Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Sara Pinto de Sá Teixeira Anacleto

Queratose Actínica: da patogenia à terapêutica

Trabalho final do 6º ano médico, na área da Dermatologia, com vista à atribuição do grau de Mestre no âmbito do ciclo estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Orientador:

Professor Doutor Ricardo José David Costa Vieira

Coimbra, 2015

Resumo

As queratoses actínicas (QAs) são lesões cutâneas comuns que surgem em áreas cronicamente expostas à radiação ultravioleta (UV). Podem regredir espontaneamente, permanecer estáveis ou progredir para carcinomas espinhocelulares (CECs).

Dados recentes acerca da patogenia vieram alterar a abordagem desta patologia.

Atualmente, a evolução de QA a CEC é vista como um continuum, o que se reflete na classificação da QA de acordo com sistema neoplasias queratinocíticas intraepidérmicas (KIN, do inglês).

Para além disso, o conceito de cancerização de campo teve um importante impacto na terapia. De facto, a agressão pela radiação UV ocorre não só nos locais onde surgem as lesões individuais, como também em toda a área de pele foto-exposta, que representa o "campo". Nestas zonas, é possível encontrar múltiplas QAs, lesões subclínicas e queratinócitos com alterações genéticas. Com base nesta teoria, as terapias foram divididas em focais, dirigidas a lesões individuais clinicamente identificáveis, e de campo, direcionadas a lesões clínicas e subclínicas presentes no campo de cancerização.

Existem diversas opções terapêuticas disponíveis e novos agentes encontram-se em estudo. A combinação entre terapias tem também tido bons resultados.

Contudo, não há consenso quanto à decisão de tratar ou não todas as lesões, nem quanto à escolha da modalidade terapêutica.

Esta artigo de revisão tem como objetivo abordar a epidemiologia, patogenia, clínica, diagnóstico e terapia da QA, dando particular relevância aos recentes avanços na área da patogenia e suas implicações na terapêutica.

Palavras-Chave: Queratose actínica; cancerização de campo; patogenia; terapia focal; terapia de campo

Abstract

Actinic keratoses (AKs) are common skin lesions emerging from areas chronically exposed to ultraviolet (UV) radiation. AKs may regress spontaneously, remain stable or transform to invasive squamous cell carcinomas (SCCs).

Recent findings regarding the pathogenesis have changed the management of AK.

AK and SCC are nowadays seen as a continuum; this view is implied in the classification of AKs according to the keratinocytic intraepidermal neoplasias (KIN) system.

Furthermore, one of the main principles underpinning the management of AK is that of field cancerization. In fact, the insult by the UV radiation targets not only the skin where the individual lesions develop, but also all the photo-exposed area, which represents the field. In this area, it is possible to find multiple AKs, subclinical lesions, as well as mutated keratinocytes. Based on this theory, therapies were divided into lesion-directed, aimed at individual AK lesions, and field-directed therapies, which are able to treat clinical and subclinical lesions in a cancerization field.

There are several therapies currently available and novel therapies are under investigation. Combining therapies has had also good results.

However, there is no agreement on whether or not to treat all the lesions, as well as on the choice of the therapy.

This literature review article aims to describe the epidemiology, pathogenesis, clinical findings, diagnosis and therapy of AK, emphasizing the current understanding of pathogenesis and its implications in the therapy.

Keywords: Actinic keratosis; field cancerization; pathogenesis; field-directed therapy; lesion-directed therapy

Índice

Resumo 2

Abstract 3

Índice 4

Lista de Acrónimos 7

Lista de Figuras 8

Lista de Tabelas 9

1. Introdução 10

2. Objetivos 11

3. Material e Métodos 11

4. Definição 12

5. Fatores de risco 12

6. Fatores Protetores 16

7. Patogenia 14

7.1 Carcinogénese cutânea 14

7.2 Cancerização de campo 15

7.3 Da queratose actínica ao carcinoma espinhocelular 15

8. Clínica 16

9. Histologia 20

10. Meios de diagnóstico 22

10.1 Meios complementares de diagnóstico invasivos 23

10.1.1 Biopsia 23

10.2 Meios complementares de diagnóstico não invasivos 23

10.2.1 Dermatoscopia 23

10.2.2 Microscopia confocal de refletância 24

10.2.3 Terapia fotodinâmica 24

10.2.4 Tomografia de coerência óptica 24

11. Tratar ou não tratar 25

12. Terapias atuais 26

12.1 Terapias focais 26

12.1.1 Crioterapia 26

12.1.2 Curetagem 27

12.1.3 Excisão clássica e tangencial 28

12.2 Terapias de campo 28

12.2.1 Técnicas de ablação de campo 29

12.2.1.1 Dermoabrasão e microdermoabrasão 29

12.2.1.2 *Peelings* químicos 29

12.2.1.3 Lasers 30

12.2.2 Terapia fotodinâmica 31

12.2.3 Terapias Tópicas 32

12.2.3.1 5-Fluorouracilo 32

12.2.3.2 Imiquimod 33

12.2.3.3 Diclofenac de sódio em gel a 3% 36

12.2.3.4 Mebutato de ingenol 37

12.2.3.5 5-Fluoruracilo e ácido salicílico 39

12.2.3.6 Retinóides 39

13. Terapias emergentes 40

13.1 Terapia fotodinâmica com luz solar 40

13.2 Resiquimod 40

13.3 Piroxicam 41

13.4 Dobesilato 41

13.5 Ácido betulínico 41

14. Combinação de modalidades terapêuticas 42

14.1 Combinação de terapias focais e de campo 42

14.2 Combinação de terapias de campo 42

15. Comparação entre modalidades terapêuticas 43

15.1 Comparação entre terapias focais e de campo 43

15.2 Comparação entre terapias de campo 44

16. Seleção da terapia 45

17. Seguimento 47

18. Conclusão 48

Agradecimentos 49

Referências Bibliográficas 50

Lista de Acrónimos

ADN- Ácido desoxirribonucleico

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

ALA - Ácido 5-aminolevulínico

AS - Ácido salicílico

CBC – Carcinoma basocelular

CEC – Carcinoma espinhocelular

COX – Ciclo-oxigenase

5-FU - 5-Fluorouracilo

IQ - Imiquimod

KIN - Keratinocytic intraepidermal neoplasias

MAL - Metil-aminolevulinato

MI - Mebutato de ingenol

QA – Queratose actínica

TFD – Terapia fotodinâmica

UV - Ultravioleta

Lista de Figuras

Figura 1 – Queratose actínica da face 17

Figura 2 – Queratose actínica da região peitoral 17

Figura 3 – Crioterapia de queratose actínica 27

Figura 4 – Curetagem de queratose actínica 28

Figura 5 - Tratamento com IQ de queratoses actínicas 36

Figura 6 - Tratamento de queratose actínica facial com MI 38

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Classificação clínica das QAs 18

Tabela 2 – Factores associados a um maior risco de progressão de QA para CEC 19

Tabela 3 – Sistema de classificação KIN, características histológicas e correlação clínica 21

Tabela 4 – Variantes histológicas da QA 21

1. Introdução

As queratoses actínicas (QAs) são lesões cutâneas que ocorrem em áreas cronicamente expostas à radiação solar (1), encontrando-se mais frequentemente na face, pescoço, região peitoral, dorso das mãos, ombros e couro cabeludo (2).

Histologicamente, correspondem a displasias queratinocíticas intraepidérmicas.

As estimativas acerca da prevalência desta doença variam consideravelmente de país para país e de acordo com a idade e sexo da população em estudo. Na Grã-Bretanha, foi registada uma prevalência de 15% nos homens e de 6% nas mulheres com mais de 40 anos de idade (3). Contudo, quando considerados apenas indivíduos com mais de 70 anos, a prevalência aumentou para 34% nos homens e 18% nas mulheres (3). Já na Austrália, a prevalência da QA é de 55% nos homens e 37% nas mulheres entre os 30 e os 70 anos de idade (4).

As QAs podem seguir uma de três evoluções possíveis: regressão espontânea, persistência ou progressão para carcinoma espinhocelular (CEC) invasivo (5). É estimado que aproximadamente 26% das QAs regridam e que 0,025% a 16% progridam para CECs num prazo de 1 ano (6,7). Apesar de as taxas de progressão por lesão serem relativamente baixas, o risco cumulativo de progressão aos 10 anos é de 6,1 a 10,2%, devido à habitual multifocalidade das lesões (1).

A multifocalidade da doença, a imprevisibilidade da evolução das lesões e o recente aparecimento de novas terapias tornam a seleção do regime terapêutico uma tarefa difícil.

Para além disso, o aumento da incidência e, consequentemente, dos custos económicos associados (1), e o impacto na qualidade de vida (2) têm fomentado o interesse no estudo desta patologia.

2. Objetivos

O objetivo deste artigo de revisão é abordar a epidemiologia, patogenia, clínica, diagnóstico e terapia da QA. Tendo como base os conhecimentos mais recentes acerca da sua patogenia, pretendem-se elucidar as atuais opções terapêuticas e novos agentes em estudo, bem como as indicações para a sua utilização.

