



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Terapia fotodinámica versus imiquimod

C. Serra-Guillén*, E. Nagore y C. Guillén

Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 15 de julio de 2011; aceptado el 2 de octubre de 2011
Disponible en Internet el 16 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Terapia fotodinámica;
Imiquimod;
Queratosis actínica;
Carcinoma
basocelular,
Enfermedad de
Bowen;
Tratamiento

KEYWORDS

Photodynamic
therapy;
Imiquimod;
Actinic keratosis;
Basal cell carcinoma;
Bowen disease;
Treatment

Resumen La terapia fotodinámica (TFD) y el imiquimod son dos excelentes tratamientos utilizados frecuentemente en Dermatología para las queratosis actínicas, el carcinoma basocelular (CBC) o la enfermedad de Bowen. No existen suficientes estudios comparativos entre ellos para poder extraer buenas conclusiones sobre su eficacia, su tolerancia o sus efectos secundarios y para poder situar a un tratamiento por encima del otro en un tipo de lesión o paciente en concreto. Por otra parte, existen situaciones o indicaciones particulares como la queilitis actínica, los pacientes inmunodeprimidos o los CBC localizados en párpados donde estos dos tratamientos pueden considerarse inicialmente contraindicados; sin embargo, existe suficiente evidencia para poder utilizarlos.

Vamos a realizar una revisión de la TFD y el imiquimod, bajo un punto de vista crítico y comparativo entre ellos, para poder ayudar a responder a la cuestión de qué tratamiento es más recomendable en un paciente determinado.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Photodynamic Therapy vs Imiquimod

Abstract Photodynamic therapy and imiquimod are highly regarded treatments dermatologists frequently prescribe for actinic keratoses, basal cell carcinoma, and Bowen disease. The scarcity of evidence from comparative trials prevents us from drawing well-founded conclusions about the efficacy, tolerance, and adverse effects of these therapeutic options or to recommend one over the other in any particular type of lesion or patient. On the other hand, in certain conditions (eg, actinic cheilitis, immunosuppression, and basal cell carcinoma affecting the eyelids), there is evidence to support the use of photodynamic therapy or imiquimod even though they might initially seem contraindicated. We critically review and compare the use of these 2 treatments in order to suggest which is more appropriate in specific cases.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La terapia fotodinámica (TFD) y el imiquimod son dos excelentes tratamientos con indicaciones muy parecidas en Dermatología. Existen muchos estudios que comparan cada

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: cserraguillen@gmail.com (C. Serra-Guillén).

uno de los dos tratamientos con otros como la crioterapia¹⁻³, el 5-fluoracilo^{3,4}, o la cirugía^{5,6}, pero son muy escasos los estudios comparativos entre TFD e imiquimod^{7,8}. No es infrecuente en la práctica clínica ordinaria que se plantee la duda de cuál de los dos tratamientos es más adecuado para un determinado paciente, ya que los dos se emplean habitualmente para las queratosis actínicas (QA), el carcinoma basocelular (CBC) y la enfermedad de Bowen (EB). Por otra parte, existen series cortas y casos anecdóticos publicados acerca del empleo de la TFD y/o el imiquimod en otras dermatosis oncológicas tales como el lentigo maligno⁹, la micosis fungoide¹⁰ o la enfermedad de Paget¹¹, y también en otras patologías cutáneas no oncológicas¹². Sin embargo, la falta de evidencia científica o la existencia de otras alternativas terapéuticas más adecuadas, hace prever que la lista de las indicaciones aprobadas tanto para la TFD como para el imiquimod, que permita su empleo con mayor frecuencia y seguridad, no vaya a modificarse.

La TFD se administra, en primer lugar, aplicando un fotosensibilizante sobre la lesión a tratar. Este puede ser el ácido aminolevulínico (ALA) o el metil aminolevulínico (MAL) y se incubaba en oclusión durante al menos tres horas. Posteriormente se ilumina la zona con una luz que habitualmente suele tener una longitud de onda de entre 570 a 670 nm. La TFD con MAL (Metvix crema®; Laboratorios Galderma, Lausane, Suiza) está aprobada, según la ficha técnica del producto, para las QA, el CBC superficial y nodular y para la EB. En el caso de las QA estas deben ser no hiperqueratósicas, localizadas en la cara y/o el cuero cabelludo y se recomienda realizar una única sesión que se puede repetir a los tres meses en caso necesario. Para el tratamiento del CBC superficial y nodular y para la EB se recomienda realizar dos sesiones de TFD separadas, al menos, por una semana.

El imiquimod está comercializado en crema al 5% (Aldara crema®; Laboratorios MEDA, Solna, Suiza) y se aplica por el propio paciente. Está aprobado para el tratamiento de los condilomas acuminados, las QA no hiperqueratósicas y no hipertróficas de la cara y el cuero cabelludo de pacientes inmunocompetentes y para pequeños CBC superficiales (en la ficha técnica no se especifica el tamaño). La posología en el caso de las QA es de una aplicación al día, tres días a la semana durante 4 semanas. Si tras una evaluación no ha existido respuesta se puede repetir otro ciclo de tratamiento de 4 semanas. En el caso del CBC superficial el imiquimod se aplica una vez al día, 5 días a la semana durante 6 semanas.

En este texto revisamos el uso de la TFD y el imiquimod en las indicaciones aprobadas habituales y también en otras situaciones, que inicialmente podrían ser motivo de contraindicación, como en el caso de la queilitis actínica, en los pacientes trasplantados o en los CBC localizados en los párpados, pero en las que por haber demostrado ser eficaces y seguros se puede plantear su uso en pacientes seleccionados. Intentaremos ensalzar las virtudes y los defectos de los dos tratamientos para poder ayudar a responder a la cuestión de qué tratamiento podría ser el más adecuado en una situación concreta.

Queratosis actínicas

Las QA son las lesiones precancerosas más frecuentes a las que se enfrenta un dermatólogo. Muchas veces aparecen

en el contexto del denominado «campo de cancerización». Este concepto explica las áreas de piel expuestas de forma crónica al sol, donde además de lesiones de QA se pueden demostrar cambios histológicos, como la presencia de queratinocitos displásicos y también cambios moleculares, como mutaciones en la p53, en ausencia de lesiones clínicamente evidentes, que predisponen al desarrollo de carcinomas epidermoides^{13,14}. Para estos pacientes la TFD y el imiquimod son los tratamientos de elección, puesto que son capaces de tratar zonas amplias de piel e incluir al mismo tiempo las lesiones subclínicas. Además, ambos tratamientos proporcionan muy buenos resultados cosméticos^{3,15,16}. Sin embargo, hay ciertas diferencias que pueden condicionar el uso de uno u otro tratamiento.

