



# Queratosis actínicas

Carlos Guillén

Servicio Dermatología

Instituto Valenciano de Oncología

# Índice

1. Concepto y epidemiología
2. Campo de cancerización
3. Factores de riesgo
  - Efectos rayos UV
  - Inmunosupresión
  - Alteraciones genéticas
4. Tratamientos
5. Conclusiones

# 1. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA

---

# Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma

Stuart J. Salasche, MD *Tucson, Arizona*

**Objective:** The purpose of this article was to review the frequency, distribution, and determinants of actinic keratoses (AKs) and squamous cell carcinoma (SCC).

**Methods:** A review of the literature was done.

**Results:** AKs are extremely common lesions on the sun-exposed skin of Caucasian persons. The most important risk factors are a combination of genetic propensity ("fair skin phenotype") and cumulative sun exposure. Their prevalence increases with advancing age. The epidemiology of SCC is virtually the same, but the lesions occur most often on the head rather than on the upper extremities where most AKs are located. AKs are the most important risk factor identifying those most predisposed to the development of an SCC.

**Conclusion:** AKs are a reliable marker for those people most predisposed to development of an invasive SCC. In addition, AKs are probably an early stage in a biologic continuum that culminates in SCC. However, there are many more AKs than SCCs, and it is difficult to predict exactly which lesions will progress to invasive cancer. (J Am Acad Dermatol 2000;42:54-7.)



# Epidemiologia

- Prevalencia: numero de casos de QA en la poblacion en un cierto momento, dividido por el numero de habitantes

	Hombres	Mujeres	Edad media
• UK	15%	6%	>40
• USA	26%	10%	>21
• Australia	55%	37%	30-69

Las queratosis actínicas son la forma más precoz del desarrollo de un cáncer: ¡¡NO precancer!!

Tienen importancia científica, terapéutica y socioeconómica

AKs, most often the result of long-term overexposure to the sun's ultraviolet rays in susceptible people, are extremely common and a significant part of a dermatologist's practice. They represent the third most frequent reason for consulting a dermatologist. In a recent survey of outpatient visits, it was estimated

- Pápula o mácula eritematosa o marronácea, bordes imprecisos, con escamas en su superficie.
- Neoplasia intraepidérmica desarrollada en zonas de piel fotoexpuesta.
- Carcinoma epidermoide in situ: el cáncer más frecuente de la piel.



Del 0.025% al 1% de las QA progresan a CE invasor al año, y de ellos entre 2% al 10% metastatizan, por ello se deben tratar

Variantes clinicas: hiperqueratosis, cuero cutaneo, pigmentada, liquenoide .. etc



# Histología de las queratosis actínicas

- **AK I: bajo grado.**

Atipia focal de **un tercio** de la parte profunda de la epidermis

- **AK II: grado intermedio:**

Atipia focal de al menos **dos tercios** de la epidermis profunda

- **AK III: alto grado:**

Proliferación difusa atípica queratinocítica que comprende **todo el espesor** de la epidermis





## **2. Campo de cancerización**

# Relación entre QA y CE

- QA no es un precursor del CE, es un estadio de este tumor desde el comienzo
- QA es la primera manifestación clínica de la expansión proliferativa clonal de las células mutadas y resistentes a la apoptosis
- La QA puede regresar, permanecer estática o progresar a CE



# Relación entre QA y CE

- Del 60% al 82% de los CE invasivos tiene relación con QA<sup>1,2</sup>
- Entre 44% al 97% de los CE primarios metastáticos son contiguos a QA<sup>3 4</sup>
- De 1.011 CE en piel dañada por el sol, casi el 100% tienen cambios AP consistentes en QA-CE en la piel periférica o dentro del CE<sup>5</sup>
- Pacientes con 7.7 QA tienen CE en un 10% en los próximos 10 años<sup>6</sup>

1.Dinehart SM et al J Dermatol Surg Onco 1990; 16:271-274

2.Smitn ES et al Dermatol Surg 1998; 24:981-985

3.Miltebronn MA et al Int J Dermatol 1998;37:677-681

4.Hurwitz RM et al Dermatol Surg 1995;21:184

5.Guenthner et al J Am Acad Dermatol 1999;41:443-448

# Espectro continuo desde QA a CE

<b>Número QA</b>	<b>Riesgo relativo CEC</b>
1-5	1,7
6-20	4,2
>20	11,0

Green A et al Int J Cancer 1990;15:356-361

# Campo de cancerización

1953 Slaughter, lo definió para el cáncer oral:

- a) El ca se desarrolla en áreas precancerosas
- b) En periferia del tumor hay áreas anormales
- c) El ca aparece como múltiples focos que en algunos puntos se unen
- d) Después de los tratamientos quirúrgicos persisten tejidos afectados que producen recidivas

# Campo de cancerización

- Se ha utilizado para muchos tejidos donde aparece un tejido dañado genéticamente y que desarrollan tumores:
  - Ca.oral, orofaringe, pulmón, esófago, vulva, cervix, colon, mama, vejiga, y piel.
- El proceso que lo origina consiste en un acúmulo de alteraciones genéticas.

# Campo de cancerización en la piel

Sobre la superficie cutánea alterada por la acción de UV aparecen de forma periódica y **crónica** lesiones:

- Queratosis actínicas
- CEC









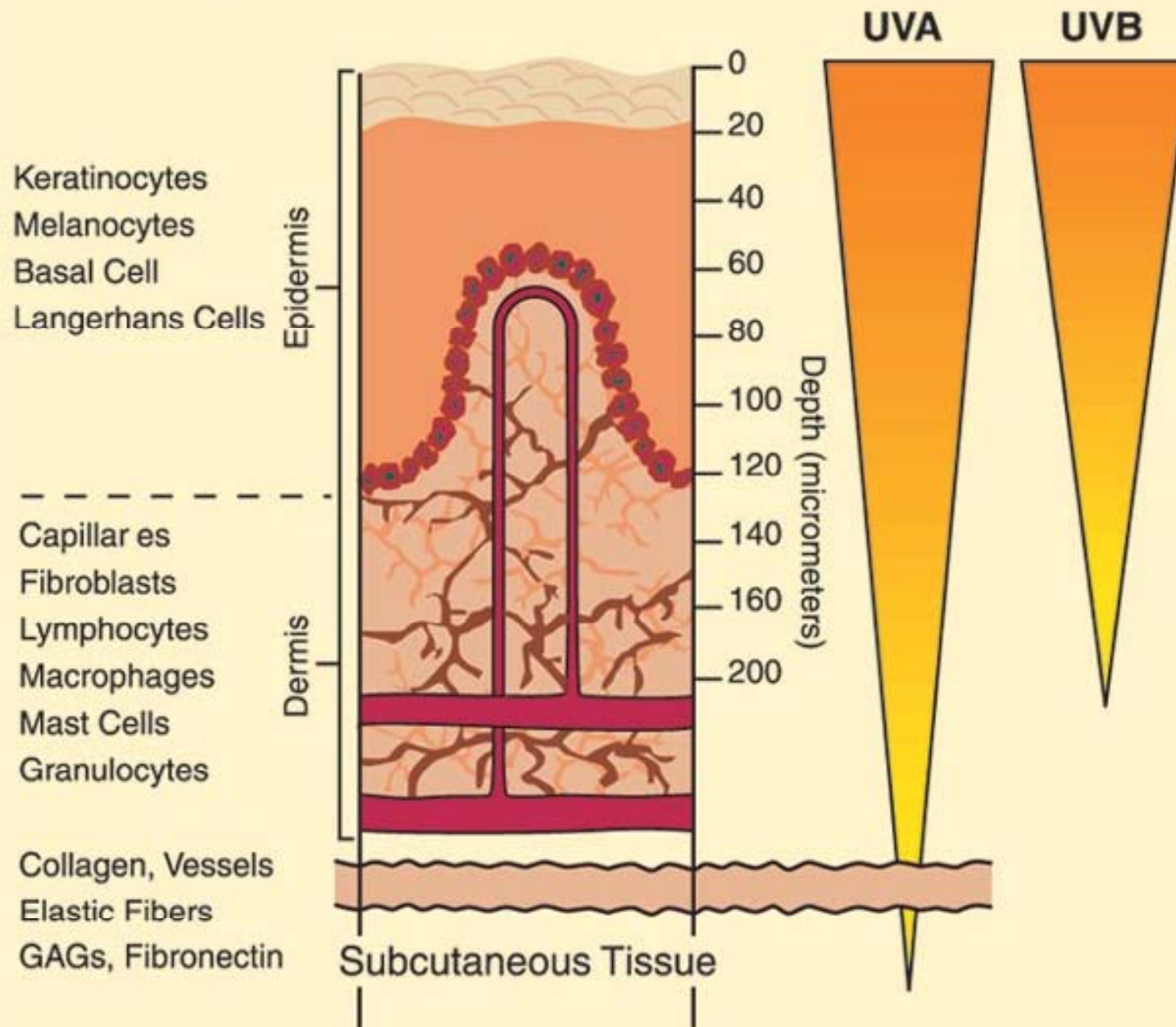
# **3. FACTORES DE RIESGO**



# Factores de riesgo

1. Dosis acumulada de UV
2. Inmunosupresión
3. Factores genéticos: fototipos I, II

# Penetration of UV Into the Skin



# Radiación UV en la piel

- Los rayos UV promueven y mantienen el proceso
- La exposición crónica a los rayos UV es acumulativa
- UVB es la parte principal del espectro carcinogénico
- Los efectos de los rayos UVB se intensifican con los UVA

# Fotocarcinogénesis:

## Cambios en la inmunidad cutánea

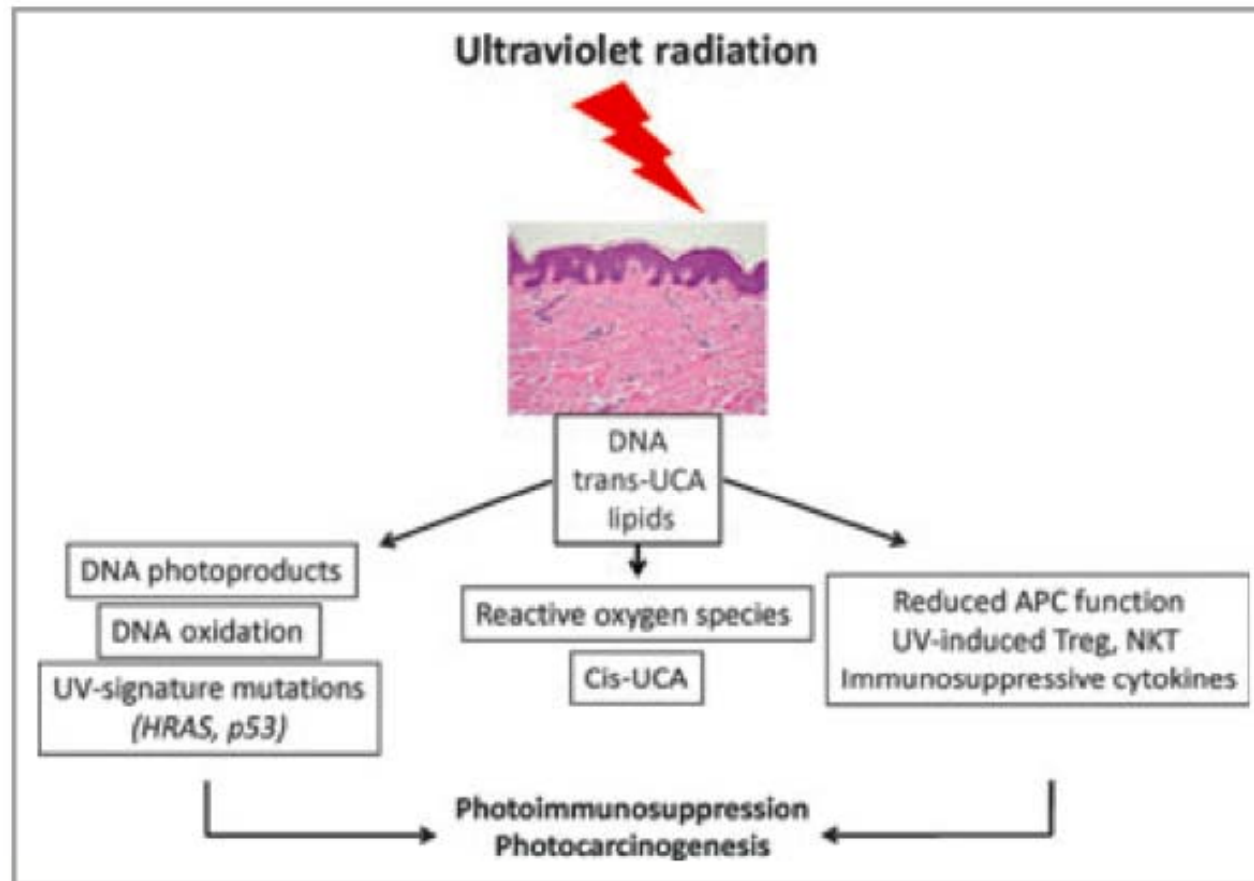
- La exposición a rayos UV suprime la respuesta inmune.
- Las C. de Langerhans se dañan, inhibiéndose la presentación de antígenos
- Los HPV inhiben los genes supresores tumorales