3. Material e Métodos

Foi efetuada uma seleção de artigos na base de dados PubMed, a partir dos seguintes termos em inglês, combinados entre si: actinic keratosis, field cancerization, therapy, lesion-directed e field-directed therapy. A pesquisa foi restrita aos artigos publicados nos últimos 6 anos, embora, quando oportuno, artigos mais antigos tenham sido selecionados.

4. Definição

As QAs são displasias queratinocíticas intraepidérmicas desencadeadas pela agressão actínica crónica.

5. Fatores de risco

A exposição cumulativa à radiação ultravioleta (UV) é o principal factor de risco para o desenvolvimento de QAs (8), tendo especial importância os antecedentes de queimaduras solares dolorosas, principalmente na infância (9).

Outros factores de risco associados incluem a idade avançada, o sexo masculino, a prática de atividades ou desportos ao ar livre (8), as características geográficas do local de residência [elevada altitude (2) e latitude próxima ao equador (1)], a exposição a radiação UV artificial (fototerapia com psoraleno e UV-A) e a inflamação cutânea crónica (5).

Uma sensibilidade acrescida à radiação UV determinada pelo fototipo de pele (tipos I e II de Fitzpatrick), imunossupressão crónica, síndromes genéticos que envolvam deficiências nos mecanismos de reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN) ou instabilidade cromossómica (ex: Xeroderma pigmentosum), fotossensibilidade e exposição a certas toxinas ou drogas que afectem o ciclo celular (ex: hidroxiureia ou arsénio) e vários agentes biológicos usados em terapias oncológicas estão de igual forma implicados (8).

Recentemente, a infeção pelo Papilomavírus Humano foi também associada ao desenvolvimento de QAs (10).

6. Fatores protetores

A dieta parece ter um papel importante na prevenção das QAs.

Foi demonstrado que uma dieta com elevado conteúdo em óleos de peixe ricos em ácidos gordos ómega-3 e o consumo moderado de vinho tinto podem prevenir o desenvolvimento de QAs, provavelmente devido à sua ação anti-inflamatória e antioxidante (11).

Uma dieta pobre em gorduras foi também associada a uma maior taxa de regressão de QAs pré-existentes e à redução da incidência de novas lesões em doentes com antecedentes de cancro cutâneo (12).

A utilização sistémica de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) provou ser eficaz na prevenção das lesões de QA e de CEC através da inibição da ciclo-oxigenase (COX) 2, cuja expressão se encontra aumentada em ambas as patologias (13). Ainda assim, os inibidores sistémicos da COX-2 não têm indicação formal no tratamento preventivo da QA ou do CEC (14).

7. Patogenia

7.1 Carcinogénese cutânea

A radiação UV é considerada um carcinogéneo completo, uma vez que atua na iniciação e promoção de neoplasias epiteliais, como a QA (2).

A radiação UV-A (320-400 nm) é mais abundante e penetra na pele mais profundamente do que a UV-B. Através da produção de radicais livres de oxigénio, causa alterações oxidativas nos ácidos nucleicos, lípidos membranares e proteínas celulares e interrompe vias de transdução celular e sinalização intercelular, causando proliferação celular anormal (10).

A radiação UV-B (290-320 nm) promove diretamente a formação de dímeros de timidina no ADN, levando a mutações críticas em oncogenes e em genes onco-supressores, como os genes da telomerase e da proteína p53 (2,15).

A mutação do TP53, o gene codificador do p53, é um passo crucial no desenvolvimento de queratinócitos geneticamente instáveis (10) e está presente em cerca de 80% das QAs (16). Esta mutação, que ocorre numa fase inicial da carcinogénese, cria um ambiente permissivo para a proliferação celular e acumulação de mutações adicionais noutras proteínas desta via, como o p16 e o H-ras, verificadas em lesões mais avançadas (2,15).

A radiação UV absorvida aumenta também a produção de ácido araquidónico e outras citocinas pró-inflamatórias (10) e atua como imunossupressor, inibindo a apresentação antigénica pelas células de Langerhans (17).

Os principais mecanismos envolvidos na formação das QAs são assim o stress oxidativo, a mutagénese, a inflamação, a imunossupressão e a desregulação da apoptose, do crescimento e proliferação celulares e da remodelação tecidular (18). Estes mecanismos fisiopatológicos constituem o alvo da intervenção terapêutica atualmente disponível (10).

7.2 Cancerização de campo

O conceito da "cancerização de campo" foi inicialmente proposto para explicar o desenvolvimento de múltiplos tumores primários num campo de células geneticamente alteradas devido à exposição a um carcinogénio comum (19,20). Estas alterações são responsáveis pelo elevado risco de aparecimento de tumores múltiplos e recorrentes na área afetada (19,20).

No caso da pele, o campo corresponde à zona de pele foto-exposta adjacente a cada QA, onde podem ser encontradas as mesmas alterações genéticas presentes na própria lesão. Nesta área, podem coexistir outras QAs, lesões subclínicas, detetáveis através de análise histológica, e queratinócitos com alterações genéticas, apenas detetáveis por métodos de biologia molecular (8).

Já que todo o campo é exposto à radiação UV, é ainda previsível que toda a área tenha um risco aumentado para outras patologias nas quais este carcinogénio se encontra implicado, nomeadamente o CEC e o carcinoma basocelular (CBC) (20).

7.3 Da queratose actínica ao carcinoma espinhocelular

A progressão de QA para CEC foi assumida com base em dados epidemiológicos, clínicos, histológicos e genéticos (21).

Epidemiologicamente, indivíduos com características semelhantes são afectados por QAs e CECs (21).

Clinicamente, foi demonstrado que uma lesão previamente diagnosticada como QA se modifica ao longo do tempo, podendo evoluir para um CEC (7).

Histologicamente, a contiguidade microscópica de muitos CECs com QAs sugere que as QAs são lesões precursoras (21). Para além disso, a atipia citológica observada nas QAs é semelhante à encontrada em CECs invasivos ou metastáticos (22).

Estudos genéticos também apoiam a conversão de QA em CEC (21), identificando a mutação do TP53 como um evento inicial na carcinogénese, verificada tanto nas QAs como nos CECs (21), e a mutação do gene do p16 como um passo mais avançado, presente apenas no CEC (23).

A relação entre as duas patologias levou a que atualmente sejam vistas como um espectro contínuo de doença provocada pela radiação solar, desde a QA, a manifestação inicial, ao CEC (1,24). De facto, a maioria dos CEC invasivos têm origem em lesões de QA (25), embora seja importante considerar que a QA é uma doença dinâmica e que a conversão para CEC não é inexorável (5) e ocorre numa minoria das lesões (6,7).

8. Clínica

As QAs apresentam-se frequentemente sob a forma de placa ou pápula eritematosa e hiperqueratósica (1). São secas, pigmentadas e apresentam telangiectasias, sendo quase sempre cobertas por escamas amarelas ou castanhas aderentes com pouca ou nenhuma infiltração (2) (Figuras 1 e 2). Têm habitualmente uma textura áspera e podem ser descritas pelos doentes como hipersensíveis ou pruriginosas (1). As dimensões variam de apenas alguns milímetros a 2 ou mais centímetros de diâmetro e têm crescimento lento (2).

Uma vez que o desenvolvimento das lesões está relacionado com a exposição cumulativa à radiação UV, as áreas cronicamente mais expostas como a face, pescoço, região peitoral, dorso das mãos, ombros e couro cabeludo são os locais mais frequentemente afetados (2).

A classificação das QAs com base nas características clínicas pode ser feita em 4 variantes (Tabela 1) (8).

Infelizmente, não existem características clínicas que permitam identificar quais as lesões irão progredir para CEC invasivo. Contudo, foram identificados alguns factores associados a um maior risco (Tabela 2) (26).

Figuras 1 e 2 – Queratoses actínicas da face e da região peitoral

(Fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Tabela 1 – Classificação clínica das QAs [Adaptado de (8)]

Tipo	Características Clínicas
QA hipertrófica ou hiperqueratósica	- Pápula ou placa hiperqueratósica num substrato inflamatório - Lesão facilmente visível - Quando o componente queratósico é muito exuberante, denomina-se "corno cutâneo"
QA pigmentada	- Mácula ou pápula pouco elevada, hiperqueratósica, hiperpigmentada ou reticulada, sem componente eritematoso - Diagnóstico diferencial com lentigo maligno, CBC pigmentado e queratose seborreica pigmentada
QA liquenóide	- Lesão com eritema pronunciado na base, histologicamente associado a um infiltrado liquenóide
QA atrófica	- Mácula eritematosa descamativa

Tabela 2 – Factores associados a um maior risco de progressão de QA para CEC [Adaptado de (26)]

Factores associados a maior risco de progressão para CEC
Características da lesão
- Hipertrófica, proliferativa
- Inflamação, hemorragia
- Grande diâmetro (> 1cm) e espessura
- Ulceração e induração
- Pigmentação
- Quaisquer alterações rápidas nas características
- Lesões múltiplas
Localização
- Lábios
- Orelhas
- Extremidades
Comorbilidades ou Medicação
- Imunossupressão
- Medicamentos fotossensibilizantes
- Linfomas, Leucemias

9. Histologia

Histologicamente, a QA corresponde a uma displasia queratinocítica intraepidérmica. A sua extensão é variável, começando por afetar a camada basal e estendendo-se progressivamente às outras camadas da epiderme (1).

