

Experiência na terapia fotodinâmica com cloridrato de aminolevulinato de metila para queratose actínica e neoplasia cutânea não melanocítica

Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinate hydrochloride for actinic keratosis and non-melanocytic cutaneous neoplasia

RESUMO

Introdução: A terapia fotodinâmica (TFD) é uma opção de tratamento baseada na utilização de substâncias fotoquímicas que, ao impregnarem seletivamente o tecido anormal, agem como sensibilizadores para a atuação de radiação luminosa.

Objetivos: Avaliar a resposta clínica, o resultado estético e efeitos colaterais da aplicação de TFD utilizando o fotosensibilizante cloridrato de aminolevulinato de metila (MAL) em lesões de queratose actínica (QA), carcinoma basocelular (CBC) e doença de Bowen (DB).

Métodos: Após remoção de escamas ou crostas e impregnação da lesão com MAL, foi realizada a exposição à radiação de luz vermelha de 632nm (37 j/cm²), por 8 minutos, entre 5 e 8 cm de distancia da pele.

Resultados: Foram analisados 102 pacientes, sendo que 59 eram portadores de QAs, 32 de CBC e 11 de DB. Houve resposta completa na maioria dos pacientes após 12 semanas, excetuando-se 14 pacientes: 6 com QA, 2 com DB, 6 com CBC. O tratamento demonstrou excelente resultado estético. As principais complicações foram 1 caso de eritema severo e 1 de pústulas e edema importantes.

Conclusões: O presente trabalho, em consonância com a literatura, confirma a eficácia da TDF-MAL no tratamento de lesões de QA e neoplasias cutâneas não melanocíticas (NCNM), com semelhantes taxas de recidiva e melhores resultados estéticos em comparação com as terapias convencionais.

Palavras-chave: Terapia Fotodinâmica; Cloridrato de Aminolevulinato de Metila; Queratose Actínica; Carcinoma Basocelular

Palavras-chave: terapia fotodinâmica; ceratose actínica; carcinoma basocelular

ABSTRACT

Introduction: Photodynamic therapy uses photochemical substances that selectively impregnate abnormal tissue and act as a sensitizing agent for the light.

Objective: To evaluate the clinical response, aesthetic results and side effects of applying photodynamic therapy using the photosensitizer methyl-aminolevulinate hydrochloride in actinic keratosis lesions, basal cell carcinomas, and Bowen's disease.

Methods: After removing scales or crusts and impregnating the lesion with methyl-aminolevulinate hydrochloride, 632 nm (37 j/cm²) red light radiation was applied, at a distance of 5 to 8 cm from the skin, for 8 minutes.

Results: 102 patients (59 with actinic keratosis, 32 with basal cell carcinoma, and 11 with Bowen's disease) were studied. After 12 weeks, only 14 patients (6 actinic keratosis, 6 basal cell carcinoma, and 2 Bowen's disease) had incomplete results. The treatment yielded excellent aesthetic results. The main complications were 1 case of severe erythema and 1 case of important pustules and edema.

Conclusions: Consistent with the literature, this study confirms the efficacy of photodynamic therapy with methyl-aminolevulinate hydrochloride in the treatment of actinic keratosis lesions and non-melanocytic cutaneous neoplasias, with similar recurrence rates and better aesthetic results than conventional therapies.

Keywords: photochemotherapy; keratosis, actinic; carcinoma, basal cell.

Artigo Original

Autores:

Luiz Eduardo Garcia Galvão¹
Heitor de Sá Gonçalves²
Antônio Renê Diógenes de Sousa³
Leonardo Augusto Coelho Torres da Silva⁴
Iana Siqueira de Almeida⁵

¹ Médico dermatologista, responsável pelo Ambulatório de Terapia Fotodinâmica no Centro de Dermatologia Dona Libânia – Fortaleza (CE), Brasil.

² Médico dermatologista, coordenador e professor responsável pela disciplina de dermatologia da Universidade Estadual do Ceará (UFC) – Fortaleza (CE) e diretor-geral do Centro de Dermatologia Dona Libânia – Fortaleza (CE), Brasil.

³ Médico dermatologista, coordenador e professor responsável pela disciplina de dermatologia da Universidade Estadual do Ceará (UFC) – Fortaleza (CE) e coordenador da Residência em Dermatologia no Centro de Dermatologia Dona Libânia – Fortaleza (CE), Brasil.

