

Tratamento do campo de cancerização cutâneo

Treatment of cutaneous field cancerization

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201911301>

RESUMO

O campo cutâneo de cancerização corresponde a uma área de pele cronicamente exposta ao sol. Nela, são encontradas as queratoses actínicas e outros sinais cutâneos de fotodano causados pela radiação ultravioleta. Nesse campo, estão as alterações genéticas que constituem as bases do processo da carcinogênese cutânea. As queratoses actínicas têm potencial para ficarem estáveis por anos, regredirem espontaneamente ou se tornarem carcinomas invasivos. Há um consenso na literatura de que é mais eficaz o tratamento de todo o campo de cancerização do que apenas o das lesões isoladas, uma vez que, além de não se poder prever qual dessas lesões irá evoluir para câncer invasivo, também será feita a profilaxia e tratamento das lesões incipientes clinicamente imperceptíveis já existentes. Existem diversas opções terapêuticas para as queratoses actínicas individualizadas e para o campo de cancerização, desde terapias medicamentosas tópicas autoaplicadas até intervencionistas e cirúrgicas.

Palavras-Chave: Queratoses actínicas; Campo de cancerização cutâneo; Carcinogênese cutânea; Carcinoma espinocelular

ABSTRACT

The cutaneous field cancerization corresponds to an area of skin chronically exposed to the sun. It contains actinic keratoses and other skin signs of photodamage caused by ultraviolet radiation. This field comprises the genetic alterations that form the basis of the process of cutaneous carcinogenesis. Actinic keratoses have the potential to be stable for years, to regress spontaneously or to become invasive carcinomas. There is a consensus in the literature that the treatment of the entire field cancerization is more effective than treating just isolated lesions since it is not possible to predict which of these lesions will evolve to invasive cancer. It is also effective in the prophylaxis and treatment of the existing clinically imperceptible incipient lesions. There are several therapeutic options for individualized actinic keratoses and the field cancerization, from self-applied topical drug therapies to interventional and surgical therapies.

Keywords: Actinic keratoses; Skin cancerization field; cutaneous carcinogenesis; squamous cell carcinoma

Artigos de Revisão

Autores:

Lauro Lourival Lopes Filho¹
Lauro Rodolpho Soares Lopes¹

¹ Disciplina de Dermatologia, Departamento de Medicina Especializada, Universidade Federal do Piauí – Teresina (PI), Brasil.

Correspondência:

Lauro Lourival Lopes Filho
Rua Desembargador Pires de Castro,
260-S Centro
64001-390 Teresina (PI), Brasil
E-mail: lllf@uol.com.br

Data de recebimento: 01/08/2019

Data de aprovação: 08/09/2019

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí – Teresina (PI), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



INTRODUÇÃO

O termo “campo de cancerização” foi utilizado pela primeira vez por Slaughter em 1953 com base em estudos histopatológicos de neoplasias originadas na mucosa oral. Foi observado que estas lesões surgiram em áreas multifocais, com alterações pré-cancerosas, e que o tecido ao redor do tumor primário estava histologicamente alterado. Verificou-se também que as neoplasias, embora multifocais, poderiam coalescer, e que a persistência de tecido anormal contíguo após a excisão cirúrgica da lesão primária poderia explicar as recidivas e o surgimento de novas lesões cancerosas em áreas previamente tratadas.¹ Além da mucosa oral, outros órgãos podem apresentar campo de cancerização, dentre eles, a pele. A primeira correlação entre a radiação ultravioleta e o câncer cutâneo foi feita no final do século XIX por Paul Unna, que descreveu o desenvolvimento dessas lesões em locais cronicamente expostos ao sol em marinheiros.

Portanto, por definição, o campo cutâneo de cancerização (CCC) é uma área de pele cronicamente fotoexposta, danificada pela exposição aos raios ultravioleta, que apresenta múltiplas queratoses actínicas (QAs) e outros sinais de fotodano. O termo “queratose” se refere ao espessamento do estrato córneo e o termo “actínica”, à origem pela exposição solar. Nos dias atuais, está bem estabelecido que as alterações genéticas destes campos constituem as bases do processo da carcinogênese.²

QUERATOSAS ACTÍNICAS

O CCC é constituído por um grupo de alterações encontradas nas áreas cronicamente expostas às radiações solares, que determinam o surgimento de vários focos de neoplasias não melanocíticas resultantes de danos ao DNA, as QAs.³ Isso ocorre devido às doses cumulativas de radiação ultravioleta (UV) absorvidas durante a vida. As QAs manifestam-se como lesões intraepidérmicas discretas, tipicamente apresentando-se como pápulas ou placas de aspecto rugoso, escamoso e às vezes queratótico. Elas podem ser encontradas em todas as raças e sexos, mas são muito mais comuns em indivíduos masculinos, de pele clara (fototipos I e II), de meia-idade ou com a idade mais avançada. Mais de 80% ocorrem na cabeça (orelhas, região frontal, proeminência supraorbitária, dorso nasal, região malar e couro cabeludo de indivíduos calvos), no pescoço e nas extremidades superiores (dorso das mãos e faces extensoras dos antebraços). Podem ser lesões únicas, mas na maioria das vezes são múltiplas.⁴

