

ESTRATÉGIAS DE QUIMIOPREVENÇÃO DO CÂNCER DE PELE NÃO MELANOMA



**Lizandra Machado dos Santos^{1,A}, Eduarda Klöckner², Mateus Rodrigues de Aguiar³,
Gustavo Yano Callado⁴, Heitor Carvalho Gomes⁵, Renato Santos de Oliveira Filho⁶**

¹Discente do Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicados à Regeneração Tecidual da UNIFESP. Dermatologista. E-mail: lizandrams23@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0456-616X>.

²Acadêmica de medicina na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS. E-mail: eduarda.klockner@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4619-7657>.

³Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará. E-mail: mateusaguiar_@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7060-1205>.

⁴Acadêmico de Medicina da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein (FICSAE). E-mail: gustavoestudio9@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6694-6569>.

⁵Docente do Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicados à Regeneração Tecidual da UNIFESP. Cirurgião Plástico. E-mail: heitorgomesmd@uol.com.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1464-673X>.

⁶Professor adjunto e coordenador do Setor de Melanoma e Tumores Cutâneos da Disciplina de Cirurgia Plástica da Unifesp, professor orientador do Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão Aplicados à Regeneração Tecidual da Unifesp. Cirurgião Oncológico. E-mail: renato.filho@unifesp.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-973X>.

RESUMO

A incidência do câncer de pele não melanoma (CPNM) vem aumentando no mundo todo. Buscando reduzir a incidência e a morbidade desses tumores, diversas estratégias de prevenção vêm sendo estudadas. A quimioprevenção do CPNM baseia-se no conceito de que tratamentos tópicos ou sistêmicos podem prevenir a progressão de lesões precursoras de carcinomas invasivos, estando direcionada a pacientes com alto risco de desenvolver esses tipos de cânceres. O presente artigo tem por objetivo revisar as substâncias tópicas e sistêmicas mais estudadas, atualmente, como estratégias de quimioprevenção para o CPNM. Esta revisão de literatura selecionou artigos e publicações relativas às terapêuticas tópicas e sistêmicas para a quimioprevenção do CPNM, publicados em inglês ou português, entre os anos de 2005 e 2022. As bases de dados utilizadas foram MEDLINE e LILACS. De cada artigo selecionado foram extraídas informações, que foram compiladas em uma planilha de análise, a qual foi utilizada para redigir a presente revisão. De acordo com os artigos selecionados, a quimioprevenção ao CPNM pode ser feita tanto por via tópica como por via oral. Dentre as modalidades tópicas destacam-se: a terapia fotodinâmica, o 5-fluorouracil (5-FU), o imiquimode e o diclofenaco de sódio. As substâncias sistêmicas mais relevantes, por sua vez, são a nicotinamida, os retinóides orais e os inibidores da ciclooxigenase. Esta revisão possibilitou concluir que a quimioprevenção do CPNM deve ser considerada em pacientes de alto risco. Contudo, mais estudos são necessários para complementar as evidências dos agentes quimiopreventivos para a prevenção de CPNM.

Palavras-chave: carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular, quimioprevenção.

^AAutor correspondente: Lizandra Machado dos Santos - E-mail: lizandrams23@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0456-616X>

ABSTRACT

The incidence of non-melanoma skin cancer (NMSC) is increasing worldwide. Seeking to reduce the incidence and morbidity of these tumors, several prevention strategies have been studied. NMSC chemoprevention is based on the concept that topical or systemic treatments can prevent the progression of precursor lesions of invasive carcinomas, being aimed at patients at high risk of developing these types of cancers. This article aims to review the topical and systemic substances that are currently most studied as chemoprevention strategies for NMSC. This literature review selected articles and publications related to topical and systemic therapies for the chemoprevention of NMSC, published in English or Portuguese, between 2005 and 2022. The databases used were MEDLINE and LILACS. Information was extracted from each selected article, which was compiled into an analysis worksheet, which was used to write this review. According to the selected articles, NMSC chemoprevention can be performed either topically or orally. Among the topical modalities, the following stand out: photodynamic therapy, 5-fluorouracil (5-FU), imiquimod and sodium diclofenac. The most relevant systemic substances, in turn, are nicotinamide, oral retinoids and cyclooxygenase inhibitors. This review made it possible to conclude that NMSC chemoprevention should be considered in high-risk patients. However, more studies are needed to complement the evidence of chemopreventive agents for the prevention of NMSC.

Keywords: squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, chemoprevention.

INTRODUÇÃO

A incidência do melanoma cutâneo (MC) e do câncer de pele não melanoma (CPNM) vem aumentando ao redor do mundo, sendo que, a cada ano, são registrados mais de um milhão de novos casos de câncer de pele (ARAB *et al.*, 2020). A maioria dos cânceres de pele são carcinomas basocelulares (CBCs) ou carcinomas espinocelulares (CECs). Embora o CBC represente, aproximadamente, 80% dos cânceres de pele não melanoma, o CEC tem maior risco de invadir tecidos adjacentes e sofrer metástases, sendo responsável pela maioria das mortes atribuídas ao CPNM. O CPNM é o câncer mais frequente no Brasil e corresponde a cerca de 30% de todos os tumores malignos registrados no país, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2022).

Todos os tipos de câncer de pele apresentam elevado potencial de cura quando detectados precocemente (INCA, 2022). O prognóstico do CPNM, de modo geral, é excelente. Entretanto, uma morbidade significativa pode ocorrer em decorrência da predileção desses cânceres pela região da cabeça e do pescoço. O câncer de pele é considerado, por diversas diretrizes, um problema de saúde pública desafiador, além de representar um crescente ônus financeiro para os serviços de saúde públicos e privados (BOCOLI *et al.*, 2013; GUY *et al.*, 2015).