⁴ Médico residente de dermatologia no Centro de Dermatologia Dona Libânia – Fortaleza (CE), Brasil.

⁵ Acadêmica de medicina da Universidade Estadual do Ceará (UEC) – Fortaleza (CE), Brasil.

Correspondência para:

Dr Leonardo Augusto Coelho Torres da Silva
Rua Nunes Valente, 981/602 – Aldeota
60125-070 – Fortaleza – CE, Brasil
e-mail: sadamits@terra.com.br

Recebido em: 15/08/2010

Aprovado em: 15/11/2010

Trabalho realizado no Centro de Dermatologia Dona Libânia – Fortaleza (CE), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

INTRODUÇÃO

As lesões de queratoses actínicas (QAs) e de câncer de pele não-melanoma, como doença de Bowen (DB) e carcinomas basocelulares (CBCs) superficiais e nodulares, constituem as neoplasias malignas mais comuns no mundo, em particular na população caucasiana correspondendo a mais de 1/3 de todos os cânceres nos Estados Unidos com aproximadamente 900.000 a 1.200.000 novos casos por ano.¹ Essas lesões apresentam um bom prognóstico quando tratadas precocemente já que a mais comum das neoplasias cutâneas não-melanocíticas (NCNM), o CBC, é incapaz de provocar metástases ou raramente o faz, apesar de poder ser localmente invasivo se não tratado. Já o carcinoma espinocelular (CEC), que pode se desenvolver a partir de lesões de QAs ou de DB (CEC in situ) tem potencial metastático, motivo que obriga o tratamento de todas as QAs e DB.²

A terapia fotodinâmica (TFD) é um método que envolve o uso de uma fonte luminosa para a ativação de fotosensibilizante tópico com alta seletividade pelo tecido afetado (no caso, as NCNM). O primeiro produto utilizado em larga escala na dermatologia para tratamento de QAs, foi o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) em solução a 20% a partir dos anos 90, inicialmente nos Estados Unidos, com períodos de incubação na pele de 14 horas, depois reduzidos para 1 hora e utilizando fontes de luz azul (415 nm).³

Na Europa, as pesquisas focaram também o tratamento de CBCs, tendo sido desenvolvido o Cloridrato de Aminolevulinato de Metila (MAL) em creme com período de exposição na pele a ser tratada por 3 horas e utilizando luz vermelha de comprimento de onda de 632 nm.⁴ Existem poucos estudos na literatura comparando 5-ALA e MAL, no entanto o último por ser mais lipofílico, tem penetração maior, podendo ser usado também em NCNM. Também o protocolo de tratamento com MAL é mais padronizado que o do 5-ALA, o qual utiliza diversas fontes de luz ou tratamentos adjuvantes (5-fluorouracil e dermoabrasão antes das sessões, por exemplo). Além disso, MAL utiliza luz vermelha com comprimento de onda maior, permitindo uma penetração mais efetiva do fotossensibilizante. Tanto 5-ALA quanto MAL produzem porfirinas fotoativas com seletividade ao tecido neoplásico provocando necrose e apoptose após a iluminação.⁵⁻⁸

O presente estudo teve por objetivo avaliar respostas clínicas e estéticas e efeitos colaterais mais comuns em pacientes submetidos a sessões de TFD com MAL em QAs de face, CBCs superficiais e nodulares com menos de 2mm de profundidade à histologia, e DB.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi idealizado estudo prospectivo e observacional, seguindo as recomendações éticas da declaração de Helsinki (2000), com a inclusão de pacientes consecutivos que procuraram espontaneamente o Centro de Referência em Dermatologia Sanitária Dona Libânia, na cidade de Fortaleza, Ceará, Br, portadores de lesões de QAs na face, CBCs superficiais ou nodulares com menos de 2mm de profundidade à histologia e DB (Gráfico 1). Foram excluídos os pacientes que, após explanação do estudo, não aceitaram se submeter ao mesmo. Para serem selecionados para a TFD-MAL os seguintes critérios eram obrigatórios: uso regular de filtro solar anti UVA/UVB de largo

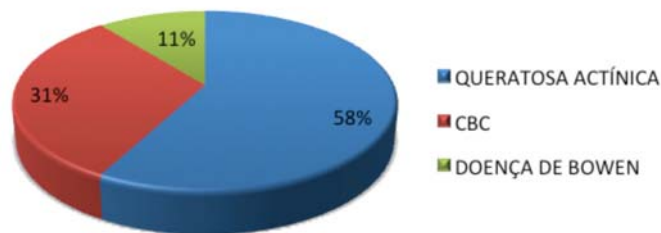


Gráfico 1: Porcentagens das lesões

espectro e tratamentos anteriores sem sucesso com crioterapia ou 5-fluorouracil para os pacientes com QAs.

