



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



Fatores clínicos e histopatológicos associados a progressão da queilite actínica para carcinoma espinocelular de lábio: uma revisão integrativa da literatura

Marcos Vinícius Marinho Silva Sousa¹, Amanda Vieira da Silva de Oliveira¹, Raísa Sales de Sá¹, Thalita Santana¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n3p642-660>

Artigo recebido em 10 de Fevereiro e publicado em 10 de Março de 2026

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

A queilite actínica (QA) é uma desordem potencialmente maligna (DPM) que acomete preferencialmente o lábio inferior, resultante da exposição crônica à radiação ultravioleta proveniente da luz solar. Clinicamente, manifesta-se por meio de placas esbranquiçadas, crostas, áreas eritematosas e ulcerações. Histopatologicamente, caracteriza-se por elastose solar, degradação das fibras colágenas e inflamação crônica, com infiltração e dilatação dos vasos sanguíneos do tecido conjuntivo. O processo de fotocarcinogênese decorrente pode culminar no desenvolvimento de carcinoma espinocelular de lábio (CEC). O objetivo deste trabalho foi analisar os fatores clínicos e histopatológicos associados à progressão da QA para CEC. Foi realizada uma revisão integrativa de literatura sobre os fatores clínicos e histopatológicos associados à malignidade da QA para CEC nas bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde, PubMed e Web Of Science, utilizando os seguintes descritores em inglês: “Actinic cheilitis”, “Lip neoplasms”, “Squamous cell carcinoma” e “Lip photocarcinogenesis”, combinados entre si pelo operador booleano “AND”. A QA é uma DPM que pode evoluir para CEC, contudo, o processo de malignização da QA ainda é pouco esclarecido, uma vez que não se pode prever quais fatores levam a sua malignização. Conclui-se que, apesar dos avanços na compreensão da QA, a previsão de sua evolução para CEC permanece incerta. A identificação de sinais clínicos, alterações histopatológicas e padrões moleculares pode contribuir para um diagnóstico mais preciso e para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes, visando reduzir a incidência e a morbidade associadas ao CEC de lábio.

Palavras-chave: Queilite actínica; Carcinoma espinocelular; Fotocarcinogênese

Clinical and histopathological factors associated with the progression of actinic cheilitis to lip squamous cell carcinoma: an integrative literature review

ABSTRACT

Actinic cheilitis (AC) is a potentially malignant disorder (PMD) that primarily affects the lower lip, resulting from chronic exposure to ultraviolet radiation from sunlight. Clinically, it manifests as whitish plaques, crusts, erythematous areas, and ulcerations. Histopathologically, it is characterized by solar elastosis, collagen fiber degradation, and chronic inflammation, with infiltration and dilation of the blood vessels in the connective tissue. The resulting photocarcinogenesis process may culminate in the development of lip squamous cell carcinoma (LSCC). The objective of this study was to analyze the clinical and histopathological factors associated with the progression of AC to LSCC. An integrative literature review was conducted on the clinical and histopathological factors associated with the malignancy of AC to LSCC in the databases Virtual Health Library, PubMed, and Web of Science, using the following descriptors in English: “Actinic cheilitis”, “Lip neoplasms”, “Squamous cell carcinoma” and “Lip photocarcinogenesis”, combined using the Boolean operator “AND”. AC is a PMD that can progress to LSCC, however, the process of AC malignization is still poorly understood, as it is not possible to predict which factors lead to its progression to LSCC. Despite advances in the understanding of AC, predicting its evolution to LSCC remains uncertain. The identification of clinical signs, histopathological alterations, and molecular patterns may contribute to a more accurate diagnosis and to the development of more effective prevention and treatment strategies, aiming to reduce the incidence and morbidity associated with lip squamous cell carcinoma.

Keywords: Actinic cheilitis; Squamous cell carcinoma; Lip photocarcinogenesis.

Instituição afiliada – UNIVERSIDADE CEUMA¹

Autor correspondente: *Thalita Santana* thalita005294@ceuma.com.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A queilite actínica (QA) é uma desordem potencialmente maligna que acomete, principalmente, o lábio inferior. Caracterizada como uma inflamação crônica de evolução lenta, tem como fator etiológico a exposição excessiva à radiação ultravioleta (UV) solar, tendo uma predileção por homens, de meia idade, de pele clara e que possuem atividades laborais ao ar livre, como pescadores, trabalhadores agrícolas e pedreiros (CARNEIRO, M. C. et al., 2020).

A QA se desenvolve na região de vermelhão de lábio, fazendo com que haja perda do limite mucocutâneo. Clinicamente, essa lesão apresenta manchas brancas, áreas eritematosas, ressecamento e descamação. Em casos muito avançados, pode haver a presença de placas, crostas e úlceras. Entretanto, essas características clínicas não são associadas com as alterações histopatológicas presentes em lesões de QA (CARNEIRO, M. C. et al., 2023).