- Grossman D, Leffel DJ. Arch Dermatol 1997; 133:1263-70
- Meunier L, et al Med Interne 1998; 19: 247-54
- Clyndesdale GJ et al. Immunol Cell Biol 2001; 79:547-68

# Roles of the immune system in skin cancer

S. Rangwala and K.Y. Tsai\*

Br J Dermatol. 2011 165, pp953–965



# Otros factores de riesgo de inmunosupresión

- Edad avanzada
- En la leucemia linfática crónica y HIV
- Iatrogénica: Trasplantados (duración)
- HPV

## **A Genetic Explanation of Slaughter's Concept of Field Cancerization: Evidence and Clinical Implications<sup>1</sup>**

**Boudewijn J. M. Braakhuis,<sup>2</sup> Maarten P. Tabor, J. Alain Kummer, C. René Leemans, and Ruud H. Brakenhoff**



---

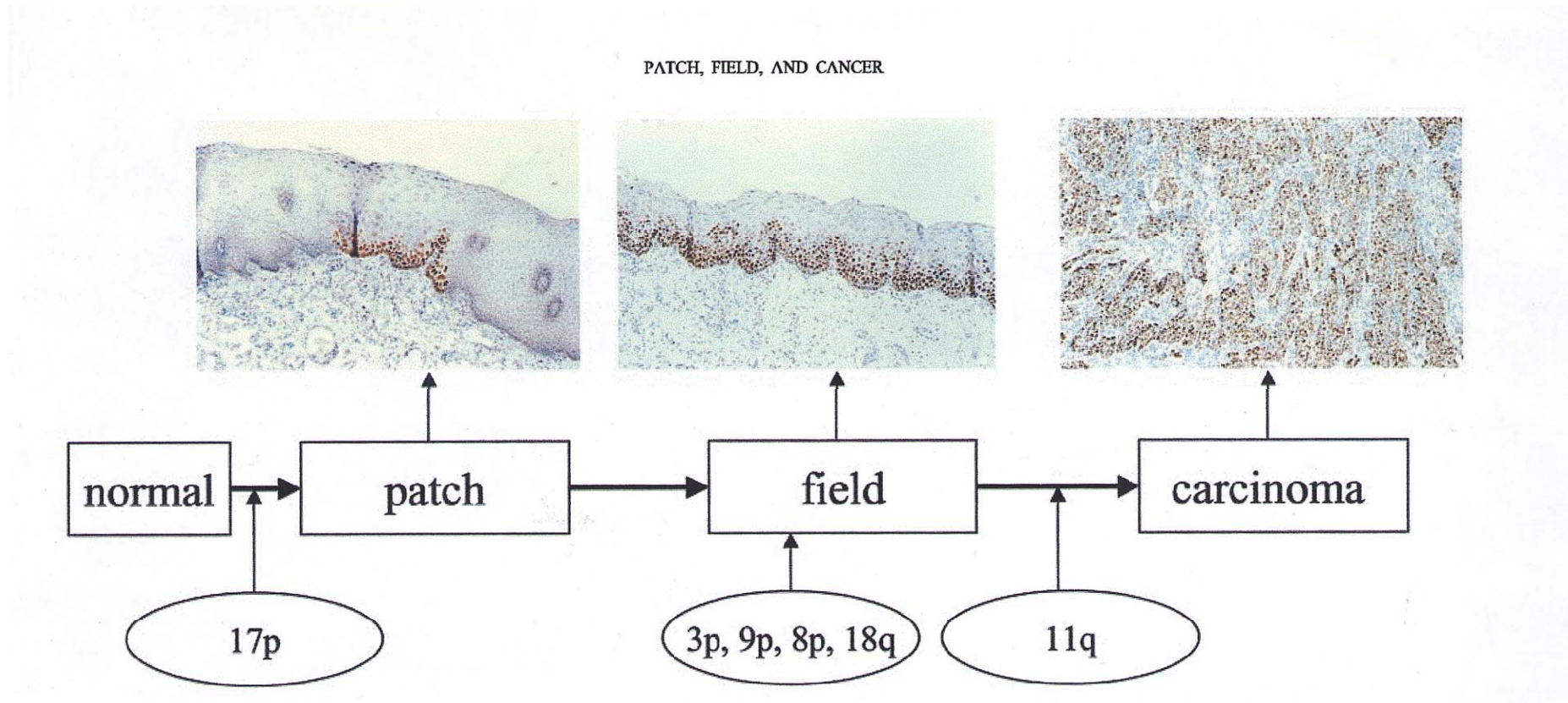
## **Management of field change in actinic keratosis**

M. Vatve\*, J.-P. Ortonne†, M.A. Birch-Machin‡ and G. Gupta\*

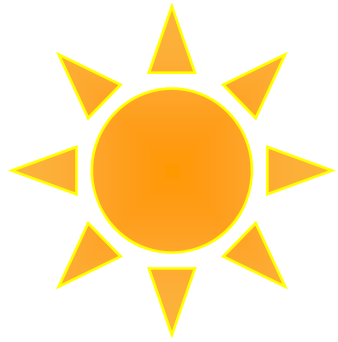
*British Journal of Dermatology* 2007, **157** (Suppl. 2), 21–24



# Campo de cancerización







Piel actinica



QA precoz



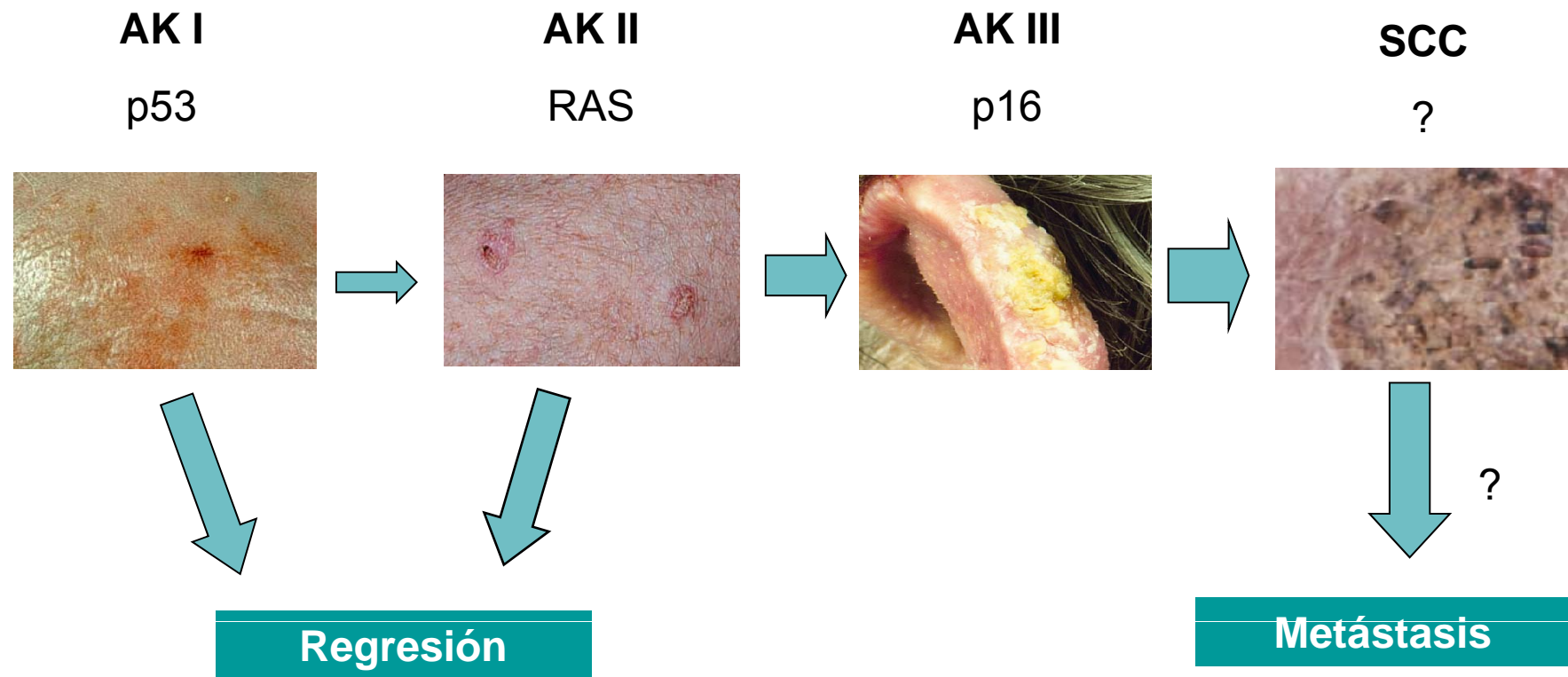
QA



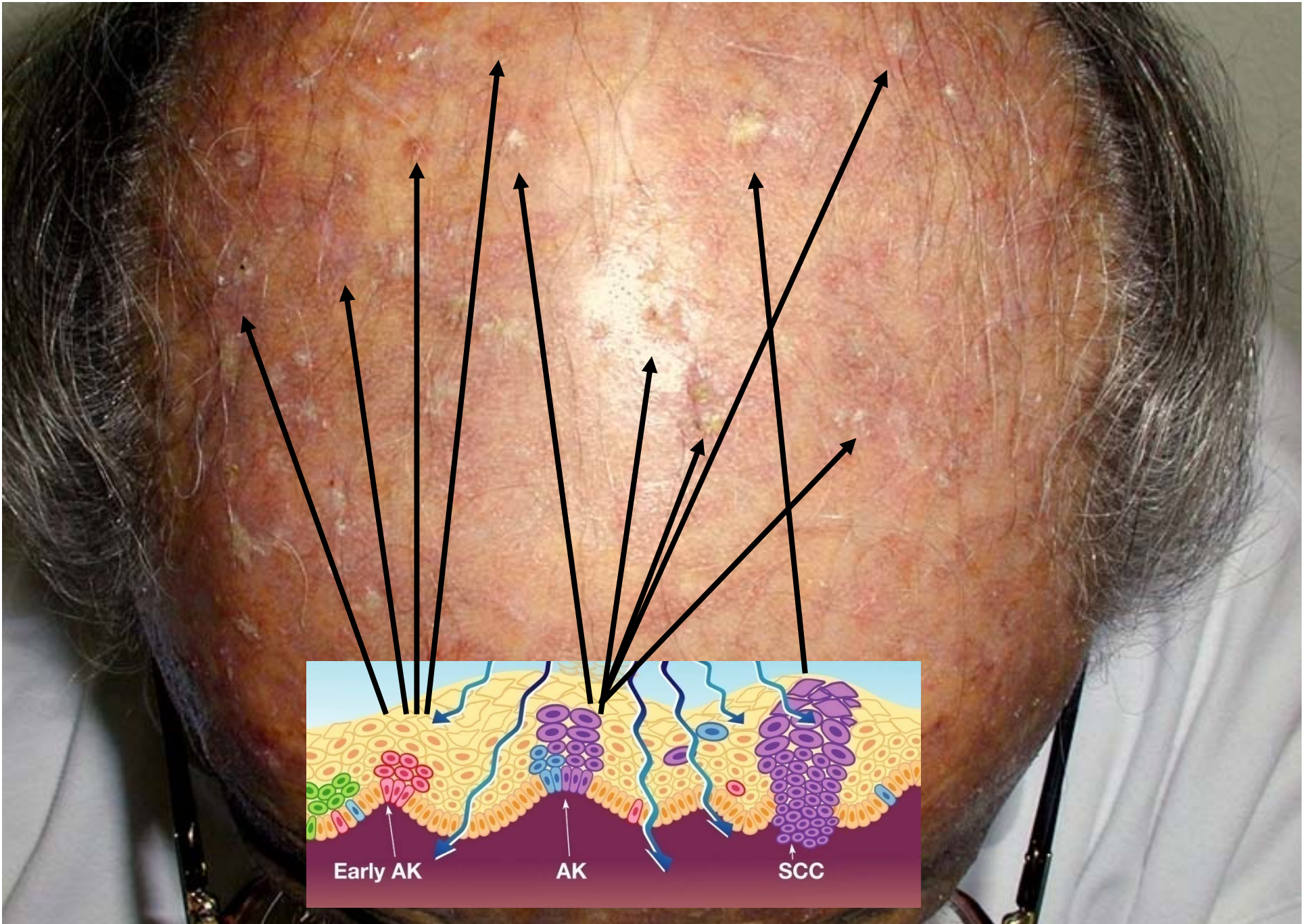
CE



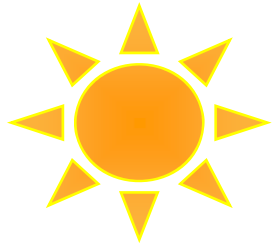
# Fisiopatología de las queratosis actínicas





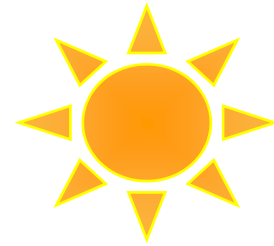


Stockfleth E, Kerl H Eur J Dermatol 2006:16:599-606



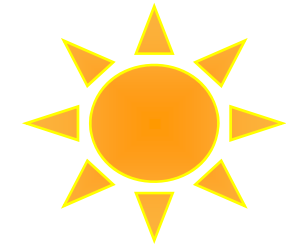
## Iniciación

- Daño al ADN (dímeros)
- Enzimas de reparación del ADN
- Influencia de la IL-12
- p53/p14, ras, p16



