

Artigo de Revisão

O Impacto do Campo de Cancerização no Desenvolvimento de Cancro Cutâneo

Ana Rita Travassos^{1*}, Maria Mendonça Sanches², Luís Soares-de-Almeida³

¹Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Assistant in Dermatology, Serviço de Dermatologia, Hospital de Santa Maria – CHLN, Lisboa, Portugal

²Interna de Dermatovenereologia/Resident in Dermatology, Serviço de Dermatologia, Hospital de Santa Maria – CHLN, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenereologia/Senior Graduate Assistant in Dermatology; Professor Associado/Associated Professor, Faculdade de Medicina de Lisboa, Unidade de Investigação em Dermatologia, Instituto de Medicina Molecular da Universidade de Lisboa, Serviço de Dermatovenereologia, Hospital de Santa Maria; Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

*Centro de Dermatologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal

RESUMO – O conceito de campo cancerização, descrito em vários tipos de cancro, tem sido investigado de forma cada vez mais aprofundada no cancro cutâneo, podendo ser definido como o processo em que as células num determinado tecido ou órgão estão transformadas, com alterações genéticas, mas de aspeto clínico e histológico normal, numa fase prévia ao desenvolvimento de neoplasia ou coexistindo com células malignas, independentemente da clonalidade. A aplicação deste conceito na prática clínica poderá ter implicações potencialmente importantes no diagnóstico precoce, na estratificação de risco, na quimioprevenção primária e secundária, na definição de margens tumorais para tratamento e na abordagem das recidivas locais ou à distância. Este artigo apresenta uma revisão da literatura no que respeita ao conceito de campo de cancerização, destacando as suas implicações na prática clínica diária.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma de Células Escamosas; Neoplasias da Pele; Queratose Actínica; Transformação Celular Neoplásica.

The Impact of Field Cancerization in the Development of Skin Cancer

ABSTRACT – The concept of field cancerization, described in various types of cancer, has been intensely studied in skin cancer. It can be defined as the process in which the cells in a tissue or organ are transformed, with genetic modifications, but with normal clinical and histologic features, prior to neoplastic development or coexisting with malignant cells, independently of clonality. Applying this concept to clinical practice could have potentially important implications in early diagnosis, risk stratification, primary and secondary chemoprevention, definition of resection margins, and approach to local and distance recurrences. This paper presents a literature review on the concept of field cancerization, with emphasis on the potential implications for daily clinical practice.

KEY-WORDS – Carcinoma, Squamous Cell; Cell Transformation, Neoplastic; Keratosis, Actinic; Skin Neoplasms.

INTRODUÇÃO

O cancro cutâneo, nas suas várias formas, é considerado o cancro mais frequente nos países desenvolvidos, apresentando incidência crescente ao longo das últimas décadas, explicada pela melhoria e facilidade dos meios de diagnóstico e pela alteração dos hábitos de recreio que originaram uma exposição aumentada à radiação ultravioleta (UV) de

elevada intensidade.¹⁻⁴ As lesões oncológicas da pele resultam da acumulação de danos celulares infligidos ao longo da vida.⁵⁻⁷ Neste processo, a exposição a radiação UV apresenta um papel crucial, podendo ser complementada por outros fatores de predisposição genética e exposição a carcinógenos químicos e/ou biológicos.⁵⁻⁷

O carcinoma espinocelular (CEC) é a segunda forma

Correspondência: Luís Soares-de-Almeida
Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa
Avenida Professor Egas Moniz - 1649-035 Lisboa, Portugal
E-mail: lalmeida@medicina.ulisboa.pt

Recebido/Received
5 Julho/5 July 2016
Aceite/Accepted
25 Agosto/25 August 2016

Artigo de Revisão

mais frequente de cancro cutâneo,⁸ estando bem documentada a sua associação com as lesões precursoras (ex.: queratoses actínicas).^{9,10} Este tumor apresenta ainda um carácter agressivo, tendo uma capacidade substancialmente acrescida de originar metástases,^{11,12} particularmente nos CEC localizados nas mucosas.¹³ Embora a taxa de metastização nos cancros cutâneos não-melanoma seja relativamente baixa, a recidiva local ocorre numa proporção significativa de doentes, estando sobretudo dependente das características da lesão e do tipo de tratamento efetuado.^{7,14}