Estratégias de prevenção ao câncer de pele vêm sendo estudadas e utilizadas com a finalidade de reduzir a incidência e a morbidade desses tumores. A prevenção primária ao câncer de pele tem por objetivo a redução de fatores de risco, através de mudanças comportamentais e ambientais. A principal forma de prevenção primária ao câncer de pele é evitar a exposição excessiva à radiação ultravioleta solar (GUERRA, ZAFAR, CRANE *et al.*, 2021). A prevenção secundária, por sua vez, visa detectar

e controlar doenças pré-cancerosas e processos cancerosos em estágio inicial, sendo de extrema relevância para os indivíduos considerados de alto risco para desenvolver câncer de pele não melanoma. O rastreamento de lesões suspeitas é a principal estratégia de prevenção secundária ao câncer de pele (LOPEZ, CARVAJAL, GESKIN *et al.*, 2018). Estratégias de prevenção secundária para o câncer de pele, além do rastreamento, também incluem a quimioprevenção. A quimioprevenção primária consiste em uma terapia direcionada a pacientes de alto risco com o objetivo de prevenir a carcinogênese inicial (LOPEZ, CARVAJAL, GESKIN *et al.*, 2018). A quimioprevenção secundária do CPNM baseia-se no conceito de que tratamentos tópicos ou sistêmicos podem prevenir a progressão de lesões precursoras de carcinomas invasivos (NEMER e COUNCIL, 2019), sendo direcionada a pacientes com alto risco de desenvolver esses tumores.

A quimioprevenção pode beneficiar pessoas mais propensas a desenvolver câncer de pele como, por exemplo, aquelas com extenso dano actínicos. Pacientes com queratoses actínicas frequentemente apresentam múltiplas lesões e evidências de dano actínico crônico em áreas adjacentes. Esta apresentação é conhecida como “campo de cancerização” e, clinicamente, caracteriza-se pela presença de telangiectasias, atrofia, despigmentação e textura semelhante a lixa (FIGUEIRAS *et al.*, 2017). Estes pacientes possuem um risco aumentado de desenvolver carcinoma espinocelular cutâneo. Portanto, devem ser tratados, preferencialmente, com as terapias direcionadas ao campo, que incluem o 5-fluorouracil (5-FU) tópico, o imiquimode e a terapia fotodinâmica (TFD) (CORNEJO *et al.*, 2020).

A transformação estimada de queratose actínica (QA) para CEC primário (invasivo ou *in situ*) é de 0,6% em 1 ano e 2,57% após 4 anos. Assim, a terapia de campo para queratoses actínicas (QAs) pode reduzir o risco de CEC (ELMES *et al.*, 2010).

O CPNM é o tumor mais prevalente em transplantados de órgãos sólidos, e a incidência de CEC em pacientes imunossuprimidos é 65 vezes maior do que na população geral (REINEHR & BAKOS, 2019). Além do risco aumentado para carcinomas espinocelulares múltiplos, este grupo apresenta uma maior taxa de progressão para tumores invasivos. Nestes pacientes, as queratoses actínicas (QAs) são mais prevalentes e influenciam um risco maior de progressão para carcinomas espinocelulares (REINEHR & BAKOS, 2019).

Em decorrência do alto risco para CPNM, os grupos abaixo são candidatos à quimioprevenção (O'REILLY & BROWN, 2011):

- Pessoas com dano actínico extenso: presença de um grande número de queratoses actínicas.

- História pessoal de câncer de pele não melanoma: desenvolvimento de mais do que 5 a 10 CPNMs por ano; frequência acelerada de CPNMs; múltiplos CPNMs em locais de alto risco (cabeça e pescoço); CPNM metastático; queratoacantomas eruptivos.

- Indivíduos com histórico de carcinoma espinocelular invasivo e/ou de múltiplos carcinomas espinocelulares invasivos.

- Imunossuprimidos: receptores de órgãos sólidos, usuários crônicos de terapias imunossupressoras, portadores de malignidades hematológicas (leucemia linfocítica crônica, linfoma não Hodgkin), pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV).

- Portadores de síndromes genéticas: xeroderma pigmentoso, epidermólise bolhosa distrófica recessiva, albinismo, epidermodisplasia verruciforme, Síndrome de Bazex e Síndrome de Rombo, Síndrome Gorling - Goltz (síndrome do nevo basocelular).

- Pessoas com história de exposição a outros fatores: tratamento com luz PUVA, dermatite crônica por radiação, cicatrizes por queimaduras, exposição crônica ao arsênio (OTLEY *et al.*, 2006; O'REILLY & BROWN, 2011; REINEHR & BAKOS, 2019; BAJAILA *et al.*, 2022).

Em decorrência da importância do tema, o presente artigo tem por objetivo revisar as substâncias tópicas e sistêmicas mais estudadas, atualmente, como estratégias de quimioprevenção para o CPNM.

METODOLOGIA

Este artigo é uma revisão narrativa de literatura que buscou selecionar artigos e publicações relativas às terapêuticas tópicas e sistêmicas para a quimioprevenção do CPNM. As bases de dados utilizadas foram MEDLINE e LILACS e os seguintes descritores pesquisados na busca foram: quimioprevenção” e “câncer de pele não melanoma” e “tratamento” e “5- fluorouracil” e “imiquimode” e “terapia fotodinâmica” e “inibidores da ciclooxigenase” e “retinóides” e “nicotinamida”.

Os artigos encontrados foram avaliados, independentemente, por, pelo menos, dois autores participantes dessa revisão da literatura, aplicando os critérios de inclusão, não inclusão e exclusão abaixo relatados.

Critérios de inclusão: artigos que avaliavam o papel das terapias tópicas e sistêmicas na quimioprevenção do CPNM, publicados em inglês ou português, entre os anos de 2005 e 2022.

Critérios de não inclusão: artigos que avaliavam o papel das terapias tópicas e sistêmicas na quimioprevenção de outros cânceres, ou publicados em outra língua e ou fora do período estipulado.

