

# Ekstrakorporeal Fotokemoterapi

## EXTRACORPOREAL PHOTOCHEMOTHERAPY

Gonca BOZTEPE ŞENTÜRK\*, Sedef ŞAHİN\*\*

\* Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Öğr.Gör.,

\*\* Doç.Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

### Özet

Ekstrakorporeal fotokemoterapi (extracorporeal photochemotherapy = ECP) eritrodermik kutanöz T hücreli lenfoma (cutaneous T cell lymphoma = CTCL) tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bir yöntemdir. Yöntem aferez ile elde edilen lökositten zengin periferik kana psoralen varlığında vücut dışında ultraviyole A uygulanması prensibine dayanmaktadır. Etkisini patolojik T-hücre klonlarını baskılayarak ortaya koyduğu anlaşıldıktan sonra CTCL dışındaki T-hücre aracılı hastalıklarda kullanımı da söz konusu olmuştur. Türkiye’de halen 4 büyük merkezde ECP tedavisi uygulanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ekstrakorporeal fotokemoterapi,  
Kutanöz T hücreli lenfoma,  
T hücre aracılı hastalıklar

T Klin Dermatoloji 2003, 13:244-252

### Summary

Extracorporeal photochemotherapy (ECP) is a modality that has been established for the management of cutaneous T cell lymphoma (CTCL). In this modality leukocyte-enriched peripheral blood is exposed to ultraviolet A in an extracorporeal system in the presence of psoralen. After it has been captured that the mechanism of action for ECP was conducted by suppressing the pathological T-cell clons, its use in T-cell mediated diseases other than CTCL has been explored. Today ECP therapy is available in 4 centers in Turkey.

**Key Words:** Extracorporeal photochemotherapy,  
Cutaneous T cell lymphoma,  
T cell mediated diseases

T Klin J Dermatol 2003, 13:244-252

Fotoferez, ekstrakorporeal fotokemoterapi (extracorporeal photochemotherapy = ECP) veya Knobler ve Heald’in tanımıyla ekstrakorporeal fotoimmünokemoterapi (1) eritrodermik kutanöz T hücreli lenfoma (cutaneous T cell lymphoma = CTCL) tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bir yöntemdir. ECP’nin klasik fotokemoterapiden farkı işlemin vücut dışında gerçekleşmesidir. Yöntem vücut dışına alınan lökositten zengin bir kan fraksiyonuna UVA uygulanması ve UVA uygulanan bu hücrelerin reinfüze edilmesi prensibine dayanır.

ECP literatürde ilk olarak 1987 yılında Edelson ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çok merkezli bir çalışmayla yer almıştır (2). Bu çalışmada periferik kanda Sezary hücresi bulunan, 28’i sistemik kemoterapiye direnç gösteren 37 CTCL’li

hastaya (29’u eritrodermik, 8’i plak evresinde) ECP uygulanmıştır. Tedavinin etkinliği Tablo 1’de özetlenen kriterlere göre değerlendirilmiş ve 37 hastanın 27’sinde (%73) ECP’nin etkili olduğu açıklanmıştır. Eritrodermili 29 hastanın 24’ünde yanıt alınmıştır (6 TY, 6 PY, 12 MY). Edelson ve arkadaşlarının çalışması büyük ilgi görmüş ve sonuçların açıklanmasından 1 yıl sonra ECP’nin CTCL’de kullanımı Amerikan İlaç ve Gıda Örgütü (FDA) tarafından onaylanmıştır. Aynı merkezden Heald ve arkadaşları 1992 yılında ilk çalışmada ECP’ye yanıt veren 24 eritrodermili hastanın 5 yıllık takiplerini yayınladılar (3). Bu çalışmada ECP ile tanıdan itibaren beklenen ortanca hastaliksız sağkalım süresi 60.3 aydan uzun olarak belirlendi. Heald ve arkadaşları elde ettikleri sonucu 1988 yılında yayınlanan tümör survey çalışmasının

**Tablo 1.** KTHL’de tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan kriterler

DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ	
TY	Klinik ve histopatolojik tam iyileşme>4 hafta
PY	Ölçülen lezyonlarda %50’den fazla gerileme
MY	Ölçülen lezyonlarda %50’den az, %25’den çok gerileme
YY	Ölçülen lezyonlarda %25’den az gerileme
PH	Ölçülen lezyonlarda %25’den fazla genişleme veya yeni lezyon, lenfadenopati veya organomegali olması
Nüks	TY veya PY sonrasında lezyonlarda artış

