

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DE CAMPO DE CANCERIZAÇÃO ASSOCIADO ÀS QUERATOSSES ACTÍNICAS - DADOS DA MICROSCOPIA CONFOCAL

Nuno Menezes

Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia-Espinho-EPE, Vila Nova de Gaia, Portugal

RESUMO – Introdução: As queratoses actínicas são lesões displásicas de queratinócitos confinadas à epiderme causadas por exposição crónica a radiação UV, consideradas precursoras de carcinoma espinocelular. Calcula-se que as áreas de pele adjacentes às queratoses actínicas, de aspeto aparentemente normal, tenham o mesmo potencial para evoluir para carcinoma espinocelular, o que conduziu ao conceito de “campo de cancerização” da pele. O objetivo deste estudo foi analisar alterações morfológicas dos queratinócitos em zonas de superfície cutânea com queratoses actínicas e adjacentes através da técnica de microscopia confocal a laser, e validar assim o conceito de campo de cancerização aplicado à pele. **Material e Métodos:** Estudo observacional realizado em quatro doentes. Nove lesões de queratoses actínicas e quatro locais de pele clinicamente normal adjacentes situadas a 1 cm das lesões foram analisados por microscopia confocal a laser. A discriminação entre a pele fotolesionada e a pele normal foi feita com base nos critérios morfológicos de microscopia confocal descritos na literatura. **Resultados:** Foram observados quatro dos critérios de diagnóstico considerados em 55% das lesões de queratoses actínicas analisadas, bem como a presença de queratinócitos atípicos e de células inflamatórias em todas as áreas de pele adjacente (“campo de cancerização”) analisadas. **Conclusões:** Os resultados obtidos validam o conceito de ‘campo de cancerização’ aplicado à pele, demonstrando haver alterações subclínicas em pele normal adjacente às lesões. Legitimam, por outro lado, a técnica de microscopia confocal para a deteção *in vivo* de alterações de dano actínico em pele aparentemente normal. À semelhança das queratoses actínicas, estas áreas devem ser vigiadas e tratadas o mais precocemente possível.

PALAVRAS-CHAVE – Queratose actínica; Carcinoma espinocelular; Microscopia confocal; Transformação celular neoplásica.

CLINICAL EVIDENCE OF HUMAN SKIN FIELD CANCERIZATION ASSOCIATED WITH ACTINIC KERATOSSES - DATA FROM CONFOCAL MICROSCOPY

ABSTRACT – Introduction: Actinic keratoses are epidermal lesions of keratinocytic dysplasias that arise from chronic cutaneous exposure to ultraviolet radiation, with the potential to transform into squamous cell carcinoma. The normal-appearing skin areas contiguous to actinic keratoses lesions are believed to have the same potential to evolve to squamous cell carcinoma, which has led to the concept of skin “field cancerization”. The aim of this study was to investigate keratinocytic morphologic changes in human skin with and contiguous to actinic keratoses with laser scanning confocal microscopy, and hence validate the concept of field cancerization to human skin. **Material and Methods:** Observational study performed in four patients. Nine actinic keratoses lesions and four clinically normal skin 1cm contiguous to the referred lesions were analyzed with laser confocal microscopy. Discrimination of photodamaged skin from normal skin was performed according to the diagnostic morphologic criteria described by Horn M et al. **Results:** Overall, four diagnostic morphologic criteria were visualized in 55% of actinic keratoses lesions, as well as the presence of keratinocyte atypia and inflammatory cells in all normal-appearing adjacent skin areas (“field cancerization”) analyzed. **Conclusions:** Results

Artigo Original

obtained validate the concept of field cancerization to the skin, showing subclinical changes in the normal appearing skin surrounding the actinic keratoses. On the other hand the results corroborate the utility of laser confocal microscopy for the in vivo diagnosis of skin damages in normal-appearing areas. As with actinic keratoses, these areas should be monitored and treated as early as possible.

KEY WORDS – Cell transformation, neoplastic; Keratosis, actinic; Carcinoma, squamous cell; Microscopy, confocal.

Conflitos de interesse e suporte financeiro: A revisão editorial do presente artigo foi apoiada financeiramente pela LEO Farmacêuticos, Lda; não foi concedida nenhuma bolsa.