Existen numerosos estudios publicados acerca del empleo de TFD en las QA, pero es complicado establecer con precisión su eficacia puesto que cada estudio utiliza una metodología distinta. Cuando el fotosensibilizante utilizado fue el MAL en una o dos sesiones de tratamiento, los porcentajes de curación fueron del 69 al 91%^{15,17-20} (fig. 1). El principal efecto secundario de la TFD es el dolor que aparece durante la iluminación. Éste es mayor en pacientes de fototipos bajos y en las lesiones localizadas en la cabeza²¹. Sin embargo, como en cualquier otro procedimiento en Dermatología, el dolor se puede evitar o paliar con diferentes métodos eficaces, como el aire frío o el bloqueo nervioso con anestesia troncular²². Por lo tanto, el dolor que produce la TFD no debe ser un impedimento para su utilización. En este sentido, a pesar de la mala fama que acompaña a la TFD respecto a su tolerancia, cuando se utiliza para QA es el tratamiento mejor valorado en cuanto a satisfacción por parte del paciente, tal y como muestran todos los estudios que evalúan este parámetro^{1,8,15,19,23}. Debe contribuir a este alto grado de satisfacción el hecho de que el paciente se somete a un tratamiento para el que utiliza poco tiempo, tras el cual se evidencia una mejoría evidente en pocas semanas, sin la necesidad de aplicar un tratamiento por él mismo o sin la posibilidad, en la mayoría de los casos, de que surjan dudas o efectos secundarios que no sepa manejar en su domicilio.

Respecto a las recidivas a largo plazo en los pacientes con QA tratados con TFD, son escasos los estudios con seguimiento superior a 12 meses²⁴⁻²⁶. Las recidivas al año pueden ser de hasta el 24%²⁷, pero estas son mucho menores si se fracciona la iluminación^{28,29} o si las lesiones no son hiperqueratósicas³⁰.

Para los pacientes trasplantados el empleo de TFD ha demostrado ser muy útil en la curación de QA^{31,32}, en la prevención de aparición de nuevas lesiones^{33,34} y además reduce el riesgo de aparición de carcinomas epidermoides cuando se emplea periódicamente³⁵. Aunque no siempre se ha demostrado esta capacidad de la TFD en disminuir la incidencia de carcinomas epidermoides en pacientes trasplantados con daño actínico³⁶.

Existen muchos estudios que demuestran la eficacia y seguridad de la TFD para el tratamiento de la queilitis actínica (fig. 2). Se ha utilizado tanto MAL^{37,38} como el ALA^{39,40} en dos o tres sesiones con buenas respuestas y con buena tolerancia. Por ello, hay autores que consideran la TFD como el tratamiento de elección de la queilitis actínica⁴¹. Sin embargo, en los trabajos donde realizan confirmación histológica tras TFD, en el 20-53%^{37,42} de los pacientes persistían lesiones de queilitis actínica, y tras 18 meses de seguimiento

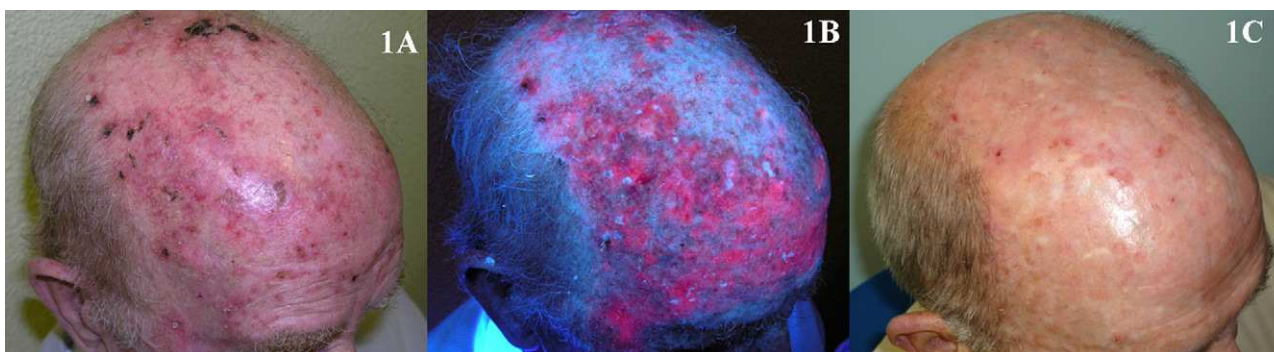


Figura 1 Múltiples queratosis actínicas tratadas con terapia fotodinámica con metilaminolevulinato. A. Previo al tratamiento. B. Emisión de fluorescencia. C. Resultado tras una sesión de terapia fotodinámica.

en el 34,6% de los pacientes se encontraron cambios histológicos de queilitis actínica⁴⁰. Por todo ello la TFD para el tratamiento de queilitis actínica tiene un nivel B de recomendación y debería considerarse como un tratamiento de segunda línea⁴³.

En el caso del imiquimod, al igual que con la TFD, es complicado determinar el porcentaje exacto de curación que tiene este tratamiento para las QA. La mayoría de los estudios evalúan la proporción de pacientes con respuesta clínica completa o parcial, otros la respuesta histológica, y además el régimen de tratamiento es muy diferente de unos estudios a otros. De cualquier forma, según tres metaanálisis, el imiquimod para el tratamiento de las QA es muy eficaz, con respuestas completas (100% de las lesiones resueltas tras el tratamiento) superiores al 70%⁴⁴⁻⁴⁶ de los pacientes (fig. 3). Una de las características más importantes del imiquimod es el alto valor predictivo negativo que tiene la valoración clínica de la respuesta. A diferencia de los trabajos con TFD, en el caso del imiquimod la metodología empleada en muchos de ellos parece ser más rigurosa y realizan una comprobación histológica de la respuesta al tratamiento con mayor frecuencia. En este sentido, la probabilidad de que las lesiones de QA clínicamente resueltas con imiquimod histológicamente también lo estén varía del 86 al 100%^{3,47-49}. Otra característica importante de los estudios de imiquimod en QA respecto a los de TFD es el mayor seguimiento a largo plazo que tienen. Son más numerosos los trabajos que reevalúan la respuesta clínica al año de terminar el tratamiento, y aunque la mayoría refieren recidivas próximas al