TY: tam yanıt, PY: parsiyel yanıt, MY: minimal yanıt, YY: yanıt yok, PH: progresif hastalık

sonuçları ile karşılaştırdılar. Eritrodermik CTCL’li 106 hastanın incelendiği tümör survey çalışmasında, uygulanan tedavi yönteminden bağımsız olarak, dolaşan kanda %5’den fazla Sezary hücresi bulunan CTCL hastalarında beklenen ortanca hastalıklı sağkalım süresi 30 ay olarak bildirilmişti (4). Daha önce yapılmış çalışma sonuçları ile yeni çalışma sonuçlarını karşılaştırmanın istatistiksel geçerliliği halen tartışılabilir da tümör survey çalışmasındaki 30 aylık süre ile ECP ile elde edilen 60.3 aylık süreyi karşılaştıran Heald ve arkadaşları ECP’nin eritrodermik CTCL’de ilk tedavi seçeneği olması gerektiği sonucuna varmışlardır. Daha sonraki çalışmaların çoğu da bu sonucu desteklemiştir (5-10). Zic ve arkadaşları ECP uygulanan 14’ü plak evrede, 6’sı eritrodermik 20 CTCL’li hastanın 11(5 TY, 6PY)’inde (%55) yanıt izlemiş, tanıdan itibaren ortanca hastalıklı sağkalım süresini 96 ay olarak bulmuşlardır (6,7). Bugüne kadar ECP ile en uzun ortanca hastalıklı sağkalım süresi Gottlieb ve arkadaşları tarafından tanıdan itibaren 100 ay olarak saptanmıştır (11). Duvic ve arkadaşları, 2’si plak evre, 32’si evre III ve IV CTCL’li 34 hastalık serilerinde ECP ile %50 oranında yanıt elde etmişlerdir (9). Yanıt veren 17 hastanın biri dışında tümünün başlangıçta eritrodermide olduğu vurgulanmıştır.

ECP’nin CTCL’de ortanca hastalıklı sağkalım süresini uzattığı ve özellikle eritrodermik CTCL tedavisinde ilk seçenek tedavi yöntemi olarak kullanılmasının uygun olduğu görüşüne karşı çıkan bir çalışma 1998 yılında İngiltere’den,

Andrews ve arkadaşlarından geldi (12). Bu çalışmaya periferik kanda Sezary hücresi bulunan hastalardan sadece Southern Blot yöntemi ile monoklonalite saptanan 44’ü dahil edilmişti. 44 hastadan 29’u ECP ile tedavi edilirken, 15’i diğer yöntemler ile tedavi edilmiş ve her iki grup hastalıklı sağkalım süresi açısından karşılaştırılmış ancak anlamlı fark bulunamamıştır. Ortaya çıkan sonuç ECP’nin ortanca hastalıklı sağkalım süresini uzattığı savını desteklememiştir. Andrews ve arkadaşları daha önce yayınlanan bir çalışmayı referans alarak (13) CTCL dışında Tablo 2’de sıralanan dermatolojik hastalıklarda da periferik kanda Sezary hücreleri bulunabileceğinin altını çizmiş ve bundan önce daha uzun sağkalım süresi bildiren diğer çalışmalarda Sezary hücre popülasyonunda monoklonalite bakılmadığı için CTCL dışındaki nedenlerle eritrodermide olan hastalara da tedavi uygulanmış olabileceğini belirtmişlerdir.

### CTCL’de ECP’nin başarısını belirleyen faktörler

Literatürde yer alan çalışmalarda CTCL’de ECP ile yanıt alınması olasılığını arttıran parametreler ortaya konmaya çalışılmıştır. Çoğu araştırmacı tarafından tespit edilen en önemli parametre *CD4/CD8 oranı*dır. ECP’ye yanıt vermeyen hastalarda tedavi öncesinde CD4/CD8 oranı, yanıt veren hastalarinkinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (3). Tedavi öncesinde

**Tablo 2.** KTHL dışında periferik kanda Sezary hücresi izlenebilen dermatolojik hastalıklar (13)

1. Kronik dermatozlar
2. Solar keratozis
3. Atopik dermatit
4. Bazal hücreli karsinom
5. Psoriasis
6. Liken planus
7. Parapsoriasis
8. DLE
9. Lenfomatoid papülozis
10. PLEVA
11. Vaskülit
12. B-hücreli lenfoma

CD4/CD8 oranı ve *mutlak CD8 sayısı* normale ne kadar yakınsa ECP ile yanıt alınması olasılığı o kadar artmaktadır.

Periferik kanda *Sezary hücre* bulunan hastaların ECP'ye yanıt verme olasılıkları, Sezary hücre bulunmayan hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur (11).

Heald ve arkadaşları *tanı ile ECP başlanması arasında geçen sürenin* yanıt veren hastalarda, yanıt vermeyenlere oranla daha kısa olduğunu gözlemiş ve ECP'nin erken başlanmasının yanıt alınması olasılığını arttırdığını belirtmişlerdir (3). Ayrıca ECP başlandıktan sonra elde edilen yanıt ne kadar erken ortaya çıkarsa uzun dönem remisyonda kalma olasılığı o kadar artmaktadır (6,7).