Os queratinócitos apresentam núcleos grandes, hipercromáticos e pleomórficos e um citoplasma eosinofílico pálido ou vacuolizado (15,27) e são indistinguíveis dos presentes no CEC (27). A epiderme inter-anexial está habitualmente comprometida, enquanto a que rodeia os folículos pilosos e ductos écrinos é poupada (2). Superficialmente, é visível uma ortoqueratose junto aos ostia anexiais, alternada com uma paraqueratose interanexial (21). Na derme estão geralmente presentes elastose solar e um infiltrado inflamatório linfocítico de predominância perivascular ou, por vezes, com distribuição liquenóide (15).

Por definição, as alterações epiteliais presentes nas QAs estão confinadas à epiderme, estendendo-se progressivamente da camada basal para as camadas mais superficiais (19). Quando todas as camadas da epiderme apresentam alterações, a lesão pode ser classificada como CEC in situ. Caso a membrana basal seja ultrapassada e a derme também se encontre afetada, a lesão passa a denominar-se CEC invasivo (19).

A evolução progressiva das lesões levou a que fosse proposta uma nova classificação histológica, semelhante à utilizada para as neoplasias do colo do útero (21). Este novo sistema, o KIN (do inglês Keratinocytic Intraepidermal Neoplasias), classifica as QAs em 3 categorias de acordo com as camadas da epiderme que se encontram envolvidas e apresenta uma correlação com as características clínicas (Tabela 3) (21). Esta classificação poderá permitir uma previsão do risco de malignização de cada lesão, com impacto nas medidas terapêuticas (15), embora ainda persistam questões acerca da sua aplicabilidade (1).

Para além do Sistema KIN, existe a classificação histológica clássica das QAs (Tabela 4) (1,15), que embora mais antiga, tem poucas implicações na decisão terapêutica (21).

Tabela 3 – Sistema de classificação KIN, características histológicas e correlação clínica [Adaptado de (21)]

Tipo	Histologia	Clínica
KIN tipo I	- Hiperplasia da camada basal com hipercromasia - Ausência de hiperqueratose ou paraqueratose	Lesão subclínica ou mácula plana
KIN tipo II	- Queratinócitos atípicos nos dois terços inferiores da epiderme - Paraqueratose e ortoqueratose alternadas	Pápula ou placa rosa a vermelha com superfície áspera
KIN tipo III	- Queratinócitos atípicos em todas as camadas da epiderme - Equivalente a CEC in situ	Placa vermelha, descamativa

Tabela 4 – Variantes histológicas da QA [Adaptado de (1); (15)]

Tipo	Histologia
Hipertrófica	- Hiperqueratose acentuada com zonas de paraqueratose - Epiderme espessada - Proliferação irregular dirigida para a derme - Queratinócitos no estrato de Malpighi podem apresentar pleomorfismo e perda de polaridade

Atrófica	- Epiderme geralmente atrófica com ligeira hiperqueratose - Camada basal com células com núcleos hipercromáticos - Proliferação celular em direção à derme, em forma de estruturas papilares ou ductais
Bowenóide	- Difícil distinção com doença de Bowen - Atipia presente em todas as camadas da epiderme
Acantolítica	- Fendas intercelulares devido a alterações anaplásticas na base da epiderme que resultam em células disqueratósicas com disrupção de pontes celulares
Epidermolítica	- Degeneração granular ou hiperqueratose epidermolítica
Liquenóide	- Infiltrado linfocítico intenso na derme papilar que produz lesões na camada basal da epiderme
Pigmentada	- Excesso de melanina na epiderme basal - Numerosos melanófagos na derme superficial

10. Meios de diagnóstico

O diagnóstico é habitualmente feito através do exame clínico (2), que demonstrou uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 62% (28).

No caso de dúvida, pode recorrer-se a meios complementares de diagnóstico, tanto não invasivos como invasivos.

10.1 Meios complementares de diagnóstico invasivos

10.1.1 Biopsia

A biopsia com posterior análise histológica constitui o método invasivo mais usado e o único que permite um diagnóstico definitivo (2).

Contudo, o facto de ser demorado e invasivo, particularmente se considerarmos que a QA é uma doença multifocal e que múltiplas biopsias poderão ser necessárias, constituem limitações importantes (29).

10.2 Meios complementares de diagnóstico não invasivos

Devido às limitações dos métodos invasivos, surgiu a necessidade de desenvolver métodos não invasivos para o diagnóstico da QA, particularmente nos casos de doença multifocal e cancerização de campo (29).

Estas técnicas podem também ser úteis na monitorização da resposta à terapia (26).

10.2.1 Dermatoscopia

A dermatoscopia permite a visualização de estruturas da pele com luz polarizada e ampliação de 6 a 100 vezes, atingindo a profundidade da derme papilar (30).

A sensibilidade e especificidade dermatoscópicas no diagnóstico da QA são de 98,7% e 95%, respectivamente (31).

Para além do simples diagnóstico de QAs, esta técnica permite a diferenciação entre os diferentes estadios da QA e o CEC completamente desenvolvido (32). Com base nos padrões encontrados, foi mesmo proposto um modelo de progressão dermatoscópico de QA para CEC. Neste modelo, a QA caracteriza-se por uma pseudo-rede avermelhada, enquanto a presença de vasos com aspecto ponteado ou glomerular, de escamas amareladas, opacas e difusas e de microerosões é indicativa de uma QA num estadio avançado (CEC in situ). A

presença de vasos lineares irregulares ou em gancho, áreas amorfas esbranquiçadas, massas centrais de queratina e ulceração está associada a CECs invasivos (32).

10.2.2 Microscopia confocal de refletância

A microscopia confocal de refletância é uma técnica não invasiva que permite a visualização da epiderme e da derme superficial com uma resolução a nível celular (33). Esta técnica baseia-se na refletância, dispersão e absorção de radiação infravermelha e produz imagens com uma resolução comparável às da análise histológica na identificação de padrões arquiteturais e celulares (26).

As características mais frequentemente encontradas nas QAs são a disrupção superficial, o desarranjo arquitetural e o pleomorfismo celular nas camadas espinhosa e granulosa (33).

A sensibilidade e especificidade no diagnóstico da QA são de 80% e 98,6%, respectivamente (33).

Contudo, a utilização desta técnica em lesões hiperqueratósicas é limitada, já que estas não permitem uma penetração suficiente da radiação para avaliar a arquitetura celular subjacente (5).

10.2.3 Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (TFD) adaptada ao diagnóstico é um método não invasivo recente, que parece útil na identificação dos limites campo de cancerização, embora a sua eficácia ainda não tenha sido totalmente comprovada (8).

10.2.4 Tomografia de coerência óptica

A tomografia de coerência óptica permite obter uma imagem bidimensional vertical de secções cutâneas até uma profundidade de cerca de 2 mm (26).

De forma análoga à ecografia, que deteta os ultrassons refletidos pelos tecidos, a tomografia de coerência óptica deteta os infravermelhos dispersos pela superfície cutânea *in vivo* (28,30). Esta técnica permite a identificação das camadas da pele, estruturas anexiais e vasos sanguíneos, embora não distinga a membrana basal ou detalhes celulares e subcelulares (30). Tem uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 83% no diagnóstico de QAs (28).

11. Tratar ou não tratar

Existem opiniões divergentes relativamente ao tratamento de todas as lesões de QA e mesmo as *guidelines* internacionais não apresentam consenso.

Por um lado, a elevada taxa de regressão espontânea e a baixa taxa de progressão para CEC poderá tornar o tratamento de rotina de todas as QAs desnecessário (7,34) e muito dispendioso (7), para além de não ser desprovido de efeitos secundários (21).

Tendo como base estes argumentos, as *guidelines* britânicas defendem que não há evidência que justifique o tratamento de todas as QAs e recomendam que a decisão de tratar ou não deve ser feita caso a caso (35).

Por outro lado, a multifocalidade e a imprevisibilidade da evolução lesões, com possível progressão para CEC, e consequente risco de extensão local e metastização, poderá justificar por si só o tratamento de todas as lesões (34).

As *guidelines* do European Dermatology Forum, defendem esta posição, recomendando que todas as QAs devem ser tratadas, devido à impossibilidade de prever quais se tornarão CECs (19,34). Também nos Estados Unidos a prática comum é o tratamento de todas as lesões, apesar de não haver *guidelines* oficiais relativamente a este tópico (34).

12. Terapias atuais

As terapias para a QA podem ser divididas em terapias focais e terapias de campo.