Conflicts of interest and financial disclosure: LEO Farmacêuticos, Lda supported the editorial review of this article; No scholarship was granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received - Dezembro/December 2014; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

Correspondência:

Dr. Nuno Menezes

Serviço Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia-Espinho
Rua Conceição Fernandes
4400 Vila Nova de Gaia, Portugal

INTRODUÇÃO

As queratoses actínicas (QAs), também designadas queratoses solares ou neoplasias queratinocíticas intraepidérmicas, constituem lesões displásicas de queratinócitos confinadas à epiderme. A sua apresentação clínica consiste caracteristicamente em máculas, pápulas ou placas de superfície rugosa, descamativa e com base eritematosa difusa, localizadas em locais

fotoexpostos (Fig.s 1 e 2).^{1,2} As lesões podem medir entre 1-2mm a alguns centímetros de diâmetro, e geralmente apresentam-se agrupadas em lesões múltiplas.³⁻⁵ A incidência de QA tem vindo a registar um aumento na maioria dos países, representando uma das neoplasias cutâneas mais comumente tratadas.^{6,7} Estima-se que nos continentes a norte do equador, como a Europa, 11-25% da população adulta tenha, pelo menos, uma lesão de QA.⁸ Nos EUA, este valor aumenta para 55%



Fig 1 - Imagem clínica de lesões agrupadas de queratose actínica (QA).



Fig 2 - Imagem clínica de lesões agrupadas de queratose actínica (QA).

da população adulta com idade compreendida entre os 65 e 75 anos,^{9,10} e na Austrália para 60% dos indivíduos com mais de 40 anos de idade.¹¹ Estes valores de incidência referem-se à raça caucasiana. O principal fator de risco para o desenvolvimento de QA é a exposição solar cumulativa, razão pela qual a distribuição destas lesões está geralmente confinada a locais fotoexpostos. São fatores de risco igualmente importantes a idade avançada (> 40 anos), sexo masculino, baixo fototipo (fototipos de pele *Fitzpatrick* I e II), exposição a arsénio, exposição a radiação ionizante, inflamação cutânea crónica, proximidade ao equador e imunossupressão crónica, de referir que as queratoses arsenicais e as rálicas têm distribuição consoante o local de exposição e maior risco de transformação maligna.¹²⁻¹⁵

Algumas QA regridem espontaneamente, mas outras evoluem e progridem para carcinoma espinocelular (CEC). O risco individual de progressão de QA para CEC não é claro, estimando-se que varie entre 0,1% a 20%.^{12,16-18} Apesar de o risco de progressão individual ser relativamente baixo, estima-se que 60-97% dos CEC tenham origem em lesões de QA ou em áreas contíguas,¹⁹⁻²¹ e que o risco relativo de desenvolver CEC aumente em função do número de QA, sendo de 1% para doentes com ≤5 lesões, e podendo chegar a 20% para doentes com ≤20 lesões.²² Estas evidências, associadas a uma taxa de mortalidade de 1%, sublinham a importância de desenvolver terapêuticas efetivas que curem as QA ou impeçam a sua progressão para CEC.²³

Apesar de não existirem critérios clínicos bem definidos para identificar quais as QA que vão evoluir para CEC invasivo, consideram-se fatores de risco lesões com diâmetro > 1cm, eritema, ulceração, crescimento rápido, hemorragia e inflamação, características agrupadas sob o acrónimo **DEUCHI**.^{24,25} Apesar de o diagnóstico das lesões de QA se basear na observação dos aspetos clínicos característicos, se existirem dúvidas no diagnóstico deve ser efetuada uma confirmação histológica através de biópsia.

Apesar da sua capacidade de transformação maligna, algumas lesões de QA também têm capacidade de regressão espontânea, como evidenciado por estudos efetuados. *Criscione* e colegas reportaram uma regressão de 55% das QA inicialmente identificadas ao 1º ano de *follow-up*, e de 70% ao 5º ano de *follow-up*.²⁶ Outros estudos longitudinais observaram a regressão de QA: *Frost et al* reportou uma regressão de 76% das QA monitorizadas no decurso de 12 meses²⁷; e *Marks et al* observou uma remissão de 25,9% das QA observadas ao longo de 12 meses, mas uma taxa de aparecimento de novas lesões de 21,8% no mesmo

período.²⁸ Esta observação coloca a hipótese de que pode não haver, de facto, uma verdadeira regressão, mas antes um desaparecimento clínico da lesão, subsequente a uma resposta imune do hospedeiro ou a uma curetagem acidental antes de um reaparecimento.²⁹