ECP'ye yanıt veren hastalarda tedavi öncesi ve sonrası *serum IgG düzeyleri* karşılaştırıldığında tedavi sonrasında serum IgG düzeyinde belirgin artış olduğu belirlenmiştir. Oysa yanıt vermeyen hastalarda serum IgG düzeyinde azalma saptanmıştır. IgG düzeyindeki artışın yardımcı T-hücre fonksiyonunda bir düzelmeyi işaret ettiği ve bir yanıt belirleyici olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (9).

Bahsedilen parametrelerin henüz hiçbiri, hangi hastanın ECP'ye yanıt vereceğini kesin olarak belirleyememektedir.

### **Etki Mekanizması**

#### ***DNA hasarı ve lenfositotoksite***

Psoralen, UVA ile fotoaktif olduğunda DNA ile kovalent bağlar oluşturarak mitozu inhibe etmektedir. Vücut dışına alınan lökosit zengin bir kan fraksiyonu "buffy coat" içine eklenen psoralen, CD4+ malign hücre DNA'sına UVA etkisi ile kovalent bağlandığında bu hücreyi modifiye etmekte ve reinfüze edilen bu modifiye malign T- hücreye karşı CD8 sitotoksite gelişmektedir. Bu olayda ilginç olan yön "buffy coat" içinde anormal lenfosit topluluğunun sadece %5-10'u UVA'ya maruz kaldığı halde reinfüzyondan sonraki dönemde malign lenfosit klonunun %95'inden fazlasının ortadan kayboluyor olmasıdır. ECP ile modifikasyona uğrayan lenfositlerin reinfüzyonu

ile klon spesifik bir immün yanıt başlamakta ve bu yanıt malign klonun tümüyle yok edilmesine neden olmaktadır (9).

#### ***UVA ile indüklenen apoptozis***

Bir süredir UVA'nın özellikle inflamatuvar hastalıklardaki etkisini apoptozis yoluyla ortaya koyduğu bilinmektedir. UVA ile indüklenen apoptozis Bcl-2 ekspresyonu ile inhibe olmakta oysa CD95-Fas ekspresyonu apoptozisi indüklemektedir. Yüksek rezolüsyonlu multiparametrik akım-sitometri analizleri ile periferik kan klonal lenfositlerinde tespit edilen Bcl-2 ekspresyonunun, ECP'ye yanıt veren hastalarda tedavi öncesi normal olduğu veya tedavi sırasında normale döndüğü belirlenirken, ECP'ye yanıt vermeyen hastalarda ısrarlı yüksek düzeyleri tespit edilmiştir (14). Aynı çalışmada CD95-Fas negatif hastalarda yanıt almamakta, CD95-Fas eksprese eden hastalarda yanıt alındığı da bildirilmiştir.

#### ***Sitokin profilinde değişiklik***

CTCL'nin özellikle ileri evrelerinde ve Sezary sendromunda Th2 ağırlıklı bir immün ortam ortaya çıkmakta ve bu ortam CD8+ lenfositlerin fonksiyonunu baskılayarak malign klonun ortadan kaldırılmasını engellemektedir. ECP tedavisi ile Th1 ve Th2 arasındaki denge düzenlenmekte ve Th2 yanıtı normale dönmektedir. Th1/Th2 dengesi normale dönünce CD8+ T-lenfosit yanıtı da normale dönmektedir (15).

#### ***Solubl interlökin-2 reseptör (sIL-2R)***

##### ***seviyesinin normale dönmesi***

CTCL'nin CD4+ yardımcı T hücrelerinin malign klonal proliferasyonu sonucu ortaya çıktığını biliyoruz. Bu klonal genişleme Patterson ve Edelson tarafından basitçe şöyle açıklanmaktadır; IL-1 etkisi ile malign T-hücreleri epidermiste prolifer olmaya ve IL-2 üretmeye başlarlar, IL-2 bir T-hücre büyüme faktörü olarak görev yapar ve diğer T-hücrelerinde IL-2 için reseptör ekspresyonunu uyarır, böylece giderek artan oranda T-hücresi IL-2'ye maruz kalarak prolifer olur ve sonuç olarak prolifer olan T-hücrelerinden daha

çok IL-2 üretilir. Bu şekilde klonal olarak genişleyen malign hücre popülasyonundaki subklonlar kendilerine yetecek kadar IL-2 üretme kapasitesine ulaştıklarında epidermise sınırlı kalmaktan kurtularak dissemine olma yetisini de elde ederler (9). Bundan önce yapılmış bazı çalışmalarda CTCL'li hastalarda sIL-2R seviyesinde artış olduğu ve bu artışın tümör yükünü yansıttığı bildirilmişti. Vonderheid ve arkadaşları ECP'nin sIL-2R seviyelerinde düşüşe neden olduğunu ve sIL-2R seviyesindeki düşüşün klinik yanıtla korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (16).

