



Autores:

Beatrice Abdalla¹
Sílvia Arroyo Rstom²
Francisco Macedo Paschoal³

¹ Acadêmica de medicina da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

² Médica dermatologista, médica colaboradora da disciplina de dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

³ Doutor em ciência da saúde, professor-assistente de dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Beatrice Abdalla
Av. Príncipe de Gales, 821 - Príncipe de Gales - CEP: 09060-650 - Santo André, SP
E-mail: bmzabdalla@gmail.com

Data de recebimento: 14/10/2014

Data de aprovação: 17/12/2014

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

Campo cancerizável: artigo de revisão

Field cancerization: a review article

RESUMO

A queratose solar ou actínica é lesão pré-maligna frequente que ocorre em áreas expostas à luz solar com risco relativo de seis a 10% de desenvolver carcinoma espinocelular. Pacientes com queratoses actínicas apresentam lesões subclínicas múltiplas e confluentes que caracterizam o conceito de campo de cancerização. São áreas multifocais com mutações genéticas que poderão constituir a sede de novos tumores primários e de recorrência local. Nos últimos anos, tem aumentado o interesse para desenvolver exames de diagnóstico não invasivos e tratamento dessas lesões subclínicas para prevenção do carcinoma espinocelular.

Palavras-chave: ceratose actínica; carcinoma de células escamosas; fototerapia.

ABSTRACT

Solar or actinic keratosis is a frequent pre-malignant lesion that often occurs in areas exposed to sunlight, and has a 6-10% relative risk of developing into squamous cell carcinoma. Patients with actinic keratosis have multiple and confluent subclinical lesions, leading to the characterization of the condition as being of the field cancerization type. They are multifocal areas with genetic mutations that may become the site of new primary tumors and local recurrence. In recent years, there has been increasing interest in the development of non-invasive diagnostic tests and treatment for these subclinical lesions, with an aim at preventing squamous cell carcinoma.

Keywords: keratosis, actinic; carcinoma, squamous cell; phototherapy.

INTRODUÇÃO

A queratose solar ou actínica (QA) é lesão pré-maligna frequente que acomete áreas expostas à luz solar.^{1,2} Ocorre principalmente em adultos e idosos devido à exposição crônica à radiação ultravioleta.³ Na Austrália acomete cerca de 40 a 50% dos indivíduos acima dos 40 anos, devido à grande proporção de indivíduos fototipo I e II na população. No hemisfério norte a prevalência varia de 11 a 25% na população acima dos 40 anos.⁴ Estima-se que o risco relativo de um indivíduo portador de QA desenvolver carcinoma espinocelular (CEC) seja de seis a 10%.⁴ O risco de progressão da QA para CEC invasivo está calculado entre 0,025% e 20% por ano (cálculo baseado na população e não em um só indivíduo).^{1,4} Os grupos de maior risco para desenvolvimento de CEC são: indivíduos de pele clara e com exposição excessiva ao sol (profissional ou recreacional), pacientes imunossuprimidos e de idade avançada.⁴

Em alguns pacientes observam-se múltiplas lesões de QA e, nesses casos, o conceito de campo de cancerização ou cancerizável pode ser utilizado. Trata-se de região contendo anormalidades pré-neoplásicas subclínicas e multifocais com mutações genéticas que poderão constituir a sede de novos tumores primários e de recorrência local.^{5,6} O campo cancerizável tem sido alvo de alguns estudos. É encontrado na maioria das áreas de pele clinicamente saudável ao redor de lesões de QA e apresenta alterações características de QAs na análise histopatológica.⁷ Nos últimos anos tem aumentado o interesse para desenvolver exames de diagnóstico não invasivos para confirmar não apenas as lesões clinicamente suspeitas de QAs, mas também para detectar e definir as lesões subclínicas.^{5,6} O campo cancerizável deve ser tratado, e novas estratégias terapêuticas têm sido desenvolvidas com esse objetivo.

Quadro clínico

A QA apresenta-se clinicamente como lesão máculo-papulosa recoberta por escamas secas, duras, de superfície áspera e cor variável de amarelada a castanho-escuro, medindo de 0,5 a 1cm, podendo confluir e formar placas. Localizam-se em áreas expostas à luz solar como face, orelha, pescoço, “V” do decote, antebraços, dorso das mãos, pernas e no couro cabeludo de indivíduos calvos. O aparecimento de halo eritematoso ou infiltração da lesão, a presença de lesões superiores a 1cm de diâmetro, crescimento rápido, sangramento, eritema e ulceração podem indicar a progressão para CEC.^{3,4} Em 2007, houve proposta para a classificação clínica das QAs em três subtipos: Grau 1 – lesões são discretamente palpáveis, mas não muito visíveis; Grau 2 – lesões em placas eritemato-escamosas, facilmente palpáveis e visíveis; Grau 3 – lesões hiperkeratóticas. Há controvérsias na literatura de como diferenciar a QA Grau 3 e o CEC inicial.⁸

