

# Terapia fotodinâmica e imiquimode no tratamento de ceratoses actínicas múltiplas da face: um estudo comparativo e randomizado

*Photodynamic therapy versus imiquimod in the treatment of multiple actinic keratoses of the face: a comparative randomized study*

## RESUMO

**Introdução:** A importância do diagnóstico e tratamento precoces das ceratoses actínicas (CA) está bem estabelecida. Existem várias opções terapêuticas eficazes no tratamento das CA.

**Objetivos:** Comparar a eficácia e preferência do paciente entre imiquimode creme 5% e terapia fotodinâmica para o tratamento de CA.

**Métodos:** 12 pacientes com total de 245 lesões foram tratados com MAL-PDT e imiquimode creme 5%. Foi realizada randomização para determinar a hemiface (direita ou esquerda) para cada tratamento. Inicialmente os pacientes foram submetidos a MAL-PDT. Após um mês, iniciaram o uso de imiquimode no outro lado da face, duas vezes por semana durante 16 semanas. Após seis meses, os dois tratamentos foram analisados por um investigador cego quanto a eficácia, tolerabilidade, preferência do paciente e resultado estético.

**Resultados:** Ambos os tratamentos apresentaram boa resposta terapêutica: 72% das lesões tratadas com MAL-PDT e 76% das tratadas com imiquimode tiveram melhora completa. O tamanho médio das lesões residuais foi similar com os dois tratamentos. 10 pacientes (83%) preferiram o tratamento com PDT ( $p = 0,03$ ).

**Conclusões:** PDT e imiquimode são eficazes no tratamento das CA. Os resultados deste estudo mostraram eficácia similar e bons resultados estéticos com os dois tratamentos. Entretanto, a maioria dos pacientes preferiu a PDT.

**Palavras-chave:** ceratose actínica; resultado de tratamento; terapêutica.

## ABSTRACT

**Introduction:** The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratoses is well established. There are several effective therapeutic options for the treatment of this condition.

**Objectives:** To compare the efficacy and patient preference between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses.

**Methods:** Twelve patients with a total of 245 lesions were treated with MAL-PDT and 5% imiquimod cream. Randomization was performed in order to determine the hemiface (left or right) for each treatment. First, the patients underwent MAL-PDT. After one month, they started using imiquimod in the other hemiface twice a week for 16 weeks. After six months, the two treatments were analyzed for efficacy, tolerability, patient preference, and aesthetic results using the observations of a blinded investigator.

**Results:** Both treatments showed good therapeutic responses, with 72% of lesions treated with MAL-PDT and 76% of lesions treated with imiquimod having complete improvement. The average size of residual lesions was similar in the two treatments. Ten patients (83%) preferred the treatment with photodynamic therapy ( $p = 0.03$ ).

**Conclusions:** Photodynamic therapy and imiquimod are effective in the treatment of actinic keratoses. The results of this study showed similar efficacy and good aesthetic results with the two treatments. Nevertheless, most patients preferred the photodynamic therapy.

**Keywords:** keratosis, actinic; treatment outcome; therapeutic.

## Artigo Original

### Autores:

Analupe Webber<sup>1</sup>  
Lucio Bakos<sup>2</sup>  
Isabel Cristina Palma Kuhl<sup>3</sup>  
Carolina Degen Meotti<sup>4</sup>  
Luiz Fernando Bopp Muller<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Preceptora do Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.
- <sup>2</sup> Professor titular da disciplina de dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre (RS), Brasil.
- <sup>3</sup> Médica dermatologista no Hospital das Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.
- <sup>4</sup> Dermatologista em clínica privada – Porto Alegre (RS), Brasil.