Além das formas clássicas acima descritas, existem algumas variantes clínicas de QA: a hiperqueratósica, que se manifesta como pápula firme e infiltrada, coberta por escama queratósica e áspera à palpação; a variante pigmentada, que em muito se assemelha ao lentigo solar; o corno cutâneo, em que há a formação de uma estrutura protuberante corniforme sobre a lesão, dando-lhe um aspecto clínico peculiar. A queilite actínica é o termo usado para as QAs que surgem nos lábios, principalmente no inferior, resultante da confluência das lesões.⁵

Historicamente, as QAs são consideradas as lesões cutâneas pré-malignas mais comuns, embora alguns pesquisadores prefiram classificá-las como um carcinoma espinocelular (CEC) *in situ*, uma vez que foram identificadas evidências de que elas

têm critérios histopatológicos, marcadores tumorais genéticos e mutações do gene p53 idênticos ao CEC. Não obstante seja estimado que 25% das QAs têm regressão espontânea, o risco de progressão delas para CEC invasivo varia de 0,025 a 20% ao ano.^{6,7} Nas últimas décadas, a incidência de QA vem aumentando. A prevalência aproximada na faixa etária de 60 a 69 anos é de 79% em homens e 68% em mulheres.⁸ Estudos recentes mostram que QAs com células atípicas presentes somente na camada basal da epiderme são as precursoras mais comuns de CEC invasivo.⁵

CAMPO CUTÂNEO DE CANCERIZAÇÃO

O conceito de CCC sugere que a pele aparentemente normal ao redor de áreas de QA sustenta as bases para a expansão clonal de células neoplásicas geneticamente alteradas.² Na prática, a definição de CCC requer três fatores: uma região definida da pele, múltiplas QAs e, no mínimo, um CEC dentro dessa região.⁹ O histopatológico de biópsias e imagens de tomografia de coerência óptica de regiões cutâneas suspeitas de CCC confirmam que 79% da pele aparentemente normal tem evidência de displasia ou carcinoma oculo.¹⁰ O paradigma do CCC tem duas importantes implicações no tratamento do CEC. Primeiro, porque o CEC origina-se de áreas multifocais com alterações pré-cancerosas e a presença de, no mínimo, um CEC confere aumento de 42% do risco de surgimento de tumores subsequentes dentro de cinco anos. Segundo, uma recidiva clínica de um CEC completamente excisado cirurgicamente pode de fato representar não uma recidiva, mas o desenvolvimento de um novo câncer primário.¹¹

Apesar de todos os avanços de métodos diagnósticos, ainda não se pode predeterminar quais QAs irão regredir ou quais irão evoluir para invasão profunda. Por existirem lesões subclínicas, é necessário que o tratamento seja efetuado na lesão isolada e também em todo o campo de cancerização, considerando-se que ele está comprometido com células geneticamente alteradas.¹²

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Existem disponíveis múltiplas opções para o tratamento das QAs e do CCC. A escolha deve ser feita levando-se em consideração:

1. A localização, o número, a duração e a evolução clínica das lesões
2. A história pregressa de câncer cutâneo, a idade, se há ou não imunossupressão e comorbidades
3. Frequência e duração das exposições solares
4. Experiência do médico
5. O custo do tratamento
6. A preferência do paciente^{2,13}

As medidas terapêuticas são indicadas tanto para o tratamento das lesões isoladas quanto para o campo de cancerização. O tratamento das lesões isoladas é baseado na destruição daquelas clinicamente aparentes e é mais indicado para os pacientes que possuam pequenas quantidades de lesões e que essas tenham características de baixo risco de evolução para CEC invasivo.

Dentre os tratamentos para as QAs isoladas destacam-se a cirurgia com nitrogênio líquido, curetagem e eletrocoagulação, dermoabrasão, aplicação de substâncias cáusticas e diversos tipos de *lasers*. Todos estes métodos são eficazes, têm custos variáveis e diferentes efeitos adversos, tais como dor, formação de bolhas, lenta cicatrização por segunda intenção e hipocromia residual. Já a terapia do CCC é dirigida tanto para as lesões clinicamente aparentes quanto para as lesões pré-clínicas, sendo esta, portanto, a opção mais recomendada para a maioria dos pacientes.

Pacientes com múltiplas lesões podem ser beneficiados com terapias combinadas, com a destruição das lesões isoladas e o tratamento do CCC concomitantemente. Qualquer que seja a opção, é necessário um acompanhamento de longo prazo para que seja verificada a cura ou se surgiram novas lesões até então subclínicas.²

TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO

O primeiro passo no controle de pacientes com múltiplas QAs e CCC é uma rigorosa proteção solar. A radiação ultravioleta (UV) é iniciadora e promotora do crescimento tumoral. Há estudos que mostram que há uma redução do surgimento de lesões precursoras quando a exposição à radiação UV é interrompida.¹⁴