As escamas eram inicialmente retiradas por curetagem, ou gaze embebida em soro fisiológico 0,9%, sem anestesia. A hemostasia foi feita somente com compressão, evitando-se o uso de solução de cloreto de alumínio ou electrocoagulação para não haver interferência na penetração do MAL. Uma camada espessa de MAL (Metvix[®]) era então aplicada sobre a lesão ou área a ser tratada. A seguir fazia-se a oclusão com filme plástico transparente de PVC de modo a manter o creme sobre a lesão (Figura 1) e a aplicação de papel alumínio fixado com esparadrapo microporado configurando verdadeiros curativos ou máscaras (Figura 2).

Após período de 2 horas e 30 minutos a 3 horas o curativo ou máscara era retirado e o MAL removido com soro fisiológico 0,9%, sendo a área imediatamente submetida à iluminação com fonte de luz vermelha de 632 nm e 37 j/cm² (Aktilite[®]) posicionada entre 5 e 8 cm de distância, pelo período de 8 minutos.

RESULTADOS

Foram analisados 102 pacientes: 59 portadores de QAs (58%), 32 de CBC (31%) e 11 de DB (11%).

Os 59 pacientes com QAs faciais foram submetidos a uma sessão de TFD-MAL, com avaliação final após 12 semanas. Observaram-se: resposta clínica e resultado estético avaliado pelo médico e pelo paciente. O resultado estético era considerado satisfatório quando o paciente apresentava fotorejuvenescimento com melhora de melanoses solares, telangiectasias e rugas finas. Todos os pacientes apresentaram resultado estético satisfatório e diminuição do número de QAs. Seis pacientes necessitaram de mais uma sessão após 12 semanas, devido a resposta parcial (Gráfico - 2 / Figuras 3 e 4).



Figura 1: Doença de Bowen antes e após a aplicação de camada espessa sobre a lesão.



Figura 2: Curativo oclusivo em paciente com 90 anos de idade submetido à sessão de TFD-MAL na face toda, para tratamento de QAs. Observa-se o mesmo paciente antes e 12 semanas após o procedimento.

Trinta e dois pacientes com CBC foram submetidas à TFD-MAL. Todos, exceto 6, (1 com CBC superficial extenso na face, 2 portadores de Síndrome de Gorlin-Goltz e 3 com lesão de CBC na área “H” da face – áreas perioral, perinasal e periorbital-, apresentaram cura histológica e excelente resultado estético após o tratamento (Gráfico 3 / Figuras 5 e 6).

Quanto à DB foram tratadas 13 lesões em 11 pacientes com 2 sessões de TFD-MAL com intervalo de 7 dias. Dois pacientes apresentaram persistência da lesão após 12 semanas. Os outros apresentaram cura clínica e histológica com excelente resposta estética (Gráfico 4 / Figura 7).

Todos os pacientes apresentaram sensibilidade dolorosa durante o procedimento, sendo que em apenas 2 casos foi necessária a interrupção da iluminação. Diversas estratégias foram utilizadas para minimizar a dor durante a sessão: analgésicos VO 1 hora antes do uso da fonte de luz vermelha, “*spray*” gelado, água termal, compressas de soro fisiológico gelado diretamente na área tratada durante todo o período da iluminação, e afastamento da lâmpada até 8 cm da pele.⁹ Observou-se maior relação da sensibilidade dolorosa com o sexo masculino, sendo também diretamente proporcional à extensão da área tratada e ao número de lesões, no caso das QAs. O couro cabeludo em homens calvos foi a área mais sensível ao tratamento, seguido pela região frontal em ambos os sexos.

