

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	2
Resumo.....	4
Introdução.....	7
Materiais e Métodos	8
Tabelas e Figuras.....	9
Discussão.....	14
Epidemiologia	14
Etiologia	15
Clínica	23
Diagnóstico Diferencial.....	26
Diagnóstico.....	27
Tratamento	36
Seguimento.....	53
Conclusões	56
Referências Bibliográficas	60

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU: 5-Fluorouracilo

8-OHdG: 8-hidroxil-2'-desoxilguanosina

AAL: Ácido Aminolevulínico

AINE: Anti-Inflamatório Não Esteróide

AP-1: Proteína Activadora 1 (factor de transcrição)

As: Arsénio

BMU: Biomicroscopia por Ultra-sons

C&C: Curetagem e Cauterização

CAD: Ciclo de Arrefecimento-Degelo

CBC: Carcinoma Baso-celular

CCL21: Ligando Quimiocina (motivo C-C) 21

CEC: Carcinoma Espinho-celular

CL: Células de Langerhans

CIR: Coeficiente Integrado de Retrodifusão

COX: Ciclo-oxigenase

DB: Doença de Bowen

DB-As: Doença de Bowen induzida pelo Arsénio

DF: Diagnóstico por Fluorescência

GM-CSF: Factor Estimulante de Colónias de Granulócitos e Macrófagos

FADD: Proteína com Domínio de Morte Associada ao Fas

IC: Intervalo de Confiança

IL: Interleucina

INF: Interferão

LED: *Light Emitting Diode*

LT: Linfócitos T

MAL: Metilaminolevulinato

MCR: Microscopia Confocal de Reflectância

NCNM: Neoplasia Cutânea Não-melanoma

NFkB: Factor Nuclear potenciador das cadeias leves k das células B activadas

PB: Papulose Bowenóide

PARP: Polimerase Poli (ADP-Ribose)

pDB: Doença de Bowen variante pigmentada

Pp IX: Protoporfirina IX

QA: Queratose Actínica

ROS: Espécies Reactivas de Oxigénio

RT: Radioterapia

RUV: Radiação Ultra-violeta

TCO: Tomografia de Coerência Óptica

TGF: Factor de Crescimento Tumoral

TFD: Terapêutica Fotodinâmica

TL: Taxa(s) de Limpeza

TLR: *Toll-like* Receptors

TNF: Factor de Necrose Tumoral

TR: Taxa(s) de Recorrência

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

VPH: Vírus do Papiloma Humano

RESUMO

Introdução: A Doença de Bowen (DB) é um carcinoma espinho-celular (CEC) *in situ*, que afecta frequentemente idosos (áreas expostas à radiação solar) e imunodeprimidos, e que tem um risco de até 10% de evolução para CEC invasivo. Por isso, estas lesões devem ser identificadas e tratadas precocemente.

Objectivos: Avaliar a evidência disponível de modo a proceder a uma descrição global e actualizada da DB, mais centrada nos factores etiológicos subjacentes, nos meios de diagnóstico, e na eficácia, adequabilidade e custo das terapêuticas preconizadas. A presente revisão é uma tentativa de completar e actualizar as *Guidelines for management of Bowen's Disease: 2006*.

Material e Métodos: Foi efectuada uma revisão pormenorizada, desde a descrição clínica da DB ao seu seguimento pós-terapêutico, baseada na literatura recente e disponível na base de dados PubMed, Science Direct e b-on, e em alguns manuais e atlas de Dermatologia. Um enfoque especial foi dedicado aos dados mais actuais acerca de alguns factores etiológicos, dos métodos de diagnóstico não-invasivo, e do papel das modalidades terapêuticas propostas.

Conclusões: Os imunodeprimidos são um grupo de risco onde a doença tende a aparecer mais precocemente, em áreas não expostas à radiação solar, e com maior recorrência. A infecção por VPH contribui para o desenvolvimento de DB tanto genital como extra-genital. É atribuída apreciável precisão diagnóstica a várias técnicas de diagnóstico não-invasivo, contudo, possuem limitações que tornam o exame histo-patológico indispensável. Nenhum tratamento provou ser inequivocamente superior aos restantes, em eficácia. A escolha deve basear-se nas características da lesão e do doente, na experiência do clínico, e nos custos associados. É necessária mais investigação para o estabelecimento dos protocolos terapêuticos óptimos dos tratamentos não-cirúrgicos disponíveis e para avaliação do papel promissor dos AINE tópicos. Seguintos pós-terapêuticos mínimos de 12-24 meses são recomendados.

Palavras-chave: “Doença de Bowen” ou “carcinoma espinho-celular *in situ*”, associadas ou não a “epidemiologia”, “diagnóstico”, “factores de risco”, “tratamento”, “terapêutica fotodinâmica”, “seguimento”.

ABSTRACT

Introduction: Bowen's Disease is a squamous-cell carcinoma *in situ*, which often affects elderly (areas exposed to solar radiation) and immunocompromised patients, and that has a risk up to 10% for progression into invasive SCC. Therefore, these lesions should be early identified and treated.

Objectives: To evaluate the available evidence in order to undertake a comprehensive and updated description of BD, more focused on the underlying etiologic factors, means of diagnosis, and effectiveness, appropriateness and cost of therapies recommended. This review is an attempt to supplement and update the *Guidelines for management of Bowen 's disease: 2006*.

Material and Methods: A detailed review, from clinic description of BD to post-therapy *follow-up*, was performed based on the current available literature in PubMed, Science Direct and b-on data, as well as in some manuals and atlas of Dermatology. Special attention was devoted to the most current data about some etiologic factors, methods of non-invasive diagnosis, and the role of therapeutic modalities proposed.

Conclusions: The immunocompromised people are a risk group where the disease tends to appear earlier in areas not exposed to solar radiation and with greater recurrence. The HPV infection contributes to the development of both genital and non-genital BD. Several techniques for non-invasive diagnosis have been proposed as having significant diagnostic accuracy, however, they have limitations that make histopathological examination indispensable. No treatment has proven to be unequivocally superior to others, in effectiveness. The choice should

be based on the characteristics of the lesion and of the patient, on physician's experience, and on associated costs. Further research is required to establish the optimal therapeutic protocols of non-surgical treatments available and to evaluate the promising role of topical NSAID. Minimum post-therapeutic follow-up of 12-24 months is recommended.

Key words: "Bowen's disease" or "squamous-cell carcinoma *in situ*", associated or not with "epidemiology", "diagnosis", "risk factors", "treatment", "photodynamic therapy", "follow-up".

INTRODUÇÃO

A Doença de Bowen (DB) é uma forma de carcinoma espinho-celular (CEC) intra-epidérmico, ou *in situ* [1-7], originalmente descrita por John Templeton Bowen no início do século XX [1-3]. O ponto de partida foi a descoberta, em dois doentes, de manchas e placas irregulares localizadas às nádegas e à face posterior da perna, respectivamente [8,9]. No seu estudo, de 1912, descreve estas lesões como ligeiramente elevadas e avermelhadas, de consistência moderadamente firme, tomando um aspecto papilomatoso numas zonas e crostoso noutras áreas das lesões [8,9]. A descrição inicial de Bowen difere muito pouco da definição actual. Topograficamente, parece haver uma predilecção por áreas alvo de exposição solar, como a face e as pernas [1,10]. Outros factores de risco atribuídos à doença são: idade avançada [1,2,11-13], género feminino [1,11,12], fenótipo baixo [12,13], infecção por vírus do papiloma humano (VPH) [2-5,7,12,13], imunossupressão [12,13,14,15], exposição arsenical [7,12,16,17].

Tem usualmente um curso indolente, crónico e progressivo, com baixo potencial de evolução para um comportamento invasivo maligno [1,2,6,7]. Também Bowen observou que “aparentemente, as lesões nunca desaparecem espontaneamente”, classificando-as como “proliferação epitelial crónica atípica” [8,9]. Todavia, ao longo dos anos, foram reportados casos de regressão completa e espontânea da doença [6]. Ainda assim, devido ao potencial de malignidade, a designação original de Bowen acabou por ser substituída, décadas mais tarde, por “carcinoma *in situ*” espinho-celular [8]. Como tal, estas lesões devem ser identificadas e tratadas precocemente.

O presente artigo de revisão pretende completar e actualizar as *Guidelines for management of Bowen’s Disease: 2006* da *British Association of Dermatology*, através de uma descrição global e actualizada da DB, mais centrada nos factores etiológicos subjacentes, nos meios de diagnóstico e na eficácia, adequabilidade e custo das terapêuticas preconizadas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi efectuada uma revisão pormenorizada, desde a descrição clínica da DB ao seu seguimento pós-terapêutico, baseada na literatura recente e disponível na base de dados PubMed, Science Direct e b-on. Um enfoque especial foi dedicado aos dados mais actuais acerca de alguns factores etiológicos, dos métodos de diagnóstico não-invasivo, e do papel das modalidades terapêuticas propostas.

As palavras-chave utilizadas foram: “Doença de Bowen” ou “carcinoma espinho-celular *in situ*”, associadas ou não a “epidemiologia”, “diagnóstico”, “factores de risco”, “tratamento”, “terapêutica fotodinâmica”, “seguimento”.

A pesquisa, realizada entre Maio e Novembro de 2013, reúne um conjunto de 103 artigos que inclui: relatos de casos e séries, estudos retrospectivos, prospectivos, piloto, e artigos de revisão. Informação de 2 manuais/atlas de Dermatologia foram utilizadas para complementar determinados aspectos pouco referidos nos artigos científicos.

TABELAS E FIGURAS

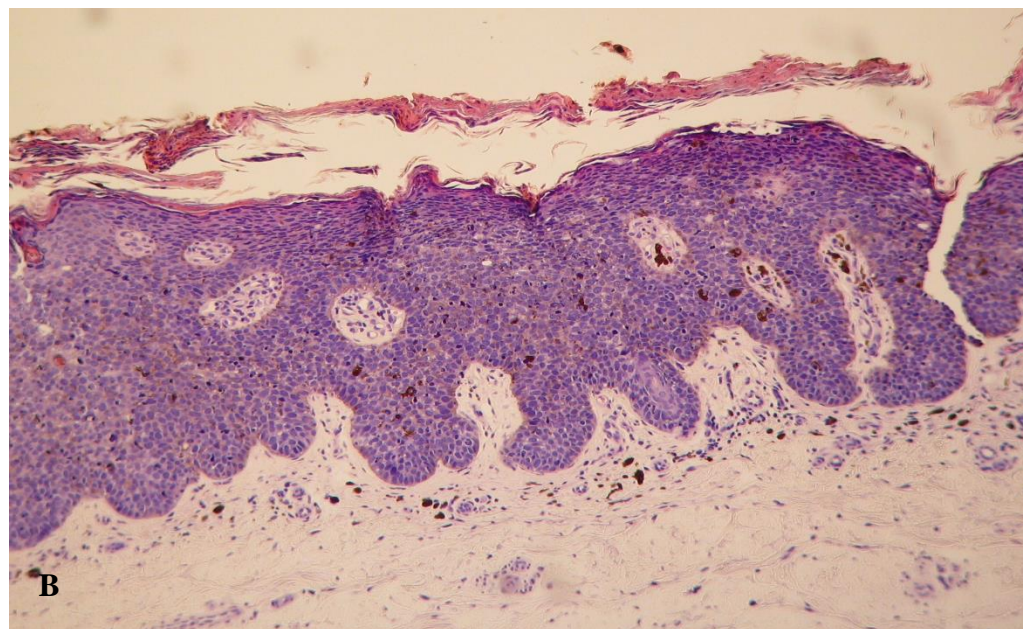
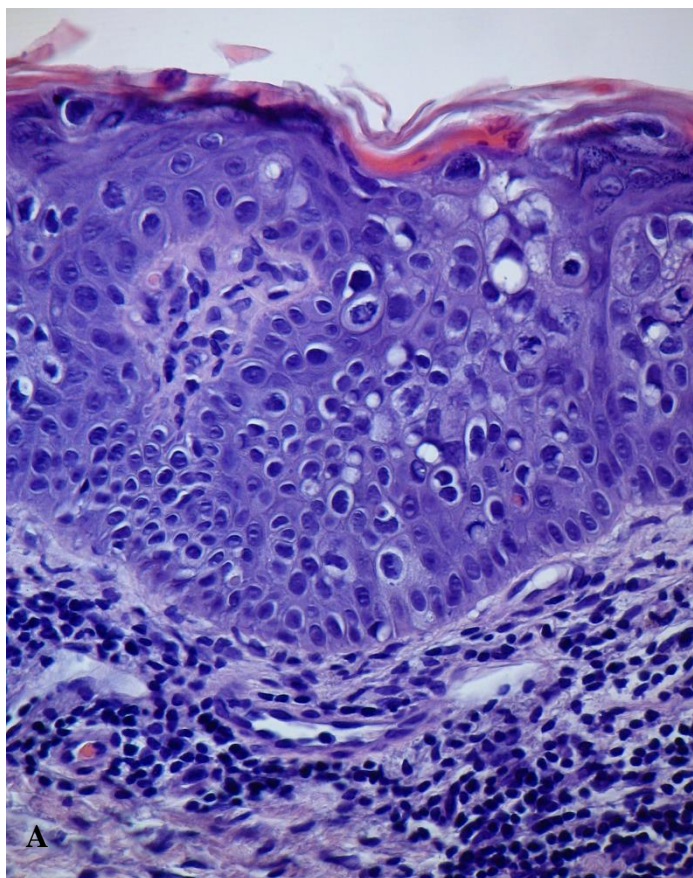


Figura 1 Histologia da Doença de Bowen.

A Doença de Bowen, com envolvimento de toda a espessura da epiderme por queratinócitos atípicos e pleomórficos; **B** Variante pigmentada da Doença de Bowen

Cortesia: *Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra*

Modalidade Terapêutica	Principais Indicações	Taxa de Limpeza ¹	Taxa de Recorrência ¹	Principais Inconvenientes	Custo (relativo ²)
5-Fluorouracilo	Boa alternativa para não candidatos a cirurgia ou quando esta é recusada; Locais com boa ou má cicatrização; Áreas especiais como o pênis e os dedos	46 a 100% ^a	7.7 a 41.7% ^a	Ardor; formação de crostas; dermatite alérgica de contacto (propilenoglicol e álcool estearílico)	1.36
Imiquimod	Lesões grandes ou em áreas sensíveis (nariz, pálpebras); Útil na região peri-anal, pênis, tronco e extremidades. Imunocomprometidos	73 a 93% ^b	0% ^b	Eritema, edema, erosão, ulceração, exsudação, vesiculação, descamação, formação de crostas, sintomas gerais	2.29
Crioterapia	Lesões pequenas ou únicas em áreas com boa cicatrização Doentes que recusem cirurgia ou o incómodo de terapêuticas tópicas.	86 a 100% ^c	0.8 a 36.1% ^c	Dificuldades de cicatrização, cicatrizes hipopigmentadas, infecções, lesões nervosas, dor, ulceração (em zonas pouco vascularizadas)	2.92

Curetagem e Cauterização	Lesão única de reduzidas dimensões	81.2 a 98% ^d	6.5 a 18.8% ^d	Cicatrizes, queimaduras, interferência com <i>pacemakers</i>	1.00
Excisão	Lesão única e de reduzidas dimensões; DB digital ou peri-anal	100% ^e	4.6 a 19.4% ^{e,f}	Limitações estéticas e funcionais; problemas de cicatrização.	1.00
Cirurgia Micrográfica de Mohs	Lesões recorrentes ou mal definidas; Necessidade de cirurgia poupadora de tecido (dedos, lábios, pálpebras, etc.)	100% ^g	6.3 a 8.3% ^g	Irrelevantes	2.00 ^g
Terapêutica Fotodinâmica	Lesões de grandes dimensões; DB digital e subungueal; Imunodeprimidos, diabéticos e anti-coagulados; Contra-indicação cirúrgica	84 a 96% ^h	10.5 a 31% ^h	Dor (pode levar a interrupção do tratamento), ardor e prurido.	3.57
Radioterapia	Lesões onde a reparação cirúrgica é impraticável por razões cosméticas ou funcionais (ânus, couro cabeludo) Lesões de grandes dimensões em idosos com co-morbilidade	94.7 a 100% ⁱ	0 a 10.5% ⁱ	Maus resultados em áreas de difícil cicatrização; Radiotoxicidade (necrose óssea e cartilágnea); Possibilidade de novos tumores cutâneos; elevado número e duração das sessões	elevado ²

Laser	Lesões digitais ou da área genital	83.6 a 97.8% ^j	6.8 a 12% ^j	Risco de desenvolvimento de CEC invasivo; maus resultados na área peri-anal, nas pernas e em imunodeprimidos	2.12
Vigilância (Nenhum Tratamento)	Lesões pouco espessas e lentamente progressivas em idosos Raramente, há resolução espontânea	0%	NA	Risco de progressão para CEC invasivo.	0.00

Tabela 1. Análise comparativa das principais modalidades terapêuticas da Doença de Bowen (indicações, eficácia, inconvenientes, custos)

¹, Shimizu et al.⁴⁹; ², Ramrakha-Jones et al.⁵¹ tomando como referência o custo da excisão cirúrgica; ², Aguilar et al.; ^a, seleccionados estudos com mais de 20 lesões e *follow up* mínimo de 12 meses; ^b, seleccionados estudos com mais de 5 doentes; ^c, seleccionados estudos com mais de 35 lesões e *follow up* mínimo de 12 meses; ^d, seleccionados estudos com mais de 20 lesões e *follow up* mínimo de 12 meses; ^e, seleccionados estudos com mais de 50 lesões e *follow up* mínimo de 12 meses; ^f, taxas de recorrência maiores na DB peri-anal (23.1% se excisão alargada, 53.3% se excisão local ⁶⁹; ^g, o número médio de excisões necessário para cura é 2 (1-7)¹; ^h, seleccionados estudos com mais de 40 lesões e *follow up* mínimo de 12 meses; ⁱ, *follow up* mínimo de 12 meses; ^j, dados referentes ao Laser CO2, seleccionados estudos com mais de 20 lesões (*follow up* 6 a 18.8 meses).