Pacientes com fotodano importante e com QAs apresentam, muitas vezes, lesões subclínicas que podem ser múltiplas, confluentes e que se tornam evidentes com o tempo, no conceito de campo de cancerização.³ O número de lesões subclínicas no campo cancerizável pode ser dez vezes maior do que as QAs clinicamente visíveis. A elevada recorrência após o tratamento das QAs se deve à ausência de tratamento dessas lesões. O diagnóstico e tratamento das QAs e lesões subclínicas é fundamental para prevenção do CEC.⁴

Hoje a QA é considerada CEC *in situ* incipiente que se desenvolve num processo que envolve várias etapas, em que a radiação UV leva à formação de um campo cancerizável de QAs e que culmina com o aparecimento do CEC.⁹ Frequentemente o CEC e a QA são lesões contíguas. Em estudo de mais de 1.000 CECs avaliados em áreas expostas ao sol, quase 100% das lesões apresentavam alterações histológicas compatíveis com QAs na periferia das lesões.⁴

Diagnóstico

A) Exame histopatológico

O diagnóstico da QA baseia-se no quadro clínico, porém o exame mais usado para sua determinação é a histopatologia. Na coleta de material para biópsia é necessária a representação da derme para a exclusão de CEC invasivo.⁴

O quadro histopatológico inicial da QA é caracterizado pela presença de queratinócitos atípicos na camada basal da epiderme. Em sua progressão acomete outras camadas da epiderme. A maturação dos queratinócitos na epiderme é deficiente, resultando em hiperqueratose e paraqueratose. O tecido epitelial ao redor das glândulas é poupado, apresentando aparência e queratinização normais, com camada córnea ortoceratótica na região sobre esses anexos. A QA quase sempre apresenta elastose solar na derme e, muitas vezes, mostra infiltrado de linfócitos. Portanto, histologicamente, a QA apresenta as seguintes características: paraqueratose, pleomorfismo celular e nuclear, desordem da arquitetura epidérmica, disqueratose e atipia celular em parte da epiderme, sem acometimento do tecido epitelial dos anexos cutâneos. O quadro histopatológico das lesões subclínicas do campo cancerizável é semelhante ao da QA.^{3, 7, 10-12}

No entanto, enquanto a histopatologia continua sendo o padrão ouro, no que diz respeito à QA e ao câncer da pele não melanoma, as biópsias nem sempre representam boa abordagem para o diagnóstico e manejo dessas lesões. Portanto, exames diagnósticos não invasivos representam boa alternativa para o diagnóstico mais preciso e acompanhamento dessas lesões. Como a QA apresenta potencial de progressão para carcinoma *in situ* e CEC invasivo, ela também deve ser diagnosticada e tratada com a maior brevidade possível. As novas tecnologias não invasivas que têm auxiliado no diagnóstico dessas lesões de pele são o exame de dermatoscopia e, recentemente, o exame de microscopia confocal *in vivo*. Dessa forma, esses exames são importantes não apenas para detectar lesões clinicamente suspeitas de QAs ou CEC, mas também para detectar e definir as lesões subclínicas do campo de cancerização.

B) Dermatoscopia

Esta técnica consiste no emprego de aparelhagem óptica que permite a magnificação da imagem de dez a 70 vezes. O princípio físico básico da dermatoscopia é a melhora do índice de refração da luz quando ela atravessa a camada córnea. Através dela é possível a visualização de estruturas na epiderme, junção dermoepidérmica, derme papilar e até mesmo derme reticular. A avaliação dermatoscópica baseia-se na identificação de cores e estruturas que apresentam correlações bem estabelecidas com as características histopatológicas das lesões cutâneas, possibilitando o diagnóstico de muitas lesões cutâneas de forma não invasiva.¹³

Poucos trabalhos descreveram os padrões dermatoscópicos da QA. Segundo Zalaudek e cols. a característica mais descrita na lesão inicial da QA é o padrão em pseudorrede pigmentar vermelha (“padrão vascular em morango”).¹⁴ Conforme a lesão progride para carcinoma intraepidérmico (CIE) desenvolve-se um padrão denominado *red starburst*, além do aparecimento de escamas amarelo-opacas difusas. Conforme a lesão vai-se transformando em CEC aumenta a neovascularização, desenvolvendo-se vasos agrupados pontilhados ou glomerulares e por fim lineares e irregulares; além disso as escamas vão-se tornando mais espessas, e frequentemente são descritas ulcerações.¹⁵ A dermatoscopia é também útil para o diagnóstico diferencial entre QA pigmentada, lentigo maligno e carcinoma basocelular pigmentado.⁷

C) Microscopia confocal *in vivo* (MCV)

A microscopia confocal *in vivo* surgiu como potencial recurso para estudar alterações cutâneas epidérmicas. Isso porque permite a visualização *in vivo* e de forma não invasiva das camadas superficiais da pele, a partir de imagens elaboradas pelos diferentes índices de reflexão da luz das estruturas cutâneas com resolução microscópica semelhante à histopatologia convencional.^{12,16} Dessa forma, a microscopia confocal (MC) também pode ser utilizada para diagnóstico da QA com sensibilidade e especificidade de 98%.⁷ Hoje ela pode ser considerada método não invasivo para o diagnóstico da QA e também do campo de cancerização.⁷ Os achados das lesões de QA à MC incluem hiperqueratose irregular com paraqueratose, desarranjo arquitetural, e aumento dos núcleos das células da epiderme com pleomorfismo. O padrão de desarranjo arquitetural não envolve toda a espessura da epiderme nos casos da QA. As imagens da QA também podem apresentar espessas bandas refráteis na derme correspondendo a elastose solar.^{3,11,17}