### Correspondência para:

Dra. Carolina Degen Meotti  
Rua Fabrício Pilar – 346  
90450-045 – Porto Alegre – RS  
E-mail: carolmeotti@yahoo.com.br

Data de recebimento: 10/10/2014  
Data de aprovação: 17/12/2014

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum  
Conflito de Interesses: Nenhum

## INTRODUÇÃO

Ceratoses actínicas (CA) são lesões epidérmicas displásicas induzidas principalmente pela exposição crônica à luz solar. A radiação ultravioleta pode contribuir para a transformação neoplásica de queratinócitos em nível molecular, bem como induzir a supressão local e sistêmica da resposta imune, que normalmente regula a destruição das células malignas. Lesões de CA são consideradas parte de um *continuum* de dano celular, mutação e transformação histológica, que se pode estender até a derme como carcinoma espinocelular, com potencial de metástase.<sup>1</sup> Portanto, recomenda-se que todas as lesões de CA sejam tratadas, a fim de evitar possível lesão invasiva, metástases e até mesmo a mortalidade.<sup>1</sup>

Existem muitas opções efetivas disponíveis para o tratamento de CA. A maioria delas tem altas taxas de cura, entre 75 e 90%.<sup>2</sup> Os tratamentos mais comuns são a crioterapia e a curetagem.<sup>2-4</sup> O 5-fluoruracil tópico é a opção mais utilizada após as citadas acima.<sup>2,3</sup>

O imiquimode é um modificador da resposta imune de uso tópico, aprovado para o tratamento de CA, carcinoma basocelular superficial, verrugas genitais externas, doença de Bowen, lentigo maligno, molusco contagioso, verrugas vulgares e *stucco queratose*.<sup>5</sup> A medicação regula a produção de citocinas, como o interferon-alfa, fator de necrose tumoral-alfa, e várias interleucinas da resposta imune inata e promove resposta imune celular tipo 1 T-Helper.<sup>6,7</sup> Em muitos estudos, a melhora completa e parcial das CA foi maior no grupo imiquimode do que no grupo placebo, sempre com diferenças estatisticamente significativas. A taxa completa de melhora das CA tratadas com imiquimode variou entre 45 e 84% para o regime de 16 semanas e 54% para o regime de oito semanas de tratamento.<sup>8,9</sup>

A terapia fotodinâmica (TFD) envolve o uso de agente fotossensibilizante e luz de determinado comprimento de onda para ocorrer a morte celular específica e, com isso, o tratamento das lesões de CA. Dois fotossensibilizantes tópicos podem ser usados: 5-aminolevulinato (ALA) e metilaminolevulinato (MAL), o metil ester do ALA. O MAL oferece vantagens sobre o ALA por ter melhor penetração na pele devido ao aumento da lipofilicidade e alta especificidade para células neoplásicas.<sup>10</sup> A TFD tem sido associada com menor morbidade e com melhor resultado cosmético em relação à crioterapia, a modalidade mais utilizada no tratamento das CA.<sup>11</sup>

Os objetivos principais deste estudo são comparar a resposta clínica da TFD e do imiquimode para o tratamento de CA e avaliar se existe a preferência dos pacientes por algum dos tratamentos.

## MATERIAL E MÉTODOS

### População do estudo

Os pacientes selecionados para o estudo deveriam ter ao menos 20 anos e de três a dez lesões de CA em cada hemiface ou de seis a dez lesões de CA para cada paciente.

Foram recrutados no ambulatório de dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Os critérios de exclusão foram: suspeita de câncer da pele na face, outras lesões cutâneas na face que pudessem prejudicar

a avaliação clínica, dependência de álcool ou drogas e doenças sistêmicas clinicamente instáveis.

Os pacientes não poderiam estar em uso de interferon ou similares, outros imunomoduladores, imunossuppressores, drogas citotóxicas ou qualquer tratamento tópico para lesões de CA nos três meses anteriores à entrada no estudo.

O uso de hidratantes, retinoides, alfa ou beta-hidroxiácidos e corticoides tópicos nas áreas tratadas não foi permitido.

### Desenho do estudo

Os pacientes iniciaram o estudo, que foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital, após a assinatura de termo de consentimento informado.