Microscopicamente, as lesões de QA apresentam modificações citológicas e arquitetônicas com diferentes graus de displasia epitelial (DE), queratinização, hipertrofia ou atrofia do epitélio e elastose solar. Além disso, há a presença de inflamação crônica, que infiltra e dilata os vasos sanguíneos do tecido conjuntivo (CÂMARA, P. R. et al., 2016).

O diagnóstico de QA se dá por meio de biópsia incisional e exame histopatológico. Seu diagnóstico diferencial clínico compreende a queilite glandular, queilite de contato, queilite esfoliativa ou atópica, líquen plano, lúpus eritematoso sistêmico e o carcinoma espinocelular, que é resultado de malignidade da QA. O tratamento desta desordem varia de acordo com seu grau de DE. Terapias tópicas como creme de fluorouracil e gel de diclofenaco de sódio são indicadas para displasia leve e moderada. Para casos de displasia de alto grau, terapias mais invasivas como vermelhectomia, ablação e laser são recomendados. Ademais, o uso de protetores labiais e chapéus de aba larga devem ser sempre enfatizados, independentemente do nível de DE. (ROGERS, R. et al., 2017).

O CEC é a neoplasia oral maligna mais comum, representando cerca de 10% de todos os cânceres de cabeça e pescoço e 0,2% de todos os tipos de neoplasias malignas. O CEC em lábio geralmente se apresenta como pápulas ou úlceras brancas ou vermelhas indolores que não cicatrizam e comumente são assintomáticas. Habitualmente, o CEC de lábio se desenvolve em área de QA preexistente (ROGERS, R. *et al.*, 2017).

Os fatores etiológicos do CEC de lábio são diversos, porém os mais comuns são a exposição crônica à radiação UV do sol, tabagismo e alcoolismo. Ademais, condições sociodemográficas como vulnerabilidade social, fatores genéticos e imunossupressão também podem contribuir para o desenvolvimento dessa patologia. O CEC de lábio assim como a QA possui uma predileção por homens, de meia idade e de pele clara (SILVA, L. V. DE O. *et al.*, 2020).

O diagnóstico do CEC é realizado por meio da biópsia incisional e do exame histopatológico, seu diagnóstico diferencial varia de acordo com suas características clínicas sendo elas nódulo ou úlcera. Quando nódulo, pode ter um diagnóstico diferencial de granuloma piogênico e carcinoma basocelular. Já quando se apresenta como úlcera, pode ser relacionado com alterações vesico-bolhosas e infecções bacterianas e fúngicas. Metástases podem estar presentes no momento do diagnóstico, pois o lábio é um local de alto risco. O tratamento inclui cirurgia, quimioterapia e radioterapia (ROGERS, R. *et al.*, 2017).

O objetivo deste estudo é avaliar os fatores clínicos e histopatológicos associados à progressão da QA para o CEC de lábio, a fim de identificar marcadores que possam auxiliar no diagnóstico precoce e no processo de malignização da QA. Essa abordagem se justifica pela natureza potencialmente maligna da QA, relacionada à exposição crônica à radiação UV, especialmente em indivíduos de pele clara e com histórico de exposição solar intensa. Portanto, a investigação desses fatores é fundamental para estabelecer estratégias de prevenção do câncer de lábio avaliando a progressão de QA para CEC.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de analisar os fatores clínicos e histopatológicos associados à progressão da queilite actínica para o carcinoma espinocelular de lábio. A revisão seguiu uma estratégia sistemática de busca e seleção de estudos relevantes, com a finalidade de reunir evidências atualizadas e de qualidade sobre o tema.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science, e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os seguintes descritores em inglês: “Actinic cheilitis”, “Lip neoplasms”, “Squamous cell carcinoma” e “Lip photocarcinogenesis”, combinados entre si pelo operador booleano “AND”. A escolha dos descritores se baseou na sua presença no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos estudos foram: publicações datadas dos últimos dez anos (período de 2015 a 2025), disponíveis no idioma inglês e pertencentes às categorias de estudos clínicos, observacionais, multicêntricos, relatos de casos, ensaios clínicos (fases I, II, III e IV), revisões sistemáticas e meta-análises. Além disso, apenas estudos que abordassem especificamente fatores clínicos e/ou histopatológicos relacionados à progressão da queilite actínica para o carcinoma espinocelular de lábio foram considerados elegíveis.

Foram excluídos os estudos fora do período cronológico estipulado, que não abordassem de forma direta a associação entre os fatores clínicos e histopatológicos da queilite actínica e sua transformação maligna, bem como aqueles que apresentaram metodologia inadequada ou dados insuficientes para extração e análise comparativa.

REVISÃO DE LITERATURA

A queilite actínica (QA) é uma inflamação crônica resultante de exposição excessiva à radiação ultravioleta (UV) dos raios solares que acomete o vermelhão do lábio inferior. A QA é considerada uma desordem potencialmente maligna (DPM), que quando sofre com o processo de malignidade resulta, em especial, no carcinoma espinocelular de lábio (CEC) (DANCYGER, A. *et al*, 2018).