Além da MCV, a identificação das lesões subclínicas pode ser feita através da avaliação da fluorescência à lâmpada ultravioleta após a aplicação de 5-aminolevulínico e pelo eritema após tratamento tópico com imiquimode ou 5-fluoracil (5-FU).^{3,18}

4. Campo cancerizável – papel do gene p53

Em 1953, Slaughter e cols. definiram a expressão campo de cancerização pela primeira vez em estudo histopatológico em carcinomas na cavidade oral e suas recorrências locais. Os autores descreveram o aparecimento de carcinomas em áreas multifocais e coalescentes de lesões pré-malignas.⁵ Campo de cancerização pode ser definido em termos moleculares como a presença de células que sofreram mutação e que podem progredir para célula cancerígena. Análises moleculares do tecido considerado clinicamente “normal”, adjacente ao tumor, assim como das margens cirúrgicas pós-excisionais de tumores têm sido feitas, a fim de compreender melhor esse fenômeno.^{5,8}

O gene p53 está relacionado à supressão tumoral. A mutação desse gene ocorre em 50% de todos os tumores e na maioria dos cânceres da pele.¹⁹ Os estudos com tecnologias moleculares mostraram mutações no gene p53 em tecidos histologicamente normais.⁵

As análises das mutações do gene p53 estabeleceram relação inequívoca entre a exposição aos raios UV, alteração do DNA e carcinogênese na pele. A radiação UVB provoca alteração considerada única no DNA, produzindo dímeros de pirimidina tipo ciclobutano e pirimidona.¹⁹ Erros no reparo de DNA e na sua replicação induzem mutação no genoma. O acúmulo dessas mutações nos genes devido à exposição crônica ao sol resulta no desenvolvimento do câncer da pele.¹⁹

A frequência de mutação do p53 varia nos diferentes estudos. Ziegler e cols. demonstraram 66% de mutação nesse gene nas QAs, e 40% na doença de Bowen. Estudos de mutação no carcinoma basocelular e CEC demonstraram presença de 66% em carcinoma basocelular, 38% em carcinoma basocelular não agressivo, 35% em CEC agressivo, 50% em CEC não agressivo, e 10% em pele exposta à luz solar. A radiação UVA leva à

mutação na camada basal no CEC, e a radiação UVB na camada suprabasal.¹⁹

Mutações no p53 aparecem na pele exposta ao sol aparentemente normal. Estudos recentes em murinos demonstram que o UV, além de induzir mutação, induz apoptose das células normais, criando ambiente para repopulação celular. Esse é o ambiente ideal para repopulação através de expansão clonal de células que sofreram mutações.¹⁹

Os resultados de estudos suportam o modelo de carcinogênese em que há o desenvolvimento de um campo contíguo geneticamente alterado com alteração clonal e desenvolvimento de múltiplas lesões neoplásicas. A célula-tronco geneticamente modificada forma unidade clonal de células filhas, levando a um campo de expansão. Em última análise, um campo proliferando gradualmente invade o epitélio normal. O desvio clonal pode levar ao desenvolvimento de câncer da pele dentro de um campo contíguo de células pré-malignas.⁹

Esse conceito tem consequências clínicas importantes, pois esclarece a existência de várias áreas de doença pré-maligna, múltiplos locais de tumores primários sincrônicos e a presença de tumores distantes. Um campo geneticamente alterado aumenta as chances de desenvolvimento de recidiva local do tumor e/ou aparecimento de um segundo tumor no campo. Esse achado foi descrito em tumores de esôfago, orofaringe, estômago, pulmão, cólon, ânus, bexiga, colo uterino e da pele.⁹

Assim, as influências cancerígenas do meio ambiente, tal como acontece com o tabaco e com o álcool nos tumores de orofaringe, explica os danos actínicos causados à pele pela radiação ultravioleta (UV), levando a alterações simultâneas de uma grande proporção das células epiteliais, o que contribui para o desenvolvimento de lesões pré-malignas nas áreas expostas ao sol.⁹

O modelo explica as recidivas de carcinoma após cirurgia e novos cânceres na área operada. Esse conceito e suas consequências clínicas são importantes para as estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento em casos de câncer da pele não melanoma.⁹

A análise, através da biologia molecular realizada em locais adjacentes ao tumor no estudo das margens cirúrgicas sem alterações histológicas, mostra alterações nos microssatélites, instabilidade do cromossoma e alterações do gene p53 demonstrados por técnicas de amplificação do DNA, imuno-histoquímica e hibridização *in situ*.⁵

O reconhecimento do campo cancerizável como área de alteração genética das células com risco para desenvolvimento de CEC leva a novo paradigma na definição do termo de recorrência local e da importância do tratamento desse campo. A definição de recorrência local deve ser reconsiderada, pois essa lesão pode originar-se de células tumorais remanescentes, como as células presentes no campo cancerizável.⁵

Dessa forma, altos níveis de p53 (evidenciado pela imuno-histoquímica) devido a mutações e ao aumento da expressão gênica podem ser considerados marcadores biológicos do dano actínico e do campo cancerizável. Nesse conceito, áreas clinicamente normais podem apresentar alterações iniciais para a expansão clonal de células neoplásicas geneticamente alteradas.