O objetivo final do tratamento do CCC é remover todas as lesões, sejam elas clinicamente aparentes ou subclínicas, além de reduzir o potencial de risco de surgimento de CEC.^{7,10} Para isso, estão disponíveis drogas de uso tópico, terapia fotodinâmica (TFD), *daylight* TFD e procedimentos ablativos, tais como dermoabrasão, *lasers* e *peelings* químicos. As vantagens das terapias tópicas é que elas são comprovadamente eficazes e podem ser autoadministradas, embora tenham os inconvenientes de serem, em geral, tratamentos de longa duração e com importantes efeitos adversos, o que diminuiria a adesão ao tratamento e aumentaria o risco de recidiva. Por outro lado, as opções de TFD e ablativas têm custo mais elevado e necessitam de mais cuidados pós-procedimento pelo maior risco de complicações (infecções, hipopigmentações, cicatrizes inestéticas, recidivas, dentre outras).²

FOTOPROTETORES

Vários estudos já demonstraram que o uso regular de fotoprotetores é eficaz na prevenção da progressão de QA para CEC invasor e no surgimento de novas lesões. Thompson *et al* realizaram um estudo randomizado, placebo controlado, envolvendo 588 pacientes, em que analisaram os índices de remissão de lesões de QA após uso diário de fotoprotetores de largo espectro. O grupo que utilizou bloqueadores solares teve maior índice de remissão que o grupo controle (OR = 1.53; 95% CI, 1.29–1.80) e menor índice de surgimento de novas lesões.¹⁵ Existe hoje no mercado uma grande quantidade de opções desses produtos, a maioria com boa qualidade, o que permite ao dermatologista uma escolha adequada, quase individualizada, para cada paciente. Além da fotoproteção química, os pacientes que, por razões de trabalho ou por lazer, estejam submetidos à exposição solar constante ou intermitente devem ser orientados a utilizar fotoproteção física, tais como chapéus, roupas, guarda-sol etc.

5-FLUOROURACIL (5-FU)

O 5-FU é um quimioterápico de uso tópico classificado como um agente antineoplásico análogo à pirimidina. Seu principal mecanismo de ação é a redução da proliferação de células atípicas e a indução da apoptose por interferir na síntese do DNA e RNA nas células que sofreram mutações. Esse efeito antitumoral é aumentado pela intensa inflamação causada pela droga.³ O 5-FU é utilizado na clínica há mais de cinco décadas e tem como grande vantagem o baixo custo. No Brasil, é comercializado na forma de creme a 5%, mas pode ser manipulado em outras concentrações (0,5%, 1% e 2%) e em veículo loção. Segundo um consenso publicado em 2007, o 5-FU deve ser utilizado duas vezes ao dia por um período de seis semanas, alcançando índices de cura de 70 a 80%. Mas, no mesmo consenso, são relatados índices de recidiva em torno de 55%.⁷ Tem efeitos adversos importantes, tais como prurido, eritema prolongado, ulceração, dor e pigmentação secundária, o que dificulta a adesão do paciente ao tratamento. Além disso, o tempo prolongado de uso é outro fator limitante.¹¹ A área a ser tratada não deve ultrapassar 500cm². Quando é necessário tratar áreas maiores, é aconselhável fazê-lo de modo escalonado. Tem uma boa indicação para tratamento do CCC por ser capaz de mostrar, por meio de eritema e eczematização, áreas aparentemente sadias, mas com início de neoplasia. Em 2010, foi publicado na Alemanha um estudo-piloto utilizando a associação do 5-FU a 0,5% ao ácido salicílico a 10%, três vezes por semana durante quatro semanas, em 15 pacientes que possuíam em média 66 lesões de QA cada um. Após 12 semanas, houve resposta completa em 77%, resposta parcial em 21% e nenhuma resposta em 2%. Os autores concluíram que o tratamento foi eficaz e muito bem tolerado.⁷ Outras publicações referendam essa terapia em outros países da Europa.³ Um outro estudo comparou os resultados do tratamento das QAs localizadas no dorso das mãos com 5-FU 5% isoladamente e este em associação com tretinoína; concluíram que a associação com a tretinoína foi mais eficaz que o 5-FU isolado.⁷ Em um estudo randomizado e placebo controlado publicado em 2015 por Pomerantz *et al*, foi feito um seguimento de longo prazo de pacientes que receberam tratamento de campo de cancerização em uma única vez com 5-FU creme a 5%. Observaram que houve clareamento das lesões precursoras de CEC que se manteve por um período superior a três anos.¹⁶ Em outra publicação recente, de 2018, foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em 932 pacientes com história de câncer de pele (39% dos quais com história de CEC anterior). Após um ano, foi identificada uma redução de 75% na incidência de CEC depois de um único curso de tratamento tópico com 5-FU 5% (cinco pacientes com CEC no grupo 5-FU *versus* 20 no grupo placebo). Concluíram que um único tratamento de campo de cancerização com 5-FU 5% em creme pode reduzir de modo significativo a incidência de CEC durante, pelo menos, um ano. Novos ensaios clínicos são necessários para apoiar o uso desse tratamento, notadamente o intervalo de repetição da terapia de CCC para pacientes de alto risco.¹⁴ Em uma outra publicação de março de 2019, Abby *et al*. realizaram um estudo de coorte prospectivo, randomizado, duplo-cego, em que os participantes