Outro efeito colateral observado foi o eritema, que na maior parte dos casos foi leve ou moderado, tratado com emolientes. Em apenas um caso foi severo, necessitando o uso de corticosteroide tópico. Crostas e descamação foram comumente observadas, enquanto que pústulas e edema importante foram observados em uma paciente (Figura 8)

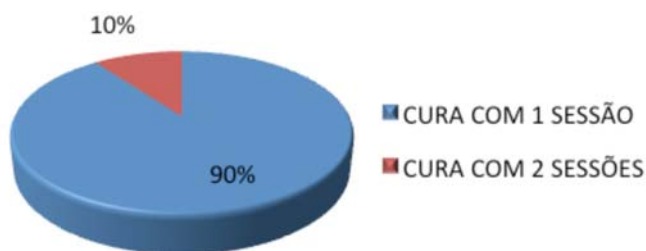


Gráfico 2: Cura x Número de sessões de pacientes com QA



Figura 3: Pacientes com QAs múltiplas na face submetidos à 1 sessão com TFD-MAL com diminuição das QAs mas com necessidade de repetição do procedimento após 12 semanas apesar da melhora clínica e do excelente resultado estético.

DISCUSSÃO

As QAs são as lesões cutâneas pré-malignas mais comuns, sendo freqüentemente múltiplas e em áreas expostas como face, couro cabeludo e membros superiores. Cinco a 20% destas lesões irão se transformar em CECs entre 10 e 25 anos, demonstrando a necessidade de tratamento de todas as QAs, já que não há meios de se distinguir quais as terão evolução maligna.^{10,11}

Tarstedt et al mostraram que uma sessão de TFD-MAL repetida após 3 meses somente se as lesões persistissem, era igualmente efetiva ao regime inicial de tratamento com duas sessões com intervalo semanal.¹² As QAs faciais apresentam melhor resposta à TFD-MAL devido à menor hiperqueratose que apresentam em relação às mesmas lesões em segmentos acrais. Um fator limitante à TFD-MAL seria a sensibilidade dolorosa diretamente proporcional às seguintes características dos pacientes: sexo mas-



Figura 4: Pacientes com QAs múltiplas em face submetidos à 1 sessão com TFD-MAL, apresentando um excelente resultado estético.

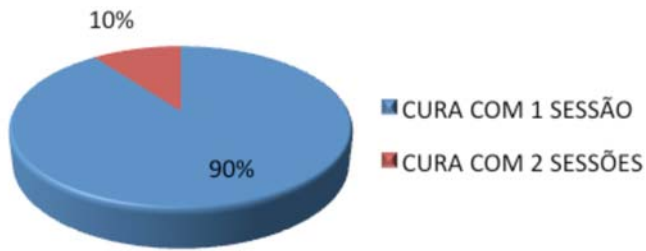


Gráfico 3: Cura x Recidiva de pacientes com CBC

culino, localização em couro cabeludo de homens calvos, região frontal em ambos os sexos e lesões múltiplas e extensas na face⁹. Devido a esses fatores, optamos por realizar uma sessão em cada hemiface com intervalo de uma semana além de diversas medidas já citadas para minimizar a dor.⁹

Outros aspectos fundamentais na TFD-MAL para QAs faciais, muitas vezes minimizados seriam: a curetagem das lesões maiores e mais hiperqueratóticas com aplicação de camada espessa do medicamento nas lesões após compressão com gaze, e a confecção do curativo oclusivo com filme plástico transparente, aplicado cuidadosamente sobre a área a ser tratada para não remover ou o MAL já aplicado das lesões.

Observamos uma resposta completa de praticamente todos os pacientes com QAs faciais à TFD-MAL com apenas seis casos necessitando nova sessão após 12 semanas. Um dos que apresentou resolução parcial das QAs apresentava inúmeras lesões disseminadas em face e os outros apresentavam lesões extensas. No entanto todos apresentaram grande melhora e tolerância ao tratamento, ficando satisfeitos com a resposta ainda que parcial.

Muito embora tenhamos obtido boa resposta ao tratamento da QAs em dorso, região cervical, MMSS e MMII nos parece que o custo elevado deste procedimento não se justifica para esses locais, levando-se em consideração as respostas obtidas com os tratamentos convencionais. Assim, este nos parece um método mais adequado para QAs faciais em pacientes já submetidos às outras terapias como 5-fluorouracil e crioterapia, tanto pela resposta clínica elevada que na literatura é de cerca de 90%,^{12,13,14} quanto pelo fotorejuvenescimento.