As lesões de CA foram clinicamente diagnosticadas, medidas (o maior diâmetro em centímetros), mapeadas, fotografadas, e cada paciente recebeu um número. Após a inclusão no estudo, cada paciente recebeu um código de randomização e foi sorteado para cada modalidade de tratamento. Os pacientes receberam TFD com MAL e imiquimode 5% creme em lados alternados da face (para cada paciente, a randomização foi utilizada para designar qual lado da face deveria receber qual tratamento). Inicialmente, o lado randomizado da face recebeu TFD com MAL, e um mês depois foi iniciado tratamento tópico com imiquimod 5% creme no lado oposto.

O mesmo dermatologista experiente que fez a avaliação basal e contagem das lesões para a entrada no estudo fez a avaliação final do paciente após os tratamentos, e as lesões restantes foram novamente medidas e fotografadas.

Cada lesão foi preparada antes da TFD com leve curetagem para remoção de escamas e crostas hiperkeratóticas, geralmente sem sangramento. Não foi necessário uso de anestésico tópico. Foi aplicada uma camada de MAL 160mg/g creme de 1mm de espessura (Metvix®; Penn Pharmaceutical Services Ltda. Tafarnubach Industrial Estate. Tredegar Gwent, UK), em cada lesão, abrangendo, 5mm da pele adjacente. Cada lesão foi então coberta com curativo oclusivo e papel alumínio durante três horas. O curativo foi então removido, e o creme limpo com solução de soro fisiológico 0,9%, imediatamente antes da iluminação com luz vermelha usando equipamento emissor de luz de diodo (Aktilite® CL 128, PhotoCure Inc., Oslo, Norway) comprimento de onda 634 aproximadamente 3nm, fluência, 37J/cm<sup>2</sup>, irradiância 50mW/cm<sup>2</sup> a 50mm de distância da superfície cutânea com variação máxima da área-alvo de  $\pm 10\%$ , ao longo de oito minutos. Durante a iluminação o paciente e a equipe médica usaram óculos protetores.

Um mês após a TFD com MAL, os pacientes iniciaram o tratamento com imiquimod creme. A medicação (Aldara creme®, 3M Health Care Limited – Loughborough – Leicestershire, England) foi fornecida ao paciente em 32 sachês de 250 mg. Os pacientes foram orientados a aplicar o imiquimod 5% creme nas lesões de CA da hemiface contralateral à submetida à TFD, duas vezes por semana durante 16 semanas. A orientação era de que o paciente aplicasse o creme à noite e o removesse pela manhã, seguindo-se a aplicação de FPS 30 fornecido pelo

estudo em toda a face. Para aumentar a aderência ao tratamento, foi fornecido um cartaz com a topografia das lesões a tratar. Os pacientes foram avaliados mensalmente.

A avaliação final foi feita pelo mesmo investigador cego para os tratamentos realizados em cada lado da face. As lesões foram examinadas, fotografadas, classificadas e medidas.

Os pacientes foram avaliados para segurança e tolerância nas semanas 1 e 4 após realização da TFD e nas semanas 4, 8, 12 e 16 durante o tratamento com imiquimode. A cada visita foram questionados e registrados efeitos adversos locais e sistêmicos que possam ter ocorrido. A presença e gravidade de eritema, edema, vesículas, úlceras e crostas foram registradas numa escala de 1 a 4, em que 1 representou a ausência de reação, e 4, reação intensa. A segurança foi avaliada a cada visita por monitoramento da ocorrência de efeitos colaterais locais e/ou sistêmicos.

Os pacientes com lesões persistentes de CA no final do estudo receberam tratamentos alternativos (crioterapia ou cauterização química).

### Análise estatística

Com base em estudos prévios,<sup>12,13</sup> foi calculada amostra mínima de 11 pacientes para demonstrar diferença de um desvio-padrão na resposta individual, preferência individual e presença de efeitos colaterais, na comparação de ambos os métodos, com poder de 90%, considerando  $\alpha = 0.05$ .