## Promoción

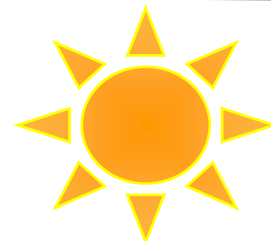
- Especies de oxígeno
- Señales transducción
- COX-2 y ODC
- Proliferación celular
- Inflamación



## Progresión

- Genético
  - Survivina
  - Telomerasa
- Replicación
- Invasión

Inmunosupresión







**Biopsiar, biopsiar,  
biopsiar...**



# 4. TRATAMIENTOS

# Objetivos del tto de las QA

1. Prevenir el CE invasivo y las metástasis
2. Mejorar la sintomatología
3. Mejorar la apariencia estética
4. Disminuir la aparición de nuevas lesiones
5. Poner los medios para destruir las lesiones subclínicas

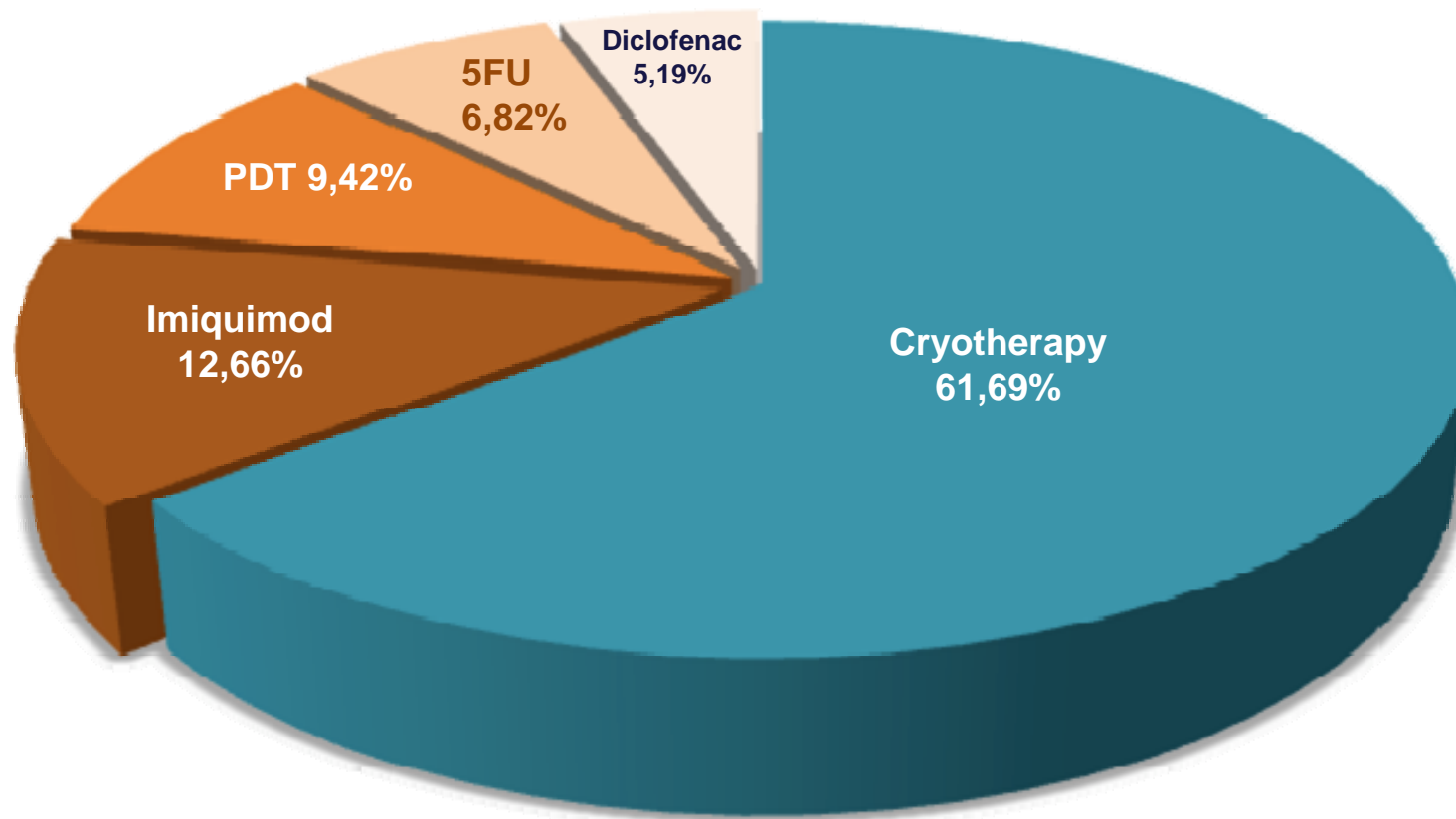
# CONSIDERAR

- Tipo de lesión: plana, hiper, gruesa, fina etc
- Número: Única, placa, o campo
- Localización
- Paciente: Edad, Salud, capacidades, social
- Eficacia, tolerancia, cosmética, coste
- Objetivo: Diagnostico, terapéutico, paliativo, mantener, prevenir..
- **VARIOS TTOS DISTINTOS EN UN MISMO PACIENTE**



### Assessing physicians' preferences on skin cancer treatment in Europe.

Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Trakatelli M, de Vries E, Ulrich M, Aquilina S, Saksela O, Majewski S, Ranki A, Proby C, Magnoni C, Pitkänen S, Kalokasidis K, Siskou S, Hinrichs B, Altsitsiadis E, Stockfleth E, Moreno-Ramirez D; EPIDERM Group.



# Tratamientos disponibles

## Destructivos

- Criocirugía
- Curetaje-ECG
- Dermabrasión
- Peelings:TCA
- Láser CO<sub>2</sub>

## Médicos

- Imiquimod
- Terapia Fotodinámica
- 5-Fluoracilo
- Diclofenaco
- Ingenol mebutato

# Mecanismo de acción

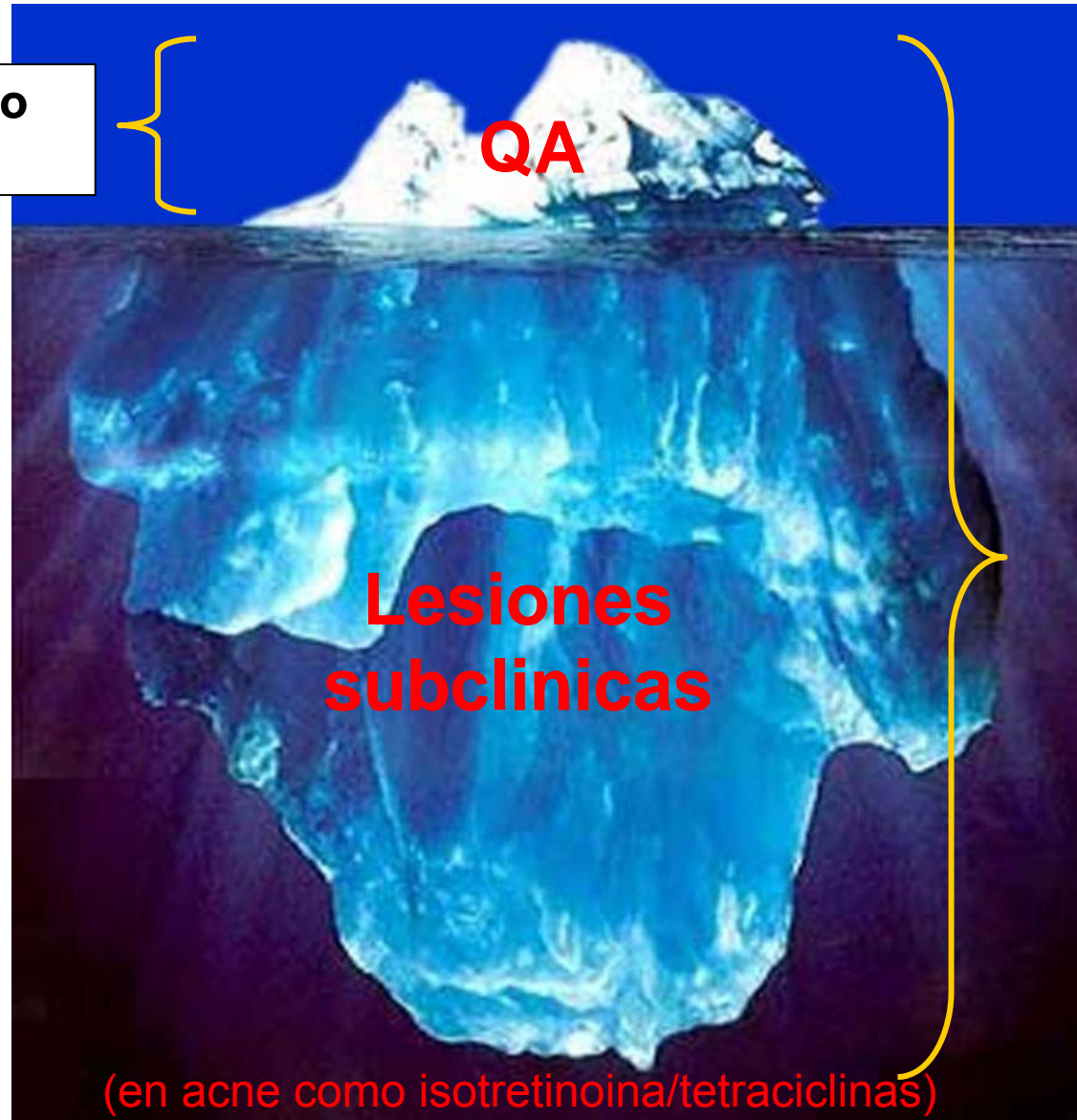
- Crioterapia.....Congelación
- TFD.....O<sup>2</sup> reactivo
- 5-FU.....Timidin sintetasa
- Diclofenaco.....Inhibidor COX
- Imiquimod.....Est.S.Inmune
-

# Terapias a la Lesión vs Campo

- En una misma área anatómica ( $>25 \text{ cm}^2$ ) es problemático el tratarlas con técnicas destructivas
- Los tratamientos destructivos originan una herida en extensión y profundidad que además de las molestias pueden dejar cicatrices
- No se tratan lesiones subclínicas

# Terapias a la lesión vs campo

Tto.ablativo solo  
a lo visible



Tto al campo  
eficaz para  
lo visible y lo  
subclínico

## ¿Deben tratarse todas las QA?

- Nadie puede predecir que lesión va a desarrollarse en CE invasivo, por lo tanto la **tendencia generalizada es a tomar una actitud activa.**



# Crioterapia-ECG >50%

## A favor

- Muy eficaz
- Rápido
- Pocos efectos secundarios
- Bien tolerado
- Económica
- No estéril

## En contra

- Doloroso
- Lenta cicatriz
- Hipo-hiperpigment.
- Cicatriz
- Difícil en lesiones múltiples











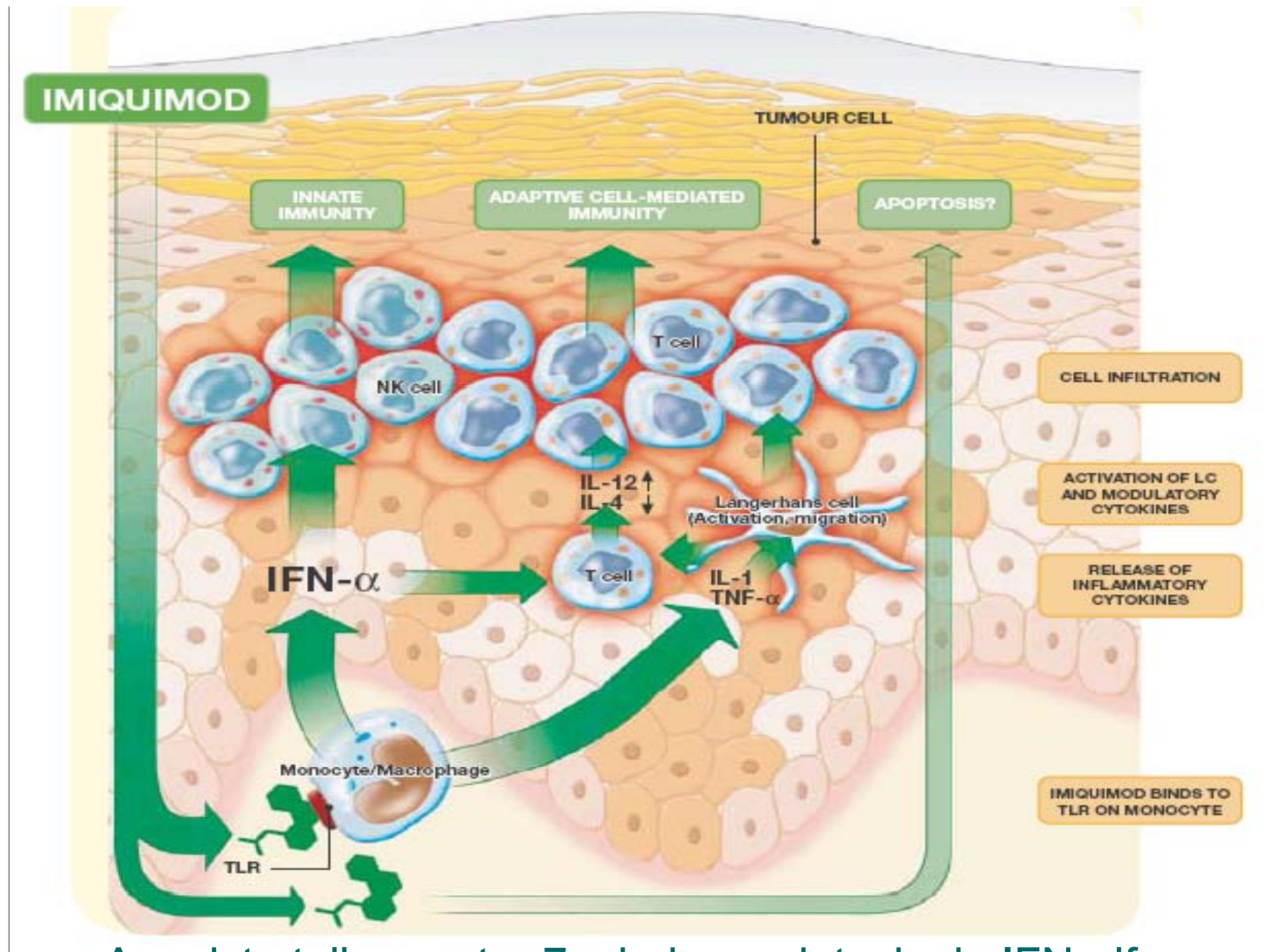






# Seguimiento de los pacientes

- Con métodos “destructivos” siguen apareciendo QA → **enfermedad crónica**
- Con tratamientos del “campo” la activación del sistema inmune reduce el riesgo de nuevas QA y de CE
- Mejora la “calidad” de la piel



