

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

QUERATOSIS ACTÍNICA

REVISIÓN

CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA
FCM-UNLP

Directora: **Prof. Dra. Flora María Stoichevich**

Autor: **María Dinora Rocabert**

Índice general:	Página:
1 Introducción.....	3
2 Definición.....	3
3 Etimología.....	3
4 Sinónimos.....	4
5 Antecedentes históricos.....	4
6 Etiopatogenia.....	6
7 Epidemiología.....	11
8 Factores de riesgo.....	11
9 Conducta biológica.....	13
10 Clasificación clínica.....	14
11 Histopatología.....	14
12 Relación entre QA y CEC.....	19
13 Diagnóstico.....	20
14 Diagnóstico diferencial.....	22
15 Tratamiento.....	23
16 Prevención.....	34
17 Conclusiones.....	34
18 Bibliografía.....	35

QUERATOSIS ACTÍNICA

1 - Introducción:

Desde hace más de un siglo, por diferentes motivos, la queratosis actínica (QA), es considerada una entidad conflictiva y muy debatida entre dermatólogos y dermoanatómopatólogos. A través del tiempo, ha sido objeto de controversias, referentes a su clasificación como entidad patológica. Desde su identificación como lesión pre-neoplásica y su relación con el cáncer de piel no melanoma (CPNM), la QA ha ganado cada vez mayor interés y en la actualidad, con ayuda de técnicas de inmunohistoquímica, se intenta demostrar un origen genético común para QA y carcinoma espinocelular (CEC). El objetivo de esta revisión es considerar el tema en su totalidad, desde los cambios moleculares detectados en los queratinocitos alterados, hasta las distintas modalidades terapéuticas que se utilizan.

2 - Definición:

Queratosis actínica / solar: son consideradas lesiones hiperqueratósicas discretas, que ocurren en las áreas cutáneas expuestas al sol, en personas de piel blanca, en respuesta a la exposición acumulativa a radiación no ionizante. Se manifiesta como una mácula, con escamas o costra en la superficie, de forma oval o redondeada, que pueden estar aisladas o diseminadas, de tamaño variable, desde algunos milímetros hasta dos centímetros de diámetro, con sitios de predilección como: labio inferior, cara, pabellones auriculares, caras laterales del cuello, escote, antebrazos, área frontoparietal del cráneo del hombre, zona alta de la espalda y dorso de manos. Con menos frecuencia, se localizan en la zona pre-tibial. La base puede ser clara u oscura, de color tostado o rosado, una combinación de ambos o bien del mismo color de la piel. La escama o costra es dura, seca, áspera, y se detecta fácilmente al tacto siendo similar a la aspereza de la arena o del papel de lija. En ocasiones tiene sensibilidad aumentada. (5)

3 - Etimología:

Literalmente la palabra queratosis actínica (QA) significa engrosamiento y crecimiento escamoso provocado, presumiblemente por irradiación electromagnética. El nombre se refiere a la textura de la lesión y al daño inducido por el sol, sin tener en cuenta los cambios biológicos, histopatológicos y otras características. (1)

- **osis:** trastorno
- **querat:** exceso de tejido córneo
- **aktis:** inducido por un rayo de luz, por lo general ultravioleta

4 - Sinónimos:

Queratosis Senil, (1896- Dubreuilh WA.)(2) Describe la diferencia entre QA y verruga senil, actualmente denominada queratosis seborreica y presenta el concepto de precancerosis.

Queratoma Senil, (1926-Freudenthal W.)(3) Describe la transición del queratoma senil a epiteloma.

Queratosis Solar, (1957-Pinkus H.)(4) Reemplaza el término queratoma senil por queratosis solar, que demuestra mejor su asociación con la radiación ultravioleta (RUV).

Neoplasia Intraepidérmica Queratinocítica (KIN), (2003 Fu y Crockerell) (1) Proponen una nueva clasificación que concuerde con la patobiología del proceso, empleando un término análogo al utilizado en el estudio del carcinoma de cuello uterino (CIN) y nominando a las QA como Neoplasia Intraepidérmica Queratinocítica (KIN) o Carcinoma de Células Escamosas Intraepidérmico, si bien estas últimas designaciones no han sido adoptadas en la práctica clínica, se han utilizado en trabajos de investigación.

5 - Antecedentes históricos:

La comprensión de la naturaleza de QA / solar, se puede lograr mediante el estudio de los aportes científicos realizados durante más de un siglo.

1896-Dubreuilh WA. (2) Fue el primero en distinguir la diferencia entre queratosis seborreica (verruca senil) y queratosis solar (queratosis senil). Reconoce que los resultados observados por microscopía convencional en las QA, eran como los de ciertos carcinomas, presumiblemente carcinoma de células escamosas, y que la energía solar tenía influencia en las queratosis como una “tendencia natural a degenerar en un cáncer epitelial”. En esa última declaración, presenta el concepto de pre-cancerosis. Para él, la queratosis solar era el estereotipo de lesión pre-neoplásica. (7)

1926-Freudenthal W. (3) Usa el término queratoma senil, para denominar la lesión histológica descrita por Dubreuilh. (1) Representa los atributos de la queratosis solar y la “transición” de la misma a cáncer. (7)

1937-Montgomery MH. (7) Atribuye el término precancerosa a la enfermedad de Bowen, leucoplasia, queratosis solar, senil, arsenical, y al xeroderma pigmentoso.

1938-Sutton R.L. (6) Argumenta en contra de la teoría de las lesiones pre-cancerosas y establece que la queratosis solar, es un carcinoma superficial de células escamosas. (7)

1957-Pinkus H. (4) Describe la entidad más detalladamente y la denomina QA. (1)

1960-Lever W. (7) Queratosis actínica o “carcinoma de células escamosas in situ”.

1975-Moschella SL, Pillsbury DM, Hurley HJ. (7) La transición de QA a un carcinoma de células escamosas (CEC) es marcador de la extensión de las atipias de la epidermis a la dermis profunda con crecimiento autónomo.

1984-Ackerman B. (7) No existe límite preciso entre una QA gruesa y un CEC delgado. Son continuas. Las QA son CEC en evolución.

1990-Centers of Medicare and Medicaid Services. (7) QA es una lesión cosmética que no requiere tratamiento.

1995-Akerman B. (7) La QA es un CEC.

1999-Am Acad Dermatol; Am Cáncer Soc; Skin Cáncer Found. Conferencia sobre QA: evaluación científica e implicancias para la salud pública.

1999-Dermatology World. (7) La Academia Americana de Dermatología propone llamar a las QA “neoplasia cutánea intraepitelial”.

1999-Ackerman AB. (7) La QA es un CEC superficial.

1999-Política Nacional de Coberturas de queratosis solar. (7) Efectivización de la política de tratamiento sin restricciones de la queratosis solar.

2000-Academia de Dermatología, Fundación del Cáncer de Piel, Soc. Am. del Cáncer. (7) La RUV está involucrada en la etiopatogenia de QA y CEC. La mutación de p53 se observa en el 53 % de las QA y el 69 % de los CEC. La mutación del p16 se halla en más del 24 % de los CEC. En todo el espesor de la lesión y en la capa basal y suprabasal de la epidermis en el 100 % de las QA. Practicamente todos los CEC que involucran la dermis se desarrollan a partir de una QA.

2002-Bran D, Ackerman AB. (7) Establecida la calidad de lesión preneoplásica se propone el nombre de “Carcinoma de células escamosas in situ”, “Neoplasia queratinocítica intraepitelial”, “Carcinoma queratótico integral”.

6 - Etiopatogenia:

Si bien el término QA / solar, ha sido clínicamente útil para la identificación de esta lesión, no refleja su comportamiento patobiológico (62).

Las QA son parte de un continuo, empieza con daños en el ADN y mutaciones, inicialmente pequeños agregados de células transformadas, denominados puntos calientes, clínica e histológicamente invisibles, que con el tiempo, comienzan a demostrar características citológicas de pleomorfismo y atipia. Podrían representar un CEC in situ desde su comienzo, porque muestran características de malignidad en la citología y la biología molecular desde su formación, comparten los marcadores tumorales genéticos y las mutaciones del gen P53.

El cáncer en general, comienza con múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas acumulativas, que secuencialmente transforman una célula o un grupo de células en un órgano particular. Los primeros eventos genéticos en el campo de un tumor, podrían llevarse a cabo por la expansión clonal de células pre-neoplásicas hijas, afectadas por cambios genómicos (sin histopatología) en algunas de estas células hacia el fenotipo maligno.

Este concepto sugiere que la piel clínicamente normal alrededor del área de QA ya revela la formación de un carcinoma, por la aparición de alteraciones genéticas asociadas y se denomina campo de cancerización o de cambio actínico. (54-55)

Poco se sabe aún sobre el papel de varios oncogenes, genes supresores y de las vías de transducción de señales en la génesis y el desarrollo de neoplasias. La ampliación de conocimientos sobre genética molecular y la utilización de marcadores moleculares en cortes en parafina, han posibilitado numerosos estudios con el objetivo de identificar el momento exacto en que una neoplasia contenida en la epidermis, adquiere la capacidad de invadir la membrana basal, entrar en la dermis y tornarse potencialmente capacitada para producir metástasis. Estas células transformadas son diagnosticadas histopatológicamente como cancerosas, debido a los cambios en su morfología.

Para comprender la etiopatogenia de QA, necesario, exponer algunos conceptos básicos de genética molecular y biología tumoral. (11)

6.1 - Organización y estructura de los genes:

La palabra genética deriva de la raíz griega gen, que significa "ser". La genética se ha desarrollado desde mediados del siglo XIX con los estudios de la herencia de Mendel, a través de la elucidación de la estructura del ADN, hasta la complejidad de la biología molecular, cuando un conjunto de genomas son conocidos, como el genoma humano.

El término genoma se refiere a la totalidad de las secuencias en el material genético de un organismo. Se incluye la secuencia de cada cromosoma, así como todo el ADN contenido en organelas. En términos moleculares, un gen es una secuencia de ADN necesaria

para la síntesis de una molécula de ácido ribonucleico (ARN), que puede conducir a la síntesis de una proteína funcional, siguiendo así lo que se ha denominado “dogma central de la biología molecular”. Los genes son precedidos por una región denominada promotor, que es responsable de regular su activación (expresión). Se componen de regiones codificantes (exones) intercaladas con las regiones que, en principio, son no codificantes (intrones).

Durante el tratamiento de pre-ARNm, los intrones son eliminados y los exones, vinculados entre sí de forma precisa y en el mismo orden que en el gen respectivo. Los exones contienen la secuencia de nucleótidos necesarios para la síntesis de aminoácidos de una proteína en la traducción en los ribosomas. Aunque la mayoría de los genes codifican proteínas, hay algunos tipos de ARN de diferente codificación, como el ARN de transferencia (tRNA) y ARN ribosómico (rRNA).

6.2 - Proto-oncogenes y genes supresores de tumores:

Hay dos clases principales de genes que pueden mutar y contribuir a la génesis del cáncer, los oncogenes y genes supresores de tumor. Los genes que actúan para estimular la división celular pueden conducir a un crecimiento incontrolado, se llaman proto-oncogenes. Estos genes son activos durante la fase embrionaria y son inactivos en células adultas. Muchos proto-oncogenes de crecimiento, son moléculas de señalización que, cuando mutan se transforman en oncogenes y estimulan perpetuamente, provocando la amplificación de las señales de crecimiento celular y la superación de los controles normales impuestas por la homeostasis celular.

