

مقایسه اثربخشی و عوارض جانبی استفاده روزانه با استفاده یک روز در میان کرم موضعی ۵-فلوئوروئوراسیل ۵٪ در درمان کراتوز اکتینیک: کارآزمایی بالینی تصادفی دارای شاهد

دکتر امیر هوشنگ احسانی، دکتر مصطفی میر شمس شهشانی، دکتر زهرا حلاجی، دکتر پدرام نورمحمدپور
گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

زمینه و هدف: سومین تومور شایع در میان مراجعان به متخصصان پوست کراتوز اکتینیک می باشد. در میان شایع ترین درمان‌های در دسترس درمان‌های موضعی شامل ۵-فلوئوروئوراسیل (5-FU) قرار دارند. با توجه به عوارض جانبی ناشی از فلوئوروئوراسیل موضعی، هدف این مطالعه مقایسه دو روش استفاده موضعی از فلوئوروئوراسیل از نظر پاسخ به درمان و عوارض جانبی است.

روش اجرا: بیماران مبتلا کراتوز اکتینیک تایید شده از سوی پاتولوژی که با معیارهای ورود به مطالعه مطابقت داشتند انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه فلوئوروئوراسیل موضعی را به صورت روزانه و گروه دیگر به صورت یک روز در میان مورد استفاده قرار دادند. دو هفته بعد از پایان دوره درمان یک ماهه، میزان کاهش، در ضایعات و درد ناشی از درمان توسط دو متخصص پوست عضو هیئت علمی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ۳۸ بیمار، شامل ۲۳ مرد و ۱۵ زن، مورد بررسی قرار گرفتند. در گروهی که یک روز در میان مورد درمان قرار گرفتند میزان عوارض جانبی به صورت معنی داری کم تر بود اما اثر درمانی در دو گروه تقریباً در یک حد قرار داشت.

نتیجه گیری: استفاده یک روز در میان از فلوئوروئوراسیل یک جایگزین قابل قبول برای استفاده روزانه از آن است بدون این که اثر درمان را به صورت معنی داری مورد تغییر قرار دهد.

کلیدواژه‌ها: ۵-فلوئوروئوراسیل، کراتوز اکتینیک، درمان

دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۷/۵، پذیرش: ۱۳۸۸/۸/۱۰

پوست و زیبایی، بهار ۱۳۸۹؛ دوره ۱ (۱): ۱-۶

مقدمه

کراتوز اکتینیک (Actinic Keratosis [AK]) نوعی ضایعات اپی‌درمال دیس پلاستیکی هستند که به طور تیبیک در افراد با پوست روشن رخ می‌دهد که به طور مزمن در برابر نور شدید خورشید قرار دارند.^{۱-۳} از نظر بالینی، این ضایعات خود را به صورت patch های اریتماتوی سفت و پوسته دهنده با اشکال مختلف نشان می‌دهند که پیرامون شان اغلب نشان دهنده ی مناطق آسیب دیده به وسیله نور خورشید است. (این آسیب‌ها به صورت تلاتژکتازی، تغییر رنگ پوست و پیگمانتاسیون التهابی) خود را نمایان می‌کنند.^{۲-۴}

برای درمان AK روش‌های درمانی متعددی وجود دارد. روش‌های تخریبی نظیر جراحی با استفاده از سرما (cryosurgery)، درمان فتودینامیک و کورتاژ از جمله روش‌های درمانی متداول برای ضایعات جداگانه AK هستند.^{۵-۷} با این حال، بسیاری از پزشکان،

فلوئوروئوراسیل موضعی را روش درمانی انتخابی برای ضایعات گسترده AK می‌دانند.^۸ مزیت دیگر فلوئوروئوراسیل موضعی، پتانسیل بالقوه این دارو برای درمان ضایعات تحت بالینی است که در بیماران، با آسیب پوستی قابل توجه یافت می‌شود.^۹