Agonista toll-receptor 7 e induce sintesis de IFN-alfa

# Imiquimod 5%

## A favor

- No invasivo
- Buenos res. estéticos
- Curan las Q. no visibles
- No cicatriz
- No retrasos

## En contra

- Irritación, erosión, etc
- Requiere participación activa del paciente
- Largo



**Previo al tratamiento**



**Final del tratamiento**



**1 mes tras el tratamiento**



**3 meses tras el tratamiento**











4 semanas de  
tratamiento con  
Imiquimod







- Reacción local
- Cuadro pseudogripal
- Consultas no programadas

# 5-FU

## A favor

- No invasivo
- Muy utilizado >45 años
- Evidencia subclínicas
- Buen resultado estético

## En contra

- 55% recurrencias
- 1 mes de inflamación
- Mutaciones ??

# Terapia fotodinámica

## A favor

- Control dermatólogo
- Selectivo
- Tratamiento de un campo
- Excelente cosmética
- Pocos efectos secundarios

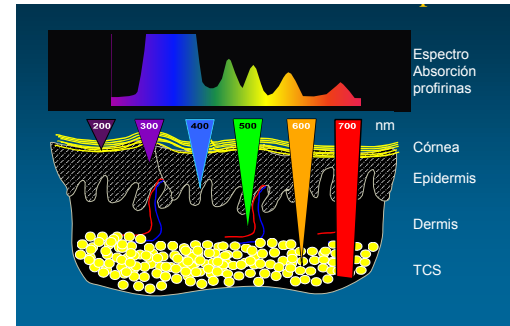
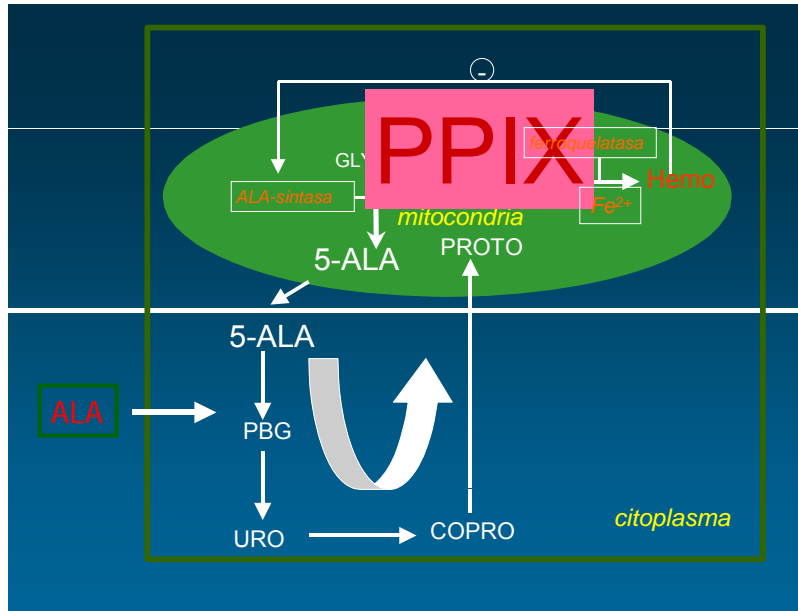
## En contra