Los oncogenes son genéticamente dominantes, de modo que una mutación de una copia del proto-oncogén es suficiente para producir el fenotipo maligno. Ejemplos de proto-oncogenes: ANR genes, H-RAS, K-ras y C-MYC.

6.3 - Oncogén C- MYC en QA y CEC:

Ried y colaboradores (77) observaron una ganancia en la banda cromosómica 8q24, una aberración citogenética recurrente en CEC, que contiene el gen de la codificación MYC (también conocido como C-MYC), un miembro de la familia del gen que también incluye MYC-N (N-MYC) y MYC-L1 (L-MYC). Estos son todos los factores de transcripción que juegan un papel en la proliferación celular, apoptosis y en el desarrollo de tumores. Su sobre-expresión podría desempeñar un papel en la progresión tumoral de una lesión premaligna como QA, a un tumor maligno CEC. (73) Por lo que se puede suponer que QA y CEC, serían lesiones adecuadas para estudiar el papel del oncogén MYC en la progresión tumoral.

Las ganancias MYC se encuentran con frecuencia en QA y CEC, lo que sugiere un origen común de estas entidades. Son más abundantes las aberraciones MYC en CEC indiferenciados y en estadios avanzados del tumor, lo que sugiere que este gen tiene un papel en la adquisición de un fenotipo más agresivo. Las aberraciones MYC aumentan significativamente en CEC moderado o pobremente diferenciado en

comparación con QA. Sin embargo, los valores son similares en QA y en CEC bien diferenciados.

Estos datos sugieren que MYC puede desempeñar un papel como promotor de la indiferenciación. Así pues, la adquisición de ganancias MYC favorecen subtipos de CEC más agresivos.

Mientras que los proto-oncogenes promueven el crecimiento celular, los llamados genes supresores de tumores, actúan inhibiendo el ciclo de división celular. A diferencia de los oncogenes, que pueden actuar en la carcinogénesis a través de la ganancia de un alelo causante de la función (efecto dominante), los genes supresores de tumor necesitan la pérdida de la función de ambos alelos, caracterizando un efecto recesivo.

Los genes supresores de tumores actúan negativamente en la regulación de las señales de crecimiento de la célula, permitiendo la reparación del ADN. Actúan en el control y la detención del ciclo celular y también pueden desencadenar el proceso de muerte celular programada (apoptosis). La evolución fue capaz de asignar todas estas funciones a un determinado gen TP53, que se encuentra en el cromosoma 17p132.

Es reconocido que la acumulación de alteraciones genéticas puede conducir al desarrollo de cáncer. La mayoría de los cánceres surgen de una mutación de inactivación de genes supresores o por activación de oncogenes.

6.4 - La proteína p53 y los inhibidores del ciclo celular en QA y CEC:

Cuando se produce daño en el ADN, se ponen en marcha mecanismos bioquímicos celulares para reparar las lesiones. Para que este proceso ocurra, la célula detiene el ciclo celular a fin de no perpetuar la mutación, desencadena el sistema de reparación y, si se producen fallas en estos procesos, promueve la muerte celular.

Debido a su importancia, la proteína p53 (p53) expresada por el gen TP53, se ha denominado: “guardián del genoma”. Las mutaciones en TP53 son algunas de las alteraciones más frecuentes encontradas en cáncer. Recientemente se propuso que los “puntos calientes” de mutación del TP53 específicos de CEC se encuentran en el codón 278.

El TP53 ejerce la lucha contra la proliferación en respuesta a una variedad de diferentes estímulos, incluyendo daño en el ADN. El concepto actual es que p53 impide la división celular, cuando un daño en el ADN se ha producido, permitiendo que las enzimas de reparación actúen para corregir los errores. Cuando estos son irreparables, p53 puede activar la vía de apoptosis, que conduce a la muerte celular.

Debido a una mutación, la proteína p53 deja de ser funcional y no es capaz de inhibir la división celular ante la presencia de daño, lo que permite la proliferación de células con errores, cuya acumulación lleva a la activación de oncogenes o a la pérdida de función de genes supresores de tumor. Además la pérdida de la función de p53 puede inhibir la apoptosis y por lo tanto aumentar la supervivencia de células

alteradas.

Las mutaciones en TP53, generalmente inducidas por RUV producen dímeros de pirimidinas (cambio de nucleótidos CT por TT y CC). La mayoría de las mutaciones que se producen en TP53 en el CEC son indicativas de mutaciones inducidas por RUV.

A pesar de esta evidencia, la comprensión de las mutaciones específicas del gen TP53 es todavía un objetivo a alcanzar para una mejor comprensión de los mecanismos implicados en el desarrollo de cáncer cutáneo. Mutaciones primarias en el gen TP53 se encuentran en los queratinocitos epidérmicos y pueden ser detectadas por inmunohistoquímica.

El análisis inmunohistoquímico de apoptosis, de proteínas reguladoras de la proliferación celular y de proteínas estructurales, podría ser útil para evaluar la transformación de los queratinocitos en QA y predecir el comportamiento biológico de estas lesiones. La diferencia mayor entre lesiones precancerosas como la QA y el CEC no sería la presencia de mutaciones TP53, sino el aumento en la complejidad del cariotipo. Los CEC albergan una pronunciada complejidad y heterogeneidad citogenética en el cariotipo intratumoral, mientras que el perfil aberrante de QA es mucho más simple. (75-76)

6.5 - Inmunomarcadores estudiados en QA y CEC:

- Proteína 53 (p53): impide la división celular y activa la vía de apoptosis, es decir, conduce a la célula a la muerte.
- Proteína 63 (p63): suprime a p53, por lo tanto mantiene la supervivencia celular.
- Bcl-2: previene la apoptosis, determina la supervivencia celular.
- Ki-67: marcador de proliferación celular.
- PCNA: marcador de proliferación celular.
- E-cadherina: molécula de adhesión intercelular.
- Anticuerpo 34-betaE12: contra citoqueratinas de alto peso molecular de los queratinocitos normales, incluyendo los de la capa basal, podría ser útil para distinguir el límite de las lesiones benignas.

Tanto el CEC como la QA expresan altos niveles de p63 y p53 y expresión baja de E-cadherina. (25, 26, 27, 28) La inmunomarcación intensa de PCNA, Ki-67 (marcadores de proliferación celular), p53 (marcados de apoptosis) y Bcl-2 (marcador de supervivencia celular), indica probable progresión a neoplasia, acompañada de indicadores histopatológicos y de presentación clínica. La realización de inmunomarcación, permitiría un diagnóstico más seguro, una elección de tratamiento direccionado y posibilitaría un pronóstico favorable en relación a los resultados estético-funcionales y sobrevida del paciente. (24)

6.6 - Papel de RUV en el desarrollo de QA y CEC:

Aunque la radiación UVA es la más abundante (90 %), la de UVB es aproximadamente mil veces más efectivo para causar quemaduras. La exposición de la piel a RUV, afecta la supervivencia, proliferación de las células epidérmicas y dérmicas y altera varias funciones cutáneas. Los efectos de la exposición a RUV del espectro UV-A inducen stress fotooxidativo indirecto, que estimula mutaciones específicas en el ADN. En cambio el espectro UV-B tiene un efecto directo en el ADN con formación de ciclobutano (dímeros de timina), son más dañinos e inducen: apoptosis, eritema, inmunodepresión, envejecimiento y cáncer. Uno de los principales efectos de la RUV en el desarrollo del cáncer, es el daño directo del ADN. La absorción de los rayos UV-B por el ADN puede causar dos tipos de lesiones: fotoproductos y dímeros de pirimidinas o ciclobutanos.

El daño es causado por la conexión errónea de dos pirimidinas en la cadena del mismo ADN. En lugar de la clásica pareja de pirimidinas AT o de bases GC se pueden conectar CC, TT o TC. Los dímeros de pirimidinas son considerados tres veces más cancerígenos y menos eficientemente reparados. Ambos tipos de lesiones pueden dar lugar a mutaciones genéticas. UV-B también pueden causar transversiones (CA o TG), y roturas en el ADN de cadena simple o doble. (53) Otros tipos de lesiones que pueden afectar al ADN son causados por las especies reactivas de oxígeno (ROS, reactive oxygen species), que se generan por la exposición excesiva, que caracterizan a un efecto indirecto de la radiación. Estas moléculas pueden dar lugar a la formación de productos en las bases que forman la molécula de ADN, provocando desequilibrio y conducir a mutaciones y reordenamientos cromosómicos que pueden conducir al cáncer. Se sugiere que aproximadamente el 10 % de las lesiones precancerosas inducidas por la exposición al sol, pueden transformarse en CEC en pacientes inmunocompetentes (53), por consiguiente las mutaciones del TP53, en particular del tipo RUV se encuentren con frecuencia en la QA. (69) Existen dos áreas de interés particular para mutaciones por RUV-B, el gen de telomerasa, enzima que degrada p53 y el gen TP53, las alteraciones en la telomerasa se encuentran entre los primeros cambios detectables en QA. El aumento de su actividad retrasa la apoptosis y prolonga la vida de la célula, posiblemente hasta la inmortalidad. (68)

6.7 - El papel del HPV en QA y CEC:

La acción del VPH, produce abolición de la función de la proteína p53 en el cáncer de piel. El gen E6 del HPV de alto riesgo, puede provocar la degradación rápida de p53, la abolición de la detención del ciclo celular y de la apoptosis. (72) El HPV puede ser responsable de la longevidad / inmortalización de los queratinocitos humanos. Al igual que en los carcinomas de cuello uterino, el ADN del HPV se detecta con frecuencia en los carcinomas de piel, y más de 40 subtipos fueron identificados como de alto riesgo. La etiología viral puede ser un factor oncogénico en CEC, han sido identificados diferentes subtipos de HPV, tanto en los pacientes inmunosuprimidos como en los individuos

inmunocompetentes. (70) Las QA contienen tipos cutáneos de HPV, especies beta-papilomavirus (HPV107, 110, 111 y FA75) y rara vez tipos genitales. (88-70-71) Esto ha sugerido que mecanismos distintos de los que ocurren en el cáncer genital pueden estar implicados en la transformación neoplásica maligna cutánea.

Pacientes con epidermodisplasia verruciforme y pacientes inmunodeprimidos, en particular receptores de transplantes renales, desarrollan cáncer de piel asociado al HPV.

La localización en zonas expuestas al sol de verrugas, QA y cáncer, indicaría una posible relación entre VPH y RUV. (92)

7 - Epidemiología:

QA es un motivo de consulta corriente en dermatología. En un estudio realizado en un período de cuatro años (1990-1994) por Feldman y colaboradores (81), de 127 millones de consultas a dermatólogos, 14.6 millones (11.5 %) fueron para evaluación y tratamiento de QA. La incidencia de QA ha sido siempre ascendente, los datos estadísticos demuestran que en los Estados Unidos, es el segundo motivo de consulta en dermatología, con más de 2 millones de visitas dermatológicas cada año (82).

En un estudio retrospectivo realizado por Jara y colaboradores (34), sobre dermatosis más frecuentes en pacientes geriátricos que motivan la consulta a dermatología, las QA ocupan el tercer lugar, después del eccema y de las micosis superficiales.