foram submetidos à terapia para QAs localizadas na face e no couro cabeludo com uma associação de 5-FU 5% e calcipotriol 0,005%, enquanto o grupo controle recebeu 5-FU 5% associado à vaselina. O tratamento durou quatro dias. A incidência de carcinoma espinocelular e basocelular foi avaliada por um, dois e três anos. Concluíram que houve um aumento importante do eritema, uma acentuada melhora da imunidade celular e a indução da formação de células T de memória residentes no tecido contra as queratoses actínicas, além de significativa diminuição do risco de desenvolvimento de carcinoma espinocelular após três anos do tratamento.¹⁷ Outra opção de baixo custo e eficaz para o tratamento de múltiplas QAs e CCC, principalmente nos antebraços, é na forma de *peeling* associando solução de Jessner e 5-FU 5% em propilenoglicol. Inicia-se a aplicação com uma a três camadas de solução de Jessner e, a seguir, uma camada de 5-FU 5%. O paciente é orientado a lavar os locais após 24 horas e evitar completamente a exposição solar por meio de métodos físicos nesse período. São feitas de seis a oito aplicações com intervalos quinzenais ou mensais, dependendo da tolerabilidade do paciente. Assim, conclui-se que, apesar de ser uma droga muito antiga, o 5-FU continua como um dos protagonistas no tratamento das QAs e CCC.

RETINOIDES

Há mais de 35 anos, os retinoides tópicos, em especial a tretinoína, vêm sendo utilizados para várias dermatoses, dentre elas acne, melasma, fotoenvelhecimento e QA.³ A tretinoína, ou ácido retinoico, é uma molécula derivada da vitamina A e seu mecanismo de ação se dá pela mediação do receptor nuclear de retinoides.¹⁸ A primeira utilização da tretinoína para QA foi em 1962 por Stuttgen e, depois, vários estudos mostraram eficácias variáveis, em geral baixas, com esta droga, tanto no tratamento das QAs quanto na prevenção do câncer cutâneo. Por isso, sua utilização no tratamento das QAs e do CCC permanece controversa, sendo mais indicada para tratamento do fotoenvelhecimento do que para o CCC.²

DICLOFENACO SÓDICO 3% EM GEL DE ÁCIDO HIALURÔNICO

O diclofenaco é um anti-inflamatório não hormonal inibidor da ciclo-oxigenase 2 (COX-2)¹⁰, enzima que, quando ativada, tem sido incriminada na carcinogênese de tumores induzidos pela radiação UV por promover o crescimento tumoral, aumentar a proliferação celular, estimular a angiogênese e inibir a apoptose. A inibição desta enzima irá resultar em diminuição da produção de prostaglandinas.²⁰ Vem sendo utilizado no tratamento da QA e do CCC na concentração de 3%, em veículo gel de ácido hialurônico, duas vezes ao dia, por um período de 60 a 90 dias. Há pequena ou moderada irritação no local da aplicação. O mecanismo de ação é por indução da apoptose. Vários estudos em fases 3 e 4 mostram eficácia de completa resolução das lesões de 33 a 50% entre 60 e 90 dias de tratamento.²¹⁻²⁴ Em um deles, uma meta-análise de três estudos randomizados envolvendo 364 pacientes encontrou um índice de 40% de cura. Em 2010, Ulrich et al publicaram um estudo randomizado, placebo controlado, em que avaliaram o diclofenaco tópico 3% em pacientes trans-

plantados com múltiplas QAs; observaram resultado completo em 41% das QAs, uma diminuição na quantidade de lesões e, apesar de ser um grupo de alto risco, não foi identificado nenhum paciente com CEC invasivo em 24 meses de seguimento. Os autores concluíram que o tratamento é efetivo e bem tolerado.²⁵ Apesar disso, essa opção terapêutica requer uma boa adesão do paciente devido ao longo tempo de uso. De acordo com a *British Association of Dermatologists Therapy Guidelines*, o nível de recomendação para o diclofenaco gel no tratamento do CCC e da QA é B e a qualidade da evidência é I.²

PIROXICAM

Trata-se de um anti-inflamatório não esteroide com mecanismo de ação similar ao diclofenaco. É um potente inibidor da ciclo-oxigenase 1 (COX-1) e supressor de proteinases relacionadas ao crescimento tumoral.²⁶ Babino *et al* utilizaram a droga na concentração de 0,8% incorporada a produtos fotoprotetores que foram aplicados duas vezes ao dia por seis meses; encontraram uma melhora evidente das QAs.²⁷

DOBESILATO

É uma droga utilizada na prevenção secundária e na estabilização da progressão da retinopatia diabética não proliferativa, leve a moderada, e para a melhora das manifestações clínicas de insuficiência venosa crônica dos membros inferiores. O mecanismo de ação se faz por inibição dos fatores de crescimento endotelial vascular e de crescimento fibroblástico. Os estudos com essa droga ainda estão em fases preliminares. Vem sendo usada nas concentrações de 2,5 e 5% em creme para QAs e carcinoma basocelular e tem se mostrado eficaz, segura e bem tolerada.^{28,3}