Tratamento

A) Objetivos do tratamento

O objetivo do tratamento da QA é evitar o risco de progressão para CEC. Existem várias opções a considerar. Para escolha de uma ou de outra técnica deve-se levar em consideração o número, a localização, a extensão das QAs, assim como a idade do paciente, comorbidades, imunossupressão (transplantes), história prévia de câncer da pele, exposição solar contínua (trabalhadores rurais, esportistas), custo e condição de realização do tratamento.^{3, 20}

Além do tratamento, deve-se recomendar ao paciente que evite a exposição solar através de uso de fotoprotetores e roupas adequadas, que permaneça o máximo possível na sombra e evite fontes artificiais de radiações UV como câmaras de bronzeamento artificial.³

Há estudos randomizados que mostram que a dieta com baixo teor de gordura diminui a incidência das QAs. O uso de óleo de peixe e o hábito de ingerir vinho tinto, pela presença do resveratrol, também podem atuar como agentes quimiopreventivos no desenvolvimento de QAs.³ O uso de anti-inflamatórios não esteroides em alguns estudos também tem ação quimiopreventiva no desenvolvimento de QAs e CEC.³

O uso de retinoides na quimioprofilaxia do CEC está indicado em pacientes transplantados renais (acitretin 20mg/dia). A droga apresenta efeito imunomodulador, aumentando o número de células de Langerhans, após período de 12 meses, tanto em áreas cobertas quanto expostas ao sol.²¹

O tratamento do campo cancerizável é realizado em áreas de múltiplas QAs visíveis ou palpáveis ou em toda a área lesada pela exposição UV. Indica-se também o tratamento de campo para lesões novas, recorrentes e tratadas em até um ano.³

O tratamento do campo pode ser realizado através da aplicação de substâncias tópicas pelo próprio paciente, terapia fotodinâmica realizada no consultório e técnicas de *resurfacing* com lasers ablativos e não ablativos, dermoabrasão e *peelings* químicos médios e profundos.³

As diversas modalidades de tratamento mostram diferentes vantagens e desvantagens em termos de eficácia e tolerabilidade, duração de tratamento, desconforto, recuperação, aderência e resultado final. Não há um *guideline* formal para tratamento de campo de cancerização. Recomenda-se o tratamento das QAs para impedir a progressão para CEC³ e do campo de cancerização para evitar recidivas e surgimento de novas lesões. Em 2007, a Academia Britânica de Dermatologia recomendou o uso de terapia fotodinâmica para tratamento de QAs múltiplas e confluentes.²

B) Terapia convencional de QAs

Há várias modalidades terapêuticas para tratamento das QAs incluindo procedimentos ablativos, geralmente direcionados para lesões individuais como curetagem, cirurgia, laser e crioterapia, e tratamentos tópicos como terapia fotodinâmica, imiquimode, 5-fluoracil (5-FU) e diclofenaco que tratam as lesões individuais e o campo de cancerização. As áreas de campo de cancerização são importantes, estão também relacionadas com a morbidade e mortalidade em pacientes submetidos a transplante de

órgãos e são relevantes para evitar a progressão para o CEC. O tratamento de lesões individuais não previne essa progressão.^{3, 22}

B.1. Métodos destrutivos

I. Crioterapia

A crioterapia é o tratamento mais comum para QA. A taxa de resposta completa é de 67,2%, com 39% de resposta com tempo de congelação inferior a cinco segundos, 69% de resposta com tempo de congelação superior a cinco segundos e 83% quando o tempo é superior a 20 segundos. Geralmente é bem tolerada, podendo apresentar desconforto na aplicação e discromia secundária.¹

II. Cirurgia, curetagem e eletrocoagulação

É o método de escolha quando se deseja coletar material para exame anatomopatológico. Apresenta desvantagem de necessidade de anestesia local e pode resultar em formação de cicatriz. Pode ser usada em combinação com a terapia fotodinâmica. Esses dois métodos destrutivos tratam apenas a QA localizada.¹ A excisão cirúrgica não é indicada de rotina. É utilizada quando há suspeita de CEC invasivo.²²

III. Procedimentos de *resurfacing*

Procedimentos como laser de CO₂ e erbium:YAG podem ser usados no tratamento das QAs com respostas de 90% em período de até 42 meses (nível de evidência C, III). Os possíveis efeitos colaterais são hiper/hipopigmentação, cicatrizes, infecção e acne, além do tempo prolongado de cicatrização. A dermoabrasão e a microdermoabrasão também podem ser usadas com os mesmos possíveis efeitos colaterais (nível de evidência C, III). Os *peelings* químicos causam necrose nas diferentes camadas da epiderme, dependendo da concentração, agente e duração da aplicação. O agente mais comum é o ácido tricloroacético que a 35% faz *peeling* médio e a 50% *peeling* profundo. Outros agentes como o fenol também podem ser usados no tratamento das QAs. A eficácia dos *peelings* químicos pode ser de 75% com recorrência de 35% (nível de evidência C, III).²³