Los hombres desarrollan QA con más frecuencia que las mujeres. En Europa la prevalencia es del 15 % en hombres y del 6 % en mujeres. Después de los 70 años aumenta al 34 % en hombres y al 18 % en mujeres. (36) En Australia la prevalencia en hombres y mujeres de 30 a 70 años, es del 55 % y 37 % respectivamente, y es diagnosticada en el 40-50 % de personas mayores de 40 años. (38) En Japón la prevalencia de QA es más baja, 0.76 % - 5 % (90), pero se incrementa en los inmigrantes Japoneses, alcanzando cifras similares al país donde residen. (68)

La tasa de transformación maligna de las QA oscila entre el 0.75 % y el 0.96 % por persona / año, considerando el número total de lesiones, representa un 13 % a 20 % en un período de 10 años. El porcentaje de CEC que se desarrollan a partir de QA, es del 79 %, comprobado de forma prospectiva, en un total de 208 pacientes con CEC, se encontró una QA contigua. (62)

8 - Factores de riesgo:

Factores geográficos de residencia:

Las mayores tasas de prevalencia de QA se encuentran en países cercanos al Ecuador.

Exposición solar intermitente:

Antecedentes de quemaduras solares durante las vacaciones o antecedentes de quemaduras solares en la niñez y juventud temprana (antes de los 20 años). (87-14)

Exposición solar ocupacional o recreacional:

Los denominados trabajos con exposición solar continua: obreros de la construcción, pescadores comerciales, agricultores, o las actividades recreativas al aire libre (tenistas, golfistas), tienen mayor riesgo de desarrollar lesiones cutáneas pre-malignas y malignas. (87)

Desórdenes genéticos:

Albinismo, síndrome de Bloom, síndrome de Cockayne, xeroderma pigmentoso y síndrome de Rothmund- Thompson. (1)

Factores étnicos:

Individuos con pelo rubio o pelirrojo, ojos claros (azules o verdes), piel blanca (fototipo I-II), que se queman pero no se broncean (caucásicos), con exposición solar diaria, tienen mayor riesgo de formación de lesiones, y la mayoría de los individuos afectados presentan lesiones múltiples. (89)

Dermatoheliosis:

La presencia de cutis romboidal de la nuca, poiquilodermia de Civatte, telangiectasias, leucodermia punctata, y gran número de melanosis en la piel de zonas fotoexpuestas (lentigos solares), son marcadores de daño solar crónico y se utilizan en la detección de grupos de riesgo en las campañas de prevención. (53)

Factores iatrogénicos:

Exposición repetida a los rayos UVA con o sin combinación de psoralenos (PUVA), la administración de radioisótopos o rayos X, cualquier tipo de tratamiento con hidroxurea (58), el uso de terapias inmunosupresoras en el tratamiento de los receptores de transplantes de órganos (57), son algunos ejemplos. Las personas inmunodeprimidas de forma crónica, como los receptores de transplantes de órganos, tienen un riesgo 250 veces mayor de desarrollar QA y 100 veces mayor de desarrollar un CEC invasivo (39).

Predisposición genética:

Los pacientes con un fenotipo nulo glutatión-S-transferasa M1 tienen un aumento significativo en el riesgo de desarrollo de QA, particularmente en la presencia exposición actínica. (68)

Exposición al arsénico:

Antecedentes de exposición al arsénico (53), residencia en zonas de hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE), en nuestro país es endémico en provincias del noroeste (Salta, Jujuy), algunas del noreste (Formosa, Chaco) y centrales (Córdoba, sur de Santa Fe, Santiago del Estero y La Pampa) en las cuales los niveles de arsénico en las napas de agua subterráneas que se utilizan para consumo, son elevados. (95)

Compromiso inmunológico:

Los pacientes con disminución de la inmunidad por HIV, mielodisplasia, cáncer visceral o antecedentes de cáncer de piel, tienen mayor riesgo de padecer QA y CEC, por lo tanto, el examen de la piel debe ser exhaustivo, la confirmación histológica de lesiones sospechosas es crucial antes de iniciar cualquier tratamiento y asegurar erradicar las lesiones cutáneas clínicas y subclínicas que se consideran dudosas. (53)

Existen otros factores que aumentan la prevalencia de QA, como el sexo masculino, la edad avanzada, antecedentes personales de cáncer de piel (33) y el uso de camas de bronceado artificial (56). Debido a que las QA se desarrollan después de años de daño solar, en personas añosas con co-morbilidades y aumentan en número con la edad, las poblaciones de alto riesgo son los ancianos.

Los factores que incrementan el riesgo de transformación maligna son múltiples y fácilmente identificados por el interrogatorio del paciente y el examen físico.

9 - Conducta biológica:

De acuerdo con los datos publicados en la literatura (35), la QA es una lesión precursora de CEC, con un riesgo de transformación que varía, según estudios (37), entre un 0.025 % hasta un 20 % por año, para cada una de las lesiones individuales. Otros establecen (59) del 0.25 % al 20 % por lesión y por año. Este porcentaje varía según el estado inmunológico del paciente, en inmunocompetentes es del 10 % aumentando al 40 % en inmunodeprimidos. (74, 39)

Aunque estos números son especulativos, la probabilidad de desarrollar un CEC a partir de una QA es del 0,075 % a 0,096 % por lesión y por año. Así, un individuo afectado con un número promedio de 7,7 QA, tendría un riesgo de desarrollar un CEC del 10,2 % en 10 años. Estas tasas son comparables a las de neoplasias intraepiteliales de otras partes del cuerpo, especialmente en el tracto reproductivo femenino. (1) El estudio en una población Australiana (41) demuestra que el riesgo relativo de CEC, se incrementa con el número de lesiones de QA, con cinco o más lesiones, el riesgo es del 1 % pero aumenta al 20 % con más de veinte lesiones. Esto tiene importancia para los pacientes con múltiples lesiones de QA, ya que sería un marcador biológico de alto riesgo de cáncer de piel. (42)

Un estudio longitudinal con datos del año 1988 (30), muestra un riesgo de progresión de QA a CEC menor al 0.1 % por lesión y por año. Dicho de otra manera, el riesgo de transformación maligna de cada QA en el plazo de un año es de aproximadamente de 1 en 1000. Sin embargo, aproximadamente el 60 % de los carcinomas epidermoides invasivos de la piel, surgen de QA. (60) Aunque existen otros factores que pueden influir en el desarrollo de un CEC cutáneo además de la exposición a RUV, la gran mayoría de los carcinomas epidermoides son el resultado

de este estímulo, de hecho, prácticamente todos los CEC tienen QA contiguas o adyacentes a la neoplasia (30-45).

10 - Clasificación clínica:

En el año 2007 Rowert-Huber y colaboradores, crean una clasificación clínica en grados (grado I, II y III), según el espesor de las lesiones de QA. (40)

Grado I: delgadas (se palpan pero no son visibles)

Grado II: espesor moderado (se ven y se palpan)

Grado III: gran espesor o gruesas (hiperqueratóticas)

Esta clasificación tiene utilidad para la elección del tratamiento, pero la interpretación clínica es variable, según la subjetividad del que la realiza.

Una clasificación publicada en el año 2006 (53), de acuerdo al aspecto clínico de las lesiones, las denomina:

- **Queratótica**
- **Atrófica**
- **Cuerno cutáneo**
- **Verrugosa**
- **Pigmentada**
- **Liquenoide**

11 - Histopatología:

Histológicamente QA se caracteriza por maduración desordenada con queratinocitos atípicos en la epidermis.

Por las características citológicas QA y CEC son indistinguibles, contienen queratinocitos atípicos, con pérdida de la polaridad, pleomorfismo nuclear, maduración desordenada, y aumento del número de mitosis. Aunque acantosis e hiperqueratosis están presentes, en QA queda relegada a focos en la epidermis. Así, el diagnóstico histológico de QA requiere de las características arquitectónicas como de las características citológicas.

Epidermis:

Todas las variantes histopatológicas tienen la característica proliferación de queratinocitos atípicos en la epidermis. Hay un aumento del número de mitosis, queratinocitos disqueratósicos o necróticos que revelan pérdida de la polaridad, núcleos pleomórficos y grandes, a menudo hipercromáticos con atipia citológica. Los queratinocitos atípicos tienen eosinofilia pálida o citoplasma vacuolado.

Los cambios microscópicos se limitan a focos en la epidermis, en el que los agregados de queratinocitos pleomórficos en la capa de células basales pueden extenderse y afectar a las capas

granulares y córneas. La epidermis muestra una arquitectura anormal debido a la acantosis irregular.

Hiperqueratosis y paraqueratosis están presentes en el epitelio que cubre las células anormales de la epidermis inter-anexial, en cambio, se observa ortoqueratosis con preservación del epitelio en el ostium del acrosiringio y del acrotriquio, dando lugar a un patrón característico de alternancia de ortoqueratosis y paraqueratosis, denominado “signo del pabellón” o alternancia de color “rosado y azul”.

Unión dermoepidérmica:

La unión dermoepidérmica parece irregular debido a yemas redondas y pequeñas en la capa de células basales que sobresalen ligeramente hacia la dermis papilar superior. La capa basal, a menudo se ve más basófila de lo normal, como consecuencia de la exclusión de los queratinocitos atípicos.

Dermis:

QA ocurre siempre en asociación con elastosis solar de la dermis, por lo tanto, la falta de elastosis solar debe hacer reconsiderar el diagnóstico (descartar queratosis arsenicales), a menos que el paciente tenga una genodermatosis con reparación del ADN anormal. La hiperplasia de las células de Merkel se pueden encontrar utilizando técnicas especiales, pero no son visibles con hematoxilina-eosina (HE).

11.1 Clasificación histopatológica según evolución:

Según las alteraciones presentes en epidermis y dermis, se divide a las lesiones en tempranas y completamente desarrolladas (53). Las características de cada una, se detallan a continuación.

Tempranas	Completamente desarrolladas
Focos de queratinocitos atípicos (núcleos pleomórficos e hipercromáticos) en la capa basal de epidermis	Hiperplasia de epidermis (a veces atrofia)
Alternancia de orto y paraqueratosis	Alternancia de orto y paraqueratosis
Elastosis actínica en dermis superficial	Redes de crestas en columnas
Agrupamiento de núcleos	Queratinocitos epidérmicos atípicos en todo el espesor de la epidermis
	Queratinocitos atípicos en anexos epiteliales
	Células disqueratósicas y figuras mitóticas atípicas
	Elastosis actínica en dermis superficial
	Infiltrado linfocitario de densidad variable

Belo y colaboradores (29), observaron la relación entre el grado de elastosis dérmica y el grado de diferenciación epidérmica, concluye que el grado de atipia celular epidérmica, es directamente proporcional al grado de elastosis presente en la dermis superficial, por lo tanto, similar a la gravedad del daño solar de la dermis.

11.2 Variantes histopatológicas:

Algunos autores identifican cinco subtipos histológicos de QA (8): hipertrófica, atrófica, pigmentada, bowenoide y acantolítica. James y colaboradores agregan una forma liquenoide. (52)

Hipertrófica o cuerno cutáneo:

Se caracteriza por presentar una marcada ortoqueratosis alternado con paraqueratosis, mostrando generalmente una epidermis con hiperplasia tipo psoriasiforme y leve papilomatosis.

Atrófica:

Presenta una epidermis adelgazada y carece de crestas, los queratinocitos atípicos predominan en la capa basal, siendo la hiperqueratosis usualmente leve.

Pigmentada:

La melanina es excesiva en la capa basal, y ocasionalmente los queratinocitos atípicos también están melanizados.