10%^{3,48,50}, el estudio de Jorizzo et al. obtuvo un 39% de recidivas al año⁵¹. El principal efecto secundario del imiquimod es la reacción inflamatoria local que se produce durante el tratamiento. Esta reacción, que es necesaria e incluso predictiva de una buena respuesta⁴⁴, aparece a los pocos días del inicio del tratamiento en forma de eritema, inflamación, edema e incluso costras (fig. 4). Además de este efecto secundario local, algunos pacientes desarrollan un cuadro sistémico pseudogripal en forma de malestar general, fiebre y decaimiento. La existencia de estos efectos secundarios propios del imiquimod parecen ser el principal factor determinante de las reticencias de algunos profesionales a la hora de prescribirlo para las QA. Dado que el tratamiento dura 4 semanas, es posible que esta reacción local se prolongue durante casi dos meses y, por lo tanto, requiere de una adecuada información, tanto para el paciente como para sus familiares, para que entiendan bien el proceso al que se va a someter y para evitar llamadas inoportunas, consultas no programadas, o que incluso el paciente acuda a urgencias, donde frecuentemente malinterpretan el cuadro y suspenden el tratamiento. Esta reacción adversa al imiquimod, que ha sido ampliamente estudiada en los protocolos y estudios, es referida en prácticamente el 100% de los pacientes según la mayoría de publicaciones^{44,46-48}. Sin embargo, es paradójico que en la mayoría de estudios concluyen que el imiquimod para el tratamiento de las QA es bien tolerado^{48,52,53}. En los dos únicos trabajos comparativos entre TFD e imiquimod donde se evalúa la preferencia⁷ y la satisfacción⁸ del paciente por uno u otro tratamiento, la



Figura 2 Queilitis actínica tratada con terapia fotodinámica con metilaminolevulinato. A. Previo al tratamiento. B. Emisión de fluorescencia. C. Resultado tras una sesión de terapia fotodinámica.



Figura 3 Múltiples queratosis actínicas tratadas con imiquimod. A. Antes del tratamiento. B. Tres meses tras finalizar el tratamiento. C. Antes del tratamiento. D. Tres meses tras finalizar el tratamiento.

TFD fue superior al imiquimod. Los intentos para disminuir los efectos secundarios locales del imiquimod manteniendo la eficacia van encaminados a disminuir la concentración del fármaco al 2,5 o al 3,75% con resultados prometedores^{54,55}; sin embargo en Europa, de momento, no se dispone de esta posibilidad.

El empleo de imiquimod en pacientes trasplantados es una contraindicación según la ficha técnica del producto, porque teóricamente es necesario un adecuado sistema inmune para que el mecanismo de acción del fármaco se lleve a cabo correctamente. Sin embargo, hay trabajos que estudian la seguridad y la eficacia en dichos pacientes con resultados más que aceptables en el tratamiento de las QA^{56,57}, incluso en la prevención del desarrollo de carcinomas epidermoides⁵⁸. Por otra parte, la posibilidad de que el imiquimod produzca alteraciones inmunológicas, locales o sistémicas, en el paciente y pueda dar lugar a tumores cutáneos en la zona de tratamiento⁵⁹ o a trastornos

autoinmunes⁶⁰ está muy poco referida en la literatura, y la mayoría de trabajos y revisiones aceptan y recomiendan el uso de imiquimod en pacientes inmunodeprimidos^{57,61}.

También se puede plantear el uso de imiquimod en la queilitis actínica, aunque existen menos estudios publicados que en el caso de la TFD. Parece eficaz desde el punto de vista clínico e histológico aplicado al menos durante 4 semanas, según las dos series más amplias de 15⁶² y 5⁶³ pacientes. Sin embargo, la evidente reacción local que se produce en la mayoría de los casos, junto con la posibilidad de desarrollar aftas orales⁶⁴ o incluso un brote de herpes simple⁴³ durante el tratamiento, limita mucho su uso en esta localización.

En conclusión, tanto la TFD como el imiquimod son los mejores tratamientos para los pacientes con múltiples QA o campo de cancerización, con una eficacia parecida aunque con ciertas diferencias que conviene tener en cuenta para decidir qué opción terapéutica es más conveniente en una situación o paciente concreto. La tolerancia y la satisfacción



Figura 4 A-C. Reacción local en la semana 4 de tratamiento con imiquimod de múltiples queratosis actínicas.



Figura 5 Enfermedad de Bowen tratada con terapia fotodinámica con metilaminolevulinato. A. Previo al tratamiento. B. Emisión de fluorescencia. C. Resultado tras tres sesiones de terapia fotodinámica.

del paciente es mayor en el caso de la TFD; sin embargo, parece que las recidivas son menores en el caso del imiquimod. Tanto la TFD como el imiquimod son eficaces en las QA de pacientes inmunodeprimidos por trasplante de órganos, sin embargo la TFD sería ligeramente superior al imiquimod, por su mecanismo de acción y por el mayor número de trabajos que avalan su eficacia en la curación de QA y en la prevención de nuevas lesiones y de carcinomas epidermoides. Para la queilitis actínica el imiquimod sería una opción desaconsejable por sus efectos secundarios, y la TFD una alternativa recomendable en muchos pacientes, aunque no por encima del tratamiento quirúrgico.

Enfermedad de Bowen

La TFD utilizada para la EB tiene una eficacia del 69 al 100%^{2,65-70} (fig. 5). En la mayoría de trabajos se realizan dos sesiones y utilizan ALA como fotosensibilizante. En el trabajo multicéntrico con mayor número de casos, de Morton et al.², obtuvieron un 80% de respuestas completas con dos sesiones de TFD con MAL y con un año de seguimiento. El resultado cosmético, como señalan muchos trabajos, fue excelente en la mayoría de los casos^{2,70}. Al tratarse frecuentemente de lesiones de pocos centímetros de tamaño y de localización distinta a la cabeza, la tolerancia al tratamiento suele ser muy buena^{21,71}. Según la Guía británica para el tratamiento de la EB, la TFD tiene un nivel de evidencia I y un grado de recomendación A, el más alto de todas las opciones de calificación para un tratamiento⁷².

Han sido publicadas 5 series de casos de EB tratados con imiquimod⁷³⁻⁷⁷ (fig. 6). El tratamiento duró de 9 a 16 semanas y se obtuvieron respuestas completas del 73 al 88%, algunos de los casos con confirmación histológica y seguimientos de hasta 19 meses. La tolerancia al tratamiento fue mayoritariamente aceptable, aunque en alguno de los casos el paciente abandonó el tratamiento por la reacción local que se produjo. Según la Guía Británica para el tratamiento de la EB, el imiquimod tiene un nivel de evidencia I y un grado de recomendación B⁷².

En la tabla 1 se muestran los trabajos más relevantes de TFD e imiquimod en el tratamiento de la EB.

La TFD tiene una serie de condiciones en el tratamiento de la EB que permiten situarla por encima del imiquimod en esta indicación, tal y como señala la Guía Británica para el tratamiento de la EB⁷². La TFD es superior al imiquimod en la EB, en primer lugar porque estrictamente la TFD está aprobada para esta indicación y el imiquimod no. Por otra parte, hay un mayor número de pacientes incluidos en los trabajos que evalúan la TFD y las respuestas completas son ligeramente superiores que para el imiquimod. De cualquier forma, tanto la TFD como el imiquimod deberían considerarse antes que la cirugía para el tratamiento de la EB. No parece lógico someter a un paciente a un tratamiento quirúrgico cuando existen dos opciones terapéuticas conservadoras con muy buenos resultados clínicos y cosméticos. Para la elección de uno u otro tratamiento se debería tener en cuenta la localización de la lesión, como en el caso de EB perianal, las orejas, o en otras zonas donde la iluminación



Figura 6 Enfermedad de Bowen tratada con imiquimod. A. Previo al tratamiento. B. Reacción local en la semana 3 de tratamiento. C. Resultado tres meses después de finalizar el tratamiento.