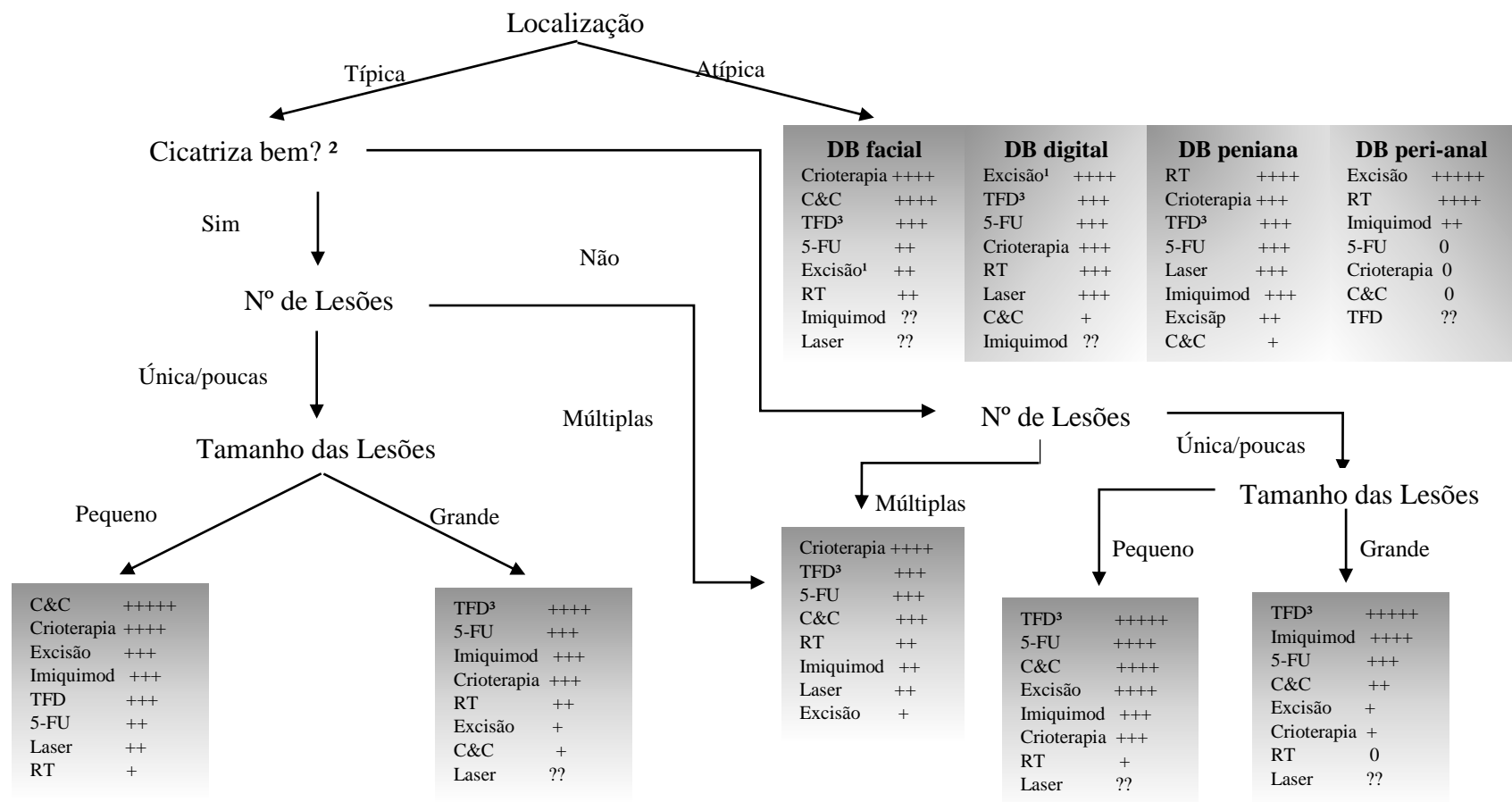


Figura 2 Algoritmo de Tratamento da Doença de Bowen.

C&C, curetagem e cauterização; 5-FU, 5-Fluorouracilo; RT, Radioterapia; TFD, Terapia Fotodinâmica; +++++ provável tratamento de escolha; ++++ boa escolha; +++ escolha satisfatória; ++ escolha razoável mas não usada por rotina; + escolha não satisfatória; 0 não deve ser usada; ?? Evidência insuficiente. ¹, Considerar cirurgia micrográfica para poupança de tecido (ex. nariz, lábios, pálpebras, dedos, genitais) ou se lesão mal definida/recorrente; ², Depende da percepção do clínico em relação ao potencial de cicatrização no local afectado; ³, Tratamento muito dispendioso, mas ponderar em caso de: localização de cicatrização particularmente difícil, e em doentes imunodeprimidos, diabéticos, anti-coagulados ou com contra-indicação cirúrgica.

DISCUSSÃO

EPIDEMIOLOGIA

A Doença de Bowen afecta predominantemente em mulheres [1,11,12], estimando-se que 70 a 85% dos casos ocorram no género feminino [1]. Além disso, Ishiara et al. [18] concluíram que, no Japão, tem aumentado o número de casos de lesões cutâneas malignas e pré-malignas em mulheres, ultrapassando largamente o número de casos em homens. Para Sung Kim et al. [11], que chegaram a igual conclusão na população Sul-Coreana, este fenómeno poderá dever-se ao aumento da exposição à radiação ultravioleta e à maior esperança média de vida em relação ao homem. Contudo, alguns estudos populacionais retrospectivos têm revelado maiores incidências no sexo masculino [2,12], o que para Hansen et al. [12] se pode dever, no caso particular da população-alvo de Iowa, ao facto das comunidades agrícolas serem eminentemente constituídas por homens. Por consequência, estão mais expostos à radiação solar que as mulheres.

Tipicamente, a doença manifesta-se na sétima década de vida [1,2,11-13] e tem tendência a surgir mais precocemente em imunocomprometidos [13,15]. Drake e Walling [13] apuraram, num estudo comparativo retrospectivo, que os doentes imunocomprometidos com carcinoma espinho-celular (CEC) *in situ* eram significativamente mais jovens (média de 61,7 anos e mediana de 63 anos) que os não-imunocomprometidos com a mesma condição (média de 73,6, mediana de 74 anos, $P < 0,0001$).

A incidência mundial do cancro cutâneo tem aumentado, na generalidade, nos últimos anos [11]. Estima-se que a DB seja a quarta mais frequente, de entre as lesões pré-malignas e malignas cutâneas [11,12]. Na população caucasiana, os estudos apontam para incidências que variam entre 15 por 100000 no Reino Unido [1] e 22,4 por 100000 mulheres ou 27,8 por 100000 homens na província canadiana de Alberta [6]. Demonstra-se que a doença seja 10 vezes mais comum na população branca que vive em áreas solarengas que naquela que vive nos países

nórdicos [19]. O seu aparecimento é menos comum na população negra [6], facto explicável pelo papel da RUV na génese de lesões em fenótipos baixos (áreas expostas) [6,12,13]. Por outro lado, a incidência da doença tem aumentado gradualmente no Leste Asiático [11,14]. Dois estudos populacionais retrospectivos levados a cabo no Japão [18] e na Coreia do Sul [11] mostraram um aumento na incidência da doença de 32,3% entre 1987-2001 e de 33,3% entre 1991-2006, respectivamente. A DB também se demonstra mais frequente em estados de imunossupressão [1,6,13,15]. Moloney et al. [15] concluíram, num estudo baseado na população Irlandesa, que o risco de CEC *in situ* foi 65 vezes maior nos receptores de transplante de órgão, 6 anos após a transplantação, comparado com os controlos.

ETIOLOGIA

Existe uma multiplicidade de factores de risco que têm sido associados à Doença de Bowen. Destacam-se a exposição solar prolongada [2,7,12,13] e a outras fontes de radiação [12,13], a infecção pelos VPH [2-5,7,12,13], os estados de imunossupressão [12,13-15], a exposição a arsénio [7,12,16,17], bem como o fenótipo baixo [12,13].

De acordo com as *guidelines* mais recentes, isolam-se vários tipos de etiologias que devem ser considerados [1].

Radiação

A exposição à radiação, nomeadamente a radiação solar e a radioterapia [1,6,7,20], é um dos factores que poderão levar ao desenvolvimento da DB [1,12,13]. Considera-se que a DB é uma complicação rara do tratamento da psoríase com psoraleno e RUV-A [6,20]. A faixa etária e distribuição topográfica da doença são sugestivas da relação com a exposição solar prolongada [20]. Afecta indivíduos na sétima década de vida [1,2,11-13], que acumulam maior tempo de exposição, e atinge maioritariamente as áreas expostas do tegumento (cabeça,

pescoço, e extremidades) [12,13]. Tal como noutros tumores cutâneos, a DB é rara em indivíduos de raça negra, onde predomina nas áreas não expostas [6,20].

Arsénio

O arsénio é um carcinogénio [1,17,20] e elemento químico comum na superfície terrestre [16,17] com implicações comprovadas na etiopatogénese da DB [1,6,7,12,16,17,20]. A intoxicação crónica pelo arsénio, através de água contaminada pela queima de carvão contaminado ou pela produção de alta tecnologia [17], é considerada um problema de saúde pública a nível mundial [16], nomeadamente na Índia, Bangladesh, China, Chile e Argentina. Numa relação dose-dependente, a ingestão prolongada de água contaminada com arsénio inorgânico pode levar ao desenvolvimento de tumores no pulmão, na bexiga, no rim, no fígado e na pele [16,17].

Estima-se que, de todos estes tumores, cerca de 50% sejam CEC *in situ*, embora outros estudos afirmem que o tumor mais frequentemente causado pela intoxicação arsenical seja o carcinoma baso-celular (CBC) [20]. Porém, apenas 1% da população exposta ao arsénio desenvolve manifestações cutâneas clássicas e/ou neoplasias internas, o que reflecte uma possível interacção complexa entre a resposta imune do hospedeiro e os factores ambientais no desenvolvimento da DB induzida pelo arsénio (DB-As) [17].

As investigações *in vitro* concluíram que o As induz a acumulação de uma forma mutante do p53, diferente daquela acumulada nos tumores cutâneos induzidos pela RUV, que leva ao desenvolvimento de instabilidade cromossómica, paragem do ciclo celular em G2/M e aneuploidia do DNA [16]. Apesar do estado trivalente (arsenito) ser considerado mais tóxico, a maior parte do arsénio consumido encontra-se na forma pentavalente (arsenato) e a redução de arsenato a arsenito é mediada pela glutathiona [21]. A formação de metabolitos metilados, ao longo da qual se produzem espécies reactivas de oxigénio (ROS), é considerada um processo

de desintoxicação já que os compostos metilados são menos genotóxicos e excretados mais rapidamente na urina que as formas inorgânicas [16]. Porém, este processo de bio-inativação não representa uma defesa completa, podendo ocorrer alterações cromossômicas, prejuízo dos processos de reparação do DNA, e alteração da actividade de genes supressores tumorais, levando a genotoxicidade e carcinogenicidade [21]. Um estudo caso-controlo [22] sugeriu um forte envolvimento do aumento das ROS promovido pela exposição arsenical, nomeadamente de 8-hidroxi-2'-desoxilguanosina (8-OHdG), um marcador de lesão oxidativa do DNA, no desenvolvimento de tumores cutâneos. De facto, o estudo provou que a frequência de casos positivos de 8-OHdG elevado foi significativamente maior nos tumores relacionados com o arsénio (78%, n=28) que nos tumores não relacionados com o arsénico (9%, N=11, P<0,001).

A toxicidade cutânea está ligada ao seu efeito sobre várias citocinas (p.e., IL-8, o TGF- β , TNF- α , GM-CSF), factores de crescimento e de transcrição [21]. Estas citocinas (e outras como TGF- α , IL-6) e factores de crescimento, induzidos pelo As, estão associados à carcinogénese cutânea via regulação da AP-1 e do NF-kB [16]. Dependendo das concentrações de As, as lesões de DB-As podem conter queratinócitos em hiperproliferação, mediada pela actividade NF-kB e AP-1, ou em apoptose mediada pelo Fas/FasLigando [16]. A expressão aumentada de citoqueratinas, queratina 16 (marcador de hiperproliferação) e queratinas 8 e 18 (marcadores de células epiteliais menos diferenciadas) pode estar relacionada com os achados histopatológicos de hiperplasia e displasia nas lesões cutâneas do arsenicismo [21].

A hiperpigmentação cutânea, mais evidente no tronco [21], e a hiperqueratose são sinais característicos [18], estimando-se que a DB-As se desenvolve, em média, 10 anos após a exposição [16,20] e se torna invasiva cerca de 30 anos depois [16]. A hiperpigmentação, difusa ou localizada [21], normalmente é acinzentada ou negra com um ponteados de hipopigmentação característico [16,21]. A DB-As caracteriza-se pela ocorrência em áreas do corpo não expostas à radiação solar e pelo desenvolvimento de lesões múltiplas com tendência à recrudescência

[16]. O aparecimento incomum em áreas expostas à luz solar pode ser explicado pela interacção entre o As e a RUV-B [16,23] que induzem a apoptose dos queratinócitos via caspases 8 e 9, respectivamente, resultando daqui um efeito antiproliferativo [16]. A RUV-B tem sido usada no tratamento de dermatoses hiperproliferativas, como a psoríase e linfomas cutâneos de células T [16,24]. Chai et al [24] demonstraram este efeito inibitório da RUV-B sobre a proliferação de queratinócitos na DB ao verificar que esta promove redução da p53 mutante e da expressão de ki-67. A apoptose induzida pelos raios UV-B é mediada principalmente pela activação da p53 não mutada, com diminuição da razão Bcl-2/Bax, seguida de activação das caspases -8, -9 e -3 [23]. Como referido, o As promove a apoptose através da activação da via de sinalização Fas/FasLigando, que inclui a FADD, caspases -8 e -3, e a clivagem do PARP [16]. Lee et al. [23] apuraram que a taxa de apoptose foi maior nos queratinócitos expostos previamente aos UV-B ($38.58 \pm 4.56\%$) que nos queratinócitos expostos inicialmente ao arsénio e depois aos UV-B ($15.2 \pm 3.15\%$). Daí se pode concluir que a activação das caspases, pelo As, se dá preferencialmente nos queratinócitos irradiados previamente pelos UV-B [23]. Porém, a RUV-B também tem propriedades mutagénicas, nomeadamente através da inibição da excisão de dímeros de pirimidina e da alteração da reparação pós-replicação [16].

O carácter múltiplo e recorrente das lesões da DB-As está associada à disfunção celular imunológica [16,17], maioritariamente à custa de um fenómeno de diminuição dos linfócitos CD4+ (T helper) periféricos [16,17,24]. O arsénio prejudica a proliferação dos linfócitos T (LT), e induz a apoptose dos LT CD4+ quer autocrinamente (pela produção de TNF- α), quer selectivamente (pela interacção entre o Fas e o ligando Fas solúvel, produzido em excesso nos queratinócitos lesados) [17,19,24]. Adicionalmente, o estudo experimental em ratos realizado por Lee et al. [17] mostrou que o arsénio promove a polarização Th1 e favorece a migração de células de Langerhans (CL) da epiderme, sã e lesada, para os gânglios linfáticos através da sobre-regulação do CCL21. Estes fenómenos ocorreram num processo de sensibilização

proteica epicutânea (OVA *patch*), em parte dependente da presença de CL. Todavia, a polarização Th1 promove uma maior produção de INF- γ que, por sua vez, promove a migração das CL dos linfáticos novamente para a epiderme, o que pode explicar a tendência à cronicidade da DB-As [17]. Este foi o primeiro estudo a evidenciar que o arsénio induz o aumento de expressão de CCL21, uma das principais citocinas envolvidas na migração das CL.

Imunossupressão

Os estados de imunossupressão - congénitos, adquiridos ou iatrogénicos [1,12,13,14,15,20] - associam-se a um risco acrescido de desenvolvimento de DB, assim como da generalidade dos tumores cutâneos [13].