Critérios de exclusão: artigos repetidos e artigos não relacionados ao CPNM.

Feita a seleção, procedeu-se à leitura criteriosa das publicações. Os dados obtidos foram compilados em uma planilha de análise contemplando os itens: título do artigo, autores, periódico, abordagem do estudo, tipo do estudo, referencial teórico, objetivos, resultados e conclusões. Isto feito, foi redigida esta revisão apresentando, a seguir, os principais tópicos de cada publicação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A quimioprevenção ao CPNM pode ser feita tanto por via tópica como por via oral. Dentre as modalidades tópicas destacam-se: a terapia fotodinâmica, o 5-fluorouracil (5-FU), o imiquimode e o diclofenaco de sódio. As substâncias sistêmicas mais relevantes, por sua vez, são a nicotinamida, os retinóides orais e os inibidores da ciclooxigenase.

5-FLUOROURACIL (5-FU)

O 5-FU interfere na síntese de DNA através da inativação irreversível da enzima timidilato sintase, levando à apoptose de células de alta proliferação, como os queratinócitos das QAS (REINEHR & BAKOS, 2019). O 5-FU tópico foi aprovado pelo FDA para tratamento de queratose actínica e CBC superficial há décadas, sendo comumente utilizado para terapias de campo das QAS (HUANG *et al.*, 2019).

No Brasil está disponível, comercialmente, na formulação em creme a 5%. Em outros países, pode ser encontrado nas dosagens de 0,5%, 1% e 5%. Recomenda-se a aplicação do creme a 5% sobre a área afetada, duas vezes ao dia, por duas a quatro semanas, enquanto os cremes a 0,5% e 1% devem ser aplicados uma vez ao dia, por três a quatro semanas. A área tratada não deve exceder 500 cm² em um único tratamento. Alguns médicos optam por utilizar o 5-FU em creme a 5%, uma vez ao dia, por um período de 4 a 6 semanas, na tentativa de minimizar o desconforto causado pela irritação local. Os pacientes precisam ser advertidos sobre os efeitos locais previstos, como dor do tipo queimação, formação de crostas, eritema, vesiculação, erosão, fotossensibilidade, prurido e ulceração. O manejo de múltiplas áreas deve ser sequencial para maior conforto do paciente. Podem ser necessários mais de um tratamento e/ou tratamentos de manutenção para alcançar o efeito clínico desejado, especialmente em pacientes de alto risco (NEMER & COUNCIL, 2019).

Veterans Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial (VAKCC) foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado,

para quimioprevenção de carcinomas de queratinócitos. Os participantes (n = 932) eram quase todos homens brancos, com a idade mediana de 70 anos, e com histórico de, pelo menos, dois carcinomas de queratinócitos nos últimos 5 anos, pelo menos um dos quais no rosto ou nas orelhas; um curso de 2 a 4 semanas de fluorouracil 5% tópico, aplicado duas vezes ao dia, na face e nas orelhas, reduziu em 75% o risco de necessidade de cirurgia por CEC no primeiro ano, sugerindo um possível papel para o uso anual em determinados grupos de risco. Nenhum efeito foi observado no CBC no primeiro ano 4 ou no CEC ou CBC ao longo de 4 anos (WEINSTOCK *et al.*, 2018).

O grau de recomendação do uso de 5-FU 0,5% para campo de cancerização de pacientes imunocompetentes é forte (REINEHR & BAKOS, 2019). Em contraponto, nos imunossuprimidos, os estudos com 5-FU mostraram eficácia limitada, implicando num baixo grau de recomendação (WERNER *et al.*, 2015).

5-FU + CALCIPOTRIOL

Estudos demonstram que a sinergia entre o calcipotriol e o 5-FU resulta em uma promissora imunoterapia para QA (AZIN *et al.*, 2022). Em camundongos, a combinação do 5% de 5-FU e 0,005% de calcipotriol reduziu o número QAs em 87,8% em comparação com 26,3% para 5% de 5-FU e petrolato (CUNNINGHAM *et al.*, 2017).

Um outro estudo comparou a eficácia de um curso de quatro dias de uso tópico de calcipotriol mais 5-FU vs 5-FU mais veículo, para a prevenção de CECs em pacientes com 4 a 15 queratoses actínicas em uma área de 25 cm² na face, couro cabeludo, ou membros superiores. Três anos após o tratamento, menos pacientes no grupo calcipotriol mais fluorouracil tópico do que no grupo controle tiveram significativamente menos CEC (7% versus 28% no grupo controle) (ROSENBERG *et al.*, 2019). A avaliação deste estudo deve ser cautelosa em decorrência da sua pequena amostra.

Por fim, são necessários mais estudos para determinar se essa terapia pode prevenir efetivamente o carcinoma de células escamosas (AZIN *et al.*, 2022).

IMIQUIMODE

O imiquimode é um agonista do receptor *Toll-like* (TLR-7). Os TLRs localizados na superfície de células dendríticas, monócitos, macrófagos e células de Langerhans liberam citocinas que estimulam a resposta imune inata e adquirida, aumentando a atividade antitumoral e antiviral. Além disso, o imiquimode induz um efeito apoptótico direto nas células tumorais (VIDAL, 2006; AMINI *et al.*, 2010; DEL REGNO *et al.*, 2022).

O imiquimode é aprovado em concentrações de 5%, 3,75% e 2,5% para o tratamento de QAs localizadas na face ou no couro cabeludo, em pacientes adultos imunocompetentes. No Brasil, o produto está disponível apenas na concentração de 5% (REINEHR & BAKOS, 2019).

Recomenda-se que as formulações a 3,75% e 2,5% sejam

aplicadas, uma vez ao dia, durante 2 semanas, seguidas de um período de 2 semanas sem aplicações e, depois, reinicia-se o ciclo de tratamento, por mais duas semanas. A formulação a 5% deve ser utilizada para o tratamento de QAs em uma área menor ou igual a 25 cm², na face e couro cabeludo, com aplicações duas ou três vezes por semana, por quatro a 16 semanas (REINEHR & BAKOS, 2019).