As terapias focais têm como alvo lesões individuais clinicamente identificáveis, enquanto as de campo têm como objectivo eliminar as lesões clínicas e subclínicas presentes num campo de cancerização (5).

12.1 Terapias focais

As terapias focais são geralmente reservadas para o tratamento de QAs isoladas, com um elevado risco de progressão ou que requeiram a realização de exame histológico devido à suspeita de progressão para CEC (neste último caso, estão indicadas apenas a curetagem ou a excisão cirúrgica) (14).

12.1.1 Crioterapia

A crioterapia com azoto líquido (Figura 3) é aplicada através de *spray* ou contacto e tem a capacidade de destruir os queratinócitos epidérmicos preservando as estruturas da derme (10).

Globalmente, é a modalidade mais usada no tratamento da QA, uma vez que está disponível em larga escala, é rápida, fácil de executar e barata (8). Para além disso, tem boa tolerabilidade e necessita apenas de uma sessão de tratamento (34).

O tempo de congelamento necessário depende do tamanho e espessura da lesão a ser tratada (17). Para assegurar a eliminação completa, é importante ter uma margem de congelamento de 2 a 4 mm à volta da lesão alvo (17).

A taxa de cura clínica obtida foi de 67,2% (36), sendo inferior para lesões espessas ou hiperqueratósicas (37). Estes resultados são influenciados pelo tempo de congelamento, com taxas de cura de 39% para menos de 5 segundos de congelamento, e de até 83% para períodos de congelamento superiores a 20 segundos (36).

Os efeitos secundários mais comuns são dor e sensação de queimadura durante o tratamento, podendo também ocorrer alterações da pigmentação (mais frequentemente hipopigmentação) (36).

Figura 3 – Crioterapia de queratose actínica

(Fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

12.1.2 Curetagem

A curetagem (Figura 4) é particularmente útil no tratamento de QAs espessas e hipertróficas, podendo ser realizada isoladamente ou previamente à crioterapia (37). Se após a realização da curetagem for necessário um desbridamento adicional ou hemostase, pode recorrer-se à eletrocirurgia (17).

A curetagem permite também a recolha de tecido para exame histológico, sendo por isso útil no caso de lesões clinicamente suspeitas. Contudo, é impossível confirmar se há invasão das margens de resseção pela neoplasia (8).

Os efeitos secundários associados são a hipopigmentação, a formação de cicatriz e, raramente, a infeção (17).

Figura 4 – Curetagem de queratose actínica

(Fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

12.1.3 Excisão clássica e tangencial

A excisão (clássica ou tangencial) permite a obtenção de amostras para posterior exame histológico, sendo habitualmente reservada para casos de lesões clinicamente suspeitas de progressão para CEC (8).

12.2 Terapias de campo

As terapias de campo são usadas no tratamento de QAs múltiplas e de áreas foto-expostas com elevado risco para o desenvolvimento de lesões (38).

São divididas em 3 categorias: técnicas de ablação de campo, TFD e terapias tópicas.

12.2.1 Técnicas de ablação de campo

12.2.1.1 Dermoabrasão e microdermoabrasão

A dermoabrasão permite a remoção cirúrgica das camadas superficiais da pele e eliminação das QAs através de uma broca de alta rotação (37). Os efeitos secundários incluem hiperpigmentação reversível, hipopigmentação permanente (em até 20% dos doentes) e formação de cicatrizes (14).

A microdermoabrasão é um tratamento mais conservador que produz abrasão através de um sistema de ar comprimido. Comparativamente à dermoabrasão, esta técnica tem uma execução mais simples, está associada a menos efeitos secundários e a um tempo de recuperação mais curto (14).

12.2.1.2 *Peelings* químicos

Os *peelings* químicos são técnicas ablativas que utilizam agentes cáusticos aplicados topicamente. A profundidade atingida depende do agente químico usado, da sua concentração, da duração da aplicação e da espessura da pele (14).

O ácido tricloroacético é o agente mais usado (14). Numa concentração de 35%, este ácido atinge a derme papilar (*peeling* de média profundidade), enquanto a 50% ou mais pode chegar à derme reticular (*peeling* profundo), aumentando a eficácia, mas também o risco de formação de cicatriz (14).

O fenol é outro agente que permite a realização de *peelings* profundos (14).

A taxa de eficácia dos *peelings* químicos é de cerca de 75%; contudo, a taxa de recorrência chega aos 35% (14).

Os *peelings* são habitualmente bem tolerados (17). Os efeitos secundários mais comuns incluem descamação nos primeiros 10 a 14 dias após o tratamento (17), infeção e alterações

da pigmentação, particularmente em doentes com pele mais escura (Fitzpatrick tipos III e IV) (14).

Não é um tratamento indicado para QAs espessas ou hipertróficas, que têm geralmente uma má resposta (17).

12.2.1.3 Lasers

O laser pode constituir uma terapia focal, quando aplicado localmente, ou uma terapia de campo, caso seja realizado um varrimento ablativo de uma área extensa da pele.

Existem dois tipos de laser usados no tratamento das QAs: o de dióxido de carbono e o de erbium:YAG.

O laser de dióxido de carbono elimina as lesões através da lesão térmica (14) e demonstrou ser seguro e eficaz no tratamento de QAs extensas da face e do couro cabeludo (17).

O laser de erbium:YAG é 10 vezes mais seletivo para água do que de dióxido de carbono, resultando em menor lesão térmica e menor dor durante o tratamento (17). Produz melhores resultados cosméticos com uma taxa de cura semelhante (14).

A taxa de cura clínica associada aos lasers chega aos 90% e as taxas de recorrência a longo prazo, após períodos de seguimento de até 42 meses, variam entre 14 e 50% (14).

Os efeitos secundários mais comuns são as alterações da pigmentação, a formação de cicatrizes, a infeção e acne (14). Outras limitações, menos comuns com o laser de erbium:YAG, incluem longo período de cicatrização e longo tempo de baixa médica no pós-operatório (14).

12.2.2 Terapia fotodinâmica

A TFD é uma terapia de campo em 2 passos, que começa com a aplicação tópica de um agente fotossensibilizante na área de tratamento (10). Os agentes fotossensibilizantes são o ácido 5-aminolevulínico (ALA) na forma de penso adesivo de 8 mg ou de gel em nanoemulsão de 78mg/g sob luz vermelha (630 nm) ou de solução a 20% sob luz azul (417 nm) e o metil-aminolevulinato (MAL) na forma de creme a 16,8% sob luz vermelha (630 nm) (10). Segue-se depois um período de incubação, no qual os agentes se acumulam preferencialmente nos queratinócitos atípicos das QAs e são convertidos em protoporfirina IX. No segundo passo, a área em tratamento é exposta à radiação com comprimento de onda adequado, de acordo com o agente utilizado. A exposição à radiação leva à ativação da protoporfirina IX e produção de radicais livres de oxigénio, que desencadeiam a apoptose e necrose celulares (10).

Os regimes terapêuticos mais usados para QAs não-pigmentadas não-hiperqueratósicas consistem na aplicação da solução de ALA a 20%, seguida de um período de incubação de 18 a 24 horas e da aplicação de luz azul durante 16 minutos e 40 segundos ou na aplicação creme de MAL a 16,8%, seguida de uma incubação de 3 horas e da aplicação de luz vermelha durante 7 a 10 minutos (10). Um tratamento único é geralmente suficiente para lesões finas ou moderadamente espessas, podendo ser repetido após 3 meses caso não seja eficaz (10).

Apesar de os dois fotossensibilizantes serem semelhantes, o MAL é mais lipofílico, permitindo uma maior penetração nas células apicais e, potencialmente, uma eficácia superior (17). Contudo, não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre eficácia dos dois agentes, embora a dor durante e após o tratamento seja inferior com o MAL (39).

A TFD com MAL permitiu obter uma taxa de cura clínica de até 82% (10).

A dor durante exposição à radiação é o principal efeito secundário da TFD, podendo também surgir eritema, prurido e exsudação (10). Ao fim de alguns dias, formam-se erosões

superficiais e crostas (37), cujo tempo de cicatrização raramente excede os 10 dias (10). O resultado cosmético é geralmente muito bom (10).

A TFD é usada preferencialmente no tratamento de lesões múltiplas não hiperqueratósicas da face e escalpe ou de lesões que apresentam fraca resposta a outras terapias (35). Pode ainda ser útil no caso de doentes não aderentes a terapias de campo tópicas (34), que habitualmente requerem períodos de tratamento mais prolongados.

12.2.3 Terapias Tópicas

12.2.3.1 5-Fluorouracilo

O 5-fluorouracilo (5-FU) é usado no tratamento da QA desde há várias décadas (10), sendo por muitos considerado como o *gold standard* das terapias tópicas (40).

Este agente atua como um antimetabolito, impedindo a proliferação celular, particularmente em células com elevado índice mitótico, como os queratinócitos da camada basal da epiderme e das QAs (10).

