SHK), 330'unda (%24) ise toplam 1729 bazal hücreli karsinom (BHK) geliştiği gözlenmiştir. SHK'nin Amerika'da toplumda beklenen sıklığın 30 katı, BHK'nin ise 5 katı kadar arttığına dikkat çekilmiştir. Ayrıca PUVA seans sayısı ile malignite gelişimi arasındaki ilişki araştırılmış, 150 seansın altındaki PUVA tedavisinin SHK için belirgin risk oluşturmadığı düşünüldüğünde, 350 seansın üzerinde tedavi alanlar için riskin önemli oranda arttığı kanaatine varılmıştır. PUVA ile tetiklenen

deri kanseri gelişiminde ultraviyoleye bağlı mutasyon oluşumu ve ultraviyole ile indüklenen immünsüpresyonun yanı sıra hastaların kullanmış olduğu metotreksat, arsenik, UVB, katran, siklosporin tedavileri gibi diğer olası karsinojen faktörlerin de rolü olduğu düşünülmektedir (2). Stern tarafından yapılan 30 yıllık takip çalışmasında deri kanseri gelişimi açısından PUVA tedavisinin toplam dozunun yanı sıra diğer risk faktörleri değerlendirildiğinde; hastaların deri tipinin 1 ve 2 olması ve ek olarak yüksek doz metotreksat kullanımı SHK gelişme olasılığını artıran önemli faktörler olarak dikkat çekmiştir (6).

McKenna ve ark. (7) 1979-1991 yılları arasında İrlanda'da PUVA tedavisi görmüş 245 psoriasis hastasını değerlendirdikleri çalışmada; ortalama 9,5 senelik takip süresince toplam 6 (%2,4) hastada SHK, BHK, Bowen hastalığı gibi melanom dışı deri kanseri veya insitu karsinom saptamışlardır. Bu çalışmada 100'den fazla seans şeklinde ve 250 J/cm²'den fazla UVA dozunda tedavi alan psoriasisli hastalarda deri kanseri riskinin istatistiksel olarak artmış olduğu görüşü vurgulanmış ve multipl SHK gelişen bir hastanın aldığı UVA dozunun 2000 J/cm²'den yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir (7).

MF, çocukluk dahil olmak üzere her yaşta başlayabilir, en sık çalışmamızda olduğu gibi 30 ile 40 yaşları arasında ortaya çıkar. Hastalığın nüks etmeye eğilimi olması yaşam boyu çok sayıda tedavi uygulanmasını zorunlu kılabilir.

PUVA tedavisinin uzun dönem risklerinden morbidite ve mortalitesi en önemli olanı şüphesiz sekonder deri kanserleridir. MF'li hastalarda bu tedavinin farklı bir etkisi olup olmadığı bilinmemekle beraber teorik olarak bu hastalardaki deri lenfomasına sekonder gelişmiş immünolojik disfonksiyonun deri malignitesi açısından ek bir risk oluşturabileceği söylenebilir. Dolayısıyla literatürdeki bazı çalışmalar doğrudan MF hastalarındaki riskleri incelemek üzere planlanmıştır. Herrmann ve ark. (8) Amerika'da 1978 ile 1993 yılları arasında fototerapi almış 82 MF hastasıyla yaptıkları çalışmada ortalama 43 ay izlenen hastaların %10'unda fototerapiye bağlı kronik aktinik yan etkiler oluştuğunu bildirmişlerdir. Bunlar içinde PUVA lentigoları ve aktinik keratozların yanısıra 3 hastada BHK, 3 hastada SHK gelişimi bulunmaktadır. PUVA'ya bağlı kronik deri hasarı gelişimi gözlenen bu hastaların 10 yıldan daha uzun süreli ve 2000 J/cm²'den fazla miktarda PUVA tedavisi aldıkları