Num estudo epidemiológico retrospectivo envolvendo 299 doentes, Walling e Drake [13] concluíram que 19% dos indivíduos eram imunodeprimidos: 43 transplantados, 7 com leucemias, e 6 com doenças auto-imunes ou infecções supressoras da imunidade. Outros estudos estimam que o número de imunocomprometidos pode atingir 23% dos casos de DB [1] e 24 a 43% dos casos de todas as neoplasias cutâneas não-melanoma (NCNM) [13]. Estima-se também que 1% de todas as NCNM ocorrem em doentes transplantados, sendo a respectiva taxa de incidência estandardizada para o CEC *in situ* cutâneo 65 vezes maior que na população geral ($P < 0.05$) [15]. Walling e Drake [13] apuraram que, geralmente, os doentes imunodeprimidos são significativamente mais novos, mais susceptíveis de desenvolver múltiplos tumores, e possuem maior risco de recorrência e de desenvolvimento de formas invasivas e metástases.

Segundo Moloney et al. [15], o risco relativo para os doentes mais idosos (>50 anos) cresce rapidamente atingindo o pico aos 6 anos pós-transplante, o que reflecte uma proliferação precoce, antes contida pelo sistema imune, de células lesadas pela RUV. Por outro lado, o aparecimento tardio de tumores cutâneos em doentes mais jovens (<50 anos) e o facto do seu

pico, embora de maior magnitude, só se dar aos 10 a 12 anos pós-transplante indiciam que estes tumores devem ter origem em mutações *de novo*, pela prolongada imunossupressão. O risco é maior no sexo masculino para ambos os escalões etários [13-15]. A exposição à RUV activa proto-oncogenes e/ou inibe genes supressores tumorais nos queratinócitos, efeitos que são amplificados pelo uso de drogas imunossupressoras que deplectam as células dérmicas de vigilância imunitária, dando início e promovendo o desenvolvimento de CEC [15].

Tudo isto sugere que, além do rastreio pré-transplante e da estratificação do risco [15], é importante educar estes doentes acerca das consequências da exposição solar inapropriada [1] e realizar um *follow-up* adequado que inclua exame completo da pele a intervalos regulares [13].

Vírus

Vários agentes virais têm sido implicados na etiologia da DB, sendo os vírus do papiloma humano os mais estudados [1,2,4,6,20]. A maioria dos casos de Papulose Bowenóide (PB) é causada pela infecção por VPH, detectada em 70 a 80% dos casos de DB [5] e que se pensa estar implicada na patogénese da doença [3,5]. Grande parte das lesões VPH positivas, na DB, localiza-se na região peri-anal ou nas extremidades, nas quais o VPH-16 é frequentemente detectado [1,4]. Além disso, a presença de DNA do VPH tem sido demonstrada também em indivíduos com DB extra-genital, com uma taxa de detecção que varia entre 0 e 58% [4], sendo esta semelhante em áreas expostas e não expostas [1].

Enquanto os VPH -16 e -18, e em menor escala os -31, -33, -39, -52, -67 e -82, têm sido detectados na DB genital, a infecção pelos VPH-2, -16, -27, -33, -34, -56, -58, -59 e -76 tem sido documentada em casos de DB não-genital [6]. As lesões extra-genitais de DB associadas ao VPH-16 localizam-se tipicamente nos dedos das mãos e pés [11], estando presente em 60% das lesões palmo-plantares e peri-ungueais [1].

Num artigo de revisão, Grundmeier et al [3] apuraram que a DB ungueal está comumente associada à infecção por VPH de alto risco, sendo mais frequente entre os 50 e os 70 anos e no sexo masculino. A infecção por VPH-16 é a mais prevalente [3], seguida daquela por VPH-56 [3,4] que revelou estar associada à presença de melanoníquia longitudinal, quando afectada a unha [4]. Mais de 20 casos de DB múltipla VPH-16 positiva acompanhada de DB ano-genital foram descritos [11]. A detecção dos mesmos tipos de VPH nas lesões ano-genitais e na DB do aparelho ungueal tem levantado a hipótese de auto-inoculação do dedo a partir da área genital e vice-versa [3].

É conhecido o papel do VPH no cancro do colo uterino, no qual as proteínas virais E6 e E7 promovem, respectivamente, o catabolismo da p53 [5,11] e a incapacidade da pRb para regular a transição G1/S no ciclo celular [5]. Julga-se que a infecção por VPH isoladamente não induz a proliferação celular nas lesões de DB, uma vez que a actividade proliferativa se revelou semelhante entre lesões VPH positivas e VPH negativas [1]. Contudo, a expressão de $p16^{INK4a}$ e de ki67, marcadores imuno-histológicos de proliferação celular, revelou-se significativamente maior nas lesões peri-ungueais VPH positivas em comparação com as VPH negativas [3]. Por outro lado, a similaridade do padrão de migração das CL na progressão dos carcinomas intra-epiteliais induzidos pelo arsénio e pelo VPH sugere que as carcinogéneses química e viral são idênticas no que toca às respostas imunes aberrantes das CL [17]. Estas células desempenham uma função importante no desenvolvimento de respostas anti-VPH e na progressão do tumor intra-epitelial. Tudo isto pode explicar a elevada taxa de recorrência da DB ungueal VPH positiva, exigindo um seguimento mais prolongado que inclua palpação e ultra-sonografia dos gânglios linfáticos [3]. Além disso, o uso de fármacos imunossupressores amplifica os efeitos lesivos da RUV-B ao reduzirem as células de vigilância imune da derme, aumentando o risco de infecção por VPH e inactivando a p53 e, conseqüentemente, a reparação do DNA lesado pela radiação [15]. O microtrauma predispõe também à infecção VPH na pele peri-ungueal [3].

Apesar disso, até hoje não existe evidência que a DB VPH positiva do aparelho ungueal predisponha à metastização [3]. Num caso relatado por Mii S et al. [5], de carcinoma de Bowen metastizado do *hallux*, descobriu-se pela primeira vez DNA de VPH nas metástases. Porém, foram detectadas mutações pontuais nos genes E6 e E7 em relação ao DNA viral da lesão primária, o que sugere que estas podem ser as responsáveis pela promoção da invasão tumoral e da metastização. O desenvolvimento de carcinoma invasivo a partir de lesões de PB tem sido reportado [5,6], assim como elevadas taxas de recorrência, apesar de responder bem a tratamentos tópicos [6]. É possível que a infecção pelo VPH não só cause a PB como também contribua para a degeneração maligna [5].

Todo este papel do VPH no desenvolvimento de vários casos de DB tem implicações terapêuticas, uma vez que esta será naturalmente mais responsiva a um tratamento com efeito anti-tumoral e anti-viral combinado [1].

A relação da doença com o herpesvírus humano tipo 8 mantém-se controversa [20], enquanto que o VIH está indirectamente associado com a doença pela indução de imunossupressão [1,3,13,20], nomeadamente pelo declínio de LT CD4+.

Outras causas

Com menor relevância, têm sido atribuídas outras causas ao desenvolvimento da DB em determinados indivíduos. Neste grupo estão incluídos os traumatismos cutâneos crónicos [1,3,20], as dermatoses crónicas (como lúpus eritematoso crónico ou lúpus vulgaris) [1,20], e as lesões cutâneas pré-existentes como a queratose seborreica [1,6,20]. Também têm sido reportados casos de DB desenvolvidos a partir de outras lesões como: poroqueratoses [6,20] (tipo disseminada, de Mibelli, ou tipo linear [20]), nevo de Becker [20], parede de quistos epidermóides e foliculares, eritema *ab igne*, uma cicatriz de vacina da varíola, de BCG, e uma cicatriz banal [6].

CLÍNICA

A Doença de Bowen manifesta-se, na maioria dos casos, por uma mácula ou pápula eritematosa única, de crescimento gradual e centrífugo, com bordos bem definidos mas irregulares, e superfície crostosa ou descamativa [1,2,6,7]. Podem ocorrer lesões queratósicas papiladas [7]. Em 10 a 20% dos casos ocorrem lesões múltiplas [1]. Hansen et al. [12] avançam que o número médio de lesões por doente é de 1.36, sendo 18.4% a porção de doentes com lesões múltiplas. Além disso, está documentada uma proporção maior de doentes imunocomprometidos que apresenta mais que uma lesão (33% vs 15%; $P=0.012$) [13].

As lesões podem afectar a pele e as mucosas [19] e são frequentemente assintomáticas [6,2], a não ser que ocorra ulceração, normalmente acompanhada de prurido ou dor [2,3]. Drake e Walling [13] avançam que o diâmetro médio das lesões é de 1.14 centímetros ($DP\pm 0.94$), enquanto um estudo epidemiológico retrospectivo Tunisino [2] revelou um diâmetro médio de 3.4cm. Porém, a pequena amostra usada no último estudo ($n=9$) contribui para um eventual enviesamento dos resultados.

Topograficamente, há evidência de que as áreas mais afectadas sejam as mais expostas à radiação solar, como a pele da cabeça, pescoço e extremidades [12,13], estimando-se que 60 a 85% dos doentes tenha lesões situadas nas pernas [1]. Sung Kim et al. [11] verificaram que 75.8% dos casos de DB ocorreram no tronco ou nas extremidades. Neste caso, a diminuição do atingimento da cabeça e pescoço, na população Sul-Coreana, poder-se-á dever à contribuição de outros agentes na patogénese da doença que não RUV, como a contaminação arsenical [17]. Hansen et al. [12] enunciam que, no homem, há predilecção pelo couro cabeludo, face anterior do tronco e orelhas, enquanto na mulher são mais atingidas as pernas, nariz e regiões malares. Para os autores, esta discrepância topográfica reflecte as diferenças na exposição solar, na medida em que, por exemplo, a lateralização esquerda das lesões se deve à exposição aumentada aquando da condução automóvel. Adicionalmente, Drake e Walling [13] apuraram

que os imunocomprometidos eram significativamente mais predispostos ao desenvolvimento de CEC *in situ* no tronco e extremidades (59% de tumores vs 42%; P=0.0019), assim como no pescoço. No respectivo artigo, esta tendência para lesões não-faciais é justificada pelo facto de a exposição solar prolongada, factor de risco primário em imunocompetentes, poder ser um factor de risco secundário em doentes imunocomprometidos.

Variantes da doença como a nodular, erosiva, multicêntrica, verrucosa e pigmentada [1,2,6] podem ocorrer, assim como o seu aparecimento em sítios incomuns como as palmas das mãos e a região subungueal/peri-ungueal [1]. Muitas destas, como as variantes subungueal e peri-anal [2], associam-se à infecção por determinadas estirpes de VPH [1,2], sendo que grande parte das lesões pigmentadas reportadas na área ano-genital como DB são, actualmente, designadas de PB [6], especialmente quando multicêntricas e de aspecto verrucoso [7]. O termo “neoplasia intra-epitelial do pénis” foi concebido para englobar as três condições pré-invasivas do pénis: DB peniana, Eritroplasia de Queyrat, e PB [6]. Geralmente, a variante pigmentada representa cerca de 2% a 5% dos casos de DB [25,26] e apresenta-se como uma placa hiperpigmentada (rosada, acastanhada, negra-acinzentada [25-27]) bem delimitada, com superfície escamosa, aveludada ou hiperqueratósica [27]. Não é totalmente entendido porque ocorre a pigmentação (acumulação de melanina em células tumorais e em melanófagos da derme subjacente [6]), porém este fenómeno não altera o prognóstico nem o tratamento [26]. Aparentemente, as causas são sobreponíveis à DB não pigmentada [26,27], ocorrendo mais comumente em indivíduos de pele escura e em áreas não expostas à luz solar [26].

As DB ungueal e peri-ungueal apresentam-se como bandas longitudinais com alguns milímetros de espessura, de coloração vermelha ou negra/castanha [7]. Não é incomum que ocorra desenvolvimento de placas hiperqueratósicas ou eritematosas ao redor da unha, que se tornam ulcerativas e condicionam destruição do prato ungueal e dor [3-5]. Aliás, para Shimizu et al. [4], a presença de uma banda acastanhada com destruição parcial do prato ungueal é uma

característica clínica comum às lesões ungueais VPH-56 positivas. O envolvimento da matriz ungueal pode também levar a eritroníquia longitudinal ou a distrofia do prato ungueal, enquanto que o envolvimento do leito ungueal pode causar onicólise, hiperqueratose subungueal e discromia [3].

Num caso reportado por Mii S et al. [5], um homem com Carcinoma de Bowen – CEC invasivo com origem na DB – no *hallux* desenvolveu linfadenopatias inguinais, linfedema e numerosos nódulos correspondentes a metástases cutâneas. Mais tarde, apurou-se a presença inédita de VPH-16 quer nas lesões primárias quer nas metástases, que a autópsia revelou estarem também presentes noutros órgãos. Já em 2004 havia sido descrito um caso no qual um CEC com grande quantidade de VPH-31 intra-lesional se desenvolveu a partir de uma PB, porém sem metastização [5].

Muitos investigadores têm proposto que a DB é um marcador cutâneo de neoplasia interna [6], porém, estudos mais recentes mostraram pouca ou nenhuma evidência desta associação [1,6]. Por essa razão, as últimas *guidelines* da Associação Britânica de Dermatologistas [1] desaconselham a investigação, por rotina, de neoplasias internas em doentes com DB. No entanto, para Grundmeier N et al. [3] o diagnóstico de DB ungueal em mulheres deve ser sempre seguido de um exame ginecológico porque, à luz dos dados disponíveis, o número de mulheres afectadas simultaneamente por DB ungueal e por neoplasias intra-epiteliais vulvares/cervicais-VPH positivas é elevado. Todavia, a DB ungueal é geralmente de crescimento lento e menos susceptível de metastizar após invadir a membrana basal do epitélio, em comparação com aquela ocorrendo noutras localizações [27].

Há evidência que 30 a 50% dos indivíduos com DB possam ter, previa ou posteriormente, uma NCNM (especialmente baso-celular) [1]. Este facto pode ser reflexo de uma etiologia comum: a exposição à radiação solar. Por outro lado, a maioria dos estudos sugere um risco de cerca de 3 a 8% de evolução para CEC invasivo [1,3,6,12,13], com um subsequente

potencial de metastização que ronda os 3 a 5% [3,12]. A progressão para CEC invasivo normalmente caracteriza-se pelo desenvolvimento de um componente exofítico, endofítico, ou ulcerativo [7] – com 1 a 15cm de diâmetro – numa lesão pré-existente com o aspecto típico de DB [6]. Este fenómeno é mais comum em idosos, na variante difusa da doença [6] e em imunocomprometidos [6,13]. Por norma, o CEC com origem na DB tende a ser mais agressivo que aquele com origem na queratose actínica [7].

A cicatrização espontânea de determinadas áreas da lesão [7], assim como regressão completa e espontânea da doença [6] podem ocorrer. As taxas globais de recorrência histológica 5 anos após tratamento podem variar entre 2,5% e os 19% [12,13], variações essas que também dependem da terapêutica utilizada [1,6,12]. Além disso, Drake e Walling [13] apuraram que as taxas de recorrência são também mais elevadas em doentes imunocomprometidos (9% vs 3%; $P=0,0389$).

Até ao momento, não existe evidência que a variante da doença ungueal, associada ao VPH, predisponha a metástases. Porém, há uma tendência à recorrência, daí que seja necessário um *follow-up* mais longo que inclua a palpação e estudo ecográfico dos gânglios linfáticos regionais [3]. A variante peri-anal tem também maior risco de invasão e recorrência, associando-se a displasias vulvar e cervical [1].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da DB é extenso [19]. Com frequência, é erradamente diagnosticada como psoríase, CBC superficial multicêntrico, tínea cutis, eczema numular, queratose seborreica, e queratose actínica [7].

Se a lesão for eritematosa, a doença pode mimetizar CBC superficial, líquen plano, psoríase (especialmente se a descamação das lesões for suficientemente pronunciada [7]), queratose liquenóide, queratose seborreica, QA, CEC, ou melanoma amelanótico [19].

Se existir hiperqueratose, o médico deve considerar no diagnóstico diferencial clínico: verruga vulgar, lúpus eritematoso discóide, líquen plano hipertrófico e CEC [19].

Por sua vez, a DB ungueal pode simular várias afecções benignas como eczema crônico, verruga vulgar, paroníquia, onicomicose [3], distrofia ungueal, melanoma amelanótico e CEC [19].

Por a DB da região ano-genital poder ser intensamente pigmentada, coloca-se o diagnóstico diferencial com a PB [7]. Esta possui os mesmos critérios diagnósticos que a DB [10], e muitas vezes histologia idêntica [7], mas apresenta-se como múltiplas lesões verrucosas indolentes na genitália de adultos sexualmente activos [10] e frequentemente associada com os VPH de alto risco 16 e 18 [6,7,10].

A variante pigmentada da doença pode também ser confundida com melanoma maligno [19,25-27], queratose seborreica, QA pigmentada, lântigo solar, CBC pigmentado, nevo melanocítico [25,26], e nevo azul [25].

Lesões intertriginosas semelhantes a BD incluem a psoríase inversa, a dermatite seborreica, as candidíases, a doença de Paget, ou o pênfigo familiar crônico [19]. A doença de Paget, especialmente extra-mamária, pode também mimetizar a DB tanto clínica como histologicamente, distinguindo-se por ser positiva para mucina, antígeno carcino-embrionário e citoqueratina 7 [7].

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DB é essencialmente baseado nas características clínicas das lesões, porém, a confirmação histológica é necessária [2,20].