بررسی‌های اولیه، نتایج سودبخش فلوئوروئوراسیل موضعی را در درمان ضایعات AK نشان داده است.^{۱۰} رژیم درمانی، معمولاً استفاده از فلوئوروئوراسیل موضعی به صورت دو بار در روز به مدت تقریبی ۳ تا ۴ هفته است. کارآمدی فلوئوروئوراسیل موضعی در کاهش ضایعات AK به اثبات رسیده است، اما به همراه کارآیی دارویی در اکثریت بیماران تحریک‌ها و آزار قابل توجه پوستی به چشم می‌خورد.^{۱۰-۱۵} گرچه بیماران با توجه به کارآیی بالای درمان، وسیله فلوئوروئوراسیل موضعی، به استفاده از آن تشویق می‌شوند، اما بسیاری از آن‌ها با دیدن آثار جانبی زیبایی شناختی ناخواسته این دارو،

از استفاده از آن اجتناب می‌ورزند.

در زمینه‌ی کاهش آزار پوستی ناشی از درمان موضعی ۵- فلونورویوراسیل تلاش‌های دیگری صورت گرفت که از جمله آن‌ها می‌توان به ترکیب فلونورویوراسیل با کرم تریامسینولون^{۱۶} و استفاده از یک حامل کروی شکل ریز-برای حمل فلونورویوراسیل-^{۱۷} اشاره کرد که هر کدام با مزیت‌ها و معایب خاص خود همراه بوده‌اند.

استفاده از روش بهره‌گیری از محلول فلونورویوراسیل ۰.۵٪ موضعی به صورت یک روز در میان و مقایسه آن با روش استفاده روزانه از این دارو، می‌تواند در افزایش تمایل بیماران به ادامه درمان موثر باشد. این مطالعه، قصد دارد کارآیی درمانی این دارو را در دو روش درمانی مزبور با هم مقایسه کرده و میزان آزار پوستی و کمپلیانس استفاده از دارو را در بیماران مبتلا به AK ارزیابی کند.

روش اجرا

در این کارآزمایی بالینی از مجموع بیماران مبتلا به AK مراجعه‌کننده به درمانگاه تومور بیمارستان رازی، تعداد ۳۸ بیمار انتخاب و به دو گروه تقسیم شده که به روش تصادفی ساده (simple randomization) از نظر سن و جنس با هم مطابقت داده شدند. معیار ورود به مطالعه عبارت بود از ابتلای بیمار به بیماری AK که به وسیله نمونه‌برداری (بیوپسی) مورد تأیید قرار گرفته باشد. معیارهای داخل نشدن به مطالعه عبارت از سابقه حساسیت بیمار به داروی ۵-فلونورویوراسیل، ابتلای بیمار به بدخیمی و آگاه (alert) نبودن بیمار بود. بیماران انتخاب شده به صورت تصادفی به دو دسته ۱۹ نفره تقسیم شدند. بیماران قبل از ورود به مطالعه فرم رضایت نامه آگاهانه را امضاء کردند و به آن‌ها در خصوص روند اجرای مطالعه و احتمال بروز عوارض آگاهی لازم داده شد. پیش از شروع مطالعه روند اجرای آن در کمیته اخلاق پزشکی گروه پوست بررسی شد و مطابقت آن با معاهده هلسینکی مورد تأیید قرار گرفت. دسته اول تحت درمان با کرم ۵-فلونورویوراسیل ۰.۵٪ به صورت روزانه و دسته دوم تحت درمان با کرم ۵-فلونورویوراسیل ۰.۵٪ به صورت یک روز در میان به مدت یک ماه قرار گرفتند. تعداد ضایعات قبل از شروع مطالعه و دو هفته پس از اتمام دوره درمانی، توسط دو متخصص پوست عضو هیئت علمی مورد ارزیابی قرار گرفت. هم چنین عوارض درمان شامل خارش، درد

و سوزش احتمالی در فرم‌های مخصوص جمع‌آوری و پاسخ‌درمانی، به صورت زیر طبقه‌بندی شد:

الف) پاسخ خوب: کاهش بیش از ۷۵ درصد در تعداد ضایعات
ب) پاسخ متوسط: کاهش ۲۵ درصد تا ۷۵ درصد در تعداد ضایعات
ج) پاسخ ضعیف: کاهش کم تر از ۲۵ درصد در تعداد ضایعات

تمام بیماران تا مدت یک سال پس از پایان مطالعه برای بررسی هرگونه عود احتمالی مورد پی‌گیری قرار گرفتند.