Atualmente, o 5-FU está disponível como creme em concentrações de 0,5, 1 e 5% e como solução em concentrações de 2 e 5% (10). As formulações de 1, 2 e 5% estão indicadas para o tratamento de QAs em qualquer localização (2 aplicações diárias, durante 2 a 4 semanas) (41). O creme de 0,5% está aprovado como terapia de QAs da face e couro cabeludo (1 aplicação diária, durante 2 a 4 semanas) (41).

A aplicação do creme a 5%, 2 vezes por dia, durante 2 a 4 semanas permite a obtenção dos melhores resultados (35,42). Em ensaios controlados, este regime aplicado durante 4 semanas resultou numa taxa de cura de até 96% (43).

Contudo, na prática clínica, as taxas de cura não ultrapassam os 50 a 70%, provavelmente devido à baixa *compliance* (40). A taxa de cura no campo de cancerização, sustentada a longo-prazo (12 meses após o tratamento), é ainda mais baixa, de cerca de 33% (43).

Os efeitos secundários mais frequentes são: eritema, formação de vesículas, erosão, necrose, prurido e sensação de queimadura, que podem ser exacerbados pela exposição à luz solar (41). Estas reações cutâneas locais são previsíveis e necessárias para obter eficácia terapêutica, tendo sido observado que os doentes com uma maior reação inflamatória obtêm uma melhor resposta (41). Habitualmente, os efeitos secundários surgem após a primeira semana e subsistem até cerca de 2 semanas após a cessação da aplicação. Apesar de transientes, podem resultar na diminuição da *compliance* (10).

Foram propostos diferentes métodos para tentar reduzir os efeitos secundários do 5-FU, como a aplicação de corticóides e a terapia por pulsos.

A aplicação de corticóides tópicos 15 minutos depois da aplicação de 5-FU pode ser útil na redução da resposta inflamatória (10).

A aplicação intermitente ou pulsátil de 5-FU não é atualmente tão utilizada , embora tenha sido demonstrado que reduz os efeitos secundários e mantém a eficácia do tratamento (10).

O creme a 0,5%, já aprovado para o tratamento de QAs da face e couro cabeludo, foi proposto também com o intuito de minimizar os efeitos secundários (10). De facto, os efeitos secundários são inferiores aos do 5-FU a 5%, mas a taxa de cura às 4 semanas parece também ser mais baixa, pelo que, sempre que possível, o tratamento de escolha deve ser o 5-FU a 5% (10).

De uma forma geral, o 5-FU tem um bom perfil de segurança (41) e consegue tratar QAs evidentes e lesões subclínicas associadas ao campo de cancerização (34) num período de tempo relativamente curto (2 a 4 semanas) (41).

Tem as desvantagens de necessitar da adesão do doente para a sua aplicação do e de ter uma eficácia limitada em QAs espessas ou hiperqueratósicas (34), problema que poderá ser ultrapassado com o pré-tratamento com agentes queratolíticos ou com curetagem ligeira (41).

12.2.3.2 Imiquimod

O imiquimod (IQ) é um agonista dos receptores *toll-like* 7 e 8, encontrados na superfície de células apresentadoras de antigénios, como as células dendríticas, os macrófagos ou as células de Langerhans (41).

A sua ação antitumoral resulta da estimulação da imunidade inata e adquirida e das suas propriedades antiangiogénicas e pró-apoptóticas (41). O IQ poderá ainda levar ao desenvolvimento de linfócitos T de memória após o tratamento (possibilitando a chamada imunovigilância), o que provavelmente diminui o risco de recorrência (14).

As formulações de IQ em creme a 2,5, 3,75 e 5% foram aprovadas para o tratamento de QAs da face e do couro cabeludo (41). O creme a 5% pode ser usado para tratamento de áreas até 25 cm^2, enquanto as outras formulações podem ser usadas em áreas até 200 cm^2 (41).

Para o creme a 5%, o regime preferido na Europa consiste em 1 a 2 ciclos de 4 semanas de tratamento, com 3 aplicações por semana; nos Estados Unidos, o regime habitual consiste num ciclo de 16 semanas de tratamento com 2 aplicações por semana (41). Relativamente ao IQ a 3,75 e 2,5%, o regime consiste em 2 ciclos de 2 semanas de tratamento, com aplicação diária do creme, separados por 2 semanas de intervalo (41).

A taxa de cura é superior para o creme a 5 % (45%), comparativamente ao de 3,75% (35%), 8 semanas após o tratamento (10). No entanto, o creme a 3,75% oferece algumas vantagens, já

que pode ser aplicado numa maior área e a incidência de efeitos secundários é inferior, levando um menor número de doentes a interromperem o tratamento (8).

A comparação entre os cremes a 3,75% e 2,5% revelou que as taxas de cura obtidas são semelhantes, mas a formulação a 2,5% tem uma melhor tolerabilidade (40,44).

Os efeitos secundários locais (Figura 5) são: eritema, formação de vesículas, erosões, exsudação, prurido e sensação de queimadura, que ocasionalmente podem ser moderadas a graves e estender-se para além do local de aplicação (41). Contudo, tal como acontece com o 5-FU, estas reações são necessárias e preditoras de eficácia terapêutica (41).

Os efeitos secundários locais podem ser tratados com compressas frias, cremes hidratantes ou antissépticos tópicos, podendo mesmo ser necessária a interrupção temporária do tratamento durante 1 a 3 semanas, no caso de reações severas (41). Ao contrário do que acontece com o 5-FU, os corticóides tópicos não devem ser usados, pois podem inibir a resposta imunitária necessária à eficácia do tratamento (41).

O tratamento com IQ pode também desencadear efeitos secundários sistémicos, incluindo sintomas gripais (fadiga, febre, arrepios, artralgias e mialgias) e gastrointestinais (náuseas e diarreia), principalmente quando grandes áreas são tratadas (41).

Tal como o 5-FU, o IQ permite tratar QAs múltiplas e associadas a um campo de cancerização (34) e associa-se geralmente a um resultado cosmético favorável (41).

Figura 5 - Tratamento com IQ de queratoses actínicas: reação inflamatória após 3 semanas de aplicação

(Fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

12.2.3.3 Diclofenac de sódio em gel a 3%

O diclofenac é um AINE que inibe as COXs, principalmente a COX-2. A produção de prostaglandinas pelas COXs parece ter um papel importante na carcinogénese cutânea induzida pela radiação UV-B (10), justificando a eficácia do diclofenac no tratamento das QAs. A indução da apoptose, a alteração da proliferação celular e a inibição da angiogénese (41) são efeitos adicionais que contribuem para a sua ação terapêutica.

Atualmente, encontra-se disponível uma formulação única de gel de diclofenac a 3% e ácido hialurónico a 2,5%. O ácido hialurónico permite uma distribuição apropriada do diclofenac e a sua retenção na epiderme, maximizando a ação terapêutica (41).

O regime terapêutico recomendado consiste na aplicação 2 vezes por dia durante 60 a 90 dias (41).

A taxa de cura obtida com este regime é de cerca de 40% (42,45).

Os efeitos secundários são mínimos, incluindo eritema, prurido, xerose e esfoliação, geralmente limitados ao local de aplicação (41).

Embora a eficácia global do gel de diclofenac seja mais baixa do que a de outros agentes tópicos, é considerado um tratamento bem tolerado e com uma boa *compliance*, representando uma alternativa terapêutica em doentes que não toleram os efeitos secundários de outros agentes tópicos, como o 5-FU ou o IQ (41).

12.2.3.4 Mebutato de ingenol

O mebutato de ingenol (MI) é um novo agente tópico aprovado na Europa para o tratamento de QAs não-hiperqueratósicas não-hipertróficas desde final de 2012 (8).

O MI tem um mecanismo de ação duplo, que poderá explicar a sua eficácia após um curto período de administração (10). Numa primeira fase, poucas horas após a aplicação, induz a necrose celular rápida na área tratada e numa segunda fase, dias depois, desencadeia uma resposta inflamatória, que destrói eventuais células atípicas residuais (10).

Atualmente, estão disponíveis duas formulações em gel, com concentrações de 0,015 e 0,05% (10). Os regimes consistem na aplicação diária de gel a 0,015% durante 3 dias para o tratamento de QAs da face e couro cabeludo ou na aplicação diária do gel a 0,05% durante 2 dias para o tratamento de QAs do tronco e extremidades (41). Ambas as formulações podem ser aplicadas em áreas de até 25 cm^2 (41).

As taxas de cura obtidas 8 semanas após o tratamento foram de, respectivamente, 42,2% para QAs da face e escalpe e 34,1% para QAs do tronco e extremidades (46). Um seguimento a longo prazo mostrou que, 12 meses após o tratamento, a cura sustentada foi de 46,1% para QAs da face e escalpe e 44,0% para QAs do tronco e extremidades (47).