A dermatoscopia [6,28] e a fluorescência [29] podem ser úteis, tal como outros meios técnicos não invasivos desenvolvidos mais recentemente (biomicroscopia por ultrassons, a microscopia confocal de reflectância *in vivo* [30-33], a tomografia de coerência óptica

[30,31,33,34], a espectroscopia por impedância eléctrica [31], a técnica por terahertz pulsados [30,31], etc). Todavia, nenhum deles substitui o exame histológico da lesão para a afinação do diagnóstico de DB.

Biópsia (histopatologia)

O exame histológico permanece o *gold standard* para o diagnóstico preciso desta condição [35].

A proveniência das células que dão origem à DB é desconhecida, mas pensa-se que se possa tratar de uma célula epidérmica pluripotencial [7]. Como carcinoma *in situ* que é, a lesão apresenta envolvimento de toda a espessura da epiderme [6,26,36,37] por queratinócitos atípicos [3,4,6,7,26,37] e pleomórficos [5,36,37] (Figura 1A) que podem invadir também estruturas anexiais como o epitélio pilo-sebáceo [6,7,37]. Associadamente, há maturação desordenada da epiderme [3,6,7,26], com células atípicas, disqueratóticas [6,7,26,37], multinucleadas [6,37] ou vacuolizadas com hiperchromatismo [37], e mitoses em diferentes fases [3,5,6,26,36,37]. Por norma, há hiperqueratose [6,7,37], ampla acantose [3,6,7,37] ou anastomose de cristas interpapilares adjacentes [7], e perda da camada granulosa [6] com paraqueratose supra-adjacente [6,7,26]. Pode existir hipo ou hipergranulose [37]. Apesar das células tenderem à anaplasia, com elevada razão núcleo/citoplasma, podem ocorrer variantes com pequenos núcleos e abundância citoplasmática [7].

O envolvimento dos ductos écrinos é incomum e o comprometimento das unidades pilo-sebáceas pode levar ao fracasso das terapêuticas de destruição superficial [6].

Contudo, há um forte delineamento entre a derme e a epiderme e a membrana basal mantém-se intacta [7]. Na derme subjacente, nomeadamente na papilar [37], há, em regra, aumento da vascularização [6] com ectasias vasculares e infiltrado inflamatório crónico [6,7,37] de intensidade variável com predominância de linfócitos e plasmócitos [6,37]. Pequenos

depósitos de amilóide [6] e elastose solar [37] podem ser encontrados na derme papilar, especialmente em lesões de longa data [6].

Muitas variantes histológicas foram descritas, sendo que uma ou mais destas podem estar presentes em diferentes áreas da mesma lesão [6], em cerca de 5% dos casos [38]. Na **forma atrófica** há adelgaçamento da epiderme que mostra atíпия e desorganização em toda a espessura, normalmente com hiperqueratose e paraqueratose suprajacentes [6]. Histologicamente, a **variante pigmentada** (Figura 1B) caracteriza-se pela presença abundante de melanina no citoplasma de queratinócitos atípicos [6,38], nomeadamente no estrato basal, devido a hiperfunção e ligeiro aumento do número de melanócitos [38]. Há também melanófagos na derme papilar [6,38]. Embora seja obscura a origem da pigmentação na DB, tem-se sugerido que as células neoplásicas podem produzir citocinas específicas que induzem a proliferação dos melanócitos e a produção e transferência de melanina para os queratinócitos atípicos [26,38], ou que tal facto depende de uma associação com queratoses seborreicas e com lântigos solares [26]. Na **forma irregular** ocorre acantose irregular e, normalmente, um extenso infiltrado inflamatório crónico na derme subjacente [6]. A **variante pagetóide** [6,37] apresenta ninhos de células de citoplasma pálido e delgadas fitas de queratinócitos normais, havendo também possibilidade de a camada basal estar separada [6]. A **DB de células claras** [6,37], uma variante rara, caracteriza-se pela presença de queratinócitos atípicos e de células claras que excedem 80% da população de células tumorais na epiderme [39], tendo sido encontrados alguns tipos de VPH nesta variante [6]. Na **DB verrucosa e de células claras**, uma variante recentemente descrita da DB de células claras, a epiderme é extremamente acantótica, hiperqueratósica, com presença de células claras e co-existência de uma superfície verrucosa [39]. Há infiltrado inflamatório e numerosas células apresentam-se disqueratósicas, com citoplasma fortemente eosinofílico, e outras são altamente atípicas, com grandes núcleos hipercromáticos ou multinucleadas [40]. Por sua vez, a **forma hiperqueratosico-verrucosa**

apresenta hiperqueratose e papilomatose. Na **variante papilada**, a lesão é endofítica/exofítica e por vezes queratósica, sendo que algumas células podem conter um halo peri-nuclear sugestivo de coilocitose. As **metaplasias mucinosa e sebácea** representam outros dois raros padrões histológicos da doença [6].

A DB pode, por vezes, tornar-se invasiva e ter um comportamento biologicamente agressivo [5,7]. Na forma invasiva, há formação de grandes “ilhas” de células malpighianas não-queratinizantes, de citoplasma pálido, na derme [6]. As lesões podem também apresentar células de aparência basalóide, com necrose central [7]. A diferenciação anexial pode ocorrer [6,7]. A invasão parece ser facilitada pela produção de metaloproteinases envolvidas na destruição da membrana basal [6,41].

Embora se considere a DB e a PB como histologicamente indistinguíveis, na última pode ocorrer um elevado número de mitoses em metáfase, pequenas inclusões citoplasmáticas basófilas no estrato granuloso e a presença de células semelhantes a coilócitos [6]. A hiperpigmentação da variante pigmentada (pDB) ano-genital pode dever-se à pronunciada pigmentação normalmente encontrada nesta região [38].

À microscopia electrónica, os queratinócitos, com projecções citoplasmáticas que se podem estender através de soluções de continuidade na membrana basal, apresentam grandes núcleos e nucléolos e reduzido número de ligações desmossómicas [6,42], algumas delas semelhantes a vilosidades [42]. As células mostram agregação dos tonofilamentos citoplasmáticos [6,42] e de outros organelos, resultando em disqueratose [6]. Ocasionalmente, existem corpos apoptóticos nos espaços inter-celulares, enquanto outros foram fagocitados por queratinócitos adjacentes [6]. Podem ser observadas partículas semelhantes a vírus [42].

Dermatoscopia

A dermatoscopia é uma técnica valiosa, rápida, não invasiva e frequentemente usada, que tem uma precisão diagnóstica apreciável para lesões cutâneas pigmentadas e não pigmentadas da pele. Permite uma observação cutânea *in vivo* com visualização de estruturas morfológicas na epiderme e derme papilar que não são visíveis a olho nú, tendo impacto no diagnóstico precoce de melanoma e sendo um meio diagnóstico útil na avaliação clínica de outros tumores cutâneos [28].

Grosso modo, a dermatoscopia da DB revela frequentemente um padrão multicomponente [35] e é caracterizada pela presença de vasos glomerulares e superfície descamativa [6]. Para Hernandez-Gil et al. [35], o critério mais específico da DB é a presença de estruturas vasculares atípicas (38.6-90.0%) ramificadas, irregulares, tortuosas ou pontilhadas, e de uma superfície tumoral verrucosa ou descamativa (64.2-90%), que constituem o estigma dermatoscópico da DB não pigmentada [28]. Para Zalaudek et al. [43], estes dois aspectos (e a presença de pequenos glóbulos e/ou pigmentação homogénea na DB pigmentada) representam critérios específicos para o diagnóstico de DB, ao contrário de Bugatti et al. [44] que afirmam que estes representam apenas “pistas” para o diagnóstico de DB, sendo necessários mais estudos que avaliem a sensibilidade e especificidade destes na diferenciação com outros tumores cutâneos, pigmentados ou não.

Na variante pigmentada, além dos dois aspectos supracitados [35,43], geralmente estão presentes pequenos glóbulos castanhos/negros com uma distribuição maioritariamente excêntrica e/ou pigmentação cinza/castanha homogénea [6,28] e, menos frequentemente, uma rede pigmentar e estrias [28]. Segundo Hernandez-Gil et al. [32] os dois primeiros aspectos encontram-se presentes em 90 e 80% dos casos, respectivamente. Os vasos podem aparecer na mesma lesão e estão frequentemente distribuídos em pequenos aglomerados [28]. Numa análise retrospectiva de 52 casos, Cameron et al. [36] reportaram que o aspecto mais comum da DB foi

o padrão pouco estruturado (48.1%) predominantemente castanho (71.2% exclusivamente castanhos), seguido da combinação de padrão pouco estruturado com pontilhado (34.6%). Sendo o primeiro padrão dermatoscópico o menos específico, caso não se vislumbrem vasos pode não ser possível fazer o diagnóstico de DB apenas pela dermatoscopia. Das lesões de pDB, 67.3% apresentaram zonas hipopigmentadas (rosa, bege, ou branca) [36]. Por todas estas características poderem estar presentes em tumores melanocíticos benignos, queratose seborreica, CBC e melanomas, também Hernandez-Gil et al. [35] acreditam que estes não são completamente fiáveis para um diagnóstico diferencial correcto com outras lesões pigmentadas, e particularmente com melanoma. Porém, Cameron et al. apuraram que uma importante pista para o diagnóstico de pDB é a presença de um arranjo linear de pontilhados castanhos/negros e/ou vasos enrolados [28,36].

Apesar de todos os avanços e estudos acerca do uso da dermatoscopia no diagnóstico de DB, o exame histológico continua a ser o *gold standard* para o diagnóstico preciso desta condição [32].

Diagnóstico por Fluorescência

O diagnóstico por fluorescência (DF) consiste no registo da fluorescência vermelha emitida pela protoporfirina IX (Pp IX) que se acumula nas células tumorais, após a aplicação de um fotosensibilizador (ácido aminolevulínico (AAL) ou metilaminolevulinato (MAL) [29,31]), e de irradiação da pele com luz azul de comprimento de onda adequado (370 a 400 nm), indicando a presença de células tumorais [31]. É sabido que o MAL é mais selectivo quanto à acumulação de Pp IX *in vivo*, o que resulta numa num rácio de fluorescência lesional/não lesional significativamente maior [29]. Num estudo observacional, retrospectivo e descritivo, Truchuelo MT et al. [31] apuraram positividade da fluorescência em todos os 29 casos (27 classificados como intensamente e 2 como moderadamente fluorescentes), mostrando maior

sensibilidade e especificidade que a avaliação clínica isolada (especificidade 57.1% maior, com IC de 95%). Por sua vez, Kleinpennin et al. [29] observaram que a fluorescência emitida foi significativamente maior na DB e nos CEC micro-invasivos, enquanto que não foi detectada diferença significativa entre a QA e os CEC (moderada a bem diferenciados). Para Truchuelo MT et al. [31] o DF demonstrou precisão e reprodutibilidade suficientes para aprimorar o diagnóstico clínico, além de se revelar mais barato e prático que as outras técnicas de diagnóstico não-invasivo recentes. Porém, para uma interpretação adequada do DF é essencial não só a análise da fluorescência como também uma avaliação clínica da lesão em estudo [29]. Esta técnica, que requer experiência por parte de quem a executa, tem outras desvantagens, como a necessidade de proceder a uma descamação óptima antes da aplicação do fotossensibilizante [29] ou o tempo necessário de incubação do mesmo (horas) [29,31]. A intensidade da hiperqueratose e da invasão e/ou diferenciação tumorais introduzem variações no grau de fluorescência detectada macroscopicamente [29].

Outras técnicas não invasivas

A análise histológica é, efectivamente, o *gold standard* do diagnóstico de tumores cutâneos, porém apresenta certas desvantagens como a necessidade de realizar uma pequena extirpação de tecido para posterior análise *ex vivo*, a qual normalmente se realiza em diferido [32]. Deste modo, a aplicação de técnicas de diagnóstico não-invasivo na área da medicina apresenta uma grande evolução nas últimas décadas por ter vantagens como a repetibilidade do exame, a minimização dos procedimentos cirúrgicos, e redução do desconforto para o doente e do tempo envolvido no processo de diagnóstico [30]. Estes métodos oferecem resultados *in vivo*, *in situ* e sem deixar cicatriz, permitindo também recolher informação dinâmica da pele de modo a ser possível a realização de estudos longitudinais sobre fenómenos cutâneos distintos

[32]. Destas novas técnicas, serão discutidas seguidamente as três cuja aplicação ao diagnóstico da DB, em particular, tem sido mais documentada.

A **microscopia confocal de reflectância** (MCR), que utiliza a luz colimada por retrodifusão [30], possui o maior poder de resolução, e correlação com a histologia [32], de todas as técnicas ópticas usadas no diagnóstico não-invasivo de NCNM [31], demonstrando altas taxas de sensibilidade e especificidade [32]. A exploração é feita paralelamente à pele, fornecendo uma imagem com uma secção óptica de 2-5 μm (resolução axial), resolução lateral de 0.5-1.0 μm , e planos de imagem com profundidades entre 150 a 300 μm que permitem a visualização até à derme reticular [33]. A MCR permite não só uma descrição detalhada da atipia dos queratinócitos *in vivo* [31] como de estruturas sub-celulares [33], o que pode ajudar na diferenciação da DB em relação a outras NCNM [31] e na delimitação da massa tumoral [33]. Os achados mais comumente encontrados na DB são a disrupção do estrato córneo, o padrão epidérmico em “favo de mel” atípico com grande displasia arquitetural e citológica, a vascularização com vasos em forma “S”, e a presença de 2 tipos de células targetóides características que parecem corresponder a estádios diferentes de disqueratose [32]. No entanto, é uma técnica dispendiosa, de difícil interpretação, e limitado poder de penetração [31].

O método usado para a produção de imagens na **biomicroscopia por ultrassons** (BMU) é semelhante ao das imagens ecográficas banais, com excepção do facto de a primeira técnica utilizar ultrassons de alta frequência (20 a 200 MHz [30]), o que permite melhorar a resolução das imagens a 10 μm [30,33]. A técnica proporciona uma aquisição não invasiva de imagem num plano transversal (modo B) à superfície cutânea, sendo possível identificar múltiplas estruturas [30] e alcançar melhor poder de penetração que a MCR ou que a tomografia de coerência óptica (TCO) [33]. As vantagens basilares da BMU estão relacionadas com o acoplamento fácil entre a sonda de ultrassons e a superfície cutânea, com a compatibilidade entre as resoluções de imagem e o tamanho de muitas estruturas da pele, e com a consonância

entre a penetração do feixe e a profundidade das diversas camadas cutâneas. Ainda assim, as resoluções axial e lateral desta técnica, de 30 e 100 μm respectivamente, encontram-se aquém daquelas conseguidas pela MCR e pela TCO [33]. Num estudo *ex vivo* usando BMU a 45MHz, Petrella et al. [33] apuraram que, na DB, a presença de acantose e de alargamento das cristas interpapilares é revelada por uma região hipo-ecogénica atípica e que a interface dermo-epidérmica se mantém bem definida. De modo a melhorar o potencial diagnóstico da BMU, têm sido estudados parâmetros quantitativos (acústicos) - como os relacionados com a velocidade da onda dos ultra-sons, com a atenuação e com a intensidade da retrodifusão – que, quando computadorizados a partir de sinais de radiofrequência retro-difundidos, permitem calcular o coeficiente integrado de retrodifusão (CIR) [30]. De facto, num outro estudo de Petrella et al [30] as curvas CIR obtidas para a DB mostraram valores a rondar os $10^{-5}[\text{Sr}^{-1}\cdot\text{mm}^{-1}]$ na área tumoral (intra-epidérmica), enquanto valores inferiores a estes foram obtidos na derme papilar e em casos de CBC superficiais. A BMU pode também ser aplicada na avaliação da resposta à terapêutica, tendo demonstrado elevado potencial para identificar a ablação tumoral e a sua recorrência pós-tratamento [33].

Há cada vez mais evidência de que a **tomografia de coerência óptica**, uma técnica imagiológica emergente e muito usada em oftalmologia, possa representar também um meio interessante para o diagnóstico/detecção precoce e não invasivo de tumores cutâneos, assim como para o seu seguimento pós-terapêutico. A combinação da TCO com a dermatoscopia revelou-se mais útil para o diagnóstico que a clínica ou que cada uma das duas técnicas isoladamente [34]. Na TCO, as imagens são geradas através de uma luz infra-vermelha (900 a 1500nm [34]) reflectida da pele e a força do sinal, exibida em escala de cinzentos, é representada como uma função da posição num plano perpendicular à superfície cutânea [33]. As resoluções axial e lateral obtidas pela TCO são próximas de 10 e 20 μm , respectivamente, e a penetração varia entre a 1mm [33] e 1.6mm [34]. Permite, assim, obter imagens a duas ou três

dimensões e fazer a visualização em planos transversais da morfologia micro-estrutural da pele [34]. Efectivamente, os estudos têm provado que a TCO permite distinguir entre pele normal e pele lesada [33,34] e entre lesões tumorais e inflamatórias [34]. Num estudo controlado [34], a TCO revelou as seguintes alterações tomográficas em lesões de DB: vários graus de espessamento irregular da epiderme com escurecimento da área lesada e “escamas” brilhantes à superfície, presença de uma banda escura irregular sobre-adjacente correspondendo a hiperqueratose, definição das margens laterais da lesão e da junção dermo-epidérmica, assim como presença de hipodensidade lesional com atenuação de sinal na derme. Todavia, alguns estudos concluíram que a resolução imagiológica [33,34], o poder de penetração e o tamanho do campo de amostragem [34] não são suficientes para fins diagnósticos, ainda que tenha sido possível distinguir tecidos com NCNM de tecidos cutâneos normais [33,34], pelo que se deve prosseguir com mais estudos e investigação [34].