A dor durante os 8 minutos da sessão de pode ser um fator limitante. Acreditamos que a realização do tratamento em duas etapas (hemiface direita e esquerda com intervalo de uma semana) além das medidas de alívio da dor e de uma boa relação



Figura 5: Carcinoma Basocelular superficial em região frontal, com resposta parcial após 2 sessões de TFD-MAL; apesar da melhora clínica, não houve cura histológica, tendo sido submetido a uma terceira sessão após 12 semanas.

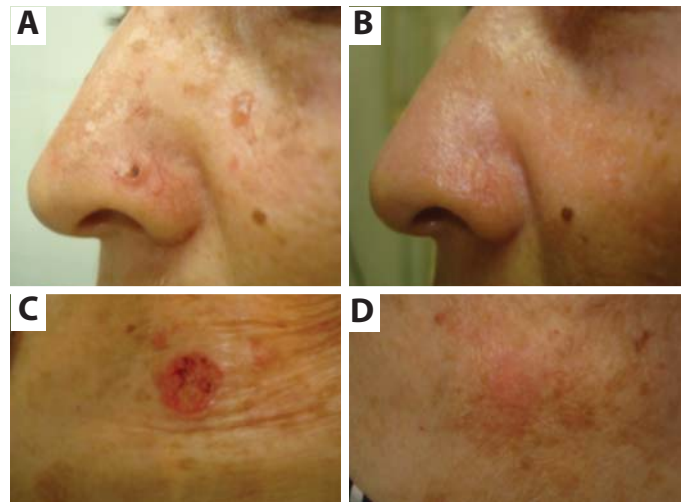


Figura 6: A/B: Paciente de 37 anos com 2 lesões de CBC superficial em asa nasal esquerda, e ceratoses e melanoses solares na região malar antes e após 2 sessões de TFD-MAL. Resolução completa das lesões com excelente resultado estético. C/D: Paciente de 90 anos com CBC. Resolução completa das lesões com excelente resultado estético

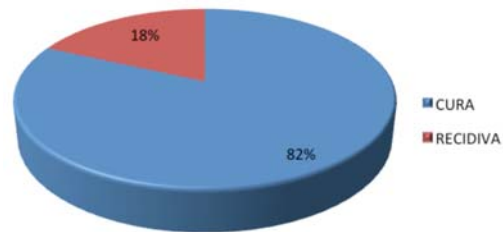


Gráfico 4: Cura x Recidiva de pacientes com DB

médico-paciente contribuem para a diminuição deste efeito colateral⁹. Em nossa casuística o eritema e edema não foram efeitos que provocaram um incômodo significativo, exceto em dois pacientes, inclusive em um deles também com formação de pústulas. Nestes casos foram utilizados emolientes e creme de corticóide com resolução do problema.

As lesões de DB constituem CEC in situ e tipicamente se apresentam nos membros inferiores de pacientes idosos (apesar de poderem se localizar em qualquer região cutânea), sendo que cerca de 3% destas lesões evoluem para CEC15, das quais 1/3 metastatiza¹⁶. Apesar da TFD-MAL ser utilizada ainda “off-label” no Brasil para DB, é aprovada em 22 países da União Européia. Em um estudo multicêntrico com 2 sessões e TFD-MAL em 7 dias para DB, a taxa inicial de cura foi de 93%¹⁷. Em um “follow-up” de 12 meses, a taxa de recorrência com TFD-MAL foi de 15% comparada com 21% para crioterapia e 17% para 5-FU.¹⁷

No presente estudo, realizamos 2 sessões de TFD-MAL para 11 lesões em pacientes com faixa etária entre 51 e 96 anos de idade. Todas as lesões localizadas em membros superiores e inferiores e dorso, áreas de difícil cicatrização e a maior parte dos pacientes com idade avançada e com co-morbidades. Em um



Figura 7: A- DB após 2 sessões de TFD-MAL: Lesão em antebraço direito em paciente de 72 anos portadora de Linfoma não Hodgkin B- Doença de Bowen em Joelho de mulher de 90 anos com Alzheimer

seguimento que varia entre seis e doze meses após o término do tratamento apenas dois pacientes com lesão no dorso não apresentaram cura histológica após as doze semanas. Um fator que pode ser atribuído a esses casos poderia ser o fato da segunda sessão ter se realizado somente catorze dias após a primeira por motivo de falta no dia agendado do comparecimento.