Os efeitos colaterais mais relatados com o uso do imiquimode incluem prurido e dor em queimação no local da aplicação, eritema, formação de crostas, erosões e vesiculações. Sintomas semelhantes aos da gripe podem surgir e são dose-dependentes. Considerando-se as reações cutâneas, que ocorrem com frequência, o tratamento com imiquimode deve ser evitado durante o verão, e não é considerado como a primeira escolha nos imunossuprimidos (REINEHR & BAKOS, 2019; DEL REGNO *et al.*, 2022).

As formulações a 3,75% e 2,5% mostraram vantagens clínicas significantes em relação ao imiquimode a 5%, uma vez que uma eficácia semelhante é obtida com menos efeitos adversos e menor duração do tratamento; além disso, formulações mais baixas permitem a inclusão de uma área mais ampla (SWANSON *et al.*, 2014; BUBNA, 2015).

DICLOFENACO DE SÓDIO

O diclofenaco de sódio é um anti-inflamatório não esteroide que atua inibindo a via da ciclooxigenase, levando à redução da síntese de prostaglandina E2. Produz efeitos anti-inflamatórios, anti-angiogênicos e, possivelmente, antiproliferativos (CALZAVARA-PINTON *et al.*, 2022).

O diclofenaco de sódio, para o tratamento da queratose actínica, é considerado eficaz e bem tolerado, causando regressão dos sinais de transformação cancerosa. Recomenda-se utilizar o gel de diclofenaco a 3% mais ácido hialurônico a 2,5%, duas vezes ao dia, por um período de 60 a 90 dias. Os efeitos adversos mais comuns do gel são: pele seca, prurido, eritema e erupção cutânea, no local de aplicação (RIVER *et al.*, 2002; GUPTA *et al.*, 2012).

Apesar do curso de tratamento ser longo, o diclofenaco de sódio pode ser uma opção terapêutica para pacientes que não toleraram outras modalidades de tratamento tópico para QAs (SMITH, 2006). No Brasil, o gel de diclofenaco não está disponível já preparado no mercado, mas pode ser produzido em farmácias de manipulação. A utilização de diclofenaco gel, por 90 dias, resulta em eliminação completa das QAs em 50% dos pacientes e, em 33% deles, quando utilizado por 60 dias (JARVIS & FIGGITT, 2003).

Segundo o estudo conduzido por Ulrich *et al.* a eliminação da cancerização de campo é alcançada com segurança, com um curso de tratamento de 90 dias, em pacientes com áreas afetadas de até 50 cm² e está associada a uma redução de ≥75% no escore do número de lesões alvo em 85% e 91% dos pacientes, respectivamente, 30 dias e 1 ano após o tratamento. O estudo também concluiu que 45% dos pacientes transplantados permaneceram livres de lesões nas áreas tratadas, 2 anos após o tratamento (ULRICH *et al.*, 2014).

TERAPIA FOTODINÂMICA TÓPICA (TFD)

A terapia fotodinâmica (TFD) é eficaz para tratar campo de cancerização, apresentando elevado grau de recomendação em pacientes imunocompetentes (SZEIMIES *et al.*, 2012). As taxas de resposta observadas são elevadas: 69–93% na face e couro cabeludo, e 44–80% no antebraço e nas mãos (DEL REGNO *et al.*, 2022).

A TFD consiste em um tratamento local e não invasivo baseado na ação conjunta de fotossensibilizadores, comprimentos de onda e gás oxigênio (DIANZANI *et al.*, 2020). Os principais fármacos fotossensibilizadores são o ácido 5-aminolevulínico (ALA) e o aminolevulinato de metila (MAL), que se acumulam, preferencialmente, em queratinócitos epidérmicos atípicos, onde se transformam em protoporfirina IX (ZHANG *et al.*, 2022). O 5-ALA e a MAL foram aprovados pelo *Federal Drug Administration* (FDA) como pró-drogas e são igualmente eficazes no tratamento de QAs (WONG *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2022).

A conversão dos agentes fotossensibilizantes em protoporfirina IX está aumentada nas células malignas e pré-malignas, de modo que a TFD é relativamente seletiva para os precursores de CEC (LOPES & LOPES, 2019). Os fotossensibilizadores são aplicados na pele em intervalos que variam de uma a 18 horas antes de serem expostos à fonte de luz. São capturados pelos tecidos, que absorvem esta luz e produzem espécies reativas de oxigênio (EROS); estas, por sua vez, iniciam uma cascata inflamatória levando à morte da célula alvo e ao estímulo da resposta imune (WAN & LIN, 2014).

Para fonte de luz na TFD utiliza-se lâmpadas de LED (*Light Emitting Diodes*), LIP (Luz Intensa Pulsada), lasers, ou luz do dia. As lâmpadas de LED são as fontes de luz mais utilizadas e são o padrão-ouro (REINEHR & BAKOS, 2019). As reações adversas mais comuns são locais, como: eritema, dor, queimação, edema, prurido, descamação, crostas e pústulas; sendo que, na TFD, dor em queimação ou sensação de picadas é a queixa mais relatada durante a exposição à luz (MORTON *et al.*, 2008).

Diferentes protocolos de TFD são descritos nos estudos para tratamento das queratoses actínicas. Os fotossensibilizadores tópicos utilizados, os tempos de incubação, as fontes de luz e os regimes de pré-tratamento são variáveis (OZOG *et al.*, 2016). No Brasil, o fotossensibilizador disponível comercialmente é o MAL (REINEHR & BAKOS, 2019).