- Dolor
- Proceso en 2 pasos
- Necesita equipo
- Puede requerir varias sesiones



# TFD

Emisión de fluorescencia

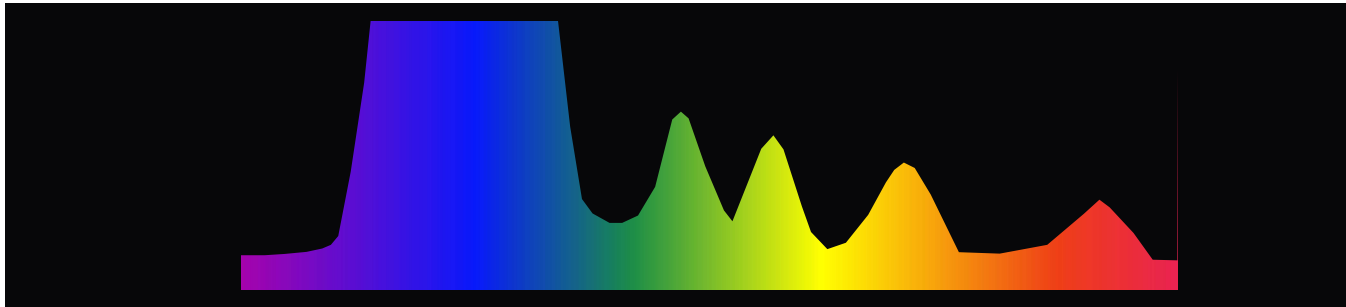


Destrucción selectiva de células tumorales

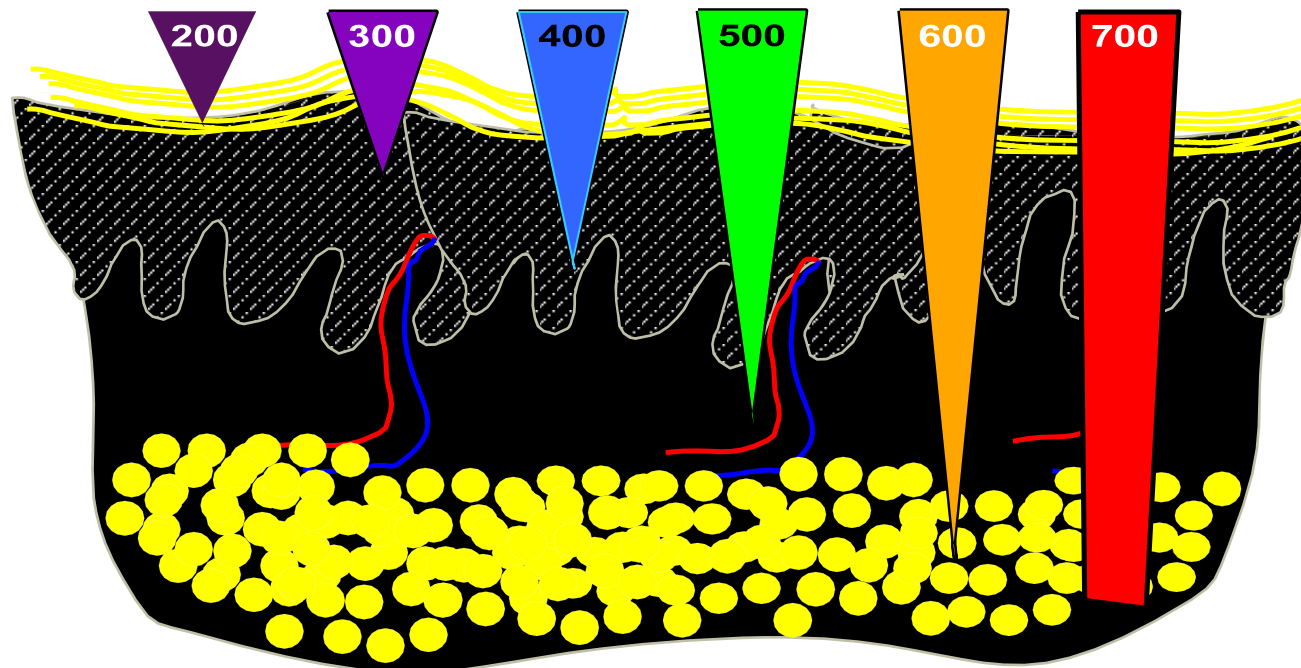




# Penetración de la luz en la piel



Espectro  
Absorción  
proirinas

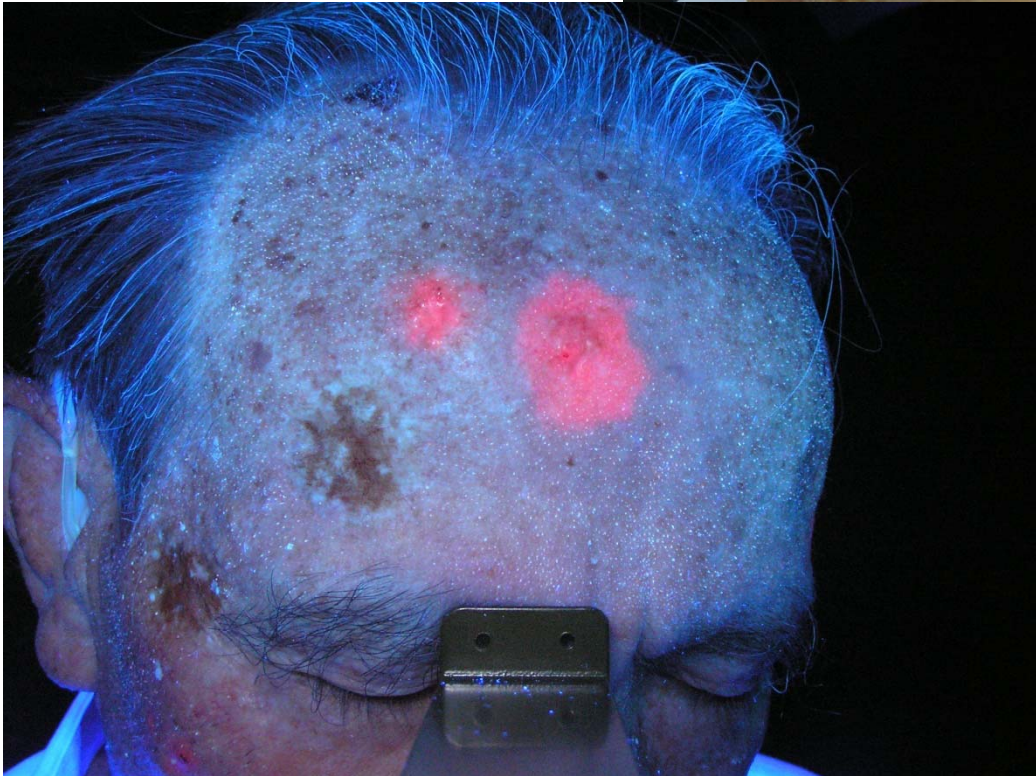


Cornea

Epidermis

Dermis

TCS







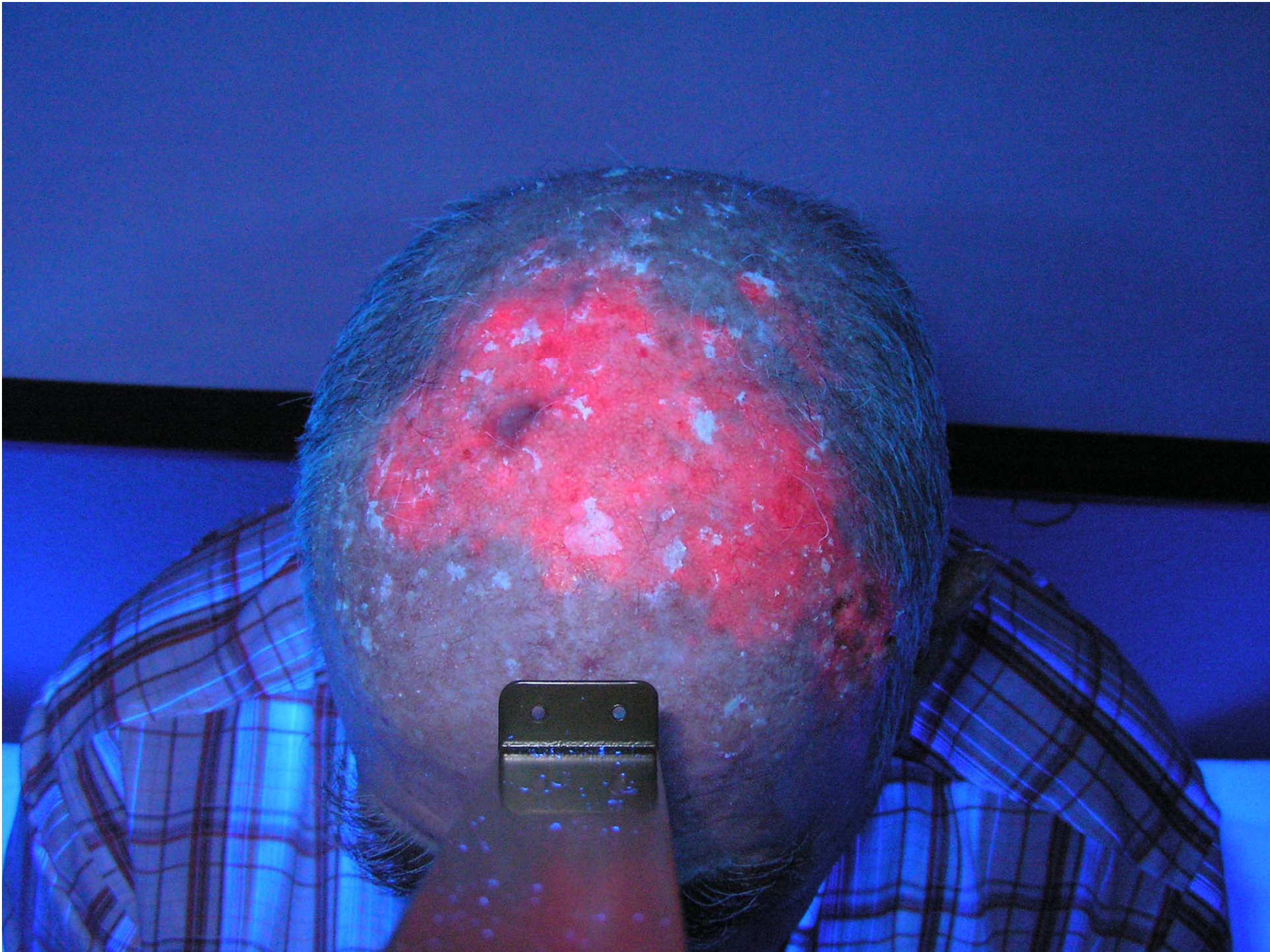




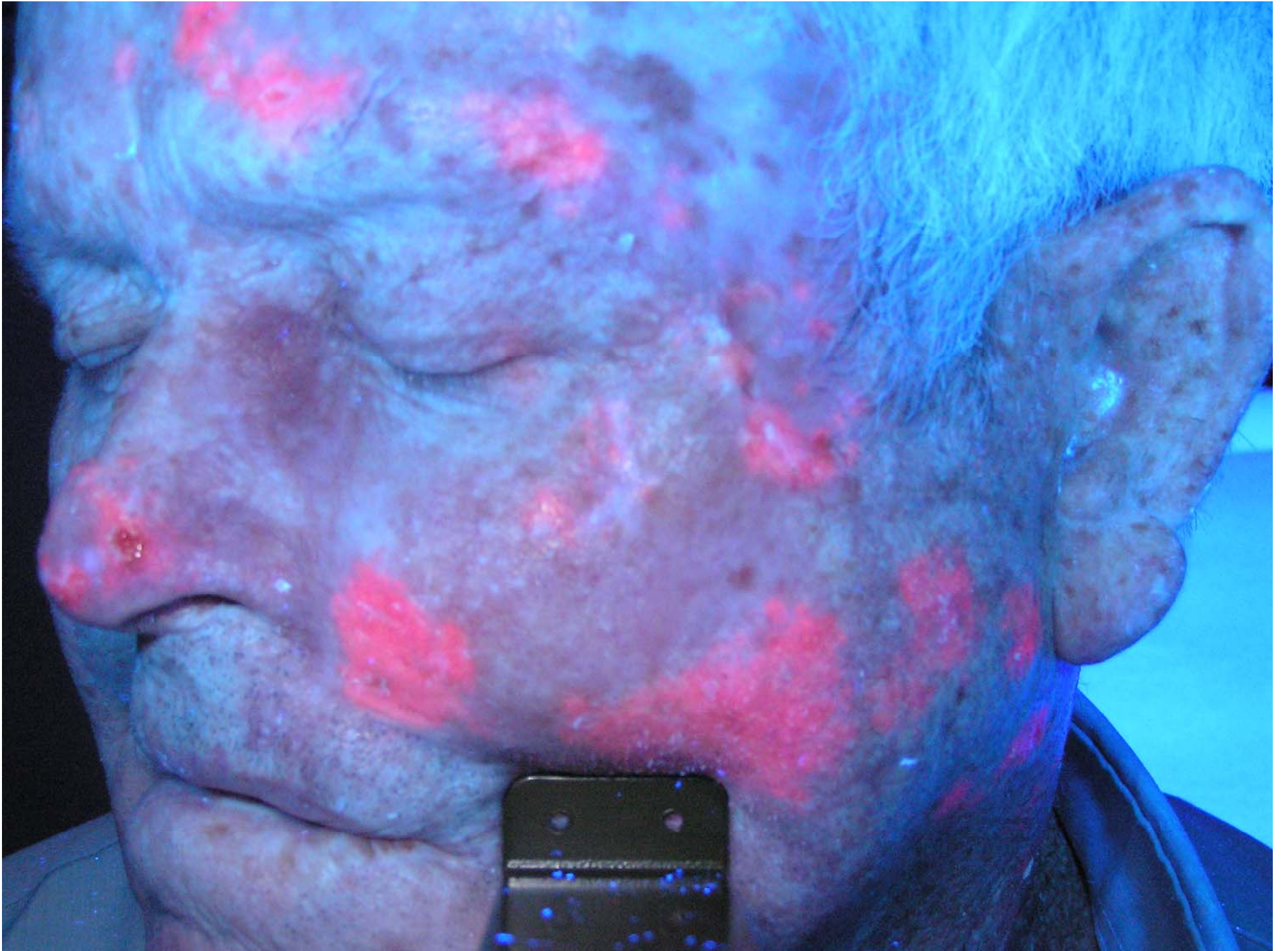


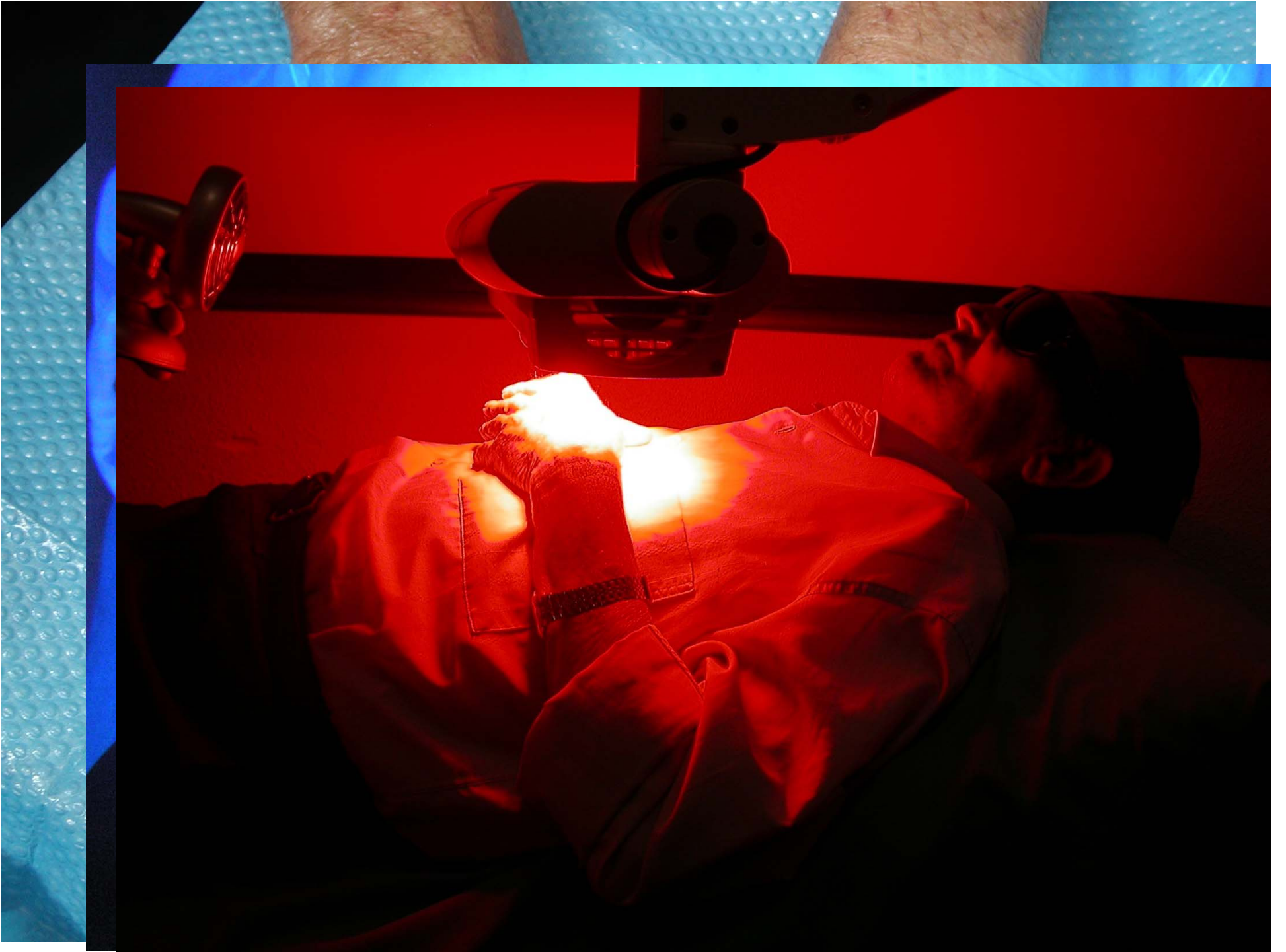




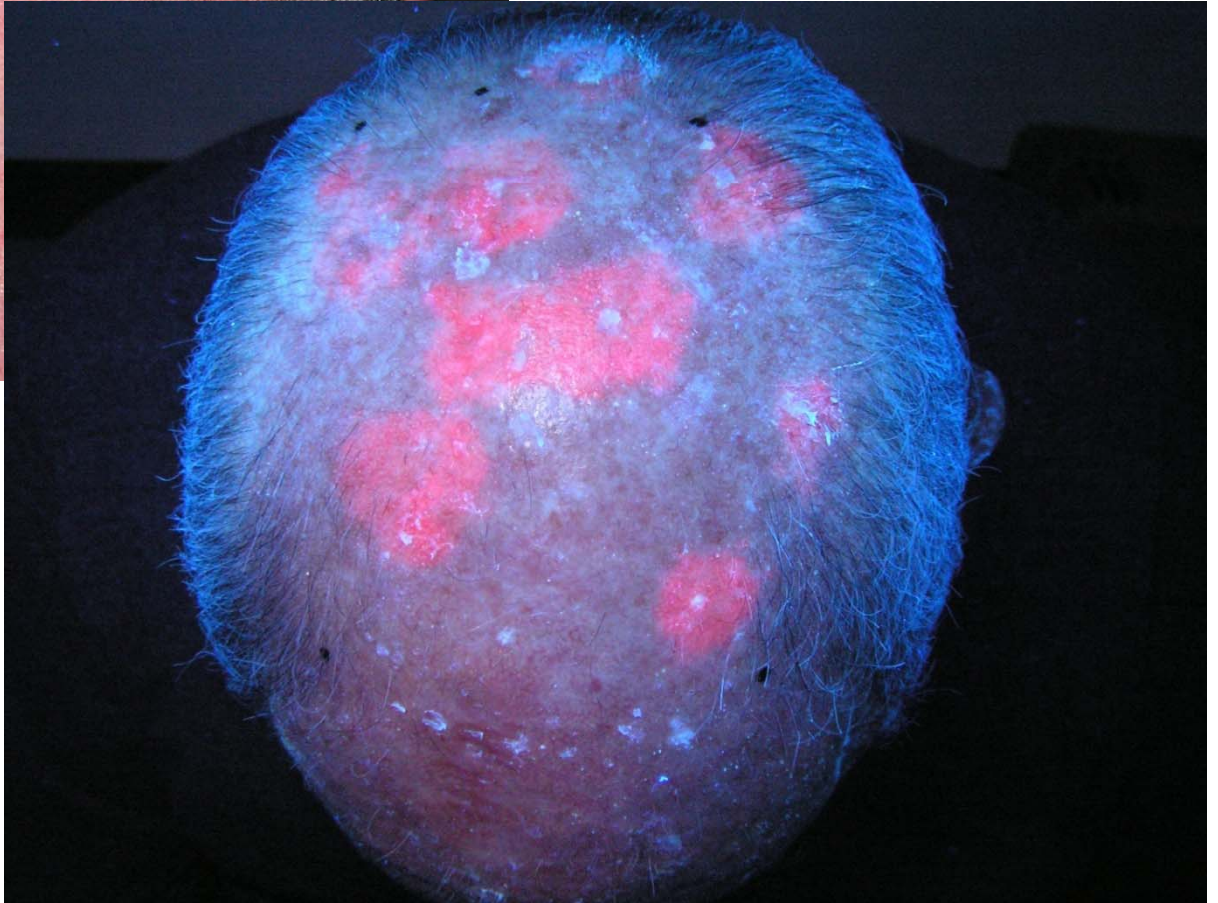
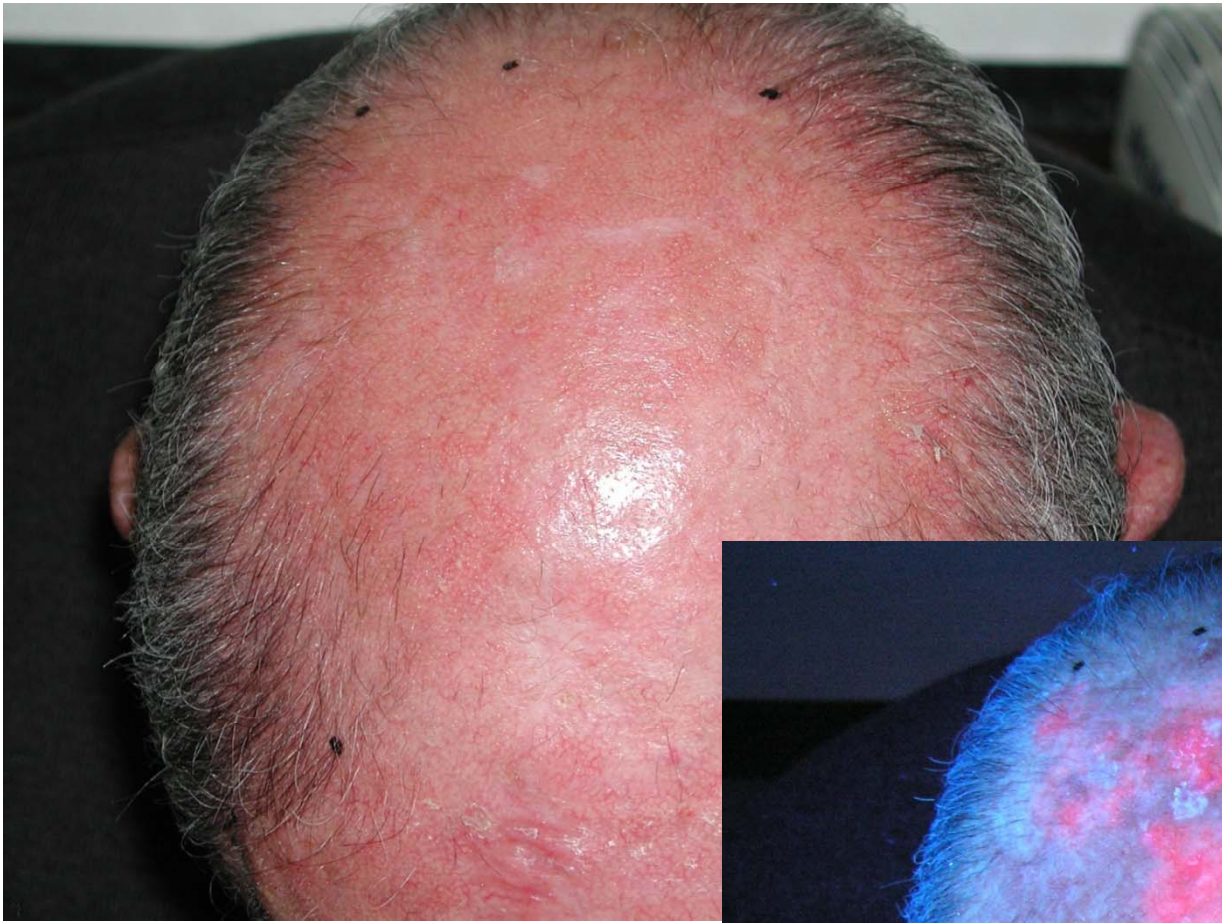