داده‌های این مطالعه به کمک نرم افزار SPSS نسخه ۱۵ و با استفاده از آزمون‌های chi-square و Fisher's exact test مورد تحلیل قرار گرفت و سطح معنی‌داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد ۳۸ بیمار مبتلا به AK، وارد مطالعه شدند. متوسط سن بیماران $59/39 \pm 6/46$ سال بوده است (بازه سنی ۴۸-۷۶ سال). در این مطالعه، ۲۳ بیمار مرد (۶۰/۵ درصد) و ۱۵ بیمار زن (۳۹/۵٪) بوده‌اند. تعداد ۷ نفر از بیماران (۱۸/۴٪) سابقه رادیوتراپی در سال‌های گذشته داشتند. تعداد ۱۴ نفر (۳۶/۸۴٪) از بیماران دارای سابقه مثبت از استعمال دخانیات بودند.

تحلیل آماری از نظر محل قرارگیری ضایعات بین دو گروه هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

جدول شماره ۲ نشان‌دهنده میزان بروز عوارض در دو گروه است. هم‌چنان که ملاحظه می‌شود میزان بروز عوارض در گروه دوم یعنی گروهی که به صورت یکروز در میان از دارو استفاده می‌کردند به مراتب پایین‌تر است. جدول شماره ۱ بیان‌گر محل قرارگیری ضایعات است.

جدول ۱. محل قرارگیری ضایعات کراتوز اکتینیک

تعداد (%)	ناحیه بدن
۳۰ (۷۸/۹)	صورت
۱۷ (۴۴/۷)	دست‌ها و بازوها
۱۱ (۲۸/۹)	گردن
۱۰ (۲۶/۳)	سر

بدخیمی در حد ۰/۱٪ تا ۱۰٪ گزارش شده است؛^{۱۹} با این حال، پتانسیل بالقوه پیش رفت می تواند تحت تأثیر تعدادی از عوامل خاص بیمار مانند سن و کارایی ایمنی وی باشد. درمان ضایعات AK برای اجتناب از پیش رفت بالقوه آن به بدخیمی های مهاجم تر، توصیه می شود.^{۲۰}

فلوئوروپوراسیل موضعی ضایعات AK را با جلوگیری از سنتز DNA تخریب می کند. فلوئوروپوراسیل به طور خاص آنزیم تیمیدیلات سنتتاز را مهار می کند که آنزیم کاتلیزور مسیر تبدیل دزوکسی یوریدین ۵-مونوفسفات به تیمیدین ۵-مونوفسفات است.^{۲۱} از آن جا که سلول های بدخیم یا دیس پلاستیک به طور سریع تزیاید پیدا می کنند، در مقایسه با سلول های طبیعی DNA بیش تری می سازند و لذا فلوئوروپوراسیل بر تزیاید آن ها اثر عمیق تری دارد.^{۱۵} به علاوه، ممکن است فلوئوروپوراسیل بیان و متابولیسم RNA پیام بر را تحت تأثیر بگذارد.^{۲۲} بررسی های انجام شده با میکروسکوپ های نوری و الکترونی نشان داده اند که اپی درمی که بخش اکتینیک آن آسیب دیده و تحت درمان با فلوئوروپوراسیل قرار گرفته باشد، پوسته ریزی کرده و جای آن را سلول های کراتینی سالم می گیرند.^{۲۴}