### ***Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) seviyesinde artış***

Vowels ve arkadaşları ECP'nin monositlerden TNF- $\alpha$  salınımına neden olduğunu ortaya koymuş ve ECP ile ortaya çıkan etkinin bu yolla oluşabileceğini savunmuşlardır (17).

### ***ECP işlem aşamaları***

ECP işleminin uygulandığı sistemde, (HÜTF Onkoloji Enstitüsü Aferez Ünitesinde ECP işlemi UVAR XTS® Therakos, Johnson & Johnson Company ile uygulanmaktadır) hastaya periferik veya santral venöz kateter takılması ve uygun aşamada sisteme steril 8-MOP solüsyonu olan UVADEX® eklenmesi dışındaki tüm aşamalar otomatik olarak gerçekleştirilmektedir. ECP işleminde birbirini izleyen aşamalar aşağıda sıralanmıştır:

1. damar yolu sağlanması

2. damar yolu yardımıyla ara verilmeksizin devirler halinde 125 cc tam kan alınması, her bir devirde kanın santrifuj edilerek lökosit zengin kan fraksiyonunun "buffy coat" elde edilmesi (devir sayısı hastanın hematokrit değerine göre önceden doktor tarafından belirlenmekte ve bu aşama sonunda yaklaşık olarak 240-270 ml "buffy coat" ve 300 ml plazma elde edilmesi hedeflenmektedir)

3. kanın "buffy coat" dışında kalan plazma kısmının hastaya geri verilmesi

4. elde edilen "buffy coat" içine uygun dozda UVADEX® eklenmesi

5. ultraviyole aşamasına geçilmesi ve karışımın 1-2 J/cm<sup>2</sup> olacak şekilde UVA uygulanması

6. UVA uygulanan karışımın hastaya geri verilmesi

### **Uygulama ve rejim**

ECP genellikle 4 haftada bir, ardışık 2 günde uygulanır. Ancak seçilmiş vakalarda kısa süre için 4 haftadan daha kısa aralıklarla uygulanabilir. CTCL'de ECP'nin etkili olup olmadığını söyleyebilmek için tedaviye en az 6 ay devam edilmesi önerilmektedir. Her bir ECP seansı, hastanın hematokrit değerine bağlı olarak, 3-5 saat kadar sürmektedir.

### **Komplikasyonlar**

ECP hastaların çoğunun kolay tolere ettiği, komplikasyon riski oldukça düşük bir tedavi yöntemidir. ECP işlemi sırasında en sık gözlenebilecek komplikasyon, volüm açığı nedeniyle gelişen hipotansiyondur; işlem sırasında ek bir damar yolunun açık tutulması ve kan basıncının yakın takibe alınması ile engellenebilmektedir. İşlem sırasında oluşabilecek diğer olası komplikasyonlar; heparin kullanımına bağlı kanamalar ve kullanılan steril 8-MOP solüsyonuna bağlı hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Reinfüzyonu takiben ateş hastaların çoğunda gelişmekte, endojen pirojenlerin açığa çıkmasına bağlanan bu ateş antipretikler ile kolayca kontrol altına alınabilmektedir.

Psoralen kullanımına bağlı yan etkilerin (bulantı, fotosensitivite, katarakt oluşumu ve diğerleri) UVAR XTS® Sistem ile gelişmesi olasılığı oldukça düşüktür çünkü steril 8-MOP solüsyonu olan UVADEX®'in "buffy coat"a eklenen dozu, oral yolla verilmesi gereken psoralen dozunun 1/250'si ile 1/500'ü arasında değişmektedir. ECP ilk kullanımına girdiği yıllarda işlem oral psoralen alımını takip eden 2 saat içerisinde gerçekleştirilmekteydi. Ancak oral yolla alınan psoralenin gastrointestinal sistemden emilimi hastalar arasında büyük farklılıklar göstermekte ve bazı hastalarda psoralenin

kan seviyesi tedavi için gereken minimum dozun altında kalabilmekteydi. Günümüzde psoralen direkt “buffy coat” içine eklenmekte böylece çok daha düşük psoralen dozları ile yeterli ve homojen psoralen seviyeleri elde edilmekte ve psoralene bağlı yan etkilerin pek çoğu da böylece ortadan kalkmaktadır.