O CEC é um dos tipos mais comuns de câncer que afetam a região da boca, desenvolvendo-se, principalmente, no vermelhão do lábio. Seu principal fator etiológico é a radiação UV do sol, além do tabagismo e alcoolismo também serem outros fatores predisponentes. O CEC atinge, em sua maioria, homens de pele clara, de meia idade, com atividades ao ar livre, como agricultura e pesca (SILVA, L. V. DE O. *et al.*, 2020).

Quando se trata dos fatores predisponentes para o surgimento da QA e do CEC, a maioria dos estudos encontrados na literatura, inclusive os incluídos nesta revisão, foram realizados no Brasil, país com alta incidência dessas lesões. Segundo Dancyger *et al.* (2018), a exposição solar é o principal fator associado ao desenvolvimento da QA e do CEC, o que explica a maior ocorrência destas doenças em países tropicais, onde a população está mais exposta à radiação solar por longos períodos.

Assim como o CEC, a QA também incide principalmente em homens de pele clara, de meia-idade, tabagistas e que trabalham ao ar livre. De acordo com Carneiro *et al.* (2023), as características clínicas da QA e do CEC se assemelham, sendo as principais manifestações a formação de placas brancas, crostas, eritema, descamação e ulceração. Contudo, tais manifestações são raramente percebidas pela maioria dos profissionais da odontologia, uma vez que, em seu estágio inicial, são confundidas com sinais de envelhecimento ou tratadas como uma simples ferida, o que frequentemente resulta em um diagnóstico negligenciado.

Microscopicamente, tanto o CEC quanto a QA apresentam displasia epitelial, além de elastose solar e degeneração do colágeno. Pilati *et al.* (2017) analisaram as características histopatológicas da QA e do CEC com base em diferentes sistemas de classificação da displasia epitelial (DE). Ao comparar o sistema não binário com o da Organização Mundial da Saúde (OMS), observaram que as lesões classificadas como alto risco no sistema não binário correspondiam às displasias moderada e grave segundo a OMS, enquanto as de baixo risco eram equivalentes à displasia leve. A correlação entre os sistemas considerou critérios como aumento do tamanho nuclear, pleomorfismo nuclear e celular, anisonucleose, anisocitose e hiper Cromasia, sendo observadas diferenças significativas apenas entre as displasias leves e moderadas. Ademais, a comparação entre os sistemas de classificação de DE indicou que o sistema binário é

compatível com o da OMS, reforçando que essas características podem contribuir para sinalizar a progressão da fotocarcinogênese da QA para o CEC.

Com relação à evolução da QA para CEC, Pilati *et al.* (2017) observaram projeções em gotas, hiperplasia da camada basal e estratificação epitelial irregular nos casos CEC estudados. Além disso, a frequência de disqueratose e pérolas de queratina foi semelhante na displasia moderada e displasia intensa da QA e CEC, o que sugere que estes podem ser critérios que possam indicar maior gravidade, significando que tais características devem ser examinadas com mais cuidado no diagnóstico de displasias da QA, uma vez que sua presença pode indicar um pior prognóstico.

Diante do exposto, observa-se que a queilite actínica configura-se como uma desordem potencialmente maligna de elevada relevância clínica, especialmente em populações expostas cronicamente à radiação solar. Embora compartilhe características clínicas e histopatológicas com o carcinoma espinocelular de lábio, os critérios capazes de prever, com precisão, sua progressão maligna ainda não estão totalmente estabelecidos. Alterações como displasia epitelial, elastose solar, disqueratose, presença de pérolas de queratina e modificações arquiteturais do epitélio despontam como possíveis indicadores de maior risco, porém sua interpretação requer análise criteriosa e sistematizada. Assim, reforça-se a importância do diagnóstico precoce, do acompanhamento clínico periódico e da padronização dos sistemas de classificação histopatológica, a fim de aprimorar a estratificação de risco, orientar condutas terapêuticas e contribuir para a redução da morbidade associada ao carcinoma espinocelular de lábio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

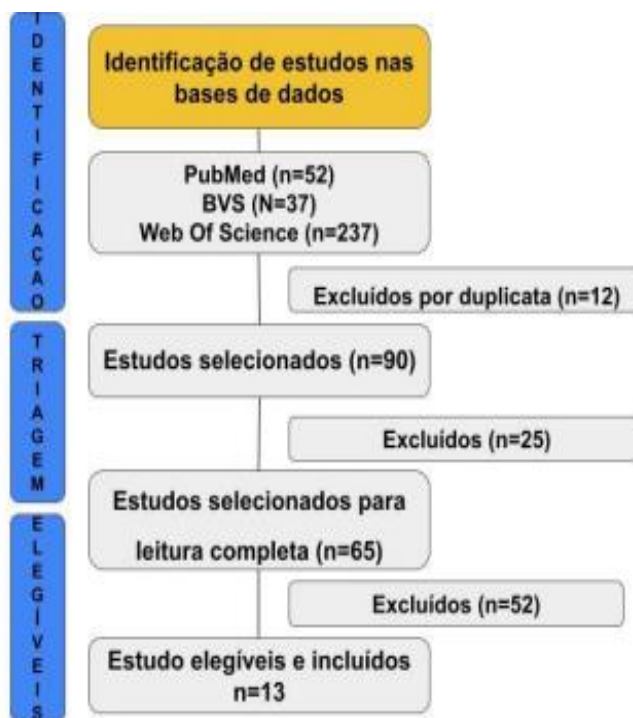
Inicialmente, 90 estudos selecionados nas três bases de dados foram elegíveis para a análise parcial do texto. Durante a busca bibliográfica foram encontradas 12 duplicatas, levando em consideração a pesquisa nas três bases de dados. Após a leitura do título e resumo, 25 foram considerados irrelevantes para o tema, restando apenas 65 artigos para a leitura completa. Destes, 52 estudos foram excluídos por não atenderem os