Tabla 1 Series de casos de enfermedad de Bowen tratados con terapia fotodinámica e imiquimod

	Nº pacientes	Forma de aplicar el tratamiento	Porcentaje de RC ^a	Seguimiento	Confirmación histológica
<i>TFD Autor, año</i>					
Morton, 2006 ²	96	Dos ciclos de TFD con MAL	80	Un año	-
de Haas, 2007 ⁶⁵	50	Una sesión de ALA (compara iluminación continua o fraccionada)	80	Dos años	-
Morton, 2001 ⁶⁶	40 (EB > 20 mm) 45 (EB múltiples en 10 pacientes)	Tres sesiones con ALA Dos sesiones con ALA	78 89	Un año	-
Dijkstra, 2001 ⁶⁷	6	Una sesión con ALA	90-100	6 meses	-
Salim, 2003 ⁶⁸	33	Una sesión con ALA	82	Un año	-
Varma, 2001 ⁶⁹	50	Dos sesiones con ALA	69	Un año	-
Truchuelo, 2011 ⁷⁰	51	Dos sesiones con MAL	77	16 meses	-
<i>Imiquimod, Autor, año</i>					
Patel, 2006 ⁷³	15	Una vez al día durante 16 semanas	73	9 meses	-
Mackeenzie-Wood, 2001 ⁷⁴	16	Una vez al día durante 16 semanas	88	6 meses	Sí
Peris, 2006 ⁷⁵	5	Una vez al día, 5 veces a la semana durante 16 semanas	80	24-38 meses	-
Mandekou-Lefaki, 2005 ⁷⁶	5	De una vez al día a tres veces a la semana hasta dos veces al día de 8 a 24 semanas	80	-	Sí
Rosen, 2007 ⁷⁷	49	Diariamente o a días alternos de 6 a 20 semanas	86	19 meses	-

^a Las respuestas completas corresponden al periodo de seguimiento señalado. ALA: ácido aminolevulinico; DMSO: dimetil sulfóxido; EB: enfermedad de Bowen; MAL: metil aminolevulinato; RC: respuestas completas.

con la lámpara de TFD puede ser complicada, y de la disponibilidad del pacientes para recibir un tratamiento como la TFD o de la capacidad de aplicárselo él mismo, como en el caso de imiquimod.

Carcinoma basocelular

Cuando se revisan los estudios sobre la TFD en el CBC ocurre lo mismo que en las QA, es decir, no existe una metodología común y uniforme en los estudios. Hay trabajos donde emplean ALA y otros MAL, también son diferentes

las fuentes y las formas de aplicar la luz, y también existen diferencias en cuanto a la manera de evaluar la respuesta de unos trabajos a otros. A pesar de todo, existe consenso en recomendar para el tratamiento del CBC realizar dos sesiones de TFD con ALA o con MAL, separadas al menos por una semana. También existe uniformidad en aceptar que el CBC superficial responde muy bien con dos sesiones TFD, bien sea con ALA o con MAL, con porcentajes de respuesta del 81 al 97% según las series mas amplias de casos^{67,78-87} y, por lo tanto, se le considera de primera elección según la Guía británica para el tratamiento del CBC (nivel de evidencia I y grado de recomendación A)⁸⁸. Sin embargo,

Tabla 2 Series de casos de carcinoma basocelular superficial tratados con terapia fotodinámica e imiquimod

	Nº pacientes	Forma de aplicar el tratamiento	Porcentaje de RC ^a	Seguimiento	Confirmación histológica
<i>TFD Autor, año</i>					
Dijkstra, 2001 ⁶⁷	33	Una sesión con ALA	82	6 meses	-
de Haas, 2006 ⁷⁸	505	Una sesión de ALA	89-97	Un año	-
		(compara iluminación continua o fraccionada)			
Soler, 2000 ⁷⁹	245	Una sesión con ALA con previa aplicación de DMSO y dos tipos de luz	82-86	6 meses	-
Szeimies, 2008 ⁸⁰	100	Dos sesiones con MAL	90	Un año	-
Basset-Seguín, 2008 ⁸¹	114	Una sesión con MAL	81	Tres meses	-
Fantini, 2011 ⁸²	116	Dos sesiones con MAL	82	-	-
Weenberg, 1996 ⁸³	157	Una sesión con ALA	92	6 meses	Sí
Vinciullo, 2005 ⁸⁴	80	Dos sesiones con MAL	82	Dosaños	Sí
Horn, 2003 ⁸⁵	49	Dos sesiones con MAL	92	Tres meses	-
Christensen, 2009 ⁸⁶	60	Una o dos sesiones con ALA con DMSO previo	81	6 años	Sí
Star, 2006 ⁸⁷	67	Una sesión con ALA con dos tipos de luz	84	5 años	-
<i>Imiquimod Autor, año</i>					
Geisse, 2002 ⁹⁵	31	Una vez al día, 12 semanas	87	6 meses	Sí
Marks, 2001 ⁹⁶	33	Una vez al día, 6 semanas	88	6 semanas	Sí
Schulze, 2005 ⁹⁷	84	Una vez al día, 6 semanas	80	12 semanas	Sí
Geisse, 2004 ⁹⁸	179	Una vez al día, 6 semanas	79	12 semanas	Sí
Marks, 2004 ⁹⁹	97	Una vez al día, 6 semanas	77	12 semanas	Sí
Quirk, 2006 ¹⁰⁰	169	Una vez al día, 6 semanas	82	Dosaños	-
Gollnick, 2005 ¹⁰¹ y 2008 ¹⁰²	182	Una vez al día, 5 días a la semana, 6 semanas	69	5 años	-
Peris, 2005 ¹⁰³	30	Una vez al día, tres veces a la semana, 6 semanas	91	23 meses	-
Quirk, 2010 ¹⁰⁴	169	Una vez al día, 6 semanas	80	5 años	-
Ruiz-Villaverde, 2009 ¹⁰⁵	82	Tres veces a la semana, 4 semanas	85	Dosaños	-
Daudén, 2011 ¹⁰⁶	446	Una vez al día, 5 días a la semana, 6 semanas	83	-	-
Shumack, 2004 ¹⁰⁷	66	Una vez al día, 5 días a la semana, 6 semanas	83	12 semanas	Sí

^a Las respuestas completas corresponden al periodo de seguimiento señalado. ALA: ácido aminolevulínico; DMSO: dimetil sulfóxido; MAL: metil aminolevulinato; RC: respuestas completas.