### ECP'nin diğer tedaviler ile kombinasyonu

CTCL'de ECP tek başına kullanıldığında çoğu zaman parsiyel yanıt elde edilmektedir. ECP ile parsiyel yanıt elde edilen hastalarda kombinasyon tedavileri önerilmektedir. ECP, interferon, total deri elektron demet radyoterapisi, topikal nitrojen mustard, oral klorambusil ve prednizon, metotreksat, topikal ve intralezyonel steroidler ve CTCL tedavisinde kullanılan diğer yöntemler ile kombine edilmiştir. ECP'nin immünomodülatuar sinerjistik etkileri nedeniyle özellikle interferonla kombinasyonu ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir hatta bu çalışmaların birinde iki yöntemin tedavinin en başından itibaren birlikte kullanılmasının daha uygun olduğu savunulmuştur (18). Bugün için genel yaklaşım eritrodermisi olan hastalarda 6 aylık ECP monoterapisi sonunda elde edilen yanıtı bakılarak gerektiğinde kombinasyon tedavisine başlanması, belirgin lösemik tutulum veya tümör varlığında ise ECP monoterapisi ile yanıt alınması olasılığı çok düşük olduğu için tedavinin başlangıcından itibaren kombinasyonların uygulanmasıdır.

### ECP'nin diğer T-hücre aracılı hastalıklarda kullanımı

ECP'nin CTCL dışındaki hastalıklarda denenmesinin en önemli nedenleri; yan etkilerinin az olması ve ECP ile oluşan etkinin immün sistem üzerinden geliştiğini destekleyen bulguların varlığıdır. ECP patolojik T hücre klonlarını baskılabiliyorsa, otreaktif T hücrelerinin aracılık ettiği diğer inflamatuvar hastalıklarda da etkili olabilir düşüncesinden yola çıkılarak, progresif sistemik skleroz, pemfigus vulgaris ve diğer otoimmün büllöz hastalıklar, atopik dermatit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit, psoriatik artrit ve oral liken

planus tedavisinde kullanılmıştır. Literatürde kalp, böbrek, akciğer ve karaciğer transplant alıcılarında ve özellikle kemik iliği transplantasyonu sonrasında gelişen graft-versus-host hastalığı (graft-versus-host disease = GVHD) vakalarında kullanımını destekleyen veriler bulunmaktadır.

### Dermatolojide diğer kullanım alanları

#### *Otoimmün büllöz hastalıklar*

ECP'nin CTCL'deki başarısından sonra kullanıldığı ilk otoimmün hastalık pemfigus vulgaristir. İlk olumlu deneyim, Rook ve arkadaşları tarafından rapor edildi, diğer tedavi yöntemlerine dirençli 4 pemfigus vulgarisli hastanın 3'ünde klinik semptomlarda ve antikor titresinde belirgin gerileme saptanmıştı (19). Literatürde ECP ile pemfigus vulgaris, pemfigus foliyaseus, büllöz pemfigoid ve akkiz epidermolizis büllöza tedavisinde elde edilen veriler Tablo 3 ve Tablo 4'de özetlenmeye çalışılmıştır.

#### *Atopik dermatit*

ECP özellikle standart immünsupresif tedavilere dirençli hale gelen erişkin ağır atopik dermatitli hastalarda kullanılmış ve hastaların bir kısmında lezyonların ve özellikle kaşıntının gerilemesini sağlamıştır. Tablo 5'de, Prinz ve arkadaşlarının 1999 yılında rapor ettikleri ve bugüne kadar ECP ile tedavi edilen en büyük atopik dermatit hasta serisini içeren çalışma da dahil olmak üzere,

**Tablo 3.** Literatürdeki çalışmalarda ECP'nin pemfigus vulgaris (PV) ve pemfigus foliyaseus (PF) tedavisinde kullanımı ile rapor edilen yanıtların özeti.

	Hasta	Yanıt
Rook ve ark. (19)	PV/4	2TY, 1 PY
Liang ve ark. (20)	PV/1	1TY
Gollnick ve ark.(21)	PV/1	1TY
Owsianowski ve ark.(22)	PV/1	1TY
Azana ve ark. (23)	PF/1	1TY
Wollina ve ark. (24)	PV/3, PF/1	3TY, 1 PY
<b>TOPLAM</b>	<b>PV/10, PF/2</b>	<b>9TY, 2PY</b>

TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel yanıt.

**Tablo 4.** Literatürdeki çalışmalarda ECP'nin büllöz pemfigoid (BP) ve akkiz epidermolizis büllöza (EBA) tedavisinde kullanımı ile rapor edilen yanıtların özeti.

	Hasta	Yanıt
Miller ve ark. (25)	EBA/1	1TY
Gordon ve ark. (26)	EBA/3	2TY, 1PY
Camara ve ark. (27)	EBA/1	1TY
Wollina ve ark. (24)	BP/3	3TY
<b>TOPLAM</b>	<b>BP/3, EBA/5</b>	<b>7TY, 1PY</b>

TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel yanıt.

**Tablo 5.** Atopik dermatit (AD) hastalarında ECP ile elde edilen yanıtların özeti.

	Hasta	Yanıt
Prinz ve ark. (28)	AD/3	2TY, 1PY
Richter ve ark. (29)	AD/3	3PY
Mohla ve ark. (30)	AD/1	1PY
Prinz ve ark. (31)	AD/14	4TY, 6PY, 4YY
<b>TOPLAM</b>	<b>AD/21</b>	<b>6TY, 11PY, 4YY</b>

TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel yanıt.

literatürde bildirilen çalışmalar gösterilmektedir.