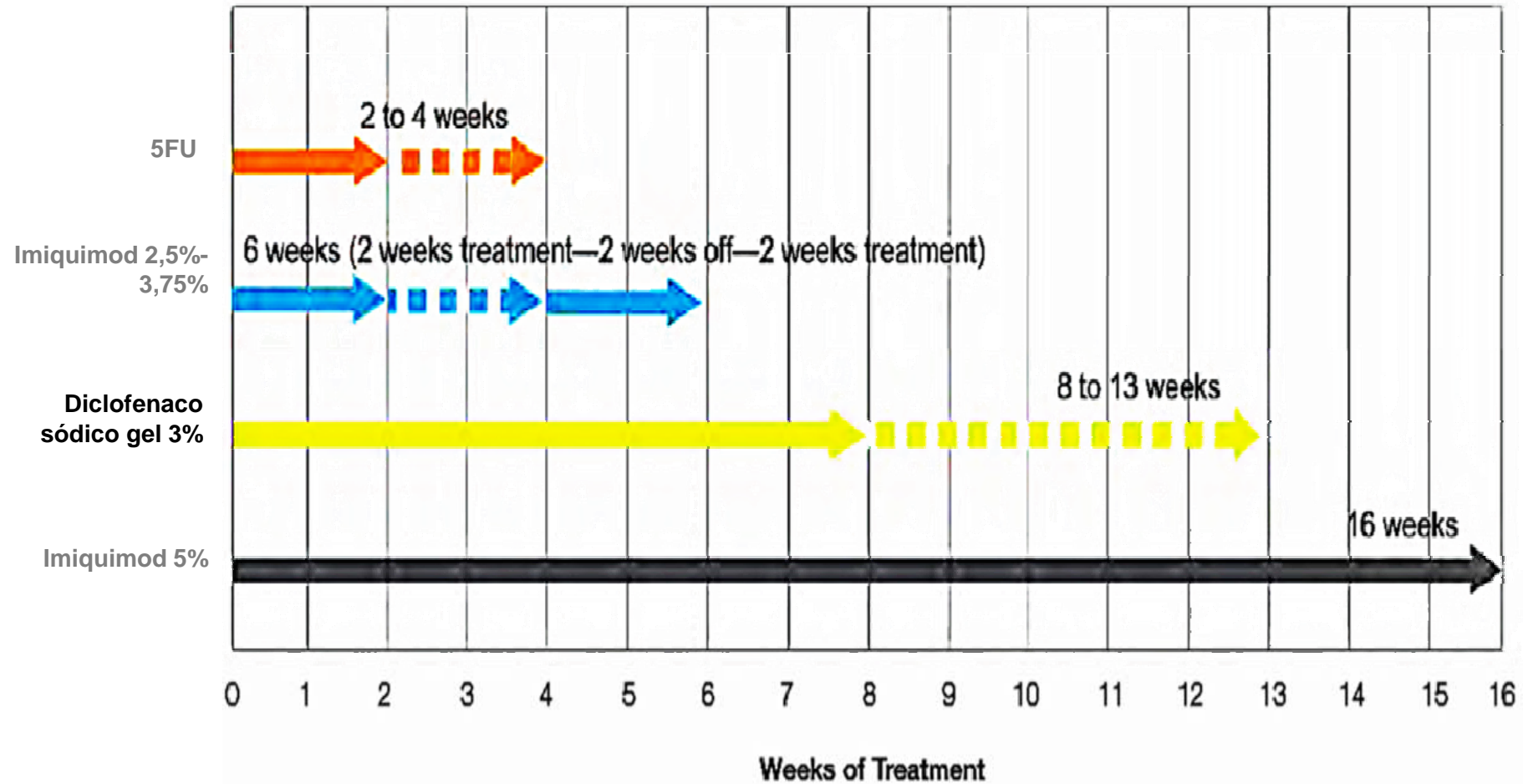






# Tratamiento tópico de la queratosis actínica

Berman. Cutis 2012



# Nuevas formulaciones y moléculas



**Diclofenaco gel 3% +  
ác. hialurónico 2,5%**

**5FU 0,5% + ác. salicílico 10% solución**

**Ingenol mebutato gel 0,05%**

**Imiquimod crema 3,75%**

*Eficacia, seguridad, posología*



**Diclofenaco gel 3% +  
ác. hialurónico 2,5%**

# Diclofenaco sódico 3% en ácido hialurónico al 2,5% gel

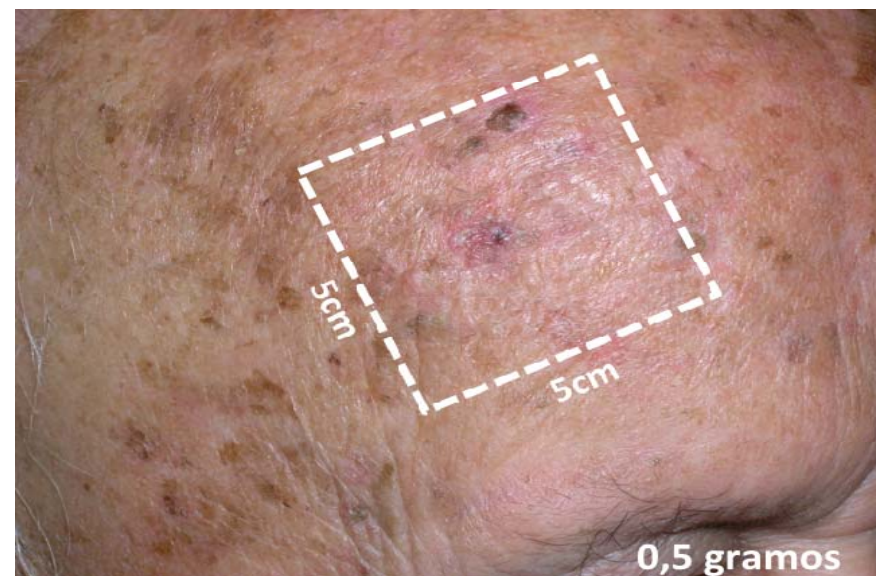
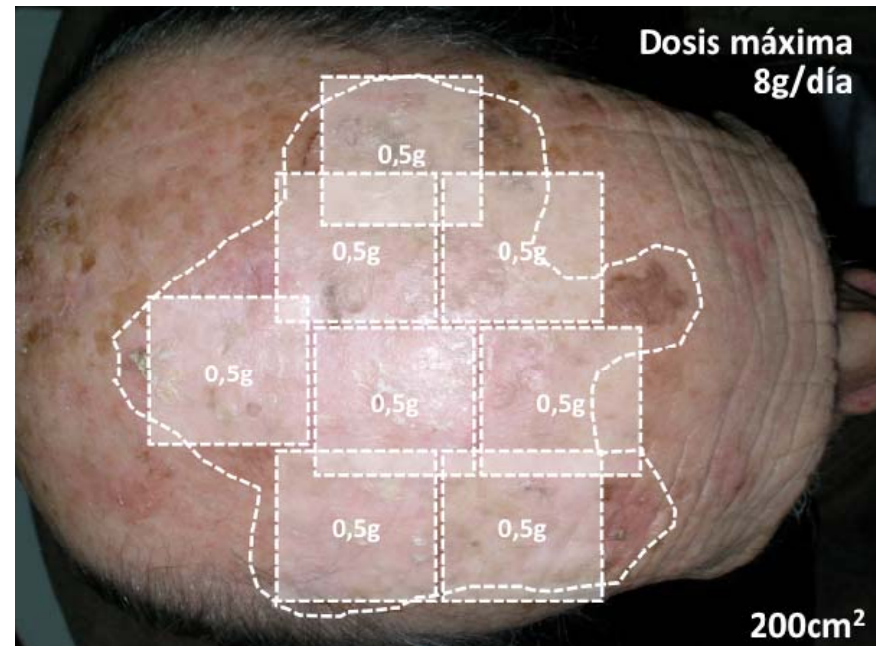
## Diclofenaco

AINE inhibidor de la COX-1 y COX-2 (1:3)