Como previamente referido, a ocorrência de lesões de QA isoladas é rara, sendo que a maioria destes doentes apresenta lesões múltiplas, frequentemente agregadas em áreas fotoexpostas e fotolesionadas. Isto conduziu à transposição do conceito de "campo de cancerização", primeiramente introduzido por *Slaughter et al*,³⁰ para a pele, para definir zonas cutâneas fotolesionadas com múltiplas lesões pré-neoplásicas (QA) com potencial para se transformar em carcinoma espinocelular (CEC). Foram descritas taxas de transformação anual que vão desde os 0,025% aos 16%.¹⁷ O campo de cancerização diz respeito à presença de clones de queratinócitos geneticamente alterados em zonas cutâneas de aparência normal situadas contiguamente a campos de células neoplásicas, com potencial para se expandir e dar origem a cancro cutâneo localmente recorrente.³¹ Para além das QA clinicamente visíveis nessa superfície cutânea, estão igualmente presentes vários outros conjuntos de células geneticamente alteradas,³² com potencial para evoluir para novas lesões, e subsequentemente para CEC.^{12,31,32} É, por isso, fundamental tratar, não apenas as QA visíveis (terapêutica direcionada à lesão), como as lesões subclínicas muito provavelmente presentes nesse campo, reduzindo deste modo a taxa de recorrência de novas lesões e o risco potencial de carcinoma invasivo.^{33,34}

O objetivo do presente estudo foi validar o conceito de campo de cancerização aplicado à pele com recurso à técnica de microscopia confocal a laser para avaliação de alterações morfológicas dos queratinócitos em zonas de superfície cutânea com QA e adjacentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo observacional que incluiu quatro doentes com idades compreendidas entre 65 e 81 anos e diagnóstico de queratose actínica (QA) no couro cabeludo (2 doentes, com 3 lesões cada), na região frontal (1 doente com 2 lesões) e na região malar direita (1 doente com 1 lesão). As nove lesões de QA e quatro locais de pele clinicamente normal adjacentes situadas a 1 cm das referidas lesões (proposto "campo de cancerização") foram analisadas através da técnica de microscopia confocal a laser. Esta é uma técnica não invasiva e de alta resolução, que permite a obtenção de

Artigo Original

Tabela 1 - Critérios de avaliação de queratose actínica (QA) por microscopia confocal a laser (MCL), e comparação histológica (+ normalmente presente, +/- por vezes presente, - ausente). Adaptado de *Ulrich et al*³⁵.

	CRITÉRIO DE AVALIAÇÃO	MCL	HISTOLOGIA
Camada córnea	Presença de células individuais	+/-	+/-
	Paraqueratose	+	+
	Hiperqueratose	+/-	+/-
	Impetiginização	+/-	+/-
Camada granulosa/ espinhosa	Desarranjo arquitetural	+	+
	Polimorfismo celular	+	+
	Espongiose	+/-	+/-
	Exocitose	+/-	+/-
	Mitoses atípicas	-	+
Derme	Elastose solar	+	+
	Vascularização aumentada/ dilatação vascular	+	+/-
	Rolling de linfócitos	+/-	-
	Infiltrado inflamatório superficial	+/-	+/-

imagens celulares *in vivo* da epiderme e da derme papilar.³⁵ A discriminação entre a pele com queratose actínica/campo de cancerização e a pele normal foi feita com base nos critérios morfológicos de microscopia confocal descritos por *Horn M et al*, que se baseiam na visualização de fenómenos de hiperqueratose (escama), paraqueratose (queratinócitos nucleados nos mosaicos mais superficiais), queratinócitos atípicos (de forma isolada ou condicionando padrão em favo de mel alterado), células inflamatórias (células altamente refringentes), dilatação dos vasos sanguíneos e presença de elastose solar.³⁶ Foi investigada a presença dos referidos fenómenos nas superfícies cutâneas analisadas, à exceção da presença de vasos sanguíneos dilatados, uma vez que este é um critério de avaliação determinado *in loco*, ou seja, no momento da realização do exame, e consequentemente, com baixa reprodutibilidade para outros

observadores. Os critérios de diagnóstico encontram-se sumariados na Tabela 1, juntamente com a sua correlação com a avaliação histológica.³⁵

RESULTADOS

As lesões agrupadas de queratose actínica (QA) e respetiva área circundante estão exemplificadas nas Fig.s 1 e 2.