#### **Progresif sistemik sklerozis ve morfea**

Progresif sistemik sklerozis'in (PSS), sklerotik GVHD'ye klinik benzerliği bu hastalığın T-hücre aracılı bir hastalık olabileceği fikrini doğurmuştur. Tutulan organlarda erken dönemde T-lenfosit infiltrasyonu olması ve otoreaktif antikorların varlığı da PSS'nin otoimmün doğasını destekler niteliktedir. Standart tedavilere dirençli, hızla progresyon gösteren 2 PSS'li hastanın yer aldığı ECP pilot çalışmasında her iki hastada da hastalık şiddetinde bir oranda gerileme sağlanmıştı (32). Bu gözlemlerden sonra paralel gruplu, tek kör, randomize, 8 merkezli bir çalışma planlanmış ve yeni tanı alan (ortalama semptom süresi 1.83 yıl) ve son 6 ayda kutanöz tutulumda %30 oranında progresyonu olan 79 PSS'li hasta ECP ile D-penicillamine'in karşılaştırıldığı bu çalışmaya dahil edilmiştir (33). ECP 4 haftada bir birbirini izleyen 2 günde uygulanırken, D-penicillamine en yüksek

750mg/gün dozda verilmiştir. 6 ay süre süre boyunca önerilen tedavileri düzenli kullanan ECP grubundaki 31 hastanın 21'inde (%68), D-penicillamine grubundaki 25 hastanın 8'inde (%32) deri lezyonlarında belirgin yumuşama saptanmıştır. 6 ay sonunda elde edilen bu veriler ECP lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak tedaviye devam edebilen hastalar 10. ay sonunda tekrar incelendiğinde veriler ECP grubu ile D-penicillamine grubu arasında 6.ay sonunda elde edilenin aksine istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Bu kapsamlı çalışmayı 1999 yılında yayınlanan Enomoto ve arkadaşlarının çalışması izledi (34). Çapraz çalışma düzeninde planlandığı için sonuçları oldukça güvenilir olan bu çalışmaya hastalık süresi 5 yıldan az olan 19 PSS'li hasta dahil edilmişti. Rastgele iki gruba ayrılan bu hastalardan 10'una 1 yıl süre ile ECP tedavisi uygulanırken, 9'u tedavisiz izlenmiş, 1 yıl sonunda ise başlangıçta ECP alan grup tedavisiz izlenirken, diğer gruba ECP tedavisi uygulanmıştır. 2 yılın sonunda her iki grup arasında deri skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ortaya konmuştur. Literatürdeki bu çalışmalar ışığında ECP'nin PSS tedavisinde D-penicillamine veya plasebodan üstün olmadığı açıklık kazanmıştır.

ECP'nin bugüne dek biri generalize morfealı diğeri üst ekstremitede linear morfealı toplam 2 hastada kullanımı rapor edilmiştir (35). Generalize morfealı hastaya 3 aydan sonra uygun damar yolu bulunamaması nedeniyle tedavi uygulanamadığı için sonuç bildirilemezken, linear morfealı hastanın 6 ay tedavi sonunda morfea plak sayında azalma olduğu, devam eden plaklarda ise 16 ayın sonunda görünür gerileme olduğu bildirilmiştir.

#### **Oral liken planus**

Liken planus ve GVHD arasındaki klinik benzerlikler ortak bir patogenetik mekanizmayı işaret ediyor olabilir. Bu iki hastalık arasındaki bir başka benzerlik ise her iki hastalığın da ECP'ye yanıt veriyor olmasıdır. Becherel ve arkadaşları bir seri dirençli erozif oral liken planus hastasında 6 aylık ECP tedavisi sonrası olumlu yanıt bildirmişlerdir (36). İzlenen yan etki ise minimaldir. Bu çalışma-

nın uzun dönem sonuçları henüz yayınlanmamasına rağmen Knobler ve arkadaşları da kendi merkezlerinde bir ağır oral liken planuslu hastaya ECP uygulamış ve daha 2. seansın sonunda belirgin bir düzelme elde etmişlerdir. Bu hızlı düzelmeyi tam olarak açıklayamayan çalışmacılar, bu hastanın aynı zamanda bir hepatit C hastası olduğunu belirtmişlerdir. İnterferona dirençli hepatit C hastalarında ECP'nin faydalı olabildiği daha önce bildirilmişti (37). Literatürdeki veriler ışığında hepatit C virüsle infekte liken planus hastalarında düzelme gözlenmesi, ECP ile kronik viral enfeksiyona karşı immün yanıt güçlenirken, parainfeksiyöz bir orijini olduğu düşünülen oral liken planusun da düzelmesi şeklinde yorumlanmaktadır (1).