critérios de inclusão. Finalmente, 13 estudos foram incluídos na extração de dados. O processo de seleção está resumido na Figura 1.

Na base de dados PubMed, a estratégia de busca resultou em 52 artigos, dos quais 16 foram selecionados inicialmente após análise de títulos e resumos. Estes 16 estudos foram, então, submetidos à leitura na íntegra, restando apenas 4 para extração das informações pertinentes a essa revisão.

Na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), foram encontrados 37 artigos. Após a triagem de títulos e resumos, 10 estudos foram selecionados para avaliação aprofundada, dos quais nenhum cumpriram integralmente os critérios de elegibilidade e foram excluídos desta revisão. Na base Web of Science, a busca inicial identificou 237 artigos. Após análise de títulos e resumos, 64 estudos foram considerados relevantes para leitura parcial. Vinte destes não atenderam ao critério de inclusão. Quarenta e quatro artigos tiveram sua leitura na íntegra e somente 9 estudos foram considerados elegíveis para essa revisão.

Figura 1 - Fluxograma contendo os artigos identificados, selecionados, elegíveis e incluídos na revisão



Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e a leitura na íntegra dos estudos selecionados, 13 artigos compuseram esta revisão integrativa da literatura. Os artigos foram sistematicamente tabulados (tabela 1) com o objetivo de extrair, organizar e comparar os principais achados relacionados aos fatores clínicos e histopatológicos envolvidos na progressão da queilite actínica (QA) para o carcinoma espinocelular do lábio (CEC).

Tabela 1: Características e principais resultados dos estudos incluídos na revisão.

Autor e ano	País	Título	Tipo de estudo	Principais Resultados
Carneiro <i>et al.</i> , 2023.	Brasil	Análise clínico patológica da queilite actínica: Uma revisão sistemática com meta análise.	Revisão Sistemática com meta-análise	Em relação às características clínicas associadas a progressão da QA e do carcinoma espinocelular de lábio (CEC) foram relatadas que crosta, eritema, descamação e ulceração estavam relacionadas no processo de malignização da QA para CEC. Em relação às características histopatológicas, atrofia, infiltrado inflamatório, ulceração e vasodilatação foram as mais pertinentes.
De Souza <i>et al.</i> , 2022.	Brasil	Imunoexpressão de infiltrados de células PDL1, CD4+ e CD8+ e linfócitos infiltrantes tumorais (TILs) no microambiente da queilite actínica e carcinoma espinocelular do lábio inferior.	Observacional analítico, transversal	Observou-se que a expressão de PD-L1, bem como a frequência de células CD4+ e CD8+, foi significativamente maior nas lesões de CEC do que nas de QA. Nas lesões de QA, a expressão de PD-L1 foi associada a uma baixa frequência de células CD4+, sugerindo um possível mecanismo intrínseco de escape imune. Já nas lesões de CEC, os casos com expressão de PD-L1 apresentaram maior frequência de células CD4+ e CD8+, além de maior densidade de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs), indicando um possível mecanismo adaptativo de evasão imune.

Santana <i>et al.</i> , 2020	Brasil	Biomarcadores imuno-histoquímicos podem distinguir graus de displasia epitelial na queilite actínica? Uma revisão sistemática e meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise	O estudo avaliou 27 pesquisas sobre biomarcadores imuno-histoquímicos em QA, com foco principal no Ki-67, o qual apresentou maior expressão em CEC, em comparação com QA e tecido normal, mas não conseguiu diferenciar os graus de displasia epitelial (leve, moderado e severo) dentro da QA. Outros biomarcadores analisados, como Ciclina D1, β catenina, p63, MMPs e galectinas, também não demonstraram diferenças consistentes entre os graus de displasia. A análise dos estudos revelou alta heterogeneidade metodológica, incluindo variações nas técnicas de quantificação, ausência de critérios claros de inclusão, amostras escolhidas por conveniência e falta de dados clínicos e de acompanhamento, o que limitou a comparabilidade entre os trabalhos e a força dos resultados obtidos.
Silva <i>et al.</i> , 2020	Brasil	Características demográficas e clinicopatológicas da queilite actínica e do carcinoma espinocelular dos lábios: um estudo multicêntrico brasileiro	Observacional retrospectivo, descritivo e multicêntrico	Evidenciou que a maioria dos afetados por QA e CEC eram homens de pele clara e meia-idade que sofreram exposição crônica à radiação UV, além de serem estilistas e tabagistas. O sítio anatômico predominante foi o lábio inferior e as lesões eram assintomáticas. Microscopicamente, a degeneração de colágeno foi observada em ambas as lesões.
Custódio <i>et al.</i> , 2018	Brasil	Expressão dos marcadores de células-tronco cancerígenas CD44, ALDH1 e p75NTR na queilite actínica e no câncer de lábio	Observacional, transversal, analítico e laboratorial	O estudo demonstrou que CD44, ALDH1 e p75NTR estão presentes em lesões labiais potencialmente malignas e malignas induzidas por UV. A expressão desses marcadores de células tronco foi invariável entre QA e CEC. No entanto, p75NTR apresentou aumento na imunomarcagem com a piora do grau de displasia epitelial.