As reações cutâneas locais mais frequentes incluem eritema, descamação e formação de crostas (Figura 6). Podem também ocorrer edema, formação de vesículas ou pústulas, erosões e ulcerações (41). Estas alterações são transitórias e resolvem-se espontaneamente, geralmente em 2 (face e couro cabeludo) a 4 (tronco e extremidades) semanas (48). Não foi reportada a formação de cicatrizes (41) e a adesão dos doentes é excelente (48).

A principal vantagem do MI é a curta duração do tratamento, que pode facilitar a adesão de doentes pouco receptivos a regimes terapêuticos mais prolongados (41). Para além disso, as reações locais têm também uma rápida resolução (46).

Figura 6 - Tratamento de queratose actínica facial com MI: antes do tratamento, 2 dias após o tratamento e 28 dias após o tratamento

(Fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

12.2.3.5 5-Fluoruracilo e ácido salicílico

Uma solução de 5-FU a 0,5% com ácido salicílico (AS) a 10% foi recentemente aprovada para o tratamento da QA (40).

O AS é um agente queratolítico que tem sido usado no tratamento de diversas doenças cutâneas com um componente hiperqueratósico. Em combinação, este agente poderá assim reduzir a hiperqueratose e aumentar a penetração do 5-FU (8).

O regime habitual consiste na aplicação 1 a 2 vezes por dia durante até 12 semanas (40).

A taxa de cura clínica completa registada 20 semanas após o tratamento foi de 55,4% (49).

Os efeitos secundários incluem inflamação, sensação de queimadura e irritação (49).

12.2.3.6 Retinóides

Os retinóides são derivados da vitamina A e interferem com a proliferação e diferenciação celulares através da interação com receptores celulares e nucleares específicos. Estão disponíveis comercialmente para o tratamento do acne, psoríase e envelhecimento cutâneo (41).

As formulações tópicas disponíveis para o tratamento cancro de pele incluem os cremes de tretinoína a 0,05 e 0,1% e de isotretinoína a 0,1% e os géis de adapaleno a 0,1 e 0,3% e de tazaroteno a 0,1% (41).

Nenhuma destas formulações foi aprovada para o tratamento do cancro da pele, mas têm sido usadas *off-label*, tanto em exclusivo, como em combinação com outras modalidades, no tratamento de lesões de QA e, experimentalmente, de CBC e lentigo maligno (41).

Os efeitos secundários locais incluem eritema, descamação, xerose, sensação de queimadura e prurido (41). A tretinoína causa irritação cutânea, que pode ser exacerbada pela radiação UV (41).

Devido à recente introdução de novos agentes terapêuticos formalmente aprovados para o tratamento das QAs, a utilização dos retinóides tem caído em desuso (41).

13. Terapias emergentes

13.1 Terapia fotodinâmica com luz solar

Recentemente, foi proposta uma nova TFD que utiliza o MAL como agente fotosensibilizante e a luz solar.

Esta nova técnica alcançou taxas de cura semelhantes às da TFD convencional com MAL, é praticamente indolor e muito mais conveniente (50). Permite um tratamento mais rápido e barato (50) e reduz o tempo que o doente tem de passar no hospital, uma vez que o MAL não é incubado em oclusão, e o doente pode voltar para casa após a sua aplicação, onde deve realizar exposição solar durante cerca de 2 horas e meia (37).

13.2 Resiquimod

O resiquimod é um agente da mesma família do IQ, mas 10 a 100 vezes mais potente (10).

Encontra-se em investigação na forma de gel com concentrações de 0,01, 0,03, 0,06 e 0,1% (51).

A aplicação de resiquimod nas diferentes concentrações durante 1 a 2 ciclos de 4 semanas atingiu taxas de cura de 40 a 74,2%, após 1 ciclo e de 77,1 a 90,3%, após 2 ciclos de tratamento. Concluiu-se que a eficácia obtida com as diferentes concentrações foi semelhante, mas que as concentração mais baixas (0,01 e 0,03%) foram melhor toleradas (51).

De uma forma geral, tanto os efeitos secundários locais como sistémicos são semelhantes aos do IQ (41).

13.3 Piroxicam

O piroxicam é um AINE não seletivo que inibe as COX-1 e 2, induzindo a apoptose e inibindo a produção de factores de crescimento, a angiogénese e a imunossupresão (52).

Uma formulação tópica em gel a 1% está a ser avaliada como possível agente no tratamento da QA (52).A aplicação deste gel 2 vezes ao dia durante 90 dias obteve uma taxa de cura de 48% (52).

Os efeitos secundários locais mais frequentes são eritema, prurido e xerose (52).

13.4 Dobesilato

O dobesilato é um agente sintético tópico que exerce a sua ação antitumoral através da inibição de factores de crescimento fibroblásticos envolvidos na proliferação, diferenciação, migração e sobrevivência celulares e na angiogénese (41).

Formulações tópicas experimentais na forma de creme de dobesilato de cálcio a 2,5% e dobesilato de potássio a 5% têm sido usadas no tratamento de QAs e CBCs (41,53).

A aplicação do creme de dobesilato de potássio 2 vezes ao dia durante 16 semanas atingiu uma taxa de cura clínica de 70% (53).

13.5 Ácido betulínico

O ácido betulínico é uma substância natural com efeitos citotóxicos, antiproliferativos e proapoptóticos (41). Têm sido usadas experimentalmente preparações galénicas com este composto para tratamento de QAs (41).

Num estudo, a aplicação de oleogel contendo ácido betulínico durante 3 meses atingiu uma taxa de cura clínica de 64% e foi muito bem tolerada (54).

14. Combinação de modalidades terapêuticas

14.1 Combinação de terapias focais e de campo

A combinação de modalidades focais e de campo permite aliar as vantagens das terapias de campo, como a possibilidade de tratamento de múltiplas lesões e do campo de cancerização, às das terapias focais, que habitualmente são mais eficazes no caso de lesões hiperqueratósicas (14). Estas combinações podem assim resultar numa maior eficácia, melhores resultados cosméticos e menores efeitos secundários (14).

A aplicação de creme de 5-FU a 0,5% durante 1 semana, 1 mês antes da realização da crioterapia, permitiu uma taxa de cura clínica aos 4 meses de 30%, comparativamente aos 7,7% obtidos com a crioterapia apenas (55).

O tratamento de QAs da face com crioterapia seguido de 2 ciclos de 2 semanas com IQ a 3,75% alcançou uma taxa de cura clínica de 30,2%, comparativamente a apenas 3,3% com a crioterapia em exclusivo. Foi concluído que a combinação de crioterapia com um ciclo curto de IQ foi bem tolerada e mais eficaz do que a crioterapia isolada (10).

O tratamento de QAs da face, couro cabeludo e mãos com crioterapia seguido da aplicação do gel de diclofenac durante 90 dias conseguiu uma taxa de cura clínica de 64%, comparativamente com uma taxa de 32% com a crioterapia isolada. Apesar do longo ciclo de tratamento com o diclofenac, a *compliance* não foi afetada (56).

14.2 Combinação de terapias de campo

A realização de TFD com ALA seguida da aplicação de creme de IQ a 5% 2 vezes por semana durante 16 semanas teve uma eficácia significativamente superior, quando comparada com a TFD apenas (22).

O tratamento de QAs do dorso das mãos com gel de diclofenac durante 4 semanas seguido de TFD com ALA obteve melhores resultados a longo-prazo (12 meses) do que o tratamento com TFD apenas (57).

No tratamento de QAs moderadamente a muito espessas, a combinação da TFD com laser de dióxido de carbono revelou uma taxa de cura completa de 88%, comparativamente à taxa de 59% obtida apenas com a TFD. Esta combinação poderá ser particularmente útil no tratamento de QAs espessas no contexto de uma cancerização de campo (58).

15. Comparação entre modalidades terapêuticas

A comparação da eficácia das diferentes terapias não é fácil, uma vez que os estudos reportam *end points* similares, mas variáveis, e a cura pode ser definida tanto clinica, como histologicamente (37). Para além disso, a recorrência pode resultar da eliminação incompleta das lesões inicialmente presentes, da evolução de lesões subclínicas para um estado clinicamente aparente ou do desenvolvimento de novas lesões (37).

15.1 Comparação entre terapias focais e de campo

Num estudo comparativo entre a crioterapia, o creme 5-FU a 5% e o creme IQ a 5% no tratamento de QAs, foi verificado que a taxa de cura clínica no final do tratamento foi semelhante para todas as modalidades (43). Contudo, no seguimento a 12 meses, houve diferenças estatisticamente significativas nas taxas de cura mantida (73% com o IQ *versus* 54% com o 5-FU *versus* 28% com a crioterapia) e nas taxas de cura de campo mantida (73% com o IQ *versus* 33% com o 5-FU *versus* 4% com a crioterapia) (43). Aos 12 meses, foi notado também que 81% dos doentes tratados com IQ tinham um resultado cosmético

excelente, comparativamente com apenas 4% dos doentes tratados com 5-FU ou crioterapia (43).

Pelo contrário, outro estudo comparativo entre a crioterapia e o IQ a 5% mostrou que a crioterapia permitiu uma taxa de cura clínica significativamente superior (85% *versus* 67%, respectivamente), embora à custa de mais efeitos secundários e piores resultados cosméticos (40).