Bowenoide:

Es casi indistinguible de la enfermedad de Bowen, pero en esta última, predomina de manera considerable la paraqueratosis, y no la alternancia de ortoqueratosis y paraqueratosis como en QA.

Acantolítica:

Por encima de las células basales atípicas, presenta lagunas, similar a lo encontrado en la enfermedad de Darier, pudiendo contener algunas células acantolíticas disqueratósicas.

Liquenoide:

Muestra un denso infiltrado linfocitario en banda en la dermis papilar y alteración vacuolar en la unión dermoepidérmica.

11.3 Clasificación histopatológica de tres grados:

También fue propuesta una clasificación histopatológica de tres grados (51,52): I (leve), II (moderado) y III (grave), este último igual a un CEC in situ. Los grados varían según la extensión de los queratinocitos atípicos en la epidermis y el grado de atipia citológico.

Grado I (leve):

Los queratinocitos atípicos se encuentran en la capa basal y suprabasal, estarían limitados al tercio inferior de la epidermis.

Grado II (moderado):

Los queratinocitos atípicos se extenderían hasta los dos tercios inferiores de la epidermis.

Grado III (grave):

Los queratinocitos atípicos abarcarían todo el espesor de la epidermis, lo que equivaldría a los cambios que fueron designados como CEC in situ.

La QA representa una proliferación de queratinocitos atípicos limitada a la epidermis, el término que se ha propuesto el de neoplasia intraepidérmica queratinocítica (KIN), un nombre análogo al de neoplasia intraepitelial cervical (CIN), que está actualmente en uso para las lesiones neoplásicas del cuello uterino y que se asemeja a la denominación de otras neoplasias epiteliales. (79) (Ver cuadro) Al igual que CIN, las lesiones neoplásicas confinadas a la epidermis (KIN) se dividen en tres categorías, basadas en las características clínicas, el grado de atipia citológico, y la extensión de queratinocitos atípicos en la epidermis (1, 62).

Cuadro de algunos ejemplos de neoplasias epiteliales con nomenclatura semejante a KIN:

CIN (Neoplasia Cervical Intraepitelial de cuello uterino)	Presencia de Coilocitos
I	1 / 3 inferior
II	2 / 3 inferiores
III	Todo el espesor, carcinoma in situ
VAIN (Neoplasia Intraepitelial Vaginal)	Grado de Displasia
I	Leve
II	Moderada
III	Severa
IV	Carcinoma in situ
VIN (Neoplasia Intraepitelial vulvar)	Grado de Displasia
I	Leve
II	Moderada
III	Severa
IV	Carcinoma in situ

11.4 Descripción de las categorías KIN:

KIN I: Se designa a las primeras etapas, generalmente subclínicas.

Clínica:

Las lesiones clínicamente visibles, se caracterizan por presentar una superficie plana, son máculas o parches de color rosado, localizadas en piel con daño solar. En algunos casos, sólo aparece un fondo moteado, sin rugosidad ni hiperqueratosis.

Histología:

Los núcleos de las células basales y suprabasales son hipercromáticos y contienen nucleolos pequeños. Ellos mantienen una forma redonda u ovalada, pero demuestran variabilidad en el tamaño e irregularidad leve en la línea nuclear. A menudo, se produce una pérdida de la polaridad nuclear, las células tienen núcleos ovales orientados en ángulo obtuso, en lugar de perpendiculares a la epidermis. Los queratinocitos suprabasales, pueden mostrar una mayor basofilia o eosinofilia citoplasmática. No hay hiperqueratosis ni paraqueratosis en la parte superficial de la epidermis. Debido a las sutiles diferencias histológicas y citológicas entre las lesiones y las células de la epidermis adyacente no afectada, es necesario realizar una comparación entre los queratinocitos basales y suprabasales con las células que recubren el infundíbulo folicular que ilustran mejor las características atípicas.

KIN II: Es la siguiente etapa en la evolución del proceso.

Clínica:

Se caracteriza por pápulas o placas de color rosado o rojo con superficie áspera, hiperqueratósica e induración en la base, es la lesión que se conoce como QA.

Histología:

Microscópicamente muestra proliferación focal de queratinocitos atípicos en los dos tercios inferiores de la epidermis.

A bajo aumento: las características arquitectónicas típicas de una QA son notables, por ejemplo, las zonas intraepidérmicas de queratinocitos atípicos alternando con zonas de epidermis normal. Cerca del acrotriquio y acrosiringio, ortoqueratosis y paraqueratosis, se alternan con la paraqueratosis de los queratinocitos atípicos.

A mayor aumento: los núcleos de los queratinocitos en las zonas afectadas tienen contornos irregulares y nucleolos prominentes, por la condensación de la cromatina en la periferia de la membrana nuclear. Las capas basales y suprabasales muestran un aumento en el número de mitosis. Los cambios en el citoplasma son más evidentes que en KIN I, y eosinofilia, basofilia, disqueratosis, o las características células claras, pueden ser identificadas. Puede haber acantosis y un aumento de la pigmentación.

KIN III: Es la forma más avanzada de la proliferación atípica de queratinocitos confinada a todo el espesor de la epidermis.

Clínica:

Las lesiones suelen ser placas rojizas, escamosas que se encuentran más frecuentemente en la piel que ha sufrido grave daño solar.

Histología:

Hay una proliferación de queratinocitos atípicos en todo el espesor de la epidermis, incluidos los anexos. Hay acantosis, con mayor frecuencia irregular, papilomatosis, hiperqueratosis, paraqueratosis, y la pérdida de la capa granular es característico. El epitelio del acrotriquio y del acrosiringio casi siempre muestra participación. Las células pueden ser extraordinariamente atípicas, con queratinocitos binucleados, disqueratosis prominente, y el aumento del número de figuras mitóticas anormales. Acantólisis también puede estar presente. Las lesiones de KIN III son denominadas CEC in situ.

La Sociedad de Dermatología Francesa (Société Française de Dermatologie) en mayo de 2009 (15) establece al respecto: “No hay ninguna razón para sustituir una denominación clínica por una denominación histológica que es menos explícito para los profesionales. El patólogo es libre de informar el nivel y el grado de displasia epitelial. Es discutible el valor de acercar entidades con etiopatogenia y aspecto clínico diferente, porque sería adoptar la semántica de otra patología teniendo en cuenta solamente la analogía histológica”.

12 - Relación entre QA y CEC:

Para estudiar esta relación, se ha adoptado un patrón clásico que establece tres estadios evolutivos que no se diferencian bien entre sí (9):

Queratosis o queratomas:

Corresponderían a lesiones con una alta probabilidad de transformación y son consideradas como un pre-cáncer.

Carcinomas in situ:

Serían lesiones consideradas carcinomas verdaderos pero circunscriptos a la epidermis, por lo que carecen de capacidad para producir metástasis, aunque tendrían potencialidad de evolucionar hacia tumores invasores, por el simple hecho de romper la membrana basal e infiltrar la dermis.

Carcinomas invasores:

Serían lesiones con capacidad de infiltrar y producir metástasis como evolución de las lesiones anteriores o aparecer espontáneamente sobre piel sana.

No resulta fácil establecer la diferencia entre pre-cáncer-carcinoma invasor o entre carcinoma in situ-cáncer invasor, razón por la cuál se han creado grandes controversias.

La QA siempre se ha considerado una lesión precancerosa (16) o premaligna que puede transformarse en CEC, pero en los últimos años se ha intentado redefinirla como una neoplasia maligna (52), considerándola un carcinoma espinocelular intraepitelial en evolución

(18). Resolver esta cuestión tiene importancia en términos de tratamiento, repercusiones psicológicas y sociales.

Trujillo y colaboradores consideran que cualquier QA es ya un CEC: “son la expresión temprana de un CEC con potencial de progresión, invasión, metástasis y muerte por lo tanto todas tienen que ser tratadas”. (50)

Ackerman y colaboradores, trasladan este concepto como dato estadístico de gran repercusión: “Las queratosis solares son más frecuentes que los carcinomas basocelulares, por ello el CEC es el más frecuente en humanos y no el CBC “. (44)

Sin embargo, se ha establecido que una lesión de QA sin tratamiento puede tomar tres caminos: ir a la resolución espontánea, permanecer estable o progresar a un CEC invasor, producir metástasis y causar la muerte. (51)

Dinehart y colaboradores establecen: “Dado que no es posible predecir cuáles lesiones progresaran a una neoplasia maligna se recomienda tratar a todas las queratosis actínicas”. (21)

Aunque no todas las QA se transforman en CEC, ellas representarían esencialmente la lesión inicial de una enfermedad que podría evolucionar hasta un CEC invasor al igual que el melanoma in situ, puede convertirse en melanoma metastático. (1)

La relación entre QA y CEC queda comprobada científicamente en diversos estudios de biología molecular y según Salasche: “Las evidencias clínicas, histológicas y moleculares indican que las QA representan un estadio temprano de un continuo biológico que va desde un carcinoma in situ a un cáncer invasor”. (37)

13 - Diagnóstico:

El diagnóstico de QA se basa, sobre todo, en el aspecto clínico de las lesiones, aunque algunos estudios muestran valores predictivos positivos para el diagnóstico clínico, entre el 81 % y el 94 % en comparación con el examen histopatológico (83-84), Suraj y colaboradores (33), tomaron 23 biopsias de piel, a pacientes con antecedentes de cáncer de piel, que presentaban QA de aspecto clínico clásico, cuyo diagnóstico habitualmente no necesita ser confirmado con estudio histológico. De las 23 muestras, sólo 17 fueron QA, de las restantes, 3 fueron CEC, 1 CBC, 1 lentigo maligno y 1 presentó coexistencia de QS irritada. Este estudio evidencia la importancia de la confirmación histológica de lesiones con aspecto clínico clásico de QA, en pacientes con antecedentes de cáncer de piel y la falta de correlación clínico patológica de algunas lesiones. En otro estudio Venna y colaboradores, concluyen que con el examen clínico, muchos pacientes con formas tempranas de cáncer de piel son sub-diagnosticados por tener aspecto clínico clásico de QA. (83)

La biopsia de piel no es una práctica de rutina para QA, tampoco se utiliza en la evaluación de la eficacia del tratamiento, con excepción de estudios de investigación seleccionados. Sólo se realiza cuando existen dudas con respecto al diagnóstico clínico, en QA recurrentes o

persistentes, ante la sospecha de enfermedad invasiva, o antes de iniciar tratamientos destructivos y siempre debe incluir la dermis. (53) Algunos cambios en QA que sugieren evolución a CEC se describen como criterios clínicos de riesgo, por su asociación a progresión maligna. Los signos clínicos identificados en una lesión en transformación, son agrupados en criterios mayores y menores. La presencia de un criterio mayor es un marcador de la necesidad de realizar una biopsia de piel. (31)

Criterios mayores	Criterios menores
Induración	Pigmentación
Inflamación	Palpabilidad
Infiltración	Prurito
Diámetro mayor a un centímetro	Dolor
Eritema	Hiperqueratosis
Sangrado	
Ulceración	
Rápido crecimiento	
Recurrencia pos-tratamiento	
Persistencia intra-tratamiento	

Para aumentar la exactitud diagnóstica con métodos no invasivos, se han creado dispositivos de alta tecnología como el microscopio láser: el microscopio láser de escaneo confocal (CRM) (80), es un procedimiento no invasivo, que permite la visualización de estructuras celulares y subcelulares de la piel “in vivo”, con resolución histológica. En contraste con la evaluación histológica que visualiza secciones verticales de los tejidos, CRM obtiene secciones ópticas horizontales, en escala de grises. Para realizar esta técnica, se capturan imágenes con una cámara digital conectada a una computadora, luego esas imágenes dermatoscópicas, pueden ser correlacionadas con la evaluación microscópica y orientar la identificación de áreas sospechosas dentro de la lesión. Una sola imagen permite la evaluación in vivo de un área de 500 x 500 um y mediante el escaneo de las imágenes del microscopio, se pueden obtener imágenes de 8 x 8 mm. Este método ha sido evaluado para su aplicabilidad clínica en QA y los estudios de sensibilidad informaron un alto índice de especificidad para el diagnóstico. (85, 86) Los resultados obtenidos por la utilización de este medio están muy relacionados con la subjetividad del operador y pueden variar.