A TFD com luz do dia (dl-PDT) é uma variação mais recente e consiste na aplicação do creme MAL/ALA seguida, após 30 minutos, de exposição à luz do dia, por 2 h. Tem como principal indicação o tratamento de queratoses actínicas grau I e II não pigmentadas. Apresenta benefícios clínicos semelhantes ao procedimento tradicional, com menor sensação de dor, menor tempo de tratamento e custo mais baixo. Entretanto, essa modalidade tem por limitação a variabilidade da dose de luz, de acordo com a combinação de latitude, estação do ano, condições climáticas e hora do dia (CALZAVARA-PINTON *et al.*, 2022).

Concluindo, a TFD possui aprovação para o tratamento de certos CPNM, assim como, para terapia de campo cancerizável

em imunocompetentes. Embora tenha capacidade de reduzir o desenvolvimento de novas QAs, evidências diretas da prevenção do CEC invasivo permanecem limitadas. Nos imunossuprimidos, seu potencial para tratar e prevenir cânceres de pele superficiais não deve ser desprezado, a despeito de apresentar taxas de eliminação sustentada inferiores (MORTON *et al.*, 2020).

INIBIDORES DE CICLOOXIGENASE

Altos níveis de COX-2 e de seu metabólito PGE (2) são encontrados em QAs e CECs. Estas enzimas são fortemente induzidas pela radiação UV e têm sido implicadas no desenvolvimento de QA e CEC (THOMAS *et al.*, 2019).

A enzima COX estimula a síntese de prostaglandinas, levando à inflamação, à proliferação celular e à imunossupressão. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) inibem a COX-2, o que os torna potenciais agentes quimioprotetores para o CPNM. Dada a alta incidência de câncer de pele e o uso generalizado e frequente de AINEs, um efeito preventivo desses agentes pode significar um importante impacto para a saúde pública (JOHANNESDOTTIR *et al.*, 2012).

Estudos experimentais demonstraram que a inibição da COX é capaz de suprimir o desenvolvimento do CPNM. Entretanto, diversas pesquisas em humanos chegaram a resultados conflitantes, o que indica a atual necessidade de mais estudos sobre o tema (BUTLER *et al.*, 2005; ELMTES *et al.*, 2010).

Um estudo caso-controle dinamarquês de base populacional observou que os AINEs em geral, incluindo aspirina, outros AINEs não seletivos e inibidores de COX-2 mais antigos, foram associados a uma diminuição do risco de câncer de pele, particularmente CEC e melanoma. Isto ocorreu, especialmente, quando o uso de AINE foi de alta intensidade e prolongado por anos, sugerindo um efeito protetor cumulativo e dependente da dose (JOHANNESDOTTIR *et al.*, 2012; MANTENA *et al.*, 2018).

Uma metanálise sistemática abrangente (MA *et al.*, 2020) concluiu que AINEs estão significativamente associados a um risco reduzido de CBC e CEC, mas não melanoma. Nenhuma diferença foi vista em relação aos AINEs seletivos para COX-2 (MA *et al.*, 2020).

Entretanto, para responder se os efeitos benéficos do uso contínuo de AINEs superam os efeitos colaterais cardiovasculares por eles provocados, são necessárias pesquisas futuras (BLAUVELT *et al.*, 2022).

RETINÓIDES ORAIS

Os retinóides são um grupo de compostos derivados da vitamina A, que podem ser sintéticos ou naturais, e de uso sistêmico ou tópico. Possuem funções fisiológicas em múltiplos sistemas de órgãos que culminam na competência imune, bem como, participam da diferenciação e do crescimento celular (QUE, ZWALD, SCHMULTS, 2018; SZYMANSKI *et al.*, 2020).

Os retinóides orais são substâncias sintéticas que podem ser utilizadas para quimioprevenção do CPNM em pacientes

de alto risco. *In vitro*, atuam inibindo o crescimento das células carcinogênicas. A isotretinoína, o etretinato e a acitretina são os retinóides orais mais estudados, sendo que a acitretina apresenta maior grau de evidência quanto a efeito protetor para CPNM (QUE, ZWALD, SCHMULTS, 2018; SZYMANSKI *et al.*, 2020).

Estudos demonstraram que os retinóides orais são capazes de reduzir o desenvolvimento de carcinomas espinocelulares em populações de alto risco, como aquelas com histórico de múltiplos cânceres de pele não melanoma, portadores de distúrbios genéticos (como o xeroderma pigmentoso), receptores de transplante de órgãos sólidos e pacientes psoriáticos expostos a altos níveis cumulativos de terapia com psoraleno mais ultravioleta A (PUVA). Entretanto, os efeitos benéficos não são sustentados após a descontinuidade do tratamento, podendo ocorrer um efeito rebote, muitas vezes de difícil controle (FANIA *et al.*, 2021).

Segundo Nemer *et al.* (2019), a acitretina tem por objetivo reduzir o número de CPNMs para melhorar o gerenciamento dos tumores, uma vez que a eliminação completa deles necessita de doses elevadas e intoleráveis. A eficácia e os efeitos adversos dos retinóides são dose-dependentes, assim, o manejo dessas medicações deve ser adaptado a cada paciente, considerando-se os fatores de risco para CPNM, as comorbidades e a tolerância. Em geral, a dose alvo para acitretina oral é de 20 mg a 25 mg/dia, sendo recomendado iniciar com 10mg/dia (NEMER & COUNCIL, 2019).

Um estudo realizado em 1995 comparou pacientes receptores de transplante de órgãos que usaram acitretina com outros pacientes que utilizaram placebo. Esse estudo verificou que 13,4% dos pacientes tratados com retinóides tiveram redução no número de QAs, enquanto no grupo placebo 28,2% apresentaram um aumento de QAs. Outros trabalhos demonstraram que o etretinato foi capaz de reduzir o número e o tamanhos das QAs em 84% da população estudada, enquanto no grupo placebo essa redução foi de apenas 5% (IANHEZ *et al.*, 2013).