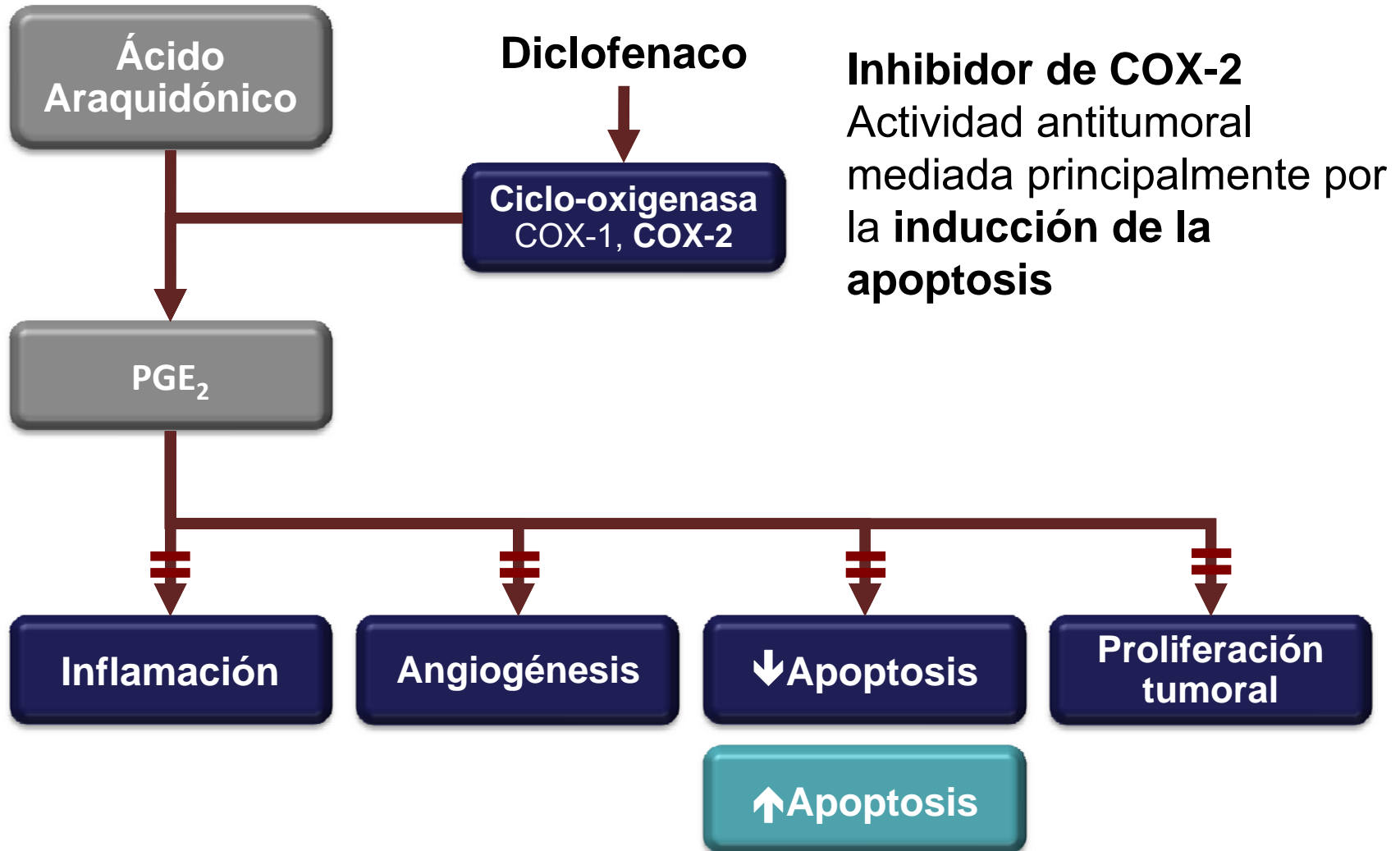
## Ácido hialurónico

Incrementa la concentración de diclofenaco en la epidermis

2 aplicaciones al día  
60-90 días



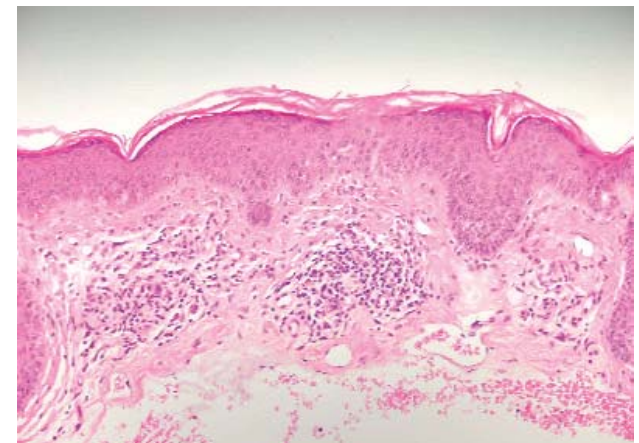
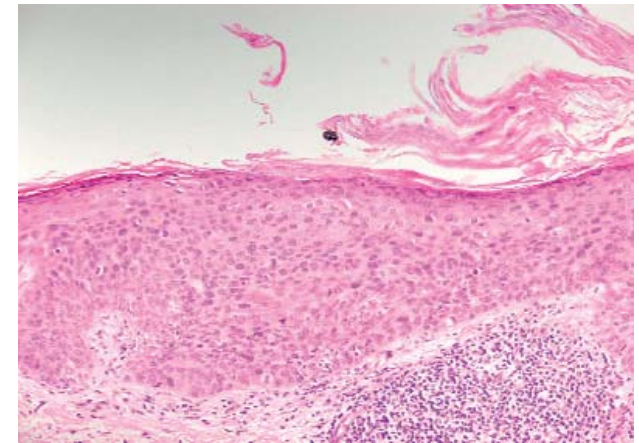
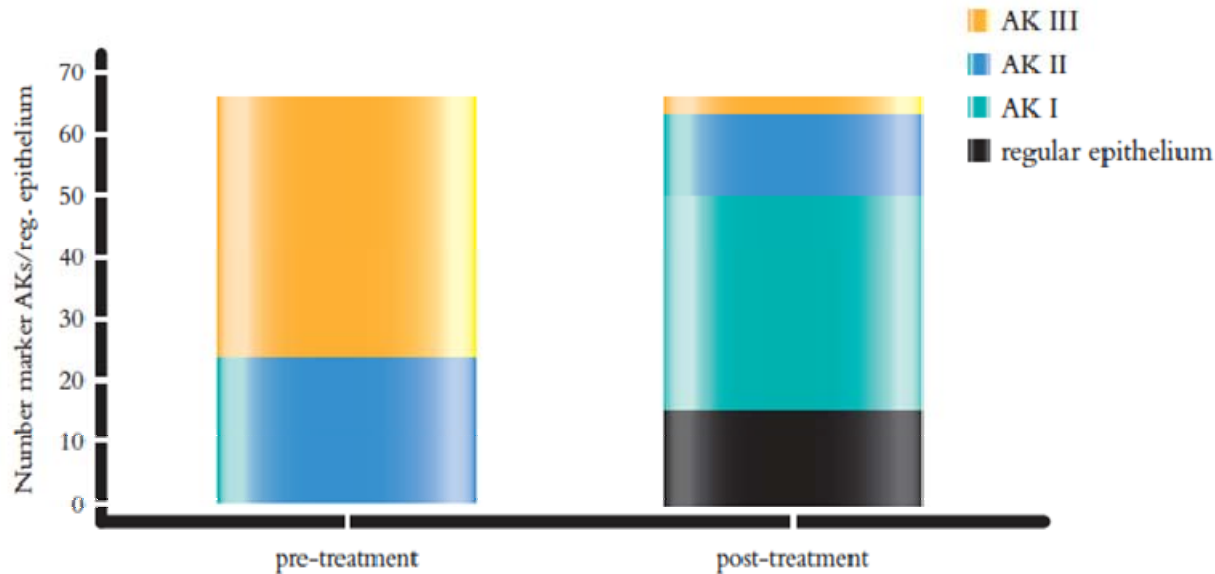
# Mecanismo de acción



## Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel induces regression of cancerous transformation in actinic keratoses.

Dirschka T, Bierhoff E, Pflugfelder A, Garbe C.

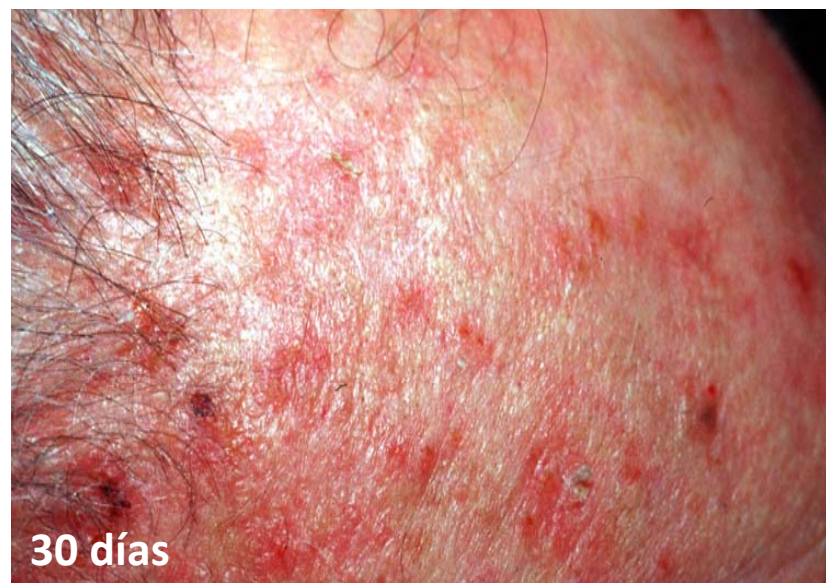
Dermatological Practice Center, Wuppertal, Germany. drdirschka@aol.com



Reducción del grado histológico de la queratosis actínica



	Diclofenac n=58 n (%)	Placebo n=59 n (%)
Most common skin-related adverse events		
Pruritus	32 (55)	29 (49)
Application site reaction	20 (34)	12 (20)
Dry skin	21 (36)	10 (17)
Rash	19 (33)	9 (15)
Erythema	15 (26)	4 (7)
Rash vesiculobullous	3 (5)	0 (0)
Skin exfoliation	3 (5)	0 (0)
Ulcerated skin	3 (5)	0 (0)



**Ingenol mebutato**



# Ingenol mebutato

## *Euphorbia peplus*

### **Cara y cuero cabelludo**

- Ingenol mebutato
- gel **0,015%**
- 1v/d x 3 días

### **Tronco y extremidades**

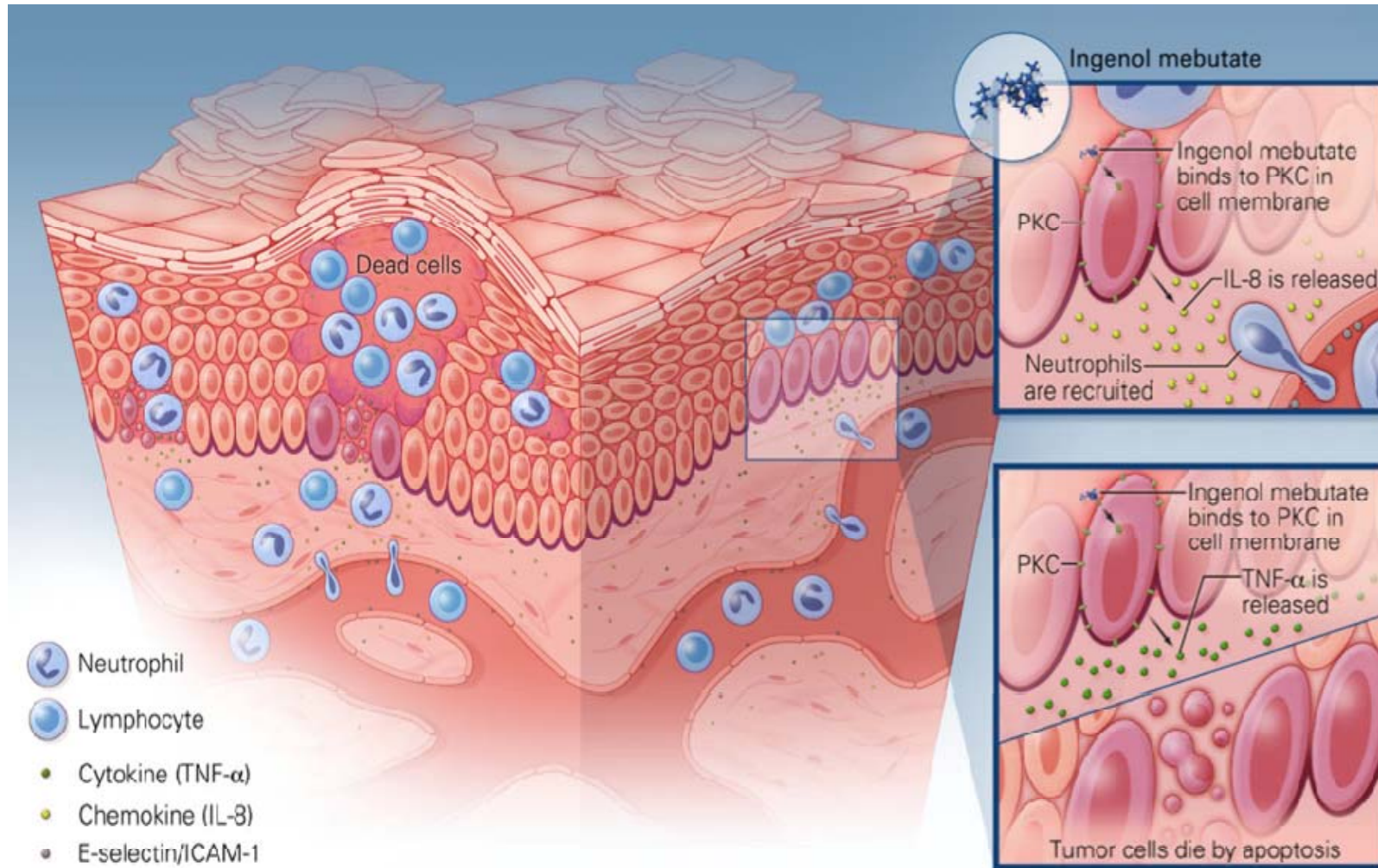
- Ingenol mebutato
- gel **0,05%**
- 1v/d x 2 días