### ***Psoriatik artrit***

ECP'nin psoriatik artritte kullanımına ilişkin ilk yayın 1990 yılında yayınlanmıştır. ECP uygulanan 5 psoriatik artritli hastanın 4'ünde kavrama gücü, şişlik, sabah katılığı, kullanılan non-steroidal antiinflamatuvar ilaç dozu ve radyolojik değişiklikler göz önüne alındığında az veya orta dereceli bir yanıt elde edildiği rapor edilmiştir (38). Aynı çalışmada hastaların hiçbirinde deri lezyonlarında gerileme olmadığı da belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada ise psoriazi ve seronegatif artritli olan 8 hastaya 12 hafta süreyle tek başına ECP, ECP tedavisini izleyen 12 hafta sürede ise ECP ve PUVA tedavileri birlikte uygulanmış ve 24 haftalık tedavi sonunda 8 hastanın 4'ünde eklem semptomlarında belirgin gerileme elde edilmiştir. Hastalar tedavinin sonlanmasını takip eden 1 yıl süre içinde 3 ayda bir takip edilmiş ve etkinin 1 yıl süre ile devam ettiği bildirilmiştir (39).

### **Türkiye'de ECP tedavisi uygulanan merkezler**

1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
  2. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
  3. İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi
  4. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
- T.C Sağlık Bakanlığı'nın onayladığı endikas-

yonlar nelerdir?

ECP'nin T.C Sağlık Bakanlığı onaylı tek endikasyonu CTCL'dir. Ancak CTCL dışındaki hastalıklarda tedavi seçeneği olarak uygun görülürse Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Fotoferez-Aferez Alt Komisyonu onayı alınarak kullanımı mümkün olabilmektedir. Bugüne kadar Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Fotoferez-Aferez Alt Komisyonu ECP'nin GVHD, psoriatik artrit ve pemfigus vulgaris'te kullanımına onay vermiştir. 4 haftada bir ardışık 2 günde uygulanan ECP yaklaşık olarak 5000 Amerikan Doları'na mal olmaktadır.

Sonuç olarak; ECP Türkiye'de sınırlı sayıda merkezde uygulanabilen, yan etkileri az, ancak oldukça pahalı bir tedavi yöntemidir. Doğru endikasyonlar ile kullanıldığında bu merkezler ülke ihtiyacını karşılayabilecek kapasitededir. Önerimiz, bu merkezlerin iyi tanıtılması, uygun hastaların bu merkezlerden faydalanmasının sağlanması ve merkezler arası bağlantılar kurularak ortak tedavi ve takip parametreleri saptanmasıdır. Böylece, her bir merkezin tek başına çok daha uzun sürede elde edeceği deneyime, daha kısa sürede ulaşılabilecek ve hem ülke hem dünya literatürüne önemli katkılar sağlanabilecektir.

### **KAYNAKLAR**

1. Knobler R, Heald P. Extracorporeal photoimmunotherapy. In: Krutmann J, Höningmann H, Elmets CA, Bergstresser PR eds. Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods. 1st ed. Berlin: Springer. 2001:248-60.
2. Edelson RL, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. N Eng J Med 1987;316:297-303.
3. Heald P, Rook A, Perez M, Wintroub B, Knobler R, Jegasothy B et al. Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. J Am Acad Dermatol 1992;27:427-33.
4. Weinstock MA, Horm JW. Population-based estimate of survival and determinants of prognosis in patients with mycosis fungoides. Cancer 1988;62:1658-61.
5. Armus S, Keyes B, Cahill C, Berger C, Crater D, Scarborough D et al. Photopheresis in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 1992;27:427-33.