Os resultados obtidos (Tabela 2) revelaram a presença de escama (hiperqueratose) em 4/9 lesões de QA e em nenhum dos locais de pele normal adjacente; de células nucleadas da camada córnea (paraqueratose) em 4/9 lesões de QA e em nenhum dos locais de pele normal adjacente; de padrão em favo de mel atípico em todas as lesões de QA (9/9) e em todos os locais de

Tabela 2 - Critérios de avaliação de queratose actínica (QA) observados nas nove lesões de QA e nas quatro áreas cutâneas adjacentes analisadas (+ presente, - ausente). Os critérios vasculares não foram avaliados.

	QUERATOSE ACTÍNICA									PELE NORMAL			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4
Escama				+		+	+	+					
Células nucleadas na camada córnea			+	+					+	+			
Padrão em favo de mel atípico	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Células nucleadas intraepidérmicas		+	+	+	+	+		+	+				
Células inflamatórias na derme		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Elastose solar	+	+	+						+				

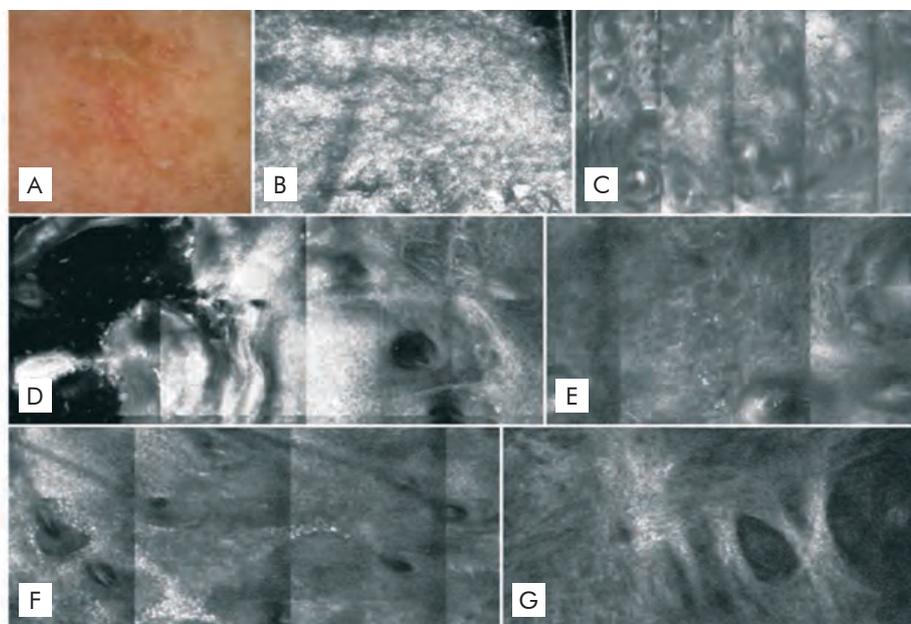


Fig 3 - Imagens de microscopia confocal de uma queratose actínica (QA). **A**) Imagem dermatoscópica de uma queratose actínica; **B**) presença de estruturas poligonais refringentes ao nível do estrato córneo na microscopia confocal, algumas nucleadas, sugestivas de fenómenos de hiper e paraqueratose; **C**) mosaico de microscopia confocal ao nível intraepidémico onde se observam estruturas refringentes compatíveis com alterações de paraqueratose (*lado esquerdo*), um padrão em favo de mel regular (*centro*), e um padrão em favo de mel atípico (*lado direito*); **D**) mosaico de microscopia confocal ao nível intraepidémico onde se observam estruturas refringentes isoladas e arredondadas compatíveis com a presença de queratinócitos pigmentados intraepidémicos (*lado esquerdo*) e mais um padrão em favo de mel atípico (*lado direito*); **E**) mosaico de microscopia confocal ao nível da junção dermoepidémica onde se observa ao centro um padrão em favo de mel atípico; **F**) mosaico de microscopia confocal ao nível da junção dermoepidémica onde se observam ao centro múltiplas estruturas refringentes compatíveis com a presença de células inflamatórias; **G**) mosaico de microscopia confocal ao nível da derme onde se observa a presença de feixes perpendiculares de colagénico compatíveis com alterações de elastose solar.

pele normal adjacente (4/4); de queratinócitos atípicos isolados em 7/9 lesões de QA e em nenhum dos locais de pele normal adjacente; de células inflamatórias em 8/9 lesões de QA e em todos os locais de pele normal (4/4); e de elastose solar em 4/9 lesões de QA e em nenhum dos locais de pele normal adjacente. Estes resultados evidenciam, por um lado, a presença de quatro dos critérios de diagnóstico considerados em 55% das lesões de QA analisadas e, por outro, a presença de queratinócitos atípicos e de células inflamatórias em todas as áreas de pele adjacente ("campo de cancerização") analisadas (Fig.s 3 e 4).