15.2 Comparação entre terapias de campo

A maioria dos estudos revela que o IQ é mais eficaz do que o 5-FU.

De facto, foi notada uma eficácia relativamente superior do IQ a 5% comparativamente com o 5-FU a 0,5, 1 e 5% no tratamento de QAs da face e couro cabeludo; a eficácia foi de 70% para o IQ comparada com 52% para o 5-FU (42). Uma comparação entre o IQ a 5% e o 5-FU a 5% revelou que, apesar de a taxa de cura clínica completa no final do tratamento ser semelhante, os resultados cosméticos e a longo-prazo (12 meses) são superiores com o IQ (43).

No tratamento de QAs de face e couro cabeludo, tanto o creme de 5-FU a 5% como o gel de diclofenac a 3% foram eficazes, mas a tolerabilidade do tratamento e a satisfação dos doentes foi superior com o diclofenac, apesar de o tempo de tratamento com este agente ser mais longo (90 dias para o diclofenac *versus* 28 dias para o 5-FU) (14).

Um estudo comparativo entre o gel de diclofenac e o creme de IQ a 5% mostrou taxas de cura clínica de 19,1 e 20%, respetivamente, no fim do tratamento, e de 14,3 e 45%, no seguimento às 24 semanas (59).

Num estudo comparativo entre a eficácia da TFD com ALA e do IQ a 5% no tratamento de QAs do membro superior, foi concluído que embora os resultados sejam semelhantes para

lesões finas, a TFD tem uma eficácia significativamente superior no tratamento de lesões mais espessas. O resultado cosmético foi semelhante (60).

Recentemente, numa revisão da Cochrane, foi realizada uma classificação das modalidades terapêuticas, de acordo com a sua eficácia relativa, baseando-se na taxa de cura completa. A classificação obtida foi a seguinte: 5-FU > TFD-ALA = IQ = MI = TFD-MAL > crioterapia > diclofenac > placebo. Contudo, foi sublinhado que esta classificação teve como objectivo a eficácia e que outros fatores, como a tolerabilidade, os resultados cosméticos ou o custo devem ser tidos em consideração na escolha da modalidade terapêutica (61).

16. Seleção da terapia

A seleção da terapia depende das características das QAs, do doente e da própria modalidade terapêutica.

Relativamente às características das QAs, é importante considerar o seu número, tamanho, morfologia e localização (37).

Quanto às características do doente, devem ser tidas em atenção as comorbilidades, a probabilidade de adesão ao tratamento e a sua preferência (37).

Em relação às modalidades terapêuticas, deve considerar-se a sua eficácia, efeitos secundários, resultados cosméticos, acessibilidade e custos (10).

Para doentes com lesões finas e isoladas, a crioterapia é habitualmente a primeira escolha, uma vez que é fácil de realizar, segura e tem uma excelente tolerabilidade (37). Contudo, os tratamentos tópicos podem ser considerados para lesões da face, orelhas e nariz ou em caso de contraindicações a estratégias mais invasivas (42).

No tratamento de lesões hiperqueratósicas, são habitualmente preferidas terapias focais. As terapias de campo são menos eficazes neste tipo de lesões, a não ser que sejam associadas a um agente queratolítico (42).

Para lesões resistentes à terapia ou com elevado risco de progressão, a análise histológica é recomendada para investigar um possível CEC oculto; são por isso aconselhadas técnicas que permitam uma análise histológica como a curetagem ou a excisão (19,37).

Para lesões confluentes ou em elevado número, habitualmente num contexto de cancerização de campo, são recomendadas terapias de campo em toda a área foto-exposta. Esta abordagem pode ser suplementada pela utilização de terapias focais dirigidas a lesões individuais, acreditando-se que este tratamento sequencial constitui a melhor abordagem no tratamento de QAs (10,37).

Atualmente, não existe evidência científica clara relativamente ao número de lesões a partir do qual se deve optar por uma terapia de campo em vez de uma terapia focal (10). Contudo, tem sido sugerido que a partir de 10 lesões se escolha uma modalidade de campo (19).

Independentemente do número de lesões, a sua localização pode também influenciar a escolha da modalidade terapêutica. As terapias de campo tópicas são geralmente eficazes no tratamento de lesões da face, orelhas, nariz e couro cabeludo, mas é necessário um cuidado especial à volta dos olhos e boca para evitar a irritação destes locais (37). As lesões do dorso das mãos têm uma má resposta a modalidades tópicas, pelo que geralmente são necessários tratamentos múltiplos ou pré-tratamentos com AS a 5% (19).

As características do doente são também importantes.

Se o doente desejar apenas 1 sessão de tratamento, a crioterapia pode ser uma boa opção. Já a TFD, por exemplo, requer pelo menos 2 sessões de tratamento (37).

A crioterapia e a TFD podem ser convenientes em doentes que, devido à idade ou a comorbilidades, não sejam candidatos a terapias de campo tópicas (37).

Quando a adesão é baixa, são preferidas terapias tópicas com menos efeitos secundários e/ou duração mais curta ou modalidades cuja administração dependa exclusivamente do médico, como a crioterapia ou TFD (61).

Para doentes esclarecidos e com uma boa *compliance*, as terapias de campo tópicas são uma boa escolha, já que podem ser aplicadas no domicílio (37).

É importante ter em consideração que embora a escolha da terapia inicial seja importante, deve ser feita uma abordagem dinâmica. Pode ser necessário repetir uma terapia ou associá-la outras modalidades, tanto concomitante como sequencialmente (19).

17. Seguimento

No seguimento de um doente com QA, são importantes medidas preventivas, nos domínios da prevenção primária e secundária.

Relativamente à prevenção primária, a informação e educação acerca das medidas de proteção solar são fundamentais (8). Diversos estudos na população geral e em transplantados têm demonstrado que os comportamentos de proteção solar são eficazes não só para a prevenção do aparecimento de novas lesões, como também para a cura das já existentes (8,62).

Secundariamente, a realização do auto-exame da pele, mesmo antes de consultar um médico, é importante, uma vez que a detecção precoce é fulcral para alcançar a cura e prevenção da progressão para CEC invasivo (8).

A vigilância regular de doentes com QAs, incluindo um exame de pele total realizado por um médico, é recomendada (5), já que a presença de QAs é um marcador de lesão solar crónica, identificando indivíduos em risco para o desenvolvimento não apenas de CEC, como também de CBC e, em menor extensão, de melanoma (16). Assim, deve ser realizado um seguimento

clínico não apenas com o intuito de tratar as QAs, como também de realizar um diagnóstico precoce de outras patologias, entre as quais tumores cutâneos epitaliais e melanoma (2). O intervalo entre as consultas deve ser individualizado de acordo com o número de lesões, as características do doente e os factores de risco associados, entre outros aspectos relevantes (8,19).

18. Conclusão

As recentes descobertas no campo da patogenia da QA têm servido de base a importantes avanços na abordagem desta patologia.

O sistema de classificação KIN recentemente proposto, baseado na evolução contínua da QA ao CEC, poderá permitir a previsão do risco de malignização das lesões, com consequente impacto na terapêutica. Contudo, os resultados acerca da sua aplicabilidade na prática clínica são ainda escassos.

A teoria da cancerização de campo veio também alterar o paradigma da QA, que passou a ser vista como uma doença multifocal e de campo, justificando a utilização cada vez maior de terapias mais abrangentes.

No entanto, e apesar do crescente interesse na investigação desta patologia, são ainda limitados os dados comparativos entre a eficácia e segurança das diferentes modalidades terapêuticas. São também necessários estudos adicionais que permitam uma melhor estandardização das terapias.

Agradecimentos

Um especial agradecimento ao Professor Doutor Ricardo Vieira, pela disponibilidade, interesse e colaboração ao longo da execução deste trabalho.

Agradeço ainda à minha família e amigos, que me acompanharam e ajudaram sempre durante este percurso.

Referências Bibliográficas

1. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers and opportunities. J Am Acad Dermatol. Elsevier Inc; 2013 Jan;68(1):2–9.

2. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis : a clinical and epidemiological revision. Anuais Bras Dermatologia. 2012;87(3):425–34.

3. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. Br J Dermatol. 2000 Jun 24;142(6):1154–9.

4. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. J Invest Dermatol. 2000 Aug;115(2):273–7.

5. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, Longo C, Zendri E, Castagnetti F, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. Clin Dermatol. Elsevier B.V.; 2014;32:80–7.

6. Smit P, Plomp E, Neumann H a M, Thio HB. The influence of the location of the lesion on the absolute risk of the development of skin cancer in a patient with actinic keratosis. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2013 Jun;27(6):667–71.

7. Mark R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar ker- atoses to squamous cell carcinoma. Lancet. 1988;795–7.

8. Ferrándiz C, Fonseca-Capdevila E, García-Diez A, Guillén-Barona C, Belinchón-Romero I, Redondo-Bellón P, et al. Spanish adaptation of the European guidelines for the evaluation and treatment of actinic keratosis. Actas Dermosifiliogr. 2014 May;105(4):378–93.

9. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, Gruijl FR De, Bavinck JNB. The Influence of Painful Sunburns and Lifetime Sun Exposure on the Risk of Actinic Keratoses, Seborrheic Warts, Melanocytic Nevi, Atypical Nevi, and Skin Cancer. J Invest Dermatol. 2003;120(6):1087–93.

10. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. Dermatol Ther (Heidelb). 2014 Jun;4(1):11–31.

11. Hughes MCB, Williams GM, Fourtanier A, Green AC. Food intake , dietary patterns , and actinic keratoses of the skin : a longitudinal study. Am J Clin Nutr. 2009;89(3):1246–55.

12. Black HS, Herd JA, Goldberg LH, Wolf JE, Thornby JI, Rosen T, et al. Effect of a low-fat diet on the incidence of actinic keratosis. N Engl J Med. 1994;330(18):1272–5.

13. Butler GJ, Neale R, Green AC, Pandeya N, Whiteman DC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of actinic keratoses and squamous cell cancers of the skin. J Am Acad Dermatol. 2005 Dec;53(6):966–72.

14. 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;89:294–301.

15. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. Br J Dermatol. 2007 Dec;157(Suppl. 2):18–20.

16. Tsatsou F, Trakatelli M, Patsatsi A, Kalokasidis K, Sotiriadis D. Extrinsic aging. UV-mediated skin carcinogenesis. Dermatoendocrinol. 2012;4(3):285–97.

17. Berlin JM. Current and emerging treatment strategies for the treatment of actinic keratosis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2010 Jan;3:119–26.

18. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. J Am Acad Dermatol. Elsevier Inc; 2013 Jan;68(1):10–9.

19. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. Eur J Dermatology. 2008;18(6):651–9.

20. Braathen LR, Morton C a, Basset-Seguin N, Bissonnette R, Gerritsen MJP, Gilaberte Y, et al. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2012 Sep;26(9):1063–6.

21. Ko CJ. Actinic keratosis: facts and controversies. Clin Dermatol. Elsevier Inc.; 2010;28(3):249–53.

22. Martin GM. Impact of interval and combination therapies on the management of actinic keratosis: Review and clinical considerations. J Dermatolog Treat. 2011 Oct;22(5):288–97.

23. Mortier L, Marchetti P, Delaporte E, Lassalle EM De, Thomas P, Piette F, et al. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16 INK4a tumor suppressor. Cancer Lett. 2002;176:205–14.

24. Oppel T, Korting HC. Actinic keratosis: the key event in the evolution from photoaged skin to squamous cell carcinoma. Skin Pharmacol Physiol. 2004;17(2):67–76.

25. Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, Puig L, Musulen E, Ferrándiz C, et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]. 2014 Nov 26 [cited 2015 Jan 7];1–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25428612

26. Rigel DS, Gold LFS. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. J Am Acad Dermatol. Elsevier Inc; 2013 Jan;68(1):20–7.

27. Cockerell CJ. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. Br J Dermatol. 2003 Nov;149(Suppl. 66):34–6.

28. Korde VR, Bonnema GT, Xu W, Krishnamurthy C, Ranger-Moore J, Saboda K, et al. Using optical coherence tomography to evaluate skin sun damage and precancer. Lasers Surg Med. 2007 Oct;39(9):687–95.

29. Neittaanmäki-Perttu N, Grönroos M, Tani T, Pölönen I, Ranki A, Saksela O, et al. Detecting field cancerization using a hyperspectral imaging system. Lasers Surg Med. 2013 Sep;45(7):410–7.

30. Ulrich M, Stockfleth E, Roewert-Huber J, Astner S. Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol. 2007 Dec;157(Suppl. 2):56–8.

31. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, Hernández-Núñez A, Castaño E, Romero-Maté A, et al. Validation of Dermoscopy as a Real-time Noninvasive Diagnostic Imaging Technique for Actinic Keratosis. Arch Dermatol. 2012;148(10):1159–64.

32. 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 Apr;66(4):589–97.

33. Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F, Röwert-Huber J, González S, Sterry W, et al. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. Dermatologic Surg. 2008 May;34(5):610–9.

34. Schmitt AR, Bordeaux JS. Solar keratoses: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. Clin Dermatol. Elsevier Inc.; 2013;31(6):712–7.

35. De Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. Br J Dermatol. 2007 Feb;156(2):222–30.

36. Thai K, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. Interantional J Dermatology. 2004;43(9):687–92.

37. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. J Am Acad Dermatol. Elsevier Inc; 2013 Jan;68(1):28–38.

38. 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;89:241–50.

39. Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. Br J Dermatol. 2007 Jul;157(1):87–91.

40. Samrao A, Cockerell CJ. Pharmacotherapeutic management of actinic keratosis: focus on newer topical agents. Am J Clin Dermatol. 2013 Aug;14(4):273–7.

41. Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Schwartz R. Topical pharmacotherapy for skin cancer: part I. Pharmacology. J Am Acad Dermatol. Elsevier Inc; 2014 Jun;70(6):965.e1–12.

42. Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Ferraro S, Schwartz R. Topical pharmacotherapy for skin cancer: part II. Clinical applications. J Am Acad Dermatol. Elsevier Inc; 2014 Jun;70(6):979.e1–12.

43. 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 Dec;157(Suppl. 2):34–40.

44. 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. Elsevier Inc; 2010 Apr;62(4):582–90.

45. Pirard D, Vereecken P, Mélot C, Heenen M. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. Arch Dermatol Res. 2005 Nov;297(5):185–9.

46. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Stat MS, Xu Z, et al. Ingenol Mebutate Gel for Actinic Keratosis. N Engl J Med. 2012;366(11):1010–9.

47. Lebwohl M, Shumack S, Gold LS, Melgaard A, Tyring SK. Long-term Follow-up Study of Ingenol Mebutate Gel for the Treatment of Actinic Keratoses. JAMA Dermatology. 2013;149(6):666–70.

48. Martin G, Swanson N, Zografos P. Clinical findings using ingenol mebutate gel to treat actinic keratoses. J Am Acad Dermatol. Elsevier Inc; 2013 Jan;68(1):39–48.

49. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. Br J Dermatol. 2011 Nov;165(5):1101–8.

50. Wiegell S, Hædersdal 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,. Br J Dermatol. 2008;158:740–6.

51. Szeimies R-M, Bichel J, Ortonne J-P, Stockfleth E, Lee J, Meng T-C. A phase II dose-ranging study of topical resiquimod to treat actinic keratosis. Br J Dermatol. 2008 Jul;159(1):205–10.

52. Campione E, Diluvio L, Paterno EJ, Chimenti S. Topical Treatment of Actinic Keratoses with Piroxicam 1 % Gel A Preliminary Open-Label Study Utilizing a New Clinical Score. Am J Clin Dermatol. 2010;11(1):45–50.

53. Cuevas P, Espinoza W, Pérez C, Angulo J, Giménez-Gallego G. Topical treatment of actinic keratoses with potassium dobesilate 5% cream. a preliminary open-label study. Eur J Med Res. 2011;16:67–70.

54. Huyke C, Reuter J, Rödig M, Kersten A, Laszczyk M, Scheffler A, et al. Treatment of actinic keratoses with a novel betulin-based oleogel. A prospective, randomized, comparative pilot study. J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft. 2009 Mar;7(2):128–33.

55. Jorizzo J, Weiss J, Furst K, Vandepol C, Levy SF, Clinical G. Effect of a 1-Week Treatment With 0.5% Topical Fluorouracil on Occurrence of Actinic Keratosis After Cryosurgery. Arch Dermatol. 2004;140:813–6.

56. Rosso JQ Del. Current Regimens and Guideline Implications for the Treatment of Actinic Keratosis: Proceedings of a Clinical Roundtable at the 2011 Winter Clinical Dermatology Conference. Cutis. 2011;88(Suppl.1):1–8.

57. Van der Geer S, Krekels G a M. Treatment of actinic keratoses on the dorsum of the hands: ALA-PDT versus diclofenac 3% gel followed by ALA-PDT. A placebo-controlled, double-blind, pilot study. J Dermatolog Treat. 2009 Jan;20(5):259–65.

58. Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, Anderson RR, Hædersdal M. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO2 laser: a randomized clinical trial. Br J Dermatol. 2012 Jun;166(6):1262–9.

59. Akarsu S, Aktan S, Atahan A, Koç P, Özkan S. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. Clin Exp Dermatol. 2011 Jul;36(5):479–84.

60. Sotiriou E, Apalla Z, Maliamani F, Zaparas N, Panagiotidou D, Ioannides D. Intraindividual, right-left comparison of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. 5% imiquimod cream for actinic keratoses on the upper extremities. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2009 Sep;23(9):1061–5.

61. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome "participant complete clearance" in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. Br J Dermatol. 2013 Aug;169(2):250–9.

62. 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;139:451–5.