B.2. Terapia tópica

As drogas mais usadas na terapia tópica são 5-FU, imiquimode creme a cinco e 3,75% e diclofenaco de sódio em gel a 3%. A reação ao tratamento com este tipo de drogas chega a 50% de resposta completa e 70% de resposta parcial. A aderência muitas vezes é comprometida pelo grau de irritação gerada que leva ao abandono precoce do tratamento. Terapias de curta duração podem potencializar a aderência ao tratamento. A droga mais recente no tratamento de QA é o mebutato de ingenol que apresenta a vantagem de ser usada durante dois ou três dias dependendo da localização, fato que aumenta a aderência ao tratamento.^{1, 3}

I. 5-fluorouracil (5-FU)

É terapia usada há cerca de 40 anos.²⁴ O 5-FU é droga quimioterápica tópica, utilizada em QAs de cabeça e pescoço sendo considerada padrão ouro em relação a outros tratamentos

tópicos.³ É droga antimetabólica por inibir a síntese de DNA. Suas apresentações comerciais são 0,5%, 1%, 2%, 5%, em diferentes veículos.²³ O *guideline* da Associação Britânica de Dermatologia de 2007 recomenda o uso de 5-FU duas vezes por dia durante até seis semanas com eficácia de até 12 meses (nível de evidência A, I).² A resposta ocorre entre 1 e 2 meses após o término do tratamento. Os estudos mostram que para doença localizada a resposta ocorre em 50% com recidiva de 55% dos casos.^{23, 25, 26} Os efeitos colaterais são irritação no local de aplicação, como pele seca, eritematosa, ulcerada, com dor e edema. Os efeitos adversos levam à interrupção do tratamento.³ Há esquemas de tratamento menos agressivos, como terapia em pulso (nível de evidência B, III, 3b).²⁷

Há estudos de associação do 5-FU 0,5% ao ácido salicílico 10% em veículo de gel aplicado uma ou duas vezes por dia para o tratamento das QAs para potencialização do feito ceratolítico.²⁸

Comparando-se a crioterapia com o uso tópico de 5FU e imiquimode para tratamento de queratose actínica, observa-se que 68% dos doentes tratados com a criocirurgia, 96% dos doentes tratados com 5-FU, e 85% dos doentes tratados com imiquimode apresentaram melhora clínica. A resposta histológica para a criocirurgia foi de 32% 67% para 5-FU, e 73% para o tratamento com imiquimode. O seguimento de 12 meses do tratamento do campo cancerizável desses pacientes mostrou resposta de 4% para crioterapia, 33% para 5FU e 73% para o tratamento com imiquimode. Os pacientes no grupo de imiquimode foram considerados os de melhores resultados estéticos ($p = 0,0001$).²³

II. Imiquimode

Trata-se de droga imunomoduladora tópica, agonista do receptor *toll-like*, que estimula a imunidade local.²⁹ A droga estimula a expressão de genes da imunidade celular adaptativa, ativando macrófagos, células dendríticas, células T-citotóxicas e células *natural killers*; como consequência leva à destruição da lesão por apoptose imunomediada.²⁹ Recentemente, descobriu-se também que o imiquimode tem ação antineoplásica direta na mitocôndria.¹ Está comercialmente disponível nas concentrações de 3,75% e 5%.²

O *guideline* da Associação Britânica de Dermatologia de 2007 recomenda o uso durante até 16 semanas (nível de evidência BI). O índice de remissão é de 84%, e o índice de recorrência, 10% em um ano e 20% em dois anos (nível de evidência IIB. Esse tratamento tópico pode tratar lesões subclínicas (campo cancerizável) e quase não gera cicatriz.^{2, 27} O FDA aprovou o uso dessa droga uma vez por dia, duas vezes por semana, durante 16 semanas no tratamento tópico de queratoses não hipertróficas.¹ Trata-se, porém, de tratamento longo, podendo reduzir a aderência do paciente. Apresenta reações cutâneas como eritema, prurido, sensação de ardor, dor, erosões e ulcerações que impactam a aderência e o resultado final. Em muitos casos há necessidade de diminuir a frequência das aplicações para prevenir a interrupção do tratamento.³⁰

Em estudo comparativo do tratamento de QAs com imiquimode, 5FU e criocirurgia, a eficácia inicial foi de 85%, 96% e 68%, respectivamente. A recorrência após um ano de tratamento foi de 73%, 33% e 4%, portanto com resultados superiores para o imiquimode.²³

III. Diclofenaco

Trata-se de anti-inflamatório não esteroide, que bloqueia a ciclooxigenase-2 (COX-2). A QA e os cânceres da pele não melanoma apresentam atividade aumentada da COX-2.¹ Apresentou eficácia de 50% em estudo com aplicação a 3% em 96 pacientes com cinco ou mais QAs em aplicação em área de até 5cm² durante 90 dias.¹ Outro trabalho mostra eficácia de 70% em 60 dias de uso.¹ O tratamento é bem tolerável com pequena taxa de efeitos colaterais (eritema, prurido, parestesia, exantema, pele seca e dermatite de contato). O tratamento é longo e não há sinais de melhora até 30 dias após seu término.³