Limitaciones de la técnica:

- Tiempo necesario para la adquisición de las imágenes en grandes zonas anatómicas,

- Limitaciones inherentes a la resolución óptica de los detalles celulares.
- Resolución óptica y penetración limitada en las lesiones con hiperqueratosis (QA hipertrófica, CEC, lesiones verrugosas), esto puede interferir con la calidad de la imagen y el diagnóstico correcto a menudo no puede ser obtenido.

Ventajas de la técnica:

- Permite la visualización no invasiva y el seguimiento secuencial de cambios farmacodinámicos en el tiempo.
- Ayuda en la detección de QA subclínicas, lo que podría aumentar la precisión diagnóstica en comparación con la evaluación clínica.
- Puede servir para realizar diagnósticos diferenciales.

Como se puede comprender, por el momento y en líneas generales, el diagnóstico de QA sigue siendo eminentemente clínico.

Siempre que sea posible, el paciente con QA debe recibir instrucción médica para realizar auto-examen de su piel, ser capaz de auto-detectar lesiones nuevas y conocer la siguiente información (15):

- La QA es considerada un precursor de CEC, pero el riesgo de que evolucione es baja.
- Puede ser tratada de forma ambulatoria, el tratamiento es simple, no altamente invasivo, de bajo costo, y eficaz.
- La presencia de esta lesión indica un riesgo de aparición de cáncer de piel en el mismo lugar o en otros.

14 - Diagnóstico diferencial:

El diagnóstico diferencial (33) clínico de QA incluye:

- **Queratosis seborreica**
- **Stucco queratosis**
- **Queratosis arsenicales**
- **Queratoacantoma en desarrollo**
- **Lupus discoide crónico**
- **Acantoma acantolítico**
- **Psoriasis**
- **Acroqueratosis verruciforme**
- **Verruga vulgar**
- **CEC**
- **CBC**
- **Enfermedad de Bowen**

Para realizar el diagnóstico diferencial entre QA pigmentada, melanoma lentigo maligno y CBC pigmentado y/o superficial, es necesario el estudio de las lesiones, por métodos invasivos convencionales como la biopsia de piel, o por métodos complementarios de imágenes no invasivos, como el dermatoscopio o el CRM. (53)

15 – Tratamiento:

En el año 2006, Stockfleth E. y Kerl H. publican una guía para el manejo terapéutico de las QA (53), dos años después, el mismo autor junto a otros dermatólogos europeos, desarrollan un algoritmo terapéutico. (96) El algoritmo se divide en 5 escalones (ver esquema). En esta revisión se desarrollan, con algunas modificaciones, los dos primeros, los restantes se adaptaron según las modalidades terapéuticas de nuestro país. (94)

Primer escalón

El primer paso sería identificar todos los factores que intervienen en la elección de cualquier tratamiento médico.

Estos pueden ser factores relacionados con:

- A. la patología**
- B. el paciente**
- C. el tratamiento**
- D. el médico tratante**

A. Los factores relacionados con las QA:

- tiempo de evolución
- número de lesiones
- localización
- extensión
- tamaño
- distribución
- velocidad de crecimiento
- espesor
- presencia o ausencia de hiperqueratosis

B. Los factores del paciente con QA:

- nivel socio-económico
- cultura
- nivel de educación
- edad
- co-morbilidades
- inmunidad
- antecedentes de cáncer de piel
- antecedentes de tratamientos previos
- tolerancia a los tratamientos instaurados
- tiempo de cumplimiento de los tratamientos
- consideraciones cosméticas
- condición mental o estado de conciencia
- expectativas
- factores de riesgo asociados

C. Los factores específicos de la terapéutica:

- relación costo-beneficio

- relación costo-efectividad a corto y largo plazo
- grado de complejidad de la técnica de aplicación
- incomodidad durante y después de la aplicación
- restricciones obligatorias
- alteraciones en la apariencia del paciente
- impacto en la calidad de vida del paciente
- resultados cosméticos
- efectos adversos o indeseables
- efectos preventivos o profilácticos

D. Los factores relacionados con el médico:

- familiaridad con el procedimiento terapéutico
- preferencia profesional
- experiencia médica
- utilización de equipos de alta tecnología
- medio socio-cultural en el que esté inserto
- especialidad
- nivel de complejidad dónde se efectúa la atención

Segundo escalón

El segundo paso sería seleccionar los objetivos del tratamiento:

A. Tratamiento directo de la o las lesiones clínicas

B. Tratamiento del campo de cambio actínico o de cancerización

A. El tratamiento directo de las lesiones clínicas:

- lesión única o pocas lesiones (hasta 10)
- lesiones hiperqueratósicas (QA grado III),
- lesiones resistentes al tratamiento o con alto riesgo de progresión
- inmunodeprimidos (HIV, mielo-displásicos, ancianos)
- pacientes inmunosuprimidos (receptores de transplantes, quimioterapia)
- pacientes con antecedentes de CPNM

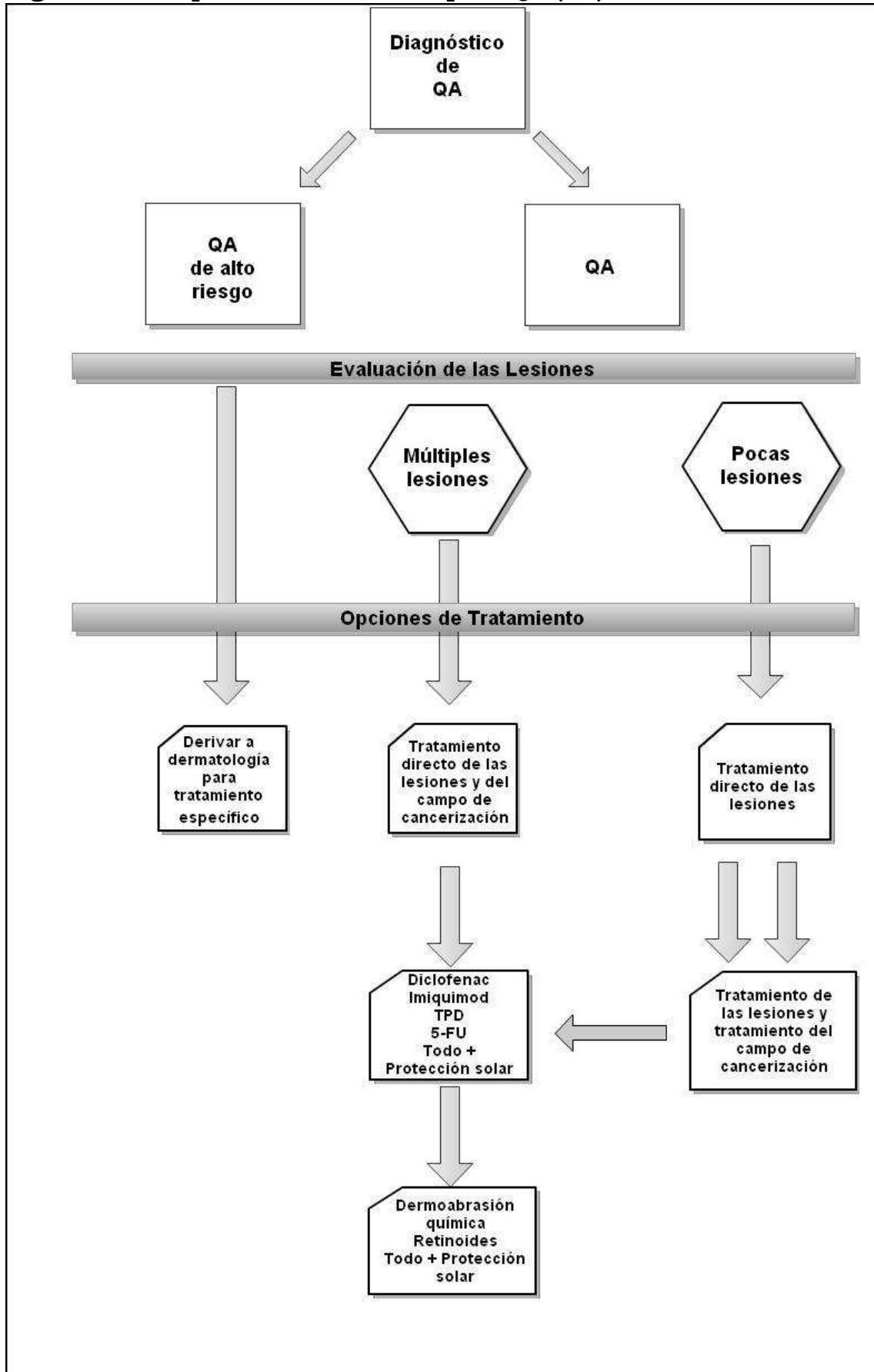
B. El tratamiento del campo de cambio actínico o de cancerización se utiliza en pacientes con:

- lesiones múltiples (más de 10)
- antecedentes de CPNM, luego de la remoción de lesiones clínicas
- piel fotodañada

Los objetivos del tratamiento del campo de cambio actínico o de cancerización son:

- Erradicar lesiones clínicas, subclínicas y de pequeños focos de clones transformados.
- Prevenir el desarrollo de CEC invasivo.
- Producir remisiones prolongadas (prolongar el tiempo de desarrollo de nuevas QA).
- Incrementar el intervalo entre sesiones de tratamiento.

Algoritmo terapéutico modificado para QA (96)



Las diferentes modalidades terapéuticas se podrían combinar (de manera concomitante o secuencial), y / o repetir en el tiempo. Con la modalidad combinada de tratamiento directo de la lesión, seguido por un tratamiento del campo de cancerización, se obtendrían efectos preventivos, porque disminuirían la incidencia de QA y CEC.

Tercer escalón

En este paso se realizaría la elección del mejor tratamiento según presencia o ausencia de factores de alto riesgo y número, extensión, localización y aspecto clínico de las lesiones, para ello se expondrán las ventajas y desventajas de cada una de las opciones terapéuticas.

Diclofenac, 5-FU, Imiquimod

El tratamiento tópico con 5-FU, diclofenac o imiquimod se pueden emplear para lesiones individuales o múltiples, como terapia del campo de cancerización y luego del tratamiento directo de lesiones clínicas.

Ventajas:

- Terapias no invasivas
- Pocos efectos indeseables y leves
- Efectos indeseables transitorios
- Realización de tratamiento en zonas anatómicas dificultosas
- Resultados cosméticos aceptables
- Tratamiento de células en transformación neoplásica o displásicas
- Tratamiento ambulatorio en el hogar (autotratamiento)
- Tratamientos con eficacia comprobada demostrada en estudios de evidencia.