IMIQUIMODE

O imiquimode é considerado como um imunomodulador inespecífico que age como um agonista dos receptores *toll like 7*. Estes receptores ficam localizados na superfície de células dendríticas, de monócitos, de macrófagos e das células de Langerhans. Quando ativados pelo imiquimode, eles induzem a apoptose e levam à liberação de citocinas e quimiocinas, dentre elas o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon c (INF-c) e interleucinas. Essa liberação determina um influxo de células inflamatórias dentro das lesões e, conseqüentemente, suas destruições mediadas por células da resposta imune inata.³ Embora o seu mecanismo de ação ainda não esteja completamente elucidado, tem ação antiviral e antitumoral reconhecida. É uma droga bem estudada no tratamento das QAs, notadamente nas lesões que não sejam hiperqueratósicas nem hipertróficas, localizadas na face e na área calva. É comercializado no Brasil em creme a 5%. A aplicação deve ser três vezes por semana por 16 semanas em uma área de no máximo 25cm², e determina índices de cura que variam de 45 a 84%, segundo vários estudos placebo-controlados bem conduzidos.^{29,30,31} Nestes mesmos estudos, foram observados índices de recidiva em torno de 10% no primeiro ano e de 20% no segundo ano. Outras concentrações foram aprovadas pelo FDA, tais como 3,75 e 2,5%, mas não

são comercializadas no Brasil. Estas doses menores também se mostraram eficazes, com menor tempo de uso e menos efeitos adversos.³² Tem como inconvenientes a longa duração do tratamento e efeitos adversos locais importantes, tais como erosão, ulceração, formação de bolhas, dor e hipocromia residual. Quando aplicado em grandes áreas, podem ocorrer inclusive sintomas sistêmicos (mal-estar, cefaleia e febre). Por estes motivos, a adesão ao tratamento é mais difícil e deve ser muito bem esclarecida aos pacientes.^{2,3}

RESIQUIMODE

É uma terapia emergente que age também como imunomoduladora por mecanismo agonista dos receptores *toll like 7* e 8. Induz uma resposta mais intensa das células mieloides dendríticas e maior expressão de TNF- α e interleucina 12 do que o imiquimode.⁴ Foi utilizado em um estudo europeu em veículo gel com quatro diferentes concentrações (0,01%, 0,03%, 0,06% e 0,1%), uma vez ao dia, três vezes por semana durante quatro semanas, em uma área de 25cm² na face e/ou área calva. Foram observados elevados índices de cura em todas as concentrações (variando de 40 a 74,6%), sendo os maiores índices nas concentrações mais elevadas. Os autores concluíram que todas as concentrações são eficazes, porém as mais baixas (0,01% e 0,03%) foram mais bem toleradas.³³

MEBUTATO DE INGENOL

É a substância mais recentemente introduzida para o tratamento do CCC e aprovada pelo FDA em janeiro de 2012. Trata-se de um éster-diterpenico macrocíclico retirado da *Euphorbia peplus*, uma planta nativa da maior parte da Europa, nordeste da África, noroeste da Ásia, Austrália, Nova Zelândia, América do Norte e regiões temperadas. O mecanismo de ação, embora ainda não totalmente elucidado, parece ser por dois mecanismos: rápida necrose da lesão em algumas horas, pelo efeito citotóxico direto nos queratinócitos, seguida de produção de citocinas inflamatórias e indução de denso infiltrado inflamatório constituído de neutrófilos e eosinófilos. O que o diferencia dos demais agentes terapêuticos citados é a curta duração do tratamento, que é de dois a três dias, e faz com que a adesão pelo paciente seja maior. Está disponível no mercado em duas concentrações em veículo gel: 150mcg/g e 500mcg/g, formuladas em gel à base de álcool propílico. A primeira é administrada uma vez ao dia por três dias consecutivos na face e/ou couro cabeludo e a segunda, uma vez ao dia por dois dias consecutivos no tronco e/ou extremidades. Pode ser utilizado para tratar lesões localizadas e/ou CCC. Após a aplicação tópica, atravessa o estrato córneo e exerce sua ação na derme e hipoderme com absorção sistêmica mínima. Cada embalagem de monodose é suficiente para tratar uma área de 25cm². Estudos em fase 2 e fase 3 mostraram eficácia muito superior ao placebo, em que houve uma redução do número de lesões em média de 83% na face e no couro cabeludo e de 75% em dorso e membros.^{34,35} Em estudos de farmacocinética de alta sensibilidade, não foi detectada absorção sistêmica do mebutato de ingenol, e seus metabólitos não têm nenhum efeito no citocromo P450.³⁶

Os principais efeitos adversos são eritema, edema, prurido, erosão e formação de bolhas, com intensidades variáveis. De um modo geral, estes efeitos desaparecem espontaneamente em dois dias na face e área calva e em quatro dias no corpo e nas extremidades.³⁷ No início do mês de maio de 2019, o laboratório responsável pela comercialização do produto no Brasil comunicou a sua descontinuação à Sociedade Brasileira de Dermatologia.