IV. Tretinoína

O uso da tretinoína demonstrou boa resposta em 55% dos pacientes em uso na concentração de 0,3% e de 35% na concentração de 0,1% 2x/dia durante 16 semanas. Segundo estudo de Misiewicz e cols. o uso de tretinoína tópica pode ser benéfico nos pacientes com QA.³¹

V. Ingenol

A droga mais recente no tratamento de QA é o mebutato de ingenol a 0,05% aplicado uma vez por dia durante dois dias consecutivos na pele sem ser da face, com resposta completa em 71% dos pacientes.³ O mebutato de ingenol a 0,015% aplicado na face uma vez por dia durante três dias consecutivos mostrou resposta completa em 50% dos pacientes e parcial em 85%.³

O mebutato de ingenol é um éster de diterpeno derivado da *Euphorbia peplus*. O mecanismo de ação não é totalmente compreendido, mas *in vivo* e em modelos *in vitro* demonstrou duplo mecanismo de ação: a indução de morte celular local por perturbar a membrana plasmática e mitocôndrias de células tumorais, e a produção de citocinas pró-inflamatórias e infiltração maciça de neutrófilos e de outras células inflamatórias, as quais dão origem a resposta imune.³

VI. Resiquimod

Resiquimod é imidazoquinolinamina moduladora não específica da imunidade. Apresenta maior potência na indução da expressão de citoquinas do que o imiquimode.³ Em estudo europeu de fase 2 dessa droga, a taxa de cura completa ao fim de um ciclo de terapia foi de 40%, com o gel a 0,01%; 74,2% com o gel a 0,03%; 56,3% com o gel a 0,06%, e 70,6%, com 0,1%.³ A taxa de descontinuação devido a reações cutâneas locais e sistêmicas após o primeiro curso de tratamento com cada concentração de gel de resiquimod foi de 0%, 13%, 31% e 38%, respectivamente. Os autores concluíram que a eficácia no tratamento da QA foi semelhante entre as concentrações avaliadas, mas o gel a 0,01% e a 0,03% foi mais bem tolerado do que em concentrações maiores.³

C) Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (PDT) é eficaz no tratamento de QAs.² O conceito da PDT é a indução de citotoxicidade de células proliferativas utilizando-se fonte de luz.³² O tratamento inicia-se com a aplicação de ácido 5-aminolevulínico (ALA) ou ácido metilaminolevulínico (MAL), agentes fotossintetizantes.

Esses tópicos são convertidos em protoporfirina IX, que gera oxigênio reativo em queratinócitos displásicos sob a exposição à luz com comprimento de onda adequado (luz azul 14 a 18 horas após a aplicação do ALA, e luz vermelha três horas após a aplicação do MAL).² A produção de espécies reativas de oxigênio destrói os queratinócitos displásicos que compõem as QAs. O tratamento pode causar dor de graus variados. A terapia fotodinâmica é usada principalmente para lesões não hiperqueratóticas da face e do couro cabeludo, e pode ser particularmente útil em casos de lesões múltiplas ou confluentes de QAs (área de campo cancerizável) ou aquelas demonstrando má resposta à terapêutica. A terapia fotodinâmica é geralmente bem tolerada, mas há casos com mais predisposição à dor. Vários fatores foram relacionados, como localização, extensão e tipo de lesão, fluência, fonte de luz, número de sessões e fototipo.^{2,33} Produz excelentes resultados estéticos, com regressão de mais de 90% de lesões.²

O grupo britânico de fotodermatologia publicou o *guideline* de uso de terapia fotodinâmica em 2002 e orienta a remoção de crostas de queratina através de curetagem leve antes da aplicação da droga, que deve ser ocluída durante três horas antes da irradiação. Segundo o grupo, o tratamento pode gerar dor, porém é seguro.³⁴ No geral o tratamento é bem tolerado e produz bons resultados cosméticos com resposta em mais de 90% das lesões.³ Há trabalhos que mostram resposta de 69% a 91% no tratamento de QAs da face e do couro cabeludo com dois ciclos de tratamento.^{1,23,35}

A melhora clínica e histológica em campo de cancerização após várias sessões de MAL-TFD é comprovada. Há redução da severidade e extensão da atipia de queratinócitos associada a diminuição da expressão do gene p53.³⁶

Estudos mais recentes mostraram que a terapia fotodinâmica pode ser feita ao ar livre e funciona com a ativação de protoporfirina IX pela luz do dia, permitindo o tratamento de lesões de QA em domicílio. Wiegell e cols. compararam os efeitos da aplicação de MAL-PDT iluminado por luz de diodo emissor de luz vermelha após período de incubação de três horas com a de MAL-PDT iluminada pela luz do dia, durante 2,5 horas depois de período de incubação de meia hora para o tratamento de QAs na face e no couro cabeludo. A ativação contínua da protoporfirina IX com luz PDT mostrou-se tão eficaz quanto a convencional MAL-PDT e foi associada com eritema pós-tratamento e formação de crostas, porém com menos dor. Os autores concluíram que a PDT com luz do dia poderia fornecer tratamento mais rápido, com maior conveniência e melhor custo/benefício.³⁷