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo observacional confirmam a hipótese da existência de alterações subclínicas na pele adjacente (≈ 1 cm) às lesões de queratose actínica (QA), validando o conceito de 'campo

de cancerização' aplicado à pele para referir clones de células geneticamente alteradas situados em áreas de pele de aparência normal contíguas a campos de células neoplásicas, com potencial para se expandir e originar carcinomas.

Este conceito é consubstanciado pelo trabalho de Zalaudek *l* e colegas,¹² em que os autores, baseando-se em dados preliminares sobre atipia queratinocítica, apresentam as alterações do dano actínico na pele classificadas em 3 graus, e a sua deteção por avaliação clínica, dermatoscopia, microscopia confocal e histologia. Assim, as QA de grau I caracterizam-se microscopicamente por áreas focais de padrão em favo de mel atípico alternadas com áreas de padrão em favo de mel típico e preservado, tal como observado em áreas de pele aparentemente normal (Tabela 3).^{12,37} Estes dados legitimam a técnica de microscopia confocal para a deteção *in vivo* de alterações de dano actínico em pele clinicamente normal. Uma limitação desta técnica prende-se, no entanto, com o facto de a

Artigo Original

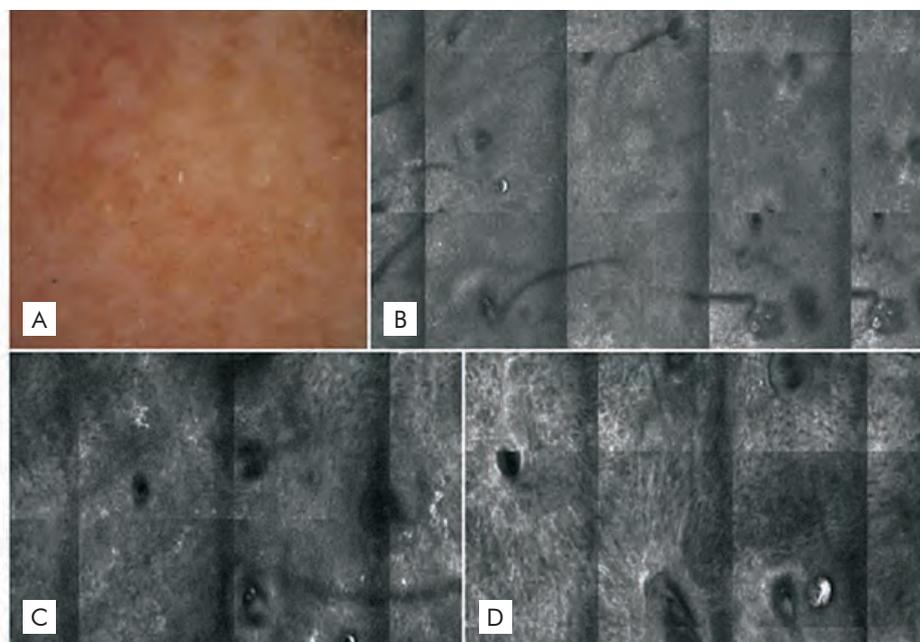


Fig 4 - Imagens de microscopia confocal de pele aparentemente normal ("campo de cancerização") situada a 1 cm de uma queratose actínica (QA). **A**) Imagem dermatoscópica onde se observam aberturas foliculares queratóticas em fundo eritematoso; **B**) mosaico de microscopia confocal ao nível intraepidérmico onde se observa um padrão em favo de mel típico com áreas centrais com atipia; **C**) mosaico de microscopia confocal ao nível intraepidérmico onde se observa a presença de múltiplas estruturas refringentes compatíveis com a presença de células inflamatórias; **D**) mosaico de microscopia confocal ao nível da junção dermoepidérmica onde se observa a presença de padrão em favo de mel atípico.