TRATAMENTO

Apesar de quase sempre assintomática na ausência de ulceração, a DB é normalmente tratada devido ao risco de progressão para CEC invasivo [45], que chega aos 10% na doença genital e peri-anal [46]. Múltiplas opções de tratamento para a DB têm sido descritas e encontram-se estabelecidas, com as respectivas vantagens e desvantagens [46]. Desde a publicação, em 1999, das *guidelines* para o tratamento da DB pela Associação Britânica de Dermatologia, novas opções terapêuticas para esta afecção tornaram-se disponíveis [48]. A comparação e avaliação da eficácia das diferentes opções terapêuticas são difíceis devido à escassez de estudos [47], à variação dos protocolos utilizados [46-48], e ao facto de o sucesso terapêutico depender de uma panóplia de factores (p. ex. localização, tamanho e espessura da lesão, uso e disponibilidade de diferentes tipos de equipamentos) [1,46]. Algumas terapêuticas possuem forte evidência suportando o seu uso, enquanto outras se baseiam em evidência escassa

[48]. A escolha do tratamento a utilizar em determinado caso deve ser guiada pelos seguintes aspectos: número, localização e tamanho da(s) lesão(ões) [45-47], disponibilidade dos meios terapêuticos, experiência do médico [45-47], preferência do doente [45-48], idade do doente, custo [45,47], resultados estéticos esperados [46], e factores do doente (estado imunitário [46,47], medicação concomitante, co-morbilidades e adesão à terapia) [46]. Ainda assim, até à data, nenhuma terapêutica isolada foi inequivocamente provada como superior a qualquer uma das outras [47,48]. Porém, tem sido referido que terapêuticas combinadas podem alcançar melhores resultados em alguns doentes, especialmente nos imunocomprometidos [48].

No clima de crise económica actual, é fulcral justificar o custo dos tratamentos usados em dermatologia, nomeadamente quando existem alternativas mais baratas. Estudos válidos sobre o custo dos tratamentos, junto com aqueles que evidenciam a sua eficácia e segurança, podem proporcionar orientações importantes para uma melhor gestão de recursos e para uma decisão terapêutica mais adequada [45]. Por essa razão, as principais opções terapêuticas para a doença de Bowen serão também comparadas, entre si, em termos de custo (Tabela 1).

As várias opções terapêuticas são apresentadas numa sequência que discute em primeiro lugar as terapias tópicas e menos invasivas, seguido das abordagens cirúrgicas, e terminando com os tratamentos que requerem equipamentos mais dispendiosos e complexos ou que são de disponibilidade reduzida [1]. É proposto um algoritmo terapêutico para a Doença de Bowen, que resume a informação presente nas *guidelines* da Associação Britânica de Dermatologistas e na literatura mais recente (Figura 2). A Tabela 1 resume, para cada terapêutica, as suas principais indicações e inconvenientes, eficácia e custos associados.

Vigilância (nenhum Tratamento)

Em doentes com lesões pouco espessas e lentamente progressivas, especialmente nas pernas de doentes idosos onde a cicatrização está afectada, pode-se optar apenas pela vigilância

em detrimento da intervenção [1], evitando desconforto e reacções adversas para o doente. Apesar de não ser geralmente recomendada devido ao risco de progressão para malignidade, em raros casos tem-se observado regressão espontânea das lesões [47].

5-Fluorouracilo (recomendação de classe B e nível de evidência IIa [1])

O 5-fluorouracilo (5-FU) é um análogo estrutural da tiamina que interfere com a síntese de DNA através da inibição da timidilato sintetase, levando à morte das células malignas com altos índices proliferativos [49,50]. Pode também interferir com a síntese e função do RNA [50]. O 5-FU é usado topicamente no tratamento de várias condições como a QA, os CBC superficiais, e a DB, constituindo uma boa alternativa em doentes que não são bons candidatos a cirurgia ou naqueles que preferem um tratamento não cirúrgico [49]. Este agente quimioterapêutico tópico é provavelmente o mais usado na displasia extensa da epiderme [50]. A simplicidade e facilidade de utilização deste creme dá aos doentes a oportunidade de tratamento em ambulatório, embora seja necessária supervisão clínica apertada [46,48,51]. Contudo, o 5-FU tipicamente causa inflamação cutânea [50,51] que pode ser extrema e, por vezes, intolerável se for aplicado em grandes áreas da superfície corporal [50]. As reacções adversas mais comuns ocorrem localmente e incluem ardor, formação de crostas, e dermatite de contacto alérgica ao propilenoglicol e ao álcool estearílico [52].

A concentração de 5% de 5-FU em propilenoglicol é a forma de apresentação mais frequentemente usada, com eficácia comprovada [46,48]. O creme é, na maior parte das vezes, aplicado uma ou duas vezes diariamente por 1 a 8 semanas [1,51], sendo que baixas taxas de recorrência (8 a 12%) estão associadas a um tratamento mais prolongado [46,51]. De facto, há evidência de melhores resultados com a aplicação bi-diária do tópico por períodos de tratamento mais longos, sendo a opção preferível [46]. Quando o creme é usado topicamente nas lesões, o

seguinte padrão de resposta é observado: eritema, descamação, sensibilidade cutânea, erosão, necrose, e re-epitelização [52].

A maioria dos estudos acerca do 5-FU consiste em ensaios abertos ou pequenas séries de casos [1], tendo todos eles incluindo menos de 50 doentes nas suas investigações [47]. Num estudo envolvendo 41 indivíduos tratados bi-diariamente com 1% de 5-FU em propilenoglicol por uma mediana de 9 semanas, a taxa de limpeza (TL) foi de 100% e a de recorrência (TR) foi de 7,3% durante um tempo médio de *follow up* a rondar os 4.7 anos [47]. Por outro lado, num estudo incluindo 36 lesões tratadas diariamente com 5% de 5-FU durante 1 semana e bi-diariamente durante 4 semanas com repetição do ciclo se necessário, apurou-se uma TL de 69% após um ciclo de 4 semanas e de 83% após dois ciclos, assim como uma TR aos 2 anos de 21% [47]. Estes resultados vêm, mais uma vez, sublinhar a importância que a duração do tratamento e frequência diária da aplicação têm na aquisição de maiores TL e de menores TR das lesões. Por sua vez, um ensaio randomizado de comparação entre o 5-FU e a terapia fotodinâmica-MAL (TFD) [53] demonstrou que a TL aos 3 meses foi de 88% para a TFD e 67% para o 5-FU, enquanto que aos 12 meses foi de 82% e 48% respectivamente. Este estudo envolveu 33 doentes, sendo que o grupo tratado com 5-FU foi submetido a um ciclo (dois se necessário) de aplicação diária durante 1 semana e bi-diária durante 3 semanas, repetindo-se à sexta semana se clinicamente indicado. Num estudo comparativo semelhante, realizado em imunocomprometidos [50], a TFD também foi mais eficaz que o 5-FU em alcançar a resolução completa: 89% de limpeza com a TFD (95% IC: 0.52-0.99) contra 11% com o 5-FU (95% IC: 0.003-0.48; P=0.02), aos seis meses. No entanto, apesar destes resultados e de a TFD ter alcançado maior redução da área tumoral, maior preferência dos doentes e melhor resultado cosmético, este estudo englobou uma quantidade reduzida de lesões, sendo necessários estudos de maiores dimensões para apurar se as taxas de resposta às diferentes modalidades terapêuticas diferem significativamente em imunocomprometidos.

Tem sido reportada maior efectividade do 5-FU quando combinado com outras modalidades como a iontoforese [1,46,48], a aplicação de oclusão [1,46,47], o pré-tratamento com laser erbium:YAG [1,46,48,54], a crioterapia [46,48], o imiquimod [46,48,55] e a acitretina [47,49], com taxas de resposta até aos 96.2% [46]. De facto, após a aplicação de 5-FU e laser erbium:YAG em metade de cada uma das três lesões seleccionadas de um doente em comparação com a aplicação isolada de 5-FU na outra metade, concluiu-se que a primeira modalidade é mais eficaz e que apresenta resposta clínica mais rápida com menor tempo de tratamento em relação à segunda [54].

De um modo geral, as preparações disponíveis de 5-FU a 5% têm mostrado eficácia em estudos a curto e longo prazo e podem ser usadas tanto em locais com boa como com má cicatrização e em áreas especiais como os dedos e o pénis [46]. Segundo Shimizu et al. [47], as taxas de limpeza e de recorrência referidas na literatura variam entre 46 e 100% e entre 0 e 41.7%, respectivamente.

Imiquimod (recomendação de classe B e nível de evidência IIa [1])

O imiquimod é um imunomodulador tópico [1,46,48] com efeitos anti-tumorais e anti-virais [1,46], sendo particularmente útil na DB e PB associadas ao VPH [1]. Porém, estes efeitos não são directamente da responsabilidade do imiquimod, uma vez que actua através da estimulação da imunidade inata e da adquirida, com indução de respostas antigénio específicas e ligação ao TLR-7 e -8 que conseqüentemente leva à produção de uma grande quantidade e variedade de citocinas imunomoduladoras. Pode também induzir directamente a apoptose nas células de CEC [46]. Encontra-se há muito aprovado para o tratamento da QA, das verrugas anogenitais e do CBC superficial [46]. O imiquimod a 5% é o mais frequentemente usado, estando indicado para lesões grandes e para lesões em pessoas ou em áreas anatomicamente sensíveis, como o nariz ou as pálpebras, onde os procedimentos cirúrgicos são de maior

complexidade ou não adequados [47]. Tem também sido utilizado com sucesso no pênis, na região peri-anal, no tronco e nas extremidades [56]. As reacções adversas que lhe estão imputadas incluem: eritema, edema, erosão, ulceração, exsudação, vesículação, secura, descamação e formação de crostas [48]. O uso de oclusão pode exacerbar estes efeitos [47] ou levar ao aparecimento de sintomas gerais [46].

Também os estudos acerca do uso do imiquimod na DB são de pequena dimensão e encerram diferenças no protocolo usado. Rosen et al. [56] reportam num estudo retrospectivo com 49 doentes, o maior disponível, uma TL de 86% após um regime diário de aplicação durante uma média de 9 semanas, sem recorrências descritas após *follow-up* médio de 19 meses. Estes resultados corroboram aqueles obtidos em estudos anteriores, nomeadamente um ensaio randomizado e controlado que demonstrou resolução histológica de 73% com imiquimod (diariamente em 16 semanas) *versus* 0% no grupo placebo [57]. O imiquimod 5% também tem sido usado isoladamente ou combinado (com o 5-FU ou sulindac [1,46]) no tratamento em imunocomprometidos e transplantados [1,46-48,56], com resultados que podem atingir os 100% de limpeza (estudo que envolveu 5 doentes com leucemia linfocítica crónica tratados com sulindac bi-diário e imiquimod 3 vezes por semana durante 16 semanas [56]). Há evidência de que as citocinas induzidas pelo imiquimod podem melhorar a eficácia terapêutica do 5-FU na DB [1]. Por sua vez, Gaitanis et al [58] submetem 8 doentes a terapêutica combinada com aplicação diária de creme Imiquimod 5% durante 5-9 semanas e realização de 2 ciclos (10-20seg cada) de criocirurgia com azoto líquido às 2-3 semanas. A taxa de clearance foi de 100% sem recorrências durante o *follow-up* (mediana de 12 meses), supondo-se que ambas as técnicas podem potenciar mutuamente os efeitos pro-apoptóticos, anti-angiogénicos e pro-inflamatórios de cada uma.

Segundo Shimizu et al. [47], as TL referidas na literatura variam entre 73 e 93%, sendo que os três maiores estudos analisados apuraram 0% de recorrências. Ainda assim, são

necessários estudos randomizados, controlados, duplamente cegos e com maior tempo de *follow-up* de modo a validar os resultados anteriores e a definir o melhor esquema terapêutico, com maior eficácia e custo-benefício e menores efeitos adversos [46].

Crioterapia (recomendação de classe B e nível de evidência IIa [1])

A crioterapia é uma das modalidades mais usadas no tratamento da DB devido à sua acessibilidade, eficácia demonstrada e baixo custo [46,48]. O princípio desta técnica é o arrefecimento rápido, resultando na formação de cristais de gelo intracelulares, seguido de um arrefecimento lento que provoca a maior parte dos danos [47]. Por rotina, é usado azoto líquido [1]. A eficácia depende da duração do tratamento, do tamanho das lesões e das áreas envolvidas [49]. Trata-se de um dos tratamentos de eleição em lesões pequenas e solitárias em áreas que cicatrizam bem [20,46], sendo ainda útil em situações de baixo risco para doentes que recusam a cirurgia ou o incómodo das terapêuticas tópicas [47].

Os resultados documentados variam, reflectindo diferenças nas técnicas e regimes usados [1]. O maior estudo realizado usou um único ciclo de arrefecimento-degelo (CAD) de 30seg em 128 lesões, tendo registado 100% de TL e 0.8% de recorrências, com *follow-up* de 0.5 a 5 anos [59]. Por outro lado, a utilização de um único CAD de 20seg resultou numa de clearance de 68% após o primeiro tratamento e de 86% quando os que não responderam às 12 semanas foram re-tratados, sendo 21% a recorrência ao fim de 1 ano [60].

Num ensaio controlado e randomizado comparando a TFD com a crioterapia, foi apurado que o segundo produziu limpeza em todos os 20 doentes usando 1 a 3 tratamentos de azoto líquido com CAD de 20seg de cada vez (50% sucesso após 1 único tratamento) enquanto que uma única sessão de TFD se revelou mais eficaz [61]. A TR da crioterapia após um ano foi de 10%, tendo sido observada ulceração em 25% dos indivíduos a ela submetidos. Geralmente, quanto maior a duração e/ou o número de ciclos maior o dano infligido ao tumor [47,48], porém

estes podem levar a difícil cicatrização, cicatrizes hipopigmentadas [48], infecções, lesões nervosas, dor [47], desconforto e ulceração [1], especialmente em zonas pouco vascularizadas [1,48]. Por outro lado, um estudo prospectivo não-randomizado, comparando a crioterapia com a curetagem, sugeriu uma superioridade da curetagem (com cauterização) no tratamento da DB, especialmente quando localizada às pernas, com menores tempos de cicatrização ($P<0.001$), menos dor ($P<0.001$), complicações, e taxas de recorrência [62].

Segundo Shimizu et al [47], as TL referidas na literatura variam entre 86 e 100%, podendo ser inferiores a 50% em estudos de menores dimensões, e as TR oscilam entre 0.8 e 36.1%. Ainda assim, há que ponderar sempre o benefício previsto com os efeitos adversos que podem resultar de um arrefecimento rápido.

Curetagem com (electro)cauterização (recomendação de classe A e evidência Ib [1])

A curetagem com (electro)cauterização (C&C) tem sido preconizada como uma das mais seguras e eficazes técnicas para o tratamento da DB [46,48], além de ser rápida [47], pouco dispendiosa [46,47], e de não dificultar a cicatrização [47]. Todavia, cicatrizes, queimaduras e interferências com dispositivos cardíacos implantados podem ser complicações da electrocauterização [47]. Está recomendada especialmente nos doentes com lesão única e de pequena dimensão [46].

As taxas de cura e recorrência reportadas diferem devido ao uso de diferentes regimes e equipamentos [46] e principalmente devido à experiência do clínico [46-48]. Num grande estudo envolvendo 345 doentes submetidos apenas a cauterização, apurou-se uma taxa de cura de 81.2% ao término dos respectivos períodos de *follow-up* (mínimo de 1 ano e máximo de 5 anos), sendo que 78% das recorrências (TR=18.8%) ocorreu nos primeiros 3 anos [63].

Normalmente, a curetagem usada isoladamente associa-se a baixas taxas de cura [47]. Todavia, associando-se a cauterização à curetagem, as TL podem atingir os 98%, como atestou

Honeycutt et al. [64] num estudo envolvendo 52 lesões seguidas posteriormente durante 4 anos. Num estudo comparativo referido anteriormente, foi apurado que as TR nos grupos submetidos a 2 CAD de 5 a 10 seg de crioterapia (n=36) e a C&C (n=44) foram de 36.1% e 9.1%, respectivamente, durante um *follow-up* médio de 22 meses [62]. Esta terapêutica combinada foi usada com sucesso na DB da orelha, sem recorrência aos 5 anos [48].

Excisão (recomendação de classe A e nível de evidência IIc [1])

Apesar de considerada o *gold standard* no tratamento da DB e de outros tumores cutâneos [48], há que considerar limitações como os resultados estéticos e funcionais, o tempo dispendido [47], e as propriedades de vascularização e cicatrização da área afectada [46,48]. Ainda assim, possui a inofismável vantagem de permitir a confirmação do diagnóstico e de margens histológicas livres de tumor [46-48]. Constitui, de facto, um dos tratamentos padrão em lesões pequenas e únicas, e na DB peri-anal e digital [46].