Dancyger <i>et al.</i> , 2018	Austrália	Transformação maligna da queilite actínica: uma revisão sistemática de estudos observacionais	Revisão sistemática	A progressão da QA para CEC está associada a diversos fatores clínicos e histopatológicos. Clinicamente, os principais fatores de risco incluem exposição solar intensa e prolongada, pele clara, sexo masculino, idade avançada (acima de 50 anos), tabagismo, álcool, baixa condição socioeconômica e lesões no lábio inferior, mais exposto ao sol. Histopatologicamente, a presença de displasia epitelial é comum e significativa, e mutações no gene p53, além da expressão de proteínas como Ki-67, bcl-2 e MDM2, indicam aumento da proliferação celular e perda da capacidade de reparo genético. A redução de células imunes protetoras também favorece a transformação maligna. Esses fatores explicam o potencial de evolução da QA para CEC.
Nagata <i>et al.</i> , 2018	Brasil	A avaliação da displasia epitelial adjacente ao carcinoma espinocelular do lábio indica que o grau de displasia não está associado à ocorrência de carcinoma invasivo neste local	Observacional retrospectivo, transversal analítico	Observou a displasia no epitélio adjacente ao CEC, relatando que o grau de displasia epitelial, as características morfológicas da QA e a presença de P53 é insuficiente para prever a malignização para CEC.
Scotti <i>et al.</i> , 2018	Brasil	Expressão dos marcadores de células-tronco Nanog e Nestin no carcinoma espinocelular do lábio e na queilite actínica	Observacional transversal, analítico laboratorial	Relatou que a coloração nuclear e citoplasmática de NANOG foi significativamente super expressa em QA em comparação ao epitélio normal. Além disso, NANOG foi presente em uma média celular maior na QA (25,37%±26,26) do que no CEC (14,67% ±17,26). Já a imunoexpressão de NESTIN foi significativamente maior em QA e CEC quando comparado ao epitélio normal.

Chrun <i>et al.</i> , 2017	Brasil	Imunoexpressão de HDAC1, HDAC2 e HAT1 na queilite actínica e carcinoma de células escamosas do lábio	Observacional analítico transversal com abordagem laboratorial experimental	A imunopositividade nuclear HDAC2 foi significativamente maior em QA, quando comparado ao CEC. Além disso, a HAT1 apresentou o maior percentual de imunopositividade entre todas as proteínas analisadas.
Pilati <i>et al.</i> , 2017	Brasil	Características histopatológicas na queilite actínica pela comparação da classificação dos sistemas de displasia	Observacional retrospectivo, transversal analítico	Observou-se que projeções em forma de gota, hiperplasia da camada basal e estratificação epitelial irregular podem indicar pior prognóstico para displasia em QAs. Além disso, a presença de disqueratose, pérolas de queratina e alterações relacionadas a núcleos e mitoses também devem ser considerada com cautela, visto que estiveram fortemente associadas a displasias severas em QA e CEC invasivo.
Lopes <i>et al.</i> , 2016	Brasil	Correlação entre proteínas do ciclo celular e hMSH2 na queilite actínica e no câncer de lábio	Observacional retrospectivo, transversal, analítico e laboratorial	Todos os casos de QA e CEC do lábio inferior apresentaram positividade para p53. A comparação dos dois tipos de lesão mostrou uma expressão significativamente maior de p53 nos carcinomas de células escamosas do lábio inferior. Já a coloração P21 estava presente na majoritariamente em casos de QA do que de CEC.
Garcia <i>et al.</i> , 2016	Brasil	Perda de citoqueratina 10 indica transformação maligna na queilite actínica	Observacional, retrospectivo, transversal, analítico e laboratorial	A CK13 foi expressa nas camadas espinhosa e granular do vermelhão e da mucosa labial na QA, com expressão fraca ou ausente na camada basal e perda nas áreas displásicas. A CK10 foi expressa nas camadas espinhosa e granular do vermelhão, mas ausente na mucosa labial e nas áreas displásicas da QA. No CEC, a CK13 apareceu na camada espinhosa do vermelhão do lábio e mucosa labial, com expressão focal e ausente nas células periféricas e pérolas de queratina. A CK10 foi positiva na camada espinhosa e, em alguns casos, também na granular. A expressão de CK13 foi semelhante no CEC e na QA, mesmo com displasia epitelial, sem significância estatística.