D) Tratamento combinado da lesão e tratamento de campo

Em pacientes com muitas QAs, o tratamento combinado da lesão com o tratamento de campo seria eficaz em diminuir lesões em múltiplos focos e lesões subclínicas em áreas fotoexpostas.³ Os potenciais benefícios incluem o clareamento total das lesões com reação mínima na pele e melhores resultados estéticos.²³ Há trabalhos que mostram que a associação de crioterapia nas QAs e o uso de imiquimode nas lesões subclínicas

foram superiores ao uso de crioterapia e placebo no período de três meses (grupo imiquimode resposta em 58% *versus* grupo placebo 34%).²³ O uso de 5-FU após crioterapia para tratamento de QAs residuais na face mostrou-se superior ao uso de crioterapia e creme placebo durante seis meses (67% grupo 5-FU *versus* 45% grupo placebo).²³

Gold, em estudo de farmacoeconomia, analisou o uso de imiquimode, diclofenaco, 5-FU ou PDT combinado com crioterapia no tratamento de QAs. O tratamento com imiquimode foi o mais oneroso, seguido do 5-FU e diclofenaco. A PDT foi o tratamento com melhor custo/benefício.²³

E) Outras modalidades

Há estudos com diversas outras drogas, porém são pequenos e pouco abordados na literatura indexada. Os polifenóis (chá-verde) mostraram inibir o crescimento de linhagens de células cancerígenas e suprimir a fosforilação do receptor de fator de crescimento epidérmico.²³ O ácido betulínico é triterpenoide pentacíclico natural que exibe propriedades potencialmente antitumorais através de sua inibição da topoisomerase.²³

O piroxicam é anti-inflamatório não esteroide, que bloqueia a ciclooxigenase-1 e ciclooxigenase-2. Um estudo italiano em 2010 avaliou a eficácia e segurança de piroxicam gel de 1% aplicado duas vezes por dia durante 12 semanas para tratamento de 31 lesões QA com regressão completa de 50% das lesões. Os efeitos adversos incluíram eritema, leve prurido, pele seca e, raramente, erupção cutânea.²³

6. Prevenção e quimioprevenção

A prevenção do desenvolvimento do CEC é parte importante no manejo e tratamento das QAs.³⁸ Em primeiro lugar educar o paciente sobre os riscos da radiação UV e sobre as medidas de fotoproteção apresenta nível de evidência AI pelo *European Guideline* de 2011. Vários estudos mostram que o uso de protetor solar é efetivo na prevenção e redução das QAs. Estudos controlados mostram que a aplicação regular de protetor solar resultou em impacto positivo nos pacientes submetidos a transplante de órgãos.³⁹⁻⁴²

O termo quimioprevenção na dermatologia refere-se ao uso de drogas tópicas ou sistêmicas que têm a capacidade de inibir ou reverter o progresso para o câncer da pele. Essas drogas incluem os retinoides, T4 endonuclease V, antioxidantes polifenólicos como o galato de epigalagocatequina encontrado no chá-verde e extrato de semente de uva, silimarina, isoflavona, genesteína, anti-inflamatórios não esteroides, curcumina, leucopeno, vitamin E, beta caroteno, selênio, entre outros.⁴³

CONCLUSÃO

O diagnóstico e tratamento adequado de QA é essencial para a prevenção de CECs invasivos. A terapia de campo dirigida é usada principalmente para múltiplas lesões visíveis ou palpáveis em áreas contíguas de pele, para lesões subclínicas e para toda pele danificada pelo sol em áreas de risco para lesões subclínicas. O tratamento do campo cancerizável é importante para prevenção de recidivas e do surgimento de novas lesões neoplásicas e

pré-neoplásicas. Agentes tópicos que atualmente estão disponíveis exigem cursos prolongados de tratamento, muitas vezes produzindo irritação da pele, e estão associados à interrupção precoce do tratamento, prejudicando o resultado.³ Dessa forma, novas drogas estão em estudo.

A combinação do tratamento dirigido da lesão e o tratamento do campo cancerizável oferece maior eficácia.²³ Há

necessidade de investigações adicionais para determinar as melhores terapias combinadas e sua padronização.