کرم 5-FU موضعی، سال ها، یکی از اصلی ترین روش ها، در درمان AK بوده است و بدین دلیل، مطالعات فراوانی درباره نحوه استفاده از این کرم صورت گرفته است. در چند مطالعه که برای کاهش آزار پوستی همراه با درمان فلوئوروپوراسیل موضعی صورت پذیرفت، رژیم تغییر یافته درمانی، درمان های ترکیبی و غلظت های متفاوت دارویی مورد بررسی قرار گرفت.^{۲۶} در یکی از این مطالعات، Pearlman دز هفتگی محلول فلوئوروپوراسیل ۵ درصد را به صورت "پالس" مورد ارزیابی قرار داد.^{۲۵} بیماران، محلول فلوئوروپوراسیل ۵ درصد را به صورت دو بار در روز، یک بار در هفته تا زمانی استفاده می کردند که یا تمامی ضایعات بیمار برطرف می شد یا مدت درمان بیمار به ۹ هفته می رسید.^{۲۵} پالس درمانی، ضایعات AK را در ۱۰ بیمار به میزان ۹۶ درصد تا ۱۰۰ درصد برطرف کرد و نویسنده مقاله نتیجه گرفت که پالس درمانی هفتگی برای بیمار "همان میزان سودرسانی را با آزار پوستی موضعی بسیار کمتر از درمان متداول روزانه به همراه دارد".^{۲۵} با این وجود، در یک بررسی که به وسیله Epstein صورت گرفت، نه کار آیی و نه کاهش آزار موضعی، هیچ کدام با درمان موضعی و پالسی فلوئوروپوراسیل در

جدول ۲. میزان بروز عوارض در دو گروه درمانی مبتلا به AK تحت

عوارض جانبی	درد (%)	سوزش (%)	خارش (%)
استفاده روزانه از 5-FU	۱۳ (۶۸/۴)	۱۷ (۸۹/۴)	۱۷ (۸۹/۴)
استفاده یک روز در میان از 5-FU	۳ (۱۵/۷)*	۵ (۲۶/۳)*	۶ (۳۱/۵)*

* اختلاف معنی دار آماری وجود داشت.

جدول ۳. پاسخ درمانی دو گروه

پاسخ درمانی	ضعیف (%)	متوسط (%)	خوب (%)
استفاده روزانه از 5-FU	۴ (۲۱)	۶ (۳۱/۵)	۹ (۴۷/۳)
استفاده یک روز در میان از 5-FU	۴ (۲۱)*	۸ (۴۲/۱)*	۷ (۳۶/۸)*

* اختلاف آماری معنی دار وجود نداشت.

جدول شماره ۳ نشان دهنده پاسخ درمانی در دو گروه است. تحلیل داده ها تفاوت معنی داری میان دو گروه نشان نداد.

بحث

میزان شیوع ضایعات AK با افزایش سن و میزان تجمع می مواجهه با رادیاسیون افزایش می یابد. این میزان تا ۲۵ درصد در جمعیت نیمکره شمالی کره زمین و تا ۶۰ درصد در میان افراد بالغ استرالیایی می رسد.^{۱۹}

از نظر بافت شناسی، از ویژگی های ضایعات AK می توان به کراتینوسیت های آتیپیک اشاره کرد که در آن ها پولاریته سلولی وجود ندارد و پلئومورفیسم هسته ای و اختلال های بلوغ در آن ها دیده می شود که تمامی این ویژگی ها با کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) مشترک هستند.^{۱۹} مروری بر ۱۶۵ ضایعه SCC پوستی نشان داد که ۸۲٪ این ضایعات برخاسته از ضایعات AK یا در نزدیکی این ضایعات بودند.^{۲۰}

بنابراین AK یکی از تظاهرات ابتدایی و پیش تهاجمی دنباله ای از ناهنجاری های بالینی، بافت شناختی و مولکولی است که می تواند به SCC مهاجم (یا متاستاتیک) تبدیل شود.^{۱۹} میزان تبدیل AK به

ارتباط نبودند.^{۲۶}

به دلیل عوارض جانبی کرم 5-FU روی صورت، نظیر تحریک پوستی، قرمزی، سوزش، خارش، خشکی و درد، همانند سایر زمینه‌ها در علم پزشکی، تحقیقات روی این دارو برای کسب به‌ترین نتایج درمانی با کم‌ترین میزان عوارض صورت گرفت. اغلب مطالعات انجام شده، برای کاهش میزان دز دارو از طریق کاهش درصد 5-FU موجود در کرم‌های موجود در بازار بوده است. تا سال ۲۰۰۱، کرم‌های رایج 5-FU به صورت کرم‌های ۰.۵٪ و ۱٪ بودند و پس از آن استفاده از کرم ۰.۵٪ 5-FU نیز رواج یافت.