Embora amplamente usada, a excisão cirúrgica é suportada por evidência escassa e de resultados variáveis, não existindo ensaios randomizados comparativos até à data [46-48]. Com efeito, em dois estudos retrospectivos, com 65 e 155 doentes, as TR variaram de 4.6 a 19.4% respectivamente [63,65], podendo ser maiores em estudos mais pequenos e em locais como a região peri-anal [1,46,48]. Estas diferenças podem dever-se a factores como o local afectado, a etiologia viral, os defeitos de cicatrização, e o tamanho das lesões [47]. Adicionalmente, um estudo retrospectivo de 47 casos de DB peri-anal [66] apurou uma taxa de 23.1% para a excisão alargada (seis em 26), de 53.3% para a excisão local (oito em 15), e de 80% para a terapia laser (quatro em 5), apesar de não terem sido incluídos os indivíduos previamente submetidos a radioterapia (recomendada como primeira linha [1]). De facto, a excisão alargada é preconizada como tratamento de escolha nesta localização [46,47], apesar do risco de recorrência e de excisão incompleta [47], pelo que é recomendado um *follow-up* prolongado [1,20].

A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM), que oferece um controlo imediato das margens cirúrgicas, tem sido utilizada em tumores recorrentes [47], mal definidos ou incompletamente excisados [1], e em áreas onde é necessária cirurgia poupadora de tecidos [1,46,47] como os dedos, genitais [1,48], lábios, pálpebras e nariz [47]. Em média, o número de excisões necessário para a limpeza é 2, variando entre 1 e 7 [1]. Assim, a CMM não deve ser encarada terapêutica de rotina ou custo-efectiva (recomendação de classe B e nível de evidência IIc) [1]. Num estudo retrospectivo envolvendo 270 lesões, 93.4% das quais no pescoço ou cabeça e 50.7% recorrentes previamente tratadas com outras modalidades, a TL clínica foi de 100% e a de recorrência foi de 6.3% (seis em 95) nas lesões com *follow-up* de 5 anos [67]. Para Shimizu et al., todas as TR reportadas na literatura foram inferiores a 8.3%, para períodos de seguimento invariavelmente superiores a 2 anos [47].

Terapia Fotodinâmica (recomendação de classe A e nível de evidência I [1])

A Terapia Fotodinâmica (TFD) é uma opção terapêutica bem estabelecida para a QA, CBC (superficial ou nodular), e DB [46,68-70]. Baseia-se na combinação de luz com agentes fotossensíveis, na presença de oxigénio, com o objectivo de destruir selectivamente um tecido [46,68-70], numa reacção fotoquímica que se desenvolve em duas etapas. Primeiro, usa-se um agente sensibilizante tópico como o AAL ou o MAL (o seu éster), os mais utilizados [48], que são convertidos maioritariamente em protoporfirina IX (PpIX), um fotossensibilizante endógeno [1,46,68-71] que pode ser produzida por células nucleadas, sendo detectada na epiderme 3 a 8h após a aplicação de AAL e eliminada em 24 a 48h [70]. Consequentemente, a PpIX, activada por luz num determinado comprimento de onda, emite luz vermelha e leva à transferência de energia para o oxigénio, promovendo a produção de ROS que, por sua vez, levam à apoptose e necrose do tecido-alvo [46,68-70]. A captação selectiva do agente tópico pelas células tumorais é provavelmente devida a aumento do número e permeabilidade dos vasos sanguíneos,

diminuição da drenagem linfática e do pH do interstício [70], alterações da membrana e a diferentes taxas de metabolização das porfirinas, com acumulação também nos linfócitos activados [69]. Os alvos da TFD incluem não só as células tumorais, como também a microvasculatura tecidular e os sistemas imune e inflamatório do hospedeiro, sendo a inibição das enzimas mitocondriais um evento chave na morte celular [70].

Entre as características do fotossensibilizante ideal destacam-se a pureza química, a especificidade por tecido neoplásico, a curta semi-vida, a eliminação rápida do tecido normal, a activação óptima por comprimentos de onda com grande penetração no tecido-alvo e a capacidade de gerar citotoxicidade [70]. Enquanto que o AAL é hidrofílico e penetra nas células apenas por transporte activo (saturável), o MAL tem maior selectividade [70] e é mais lipofílico, permitindo uma penetração mais profunda nas lesões [69,70], quer por transporte activo quer por difusão passiva (não saturável) [70]. Experimentalmente, tem-se tentado usar a iontoforese, potenciadores químicos, e a hipertermia na aplicação do AAL com intuito de melhorar a penetração [69]. Dos dois, o MAL (acoplado ao uso de luz vermelha de 635nm) é o que tem aprovação, na Europa, para uso na DB [70], utilizando-se um protocolo estandardizado de duas aplicações de gel 160mg/g, cada uma durante 3 horas sob oclusão, espaçadas em uma semana [68-71]. Já o AAL, quando usado, deve ser aplicado com concentração a 20%, com ou sem oclusão, durante 30min a 24h, em tratamento único [68-71]. Passado o tempo de incubação, procede-se à irradiação das lesões, sendo que é sempre recomendada fotoprotecção física e química pós-tratamento [70]. A taxa média de resposta à TFD-AAL foi de 82% 12 meses após o período de tratamento (envolveu 1 a 4 sessões), enquanto a taxa de resposta à TFD-MAL foi de 95% um ano após o fim do tratamento (1 a 2 sessões) [71]. As TR apuradas são de 0-12% [53,61,71] e 15% [60], respectivamente. Outros fotossensibilizantes tópicos, como a hipericina ou a ftalocianina, foram estudados e aguardam comercialização [69]. Embora menos prático, o uso sistémico da verteporfina pode ser útil em doentes com múltiplas lesões de DB [72].

A absorção máxima da PpIX dá-se por volta dos 410nm (azul), existindo picos menores aos 505/10, 540/5 (verde), 580 e 630/5 (vermelho), sendo este último o mais usado em estudos clínicos por permitir melhor penetração cutânea (6mm) [69,70]. De facto, Morton et al. [73] provaram a maior eficácia da luz vermelha em relação à verde (limpeza inicial 94% vs 72% e aos 12 meses 88% vs 48%). Até hoje, para a TFD têm sido usadas tanto fontes de luz coerente (lasers) como não coerente (lâmpadas de halogéneo ou de iodetos metálicos, e LEDs) [69-71]. O laser corado é visto como fonte luminosa ideal devido à emissão de luz monocromática de alta fluência e coerente que permite tratar pequenas lesões com precisão, mais rapidamente e com mínimo dano [70,71], apesar de caro e com campo de irradiação reduzido [69]. Por sua vez, os LEDs são mais baratos e compactos, constituindo a maior preferência para a TFD da DB [69]. As lâmpadas normalmente emitem luz de banda bastante ampla [71], associadas a taxas de resposta relativamente inferiores comparando com luz de espectro mais apertado [69], mas possibilitando o tratamento de maiores áreas lesionais [70]. A fluência usada varia de 10 a 240 J/cm² e a irradiância de 0.23 a 100 mW/cm² [71]. De momento, nenhum estudo provou a superioridade do laser em relação às fontes de luz não coerente [70,71]. A iluminação fraccionada não mostrou superioridade em relação à TFD convencional, na DB [69]. A TFD ambulatória, na qual os doentes usam um LED portátil com baixa irradiância durante mais de 100min, mostrou ser efectiva, e menos dolorosa, em 2 estudos piloto, proporcionando limpeza mantida de 12 das 13 lesões 9 meses após o tratamento [74,75].

Durante a exposição à radiação, os doentes frequentemente queixam-se de dor, ardor ou prurido restritos à área tratada [47,48,69,70]. A dor, principal efeito adverso, tem início minutos após o começo da irradiação, reflectindo o estímulo nervoso e/ou dano tecidular pelo oxigénio activo [69,70], e mantém-se por algumas horas, diminuindo depois [70]. Tende a ocorrer quando grandes áreas são tratadas, especialmente se bem inervadas (face, couro cabeludo, mãos e períneo) [69,76], podendo ser mais intensa na segunda sessão [77]. Alguns estudos afirmam

que a TFD-MAL é menos dolorosa que a TFD-AAL, o que se pode dever ao maior tempo de incubação do último [69], enquanto outro estudo comparativo relata que o MAL causa menor dor quando usado na cabeça, sem diferenças significativas no tronco e extremidades [78]. Uma vez que a dor intensa pode ser indicação para interromper a TFD [77], existem estratégias para ajudar os doentes a tolerá-la: a anestesia tópica (embora sem alívio significativo), a analgesia por ar frio (reduz a dor associada à TFD-AAL mas pode lentificar a reacção fotodinâmica), os bloqueios nervosos (para o couro cabeludo e fronte), o uso de luz pulsada variável ou de menor intensidade (ex. TFD em ambulatório), etc [47,69,77-80]. No pós-TFD comumente ocorre eritema e edema, que podem necessitar de corticóides tópicos, com erosão e formação de crosta, e posterior descamação, cicatrizando em 2-8 semanas. Mais raramente pode ocorrer ulceração, infecção, bolhas, hipo/hiperpigmentação, ou reacção alérgica [47,69,70].

A TFD tem sido associada à limpeza da DB digital, subungueal, do mamilo e de lesões em contexto de difícil cicatrização (perna, epidermólise bulhosa, dermatite rádica). Também pode ter utilidade em doentes imunodeprimidos, por permitir tratar grandes lesões e realizar sessões repetidas [46], assim como em diabéticos e anti-coagulados (onde a cirurgia pode estar contra-indicada) [46,70].

Segundo as *European guidelines for topical photodynamic therapy*, um doente pode esperar uma TL de 86-93% das lesões três meses após 1 ou 2 ciclos de TFD-MAL (técnica aprovada em 22 países europeus para DB [46]), com resposta sustentada de 68-71% aos 24 meses [69]. Outro estudo, observacional e descritivo, apurou 76% de limpeza para 2 sessões de TFD-MAL, ao fim de um seguimento com duração mediana de 16 meses [81]. Segundo Shimizu et al [47], as TL apuradas em estudos com 50 ou mais doentes variam entre 84 e 96%, com 10.5 a 31% de recorrências durante seguimentos de 44 semanas (mediana) a 34 meses. Num estudo retrospectivo envolvendo 617 doentes, as TR aos 5 anos foram 5% para a cirurgia, 6% para a radioterapia, 14% para o 5-FU, 19% para a curetagem e 34% para a crioterapia [63].

Morton et al. [60] apuraram TL, aos 12 meses, de 80% para a TFD, 69% para o 5-FU e de 67% para a crioterapia. Apesar do Imiquimod conseguir taxas de resposta na ordem dos 73-93%, a TFD dispõe de evidência mais consistente no tratamento da DB [47,82]. Porém, o elevado custo da TFD coloca entraves à sua utilização rotineira [45].

A TFD é uma técnica não-invasiva, no mínimo, tão eficaz quanto os tratamentos convencionais e com resultados estéticos bons ou excelentes em 94% dos casos (vs 66% com crioterapia, vs 76% com 5-FU, aos 3 meses), apesar da variação dos protocolos [50,53,60,61]. É considerada tratamento de escolha para lesões grandes ou pequenas em locais de difícil cicatrização (a maioria) e uma boa escolha para tratar simultaneamente tumores grandes e/ou múltiplos em áreas de cicatrização fácil, com rápida recuperação [68,69].

Radioterapia (recomendação de classe B e nível de evidência IIc para a maioria das localizações; recomendação de classe D e nível de evidência IIc para as pernas [1])

Diferentes regimes e técnicas de radioterapia (externa, raios Grenz, *patches* cutâneos radioactivos [46,48], radioterapia em banho de água [47]) têm sido usados com sucesso na DB [49]. De facto, as taxas de cura, relativas ao uso da radioterapia (RT) externa, descritas na literatura variam entre 94.7 e 100% [83-86] e as de recorrência oscilam entre 0 e 10.5%, com *follow-up* de pelo menos 1 ano para todos os estudos [83,84,86,87]. A vantagem desta técnica reside no facto de poder ser usada em lesões onde a reparação cirúrgica é impraticável por razões cosméticas e/ou funcionais, como as grandes lesões do couro cabeludo [47] ou na DB peri-anal, na qual é considerada um satisfatório tratamento de escolha [46,48]. Também é preferencialmente considerada em doentes de idade avançada com co-morbilidades ou em anti-coagulados [46]. Contudo, a RT deve ser evitada em locais de cicatrização difícil, como as pernas, devido à elevada percentagem de casos (20 a 25%) em que não ocorre cicatrização ou em que esta é deficitária [83,85]. Dos factores que podem ser responsáveis por este fenómeno,

destacam-se a idade avançada dos doentes ($P < 0.005$), o aumento de tamanho das lesões ($P > 0.005$), o uso de doses elevadas de radiação ($P < 0.005$) [83]. Tem sido referida radiotoxicidade severa (ex. necrose óssea e cartilaginosa) associada ao uso de regimes hipofracionados no tratamento de lesões nas extremidades [46,48]. A RT está também limitada pela sua reduzida disponibilidade, elevado custo, preferência do doente, número e duração das sessões necessárias, e possibilidade de novos cancros cutâneos em jovens [47].

Para ultrapassar estes problemas, um *patch* cutâneo coberto com β -emissor holmium-166 foi aplicado durante 30-60 min na superfície de 29 lesões, a maioria nas nádegas e coxas, tendo sido emitido um total de 35 Gy de radiação [88]. Ocorreu limpeza histológica em todas as lesões aos 5 meses sem recorrências após 10-24 meses, e foram obtidos melhores resultados estéticos e funcionais assim como menos complicações e eventos adversos (apenas erosão, eritema e descamação), em relação à terapia externa. Porém, os *patches* ainda não estão disponíveis como preparações comerciais [47].

Apesar das boas taxas de limpeza e de recorrência obtidas, que fazem da radioterapia uma opção terapêutica eficiente, esta deve ser especialmente considerada em doentes idosos com lesões de grandes dimensões não adequadas a outros tratamentos [47].

Terapia Laser (recomendação de classe B e nível de evidência IIc, mas pode variar de acordo com o local [1])

Lasers como o argon, o CO₂ e o Nd:YAG têm sido utilizados no tratamento da DB, embora a evidência não seja suportada por ensaios controlados e randomizados [1,46,48]. Tem sido aplicado no tratamento de lesões em locais complicados como os dedos e a área genital [1,46-48]. O uso de laser CO₂, em 25 lesões, nas pernas foi seguida de progressão para CEC invasivo em 12% dos casos, nos 12 meses após o fim do *follow-up*, sugerindo que a profundidade de erradicação pelo laser pode ter sido inadequada [89] (recomendação de classe

C e nível de evidência IIc [1]). Porém, recentemente, uma série de casos (63.6% nas pernas e 27.6% em imunodeprimidos), submetidos a laser CO₂ em modo super-pulsado, apurou uma TL clínica de 83.6% após um tratamento e de 97.8% após um ou mais, com 6.8% de recorrências durante uma média de 18.8 meses de *follow-up* [90]. O laser CO₂ demonstrou maus resultados na DB peri-anal [46] (recomendação de classe D e nível de evidência IIc), sendo o seu uso desaconselhado nas restantes áreas (qualidade da evidência IV) [1].

Durante os últimos 6 anos, o Laser Fraccional Ablativo (LFA) tem ganho popularidade por ser clinicamente eficaz e ter menores tempos de cicatrização, comparando com o Laser Ablativo Convencional (LAC) [91]. De facto, foi relatado sucesso no tratamento de um caso de DB da têmpera em que se procedeu a três sessões de LFA com fibra de thulium 1,927-nm, com bons resultados cosméticos e funcionais [92]. Embora só usado experimentalmente em lesões malignas e pré-malignas, ao contrário do LAC, o LFA tem-se mostrado promissor como adjuvante da distribuição de fármacos tópicos (ex. MAL), intensificando a sua biodistribuição [91]. Isto é, o Laser pode ser usado isoladamente, como fonte de luz da TFD, e como adjuvante da TFD ou de outras terapêuticas (ex. 5-FU) [93].

Concluindo, a terapia laser oferece boa visualização, melhor cicatrização, menor lesão tecidular que a C&C, melhores resultados estéticos [47,93], menos efeitos adversos que algumas alternativas, e a possibilidade de adjuvar outros tratamentos [93]. Porém, pode ter custos elevados e baixa disponibilidade [47].

Outras opções terapêuticas

Os **anti-inflamatórios não esteróides** (AINE), ao inibirem a ciclooxigenase (COX), causam diminuição dos metabolitos do ácido araquidónico que estão implicados no crescimento tumoral epitelial através da inibição da apoptose [46,94] e da vigilância imune [46], e da estimulação da angiogénese [46,94]. Além disso, o diclofenac, um potente AINE que age

inibindo a COX-2 [46,94], também actua através da alteração do ciclo celular, o que explica o seu benefício terapêutico [94]. O diclofenac a 3% em gel de ácido hialurónico a 2.5% está aprovado para a QA e tem-se demonstrado eficaz no tratamento da DB [46,94]. Dois casos de DB foram tratados com aplicação deste gel duas vezes ao dia durante cerca de 3 meses com limpeza clínica e histológica no final do tratamento [95]. Noutra série de 5 casos de DB, provados histologicamente e tratados diariamente com o gel durante 2 meses, houve limpeza clínica e histológica documentada 4 semanas após o fim do tratamento [96]. O tratamento foi bem tolerado, com inflamação moderada após 6 semanas e com ligeiros efeitos adversos como prurido e secura cutânea. Apesar dos resultados promissores, é necessária mais investigação, nomeadamente ensaios randomizados e controlados que definam o regime óptimo (dosagem, frequência de aplicação e duração) e as TR para *follow-ups* de longa duração [46,96].