Garcia <i>et al.</i> , 2016	Brasil e Espanha	Perda assimétrica do padrão proliferativo associado a superexpressão da ciclina D1 durante a transformação maligna do epitélio labial	Observacional analítico transversal	O estudo analisou a expressão de β -catenina, ciclina D1 e Ki-67 em tecidos normais, QA, epitélio adjacente a tumores e CEC. A expressão de β -catenina foi alta em todos os grupos, mas menor na periferia dos tumores. Sua expressão citoplasmática e nuclear aumentou com o grau de displasia e foi mais intensa em QA severa. A ciclina D1 apresentou expressão basal crescente conforme o avanço da lesão, atingindo níveis mais altos em tumores moderadamente diferenciados, e sua expressão suprabasal esteve associada a metástases e óbitos. Ki-67 mostrou aumento progressivo da atividade proliferativa da mucosa normal ao CEC, especialmente na camada basal. Os dados indicam perda do padrão proliferativo assimétrico e envolvimento da ciclina D1 na transformação maligna, enquanto a via Wnt/ β -catenina parece ter papel secundário.
-----------------------------	------------------	---	-------------------------------------	--

A análise dos estudos incluídos nesta revisão evidencia que, embora diversos biomarcadores moleculares e imunohistoquímicos tenham sido investigados na tentativa de prever a progressão da QA para CEC, ainda não há um marcador isolado capaz de determinar, de forma precisa, o risco de transformação maligna.

Para Nagata *et al.* (2018), a classificação histológica isolada não é suficiente para indicar a progressão da QA para CEC, pois há displasia epitelial adjacente a lesões de CEC. Por isso, investigaram a expressão da proteína p53 mutada para avaliar o potencial de malignização da QA. A p53 mutada foi frequentemente observada, inclusive em displasias leves, sugerindo danos moleculares precoces na transformação maligna. Contudo, sua expressão isolada não foi suficiente para prever ou confirmar a carcinogênese, pois não se associou significativamente ao grau de displasia.

De modo semelhante, Lopes et al. (2016) também afirmam que a expressão imunohistoquímica de p53 é amplamente aceita como marcador de transformação maligna e está associada ao potencial maligno em lesões potencialmente malignas de cabeça e pescoço. Em seu estudo, observaram que a expressão de p53 nas lesões de QA foi ligeiramente maior em displasias moderadas e graves do que nos casos sem displasia ou com displasia leve, sugerindo que a mutação de p53 é um evento precoce na carcinogênese labial. Além disso, encontraram menor imunomarcagem para p21 em QA com displasia moderada e grave em comparação com displasias mais leves.

Ainda sobre a expressão de p53, Dancyger et al. (2018) discorrem que o CEC surge a partir da mutação de queratinócitos na camada de células escamosas. Essa mutação é gerada pela radiação UV sobre o gene p53, fazendo com que a ação protetora do gene seja perdida e permitindo que células defeituosas se proliferem. Ademais, outras proteínas, como bcl-2, Ki-67 e MDM2, podem influenciar a transformação maligna da QA para CEC, pois repercutem na proliferação celular e na apoptose, refletindo na displasia epitelial apresentada pelas lesões de QA. Contudo, o grau de displasia epitelial não determina o risco de malignização da QA. Outro fator importante que pode ser observado é a diminuição e a perda de função das células T CD8+ e das células natural killer (NK), o que pode ser um indicativo da evolução da QA para CEC.

Segundo De Souza et al. (2022), as lesões de CEC exibem predominância infiltrado inflamatório intenso e presença de mitoses. A expressão de PD-L1 foi mais frequente em CEC do que em QA e esteve associada a alta contagem de CD4+ e CD8+, bem como a maior densidade de TILs. Houve correlações positivas entre CD4+/CD8+ e TILs, CD4+ e infiltrado inflamatório, CD8+ e TILs, além de PD-L1 e TILs. A análise demonstrou que as lesões com maior expressão de PD-L1 também possuíam maior infiltração linfocitária, sugerindo uma resposta imune adaptativa ativa, assim reforçando importância da caracterização do microambiente tumoral para compreensão dos mecanismos de progressão tumoral.

Santana et al. (2020) analisaram biomarcadores imunohistoquímicos, especialmente Ki-67, para diferenciar os graus de displasia epitelial na QA e relacioná-los à carcinogênese labial. A expressão de Ki-67 foi maior no CEC em comparação à QA e ao epitélio normal,

indicando proliferação celular intensa em lesões malignas. Contudo, Ki-67 não apresentou variação significativa entre os graus de displasia da QA, limitando seu uso como marcador para discriminar estágios da displasia e o processo de malignização. Outros biomarcadores, como Ciclina D1, β -catenina, p63, TGF- β 1, metaloproteinases (MMP-2, MMP-9), galectinas e marcadores inflamatórios como IL-10, também foram avaliados; alguns apresentaram maior expressão no CEC em relação à QA, sugerindo papel em estágios avançados da carcinogênese, mas nenhum conseguiu distinguir precisamente os diferentes graus de displasia da QA.