para el CBC nodular las respuestas son inferiores que en el CBC superficial, con respuestas completas que van de 20 al 94% según las series^{5,67,83-86,82,89} y además, si tenemos en cuenta que en los trabajos donde se obtienen mejores resultados realizan un pretratamiento antes de la TFD, como un *debulking*⁵, un curetaje⁸⁶ o un afeitado⁸⁵ previo del tumor o la aplicación de dimetilsulfóxido⁸⁶, la eficacia real de la TFD

en el CBC nodular se podría poner en entredicho. Por otra parte, revisando las recidivas tras periodos de seguimientos variables según cada trabajo (de uno a 6 años), podemos ver que las recidivas en el CBC superficial son del 3 al 22%^{78,80,84-86}, y en el caso del nodular son algo superiores con porcentajes del 14 al 33%^{5,84-86,89}. Por todo ello, para el CBC nodular la TFD se considera de segunda elección

Tabla 3 Series de casos de carcinoma basocelular nodular tratados con terapia fotodinámica e imiquimod

	Nº pacientes	Forma de aplicar el tratamiento	Porcentaje de RC ^a	Seguimiento	Confirmación histológica
<i>TFD Autor, año</i>					
Mosterd, 2005 ⁵	85	Una sesión con ALA. Previo <i>debulking</i> parcial del tumor	94	Tres meses	-
Dijkstra, 2001 ⁶⁷	8	Una sesión con ALA	50	3 -12 meses	-
Fantini, 2011 ⁸²	78	Dos sesiones con MAL	33	-	-
Wennberg, 1996 ⁸³	10	Una sesión con ALA	20	6 meses	Sí
Vinciullo, 2005 ⁸⁴	33	Dos sesiones con MAL	67	Dos años	Sí
Horn, 2003 ⁸⁵	52	Dos sesiones con MAL, previo rebanado de la parte nodular	75	Tres meses	Sí
Christensen, 2009 ⁸⁶	36	Una o dos sesiones con ALA y DMSO y curetaje previo	81	6 años	Sí
Rhodes, 2007 ⁸⁹	53	2-4 sesiones con MAL	92	Tres meses	-
<i>Imiquimod Autor, año</i>					
Peris, 2005 ¹⁰³	19	Tres días por semana, 12 semanas	53	Dos años	-
Shumack, 2002 ¹⁰⁸	137	De dos veces al día diariamente a tres veces a la semana, de 6 a 12 semanas	42-76	6 semanas	Sí
Schiessl, 2007 ¹⁰⁹	26	5 veces a la semana, 6 semanas	88	6 semanas	Sí
Huber, 2004 ¹¹⁰	15	Tres veces a la semana, 12 semanas	100	15 semanas	Sí
Eigentler, 2007 ¹¹¹	101	Tres veces a la semana, 10 semanas	57	8 semanas	Sí
Sterry, 2002 ¹¹²	90	Dos o tres veces a la semana, 6 semanas	50-65	6 semanas	Sí
Wu, 2006 ¹¹³	34	Diariamente de 6 a 10 semanas con curetaje previo	94	-	Sí

^a Las respuestas completas corresponden al periodo de seguimiento señalado. ALA: ácido aminolevulinico; DMSO: dimetil sulfóxido; MAL: metil aminolevulinato; RC: respuestas completas.

(nivel de evidencia I y grado de recomendación B)⁸⁸, por debajo de la cirugía (nivel de evidencia I y un grado de recomendación A)⁸⁸ que sería el tratamiento de elección.

Otra conclusión interesante que se puede extraer de la revisión de los trabajos de TFD en el CBC, y donde también existe cierta uniformidad de opinión, es que el hecho de fraccionar la iluminación en dos partes con un intervalo de tiempo variable mejora mucho la respuesta^{5,29,78,87}.

En las tablas 2 y 3 se muestran los trabajos más relevantes de TFD e imiquimod en el tratamiento del CBC superficial y nodular.

La utilización de la TFD en la zona periocular, o incluso en tumores localizados en los párpados, puede ser inicialmente una contraindicación absoluta, por las molestias que se le puede producir al paciente y por la posibilidad de no realizar la técnica correctamente. Sin embargo, según la evidencia de la literatura⁹⁰⁻⁹³, y también por nuestra experiencia propia, se podría emplear la TFD utilizando una lente ocular

opaca antes de aplicar la crema para casos seleccionados de CBC tanto superficiales como nodulares, en pacientes donde la opción quirúrgica sea una contraindicación (fig. 7). La tolerancia en estos casos suele ser buena y se puede emplear desde un punto de vista neoadyuvante, paliativo o incluso con una intención curativa.

El empleo de imiquimod en el CBC superficial ha sido estudiado en muchos trabajos. Da la impresión, al revisar dichos trabajos, que la metodología empleada es más rigurosa y homogénea que en los de TFD, y además el número de trabajos es ligeramente mayor en el caso del imiquimod que en el de la TFD para el tratamiento del CBC superficial⁹⁴. El porcentaje de respuestas completas de CBC superficiales tratados con imiquimod, según los estudios que incluyeron un mayor número de pacientes, oscila del 69 al 91%⁹⁵⁻¹⁰⁷, lo que le otorga un nivel de evidencia I y un grado de recomendación A⁸⁸. En la mayoría de estos trabajos se confirmó la respuesta al tratamiento mediante



Figura 7 Carcinoma basocelular nodular y ulcerado en el párpado inferior del ojo derecho tratado con terapia fotodinámica con metilaminolevulinato. A. Previo al tratamiento. B. Emisión de fluorescencia. C. Resultado tras tres sesiones de terapia fotodinámica.

estudio histológico^{95-99,107} o con seguimientos de hasta 5 años^{101,102,104}, lo que proporciona mayor garantía a la eficacia del imiquimod en el tratamiento CBC superficial. Sin embargo, al igual que sucede en el tratamiento de las QA con imiquimod, este tratamiento produce una reacción local que se puede prolongar hasta dos meses, que condiciona en muchas ocasiones la correcta cumplimentación del tratamiento y, por lo tanto, limita su empleo en el CBC.

Aunque el imiquimod no está aprobado para el tratamiento del CBC nodular, existe suficiente número de trabajos y experiencia para respaldar su empleo. Del 42 al 100% de los CBC nodulares tratados con imiquimod responden de forma completa al tratamiento^{103,108-113}, según los

trabajos que aportan mayor número de casos. Al igual que en la TFD también se ha planteado realizar un curetaje previo para aumentar la eficacia del imiquimod en los CBC nodulares^{113,114}.