Como referido anteriormente, foi demonstrado sucesso no uso combinado da **curetagem com a criocirurgia**, da **crioterapia com 5-FU**, e do **imiquimod com 5-FU**. Por sua vez, o tratamento de **hipertermia local**, usando aquecedores químicos de bolso descartáveis aplicados diariamente sob pressão no período vígil dos doentes ao longo de 4-5 meses, levou a remissão clínica completa inicial em 6 dos 8 doentes mas apenas 3 obtiveram remissão histológica [97] (força de recomendação E, Qualidade de evidência IV [1]). O **aspirador cirúrgico ultra-sónico**, que remove apenas a epiderme, foi utilizado com sucesso em vários doentes [98].

Em doentes com DB-As, nomeadamente com lesões múltiplas, foi reportado o uso de **acitretina oral** isoladamente [99] ou em combinação com 5-FU intralesional [100] para aumentar a sua absorção percutânea [94], e de **isotretinoína oral com INF α subcutâneo** [101]. De facto, os retinóides (ex. isotretinoína), já aprovados para tratamento da QA, têm a capacidade de controlar a proliferação e diferenciação celulares, de normalizar a queratinização e, possivelmente, de induzir a apoptose [94]. As **injecções intra-lesionais de INF α e de**

bleomicina têm sido bem-sucedidas em alguns casos [1,46,47]. Por outro lado, a associação da **crioterapia com bleomicina tópica** foi usada num caso de DB digital associada ao VPH-16 [102].

Mais recentemente, a combinação de **5-FU, imiquimod e tazaroteno** (um retinóide) provou ser eficaz num caso de DB extensa e multifocal da mão [102]. A **descamação com fenol** provou ser eficaz no tratamento da DB e QA, com resposta completa em 39 de 46 doentes após 1 a 8 sessões [103]. Goldberg LH et al [104] relataram o sucesso do uso combinado de uma **mistura padrão de glicosídeos solasodina com azoto líquido** no tratamento de um caso de DB peniana. Já a terapêutica oclusiva de uma lesão digital com **maxacalcitol**, um derivado activo da vitamina D3, resultou em resolução clínica, pensa-se que devido às suas actividades anti-proliferativas, anti-inflamatórias, imunomoduladoras, e pro-diferenciação [105].

SEGUIMENTO

A duração do seguimento pós-tratamento da DB continua indefinida [1]. Globalmente, um *follow-up* de 24 meses é recomendado [19]. Contudo, os estudos formais geralmente têm usado períodos de seguimento de 12 meses com avaliação clínica, ou histológica, para detecção de recorrências [47]. De facto, sabendo que a maioria das terapêuticas tem cerca de 10% de risco de recorrência, esta avaliação é recomendada aos 6-12 meses [1].

Por vezes, a perspectiva de um segundo ciclo de tratamento, que acontece em 20-30% dos casos tratados com FTD ou 5-FU, ou a necessidade de confirmar a cura fazem com que se antecipe esta avaliação para os 2-3 meses [1].

No caso dos tratamentos mais recentes e/ou baseados em pouca evidência, é sugerido um seguimento mais frequente e com duração mínima de 12-24 meses, de modo a estabelecer uma comparação adequada dos resultados com os apurados na literatura actual para as outras terapêuticas [1]. Efectivamente, na revisão de Shimizu et al. [47] é possível constatar que, das

oito principais hipóteses de tratamento, são aquelas há menos tempo estabelecidas – imiquimod, terapia Laser – que apresentam os menores tempos de *follow-up* nos estudos até então realizados, raramente alcançando os 24 meses.

Também a DB peri-anal necessita de um seguimento mais prolongado, devido ao maior risco de invasão e ao aparecimento tardio das recorrências. Assim, um *follow-up* mais longo é apropriado para lesões em locais incomuns e/ou menos visíveis, ou onde a infecção VPH seja um provável agente envolvido [1].

Revisões subsequentes, além dos 24 meses, devem ser baseadas na presença de múltiplas lesões, recorrência(s) prévia(s), lesões de alto risco, outras neoplasias cutâneas, factores de risco como a imunossupressão, adesão do doente, o nível de suporte dos cuidados primários [1].

Por norma, a avaliação pós-tratamento é baseada nas características clínicas e/ou histológicas da área cutânea previamente tratada. Todavia, ultimamente, têm vindo a ser adaptadas ao *follow-up* algumas técnicas inicialmente propostas para o diagnóstico da DB. Fagnoli MC et al. propõem a verificação da regressão dermatoscópica (desaparecimento das estruturas vasculares características), quando usada a terapêutica com imiquimod, laser, ou TFD, três meses após a limpeza clínica e a avaliação de possíveis recorrências 6 meses após a remissão dermatoscópica, e a cada 12 meses depois [28,31]. Por sua vez, Truchuelo et al. [31] apuraram alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico por fluorescência, maior que a avaliação clínica apenas, posicionando-o como uma ferramenta diagnóstica precisa e válida durante o seguimento, especialmente após TFD. Outras técnicas têm sido propostas para o *follow-up* de NCNM tais como a MCR, a BMU, a TCO, a espectroscopia por impedância eléctrica, e a técnica de imagem por terahertz pulsados [31-34].

Finalmente e como havia sido referido, no doente imunocomprometido deve-se proceder a um *follow-up* adequado que inclua exame completo da pele a intervalos regulares

[13]. Por outro lado, nos casos de DB ungueal, e particularmente os VPH positivos, é necessário um seguimento mais longo que inclua a palpação e estudo ecográfico dos gânglios linfáticos regionais, devido à elevada recorrência [3]. Em mulheres há que proceder a exame ginecológico com citologia do colo uterino [3].

CONCLUSÕES

A Doença de Bowen, quase desconhecida do público em geral e de grande parte dos clínicos, merece especial atenção por se tratar da quarta lesão cutânea mais frequente, entre malignas e pré-malignas [11,12]. É mais frequente entre caucasianos, especialmente em idosos do sexo feminino com fenótipo baixo [1,11,12], com incidências que variam entre 15 e 27,8 por 100000. A população negra tem menor risco de desenvolver a doença [6], enquanto os imunodeprimidos possuem risco acrescido, especialmente em homens de idades mais precoces [13-15]. Em ambos tende a haver uma distribuição diferente das lesões, habitualmente localizadas em áreas de prolongada exposição solar (pernas, cabeça e pescoço) [1,12,13], o que reflecte a existência de outros factores etiológicos além da RUV [6,12,13]. Também a exposição arsenical pode levar ao aparecimento tardio de lesões em locais não expostos à RUV, com tendência à multifocalidade e recidescência [16], consequência de mutações do p53, do aumento das ROS, da diminuição dos linfócitos CD4+, e da desregulação de citocinas e factores de crescimento e de transcrição [16,17,21,24]. Os VPH também se associam ao aparecimento de lesões, não só a nível ano-genital [1,2,4,6,20], com também noutras localizações (0-58% [4]) como os dedos das mãos e dos pés [3,11], onde o VPH-16 pode ser encontrado em 60% dos casos [1]. Na DB ungueal, além da infecção levar à diminuição da expressão da p53 e da pRB [5,11], ocorre aumento da expressão de ki67 e de $p16^{INK4a}$ e respostas imunes aberrantes das CL, o que pode explicar a elevada recorrência destas lesões [3,17].

Clinicamente, a DB manifesta-se, com frequência, sob a forma de mácula ou pápula eritematosa única, de crescimento gradual e centrífugo, bordos bem definidos mas irregulares, e superfície tipo crostosa ou tipo escamosa [1,2,6,7]. Excepto raros casos em que ocorre ulceração com dor [2,3], a doença é assintomática e tem curso um indolente [6], crónico e progressivo. Em casos anedóticos ocorreu resolução espontânea [6,7]. Há um potencial de evolução para CEC invasivo de cerca de 3 a 8% [1,3,6,12,13], maior na DB ano-genital [1,47],

e 3 a 5% de risco de metastização subsequente [12]. A DB não é um marcador de neoplasia interna [1,6], porém o diagnóstico de DB ungueal em mulheres deve ser seguido de um exame ginecológico porque a co-existência com neoplasias intra-epiteliais cervicais/vulvares-VPH positivas é elevada [3].

Por poder simular e/ou ser confundida com outro tipo de lesões [3,19], o diagnóstico da DB carece de confirmação histológica-patológica. A microscopia revela normalmente características histológicas sobejamente conhecidas [3,4,6,7,26,36,37], todavia, em cerca de 5% dos casos [38] ocorrem variantes histológicas, sendo que uma ou mais destas podem estar presentes em diferentes áreas da mesma lesão [6]. As mais comuns são as variantes atróficas, pigmentada e irregular [6,38]. A dermatoscopia e a fluorescência têm demonstrado precisão diagnóstica apreciável, maior que a avaliação clínica isolada [28,31]. Porém, não existe ainda consenso acerca dos critérios dermatoscópicos mais adequados ao diagnóstico nem estudos de grande dimensão que avaliem a sensibilidade e especificidade destes critérios na diferenciação entre DB e outros tumores, pigmentados ou não [44]. A fluorescência, apesar de melhorar o diagnóstico clínico (especificidade 57.1% maior que a clínica) [31], possui limitações técnicas significativas que tornam a análise histo-patológica imprescindível [29,31]. A microscopia confocal de reflectância, a biomicroscopia por ultra-sons e a tomografia de coerência óptica constituem avanços tecnológicos experimentalmente aplicados ao diagnóstico de lesões cutâneas, e nomeadamente de DB, que oferecem informações sobre a dinâmica da pele e resultados *in vivo*, *in situ* e sem cicatriz [32]. Contudo, também não substituem o exame histológico, nomeadamente devido a limitados poderes de penetração [31,34] e de resolução, baixa sensibilidade [33,34], e elevados custos [31]. Estudos randomizados e controlados de maiores dimensões devem ser preconizados.

Devido ao risco de até 10% de progressão para CEC invasivo [46], a DB, salvo raras exceções [1,47], carece de tratamento [46]. As modalidades terapêuticas mais usadas

actualmente são: 5-FU, imiquimod, crioterapia, C&C, excisão, radioterapia, TFD, e laser [1,46-48]. De acordo com as *guidelines* da BAD [1], todas possuem diferentes graus de recomendação e níveis de evidência sustentando o seu uso, porém, não havendo superioridade inequívoca de uma em relação às restantes. De facto, segundo Shimizu et al. [47], com excepção do 5-FU, as taxas de limpeza apuradas são superiores a 70-80% com taxas de recorrência normalmente inferiores a 20-30% para tempos de *follow-up* mínimo de 12 meses, na maioria dos estudos. Como tal, outros aspectos devem pesar na decisão terapêutica de modo a maximizar os resultados. Por norma, deve-se reservar a TFD, a mais onerosa [45], para tratar lesões digitais ou lesões de grandes dimensões (ou lesões múltiplas adjacentes), principalmente em áreas que cicatrizam com dificuldade, em doentes imunodeprimidos, diabéticos, anti-coagulados ou com contra-indicação cirúrgica [1,46]. A excisão continua a ser o *gold standard* terapêutico, especialmente em lesões pequenas e únicas e na DB peri-anal [46]. Na DB digital, genital ou da face, assim como em tumores recorrentes, procede-se cada vez mais à excisão poupadora de tecidos ou cirurgia micrográfica de Mohs [1,46-48]. A C&C é usada com sucesso em lesões faciais ou únicas e pequenas situadas em áreas com boa cicatrização [1,46]. A crioterapia é um dos tratamentos de eleição para lesões pequenas e solitárias em áreas de fácil cicatrização e é muito útil na DB facial e perante lesões múltiplas [1,20,46]. Contudo, além das características das lesões e do custo das terapêuticas, também se deve ter em conta: a experiência do clínico; a disponibilidade de materiais; os resultados estéticos; e a preferência, idade e co-morbilidades do doente [45-48].

Alguns estudos têm mostrado resultados promissores do uso de terapêuticas combinadas em alguns doentes, especialmente nos imunocomprometidos [48]. Imiquimod associado a 5-FU ou sulindac ou crioterapia [1,46-48,56,58], e C&C com crioterapia [48] são alguns exemplos. O uso de AINE tópicos tem sido também promissor, mas estudos randomizados e controlados serão necessários para validar a sua utilidade terapêutica efectiva [46,94,96].

Recomenda-se um seguimento mínimo de 12-24 meses [19], devendo a primeira avaliação ser feita aos 6-12 meses ou aos 2-3 meses se houver necessidade de confirmar a cura ou se for utilizada TFD ou 5-FU [1]. Seguimento além de 24 meses está recomendado em caso de: uso de terapêuticas há menos tempo estabelecidas (imiquimod, laser) [47]; DB peri-anal; lesões em locais incomuns e/ou menos visíveis, múltiplas, recorrentes, ou de alto risco; doentes imunodeprimidos ou com infecção VPH, etc [1].

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cox NH., Eedy DJ., Morton CA, on behalf of the British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *British Journal of Dermatology*. 2007; 156: p11-21
2. Benmously Mlika R., Kerkeni N., Badri T., Hammami H., Mokhtar I. Bowen's disease: epidemiological study of 9 Tunisian cases. *La Tunisie Medicale*. 2013; Vol 91(4): 278-280
3. Grundmeier N, Hamm H, Weissbrich B, Lang SC, Brocker E, Kerstan A. High-Risk Human Papillomavirus Infection in Bowen's Disease of the Nail Unit: Reporto of Three Cases and Review of the Literature. *Dermatology*. 2011; 223:293-300
4. Shimizu A, Tamura A, Abe M, Amano H, Motegi S, Nakatani Y, Hoshino H, Ishikawa O. Human papillomavirus type 56-associated Bowen disease. *British Association of Dermatologists*. 2012; 167: 1161-1164
5. Mii S, Niiyama S, Takasu H, Kosaka S, Hara K, Kitasato H, Sato Y, Katsuoka K. Detection of human papillomavirus type 16 in Bowen's carcinoma of the toe. *International Journal of Dermatology*. 2012; 51: 804-808
6. Weedon D: *Weedon's Skin Pathology*, 3rd Edition. Philadelphia, Churchill Livingstonw/Elsevier, 2010. ISBN 978-0-7020-3485-5
7. James WD et al.: *Andrew's Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*, 11th Edition. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011. ISBN: 978-1-4377-0314-6.
8. Weyers W. The centennial of Bowen's Disease – a critical review on the ocasion of the 100th anniversary of its original description. *Dermatol Pract Concecpt*. 2012; 2(4): 2
9. Bowen JT. Precancerous dermatoses: a study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. *J Curan Dis*. 1912;30:241-255

10. Ibusuki C, Kunisada M, Ogura K, Ikeda T, Oda Y, Nishigori C. Human papiloma virus type 16-associated verruca vulgaris on the digit with multiple cancerous anogenital lesions. *European Journal of Dermatology*. 2012; 22(3): 400-401
11. Sung Kim H, Ah Cho E, Min Bae J, Soo Yu D, Taek Oh S, Kang H, Jong Park C, Deuk Lee J, Young Lee J, Kim S, Ok Kim H, Min Park Y. Recent Trend in the Incidence of Premalignant and Malignant Skin Lesions in Korea between 1991 and 2006. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 924-9
12. Hansen JP, Drake AL, Walling HW. Bowen's Disease: A Four-Year Retrospective Review of Epidemiology and Treatment at a University Center. *Dermatological Surgery*. 2008; 34: 878-883
13. Drake AL, Walling HW. Variations of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in immunocompromised patients. *J American Academy of Dermatology*. 2008; 59: 68-71
14. Chen QP, Aw CW. Epidemiology of skin Diseases in Renal TRansplant Recipients in a Tertiary Hospital. *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39:904-8
15. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *British Journal of Dermatology*. 2006; 154: 498-504
16. Yu HS, Liao WT, Chai CY. Arsenic carcinogenesis in the skin. *Journal of Biomedical Science*. 2006;13(5):657-666
17. Lee C-H, Hong C-H, Yu C-L, Wang L-F, Clausen BE, Liao W-T, Huang S-K, Chen G-S, Yu H-S. Arsenic mobilizes Langerhans cell migration and induces Th1 response in epicutaneous protein sensitization via CCL21: A plausible cause of decreased Langerhans cells in arsenic-induced intraepithelial carcinoma. *Biochemical Pharmacology*. 2012; 83:1290-1299

18. Ishihara K, Saida Toshiaki, Otsuka F, Yamazaki N. Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update. *International Journal of Clinical Oncology*. 2008; 13: 33-41
19. Osmun WE, Parr J. Question: Can you identify this condition? Bowen disease. 2010;56(7):665.
20. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease. *British Association of Dermatologists. Br J Dermatol*. 1999;141(4):633-641.
21. Sengupta SR, Das NK, Datta PK. Pathogenesis, clinical features and pathology of chronic arsenicosis. *Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology*. 2008;74(6):559-70.
22. Matsui M, Nishigori C, Toyokuni S, Takada J, Akaboshi M, Ishikawa M, Imamura S, Miyachi, Y. The role of oxidative DNA damage in human arsenic carcinogenesis: detection of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in arsenic-related Bowen's disease. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1999;113(1):26-31.
23. Lee CH, Yu CL, Liao WT, Kao YH, Chai CY, Chen GS, Yu HS. Effects and interactions of low doses of arsenic and UVB on keratinocyte apoptosis. *Chem Res Toxicol*. 2004;17(9):1199-205.
24. Chai CY, Yu HS, Yen HT, Tsai KB, Chen GS, Yu CL. The inhibitory effect of UVB irradiation on the expression of p53 and Ki-67 proteins in arsenic-induced Bowen's disease. *Journal of Cutan Pathology*. 1997;24(1):8-13.
25. Firooz A, Farsi N, Rashighi-Firoozabadi M, Gorouhi F. Pigmented Bowen's disease of the finger mimicking malignant melanoma. *Archives of Iranian Medicine*. 2007 Apr;10(2):255-7.