TERAPIA FOTODINÂMICA (TFD)

É uma opção terapêutica para o CCC já bem estabelecida na literatura. Baseia-se na fotoativação da protoporfirina IX. A ação efetua-se pela interação entre um agente fotossensibilizante e uma fonte de luz para que haja a produção de espécies de oxigênio reativo. Os agentes fotossensibilizantes mais utilizados são o ácido 5-aminolevulínico (ALA) e o metil aminolevulinato (MAL), que se acumulam preferencialmente dentro das células das QAs onde se transformam em protoporfirina IX. Eles são aplicados topicamente na pele em intervalos que variam de 1 a 18 horas antes de serem expostos a uma fonte de luz visível. Eles absorvem esta luz e geram espécies de oxigênio reativo que determinam danos na microvasculatura, induzem uma reação inflamatória local e morte celular. Devido ao fato de que a conversão das pró-drogas em protoporfirina IX está aumentada nas células malignas e pré-malignas, o tratamento é relativamente seletivo para os precursores de CEC.³ Diversos trabalhos publicados mostram bons resultados no tratamento das QAs, CCC e de carcinomas basocelulares (CBC) superficiais, principalmente em lesões menos hiperqueratósicas. A associação com curetagem prévia parece aumentar a eficácia. A dor no momento da aplicação é o efeito adverso mais relatado, seguida da fotossensibilização. Segundo um *guidelines* europeu, publicado em 2013, com evidência B e qualidade I, a TFD no tratamento do campo de cancerização em pacientes transplantados pode prevenir o surgimento de novas QAs e a transformação delas em CEC invasor. Relataram, também, que em pacientes imunocompetentes essa terapia demonstrou significante retardo, em média de seis meses, no surgimento de novas lesões. Ainda segundo esse *guidelines*, esse efeito profilático se deve ao fato de que a TFD diminui a expressão do p53, um marcador de câncer cutâneo.³⁸ Szeimies *et al*, em um estudo publicado em 2012, concluíram que o tratamento com MAL-TFD diminui o potencial carcinogênico no campo de cancerização cutâneo e reverte parcialmente os sinais intrínsecos e extrínsecos de envelhecimento cutâneo devido à deposição de colágeno dérmico.³⁹ Em um estudo randomizado e controlado, foram comparados os resultados do tratamento de múltiplas QAs na face e no couro cabeludo com ALA-TFD *versus* peeling com ATA 35% em 28 pacientes, utilizando-se como base de avaliação a contagem de lesões novas e preexistentes. Os pacientes foram examinados nos intervalos de um, três, seis e 12 meses. Encontraram que a TFD foi significativamente mais efetiva que o peeling de ATA 35%, com um índice de cura de 73,7% *versus* 48,8%. O resultado cosmético foi similar em ambos os tratamentos.⁴⁰ Mais recentemente, foi desenvolvida uma modalidade alternativa de TFD em que se utiliza o fotossensibilizante

MAL. Ao invés de se utilizar uma fonte de luz artificial, o MAL é ativado por uma única exposição de duas horas à luz solar indireta. Há maior tolerabilidade, a duração do tratamento é menor e o custo é mais baixo por não requerer fonte de luz artificial. Há estudos mostrando a mesma eficácia da terapia convencional com menos efeitos adversos.^{41,42,43} Nem a TFD, e provavelmente nenhuma outra opção terapêutica, é capaz de eliminar completamente os precursores de cânceres cutâneos. Portanto, assim como os demais, são necessários tratamentos repetidos para evitar o surgimento de CEC.¹¹ Um fator limitante é o custo do tratamento. Atualmente, no Brasil, estão ocorrendo problemas de fornecimento e aquisição dos fotossensibilizantes, o que tem dificultado a sua utilização.

CRIOTERAPIA

É uma técnica destrutiva em que se utiliza a aplicação direta de nitrogênio líquido (ou mais raramente outros criógenos) para congelamento de lesões cutâneas. O queratinócito é destruído entre -40°C e -50°C e o nitrogênio líquido atinge -196°C , o que faz dele um agente muito eficaz. É mais bem indicada para o tratamento da QA individualizada e discreta, uma vez que em lesões maiores e mais espessas o efeito é mais limitado.^{44,45} O tempo de aplicação varia de cinco a 15 segundos, mas pode chegar até a 30 segundos em lesões mais espessas. O procedimento deve ser executado dentro e ao redor da lesão e, para sua completa destruição, uma margem de 2 a 4mm de congelamento deve ser alcançada.³ Apesar de ser um tratamento muito utilizado, existem poucos estudos que determinam a sua verdadeira eficácia, a frequência de aplicação, a duração, a intensidade e a temperatura adequada. Esta ausência de uniformidade leva a diferentes resultados.⁴⁶ Uma das vantagens da crioterapia é que, em geral, é necessária apenas uma aplicação. Os índices de cura variam de 75 a 99%.^{43,47} Em 2008, Kaufmann *et al.* publicaram um estudo randomizado, multicêntrico, comparativo da segurança e eficácia da TFD com MAL *versus* crioterapia no tratamento das QAs nas extremidades de 121 pacientes. A resposta completa com crioterapia após 24 semanas foi de 88%.⁴⁸ Alguns estudos mostram aumento da eficácia dessa técnica quando associada a outros tratamentos tópicos como, por exemplo, imiquimode, diclofenaco e mebutato de ingenol. Os efeitos adversos que podem surgir durante o tratamento são eritema, dor, formação de bolhas e crostas, de intensidade variável, além da possibilidade de hipopigmentação residual.