Tablo 1. Takibi sırasında deri kanseri saptanan mikozis fungoidesli iki olgunun genel özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2
Cinsiyet, yaş	Erkek, 32	Erkek, 54
Deri tipi	2	4
Hastalık (MF) süresi	19 yıl	27 yıl
Toplam tedavi süresi	48 ay	79 ay
Toplam seans sayısı	301	290
Toplam UVA dozu (J/cm ²)	1514	1390
Ek hastalık	Lenfomatoid papüloz	Yok
Ek tedavi	Asitretin, metotreksat	Asitretin
Malignite tipi ve yerleşimi	Bazal hücreli karsinom, yüz	Çoğul Bowen hastalığı, gövde
Malignite gelişim zamanı	Tedavinin 7. yılı	Tedavinin 11. yılı
Diğer PUVA yan etkileri	PUVA lentigosu	PUVA lentigosu, hipopigmente maküller
MF: Mikozis fungoides		

belirtilmiştir. SHK gelişen 3 hastadan ikisinin tip 1, diğerinin ise tip 2 deriye sahip olduğu vurgulanmıştır. Smoller ve ark. (9) Amerika'da 8,3 yıl süreyle izledikleri 71 MF hastasının 7'sinde sekonder deri kanseri saptamışlar ve bu hastaların 4'ünün MF için PUVA tedavisi aldığını bildirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda MF tedavisinin sekonder deri kanseri oluşturma riskinin düşük olduğu ancak bunun uygulanan tedavi yöntemi ile de ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen ortalama 135,38±79,6 seans (ortanca değeri 110,5) PUVA tedavisi görmüş 50 MF'li hastanın ortalama 10,2±2,8 yıl izlem sürecinde bir olguda Bowen hastalığı, bir diğerinde ise BHK gelişimi görüldü. Vücudun kapalı yerlerinde 5'ten fazla (çoğul) Bowen hastalığı gelişen hastada PUVA seans sayısı 290, aldığı toplam UVA dozu 1390,5 J/cm² idi. Bir adet BHK gelişen hastanın aldığı toplam PUVA seans sayısı 301 iken, toplam UVA dozu ise 1514 J/cm² olarak hesaplandı. Hastalarımızın %12'sinde (6'sında) lentigo gelişimi saptandı. Bu altı hastanın aldığı ortalama toplam UVA dozu 1205,8 J/cm², ortalama seans sayısı ise 247,5 idi. Çalışma grubumuzda lentigo görülen hasta oranı Herrmann ve ark.'nın çalışması ile benzer olmakla beraber lentigolu hastalarımızın aldığı ortalama UVA dozu daha azdır (8). Ancak yine de bu rakam çalışma grubumuzdaki ortalama dozun (552,8±371,6 J/cm²) iki katından fazladır. PUVA lentigosu gelişen bu hastalardan 2'si aynı zamanda deri malignitesi gelişenler olup BHK görülen olgu tip 2, Bowen hastalığı görülen ise tip 4 deriye sahipti.

Lindelöf ve ark. (10) İsveç'te PUVA tedavisi sonrası deride SHK gelişimi gözlenen ve psoriasis, ekzema veya liken planus tanıları olan 24 hasta ile yaptıkları karşılaştırmalı olgu-kontrol çalışmasında daha önce metotreksat tedavisi almış hastalarda SHK riskinin artmış olabileceğini vurgulamışlardır. Çalışma grubumuzda BHK gelişen hastanın metotreksat tedavisi kullanmış olan tek hasta olması dikkat çekici bulundu. Yine Abdullah ve Keczekes (11) PUVA tedavisi almış 198 hastanın incelendiği 10 yıllık takip çalışmasında 2 hastada (%1) deri malignitesi gelişimi bildirmişler ve bacağında SHK gelişen bir hastanın uzun süre azatioprin tedavisi de aldığına vurgu yapmışlardır (11). Çalışma grubumuzda çoğul Bowen hastalığı gelişen hastada herhangi bir immunsupresif ilaç kullanımı yoktu. Öte yandan her iki hastamızın da bir süre kullandığı asitretinin kutane malignite oluşumunda profilaktik bir etkisi de bulunduğu için deri kanseri gelişiminde rol oynadığı düşünülmemiştir.