26. Brinca A, Teixeira V, Gonçalo M, Tellechea O. A large pigmented lesion mimicking malignant melanoma. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2012 Oct;37(7):817-8.
27. Saxena A, Kasper DA, Campanelli CD, Lee JB, Humphreys TR, Webster GF. Pigmented Bowen's disease clinically mimicking melanoma of the nail. *Dermatologic Surgery*. 2006 Dec;32(12):1522-5.
28. Fargnoli MC, Kostaki D, Piccioni A, Micantonio T, Peris K. Dermoscopy in the diagnosis and management of non-melanoma skin cancers. *Eur J Dermatol*. 2012 Jul-Aug;22(4):456-63.
29. Kleinpenning MM, Wolberink EW, Smits T, Blokk WA, van De Kerkhof PC, van Erp PE, Gerritsen RM. Fluorescence diagnosis in actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010 Dec;26(6):297-302.
30. Petrella LI, Pereira WC, Valle HA, Issa PR, Martins CJ, Machado JC. Study of superficial basal cell carcinomas and Bowen disease by qualitative and quantitative ultrasound biomicroscopy approach. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:5999-6002.
31. Truchuelo MT, Pérez B, Fernández-Guarino M, Moreno C, Jaén-Olasolo P. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy for Bowen's disease treatment. *Journal European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013 Jan 18.
32. González S, Sánchez V, González-Rodríguez A, Parrado C, Ullrich M. Confocal Microscopy Patterns in Nonmelanoma Skin Cancer and Clinical Applications. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Aug 31. pii: S0001-7310(13)00261-5.
33. Petrella LI, Valle HA, Issa PR, Martins CJ, Pereira WC, Machado JC. Study of cutaneous cell carcinomas ex vivo using ultrasound biomicroscopic images. *Skin Research and Technology*. 2010 Nov;16(4):422-7.

34. Forsea AM, Carstea EM, Ghervase L, Giurcaneanu C, Pavelescu G. Clinical application of optical coherence tomography for the imaging of non-melanocytic cutaneous tumors: a pilot multi-modal study. *J Med Life*. 2010 Oct-Dec;3(4):381-9.
35. Hernández-Gil J, Fernández-Pugnaire MA, Serrano-Falcón C, Serrano-Ortega S. Clinical and dermoscopic features of pigmented Bowen disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2008 Jun;99(5):419-20.
36. Cameron A, Rosendahl C, Tschandl P, Riedl E, Kittler H. Dermatoscopy of pigmented Bowen's disease. *J American Academy of Dermatology*, 2010 Apr;62(4):597-604.
37. Mueller CS, Reichrath J. Histology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:215-26.
38. Slater DN, Parsons MA, Mudhar H. In-situ squamous cell carcinoma (Bowen's disease) with divergent adnexal differentiation. *Histopathology*. 2003 Jul;43(1):100.
39. Sezer E, Yuksek J. arty and clear-cell Bowen's disease successfully treated with photodynamic treatment. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010 Feb;26(1):48-50.
40. Hernández-Pérez E, Figueroa DE. Warty and clear cell Bowen's disease. *International Journal of Dermatology*. 2005 Jul;44(7):586-7.
41. Roh MR, Zheng Z, Kim HS, Kwon JE, Jeung HC, Rha SY, Chung KY. Differential expression patterns of MMPs and their role in the invasion of epithelial premalignant tumors and invasive cutaneous squamous cell carcinoma. *Experimental and Molecular Pathology*. 2012 Apr;92(2):236-42.
42. Olson RL, Nordquist R, Everett MA. An electron microscopic study of Bowen's disease. *American Association for Cancer Reseach*. 1968 Oct;28(10):2078-85.

43. Zalaudek I, Di Stefani A, Argenziano G. The specific dermoscopic criteria of Bowen's disease. *Journal European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006 Mar;20(3):361-2.
44. Bugatti L, Filosa G, De Angelis R. The specific dermoscopic criteria of Bowen's disease. *Journal European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007 May;21(5):700-1.
45. Ramrakha-Jones VS, Herd RM. Treating Bowen's disease: a cost-minimization study. *British Journal of Dermatology*. 2003 Jun;148(6):1167-72.
46. Neubert T, Lehmann P. Bowen's disease - a review of newer treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008 Oct;4(5):1085-95.
47. Shimizu I, Cruz A, Chang KH, Dufresne RG. Treatment of squamous cell carcinoma in situ: a review. *Dermatological Surgery*. 2011 Oct;37(10):1394-411.
48. Moreno G, Chia AL, Lim A, Shumack S. Therapeutic options for Bowen's disease. *Australasian Journal of Dermatol*. 2007 Feb;48(1):1-8; quiz 9-10.
49. Morse LG, Kendrick C, Hooper D, Ward H, Parry E. Treatment of squamous cell carcinoma with intralesional 5-Fluorouracil. *Dermatol Surg*. 2003 Nov;29(11):1150-3;
50. Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, Karran P, Leigh IM, Proby CM, Harwood CA. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *British Journal of Dermatology*. 2007 Feb;156(2):320-8.
51. Sharkawi E, Hamedani M, Fouladi M. Eyelid squamous cell carcinoma in situ treated with topical 5-fluorouracil. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2011 Dec;39(9):915-6.
52. Duncan AL, Bell HK. 5-Fluorouracil cream and leg ulceration. *J Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons* 2007;60(6):690-1.

53. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *British Journal of Dermatology*. 2003 Mar;148(3):539-43.
54. Wang KH, Fang JY, Hu CH, Lee WR. Erbium:YAG laser pretreatment accelerates the response of Bowen's disease treated by topical 5-fluorouracil. *Dermatologic Surgery*. 2004 Mar;30(3):441-5.
55. Ondo AL, Mings SM, Pestak RM, Shanler SD. Topical combination therapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ with 5-fluorouracil cream and imiquimod cream in patients who have failed topical monotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Dec;55(6):1092-4. Epub 2006 Sep 6.
56. Rosen T, Harting M, Gibson M. Treatment of Bowen's disease with topical 5% imiquimod cream: retrospective study. *Dermatologic Surgery*. 2007 Apr;33(4):427-31;
57. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, Laidler P, Price PE, Finlay AY, Motley RJ. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J American Academy of Dermatology*. 2006 Jun;54(6):1025-32.
58. Gaitanis G, Mitsou G, Tsiouri G, Alexis I, Bassukas ID. Cryosurgery during imiquimod cream treatment ("immunocryosurgery") for Bowen's disease of the skin: a case series. *Acta Dermato-Venereologica*. 2010 Sep;90(5):533-4.
59. Holt PJ. Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery. *British Journal of Dermatology*. 1988 Aug;119(2):231-40.

60. Morton C, Horn M, Leman J, Tack B, Bedane C, Tjioe M, Ibbotson S, Khemis A, Wolf P. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil fortreatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Archives of Dermatology*. 2006 Jun;142(6):729-35.
61. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, McColl JH, Moore JV, Mackie RM. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *British Journal Dermatology*. 1996 Nov;135(5):766-71.
62. Ahmed I, Berth-Jones J, Charles-Holmes S, O'Callaghan CJ, Ichyshyn A. Comparison of cryotherapy with curettage in the treatment of Bowen's disease: a prospective study. *British Journal Dermatology*. 2000 Oct;143(4):759-66.
63. Thestrup-Pedersen K, Ravnborg L, Reymann F. Morbus Bowen. A description of the disease in 617 patients. *Acta Derm Venereol*. 1988;68(3):236-9.
64. Honeycutt WM, Jansen GT. Treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1973 Nov;108(5):670-2.
65. Graham JH, Helwig EB. Bowen's disease and its relationship to systemic cancer. *Arch Dermatol*. 1961 May;83:738-58.
66. Marchesa P, Fazio VW, Oliart S, Goldblum JR, Lavery IC. Perianal Bowen's disease: a clinicopathologic study of 47 patients. *Dis Colon Rectum*. 1997 Nov;40(11):1286-93.
67. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous carcinoma in situ (Bowen's disease): treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jun;52(6):997-1002.
68. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, Roelandts R, Wennberg AM, Morton CA; International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin

- cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):125-43.
69. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 May;27(5):536-44.
70. Issa MC, Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010 Jul-Aug;85(4):501-11.
71. Calin MA, Diaconeasa A, Savastru D, Tautan M. Photosensitizers and light sources for photodynamic therapy of the Bowen's disease. *Arch Dermatol Res*. 2011 Apr;303(3):145-51.
72. Lui H, Hobbs L, Tope WD, Lee PK, Elmets C, Provost N, Chan A, Neyndorff H, Su XY, Jain H, Hamzavi I, McLean D, Bissonnette R. Photodynamic therapy of multiple nonmelanoma skin cancers with verteporfin and red light-emitting diodes: two-year results evaluating tumor response and cosmetic outcomes. *Arch Dermatol*. 2004 Jan;140(1):26-32.
73. Morton CA, Whitehurst C, Moore JV, MacKie RM. Comparison of red and green light in the treatment of Bowen's disease by photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2000 Oct;143(4):767-72.
74. Moseley H, Allen JW, Ibbotson S, Lesar A, McNeill A, Camacho-Lopez MA, Samuel ID, Sibbett W, Ferguson J. Ambulatory photodynamic therapy: a new concept in delivering photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2006 Apr;154(4):747-50.
75. Attili SK, Lesar A, McNeill A, Camacho-Lopez M, Moseley H, Ibbotson S, Samuel ID, Ferguson J. An open pilot study of ambulatory photodynamic therapy using

- a wearable low-irradiance organic light-emitting diode light source in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2009 Jul;161(1):170-3.
76. Chaves YN, Torezan LA, Niwa AB, Sanches Junior JA, Festa Neto C. Pain in photodynamic therapy: mechanism of action and management strategies. *An Bras Dermatol*. 2012 Jul-Aug;87(4):521-6;
77. Arits AH, van de Weert MM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Pain during topical photodynamic therapy: uncomfortable and unpredictable. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Dec;24(12):1452-7
78. Gaál M, Otrosinka S, Baltás E, Ocsai H, Oláh J, Kemény L, Gyulai R. Photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer with methyl aminolaevulinate is associated with less pain than with aminolaevulinic acid. *Acta Derm Venereol*. 2012 Mar;92(2):173-5.
79. Pagliaro J, Elliott T, Bulsara M, King C, Vinciullo C. Cold air analgesia in photodynamic therapy of basal cell carcinomas and Bowen's disease: an effective addition to treatment: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2004 Jan;30(1):63-6.
80. Halldin CB, Paoli J, Sandberg C, Gonzalez H, Wennberg AM. Nerve blocks enable adequate pain relief during topical photodynamic therapy of field cancerization on the forehead and scalp. *Br J Dermatol*. 2009 Apr;160(4):795-800.
81. Truchuelo M, Fernández-Guarino M, Fleta B, Alcántara J, Jaén P. Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: an observational and descriptive study in 51 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jul;26(7):868-74.
82. Serra-Guillén C, Nagore E, Guillén C. Photodynamic therapy vs imiquimod. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 Jul-Aug;103(6):488-501. doi: 10.1016/j.ad.2011.10.003. Epub 2011 Dec 16.

83. Cox NH, Dyson P. Wound healing on the lower leg after radiotherapy or cryotherapy of Bowen's disease and other malignant skin lesions. *Br J Dermatol.* 1995 Jul;133(1):60-5.
84. Blank AA, Schnyder UW. Soft-X-ray therapy in Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat. *Dermatologica.* 1985;171(2):89-94.
85. Dupree MT, Kiteley RA, Weismantle K, Panos R, Johnstone PA. Radiation therapy for Bowen's disease: lessons for lesions of the lower extremity. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Sep;45(3):401-4.
86. Lukas VanderSpek LA, Pond GR, Wells W, Tsang RW. Radiation therapy for Bowen's disease of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:505–10.
87. Caccialanza M, Piccinno R, Beretta M, Gnechi L. Results and side effects of dermatologic radiotherapy: a retrospective study of irradiated cutaneous epithelial neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:589–94.
88. Chung YL, Lee JD, Bang D et al. Treatment of Bowen's disease with a specially designed radioactive skin patch. *Eur J Nucl Med* 2000;27:842–6.
89. Dave R, Monk B, Mahaffey P. Treatment of Bowen's disease with carbon dioxide laser. *Lasers Surg Med.* 2003;32(5):335.
90. Covadonga Martínez-González M, del Pozo J, Paradela S, Fernández-Jorge B, Fernández-Torres R, Fonseca E. Bowen's disease treated by carbon dioxide laser. A series of 44 patients. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(5):293-9.
91. Togsverd-Bo K, Paasch U, Haak CS, Haedersdal M. Lesion dimensions following ablative fractional laser treatment in non-melanoma skin cancer and premalignant lesions. *Lasers Med Sci.* 2012 May; 27(3): 675-9.

92. Hong SP, Lee HM, Won CH, Lee MW, Choi JH, Chang S. A patient with Bowen's disease successfully treated using a 1,927-nm thulium fiber fractional laser. *Dermatol Surg.* 2011 Sep;37(9):1373-5.
93. Choudhary S, Tang J, Elsaie ML, Nouri K. Lasers in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg.* 2011 Apr;37(4):409-25.
94. Micali G, Lacarrubba F, Dinotta F, Massimino D, Nasca MR. Treating skin cancer with topical cream. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Jun;11(9):1515-27.
95. Dawe SA, Salisbury JR, Higgins E. Two cases of Bowen's disease successfully treated topically with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Clin Exp Dermatol.* 2005 Nov;30(6):712-3.
96. Patel MJ, Stockfleth E. Does progression from actinic keratosis and Bowen's disease end with treatment: diclofenac 3% gel, an old drug in a new environment? *Br J Dermatol.* 2007 May;156 Suppl 3:53-6.
97. Hiruma M, Kawada A. Hyperthermic treatment of Bowen's disease with disposable chemical pocket warmers: a report of 8 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Dec;43(6):1070-5.
98. Otani K, Ito Y, Sumiya N, Kondo S, Ieba S. Treatment of Bowen disease using the ultrasonic surgical aspirator. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Jul;108(1):68-72.
99. Yerebakan O, Ermis O, Yilmaz E, Basaran E. Treatment of arsenical keratosis and Bowen's disease with acitretin. *Int J Dermatol.* 2002 Feb;41(2):84-7.
100. Khandpur S, Sharma VK. Successful treatment of multiple premalignant and malignant lesions in arsenical keratosis with a combination of acitretin and intralesional 5-fluorouracil. *J Dermatol.* 2003 Oct;30(10):730-4

101. Gordon KB, Roenigk HH, Gendleman M. Treatment of multiple lesions of Bowen disease with isotretinoin and interferon alfa. Efficacy of combination chemotherapy. *Arch Dermatol.* 1997 Jun;133(6):691-3.
102. Modi G, Jacobs AA, Orengo IF, McClung A, Rosen T. Combination therapy with imiquimod, 5-fluorouracil, and tazarotene in the treatment of extensive radiation-induced Bowen's disease of the hands. *Dermatol Surg.* 2010 May;36(5):694-700.
103. Kaminaka C, Yamamoto Y, Yonei N, Kishioka A, Kondo T, Furukawa F. Phenol peels as a novel therapeutic approach for actinic keratosis and Bowen disease: prospective pilot trial with assessment of clinical, histologic, and immunohistochemical correlations. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Apr;60(4):615-25.
104. Goldberg LH, Landau JM, Moody MN, Vergilis-Kalner II. Treatment of Bowen's disease on the penis with low concentration of a standard mixture of solasodineglycosides and liquid nitrogen. *Dermatol Surg.* 2011 Jun;37(6):858-61.
105. Karahima T, Hashikawa K, Ono F, Eguchi H, Hamada T, Ishii N, Dainichi T, Yasumoto S, Tsuruta D, Hashimoto T. Successful treatment of Bowen's disease with topical maxacalcitol. *Acta Derm Venerol.* 2012 Nov;92(6):600-1.
106. Aguilar M1, de Troya M, Martin L, Benítez N, González M. A cost analysis of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate and imiquimod compared with conventional surgery for the treatment of superficial basal cell carcinoma and Bowen's disease of the lower extremities. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Dec;24(12):1431-6.