یکی از مطالعات انجام شده، مطالعه‌ای است که توسط Simmonds و همکارانش در سال ۱۹۷۲ منتشر شد. در این مطالعه، ۱۶ بیمار، کرم ۱٪ 5-FU را روی یک طرف صورت و کرم ۰.۵٪ 5-FU را در طرف دیگر صورت استفاده کردند و پس از ۷ روز مورد معاینه قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در نیمی از بیماران، وقتی میزان درگیری در دو طرف صورت برابر باشد، دو کرم نتایج یکسانی را به دست می‌دهند.^{۱۵}

در مطالعه‌ای توسط Levy و همکاران وی در سال ۲۰۰۱، کرم‌های ۰.۵٪ و ۱٪ 5-FU روی کاداور مورد استفاده قرار گرفت و معیار مقایسه، میزان جذب پوست (5-FU) طی ۲۴ ساعت بود. یافته‌های این مطالعه نشان دادند که جذب پوستی کرم ۰.۵٪ بیست تا چهل برابر بیش از کرم ۱٪ بود اما میزان 5-FU باقی مانده در پوست (retained percentage)، در هنگام استفاده از کرم ۰.۵٪، بیش از کرم ۱٪ بوده است (۸۶٪ تا ۹۲٪ در برابر ۵۴٪).^{۲۷}

در مطالعه دیگری توسط Menter و همکارانش در سال ۲۰۰۸ که روی ۳۵۶ بیمار مبتلا به AK انجام شد، از کرم ۰.۵ درصد 5-FU به مدت یک هفته و روزانه یکبار استفاده شد که در مقایسه با گروه کنترل، نتایج بسیار خوبی به دست داد. در این مطالعه، از این روش درمانی (کرم ۰.۵ درصد 5-FU روزانه به مدت یک هفته) به عنوان یک درمان اولیه برای بهبود نتایج cryosurgery یاد شده است.^{۱۸}

استفاده از 5-FU به صورت پالس هفتگی تنها در دو مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است که متأسفانه دارای حجم نمونه کمی بوده‌اند. در مطالعه اول که توسط Pearlman و همکارانش^{۲۵} در سال ۱۹۹۱ انجام شده بود، ۱۰ بیمار مور مطالعه قرار گرفتند که به جای استفاده از کرم 5-FU به صورت روتین (روزانه دو بار) از پالس موضعی 5-FU

به صورت یک تا ۲ روز در هفته (به طور متوسط به مدت ۶/۷ هفته) استفاده کردند. ۹ نفر از بیماران از این روش درمان راضی بوده و آن را راحت تر از روش درمانی روتین، قلمداد کردند. در مطالعه دوم که توسط Epstein و همکارانش^(۲۶) در سال ۱۹۹۸ انجام شد، میزان کارایی و عوارض جانبی درمان با پالس 5-FU به طور متناوب، مورد بررسی قرار گرفت. مطالعه مزبور روی ۱۳ بیمار مبتلا به AK صورت گرفت. به دنبال درمان با پالس 5-FU، ۲ بیمار نتایج عالی، ۳ بیمار نتایج خوب گرفتند اما ۸ بیمار نتیجه قابل قبولی از درمان کسب نکردند. در این مطالعه، پالس 5-FU نتوانست ضایعات AK را در اکثر بیماران برطرف کند. نویسندگان مقاله، پالس 5-FU را به دلیل عوارض کم تر، مناسب آن دسته از بیماران دانستند که تحمل عوارض نامطلوب روش استفاده روزانه از 5-FU را ندارند.

در مطالعه حاضر، دو گروه "روزانه" و "یک روز در میان" پس از اتمام دوره ۴ هفته‌ای درمان، از نظر میزان کاهش ضایعات (نتیجه درمانی) با هم تفاوت معنی داری نداشتند. بنابر این می‌توان نتیجه گرفت که استفاده روزانه کرم ۰.۵٪ 5-FU در بیماران مورد مطالعه با استفاده از آن به صورت یک روز در میان، احتمالاً پاسخ بالینی مشابهی به دست می‌دهد و کارایی برابری دارد. اما از نظر عوارض دارویی نظیر درد، سوزش و خارش، دو گروه با هم تفاوت معنی دار داشتند. بدین ترتیب که عوارض مزبور، از نظر آماری، در گروه "یک روز در میان" به طور قابل توجهی کم تر از عوارض دارویی در گروه "روزانه" بود. بدین ترتیب نتیجه گیری می‌شود که استفاده یک روز در میان از کرم 5-FU در بیماران مبتلا به AK (حداقل در این مطالعه)، نسبت به استفاده روزانه از این دارو، موجب نیل به نتایج درمانی مشابه، اما با عوارض جانبی کم تر شده است. برای مطالعات بعدی، استفاده از حجم نمونه بالاتر پیشنهاد می‌شود.