Em 33 receptores de transplante renal, biópsias foram feitas antes e após 3 meses de tratamento com acitretina, em doses de até 0,4 mg/kg/dia. A acitretina melhorou o aspecto das queratoses actínicas através da alteração da queratinização. Nenhuma mudança significativa na proliferação foi encontrada, o que pode explicar a rápida recorrência de queratoses actínicas observada após a interrupção do tratamento (SMIT *et al.*, 2004).

Apesar dos resultados significativos na quimioprevenção, os retinóides orais apresentam importantes efeitos adversos, que incluem xerose, mucosite, hipertrigliceridemia, toxicidade hepática e teratogenicidade. Estes efeitos são os principais fatores que limitam a utilização desses fármacos a longo prazo (IANHEZ *et al.*, 2013).

NICOTINAMIDA

A nicotinamida é um derivado da Vitamina B3, que atua impedindo que os raios UV, quando absorvidos pelas células cutâneas, reduzam os níveis de ATP e inibam a glicólise. Este mecanismo evita a crise energética induzida pelos raios UV,

permitindo que o DNA seja reparado, reduzindo a supressão da imunidade induzida por UV, bem como, impedindo que o DNA seja mutado (SNAIDR *et al.*, 2019).

Um estudo avaliou 72 indivíduos com, pelo menos, quatro QAs, que foram randomizados para receber nicotinamida ou placebo. Após 4 meses, este estudo verificou que houve uma redução relativa de 29 a 35% na contagem de QAs nos pacientes tratados com nicotinamida. Além disso, apenas dois pacientes desenvolveram novos CPNM quando comparados a 11 pacientes que receberam o placebo e desenvolveram 20 novos CPNM. Dessa forma, consideraram essa substância potencialmente eficaz para a quimioprevenção do CA de pele, com bom perfil de segurança (SURJANA *et al.*, 2012).

Em um estudo randomizado de fase 3 controlado por placebo, 386 pacientes receberam 500mg de nicotinamida, duas vezes ao dia, por 12 meses. Após 12 meses, constatou-se 30% menos CECs no grupo tratado. O número de CBCs foi reduzido em 20% no grupo nicotinamida, porém, sem significância estatística. Reduções relativas significativas nas contagens de QAs foram observadas. Seis meses após a descontinuação da nicotinamida o efeito quimiopreventivo foi perdido. Assim, a nicotinamida provavelmente atua retardando a progressão das células cancerosas já iniciadas (SURJANA *et al.*, 2012; CHEN *et al.*, 2015).

Em pacientes de alto risco para CPNM, com desenvolvimento constante de novas neoplasias de pele, como nos portadores da síndrome do nevo basocelular, a quimioprevenção sistêmica com nicotinamida pode ser benéfica. A nicotinamida, na dose de 1g ao dia, é segura e bem tolerada; além de apresentar baixo custo e pronta disponibilidade (DAMIAN, 2017; SNAIDR *et al.*, 2019).

NOVOS AGENTES

Além dos agentes quimioprotetores descritos acima, outras substâncias vêm sendo estudadas recentemente na prevenção do CPNM e da QA, como a capecitabina, a T4 endonuclease V, a fotoliase e a difluorometilornitina. Ressalta-se, contudo, a necessidade de estudos adicionais.

A capecitabina é um pró-fármaco do 5-FU, de uso oral, com potencial de quimioprevenção, em pacientes de alto risco, contra queratoses actínicas e CBCs. Os principais efeitos adversos relatados durante o tratamento são: fadiga, diarreia, náuseas e/ou vômitos, mucosite, anemia, hiperuricemia e/ou gota (SCHAUDER, KIM, NIJHAWAN, 2020).

A T4 Endonuclease V, conhecida também como Dimericina, é uma enzima bacteriana da *Escherichia coli* infectada pelo bacteriófago T4. Atua aumentando o reparo de DNA, de modo a remover os dímeros de pirimidina de ciclobutano de forma mais rápida, bem como, revertendo a imunossupressão induzida por raios ultravioleta (WRIGHT, SPENCER, FLOWERS, 2006; CAMP *et al.*, 2011). Estudos apontam uma redução de novas queratoses actínicas e de novos CBCs em pacientes que fizeram uso da medicação (CAMP *et al.*, 2011).

A fotoliase é uma enzima de reparo de DNA derivada da alga

Anacystis nidulans. Age transformando os dímeros de pirimidina à sua forma monomérica, após expostos à luz fotoreativadora. É estudada, topicamente, como um aditivo para protetores solares (CAMP *et al.*, 2011).

A Difluorometilornitina é um inibidor irreversível da ornitina descarboxilase, que é um importante promotor do crescimento de tumores epiteliais, por indução da radiação UV. Segundo vários estudos, apresenta efeito quimiopreventivo contra a tumorigênese da pele. É uma substância segura para ser usada em transplantados e de ação notável na prevenção do número de queratoses actínicas e de CBCs (WRIGHT, SPENCER, FLOWERS, 2006; CAMP *et al.*, 2011).

Os fatores nutricionais também são objeto de estudos. Dietas com baixo teor de gordura apresentam menor incidência de novas queratoses actínicas e de câncer de pele não melanoma. O álcool perfílico, presente em várias plantas, possui efeito inibitório sobre a indução de UVB e melanoma por meio de apoptose e inibição da síntese de colesterol. A vitamina D induz apoptose e a diferenciação de células cancerosas, inibe a proliferação e a migração celular; no entanto, não há evidências de redução de cânceres de pele não melanoma quando associados com a atuação desta vitamina. Já em relação à cafeína, há estudos que associam seu consumo com a redução do risco de desenvolvimento de CBC e não há informações sobre a diminuição do risco de CEC e melanoma (BATISTA *et al.*, 2020; WRIGHT, SPENCER, FLOWERS, 2006).