A terapia de campo com a redução do tempo de tratamento e diminuição da severidade dos eventos adversos, e conseqüente melhor aderência ao tratamento, aumenta a satisfação do paciente, reduz o risco de recorrência e reduz os custos associados.²³ ●

REFERÊNCIAS

- Berman B, Villa AM, Ramirez CC. Mechanisms of action of new treatment modalities for actinic keratosis. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:167-73.
- Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):222-30.
- Berman B, Cohen DE, Amini S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: overview and investigational topical agents. *Cutis*. 2012;89(5):241-50.
- Quaedvlieg PJF, Tirsi E, Thissen MRTM, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol*. 2006;16(4):335-9.
- Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003;63(8):1727-30.
- Torezan LA, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):775-86.
- Ulrich M, Maltusch A, Rowert-Huber J, Gonzalez S, Sterry W, Stockfleth E, et al. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerization. *Br J Dermatol*. 2007;156(Suppl):13-7.
- Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*. 2007;156:8-12.
- Kaufmann R. The Concept of Field cancerization. e-Supplement Abstracts of the 6th Congress of the European Association of Dermatologic Oncology. 2010;20;p.e13.
- Ulrich M, Forschner T, Rowert-Huber J, Gonzalez S, Stockfleth E, Sterry W, et al. Differentiation between actinic keratoses and disseminated superficial actinic porokeratoses with reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol*. 2007;156(Suppl):47-52.
- Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F, Rowert-Huber J, Gonzalez S, Sterry W, et al. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. *Dermatol Surg*. 2008;34(5):610-9.
- Rishpon A, Kim N, Scope A, Porges L, Oliviero MC, Braun RP, et al. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 2009;145(7):766-72.
- Rezze GG, Paschoal FM, Hirata SH. Atlas de Dermatoscopia Aplicada. 2 ed. São Paulo: Lemar; 2014.
- Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Micantonio T, Di Stefani A, et al. Dermatoscopy of facial non-pigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2006;155:951-6.
- Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: A progression model. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:589-97.
- Ulrich M, Stockfleth E, Roewert-Huber J, Astner S. Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2007;157(Suppl):56-8.
- Wurm EMT, Curchin CES, Lambie D, Longo C, Pellacani G, Soyer HP. Confocal features of equivocal facial lesions on severely sun-damaged skin: Four case studies with dermatoscopic confocal and histopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):463-73.
- Sanmartin O, Guillen C. Images in clinical medicine. fluorescence diagnosis of subclinical actinic keratoses. *N Engl J Med*. 2008;358(19):e21.
- Benjamin CL, Ananthaswamy HN. p53 and the Pathogenesis of Skin Cancer. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;224(3):241-8.
- Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H, et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European consensus. *Eur J Dermatol*. 2008;18:651-9.

21. Carneiro V, Sotto MN, Azevedo LS, Ianhez LE, Rivitti EA. Acitretin and skin cancer in kidney transplanted patients. Clinical and histological evaluation and immunohistochemical analysis of lymphocytes, natural killer cells and Langerhans' cells in sun exposed and sun protected skin. *Clin Transpl*. 2005;19(1):115.
22. Stockfleth E, Terhorst D, Braathen L, Cribier B, Cerio R, Ferrandiz C, et al. [Internet]. Guideline on Actinic Keratoses. Available from: http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline_Management_Actinic_Keratoses-update2011.pdf
23. Berman B, Cohen DE, Amini S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 2: commonly used field-directed and lesion-directed therapies. *Cutis*. 2012;89(6):249-301.
24. Eaglstein WH, Weinstein GD, Frost P. Fluorouracil: mechanism of action in human skin and actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 1970;101(2):132-9.
25. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz PD Jr. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 1995;131(2):176.
26. Levy S, Furst K, Chern W. A pharmacokinetic evaluation of 0.5% and 5% fluorouracil topical cream in patients with actinic keratosis. *Clin Ther*. 2001;23(6):908.
27. Stockfleth E, Kerl H. Guideline subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol*. 2006;16(6):599-606.
28. Study on the efficacy of LAS41005 in the treatment of actinic keratosis [Internet]. [published 2009 Sept 29. updated 2012 Mar 29]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00987246?term=las+41005&rank=1>.
29. Torres A, Storey L, Anders M, Miller RL, Bulbulian BJ, Jin J, et al. Immune-mediated changes in actinic keratosis following topical treatment with imiquimod 5% cream. *J Transl Med*. 2007;5:7.
30. Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard M, Bichel J. Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol*. 2007;157(Suppl 2):41-46.
31. Misiewicz J, Sendagorta E, Golebiowska A, et al. Topical treatment of multiple actinic keratoses of the face with arotinoid methyl sulf- one cream vs. tretinoin cream: a double blind comparative study. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:448-51.
32. Torezan L, Niwa AB, Neto CF. Photodynamic therapy in dermatology: basic principles. *An Bras Dermatol*. 2009;84(5):445-59.
33. Chaves YN, Torezan LA, Niwa AB, Sanches Junior JA, Festa Neto C. Pain in photodynamic therapy: mechanism of action and management strategies. *An Bras Dermatol*. 2012;87(4):521-6; quiz 527-9.
34. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, et al. Guidelines for topical photo- dynamic therapy: report of a workshop of the British Photoderma- tology Group. *Br J Dermatol*. 2002;146(4):552-67.
35. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(2):227-32.
36. Szeimies RM1, Torezan L, Niwa A, Valente N, Unger P, Kohl E, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):150-9.
37. Wiegell SR, Haederdsal 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.
38. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*. 2001;63(1-3):8-18.
39. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329(16):1147-51.
40. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol*. 2003;139(4):451-5.
41. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354(9180):723-9.
42. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasma. *Arch Dermatol*. 1995;131(2):170-5.
43. Wright TI, Spencer M, Flowers FP. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(6):933-46.