Custódio *et al.* (2018) analisaram a expressão de marcadores de células-tronco cancerígenas CD44, ALDH1 e p75NTR na fotocarcinogênese labial. O CD44 apresenta expressão elevada em todo o epitélio, tanto normal quanto alterado, mantendo-se alto em lesões como a QA e no processo de evolução para CEC. No entanto, sua eficácia para indicar a progressão da QA para CEC é limitada, devido à presença de múltiplas isoformas e à possibilidade de destruição parcial durante a dissociação enzimática, o que pode alterar o perfil celular e favorecer a seleção de células mais tumorigênicas. Já os marcadores ALDH1 e p75NTR mostram aumento de expressão proporcional ao agravamento da displasia epitelial em lesões potencialmente malignas, sendo o risco de transformação maior quando há positividade para ALDH1.

Scotti *et al.* (2018) abordaram a expressão das proteínas NAGOG e NESTIN em relação à QA e ao CEC. NAGOG apresentou uma maior expressão de lesões de QA em comparação ao CEC, evidenciando sua maior expressão na fase inicial da carcinogênese labial, mostrando que exerce papel fundamental na transformação maligna da QA para CEC. A expressão proteína NESTIN teve significância tanto em QA quanto em CEC quando comparada ao tecido normal, podendo assim também ser um fator observado durante a fotocarcinogênese do CEC.

Chrun *et al.* (2017) discutiram sobre a imunexpressão de HDAC1, HDAC2 e HAT1 na QA e no CEC. A imunomarcagem nuclear de HDAC2 diminuiu significativamente na QA quando comparada ao CEC, sugerindo uma maior participação desta enzima nas fases iniciais da fotocarcinogênese de desordens potencialmente malignas. A HDAC1 apresentou maior expressão em casos com maior grau de displasia epitelial, embora

essa diferença não tenha sido tão relevante, sugerindo que pode contribuir para alterações celulares. Em relação ao CEC, todas as enzimas estudadas (HDAC1, HDAC2 e HAT1) mostraram imunopositividade crescente à medida que se passa de carcinomas bem diferenciados para moderadamente e pouco diferenciados. Assim, à medida que as células apresentam menor diferenciação, há um aumento na expressão dessas enzimas.

Garcia et al. (2016) investigaram a influência da perda de citoqueratinas na malignização da QA. A citoqueratina CK13 apresentou expressão variável na QA, sendo predominante na camada espinhosa e granular, mas reduzida ou ausente na camada basal, especialmente nas áreas displásicas. A CK10, por sua vez, foi expressa apenas nas camadas espinhosa e granular do vermelhão labial, estando ausente na mucosa labial e nas áreas displásicas. No CEC, a expressão de CK13 foi focal, limitada à camada espinhosa, enquanto a CK10 manteve-se expressa na camada espinhosa, podendo alcançar a camada granular.

De forma subsequente, Garcia et al. (2016) relatam que não houve diferenças estatisticamente significativas entre as expressões de citoqueratinas CK13 e CK10 nas lesões de QA com e sem displasia epitelial. Além disso, a expressão de CK13 foi semelhante, sem diferença estatisticamente significativa, tanto na QA quanto no CEC. Entretanto, foi observada uma diferença significativa em relação à expressão de CK10 no CEC, quando comparado à QA com ou sem displasia epitelial, uma vez que sua expressão não foi detectada nas células malignas do CEC, enquanto na QA, com e sem displasia, foi detectada. Ainda nesse contexto, os mesmos autores abordam uma associação significativa entre o aumento da expressão de ciclina D1 e o grau de displasia epitelial grave na QA, sugerindo o envolvimento da ciclina D1 no processo de fotocarcinogênese da QA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A queilite actínica (QA) e o carcinoma espinocelular de lábio (CEC) são patologias intimamente relacionadas, com a QA representando uma desordem potencialmente

maligna que pode evoluir para o CEC, especialmente em populações expostas à radiação ultravioleta, como observado em regiões tropicais. A etiologia comum, principalmente a exposição solar, somada a fatores como tabagismo e atividades ao ar livre, explica a maior prevalência dessas lesões em homens de pele clara e meia-idade.

Microscopicamente, QA e CEC compartilham características marcantes como displasia epitelial, elastose solar e degeneração do colágeno. Os sistemas de classificação da displasia epitelial, tanto binário quanto o da OMS, são compatíveis e auxiliam na avaliação do risco e da progressão das lesões. Contudo, a histologia isolada não é suficiente para prever a malignização, o que evidencia a importância da análise molecular.

Estudos imunohistoquímicos destacam o papel de proteínas como p53, Ki-67, CD44, ALDH1, p75NTR, NAGOG e NESTIN na carcinogênese labial, indicando que mutações precoces e alterações na expressão de marcadores celulares estão presentes na transição da QA para o CEC. Entretanto, muitos desses marcadores, isoladamente, apresentam limitações para discriminar os diferentes estágios de displasia e malignidade. A influência do microambiente tumoral, evidenciada pela expressão de PD-L1 e pela presença de células imunes CD4+, CD8+ e TILs, destaca a complexidade dos mecanismos envolvidos na progressão tumoral e a importância da resposta imune na carcinogênese.