CONCLUSÃO

A quimioprevenção do CPNM é uma estratégia de prevenção que deve ser considerada em pacientes de alto risco, ou seja, no caso de pacientes que desenvolvem múltiplos cânceres de pele não melanoma por ano e/ou tumores agressivos, ou naqueles com rápido desenvolvimento de múltiplos cânceres de pele não melanoma. Mais estudos, contudo, são necessários para complementar as evidências dos agentes quimiopreventivos para a prevenção de câncer de pele não melanoma e, possivelmente, aperfeiçoar as alternativas clínicas.

REFERÊNCIAS

- Amini S, Viera MH, Valins W, Berman B. Nonsurgical innovations in the treatment of nonmelanoma skin cancer. **J Clin Aesthet Dermatol**. 2010;3(6):20-34.
- Arab KA, AlRuhaili A, AlJohany T, AlHammad RS. Melanoma and non-melanoma skin cancer among patients who attended at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia from 2007 - 2018. **Saudi Med J**. 2020;41(7):709-714. doi:10.15537/smj.2020.7.25138.
- Azin M, Mahon AB, Isaacman S, Seaman JE, Allen IE, Szarek M, *et al.* Topical Calcipotriol Plus 5-Fluorouracil Immunotherapy for Actinic Keratosis Treatment. **JID Innov**. 2022;2(3):100104.
- Bajalia E.M, Azzouz FB, Chism DA, *et al.* Phytochemicals for the Prevention and Treatment of Renal Cell Carcinoma: Preclinical and Clinical Evidence and Molecular Mechanisms. **Cancers (Basel)**. 2022;14(13):3278. Published 2022 Jul 4. doi:10.3390/cancers14133278.
- Batista FC, Suzuli VY, Gomes HC, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Nutrição na prevenção do câncer de pele. 1ª Ed. São Paulo. 2020.
- Blauvelt A, Tsai TF, Langley RG, Miller M, Shen YK, You Y, *et al.* Consistent safety profile with up to 5 years of continuous treatment with guselkumab: Pooled analyses from the phase 3 VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials of patients with moderate-to-severe psoriasis. **J Am Acad Dermatol**. 2022;86(4):827-834.
- Bocoli KH, Veiga DF, Cabral IV, Carvalho MPD, Novo NF, Veiga Filho J, *et al.* Tratamento cirúrgico de carcinomas cutâneos pelo Sistema Único de Saúde: análise de custos. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. 2013; 40, 449-452.
- Bubna AK. Imiquimod - Its role in the treatment of cutaneous malignancies. **Indian J Pharmacol**. 2015;47(4):354-9.
- Butler GJ, Neale R, Green AC, Pandeya N, Whiteman DC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of actinic keratoses and squamous cell cancers of the skin. **J Am Acad Dermatol**. 2005;53(6):966-72.
- Calzavara-Pinton P, Calzavara-Pinton I, Rovati C, Rossi M. Topical Pharmacotherapy for Actinic Keratoses in Older Adults. **Drugs Aging**. 2022;39(2):143-152.
- Camp WL, Turnham JW, Athar M, Elmetts CA. New agents for prevention of ultraviolet-induced nonmelanoma skin cancer. **Semin Cutan Med Surg**. 2011;30(1):6-13. doi:10.1016/j.sder.2011.01.003.
- Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernandez-Peñas P, Dalziel RA, McKenzie CA, *et al.* A Phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. **The New England Journal of Medicine**. 2015; 373: 1618-1626. DOI: 10.1056/NEJMoa1506197.
- Cornejo CM, Jambusaria-Pahlajani A, Willenbrink TJ, Schmults CD, Arron ST, Ruiz ES. Field cancerization: Treatment. **J Am Acad Dermatol**. 2020 Sep;83(3):719-730. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.127. Epub 2020 May 6. PMID: 32387663.
- Cunningham TJ, Tabacchi M, Eliane JP, Tuchayi SM, Manivasagam S, Mirzaalian H, *et al.* Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy. **J Clin Invest**. 2017;127(1):106-116.
- Damian, DL. Nicotinamide for skin cancer chemoprevention. **Australian Journal of Dermatology**. 2017(58): 174-180. doi: 10.1111/ajd.12631.
- Del Regno L, Catapano S, Di Stefani A, Cappilli S, Peris K. A Review of Existing Therapies for Actinic Keratosis: Current Status and Future Directions. **Am J Clin Dermatol**. 2022; 23(3):339-352. https://doi.org/10.1007/s40257-022-00674-3.
- Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, Corneli P, di Meo N, Farinazzo E, *et al.* Current therapies for actinic keratosis. **International Journal of Dermatology**, v. 59, n. 6, p. 677-684, 2020. doi: 10.1111/ijd.14767.
- Elmetts CA, Viner JL, Pentland AP, Cantrell W, Lin H-Y, Bailey H, *et al.* Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**.

2010;102(24):1835–44.

Fania L, Didona D, Di Pietro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Paolino G, *et al.* Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. **Biomedicines**. 2021;9(2):171. doi:10.3390/biomedicines9020171.

Figueras Nart I, Cerio R, Dirschka T, Dréno B, Lear JT, Pellacani G, *et al.* Defining the actinic keratosis field: A literature review and discussion. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. 2017;32(4):544–63.

Guerra KC, Zafar N, Crane JS. Skin Cancer Prevention. [Updated 2021 Aug 14]. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. **Cochrane Database Syst Rev**. 2012;12(12):CD004415.

Guy GP Jr, Machlin SR, Ekwueme DU, Yabroff KR. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. **Am J Prev Med**. 2015;48(2):183-187. doi:10.1016/j.amepre.2014.08.036.

Huang A, Nguyen JK, Austin E, Mamalis A, Jagdeo J. Updates on Treatment Approaches for Cutaneous Field Cancerization. **Curr Dermatol Rep**. 2019;8(3):122-132.

Ianhez M, Fleury LFF Jr, Miot HA, Bagatin E. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. **An Bras Dermatol**. 2013;88(4):585-93. doi: 10.1590/abd1806-4841.20131803.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Câncer de pele não melanoma. Disponível em: <<http://www.gov.br/inca/pt-br>>. Acesso em 03 ago 2022.