- neous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:898-902.
6. Zic J, Arzubiaga C, Salhany KE, Parker RA, Wilson D, Stricklin GP et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:729-36.
  7. Zic J, Stricklin G, Greer J, Kinney M, Shyr Y, Wilson D et al. Long term follow-up with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:935-45.
  8. Zachariae H, Bjerring P, Brodthagen U, Sogaard H. Photopheresis in the red man or pre-sezary syndrome. *Dermatology* 1995;190:132-5.
  9. Duvic M, Hester P, Lemak A. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:573-9.
  10. Bisaccia E, Gonzalez J, Palangio M, Schwartz J, Klainer AS. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: a 9-year retrospective study at a single institution. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:263-71.
  11. Gottlieb S, Wolfe T, Fox F, Denardo B, Macey W, Bromley P et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alpha: a 10 year experience at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:946-57.
  12. Fraser-Andrews E, Seed P, Whittaker S, Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome. No significant effect in the survival of 44 patients with a peripheral blood T-cell clone. *Arch Dermatol* 1998;134:1001-5.
  13. Wieselthier JS, Koh HK. Sezary syndrome: Diagnosis, prognosis and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:381-401.
  14. Osella-Abate S, Zaccagna A, Savoia P, Quaglino P, Salomone B, Bernengo MG. Expression of apoptosis markers on peripheral blood lymphocytes from patients with cutaneous T-cell lymphoma during extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:40-7.
  15. Di Renzo M, Rubegni P, De Aloe G, Paulesu L, Pasqui AL, Andreassi L et al. Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Immunology* 1997;92:99-103.
  16. Vonderheid EC, Zhang Q, Lessin S, Polansky M, Abrams T, Bigler RD et al. Use of serum soluble interleukin-2 receptor levels to monitor the progression of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:207-20.
  17. Vowels BR, Cassin M, Boufal MH, Walsh LJ, Rook AH. Extracorporeal photochemotherapy induces the production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes: implications for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 1992;98:686-92.
  18. Haley H, Davis D, Sams W. Durable loss of a malignant T-cell clone in a stage IV cutaneous T-cell lymphoma patient treated with high dose interferon and photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:880-3.
  19. Rook AH, Jegasothy BV, Heald P, Nahass GT, Ditre C, Witmer WK, Lazarus GS, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy for drug-resistant pemphigus vulgaris. *Ann Intern Med* 1990;112:303-5.
  20. Liang G, Nahass G, Kerdel FA. Pemphigus vulgaris treated with photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:779-80.
  21. Gollnick HP, Owsianowski M, Taube KM, Orfanos CE. Unresponsive severe generalized pemphigus vulgaris successfully controlled by extracorporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:122-4.
  22. Owsianowski M, Garbe C, Ramaker J, Orfanos CE, Gollnick H. Therapeutic experiences with extracorporeal photopheresis. Technical procedure, follow-up and clinical outcome in 31 skin diseases. *Hautarzt* 1996;47:114-23.
  23. Azana JM, de Misa RF, Harto A, Espana A. Severe pemphigus foliaceus treated with extracorporeal photochemotherapy. *Arch Dermatol* 1997;133:287-9.
  24. Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999;198:140-4.
  25. Miller JL, Stricklin GP, Fine JD, King LE, Arzubiaga MC, Ellis DL. Remission of severe epidermolysis bullosa acquisita induced by extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1995;133:467-71.
  26. Gordon KB, Chan LS, Woodley DT. Treatment of refractory epidermolysis bullosa acquisita with extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1997;136:415-20.
  27. Camara A, Becherel PA, Bussel A, Lagrange S, Chosidow O, Joly P et al. Resistant acquired bullous epidermolysis with severe ocular involvement: the success of extracorporeal photochemotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:612-5.
  28. Prinz B, Nachbar F, Plewig G. Treatment of severe atopic dermatitis with extracorporeal photopheresis. *Arch Dermatol Res* 1994;287:48-52.
  29. Richter HI, Billmann-Eberwein C, Grewe M, Stege H, Berneburg M, Ruzicka T, Krutmann J. Successful monotherapy of severe and intractable atopic dermatitis by photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:585-8.
  30. Mohla G, Horvath N, Stevens S. Quality of life improvement in a patient with severe atopic dermatitis treated with photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:780-2.
  31. Prinz B, Michelsen S, Pfeiffer C, Plewig G. Long-term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:577-82.
  32. Rook AH, Freundlich B, Nahass G, Washko R, Macelis B, Skolnicki M et al. Treatment of autoimmune disease with extracorporeal photochemotherapy: progressive systemic sclerosis. *Yale J Biol Med* 1989;16:639-45.



33. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. Arch Dermatol 1992;128:337-46.
34. Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM, Yong SL, Out TA, Hoekzema R et al. Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). J Am Acad Dermatol 1999;41:915-22.
35. Cribier B, Faradji T, Le Coz C, Oberling F, Grosshans E. Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. Dermatology 1995;191:25-31.
36. Becherel P, Bussel A, Chosidow O, Rabian C, Piette J, Frances C. Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. Lancet 1998;351:805.
37. O'Brien C, Henzel B, Moonka D, Inverso J, Rook A. Extracorporeal photopheresis alone and with interferon alpha 2a in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. Dig Dis Sci 1999;44:1020-6.
38. Wilfert H, Honigsman H, Steiner G, Smolen J, Wolff K. Treatment of psoriatic arthritis by extracorporeal photochemotherapy. Br J Dermatol 1990;122:225-32.
39. Vahlquist C, Larsson M, Ernerudh J, Berlin G, Skogh T, Vahlquist A. Treatment of psoriatic arthritis with extracorporeal photochemotherapy and conventional psoralen-ultraviolet A irradiation. Arthritis Rheum 1996;39:1519-23.

---

**Geliş Tarihi:** 21.01.2003

**Yazışma Adresi:** Dr. Gonca BOZTEPE ŞENTÜRK  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, ANKARA