Desventajas:

- Tratamientos prolongados
- Requiere un nivel de comprensión adecuado del paciente
- Restricciones (evitar exposición solar)
- Discomfort del paciente (dolor, prurito, inflamación, infección, erosión, ulceración y posible escarificación)

Técnicas de ablación quirúrgica

Curetaje con / sin electrodesecación, dermoabrasión, afeitado, escisión.

Ventajas:

- Permiten el estudio histopatológico de lesiones potencialmente invasivas
- Indicación de elección en lesiones recalcitrantes, recurrentes o persistentes
- Indicación de elección en sitios de alto riesgo de progresión (labios, orejas, párpados)
- Indicación de elección en inmunocomprometidos, expuestos a radiaciones ionizantes o al arsénico y en pacientes con antecedentes de cáncer de piel.

Desventajas:

- Lesión única o pocas lesiones

- Requiere anestesia local
- Cicatriz
- Presencia de escaras

Crioterapia con nitrógeno líquido

Ventajas:

- Técnica simple
- Costo bajo
- Remoción de lesiones focales

Desventajas:

- Formación de ampollas
- Alteración de la pigmentación
- Dolor

Peeling químico

Ventajas:

- Extensas áreas de tratamiento
- Alternativa de tratamiento para lesiones resistentes a otros procedimientos

Desventajas:

- Alta tasa de recurrencia (no es eficaz para tratamiento del campo de cancerización)
- Efectos indeseables (dolor, inflamación, riesgo de escaras)
- Alteraciones de la pigmentación de la piel
- Eficacia dependiente del agente usado

Terapia fotodinámica (TPD)

Ventajas:

- Alta eficacia terapéutica
- Resultados cosméticos aceptables
- Tratamiento corto

Desventajas:

- Hipersensibilidad a la luz
- Poca penetración en lesiones gruesas (Grado III o hipertróficas)
- Dolor durante y posterior a la aplicación
- Costo alto
- Requiere equipos especiales de alta tecnología (fuente de luz)

Retinoides tópicos y sistémicos

Ventajas:

- Disminuye el número de células fotodañadas (rejuvenecimiento cutáneo)
- Efecto antioxidante (previene el envejecimiento cutáneo)

Desventajas:

- Efectividad dudosa
- Carece de efecto preventivo para QA

Terapia con láser ablativo

Ventajas:

- Tratamiento directo de lesiones únicas
- Tratamiento directo del campo de cancerización
- Resurfacing de áreas extensas
- Resultados cosméticos buenos

Desventajas:

- Técnica compleja
- Requiere experiencia
- Requiere equipos especiales
- Costo alto
- Dolor
- Requiere anestesia local o general

Existe una variedad de opciones para el tratamiento de QA, el método de elección dependerá del número, tamaño, ubicación, y crecimiento de las lesiones, así como de la preferencia personal del médico tratante o del paciente. Cada médico conoce sus posibilidades y a sus pacientes, por lo tanto, deberá ser evaluado en cada caso particular y lo que se desarrollo fue sólo una guía, puede ser modificada y adaptada por los profesionales.

Algunos médicos tratan las primeras manifestaciones de QA, mientras que otros, no tratan lesiones que no sean palpables, argumentando para ello, que algunas QA, especialmente en pacientes jóvenes, van a la regresión espontánea. El envejecimiento y otros factores que afectan la vigilancia inmunológica, pueden reducir esta posibilidad y facilitar la progresión a CEC invasor, aumentando la necesidad de un tratamiento precoz.

A. Farmacoterapia:

A1. Fluorouracilo:

Se utiliza con frecuencia en pacientes con lesiones únicas o múltiples. El objetivo de este agente es tratar lesiones clínicas y subclínicas en la piel dañada por RUV.

Mecanismo de acción: es un agente antineoplásico, antimetabolito de pirimidina (análogo de pirimidina), que interfiere con la síntesis del ADN, mediante el bloqueo de la metilación del ácido desoxiuridílico, inhibiendo a la timidilato sintetasa (TS), una enzima crítica en la síntesis de ADN. La falta de síntesis de ADN en células en rápido crecimiento, en las células displásicas en particular, impide la proliferación celular y causa la muerte celular. El cofactor folato reducido es necesario para que se produzca una fuerte unión entre el 5-FdUMP y TS.

Forma de presentación y modo de empleo: La preparación al 1% debe aplicarse una vez al día y produce menos inflamación. Causa la destrucción de las lesiones e inflamación después de semanas de

tratamiento continuo, el proceso completo sería: eritema, ampollas, necrosis y erosión. La inflamación generalmente disminuye aproximadamente dos semanas después de la interrupción del tratamiento. Normalmente se tarda de cuatro a seis semanas para la reepitelización completa de la piel. El método combinado secuencial de quimioterapia, implica la aplicación de 5-FU al 1 o 2 % en la cara y al 5 % en otros sitios, dos veces al día hasta que se producen ulceraciones superficiales (de dos a tres semanas). Esto es seguido por la aplicación de un corticoide tópico de baja potencia en crema, dos veces al día para reducir la inflamación, hasta la curación completa. La inflamación inducida por el tratamiento puede ser grave, resultando en el abandono del mismo, en un gran porcentaje de pacientes, antes de que el producto logre el efecto buscado. El método combinado secuencial, utilizado principalmente en la cara (5-FU al 1 o 2 %), produce menos inflamación si se aplica una vez al día y es seguido 15 minutos después, de una aplicación de corticoide en crema. La duración del tratamiento suele ser de cuatro semanas. El 5-fluorouracilo al 0,5 % se aplica una vez al día, está asociado con una mínima absorción sistémica y es mejor tolerado que los preparados de mayor concentración.

Indicaciones para el paciente: Aplicación sobre las lesiones, una vez al día, durante 4 semanas, según tolerancia, o aplicación dos veces al día durante 2-4 semanas, la curación completa puede no ser evidente hasta 1-2 meses después de finalizado el tratamiento. No cubrir la zona con un apósito oclusivo. Aplicar 10 minutos después de lavar, enjuagar y secar la zona afectada.

Efectos indeseables: Causan inflamación, eritema, necrosis y erosión. Debido a que el 5-FU debe aplicarse por vía tópica todos los días durante 2 a 4 semanas. A menudo es mal tolerado, especialmente entre las personas de edad avanzada, ya que tiene 100% de morbilidad, que va desde dolor, inflamación, y erosión hasta infección. Debido a los efectos asociados a este tratamiento, tiene menor nivel de cumplimiento y la tasa de fracasos puede ser alta.

Precauciones: evite la exposición a RUV durante e inmediatamente después de la terapia. Su uso está contraindicado durante el embarazo y lactancia.

A2. Diclofenac:

Mecanismo de acción: El diclofenac es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), que inhibe la ciclooxigenasa y de la regulación al alza de la cascada del ácido araquidónico. Debido a que la producción de prostaglandinas a partir de ácido araquidónico puede desempeñar un papel en el cáncer de piel inducido por RUV-B (CEC y CBC), la inhibición de la cascada por el diclofenac, podría explicar su eficacia en el tratamiento de QA.

Forma de presentación: diclofenac al 3,0 % en gel, con 2,5 % de ácido hialurónico.

Efectos adversos: Los más comunes son: piel seca, prurito, eritema y erupción en el lugar de la aplicación. El tratamiento diario con gel de diclofenac, dos veces al día, parece ser significativamente mejor tolerado que la aplicación dos veces al día de 5-FU, aunque puede ser algo menos eficaz.

A3. Imiquimod:

Mecanismo de acción: Agonista de los receptores-toll-like-7, desencadena una estimulación de la respuesta inmune innata a través de la producción de síntesis de citoquinas que estimulan la inmunidad celular.

Forma de presentación y modo de empleo: La crema de imiquimod al 5 % debe aplicarse dos veces por semana, durante 16 semanas, en una zona de tratamiento contigua de aproximadamente 25 cm² (frente, cuero cabelludo y mejilla). Se indicarán cursos más breves de terapia, con un intervalo libre de tratamiento y re-tratamiento si es necesario.

Indicaciones para el paciente: agente tópico de la piel y mucosas, aplicar dos veces por semana, durante 16 semanas, en un área de tratamiento, en la cara o en el cuero cabelludo (pero no ambos simultáneamente), antes de dormir y dejar en la piel durante 8 horas. Retirar con agua y jabón. A veces es necesario un período de descanso de varios días, requerido por las molestias del paciente o la gravedad de la reacción cutánea local, el tratamiento puede reanudarse una vez que la reacción desaparezca. Evitar el contacto con los ojos, labios y fosas nasales. No ocluir el sitio de aplicación. Lavarse las manos antes y después de la aplicación.

Efectos adversos: Fotosensibilidad, las quemaduras de sol pueden aumentar la susceptibilidad, los pacientes deben protegerse del sol y de las fuentes artificiales de luz solar. La mayoría de los pacientes experimentan con frecuencia efectos adversos locales como: eritema, formación de costras y escamas. Reacciones inflamatorias acompañadas de síntomas sistémicos (fiebre, malestar, mialgias), requieren la interrupción del tratamiento.

Precauciones para el paciente: puede ser utilizado para tratar la piel dañada por el sol. Los pacientes suelen experimentar reacciones cutáneas locales, tales como eritema, erosión, excoriación, descamación, y edema en el sitio de aplicación o de las zonas circundantes. La mayoría de las reacciones de la piel son de leves a moderados.

A4. Terapia fotodinámica:

La fotoquimioterapia emplea un fotosensibilizante sistémico, seguido por la exposición a una determinada longitud de onda de luz, que provoca la destrucción celular. La TPD con 5-ALA, seguido por el tratamiento con una fuente de luz azul no láser (400-450 nm) o ácido metil aminolevulínico (MAL) seguido por luz roja (630 nm, 37 J / m²). La TPD tiene la ventaja de tratar múltiples lesiones sin la necesidad de repetir las aplicaciones tópicas. Produce sensación de quemadura durante la exposición a la luz y existe un riesgo mínimo de producir cambios en la pigmentación. Una desventaja es el tiempo necesario entre la aplicación tópica y la exposición a la luz.

Mecanismo de acción: El 5-ALA es un precursor metabólico de la protoporfirina IX (PpIX) y cuando se expone a la luz la energía, acumulada PpIX produce una reacción fotodinámica.

Forma de presentación: 5-ALA, polvo para solución tópica al 20 % en un sistema que contiene clorhidrato de ácido aminolevulínico 354 mg (polvo) y el diluyente que contiene 48 % de etanol (1,5 ml) envasados juntos en un tubo aplicador.

Modo de empleo: aplicar sobre QA (no en la piel perilesional), seguida 14-18 horas más tarde por la iluminación con luz azul o luz roja dependiendo del producto utilizado. La aplicación puede repetirse en el mismo sitio de tratamiento después de 8 semanas. Pasar sobre la lesión suavemente, con la punta del aplicador mojado. No se aplica en la zona periorbitaria, tejido ocular o mucosas. Dejar secar, y luego volver a colocar sobre la misma lesión. Aplicar a cualquiera de las lesiones del cuero cabelludo o la cara, pero no ambos simultáneamente. En QA grado I-II.