As análises foram realizadas usando *intention to treat*. Os dados foram processados usando SPSS, versão 14.0.

Para comparar imiquimode e TFD com MAL quanto à cura parcial ou total das lesões e efeitos adversos foram utilizados os testes de Wilcoxon e McNemar. O teste exato bimodal foi usado para avaliar a preferência terapêutica do paciente.

## RESULTADOS

Foram incluídos na análise *intention to treat* 12 pacientes com o total de 245 lesões. Todos eram mulheres com fototipos I ou II pela classificação de Fitzpatrick. A idade média foi de 69 anos, variando de 47 a 80 anos. Apenas uma paciente não havia sido submetida a tratamento para CA antes de entrar no estudo. A crioterapia foi a modalidade terapêutica mais utilizada previamente. Apenas uma paciente descontinuou o uso do imiquimode por desconforto nas áreas de aplicação no segundo mês de tratamento; 11 pacientes completaram o estudo.

O número médio de CAs basais nas áreas tratadas foi 20 ( $\pm 8$ ) lesões por paciente. As CAs nas hemifaces tratadas com TFD e imiquimode tinham características basais semelhantes (Tabela 1).

As duas modalidades mostraram boa resposta terapêutica; 72% das lesões tratadas com TFD e 76% das tratadas com imiquimode apresentaram melhora completa. O tamanho médio das lesões residuais foi semelhante depois dos dois tratamentos (Tabela 2).

Quanto aos efeitos adversos, reações cutâneas locais (eritema, prurido, dor, edema, vesículas, crostas) e sintomas sistêmicos (cefaleia, febre, mal-estar, fraqueza) foram observados nos dias após a TFD e durante os meses de tratamento com imiquimode; não houve diferença estatisticamente significativa (Tabela 3). Entretanto, nas hemifaces tratadas com TFD as reações cutâ-

neas locais foram mais intensas nos sete dias posteriores à sessão. Com o imiquimode, esses sinais tenderam a persistir durante as 16 semanas de tratamento.

Não foram observadas reações adversas graves ou inesperadas durante o estudo. Todos os pacientes apresentaram alguma reação cutânea, em geral leve (Figuras 1 e 2).

A dor durante o procedimento da TFD foi classificada com escala de dor (de 0 a 10). A média foi 7 com desvio-padrão 5-8.

Qualquer irritação relatada no local da aplicação durante o estudo foi considerada relacionada ao tratamento em andamento naquela região.

Questionadas se repetiriam o tratamento, uma das pacientes afirmou que não repetiria o tratamento com TFD pela dor que considerou muito forte e pela reação inflamatória nos

TABELA 1: Características das CA antes dos tratamentos

	TFD	Imiquimode	p
Número de CA por paciente (mediana, min-max)	10 (5 - 18)	11 (3 - 18)	0,81
<b>Total de CA (n)</b>	<b>120</b>	<b>125</b>	-
Tamanho das CA em cm (mediana)	0,96 (0,46 - 2,05)	0,98 (0,33-2,06)	0,75

TABELA 2: Características das CA após os tratamentos

	TFD	Imiquimode	p
Número de CA por paciente (mediana, min-max)	2 (0 - 8)	2 (0 - 7)	0,72
<b>Total de CA (n)</b>	<b>34</b>	<b>30</b>	-
Tamanho das CA em cm (mediana)	0,14 (0 to 0,48)	0,12 (0 to 0,65)	0,53

\* Dados são apresentados em número ou mediana (min, max)

TABELA 3: Efeitos adversos durante os tratamentos

Escore (1-4)	TFD	Imiquimode	p
Eritema	3 (2-4)	3 (2-4)	0,51
Prurido	2 (1-3)	2 (1-3)	0,79
Dor	1 (1-3)	2 (1-3)	0,75
Edema	1 (1-2)	1 (1-3)	0,40
Crostas	2 (1-3)	2 (2-3)	0,33

A dor aguda durante a TFD foi avaliada separadamente.