RETINOIDES SISTÊMICOS

Pacientes com CCC e alto risco de desenvolver CEC podem beneficiar-se com tratamento sistêmico com acitretin. Estudos em modelos animais demonstraram que esta droga pode suprimir a proliferação e promover a diferenciação de queratinócitos, além de induzir a regressão de tumores. Em humanos, o acitretin foi utilizado em transplantados renais na dose de 30mg/dia por um período de seis meses e houve redução de 88% na incidência de CEC. Porém, ao suspender a terapia, houve aumento da incidência tanto no grupo do acitretin quanto no grupo controle que utilizou placebo.⁴⁹ Portanto, esta droga não foi capaz de eliminar completamente os precursores do CEC e, assim, a terapia deve ser administrada por longo período de tempo, com todos os efeitos colaterais conhecidos (xerose, mucosite, hepatotoxicidade, hiperlipidemia, entre outros) e a teratogenicidade.⁵⁰

CIRURGIA E LASER

O tratamento cirúrgico é restrito para lesões isoladas e/ou localizadas e está indicado para aquelas com alto risco ou que já sofreram transformação maligna. As técnicas mais utilizadas são a curetagem e eletrocoagulação e a excisão cirúrgica. *Lasers* ablativos e não ablativos estão sendo investigados como monoterapia e em combinação com outras terapêuticas para o CCC e vêm mostrando resultados promissores.^{51,52} Um fator limitante da *laserterapia* são seus custos elevados.

CONCLUSÕES

Diante de tudo o que foi descrito, podemos tirar algumas conclusões práticas que contribuem para as condutas do dia a dia dos dermatologistas.

1. O conceito de campo cutâneo de cancerização está bem fundamentado na literatura.
2. Apesar de alguns dados clínicos e histopatológicos sugerirem que algumas QAs têm um maior ou menor potencial de se transformarem em carcinoma invasor, ainda não é possível prever qual delas irá evoluir.
3. Em consequência disso, é necessário que o tratamento seja realizado em toda a área onde haja lesões passíveis de transformação e não somente nas lesões individualizadas.
4. Existem inúmeras opções terapêuticas disponíveis, com evidências de resultados favoráveis variáveis. Caberá ao dermatologista escolher a mais adequada para cada caso, levando-se em consideração diversos fatores, tais como efetividade, tempo de utilização, efeitos adversos, comorbidades e custos. ●