Reacciones adversas: son transitorios, ardor, descamación, costras, hiper-hipopigmentación, prurito, erosión, ulceración, vesículas, erupción pustulosa, sangrado, habón, dolor local, excoriación, eritema, edema y el resultado de las propiedades de este fármaco fotosensibilizante. Los síntomas desaparecen entre 1 minuto y 24 horas después de apagar el iluminador de la luz azul.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ácido aminolevulínico o cualquier componente de la formulación; personas con fotosensibilidad cutánea en longitudes de onda de 400-450 nm; porfiria, alergia a las porfirinas, embarazo y lactancia.

Precauciones: si hubo fotosensibilidad se debe abandonar el tratamiento, porque también serán fotosensibles en la siguiente aplicación. Los pacientes deben ser instruidos para evitar la exposición a la luz del sol, luces interiores intensas, o camas de bronceado durante el período previo al tratamiento con luz azul. Los protectores solares no

impedirán las reacciones fototóxicas. Deben evitar la luz solar y la luz intensa durante al menos 40 horas después de la aplicación de la solución.

B. Otros tratamientos:

B.1 Retinoides tópicos:

Han mostrado beneficio en la prevención y el tratamiento de QA.

Adapalene: 0,1 y 0,3 % en gel, se aplica diariamente durante cuatro semanas y posteriormente dos veces al día, parece mejorar la apariencia de la piel dañada .

Tretinoína: 0,1% en crema, su papel en el tratamiento de QA no está claro, aparentemente sólo tiene efectividad como antioxidante.

B.2 Retinoides sistémicos:

Las QA y el CEC se producen con una frecuencia mayor en los receptores de trasplantes. Los retinoides sistémicos han sido utilizados en la prevención secundaria de QA en receptores de trasplante renal, xeroderma pigmentoso y pacientes con el síndrome del carcinoma basocelular nevoide.

Acitretin: acitretin a baja dosis (20 mg/día) es seguro, bien tolerado y parcialmente eficaz en la quimiopprofilaxis de cáncer de piel en pacientes inmunosuprimidos de forma crónica.

Isotretinoína: el uso de isotretinoína oral en el tratamiento de QA diseminadas se realiza por cortos períodos de tiempo, también puede usarse en combinación con 5-FU tópico. (99)

B.3 Peeling o dermoabrasión química:

Un peeling químico es un procedimiento en el que un agente de aplicación tópica, por medio del cuál, se origina un proceso de reparación organizada y exfoliación.

Un medio de exfoliación de profundidad química con TCA al 35 o 50 %, solo o combinado con una solución de Jessner al 35 %. El ácido glicólico al 70 %, puede tratar con eficacia múltiples queratosis actínicas. La combinación de 5-FU al 5 % con peeling de ácido glicólico al 70 % es efectiva para QA múltiples y tiene la ventaja de evidenciar y tratar lesiones subclínicas, disminuir los efectos adversos y ser de bajo costo para el paciente. (97)

Los peeling de profundidad media, pueden causar lesiones a nivel de la dermis papilar y deben ser aplicados en un entorno controlado. Antes del tratamiento, los pacientes deben conocer las posibles complicaciones: ardor, descamación visible, cambios de pigmentación, infecciones y rara vez cicatrices. Los pacientes con antecedentes de: cirugía facial reciente, queloides, inmunosupresión, hiperpigmentación postinflamatoria, que estén tomando medicamentos fotosensibilizantes o cursando una infección por virus herpes simple, pueden tener complicaciones.

C. Nuevos tratamientos:

- Calcipotriol tópico (20)
- Sulindac tópico combinado con peróxido de hidrógeno (21)
- Betulin tópico en una base de oleogel (22)
- Ingenol mebutate (PEP005) gel (23)
- Piroxicam 1 % (98)
- Extracto de corteza de abedul (Imlan) gel (93)

D. Tratamientos quirúrgicos:

D1. Escisión, curetaje, afeitado quirúrgico:

El curetaje de QA permite recoger material para análisis histológico. Sin embargo, este método requiere el uso de anestesia local y posiblemente, electrocirugía para ayudar a detener la hemorragia o para generar más daño al tejido. Además, la cicatrización ocurre con frecuencia. El tratamiento quirúrgico por curetaje o afeitado, es la terapia de elección para la destrucción total de las lesiones visibles, con eliminación de todo el espesor de la epidermis y un nivel profundo dentro de la dermis, está indicado para lesiones grandes, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, que pueden tener QA biológicamente más agresivas. Hay pocos datos sobre la eficacia de este enfoque. La evaluación histopatológica es necesaria cada vez que la invasión sea sospechosa. El legrado quirúrgico puede ser mejor, especialmente las localizadas en los brazos o en la cara dorsal de manos.

El inconveniente con los procedimientos ablativos, incluyen el dolor, los resultados cosméticos indeseables y la incapacidad para tratar con eficacia QA subclínicas. Como resultado, hay un creciente interés en la combinación de métodos destructivos directos con tratamientos tópicos posteriores del campo de cancerización.

D2. Dermoabrasión quirúrgica o cepillado quirúrgico:

La epidermis se retira casi completamente, posteriormente es sustituida por piel nueva. El procedimiento puede ser muy doloroso y generalmente requiere anestesia general. La dermoabrasión es útil en el tratamiento de grandes áreas, tales como el cuero cabelludo y la frente o cuando las lesiones son demasiado grandes para ser tratadas con preparaciones tópicas.

D3. Crioterapia con nitrógeno líquido:

Este método provoca la formación de hielo, interrupción de los fosfolípidos y la separación de la epidermis de la dermis (desglose).

No requiere anestesia, y los pacientes lo toleran bien, a pesar de la inflamación y formación de ampollas posteriores al tratamiento. Este tratamiento puede ser realizado en un consultorio, y es bien tolerado por los pacientes, su empleo no permite recoger una muestra para la confirmación histológica, el procedimiento sólo debe realizarse cuando el diagnóstico clínico de QA es relativamente seguro. Las lesiones gruesas pueden responder menos que las lesiones delgadas y en el dorso de manos, pueden ser más resistentes al nitrógeno líquido.

D4. Láser ablativo:

Se utilizan el láser de dióxido de carbono (CO₂) y el Erbium-YAG y quedan reservados para el tratamiento de queilitis actínica y resurfacing facial en casos especiales, porque se necesita anestesia general para su aplicación y es de costo elevado (100).

16 - Prevención:

Las estrategias preventivas para todos los pacientes con antecedentes de QA deben incluir como requisito fundamental: el uso de bloqueador solar con UVB índice superior a 50 y que cubra el espectro más amplio de UVA, evitar la exposición al sol y la supervisión constante de enfermedades malignas cutáneas.

Las estrategias preventivas para la población general se deben basar en la educación con pautas claras y de fácil comprensión: evitar la exposición al sol en la mitad de la jornada, promover la protección a través de prendas de vestir, cambios en el comportamiento en relación al uso de protectores solares, que serán utilizados como respaldo y no como un pretexto para aumentar la duración de la exposición. Limitar el uso de lámparas de bronceado artificial.

17 - Conclusiones:

El concepto de riesgo que encierra la Queratosis actínica, así como los criterios acerca de su tratamiento, han ido evolucionando a través del tiempo.

En el año 1896, las entidades médicas avocadas a la investigación del cáncer, plantearon la posibilidad de la existencia de lesiones precancerosas, que de acuerdo a la presencia de factores constitucionales o individuales, podían transformarse en cancerosas.

Los estudios se han mantenido hasta la actualidad para la Queratosis actínica, a fin de desentrañar su verdadera naturaleza.

Se considera que posee riesgo evolutivo hacia el carcinoma cutáneo y por ese motivo, se encuentra incluida entre las lesiones que requieren tratamiento adecuado.

18 - Bibliografía:

- (1) Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) queratosis. A 21-Century perspective. Arch Dermatol 2003; 139: 66-70.
- (2) Dubreuilh WA. Des hyperkeratoses circonscrites. Ann Dermatol Venereol 1896; 27: 1158-204.
- (3) Freudenthal W. Verruca senilis and keratoma senilis. Arch f Dermat u Syph (Berlín) 1926; 152: 505-28.
- (4) Pinkus H. Keratosis senilis: a biological concept of its patogénesis and diagnosis base don the study of normal epidermis and 1730 seberrheic and senile keratoses. Am J Clin Pathol 1958; 29.
- (5) Fonseca E. Tumores epiteliales. En Ferrandiz C. Dermatología clínica. 2° ed. Madrid: Ediciones Harcout; 2001.p.324-38.
- (6) Sutton RL.Jr Early epidermal neoplasia description and interpretation the theory of mutation in the origin of cancer. Arch Derm Syphil 1938; 37: 737-80.
- (7) Heapy MR, Ackerman AB. The nature of solar queratosis: a critical review in historical perspective. J Am Acad. Dermatol 2000; 43:138-50.
- (8) Weedon, Skin Pathology ed. London: Harcout Health Sciences. 1998:643-644.
- (9) Moreno JC. ¿Son las queratosis actínicas un carcinoma espinocelular? Piel 2004; 19(5):236-8.
- (10) Fitzpatric TB; Katz y col. Dermatología en medicina general 6° edición. Bs As. Edit. Médica Panamericana; 2005. Neoplasias epidérmicas y de los anexos cutáneos.Tomo I. Sección 11. Capítulo 79 (Duncan KO, Leffell DJ): 811-18.
- (11) Rodrigues Martinez MA, Francisco G, y col. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. An Bras. Dermatol.v.81 n.5 Rio de Janeiro sep.oct. 2006.
- (12) Bolognia Jean L., Jorizzo Joseph L., Rapini Ronald P., Dermatología. España. Elsevier 2004. Neoplasias Cutáneas. Vol. II (Panten F. Lundeberg J.)
- (13) Rodriguez Peralto J.L. Saiz A. Rosales Trujillo Queratosis Actínica.
- (14) Kennedy C, Badjdk C, Willemze R, Gruijil F, Bouwes Bavincck JN 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 Investigative Dermatol 2003 Jan 27; 1087-1093.
- (15) Sociéte Française de Dermatologie validado en mayo de 2009. Directrices para el diagnóstico y tratamiento de carcinoma cutáneo de células escamosas y de lesiones precursoras.
- (16) Stoichevich FM Guía de dermatología clínica. Dunken 2009; 1 (23):43-44 (17) Queratosis Actínica- relaciones entre el grado de diferenciación epidérmica y la elastosis dérmica. Med. Cut. Iber. Lat. Am 2000; 28(5):256-260.
- (18) Quatresooz P, Pierard-Franchimont C, Paquet P, Hubert P, Delvenne P, Pierard G Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues Eur J Dermatol 2008; 18 (1): 6-10
- (19) Dinehart SM The treatment of actinic keratoses J Am Acad Dermatol 2000; 42 (1 pt. 2):25-28
- (20) Seckin D, Cerman AA, Yildiz A, Ergun T. Can topical calcipotriol be a treatment alternative in actinic keratoses? A preliminary report J Drugs Dermatol 2009 May; 8(5):451-4.
- (21) Resnick L, Rabinovitz H, Binninger D, Marchetti M, Weissbach H. Topical sulindac combined with hydrogen peroxide in the treatment of actinic keratoses. J Drugs Dermatol 2009 Jan; 8 (1):29-32.
- (22) Huyke J, Reuter J, Rodig M, Kersten A, Laszczyk M, Scheffler A, Nashan D, Schempp C.Treatment of actinic keratoses with a novel betulin-based oleogel. A prospective, randomized, comparative pilot study J Dtsch Dermatol Ges. 2009 Feb; 7(2):128-33. Epub 2008 Sep 19.
- (23) Siller G, Gebauer K, Welburn P, Katsamas J, Ogbourne SM. PEEP005 (Ingenol Mebutate) gel, a novel agent for the treatment of actinic keratosis: Results of a randomized, double-blind, vehicle-contrlled, multicentre, phase II a study. Aus J Dermatol 2009; 50:16-22.
- (24) Dornelas MT et al. Expressáo de marcadores de proliferacáo celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e caratose actínica An Bras Dermatol. 2009; 84(5):469-75.