FIGURA 1: Lado esquerdo da face de uma paciente antes (A), durante (B) e 16 semanas (C) depois do tratamento com imiquimode



FIGURA 2: Lado direito da mesma paciente antes (A), 1 mês após (B) e seis meses (C) depois do tratamento com TFD

dias subsequentes.

Na avaliação dos resultados estéticos, não houve hiperpigmentação, hipopigmentação, atrofia ou cicatrizes nas áreas tratadas. Eritema persistente leve foi observado na hemiface de duas pacientes, uma tratada com imiquimode, outra com TFD.

A satisfação dos pacientes foi graduada em escores de 0 a 10 (melhora total, redução das lesões, resultados estéticos e efeitos adversos). Os escores dos três primeiros itens foram significativamente maiores para TFD (Tabela 4). Quanto à análise subjetiva dos efeitos adversos, houve tendência de maior escore para imiquimode, embora sem diferença estatisticamente significativa.

Os pacientes foram questionados quanto à preferência em relação aos dois tratamentos. Dos 12 pacientes, 10 (83%) preferiram a TFD; essa diferença foi estatisticamente significativa ( $p: 0.03$ ).

TABELA 4: Satisfação subjetiva dos pacientes; escores de 0 a 10

Aspectos considerados (escore médio $\pm$ 2DP)	TFD	Imiquimode	P
Melhora completa	9,6 $\pm$ 0,9	8,8 $\pm$ 1,4	0,022
Melhora parcial	9,6 $\pm$ 0,9	8,8 $\pm$ 1,5	0,032
Resultados estéticos	9,7 $\pm$ 0,7	9,0 $\pm$ 1,1	0,040
Efeitos adversos	6,9 $\pm$ 3,0	7,9 $\pm$ 2,8	0,053

DP = Desvio-padrão

## DISCUSSÃO

O objetivo principal do estudo foi avaliar a resposta terapêutica e a preferência dos pacientes quanto aos tratamentos com imiquimode e TFD para CA.

O interessante desse trabalho foi o fato de que cada paciente serviu como seu próprio controle para assegurar a acurácia da comparação. A TFD oferece terapia relativamente seletiva, não invasiva, realizada ambulatorialmente, assegurando a aderência ao tratamento. Essa modalidade oferece benefício quanto à aderência em relação aos tratamentos tópicos de uso domiciliar

que requerem uso prolongado, especialmente aqueles que causam reação inflamatória para promover o efeito terapêutico.<sup>14</sup>

Este estudo apresenta os resultados em *intention to treat*, que inclui todos os pacientes independentemente de casos de desistência durante o acompanhamento.

A taxa de resposta terapêutica – objetivo principal do estudo – foi similar a taxas relatadas para outras modalidades terapêuticas, incluindo crioterapia e creme de 5-fluoruracil.<sup>8,15</sup> É importante ressaltar que houve diminuição do tamanho das lesões residuais com os dois tratamentos. O retratamento com ambas as modalidades poderia curar ou reduzir ainda mais as lesões residuais.

Os resultados também demonstraram que os pacientes preferiram o tratamento com TFD. O desenho intraindividual do estudo ofereceu benefício para comparação da eficácia e preferência dos pacientes entre as duas opções terapêuticas, no mesmo indivíduo.

Os tratamentos com TFD e imiquimode oferecem vantagens em relação a outros tratamentos especialmente quando existe dano actínico difuso.<sup>16</sup>

Devido à alta frequência e potencial evolução de CA para carcinoma espinocelular invasivo, é importante que os tratamentos não sejam apenas efetivos, mas também fáceis, com efeitos adversos toleráveis e bons resultados estéticos.<sup>17</sup>

Apesar de este estudo nos dar informações importantes sobre o tratamento das CA com TFD e imiquimode, ele teve algumas limitações, como o tamanho reduzido da amostra e a ausência de longo período de acompanhamento dos pacientes após o tratamento. A amostra de pacientes foi constituída apenas por mulheres, não refletindo a população típica de pacientes com CA.<sup>18</sup>

Apesar de o desconforto cutâneo com TFD ocorrer apenas durante a semana seguinte ao tratamento e com imiquimode ter perdurado por quatro meses, foi comparável quanto à intensidade.