REFERÊNCIAS

1. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer*. 1953;6(5):963-8.
2. Torezan LAR, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):775-86.
3. Oliveira ECV, Motta VRV, Pantoja PC, Ilha CSO, Magalhães RF, Galadari H, et al. Actinic keratosis – review for clinical practice. *Int J Dermatol*. 2019; 58(4):400-7.
4. Hofbauera G, Anliker M, Boehnkec WH, Brandt C, Brauna R, Gaidee O, et al. Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14026.
5. Skroza N, Bernardini N, Proietti I, Potenza C. Clinical utility of ingenol mebutate in the management of actinic keratosis: perspectives from clinical practice. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1879-85.
6. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003;63(8):1727-30.
7. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H, et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol*. 2008;18(6):651-9.
8. Lai V, Cranwell W, Sinclair R. Epidemiology of skin cancer in the mature patient. *Clin Dermatol*. 2018;36(2):167-176.
9. Weinstock MA, Lee KC, Chren MM, Marcolivio K, VATTCTrial Group. Quality of life in the actinic neoplasia syndrome: The VA Topical Tretinoin Chemoprevention (VATTCTrial) trial. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(2):207-15.
10. Markowitz O, Schwartz M, Feldman E, Bieber A, Bienenfeld A, Nandanani N, et al. Defining Field Cancerization of the Skin Using Noninvasive Optical Coherence Tomography Imaging to Detect and Monitor Actinic Keratosis in Ingenol Mebutate 0.015%- Treated Patients. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016; 9(5): 18-25.
11. Christensen SR. Recent advances in field cancerization and management of multiple cutaneous squamous cell carcinomas. *F1000Res*. 2018; 7(F1000 Faculty Rev):690.
12. Berman B, Cohen DE, Amini S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: overview and investigational topical agents. *Cutis*. 2012;89(5):241-50.
13. Berman B, Cohen DE, Amini S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 2: commonly used field-directed and lesion directed therapies. *Cutis*. 2012;89(6):294-301.
14. Weinstock MA, Thwin SS, Siegel JA, Marcolivio K, Means AD, Leader NF, et al. Chemoprevention of Basal and Squamous Cell Carcinoma With a Single Course of Fluorouracil, 5%, Cream: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2018; 154(2):167-74.
15. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993; 329(16):1147-51.
16. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, Swetter SM, Chen SC, Jacob SE, et al. Long-term Efficacy of Topical Fluorouracil Cream, 5%, for Treating Actinic Keratosis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2015; 151(9): 952-60.
17. Rosenberg AR, Tabacchi M, Ngo KH, Wallendorf M, Rosman IS, Cornelius LA, et al. Skin cancer precursor immunotherapy for squamous cell carcinoma prevention. *JCI Insight*. 2019;4(6):e125476.
18. Ianhez M, Fleury Junior LFF, Miot HA, Bagatin E. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol*. 2013; 88: 585-93.
19. Rundhaug JE, Fischer SM. Cyclo-oxygenase-2 plays a critical role in UV-induced skin carcinogenesis. *Photochem Photobiol*. 2008;84(2):322-9.
20. Fecker LF, Stockfleth E, Nindl I, Ulrich C, Forschner T, Eberle J. The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Br J Dermatol*. 2007; 156(Suppl 3):25-33.
21. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):94-100.
22. Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2001;40(11):709-13.
23. Pirard D, Vereecken P, Melot C, Heenen M. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. *Arch Dermatol Res*. 2005;297(5):185-9.
24. Nelson C, Rigel D, Smith S, Swanson N, Wolf J. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). *J Drugs Dermatol*. 2004;3(4):401-7.
25. Ulrich C, Johannsen A, Röwert-Huber J, Ulrich M, Sterry W, Stockfleth E. Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses. *Eur J Dermatol*. 2010;20(4):482-8.
26. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(4): 252-66.
27. Babino G, Diluvio L, Bianchi L, Orlandi A, Di Prete M, Chimenti S, et al. Long-term use of a new topical formulation containing piroxicam 0.8% and sunscreen: efficacy and tolerability on actinic keratosis. A proof of concept study. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(8): 1345-9.
28. Cuevas Sánchez P, Espinoza W, Perez C, Ángulo J, Gimenez-Gallego G. Topical treatment of actinic keratosis with potassium dobesilate 5% cream. A preliminary open-label study. *Eur J Med Res* 2011; 16(2): 67-70.
29. Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):547-55
30. Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol*. 2005;141(4):467-73.
31. Lebowhl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50(5):714-21.
32. Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard M, Bichel J. Multicenter, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratosis on the head. *Br J Dermatol*. 2007;157 (Suppl 2):41-6.
33. Szeimies RM, Bichel J, Ortonne JP, Stockfleth E, Lee J, Meng TC. A phase II dose-ranging study of topical resiquimod to treat actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):205-10.
34. Lebowhl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1010-19.
35. Fidler B, Goldberg T. Ingenol mebutate gel (Picato): a novel agent for the treatment of actinic keratoses. *P T*. 2014;39(1):40-6.
36. Jarret M, Katsamas J, Cawkill K, Henderson L, Welburn P. A pharmacokinetic study using a highly sensitive and specific method to determine systemic exposure of ingenol mebutate and its two main metabolites, PEP015 and PEP025 in human whole blood after topical administration. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68 (4 Suppl 1):AB156.
37. Micali G, Lacarruba F, Nasca MR, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer: part I. Pharmacology. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(6): 965.e1-e12.
38. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications – field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective derma-

- tos. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(6):672–9.
39. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, Valente N, Unger P, Kohl E, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2012; 167(1):150–9.
 40. Holzer G, Pinkowicz A, Radakovic S, Schmidt JB, Tanew A. Randomized controlled trial comparing 35% trichloroacetic acid peel and 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for treating multiple actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2017; 176(5):1155–61.
 41. Galimberti GN. Daylight photodynamic therapy versus 5-fluoracil for the treatment of actinic keratosis: a case series. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2018; 8(1): 137–41.
 42. Calzavara-Pinton P, Zane C, Pacou M, Szeimies RM. Bucher's indirect comparison of daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid cream versus diclofenac plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratosis. *Eur J Dermatol*. 2016; 26(5): 487–92.
 43. Wiegell SR, Fabricus S, Stender IM, Berne B, Kroon S, Andersen BL, et al. A randomized multicenter study of directed daylight exposure times of 1 ½ vs 2 ½ hs daylight PDT with methyl aminolevulinic acid in patients with multiple thin actinic keratosis of the face and scalp. *Br J Dermatol*. 2011; 164(5):1083–90.
 44. Berlin JM. Current and emerging treatment strategies for the treatment of actinic keratosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2010; 3: 119–126.
 45. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatol Ther* 2014; 4(1): 11–31.
 46. Thai KE, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2004; 43(9):687–92.
 47. Oliveira MC, Trevisan F, Pinto CAL, Xavier CA, Pinto JCCL. Histopathological analysis of the therapeutic response to cryotherapy with liquid nitrogen in patients with multiple actinic keratosis. *An Bras Dermatol* 2015; 90(3): 384–89.
 48. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolevulinic acid-photodynamic therapy vs. Cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol*. 2008; 158(5):994–9.
 49. Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 1995; 13(8):1933–8.
 50. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Retinoids in the chemoprevention of non-melanoma skin cancers: why, when and how. *J Dermatolog Treat*. 2013; 24(3): 235–7.
 51. Berker D, McGregor JM, Hughes BR, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007; 156(2):222–30.
 52. Dong J, Goldenberg G. Energy-Based Devices for Actinic Keratosis Field Therapy. *Cutis*. 2018; 101(5):355–60.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Lauro Lourival Lopes Filho |  ORCID 0000-0001-8777-1382

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do original; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do original.

Lauro Rodolpho Soares Lopes |  ORCID 0000-0002-0899-3727

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do original; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do original.