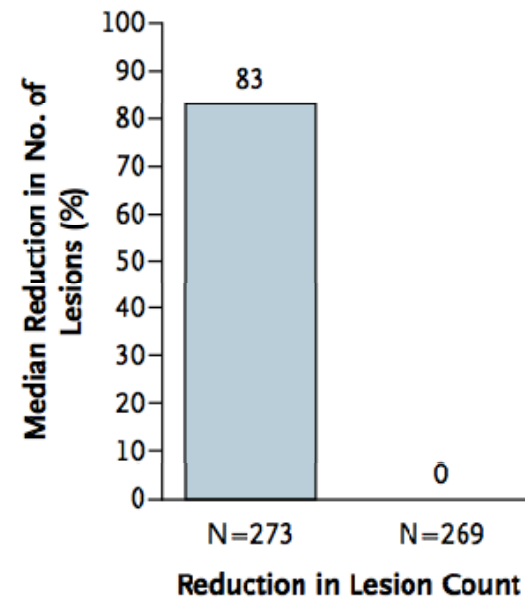
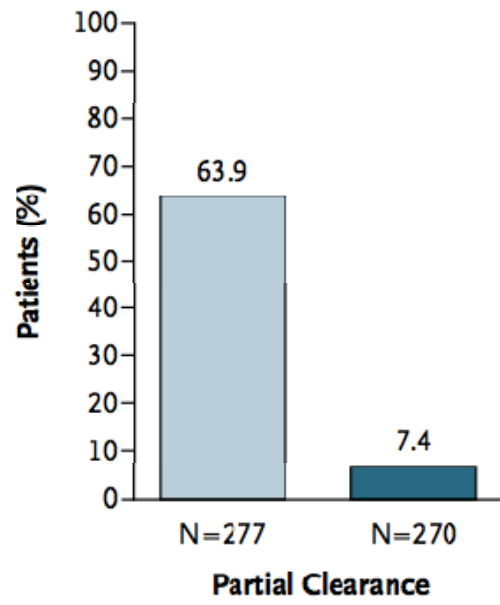
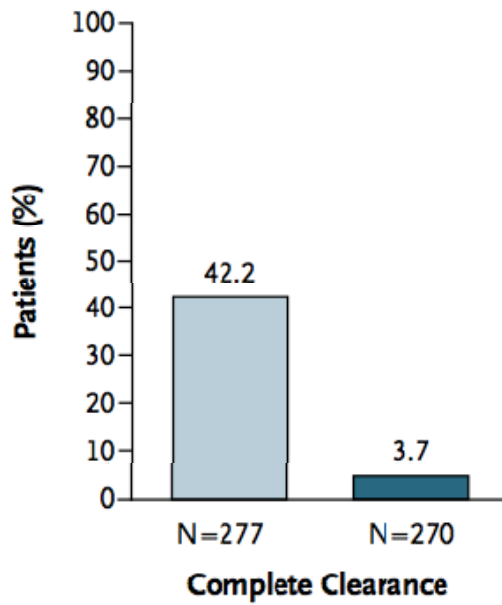


# Mecanismo de acción

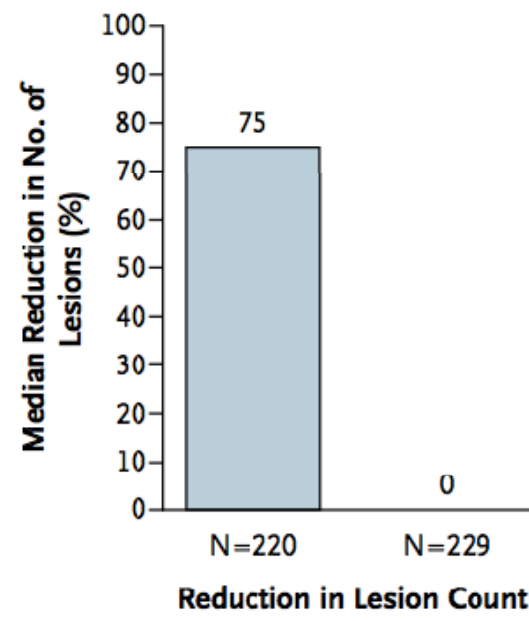
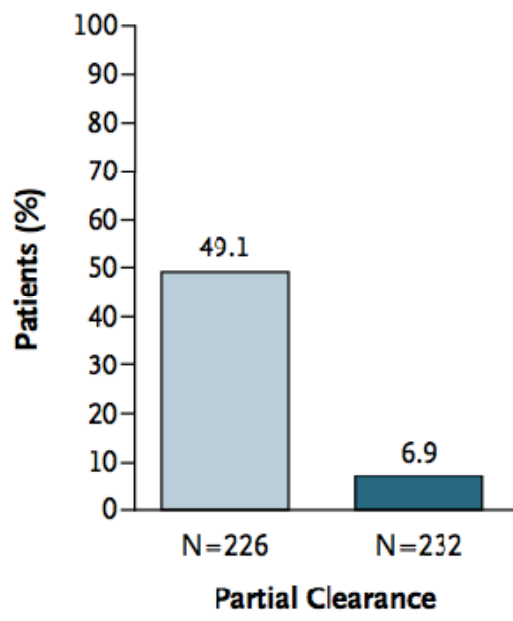
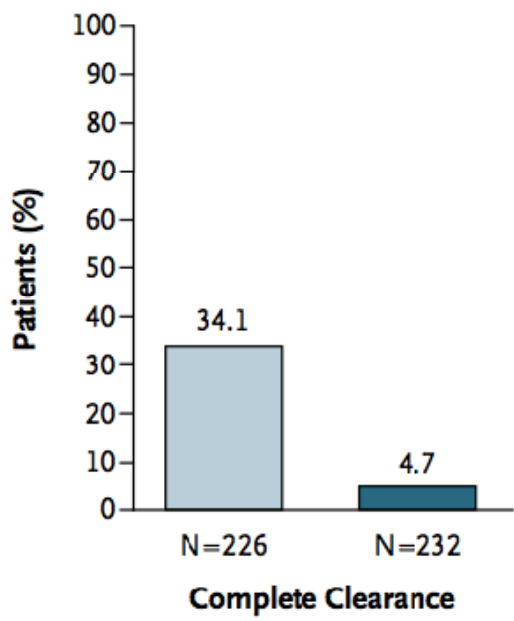


**Citotoxicidad inmediata**  
**Respuesta inflamatoria**

**Face & scalp lesions**

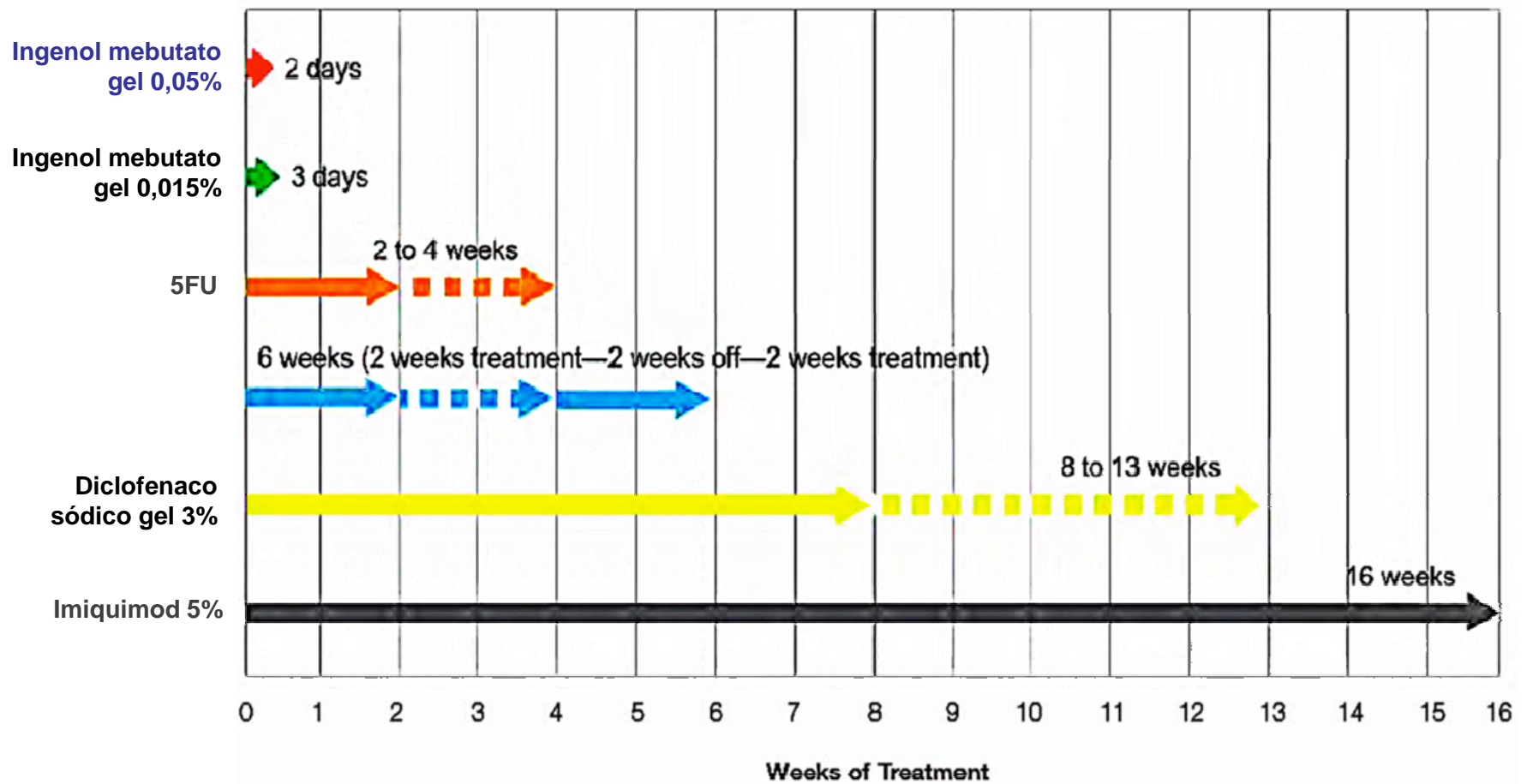


**Trunk & extremities**





# Duración del tratamiento



**Imiquimod 3,75% en crema**

# Características

- Esquema de aplicación más sencillo y corto
  - 2v/día x 2 sem.
  - Descanso 2 sem.
  - Repite 1 vez/día x 2 sem.
- Puede aplicarse en áreas mas extensas (todo cc o cara) (>25cm)
- Respuesta total en 36 % vs 6% en placebo
- Respuesta parcial en (>75%) en 59% vs 23%

# Resumen


## Nuevas formulaciones

	Respuesta completa	Toxicidad local	Duración del tratamiento	Tratamiento campo y QA múltiples
<b>Diclofenaco</b>	41,0%	+++	8-13sem	+++
<b>Ingenol</b>	42,3%	++	2-3d	++
<b>Imiquimod</b> 3,75%	35,6%	++	6sem	++
<b>5FU+AS</b>	55,0%	++	<12sem	-



# Toxicidades

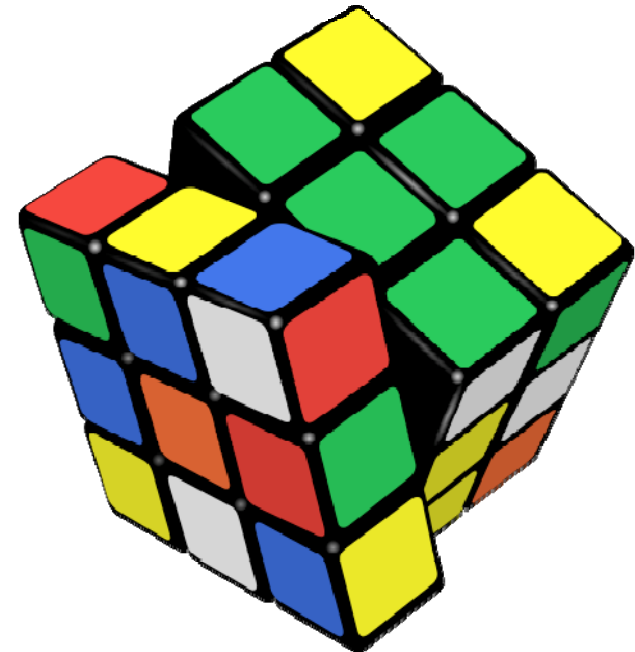
	5FU-AS dosis baja	Diclofenaco-AH	Vehículo 5FU-AS
<b>Total</b>	95,2%	76,8%	84,7%
<b>Efectos locales</b>	92,0%	62,7%	75,5%
<b>Irritación local</b>	86,1%	38,4%	61,2%
<b>Inflamación</b>	73,3%	38,4%	35,7%
<b>Prurito</b>	44,9%	38,9%	40,8%



**Combinar tratamiento de  
lesiones clínicamente  
evidentes con  
tratamientos al campo**

# Combinaciones de fármacos

- Crioterapia + Diclofenaco
- Crioterapia + Imiquimod
- TFD + Imiquimod
- ...







# Mismo paciente - distinta actitud















Muchas veces la elección del tratamiento depende del entorno del paciente.



# Toma de decisiones

- Factores a valorar
  1. Colaboración
  2. Estilo de vida
  3. Localización
  4. Extensión
  5. Tipo clínico-patológico



# 5. CONCLUSIONES

# 1. Elección del tratamiento

- La elección de un agente terapéutico, modalidad o las combinaciones depende del nivel de comodidad, la práctica de cada uno y las variables dependientes del paciente

## 2. Tratar la “lesión” vs el “campo”

- La crioterapia es un tratamiento para lesiones aisladas, circunscritas e hiperqueratósicas
- El campo de cancerización considera a las QA como una patología crónica de la piel más que uno o muchos tumores juntos.  
Con los los nuevos tratamientos dirigidos al campo se intenta reparar la patología de base en lugar de solo combatir el síntoma.



## 3. Tratamiento ideal

- Combinación de tratamientos del campo y el control histológico de las lesiones más infiltradas.
- La protección UV debe ser extrema
- Los pacientes con campo de canc. se deben seguir de por vida