PUVA tedavisi sonrasında genital yerleşimli deri kanseri riski de artmaktadır. Stern'in (12) PUVA tedavisi alan erkeklerde genital kanser riskini araştırdığı çalışmada psoriasis nedeniyle PUVA tedavisi almış 892 hasta, ortalama 12,3 yıl takip edilmiş ve 14 (%1,5) hastada 30 genital neoplazi saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda PUVA seans sayısının 240'ın üzerinde olmasının genital SHK riskini 16,3 kat artırdığı bildirilmiştir. Aynı hastalarla yapılan ikinci takip çalışmasında devam eden 13 yılda 10 hastada daha penil ve skrotal invaziv SHK gelişimi gözlenmiş ve yüksek doz PUVA alan bireylerde riskin normal popülasyona göre 52,6 kat artmış olduğu bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda genital bölge korunarak ortalama 143 seans (ortanca değeri 104) PUVA tedavisi almış 33 erkek hastanın hiçbirinde genital kanser gelişimine rastlanmadı.

Malign melanom ile PUVA tedavisi arasındaki ilişkinin saptandığı yayınlar az sayıdadır (14,15). Stern'in Amerika'da yaptığı çalışmada PUVA tedavisi sonrası 24 yıl boyunca takip

edilen 1380 psöriasisli hastanın 16'sında (%1,2) toplam 18 invaziv melanom geliştiği bildirilmiştir (15). Çalışmanın sonucunda 250 seans ve daha fazla PUVA tedavisi ile invaziv melanom gelişim riskinin 3 kat artmış olduğu tespit edilmiş ve riskin tedavi sonrası geçen süre ile birlikte arttığı vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise ortalama 10 yıllık izlem süresinde hastaların hiçbirinde malign melanom gelişimi gözlenmedi.

Fototerapi ile ortaya çıkan lentigolar hem PUVA hem de DbUVB sonrasında görülebilir (16). Rhodes ve ark. (17) PUVA lentigolarının oluşumunu kolaylaştırıcı etmenleri araştırdıkları çalışmalarında 100 seansın üzerinde PUVA tedavisi uygulanması, 35 yaş ve sonrasında tedaviye başlanmış olması ve erkek cinsiyet olmasının lentigo gelişimi için predispozan faktörler olduğunu tespit etmişler ve deri tipi 4'ten 1'e gittikçe doğru orantılı olarak lentigo riskinin arttığını öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda hastaların %12'sinde (n=6) ekstremiteler ve gövdede yerleşen yaygın PUVA lentigoları saptandı. Bu hastaların 5'i erkek, 1'i kadın olup deri tipleri 2 ile 4 arasında değişmekteydi. Tedaviye başlama yaşları 23 ile 54 arasında değişirken, ortalama başlangıç yaşı 38 olarak saptandı. Lentigolu hastaların aldığı ortalama UVA dozu 1205,8 J/cm² ve ortalama seans sayısı 247,5 olarak saptandı. Bu değerler çalışma grubumuzun ortalamasının üzerinde idi. Dolayısıyla hastalarımızdaki bu bulgular daha önce bildirilen risk faktörlerini desteklemektedir (17). PUVA lentigoları olan hastaların ikisi aynı zamanda Bowen hastalığı veya BHK gelişen hastalardı ve bu grupta deri kanseri riski PUVA lentigosu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bulgu, lentigo gelişiminin fototerapiye sekonder deri kanseri gelişme riski açısından önemli bir uyarıcı olabileceği düşüncesini akla getirmektedir.

Yukarıda değinilen uluslararası takip çalışmalarına bakıldığında PUVA'nın ultraviyole maruziyeti ile ilişkisi iyi bilinen malign deri tümörlerine eğilimi bir miktar arttırdığı ve özellikle çok uzun süre takip edilen hastalarda daha dikkat çekici sonuçlara ulaşıldığı söylenebilir. Bununla birlikte bu çalışmaların yapıldığı İrlanda (7), İngiltere (11), ve ABD (8,9) gibi ülkeler açık tenli (Fitzpatrick deri tipi 1 ve 2) insanların yoğun olduğu ülkelerdir ve ultraviyole ile ilişkili deri kanserleri bu ülkelerde zaten önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Toplumların ülkeden ülkeye değişen deri tipi sıklığı ile ilişkili olarak ultraviyoleye dolayısıyla PUVA'ya bağlı yan etkilerin değişebileceği aşikardır. Deri tipi 3 ve 4 bireylerin daha yoğun olduğu ülkemizde PUVA tedavisinin uzun dönem yan etkilerini araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Ülkemizde yapılan en uzun takip çalışması Boztepe ve ark.'nın 2005 yılında yaptıkları retrospektif tek merkezli çalışmadır (18). 1984 ile 2004 yılları arasında PUVA, DbUVB, genişbant UVB ve lokal PUVA tedavileri almış 1151 hastanın verilerinin incelendiği bu çalışma tek bir hastalığa yönelik değildir. En çok psoriasis olmak üzere 17 farklı hastalık için toplam 1225 fototerapi tedavi kürü uygulanmış hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 226'sı tedavi kesildikten ortalama 5 yıl (2-20 yıl) sonra uzun dönem yan etkiler açısından incelenmiştir. Bu hastalardan 194'ünde (%85,8) hiçbir yan etki saptanmazken, 32'sinde (%14,2) ultraviyolenin uzun dönem yan etkilerinden en az birine rastlanmıştır. En sık ortaya çıkan yan etki lentigo olup 27 hastada (%11,9) görülmüştür. Çalışma grubundaki 226 hastanın 90'ının PUVA tedavisi aldığı