References

1. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:S11-7.
2. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 1994; 131:455-64.
3. Sober AJ, Burstein JM. Precursors to skin cancer. *Cancer* 1995; 75:645-50.
4. Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:S8-10.
5. Schwartz RA. The actinic keratosis. A perspective and update. *Dermatol Surg* 1997; 23:1009-19.
6. Feldman SR, Fleischer AB Jr, Williford PM, Jorizzo JL. Destructive procedures are the standard of care for treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:43-47.
7. Hafner J. Therapy of non-melanocytic skin tumors. *Ther Umsch* 1998; 55:515-21.
8. Lawrence N. New and emerging treatments for photoaging. *Dermatol Clin* 2000; 18:99-112.
9. Warnock GR, Fuller RP, Pelleu GB. Evaluation of 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratosis of the lip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 52:501-05.
10. Dillaha CJ, Jansen GT, Honeycutt WM, Bradford AC. Selective cytotoxic effect of topical 5-fluorouracil. *Arch Dermatol* 1963; 88:247-56.
11. Dillaha CJ, Jansen GT, Honeycutt WM, Holt GA. Further studies with topical 5-fluorouracil. *Arch Dermatol* 1965; 92:410-17.
12. Rossman RE. Topical fluorouracil therapy. *South Med J* 1969; 62:1240-42.
13. Belisario JC. Topical cytotoxic therapy of solar keratoses with 5-fluorouracil. *Med J Aust* 1969; 2:1136-40.
14. Neldner KH. Prevention of skin cancer with topical 5-fluorouracil. *Rocky Mt Med J* 1966; 63:74-78.
15. Simmonds WL. Topical management of actinic keratoses with 5-fluorouracil: results of a 6-year follow-up study. *Cutis* 1972; 10:737-41.
16. Breza T, Taylor R, Eaglstein WH. Noninflammatory destruction of actinic keratoses by fluorouracil. *Arch Dermatol* 1976; 112:1256-58.
17. Weiss J, Menter A, Hevia O, et al. Effective treatment of actinic keratosis with 0.5% fluorouracil cream for 1, 2, or 4 weeks. *Cutis* 2002; 70:22-29.
18. Menter A, Vamvakias G, Jorizzo J. One-week treatment with once-daily fluorouracil cream 0.5% in participants with actinic keratoses. *Cutis* 2008; 81 6:509-16.
19. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratosis to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988; I:795-97.
20. Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1998; 37:677-81.
21. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and controversy over treatment. *Arch Dermatol* 1991; 127:1029-31.
22. Eaglstein WH, Weinstein GD, Frost P. Fluorouracil: mechanism of action in human skin and actinic keratoses. I. Effect on DNA synthesis in vivo. *Arch Dermatol* 1970; 101:132-39.
23. Parker WB, Cheng YC. Metabolism and mechanism of action of 5-fluorouracil. *Pharmacol Ther* 1990; 48:381-95.

24. Hodge SJ, Schrodtt GR, Owen LG. Effect of topical 5-fluorouracil treatment on actinic keratosis: a light and electron microscopic study. *J Cutan Pathol* 1974; 1:238-48.
25. Pearlman DL. Weekly pulse dosing: effective and comfortable topical 5-fluorouracil treatment of multiple facial actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:665-67.
26. Epstein E. Does intermittent "pulse" topical 5-fluorouracil therapy allow destruction of actinic keratoses without significant inflammation? *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:77-80.
27. Levy S, Furst K, Chern W. A comparison of the skin permeation of three topical 0.5% fluorouracil formulations with that of a 5% formulation. *Clin Ther.* 2001; 23:901-07