As lesões de CBC se constituem nas neoplasias cutâneas mais comuns podendo ser superficiais (CBCs) ou nodulares (CBCn), pigmentadas ou esclerodermiformes. Os CBCs primários fora da zona H da face podem ser classificados como de baixo risco, situação em que o resultado estético junto com a eficácia antitumoral é importante. Em geral também os CBCs atingem uma faixa etária mais baixa ou se apresentam como múltiplas lesões em áreas do tegumento sujeitas à cicatrizes distróficas.

Existem diversas evidências para o emprego da TFD-MAL nos CBCs, incluindo diversos estudos em fase III mostrando uma eficácia alta de 80% em 3 meses para lesões grandes, recorrentes ou em zona H da face com confirmação histológica^{18,19}. Esses mesmos estudos verificaram em um “*follow-up*” de quatro anos uma recorrência similar à crioterapia (19% versus 22% para TFD-MAL)^{20,21}, sendo estas taxas menores para lesões com 1 cm ou menos de diâmetro com uma recorrência

de três anos de 6%.²⁰ Vinciullo et al,²² e Horn et al²³ mostraram taxas de recorrência após 36 meses de 15% e 31% respectivamente, em lesões de difícil tratamento. Apesar dessa recorrência maior nas lesões em zona H de face, a TFD-MAL tem uma boa eficácia no tratamento de CBCs tornando-se uma alternativa viável quando a cirurgia for contra-indicada.

Realizamos TFD-MAL em 18 lesões de CBCs, sendo que uma paciente de 37 anos apresentava 2 lesões em zona H da face, com excelente resultado estético e resposta completa (Figura 7), nesse caso a escolha do tratamento foi feita após explicação da opção cirúrgica, com menos chance de recidiva, mas como a paciente apresentava 2 lesões e múltiplas queratoses e melanoses solares, chegou-se a um consenso sobre a opção da TFD-MAL, com a mesma atualmente encontrando-se em seguimento de 12 meses.

A evidência mais forte para o uso do TFD-MAL no CBCn vem de 5 estudos fase II em um total de 220 lesões com eficácia entre 73% e 94%.²²⁻²⁶ Horn et al²³ e Vinciullo et al²² mostraram uma taxa de resposta entre 94% e 87% respectivamente. Taxas menores podem ser devido às diferenças no preparo da lesão, conforme explicado no início desse artigo. Uma recorrência de 14% em 3 ou 5 anos pós-tratamento foi verificada em um estudo de fase III para CBCn,²⁶ enquanto que para as lesões de difícil manejo variou entre 18 e 30% em 48-60 meses.^{22,23} Em um estudo retrospectivo a recorrência variou entre 7% e 14% para lesões finas e espessas respectivamente,²⁷ mostrando a importância do preparo da lesão conforme explicado no início do artigo.

Doze lesões de CBCn foram submetidas à TFD-MAL com resposta clínica confirmada por cura histológica em todos os casos no Centro de Dermatologia Dona Libânia. Em nossa casuística, também realizamos 2 sessões de TFD-MAL em dois pacientes com síndrome de Gorlin-Goltz que apresentava um CBCn pigmentado em região retroauricular mas ao final de 12 semanas a lesão ainda persistia denotando a dificuldade de resposta em lesões com pigmento.

CONCLUSÃO

A TFD-MAL é um tratamento eficaz para QAs e NCNM tendo uma eficácia e recidiva semelhante às terapias convencionais, mas com uma recidiva maior que a cirurgia em relação ao CBCn e CBCs. No entanto, é o método que apresenta o melhor resultado estético tornando-se uma opção atraente para CBCs e CBCn fora da zona H de face e em áreas de cicatriza-



Figura 8: Fototoxicidade intensa, formação de pústulas e edema observados 1 semana após sessão de TFD-MAL.

ção pobre e com chance de recidiva menor com tronco e membros. Também em virtude do fotorrejuvenescimento observado em decorrência do tratamento torna-se um método de primeira linha para QAs faciais, principalmente quando múltiplas, em pacientes de fototipo baixo ou que já utilizaram tratamentos de custo mais baixo como 5-fluorouracil e crioterapia e que apresentaram recidivas das lesões.