vurgulanmış ancak ne kadarının MF'li olduğu belirtilmemiştir. Sadece PUVA alan hastalar değerlendirildiğinde tedavinin kesilmesinden sonra ortanca 8 yıllık izlemi içeren bir veri ortaya çıkmıştır. Buna göre; hastaların %76,6'sında uzun dönem yan etkiye rastlanmamış, 16 hastada (%17,7) PUVA lentigosu ve 3 hastada guttat hipomelanoz ortaya çıkmıştır, hiçbirinde malign deri tümörü gelişimi saptanmamıştır. Lentigo görülme oranı bizim çalışmaya grubumuzdakine kıyasla bir miktar daha yüksektir. Bu çalışmada, seans sayısı 200'ün üzerinde olan hastalarda 2,47 kat, kümülatif dozu 100 J/cm²'nin üzerinde olanlarda ise 2,67 kat daha sık oranda lentigo görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca PUVA ile DbUVB arasında uzun dönem yan etkiler açısından anlamlı bir fark olmadığı öne sürülmüştür (18). Literatürdeki çalışmalara kıyasla takip süresi daha az olmakla beraber, bazı hastalarda ulaşılan yüksek kümülatif dozlara rağmen hiç malignite saptanmaması ülkemiz için fototerapi yönteminin görece güvenli bir seçenek olduğunu düşündürmüştür.

Karışık bir hasta grubunun izlendiği ve hiçbir malign deri tümörünün saptanmadığı Boztepe ve ark.'nın (18) çalışmasından farklı olarak sadece MF hastalarının izlendiği ve deri tipi 3 olan hastaların çoğunlukta olduğu çalışmamızda iki hastada malign deri tümörü veya in situ karsinom saptandı. Şimdiye kadar yurtdışında yapılmış çok sayıda PUVA takip çalışmalarının sonuçlarıyla uyumlu olarak bu hastaların maruz kaldığı PUVA seans sayısı ve kümülatif doz göreceli olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda çok sayıda Bowen hastalığı gelişen hastada lezyonlar gövdede yerleşirken, BHK gelişimi gösteren diğer hastada ise lezyon güneşe maruz kalan bölge olan yüzde ortaya çıkmıştı. Alışılmıştan dışında multipl lezyonlar şeklinde ortaya çıkan ve güneş almayan bir bölgede yerleşen Bowen hastalığı lezyonlarının PUVA tedavisi ile ilişkili olma olasılığı yüksekti. Diğer hastada ise BHK 31 yaşında gelişmişti ve bu yaş genel olarak BHK beklenen yaş grubuna göre oldukça gençti. Hastanın PUVA sonrası kullanmış olduğu metotreksat tedavisi ve deri tipinin 2 olması, deri kanseri için diğer predispozan faktörler olarak kabul edildi. Bu veriler ışığında bu hastadaki BHK gelişiminde PUVA tedavisinin etkili olabileceği düşünülse de tek başına sorumlu olduğunu söylemek güçtür.

Çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi (yaklaşık 10 yıl) çok uzun olmamakla birlikte, deri kanseri riski açısından bir fikir oluşturmaktadır. Deri kanserlerinin toplumda çok sık rastlanan neoplaziler olduğu ve özellikle bazal hücreli karsinom insidansının beyaz ırkta Avrupa'da 40-80/10000 ve ABD'de 300/10000 olduğu göz önüne alındığında yaş ortalaması 52,6±12,5 olan ve yaklaşık 10 yıl izlenen bir hasta grubunda %4 oranında malign deri tümörüne rastlamamız çok yüksek bir riske işaret etmemektedir (19). Bununla birlikte hastaların PUVA'ya bağlı malign deri tümörü riskinin daha sonraki yıllarda artıp artmayacağı konusunda yorum yapmak güçtür.

Sonuç

Uzun süreli ve yüksek doz PUVA tedavisi çok yüksek olmasa da deri kanseri riski taşımaktadır. Bununla birlikte özellikle yakından izlenen hastalarda kutane maligniteler erken teşhis edilebilmekte ve ciddi bir komplikasyona yol açmamaktadır. Ancak yine de düzenli kontrole gelmeyen hastalar da olabildiği düşünüldüğünde MF'de PUVA tedavisine karar

verirken yarar zarar oranı iyi değerlendirilmeli ve doğru endikasyonda kullanımına özen gösterilmelidir. Ayrıca PUVA tedavisi öncesi ve sonrasında maruz kalınabilecek kanser riskini arttıran diğer predispozan faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızın sonuçları göz önünde bulundurulduğunda PUVA lentigosu gelişmesi durumunda hastaların yakından izlenmesinin öneminin arttığı vurgulanabilir. Bizim çalışmamız ve yukarıda bahsedilen diğer takip çalışmaları bir arada değerlendirildiğinde, MF tedavisinde PUVA kullanımının oluşturduğu sekonder deri kanseri riskinin tedavinin potansiyel yararının önüne geçmediği söylenebilir. Bununla birlikte olabildiğince toplam UVA maruziyetini en düşük düzeyde tutabilecek tedavi protokolleri seçilmeli, özellikle kümülatif dozun yükselme riski olduğunda kombinasyon tedavileri yönünden hastalar değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol* 2010;49:978-86.
2. Höningmann H, Schwarz T. Ultraviolet therapy. *Dermatology*. Bologna JL, Jorizza JL, Rapini RP. 2nd edition. Spain, Mosby Elsevier, 2008;2053-69.
3. Weischer M, Blum A, Eberhard F, Röcken M, et al. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004;84:370-4.
4. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2008;159:931-5.
5. Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA, Ferguson J, et al. Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. *N Engl J Med* 1979;300:809-13.
6. Stern RS. PUVA follow-up study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:553-62.
7. McKenna KE, Patterson CC, Handley J, McGinn S, et al. Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;134:639-42.
8. Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, Kuzel TM, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:234-42.
9. Smoller BR, Marcus R. Risk of secondary cutaneous malignancies in patients with long-standing mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:201-4.
10. Lindelöf B, Sigurgeirsson B. PUVA and cancer: a case-control study. *Br J Dermatol* 1993;129:39-41.
11. Abdullah AN, Keczek K. Cutaneous and ocular side-effects of PUVA photochemotherapy: a 10-year follow-up study. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:421-4.
12. Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The photochemotherapy follow-up study. *N Engl J Med* 1990;322:1093-7.
13. Stern RS, Bagheri S, Nichols K. PUVA follow up study. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:33-9.
14. Kemmett D, Reshad H, Baker H. Nodular malignant melanoma and multiple squamous cell carcinomas in a patient treated by photochemotherapy for psoriasis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1498.
15. Stern RS. PUVA follow-up study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:755-61.
16. Friedland R, David M, Feinmesser M, Barzilai A, et al. NB-UVB (311-312 nm)-induced lentiginosities in patients with mycosis fungoides: a new adverse effect of phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1158-62.
17. Rhodes AR, Stern RS, Melski JW. The PUVA lentigo: an analysis of predisposing factors. *J Invest Dermatol* 1983;81:459-63.
18. Boztepe G, Demirgüneş E, Altaykan A, Şahin S, ark. Bir fototerapi ünitesinin 20 yıllık öyküsü. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2006;16:7-13.
19. Malignant epithelial tumors. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, editors. *Dermatology*. 2nd ed. New York, Springer-Verlag, 2000. P. 1463-89.