Tabela 3 - Correlação clínica, confocal e histológica dos diferentes tipos de QA. Adaptado de Zalaudek et al¹².

ASPECTO CLÍNICO	MICROSCOPIA CONFOCAL	HISTOLOGIA
QA ligeiramente palpável (melhor sentida do que observada)	Áreas focais de padrão em favo de mel atípico ao nível da camada espinhosa.	Atipia focal de queratinócitos no terço inferior da epiderme.
QA moderadamente espessa	Atipia difusa dos queratinócitos a envolver quer a camada espinhosa quer a camada granulosa; queratinócitos com diferentes tamanhos e formas.	Atipia focal de queratinócitos a envolver pelo menos os dois terços inferiores da epiderme, hiperqueratose focal alternando com ortoqueratose e paraqueratose.
QA hipertrófica	Padrão em favo de mel atípico, grande pleomorfismo queratinocitário com áreas de desarranjo arquitetural.	Atipia difusa dos queratinócitos a envolver toda a epiderme, paraqueratose, acantose, papilomatose e envolvimento dos anexos.

mesma não estabelecer a dimensão e profundidade do dano actínico e, conseqüentemente, não permitir avaliar até onde se deve tratar.

"TRATAR OU NÃO TRATAR"

Atualmente, é impossível prever que lesões de QA vão evoluir para CEC invasor e metastático. Assim, há quem defenda o tratamento imediato de todas as

QA,^{3,25} e quem advogue uma atitude mais expetante.⁵

Um número cada vez maior de especialistas defende que a QA deveria ser interpretada como um biomarcador indicativo de que o doente se encontra em risco de desenvolver cancro da pele.²⁴ Os mesmos especialistas defendem que, dado o carácter displásico das QA e seu potencial risco de evolução para CEC, todos os doentes com marcado fotoenvelhecimento e com várias QA devem ser tratados o mais precocemente possível, ou pelo menos vigiados anualmente.

Existe atualmente uma vasta gama de opções terapêuticas disponíveis para o tratamento das QA, estando também disponíveis *guidelines* recentes emitidas pelo EDF (*European Dermatological Forum*) e um algoritmo de tratamento para as QA.²⁵ As opções terapêuticas dividem-se em tratamentos dirigidos à lesão e tratamentos dirigidos ao campo de cancerização. As terapêuticas dirigidas às lesões de QA têm por objetivo a sua destruição, sendo aplicáveis sobretudo ao tratamento de lesões isoladas ou de lesões hiperqueratóticas. No entanto, não tratam a zona com alterações pré-neoplásicas adjacentes à lesão, estando por isso associadas a uma maior taxa de recorrências de novas lesões que podem emergir nestas zonas não tratadas. As terapêuticas dirigidas ao campo de cancerização, por seu lado, visam não só eliminar lesões visíveis como também tratar lesões subclínicas presentes na zona adjacente às lesões.¹² A escolha do tratamento dependerá, não só do número, tamanho, duração e localização das lesões, como também da adesão dos doentes à terapêutica e das suas condições de saúde gerais e resultado cosmético. Transversal a todos os tratamentos, o comportamento preventivo em relação à exposição solar e o uso regular de protetor solar são fatores imprescindíveis na redução do número de QA clinicamente visíveis.

CONCLUSÃO

As queratoses actínicas têm diversas formas de manifestação clínica e uma evolução natural imprevisível. Pode estabelecer-se o paralelismo de que estas lesões estão para os tumores queratinocitários como os nevos displásicos estão para os tumores melanocíticos, sendo que o risco de progressão para carcinoma espinocelular é superior. O diagnóstico destas lesões é, na grande maioria dos casos, clínico ou auxiliado por dermatoscopia, devendo a biópsia ser reservada para casos de suspeita de evolução para carcinoma espinocelular.

Devido à atual imprevisibilidade em efetuar um diagnóstico incontestável sobre quais, as lesões de queratose actínica que vão evoluir para carcinoma espinocelular, a adoção de atitudes passivas e expetantes deve ser desencorajada.