Além disso, alterações epigenéticas, como as observadas na expressão das enzimas HDAC1, HDAC2 e HAT1, e a modulação das citoqueratinas CK10 e CK13, também contribuem para o entendimento do processo de transformação maligna, reforçando a multifatorialidade da fotocarcinogênese labial.

Portanto, a combinação de avaliação clínica, histopatológica e molecular é essencial para um diagnóstico precoce e preciso, com o objetivo de melhorar o prognóstico e a prevenção do carcinoma espinocelular de lábio. Estudos futuros devem focar na integração desses biomarcadores e no papel do sistema imune para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

REFERÊNCIAS

1- CÂMARA, P. R. *et al.* A comparative study using WHO and binary oral epithelial dysplasia grading systems in actinic cheilitis. *Oral Diseases*, v. 22, n. 6, p. 523–529, 2016. Doi:10.1111/odi.12484

2- CARNEIRO, M. C. *et al.* Clinicopathological Analysis of Actinic Cheilitis: A Systematic Review with Meta-analyses. *Head and Neck Pathology*, v. 17, n. 3, p. 708–721, 1 set. 2023. Doi:10.1007/s12105-023-01543-z

3- CHRUN, E. S. *et al.* Immunoexpression of HDAC1, HDAC2, and HAT1 in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. *Oral Diseases*, v. 23, n. 4, p. 505–510, 1 maio 2017. Doi: <https://doi.org/10.1111/odi.12641>

4- CUSTÓDIO, M. *et al.* Expression of cancer stem cell markers CD44, ALDH1 and p75NTR in actinic cheilitis and lip cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 275, n. 7, p. 1877–1883, 1 jul. 2018. Doi: 10.1007/s00405-018-5002-8

5- DANCYGER, A. *et al.* Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. *Journal of investigative and clinical dentistry*, v. 9, n. 4, p. e12343, 1 nov. 2018. Doi: 10.1111/jicd.12343

6- DE SOUZA, V. G. *et al.* Immunoexpression of PD-L1, CD4+ and CD8+ cell infiltrates and tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in the microenvironment of actinic cheilitis and lower lip squamous cell carcinoma. *Journal of Applied Oral Science*, v. 30, 2022. Doi: 10.1590/1678-7757-2021-0344

7- GARCIA, N. G. *et al.* Asymmetrical proliferative pattern loss linked to cyclin D1 overexpression during malignant transformation of the lip epithelium. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 30, n. 8, p. 1315–1320, 2016a. Doi: 10.1111/jdv.13671

8- GARCIA, N. G. *et al.* Loss of cytokeratin 10 indicates malignant transformation in actinic cheilitis. *Clinical Oral Investigations*, v. 20, n. 4, p. 745–752, 1 maio 2016b. Doi: 10.1007/s00784-015-1557-6

9- LOPES, M. L. D. DE S. *et al.* Correlation between cell cycle proteins and hMSH2 in actinic cheilitis and lip cancer. *Archives of Dermatological Research*, v. 308, n. 3, p. 165–171, 1 abr. 2016. Doi: 10.1007/s00403-016-1625-z

10- NAGATA, G. *et al.* Evaluation of epithelial dysplasia adjacent to lip squamous cell carcinoma indicates that the degree of dysplasia is not associated with the occurrence



of invasive carcinoma in this site. *Journal of Cutaneous Pathology*, v. 45, n. 9, p. 647–651, 1 set. 2018. Doi: 10.1111/cup.13270

11- PILATI, S. F. M. *et al.* Histopathologic features in actinic cheilitis by the comparison of grading dysplasia systems. *Oral Diseases*, v. 23, n. 2, p. 219–224, 1 mar. 2017. Doi: 10.1111/odi.12597

12- ROGERS, R. S.; FAZEL, N. Oral dermatology: Part II. *Clinics in Dermatology* Elsevier Inc., 1 set. 2017. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.003

13- SANTANA, T. *et al.* Can immunohistochemical biomarkers distinguish epithelial dysplasia degrees in actinic cheilitis? A systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal* Medicina Oral S.L., 1 jan. 2020. Doi: 10.4317/medoral.23223

14- SCOTTI, F. M. *et al.* Expression of stem cell markers Nanog and Nestin in lip squamous cell carcinoma and actinic cheilitis. *Oral Diseases*, v. 24, n. 7, p. 1209–1216, 1 out. 2018. Doi: 10.1111/odi.12891

15- SILVA, L. V. DE O. *et al.* Demographic and Clinicopathologic Features of Actinic Cheilitis and Lip Squamous Cell Carcinoma: Multicentre Study *Head Neck Pathology*, v. 14, n. 4, p. 899–908, 1 dez. 2020. Doi: 10.1007/s12105-020-01142-2