A avaliação subjetiva dos pacientes quanto aos efeitos adversos, apesar de não ser estatisticamente significativa, tendeu a beneficiar o imiquimode, provavelmente pela dor aguda durante a sessão de TFD.

Concluindo, os resultados deste estudo mostraram que tanto o imiquimode quanto a TFD foram efetivos e bem tolerados para o tratamento de CA. Entretanto, os pacientes significativamente preferiram a TFD, provavelmente pela rapidez na melhora das lesões e praticidade. Além disso, a TFD foi a primeira opção realizada, podendo ter encontrado os pacientes mais motivados para começar o tratamento; e também porque sua aplicação foi feita por médicos, enquanto a do imiquimode ficou a cargo do próprio paciente no domicílio.

Este estudo foi uma investigação-piloto. Estudos futuros com maior número de pacientes e acompanhamento a longo prazo podem confirmar os resultados. ●

## REFERÊNCIAS

1. Lee PK, Harwell WB, Loven KH, Phillips TJ, Whiting DA, Andres KL, et al. Long-term clinical outcomes following treatment of Actinic Keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg.* 2005;31(6):659-64.
2. Chamberlain AJ, Kurwa HA. Photodynamic Therapy. Is it a valuable treatment option for actinic keratoses. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(3):149-55.
3. Sotirou E, Spalla Z, Maliamani F, Zapparas N, Panagiotidou D, Ioannides D. Intraindividual, right left comparison of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. 5% imiquimod cream for actinic keratoses on the upper extremities. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(9):1061-5.
4. Lima HC. Fatos e mitos sobre imunomoduladores. *An Bras Dermatol.* 2007;82(3):207-21.
5. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, et al. A Randomized, Double-blind, Vehicle-Controlled Study to Assess 5% Imiquimod Cream for the Treatment of Multiple Actinic Keratoses. *Arch Dermatol.* 2002; 138(11):1498-502.
6. Zeichner JA, Stern DWK, Uliasz A, Itenberg S. Placebo-controlled, double-blind, randomized pilot study of imiquimod 5% cream applied once per week for 6 months for the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(1):59-62.
7. Lehmann P. Methyl aminolaevulinic acid-photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):793-801.
8. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):1334-1.
9. Ferrandiz C. Update on actinic keratosis in clinical trial experience with imiquimod. *Br J Dermatol.* 2007; 157(Suppl 2):32-33.
10. Wulf HC, Pavel S, Stender I, Wensveen CAB. Topical Photodynamic Therapy for Prevention of New Skin Lesions in Renal Transplant Recipients. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(1):25-8.
11. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid (metvix®) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat.* 2003;14(2):99-106.
12. Bjerring P, Funk J, Poed- Petersen J. Randomized double blind study comparing photodynamic therapy (PDT) with Metvix® to PDT with placebo cream in actinic keratosis. Abstracts in the 29th Nordic Congress of Dermatology and Venereology. [cited 2014 Dec 17]. Available from: <http://medicaljournals.se/forum/articles/6/Supplement%202/Suppl2.pdf>
13. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee P, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(5):714-21.
14. Morton CA. Methyl aminolevulinic acid (metvix®) photodynamic therapy - practical pearls. *J Dermatolog Treat.* 2003;14(Suppl 3):23-6.
15. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol.* 2008; 158(4):740-6.
16. Vatve M, Ortonne J, Machin MAB, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007;157(Suppl 2):21-4.
17. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol.* 2008;18(6):651-9.
18. Merk HF. Topical diclofenac in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2007;46(1):12-18.