A presença de lesões subclínicas com potencial evolutivo poderá explicar o carácter dinâmico da doença e a elevada taxa de recorrências associada aos métodos de tratamento atuais (sobretudo os direccionados à lesão), pelo que o seguimento periódico e contínuo destes doentes é fundamental.³

Agradecimentos: Os autores agradecem à KeyPoint Scientific Consulting o apoio na escrita do artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Marks R, Rennie G, Selwood T. The relationship of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas to solar keratoses. *Arch Dermatol.* 1988; 124:1039-42.
3. Peserico A, Neri L, Calzavara Pinton P, Catricalà C, Pellacani G, Peris K, et al. Key Opinion Leader (KOL) Consensus for actinic keratosis management in Italy: the AKTUAL Workshop. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013; 148:515-24.
4. Dréno B, Amici JM, Basset-Seguín N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28:1141-9.
5. Schmitt AR, Bordeaux JS. Solar keratoses: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:712-7.
6. Schmitt AR, Bordeaux JS. Actinic Neoplasia Syndrome and an Update on the Epidemiology of Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, and Actinic Keratosis. *Curr Derm Rep.* 2013; 2:42-7.
7. Lebowhl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2003; 149 Suppl 66:31-3.
8. Gupta AK, Cooper EA, Feldman SR, Fleischer AB Jr. A survey of office visits for actinic keratosis as reported by NAMCS, 1990-1999. *National Ambulatory Medical Care Survey. Cutis.* 2002; 70(2 Suppl):8-13.
9. Neidecker MV, Davis-Ajami ML, Balkrishnan R, Feldman SR. Pharmacoeconomic considerations in treating actinic keratosis. *Pharmacoeconomics.* 2009; 27:451-64.
10. Feldman SR, Fleischer AB Jr. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: Clinical and treatment implications. *Cutis.* 2011; 87:201-7.
11. Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol.* 1998;139: 1033-9.

Artigo Original

12. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, Longo C, Zendri E, Castagnetti F, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol*. 2014; 32:80-7.
13. Martin G, Swanson N. Clinical findings using ingenol mebutate gel to treat actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(1 Suppl 1):S39-S48.
14. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, De Vries E, Bakirtzi K, Kalabalikis D, et al. EPIDERM Group. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: A case-control study. *Br J Dermatol*. 2012; 167(Suppl 2):36-42.
15. Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer: Clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109:715-20.
16. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:23-4.
17. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*. 1988; 1:795-7.
18. Zalaudek I, Giacomel JS, Leinweber B. Squamous cell carcinoma including actinic keratosis, Bowen's disease and keratoacanthoma and its pigmented variants. In: Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Jorj R, editors. *Color Atlas of Melanocytic Lesions of the Skin*. Berlin: Springer Verlag; 2007.p.295-302.
19. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(1 Suppl 1):S28-S38.
20. Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of preexisting actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 1998; 37:677-81.
21. Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F, Culjak G. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg*. 2002; 6:207-9.
22. Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer*. 1990; 46:356-61.
23. Einspahr JG, Stratton SP, Bowden GT, Alberts DS. Chemoprevention of human skin cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002; 41:269-85.
24. 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.
25. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H, et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: A European consensus. *Eur J Dermatol*. 2008; 18:651-9.
26. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF, et al. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer*. 2009; 115:2523-30.
27. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. *J Invest Dermatol*. 2000; 115: 273-7.
28. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol*. 1986; 115:649-55.
29. Schmitt AR, Bordeaux JS. Solar keratoses: photodynamic therapy, cryotherapy, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac, or what? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013; 31:712-7.
30. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer*. 1953; 6:963-8.
31. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003; 63:1727-30.
32. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Actinic keratosis. *Hautarzt*. 2003; 54:551-60.
33. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, Valente N, Unger P, Kohl E, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2012; 167:150-9.
34. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68:S2-S9.
35. Ulrich M, Maltusch A, Röwert-Huber J, González S, Sterry W, Stockfleth E, et al. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol*. 2007; 156 Suppl 3:13-7.
36. Horn M, Gerger A, Ahlgrimm-Siess V, Weger W, Koller S, Kerl H, et al. Discrimination of actinic keratoses from normal skin with reflectance mode confocal microscopy. *Dermatol Surg*. 2008; 34:620-5.
37. Malvey J, Roldán-Marín R, Iglesias-García P, Díaz A, Puig S. Monitoring Treatment of Field Cancerisation with 3% Diclofenac Sodium 2.5% Hyaluronic Acid by Reflectance Confocal Microscopy: A Histologic Correlation. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95:45-50.