- (25) Nagano T et al. Expression of p53 protein is an early event in ultraviolet light-induced cutaneous squamous cell carcinogenesis Arch Dermatol 1993; 129: 1157-61.
- (26) Kim KH, et al. Immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 and p53 expression in skin tumors. J Dermatol.2006; 33:319-25.
- (27) Park HR et al. Expression profiles of p63, p53, survivin and h TERT in skin tumors. J Cutan Pathol 2004; 31: 544-9.
- (28) Batinac T et al. p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. Tumori.2004; 90:120-7.
- (29) Belo I y col. Queratosis actínica-relaciones entre el grado de diferenciación epidérmica y la elastosis dérmica. Med Cután Iber Lat Am 2000; 28(5):256-260.
- (30) Marks R, Rennie G, Selwood T, The relation ship of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas to solar keratoses. Arch Dermatol 1988; 124(7):1039-42.
- (31) Quaedervlieg PJF, Tirsi E, et al Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? Eur J Dermatol 2006; 16(4):335-9
- (33) Suraj S, Venna MD, et al Clinical Recognition of Actinic Keratoses a High-Risk Population How Good Are We? Arch Dermatol/ vol 141, Apr 2005; 507-09.
- (34) Colarte Jara H y col Dermatitis de consulta más frecuente en pacientes geriátricos. Cátedra de Dermatología, Facultad de Ciencias Médicas (UNA) Hospital de Clínicas.
- (35) Dodson JM, et al. Malignant potencial of actinic keratoses and controversy over treatment. Arch Dermatol 1991; 127: 1029-1031.
- (36) Memon AA, Tomesnsn JA, Bothwell J, Friedman PS Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Mereyside population. Br J Dermatol 2000; 142:1154-9.
- (37) Salasche SJ, Epidemiology of actinic Keratoses and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 4-7.
- (38) Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in e Queensland community. J Invest Dermatol 2000; 115: 273-7.
- (39) Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Crhistophers E. Epithelial malignancies in organ transplant. Recent Results Cancer Res 2002; 160:251-8.
- (40) Rower-Huber J, Patel MJ, Forchner T, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassificacion. Br J Dermatol 2007; 156 (suppl 3): 8-12
- (41) Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population Int J Cancer 1990; 46: 356-61.
- (42) Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. Arch Dermatol 2003; 139: 1216-7.
- (43) Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. South Med J 2000; 93: 650.
- (44) Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. Br J Dermatol 2006; 155: 9.
- (45) Guenther ST, Hurwitz RM, Buckel LJ, Gray HR. Cutaneous squamous cell carcinomas consistently show histologic evidence of in situ changes: a clinicopathologic correlation. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 443-8.
- (46). Hara H, Honda A, Suzuki H, Matsukura T. Detection of human papillomavirus type 34 in Bowen's disease on the pubic area. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 206.
- (47) Murao K, Kubo Y, Fukuhara K, Matsumoto K, Arase S. Three cases of Bowen's disease on the lower abdomen associated with high-risk types 16, 33, and 59 of human papillomavirus. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 723.
- (48) Bhawan J. Multicentric pigmented Bowen's disease: a clinically benign squamous cell carcinoma in situ. Gynecol Oncol 1980; 10: 201.
- (49) Bhawan J. Squamous cell carcinoma in situ in skin: what does it mean? J Cutan Pathol 2007; 34: 953-955.
- (50) Trujillo-Hernandez B, (Mejico) IV ATD, Bogotá, Colombia. Marzo 2009
- (51) Roewert-Huber J., Stockfleth E., Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis – an update. Br J Dermatol 2007, 157 (Suppl. 2), 18-20.
- (52) James C, Crawford R.I, Martinka et al. Actinic keratosis. In: WHO Pathology and Genetics, Skin Tumors 1st edn Lyon: IARC Press, 2006: 30-3.

- (53) Stockfleth E, Kerl H. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006; 16:599–606.
- (54) Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6: 963–8.
- (55) Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003; 63:1727–30.
- (56) Cox NH. Actinic keratosis induced by a sunbed *BMJ* 1994; 308: 977–8.
- (57) Gomez Lira M, Mazzola S, Tessari G, et al Association of functional gene variants in the regulatory regions of COX-2 gene (PTGS2) with nonmelanoma skin cancer after organ transplantation. *Br J Dermatol* 2007; 157: 49–57.
- (58) Salmon-Ehr V, Grosieux C, Potron G, Kalis B. Multiple actinic keratosis and skin tumors secondary to hydroxyurea treatment. *Dermatology* 1998; 196:274.
- (59) Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:650–3.
- (60) Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma *Lancet* 1988; 1: 795–7.
- (61) Yantsos VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18:3–14.
- (62) Cockerell CJ, Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (“actinic keratosis”) *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:11–17
- (63) Weinstock MA, The epidemic of squamous cell carcinoma. *JAMA* 1989; 262:2138.
- (64) Bernstein SC, Lim KK, Brodland DG, Heidelber KA. The many faces of cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 1996; 22:243.
- (65) Lohmann CM, Soloman AR. Clinicopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma *Adv Anat Pathol* 2001; 8:27.
- (66) Graham JH, Helwig EB. Premalignant cutaneous and mucocutaneous diseases In: *Dermal pathology* (Graham JH, Johnson WC, Helwig EB, eds). Hagerstown (MD): Harper and Row, 1972; 561.
- (67) Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol* 2006; 33:191–206. Review
- (68) Ishioka P, Marques SA, Hirai AT, Marques MEA, Hirata SE, Yamada S Prevalence of precancerous skin lesions and non-melanoma skin cancer in Japanese Brazilians in Bauru, Sao Paulo State, Brazil. *Cad Saude Pública, Rio de Janeiro*, 25 (5): 965-971, mai, 2009.
- (69) Park WS, Lee HK, Lee JY et al. p53 mutations in solar keratoses. *Hum Pathol* 1996; 27:1180–4
- (70) Stockfleth E, Nindl I, Stery W et al. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancer. *Dermatol Surg* 2004; 30:604–9.
- (71) Harwood CA, Proby CM. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15:101–14 Review.
- (72) Jackson S, Harwood C, Thomas M et al. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev* 2000; 14:3065–73.
- (73) A. Toll, R. Salgado, M. Yeˆbenes, G. Martıˆn-Ezquerro, M. Gilaberte, T. Baro, F. Sole, F. Alameda, B. Espinet and R.M. Pujol. MYC gene numerical aberrations in actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma *Br J Dermatol* 2009 161, pp1112–1118
- (74) Glogau RG, The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:23–4.
- (75) Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? *Carcinogenesis* 2005; 26:1657–67.
- (76) Ashton KJ, Carless MA, Griffiths LR. Cytogenetic alterations in nonmelanoma skin cancer: a review. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 43:239–48.

- (77) Ried T, Heselmeyer-Haddad K, Blegen H et al. Genomic changes defining the genesis, progression, and malignancy potential in solid human tumors: a phenotype/genotype correlation *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 25:195-204.
- (78) Philip R. Cohen, MD Keith E. Schulze, MD Peter L. Rady, MD, PhD Stephen K. Tyring, MD, PhD, MBA Qin He, MD Detection of human papillomavirus in cutaneous clear cell squamous cell carcinoma in situ: viral-associated oncogenesis may contribute to the development of this pathologic variant of skin cancer *J Cutan Pathol* 2008; 35: 513-514
- (79) Daniel A. Davis, John P. Donahue, James E. Bost, Thomas D. Horn The diagnostic concordance of actinic keratosis and squamous cell carcinoma Accepted for publication February 1, 2005
- (80) M. Ulrich D. Krueger-Corcoran J. Roewert-Huber W. Sterry E. Stockfleth S. Astner Reflectance Confocal Microscopy for Noninvasive Monitoring of Therapy and Detection of Subclinical Actinic Keratoses *Dermatology* 2010; 220: 15-24
- (81) Feldman SR, Fleischer AB Jr, McConnell RC. Most common dermatologic problems identified by internists, 1990-1994. *Arch Intern Med* 1998; 158: 726.
- (82) Spencer JM, Hazan C, Hsiung SH, Robins P: Therapeutic decision making in the therapy of actinic keratoses. *J Drugs Dermatol* 2005
- (83) Venna SS, Lee D, Stadecker MJ, Rogers GS: Clinical recognition of actinic keratoses in a high-risk population. How good are we? *Arch Dermatol* 2005; 141: 507-509.
- (84) Thompson SC, Jolley D, Marks R: Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993; 329: 1147-1151.
- (85) Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F, Rówert-Huber J, González S, Sterry W, Stockfleth E, Astner S: Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 2008; 34: 610-619.
- (86) Horn M, Gerger A, Ahlgrimm-Siess V, Weger W, Koller S, Kerl H, Samonigg H, Smolle J, Hofmann-Wellenhof R: Discrimination of actinic keratoses from normal skin with reflectance mode confocal microscopy. *Dermatol Surg* 2008; 34: 620-625.
- (87) Frost CA, Green AC: Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 131:455-464, 1994
- (88) Vasiljevic N, Hazard K, Dilner J, Fourslund O, Four novel human betapapillomaviruses of species 2 preferentially found in actinic keratosis. *J General Virology* (2008), 89, 2467-2474.
- (89) Gloster Jr HM, Neal K, Skin cancer in skin of color. *J Am Dermatol* 2006; 55:741-60.
- (90) Naruse K, Ueda M, Nagano T, Suzuki T, Harada S, Imauzumi K, et al. Prevalence of actinic queratosis in Japan. *J Dermatol* 1996; 132: 320-4.
- (91) Mc Bride P, et al, Sun-related factors, betapapillomavirus, and actinic keratoses. *Arch Dermatol/vol 143(7): July 2007:862-8.*
- (92) Hauschild A et al, Effective photodynamic therapy of actinic keratoses on the head and face with a novel, self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch. *Exp Dermatol* 2009; 18: 116-121
- (93) Huyke C et al. *JDDG* 2009; 7: 128-133
- (94) Información de Drogas Copyright 1978-2009 Lexi-Comp, Inc.
- (95) Woscoff, Kaminsky, Marini, Allevato. *Dermatología en Medicina Interna*. 3ª edición. Bs As Edit Alfaomega 2010.
- (96) Stockfleth E et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008; 18 (6): 651-9.
- (97) Sandoval Osses M, García-Huidobro Ramirez I, Monserrat Molgó Novel. Efectividad y seguridad de 5-fluorouracilo asociado a peeling de ácido glicólico en el tratamiento de queratosis actínicas múltiples. *Piel* 2010; 25(1):4-8
- (98) Elena Campione, Laura Diluvio, Evelin Jazmín Paterno Sergio Chimenti Tratamiento tópico de queratosis actínica con piroxicam 1% Gel
- (99) Sander CA, Pfeiffer C, Kligman AM, Plewig G. Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracilo and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:236-8.

(100) Krupashankar DS Standard guidelines of care: CO2 laser for removal of benign skin lesions and resurfacing. Journal Citation Reports Science 2008; (74) supp: s61-s67.