En el caso de los CBC perioculares o de localización en los párpados, al igual que sucede con la TFD, podría ser una contraindicación absoluta el empleo de imiquimod para su tratamiento. Sin embargo, existen muchas publicaciones cuyos resultados ofrecen la oportunidad de utilizarlo en casos seleccionados¹¹⁵⁻¹¹⁹ (fig. 8). Son especialmente interesantes dos trabajos de García-Martín et al¹¹⁸ y de Cannon et al¹¹⁹. En el primero obtienen una respuesta clínica e histológica completa en los 15 CBC perioculares tratados



Figura 8 Carcinoma basocelular superficial en el párpado inferior del ojo derecho tratado con imiquimod. A. Previo al tratamiento. B. Reacción local y conjuntivitis leve en la semana 3 de tratamiento. C. Reacción local y conjuntivitis leve en la semana 6 de tratamiento. D. Respuesta clínica y resolución de la conjuntivitis un mes después de finalizar el tratamiento con imiquimod.

con imiquimod, con muy buenos resultados estéticos. En el segundo realizan una revisión de los efectos secundarios de los 47 pacientes que recibieron tratamiento con imiquimod de sus tumores perioculares. El efecto secundario más frecuente fue una conjuntivitis de intensidad media en 11 pacientes, y todos los efectos secundarios se resolvieron tras el cese del tratamiento con imiquimod sin ningún efecto secundario residual.

Desde un punto de vista económico, tanto la TFD como el imiquimod son más baratos que la extirpación quirúrgica en el tratamiento del CBC^{120,121,6}, y entre los dos tratamientos con la TFD se pueden ahorrar más costes que con el imiquimod cuando se comparan con cirugía⁶.

Las conclusiones que se obtienen al revisar el empleo de TFD y de imiquimod en el CBC son, en primer lugar, que los dos tratamientos deberían considerarse de primera elección en los CBC superficiales en cuanto a eficacia. Se debería reservar la cirugía para casos refractarios a estos tratamientos, casos de localizaciones comprometidas, cuando se precise de un estudio histológico o atendiendo a la preferencia del paciente. Para la elección entre TFD e imiquimod en el CBC superficial, si se tienen en cuenta la comodidad del tratamiento, las preferencias del paciente y los resultados cosméticos la TFD aporta mayores ventajas y, por lo tanto, debe situarse por encima del imiquimod^{25,88,122}. En segundo lugar, ni la TFD ni el imiquimod superan en eficacia a la cirugía en el tratamiento del CBC nodular. Para los casos de CBC nodular donde la cirugía pueda ser una contraindicación la TFD se considera un tratamiento superior al imiquimod, según la Guía británica para el tratamiento del CBC y la ficha técnica de ambos productos. Por último, tanto la TFD como el imiquimod pueden ser alternativas atractivas en el tratamiento de CBC, tanto superficiales como nodulares localizados en los párpados y el área periocular en pacientes seleccionados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol*. 2008;158:994-9.
2. Morton C, Horn M, Leman J, Tack B, Bedane C, Tjioe M, et al. Comparison of topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol*. 2006;142:729-35.
3. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol*. 2007;157 Suppl 2:34-40.
4. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41 Pt 1:414-8.

5. Mosterd K, Thissen MR, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Janssen RL, Broekhof KG, et al. Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;159:864-70.
6. Aguilar M, de Troya M, Martin L, Benitez N, Gonzalez M. A cost analysis of photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate and imiquimod compared with conventional surgery for the treatment of superficial basal cell carcinoma and Bowen's disease of the lower extremities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1431-6.
7. Sotiriou E, Apalla Z, Maliamani F, Zaparas N, Panagiotidou D, Ioannides D. Intraindividual, right-left comparison of topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy vs 5% imiquimod cream for actinic keratoses on the upper extremities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1061-5.
8. Serra-Guillén C, Nagore E, Hueso L, Llombart B, Requena C, Sanmartín O, et al. A randomized comparative study of tolerance and satisfaction in the treatment of actinic keratosis of the face and scalp between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate. *Br J Dermatol*. 2011;164:429-33.
9. Powell AM, Robson AM, Russell-Jones R, Barlow RJ. Imiquimod and lentigo maligna: a search for prognostic features in a clinicopathological study with long-term follow-up. *Br J Dermatol*. 2009;160:994-8.
10. Fernández-Guarino M, Harto A, Pérez-García B, Montull C, De Las Heras E, Jaen P. Plaque-phase mycosis fungoides treated with photodynamic therapy: results from 12 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:785-91.
11. Sendagorta E, Herranz P, Feito M, Ramírez P, Floristan U, Feltes R, et al. Successful treatment of three cases of primary extramammary Paget's disease of the vulva with Imiquimod-proposal of a therapeutic schedule. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:490-2.
12. Fernández-Guarino M, García-Morales I, Harto A, Montull C, Pérez-García B, Jaen P. Photodynamic therapy: new indications. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:377-95.
13. Vatve M, Ortonne JP, Birch-Machin MA, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2007;157 Suppl 2:21-4.
14. Apalla Z, Sotiriou E, Chovarda E, Lefaki I, Devliotou-Panagiotidou D, Ioannides D. Skin cancer: preventive photodynamic therapy in patients with face and scalp cancerization. A randomized placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2010;162:171-5.
15. Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol*. 2006;155:1029-36.
16. Lehmann P. Methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2007;156:793-801.
17. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:227-32.
18. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolaevulinate (Metvix)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol*. 2005;85:424-8.
19. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical

- methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:258–62.
20. 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;14:99–106.
 21. Arits AH, van de Weert MM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Pain during topical photodynamic therapy: uncomfortable and unpredictable. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1452–7.
 22. Serra-Guillén C, Hueso L, Nagore E, Vila M, Llobart B, Requena Caballero C, et al. Comparative study between cold air analgesia and supraorbital and supratrochlear nerve block for the management of pain during photodynamic therapy for actinic keratoses of the frontotemporal zone. *Br J Dermatol.* 2009;161:353–6.
 23. Tierney EP, Eide MJ, Jacobsen G, Ozog D. Photodynamic therapy for actinic keratoses: survey of patient perceptions of treatment satisfaction and outcomes. *J Cosmet Laser Ther.* 2008;10:81–6.
 24. Szeimies RM, Morton CA, Sidoroff A, Braathen LR. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:483–90.
 25. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol.* 2008;159:1245–66.
 26. Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. Photodynamic therapy: update 2006. Part 2: Clinical results. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:439–51.
 27. Tschen EH, Wong DS, Pariser DM, Dunlap FE, Houlihan A, Ferdon MB. Photodynamic therapy using aminolevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol.* 2006;155:1262–9.
 28. Sotiriou E, Apalla Z, Chovarda E, Goussi C, Trigoni A, Ioannides D. Single vs. fractionated photodynamic therapy for face and scalp actinic keratoses: a randomized, intraindividual comparison trial with 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011. En prensa.
 29. de Haas ER, de Vijlder HC, Sterenborg HJ, Neumann HA, Robinson DJ. Fractionated aminolevulinic acid-photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:426–30.
 30. Nakano A, Tamada Y, Watanabe D, Ishida N, Yamashita N, Kuhara T, et al. A pilot study to assess the efficacy of photodynamic therapy for Japanese patients with actinic keratosis in relation to lesion size and histological severity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25:37–40.
 31. Piaserico S, Belloni Fortina A, Rigotti P, Rossi B, Baldan N, Alaibac M, et al. Topical photodynamic therapy of actinic keratosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39:1847–50.
 32. Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, Karran P, Leigh IM, Proby CM, et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2007;156:320–8.
 33. Wulf HC, Pavel S, Stender I, Bakker-Wensveen CA. Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol.* 2006;86:25–8.
 34. Wennberg AM, Stenquist B, Stockfleth E, Keohane S, Lear JT, Jemec G, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid for prevention of new skin lesions in transplant recipients: a randomized study. *Transplantation.* 2008;86:423–9.
 35. Willey A, Mehta S, Lee PK. Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy. *Dermatol Surg.* 2010;36:652–8.
 36. de Graaf YG, Kennedy C, Wolterbeek R, Collen AF, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous-cell carcinoma in organ-transplant recipients: results of a randomized-controlled trial. *J Invest Dermatol.* 2006;126:569–74.
 37. Berking C, Herzinger T, Flaig MJ, Brenner M, Borelli C, Degitz K. The efficacy of photodynamic therapy in actinic cheilitis of the lower lip: a prospective study of 15 patients. *Dermatol Surg.* 2007;33:825–30.
 38. Castaño E E, Comunión A, Arias D, Miñano R, Romero A, Borbujo J. Tratamiento de queilitis actínicas con terapia fotodinámica. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:895–8.
 39. Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic cheilitis. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:548–51.
 40. Sotiriou E, Apalla Z, Chovarda E, Panagiotidou D, Ioannides D. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in actinic cheilitis: an 18-month clinical and histological follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:916–20.
 41. Rossi R, Assad GB, Buggiani G, Lotti T. Photodynamic therapy: treatment of choice for actinic cheilitis? *Dermatol Ther.* 2008;21:412–5.
 42. Sotiriou E, Apalla Z, Koussidou-Erremonti T, Ioannides D. Actinic cheilitis treated with one cycle of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: report of 10 cases. *Br J Dermatol.* 2008;159:261–2.
 43. Shah AY, Doherty SD, Rosen T. Actinic cheilitis: a treatment review. *Int J Dermatol.* 2010;49:1225–34.
 44. Falagas ME, Angelousi AG, Peppas G. Imiquimod for the treatment of actinic keratosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:537–8.
 45. Gupta AK, Davey V, McPhail H. Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5-fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies. *J Cutan Med Surg.* 2005;9:209–14.
 46. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1251–5.
 47. 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;157:133–41.
 48. 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;138:1498–502.
 49. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Christophers E. Successful treatment of actinic keratosis with imiquimod cream 5%: a report of six cases. *Br J Dermatol.* 2001;144:1050–3.
 50. Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, Sterry W. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. *Arch Dermatol.* 2004;140:1542.
 51. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, Ling M, Fox TL, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:265–8.
 52. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, 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;50:714–21.
53. Kose O, Koc E, Erbil AH, Caliskan E, Kurumlu Z. Comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream in the treatment of actinic keratosis. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:159–63.
54. Swanson N, Abramovits W, Berman B, Kulp J, Rigel DS, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:582–90.
55. Hanke CW, Beer KR, Stockfleth E, Wu J, Rosen T, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:573–81.
56. Ulrich C, Busch JO, Meyer T, Nindl I, Schmook T, Sterry W, et al. Successful treatment of multiple actinic keratoses in organ transplant patients with topical 5% imiquimod: a report of six cases. *Br J Dermatol.* 2006;155:451–4.
57. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PC, et al. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:25–31.
58. Brown VL, Atkins CL, Ghali L, Cerio R, Harwood CA, Proby CM. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal transplant recipients: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Dermatol.* 2005;141:985–93.
59. Pini AM, Koch S, Scharer L, French LE, Lauchli S, Hofbauer GF. Eruptive keratoacanthoma following topical imiquimod for in situ squamous cell carcinoma of the skin in a renal transplant recipient. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(5 Suppl):S116–7.
60. Benson E. Imiquimod: potential risk of an immunostimulant. *Australas J Dermatol.* 2004;45:123–4.
61. Kovach BT, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. *Dermatol Ther.* 2005;18:19–27.
62. Smith KJ, Germain M, Yeager J, Skelton H. Topical 5% imiquimod for the therapy of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:497–501.
63. McDonald C, Laverick S, Fleming CJ, White SJ. Treatment of actinic cheilitis with imiquimod 5% and a retractor on the lower lip: clinical and histological outcomes in 5 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010;48:473–6.
64. Chakrabarty AK, Mraz S, Geisse JK, Anderson NJ. Aphthous ulcers associated with imiquimod and the treatment of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2 Suppl 1):35–7.
65. de Haas ER, Sterenborg HJ, Neumann HA, Robinson DJ. Response of Bowen disease to ALA-PDT using a single and a 2-fold illumination scheme. *Arch Dermatol.* 2007;143:264–5.
66. Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, Moore JV, MacKie RM. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2001;137:319–24.
67. Dijkstra AT, Majoie IM, van Dongen JW, van Weelden H, van Vloten WA. Photodynamic therapy with violet light and topical 6-aminolaevulinic acid in the treatment of actinic keratosis, Bowen's disease and basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:550–4.
68. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2003;148:539–43.
69. Varma S, Wilson H, Kurwa HA, Gambles B, Charman C, Pearse AD, et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. *Br J Dermatol.* 2001;144:567–74.
70. Truchuelo M, Fernández-Guarino M, Fleta B, Alcántara J, Jaen P. Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: an observational and descriptive study in 51 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011. En prensa.
71. Warren CB, Karai LJ, Vidimos A, Maytin EV. Pain associated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy of skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:1033–43.
72. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br J Dermatol.* 2007;156:11–21.
73. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, Laidler P, Price PE, Finlay AY, et al. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1025–32.
74. Mackenzie-Wood A, Kossard S, de Launey J, Wilkinson B, Owens ML. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:462–70.
75. Peris K, Micantonio T, Fargnoli MC, Lozzi GP, Chimenti S. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease and invasive squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:324–7.
76. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Koussidou-Eremondi T, Mourellou-Tsatsou O, Dionyssopoulos A. Imiquimod 5% cream: a new treatment for Bowen's disease. *Int J Tissue React.* 2005;27:31–8.
77. Rosen T, Harting M, Gibson M. Treatment of Bowen's disease with topical 5% imiquimod cream: retrospective study. *Dermatol Surg.* 2007;33:427–31.
78. de Haas ER, Kruijt B, Sterenborg HJ, Martino Neumann HA, Robinson DJ. Fractionated illumination significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolevulinic acid photodynamic therapy. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2679–86.
79. Soler AM, Angell-Petersen E, Warloe T, Tausjo J, Steen HB, Moan J, et al. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid with dimethylsulfoxide and ethylenediaminetetraacetic acid: a comparison of two light sources. *Photochem Photobiol.* 2000;71:724–9.
80. Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, Rubel D, Frambach Y, de Berker D, et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8–20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1302–11.
81. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, et al. Topical methyl aminolaevulinic acid photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol.* 2008;18:547–53.
82. Fantini F, Greco A, Del Giovane C, Cesinaro A, Venturini M, Zane C, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: clinical and pathological determinants of response. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011. En prensa.
83. Wennberg AM, Lindholm LE, Alpsten M, Larko O. Treatment of superficial basal cell carcinomas using topically applied delta-aminolaevulinic acid and a filtered xenon lamp. *Arch Dermatol Res.* 1996;288:561–4.
84. Vinciullo C, Elliott T, Francis D, Gebauer K, Spelman L, Nguyen R, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinic acid for 'difficult-to-treat' basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2005;152:765–72.
85. Horn M, Wolf P, Wulf HC, Warloe T, Fritsch C, Rhodes LE, et al. Topical methyl aminolaevulinic acid photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications

- and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol*. 2003;149:1242–9.
86. Christensen E, Skogvoll E, Viset T, Warloe T, Sundstrom S. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid, dimethylsulfoxide and curettage in basal cell carcinoma: a 6-year clinical and histological follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:58–66.
 87. Star WM, van't Veen AJ, Robinson DJ, Munte K, de Haas ER, Sterenberg HJ. Topical 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma using two light fractions with a two-hour interval: long-term follow-up. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:412–7.
 88. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008;159:35–48.
 89. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2007;143:1131–6.
 90. Wang I, Bauer B, Andersson-Engels S, Svanberg S, Svanberg K. Photodynamic therapy utilising topical delta-aminolevulinic acid in non-melanoma skin malignancies of the eyelid and the periocular skin. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999;77:182–8.
 91. Togsverd-Bo K, Haedersdal M, Wulf HC. Photodynamic therapy for tumors on the eyelid margins. *Arch Dermatol*. 2009;145:944–7.
 92. Kotimaki J. Photodynamic therapy of eyelid basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1083–7.
 93. Puccioni M, Santoro N, Giansanti F, Ucci F, Rossi R, Lotti T, et al. Photodynamic therapy using methyl aminolevulinic acid in eyelid basal cell carcinoma: a 5-year follow-up study. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2009;25:115–8.
 94. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2009;145:1431–8.
 95. Geisse JK, Rich P, Pandya A, Gross K, Andres K, Ginkel A, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:390–8.
 96. Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J, Fox TL, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:807–13.
 97. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, Reifenberger J, Ferrándiz C, García Díez A, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol*. 2005;152:939–47.
 98. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:722–33.
 99. Marks R, Owens M, Walters SA. Efficacy and safety of 5% imiquimod cream in treating patients with multiple superficial basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*. 2004;140:1284–5.
 100. Quirk C, Gebauer K, Owens M, Stampone P. Two-year interim results from a 5-year study evaluating clinical recurrence of superficial basal cell carcinoma after treatment with imiquimod 5% cream daily for 6 weeks. *Australas J Dermatol*. 2006;47:258–65.
 101. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Tebbs V, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following successful treatment with imiquimod 5% cream: interim 2-year results from an ongoing 5-year follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol*. 2005;15:374–81.
 102. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Maus J, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol*. 2008;18:677–82.
 103. Peris K, Campione E, Micantonio T, Marulli GC, Fargnoli MC, Chimenti S. Imiquimod treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: 12-week open-label trial. *Dermatol Surg*. 2005;31:318–23.
 104. Quirk C, Gebauer K, De'Ambrosio B, Slade HB, Meng TC. Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study. *Cutis*. 2010;85:318–24.
 105. Ruiz-Villaverde R, Sánchez-Cano D, Burkhardt-Perez P. Superficial basal cell carcinoma treated with imiquimod 5% topical cream for a 4-week period: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:828–31.
 106. Daudén E. Effectiveness and satisfaction with imiquimod for the treatment of superficial basal cell carcinoma in daily dermatological practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1304–10.
 107. Shumack S, Gebauer K, Quirk C, Macdonald K, Walters SA, Owens M. 5% imiquimod cream for the treatment of large superficial basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2004;140:1286–7.
 108. Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol*. 2002;138:1165–71.
 109. Schiessl C, Wolber C, Tauber M, Offner F, Strohal R. Treatment of all basal cell carcinoma variants including large and high-risk lesions with 5% imiquimod cream: histological and clinical changes, outcome, and follow-up. *J Drugs Dermatol*. 2007;6:507–13.
 110. Huber A, Huber JD, Skinner Jr RB, Kuwahara RT, Haque R, Amonette RA. Topical imiquimod treatment for nodular basal cell carcinomas: an open-label series. *Dermatol Surg*. 2004;30:429–30.
 111. Eigentler TK, Kamin A, Weide BM, Breuninger H, Caroli UM, Mohrle M, et al. A phase III, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:616–21.
 112. Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, Takwale A, Bichel J, Andres K, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol*. 2002;147:1227–36.
 113. Wu JK, Oh C, Strutton G, Siller G. An open-label, pilot study examining the efficacy of curettage followed by imiquimod 5% cream for the treatment of primary nodular basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol*. 2006;47:46–8.
 114. Spencer JM. Pilot study of imiquimod 5% cream as adjunctive therapy to curettage and electrodesiccation for nodular basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2006;32:63–9.
 115. Carneiro RC, de Macedo EM, Matayoshi S. Imiquimod 5% cream for the treatment of periocular Basal cell carcinoma. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2010;26:100–2.
 116. Blasi MA, Giammaria D, Balestrazzi E. Immunotherapy with imiquimod 5% cream for eyelid nodular basal cell carcinoma. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:1136–9.
 117. Prokosch V, Thanos S, Spaniol K, Stupp T. Long-term outcome after treatment with 5% topical imiquimod cream in patients with basal cell carcinoma of the eyelids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:121–5.
 118. García-Martín E, Idoipe M, Gil LM, Pueyo V, Alfaro J, Pablo LE, et al. Efficacy and tolerability of imiquimod 5% cream to treat periocular basal cell carcinomas. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26:373–9.

119. Cannon PS, O'Donnell B, Huilgol SC, Selva D. The ophthalmic side-effects of imiquimod therapy in the management of periocular skin lesions. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:1682-5.
120. Caekelbergh K, Annemans L, Lambert J, Roelandts R. Economic evaluation of methyl aminolaevulinate-based photodynamic therapy in the management of actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006;155:784-90.
121. Vanaclocha F, Daudén E, Badia X, Guillén C, Conejo-Mir JS, Sainz de Los Terreros M, et al. Cost-effectiveness of treatment of superficial basal cell carcinoma: surgical excision vs imiquimod 5% cream. *Br J Dermatol.* 2007;156:769-71.
122. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J Am Acad Dermatol.* 2007;56:125-43.