Jarvis B, Figgitt DP. Topical 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a review of its use in patients with actinic keratoses. **Am J Clin Dermatol**. 2003;4(3):203-13.

Johannesdottir SA, Chang ET, Mehnert F, Schmidt M, Olesen AB, Sørensen HT. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer: a population-based case-control study. **Cancer**. 2012;118(19):4768-76.

Lopes LL, Lopes LRS. Tratamento do campo de cancerização cutâneo. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, vol. 11, núm. 3, pp. 187-194, 2019.

Lopez AT, Carvajal RD, Geskin L. Secondary Prevention Strategies for Nonmelanoma Skin Cancer. **Oncology (Williston Park)**. 2018 Apr 15;32(4):195-200. PMID: 29684233.

Ma Y, Yu P, Lin S, Li Q, Fang Z, Huang Z. The association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and skin cancer: Different responses in American and European populations. **Pharmacol Res**. 2020 Feb;152:104499. doi:10.1016/j.phrs.2019.104499. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31689521.

Mantena SK, Roy AM, Katiyar SK. Epigallocatechin-3-Gallate Inhibits Photocarcinogenesis Through Inhibition of Angiogenic Factors and Activation of CD8+ T Cells in Tumors. **Photochemistry and Photobiology**. 2005; 81: 1174-1179. Photochem Photobiol. 2018;94(3):618.

Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee

and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. **Br J Dermatol**. 2008 Dec;159(6):1245-66. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08882.x. Epub 2008 Oct 13. PMID: 18945319.

Morton CA, Szeimies RM, Basset-Séguin N, Calzavara-Pinton PG, Gilaberte Y, Haedersdal M, *et al.* European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 2: emerging indications - field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 2020;34(1):17-29.

Nemer KM, Council ML. Topical and systemic modalities for chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. **Dermatologic Clinics**. 2019;37(3):287–95.

O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. **J Am Acad Dermatol**. 2011;65(2):263-279.

Otley CC, Stasko T, Tope WD, Lebwohl M. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with systemic retinoids: practical dosing and management of adverse effects. **Dermatol Surg**. 2006;32(4):562-8.

Ozog DM, Rkein AM, Fabi SG, Gold MH, Goldman MP, Lowe NJ, *et al.* Photodynamic Therapy: **A Clinical Consensus Guide**. **Dermatol Surg**. 2016 Jul;42(7):804-27. doi: 10.1097/DSS.0000000000000800. Erratum in: *Dermatol Surg*. 2017 Feb;43(2):319. PMID: 27336945.

Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. **J Am Acad Dermatol**. 2018;78(2):237-247. doi:10.1016/j.jaad.2017.08.059.

Reinehr CP, Bakos RM. Actinic keratoses: Review of Clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. 2019;94(6):637–57.

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.

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.

Schauder DM, Kim J, Nijhawan RI. Evaluation of the Use of Capecitabine for the Treatment and Prevention of Actinic Keratoses, Squamous Cell Carcinoma, and Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review. **JAMA Dermatol**. 2020;156(10):1117–1124. doi:10.1001/jamadermatol.2020.2327.

Smit JV, Sévaux RGL, Blokk WAM, van de Kerkhof PCM, Hoitsma AJ, Jong EMGJ. Acitretin treatment in (pre) malignant skin disorders of renal transplant recipients: histologic and immunohistochemical effects. **Journal of the American Academy of Dermatology**. 2004; 50(2):189-196. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(03\)01837-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(03)01837-1).

Smith SR. Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. **J Drugs**

Dermatol. 2006 Feb;5(2):156-9. PMID: 16485883.

Snaird VA, Damian DL, Halliday GM. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. **Exp Dermatol.** 2019;28:15-22. <https://doi.org/10.1111/exd.13819>.

Surjana D, Halliday GM, Martin AJ, Moloney FJ, Damian DL. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. **J Invest Dermatol.** 2012;132(5):1497-1500. doi:10.1038/jid.2011.459.

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.

Szymański Ł, Skopek R, Palusińska M, Schenk T, Stengel S, Lewicki S, *et al.* Retinoic Acid and Its Derivatives in Skin. **Cells.** 2020; 9(12):2660. <https://doi.org/10.3390/cells9122660>.

Swanson N, Smith CC, Kaur M, Goldenberg G. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: two phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. **J Drugs Dermatol.** 2014;13(2):166-9.

Thomas GJ, Herranz P, Cruz SB, Parodi A. Treatment of actinic keratosis through inhibition of cyclooxygenase 2: Potential mechanism of action of diclofenac sodium 3% in hyaluronic acid 2.5. **Dermatol Ther.** 2019;32(3):e12800.

Ulrich M, Pellacani G, Ferrandiz C, Lear JT. Evidence for field cancerisation treatment of actinic keratoses with topical diclofenac in hyaluronic acid. **Eur J Dermatol.** 2014;24(2):158-67.

Vidal D. Topical imiquimod: mechanism of action and clinical applications. **Mini Rev Med Chem.** 2006;6(5):499-503.

Zhang P, Han T, Xia H, Dong L, Chen L, Lei L. Advances in Photodynamic Therapy Based on Nanotechnology and Its Application in Skin Cancer. **Front Oncol.** 2022;12:836397.

Wan MT, Lin JY. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. **Clin Cosmet Investig Dermatol.** 2014;7:145-63.

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):167-174.

Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, *et al.* Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2015;29(11):2069-79.

Wong TH, Morton CA, Collier N, Haylett A, Ibbotson S, McKenna KE, *et al.* British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for topical photodynamic therapy 2018. **Br J Dermatol.** 2019;180(4):730-739.

Wright TI, Spencer JM, Flowers FP. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. **Journal of the American Academy of Dermatology.** 2006, 54 (6): 933-946. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.08.062>