Um fator limitante importante em nosso meio para a escolha da TFD-MAL por parte do paciente é o custo do procedimento. Dessa forma é dever do dermatologista posicionar bem o método em termos de eficácia e recidiva em relação às demais opções sendo importante em casos de CBCs e CBCn reforçar a chance menor de recidiva com o tratamento cirúrgico especialmente em zona H da face, lesões infiltradas ou hiperqueratósicas. ●

REFERÊNCIAS

1. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(5 pt 1):774-8.
2. Szeimies RM. Epidemiology of actinic keratosis, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. Presented at the International Skin Cancer Conference, Zurich, July 22-24, 2004.
3. Alexiades-Armenakas M, Geronemus R. Laser mediated photodynamic therapy of actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 2003; 139(10): 1313-20.
4. Angell-Petersen E, Sørensen R, Warloe T, Soler AM, Moan J, Peng Q, et al. Porphyrin formation in actinic keratosis and basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Invest Dermatol.* 2006;126(2):265-71.
5. Gad F, Viau G, Boushira M, Bertrand R, Bissonnette R. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid induces apoptosis and caspase activation in malignant T cells. *J Cutan Med Surg.* 2001;5(1):8-13.
6. Noodt BB, Berg K, Stokke T, Peng Q, Nesland JM. Apoptosis and necrosis induced with light and 5-aminolevulinic acid-derived protoporphyrin IX. *Br J Cancer.* 1996;74(1):22-9.
7. Kuzelova K, Grebenova D, Pluskalova M, Marinov I, Hrkal Z. Early apoptotic features of K562 cell death induced by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B.* 2004;73(1-2):67-78.
8. Webber J, Luo Y, Crilly R, Fromm D, Kessel D. An apoptotic response to photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin in vivo. *J Photochem Photobiol B.* 1996;35(3):209-11.
9. Wennberg A-M. Pain relief and other practical issues in photodynamic therapy. *Australas J Dermatol.* 2005;46(Suppl) :S3-4.
10. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1988;1(8589):795-7.
11. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(Suppl):S23-4.
12. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(5):424-8.
13. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):227-32.
14. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, 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(2):99-106.
15. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease. *British Association of Dermatologists. Br J Dermatol.* 1999;141(4):633-41.
16. Kao GF. Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol.* 1986;122(10):1124-6.
17. Morton CA, Horn M, Leman J, Tack B, Bedane C, Tjioe M, et al. A randomized, placebo-controlled, European study comparing MAL-PDT with cryotherapy and 5-fluorouracil in subjects with Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(Suppl 2):415.
18. Horn M, Wolf P, Wulf HC, Warloe T, Fritsch C, Rhodes LE, et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional therapy. *Br J Dermatol.* 2003;149(6):1242-9.
19. Vinciullo C, Elliott T, Gebauer K, Spelman L, Ngyen R. MAL-PDT in patients with basal cell carcinoma: results of an Australian multicenter study. Poster presented to the International Skin Cancer Conference 2004, Zurich, Switzerland, July 22-24, 2004.
20. Basset-Seguín N, Ibbotson S, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, et al. MAL-PDT versus cryotherapy in primary sBCC: results of 36 months follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18 (suppl 2):412.
21. Basset-Seguín N, Ibbotson S, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, et al. MAL-PDT vs. cryotherapy in primary sBCC: results of 48-month follow up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19 (Suppl 2):237.
22. Vinciullo C, Elliott T, Gebauer K, Spelman L, Ngyen R. MAL-PDT in patients with basal cell carcinoma: results of an Australian multicenter study. Poster presented to the International Skin Cancer Conference 2004, Zurich, Switzerland, July 22-24, 2004.
23. Horn M, Wolf P, Wulf HC, Warloe T, Fritsch C, Rhodes LE, et al. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional therapy. *Br J Dermatol.* 2003;149(6):1242-9.
24. Tope WD, Menter A, El-Azhary RA, Lowe NJ, Jarratt M, Pariser DM, et al. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus placebo photodynamic therapy in nodular BCC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(Suppl 2):413-4.
25. Foley P, Freeman M, Siller G, Gebauer K, Murrell D, Barnetson R, et al. MAL-PDT or placebo cream in nodular basal cell carcinoma: results of an Australian double-blind randomized multicenter study. Poster presented at the International Skin Cancer Conference 2004, Zurich July 22-24, 2004.
26. Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol.* 2004;140(1):17-23.
27. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5 aminolevulinic acid-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol* 2001;145(3):467-71.