Estima-se que a exposição a radiação UV seja responsável por aproximadamente 90% dos cancros cutâneos não-melanoma,^{15,16} sendo que 80% dos cancros cutâneos não-melanoma ocorrerem em zonas do corpo expostas a radiação solar.^{5,6,17}

Os efeitos nocivos da radiação UV na pele são causados tanto por danos celulares diretos como por alterações e modulações da função imunológica. A radiação UV produz danos na cadeia de DNA, induz mutações, e aumenta o risco de imunossupressão, stress oxidativo e resposta inflamatória.¹⁸ Em particular, a radiação UVB é absorvida diretamente pelo DNA, causando danos estruturais, nomeadamente através da formação de dímeros de pirimidina.^{19,20} Quando existem falhas na reparação destas lesões originam-se mutações, nomeadamente mutações clássicas associadas à radiação UV: substituição citosina (C) para timina (T) e CC para TT.²¹ Já a radiação UVA exerce a sua genotoxicidade sobretudo por mecanismos indiretos, através da formação de espécies reativas de oxigénio que, por sua vez, causam lesões no DNA.^{22,23} Sabe-se ainda que as mutações originadas pela radiação UV afetam a função de genes supressores tumorais (incluindo p53, p16, PTCH e GADD45) e oncogenes (incluindo bcl-2, ras e c-fos).²³ No seu conjunto, os efeitos da radiação UV resultam numa perda do controlo do ciclo celular dos queratinócitos e melanócitos que, por sua vez, tem como consequência o desenvolvimento de tumores. Para além destes efeitos celulares diretos e/ou indiretos, a exposição a radiação UV afeta também a barreira imunitária cutânea através do decréscimo da atividade das células apresentadoras de antígenos (células de Langerhans), da indução da produção de citocinas imunossupressoras, e da modelação de reações de hipersensibilidade.^{24,25} Esta afecção dos mecanismos de defesa e controlo imunológico celular constitui uma maior probabilidade de desenvolvimento de tumores cutâneos.²⁵

Recentemente têm sido explorados novos conceitos relacionados com o desenvolvimento de cancro cutâneo, nomeadamente o conceito de campo cancerização, que é o objecto de revisão deste artigo.

CAMPO DE CANCERIZAÇÃO

Conceitos

O conceito de campo de cancerização foi introduzido por Slaughter *et al* em 1953, para descrever a existência de alterações histológicas na mucosa circundante a carcinomas espinocelulares da mucosa oral (tumores da cabeça

e pescoço).²⁶ Observou-se que células com aspeto clinicamente normal na proximidade de células malignas apresentavam alterações histológicas subclínicas e como tal eram parte do campo de transformação tumoral.²⁶ Em publicações anteriores, Slaughter tinha descrito que o cancro não surge como fenómeno celular isolado, mas como uma tendência anaplásica que envolve várias células em síncrono. Slaughter introduziu também o termo “cancerização lateral” para explicar que a progressão lateral de tumores se deve sobretudo à transformação progressiva de células adjacentes ao tumor, ao invés da sua destruição e substituição por células neoplásicas.²⁷

Além da evidência histológica de processos de campo de cancerização no desenvolvimento de tumores, a evolução das técnicas de diagnóstico molecular veio comprovar a existência de alterações consistentes com o conceito de campo de cancerização a todos os níveis genéticos. Em lesões pré-neoplásicas e em células com aparência clinicamente normal na proximidade de lesões tumorais foram detetadas: mutações de DNA, anomalias cromossómicas, perdas de heterozigotia, alterações da expressão de genes, alterações do genoma mitocondrial, e alterações do silenciamento epigenético de genes.²⁸⁻³⁴ Existe evidência molecular documentada de campo de cancerização em vários tipos de tumores epiteliais, incluindo tumores da cabeça e pescoço,³⁵ esófago,³⁶ estômago,³⁷ pulmões,³⁸ pele,³⁹ colo do útero,⁴⁰ vulva,⁴¹ bexiga,⁴² cólon,³⁰ mama,³² ovário,⁴³ pâncreas⁴⁴ e próstata⁴⁵; evidência molecular e histológica existe também em lesões pré-neoplásicas e precursoras de cancro, nomeadamente nas queratoses actínicas.^{46,47}

Com base na evidência histológica e molecular mais recente, vários autores têm proposto definições atualizadas do que se entende por campo de cancerização.

Dakubo *et al*⁴⁸ definem campo de cancerização como “o processo em que as células num determinado tecido ou órgão estão transformadas, com alterações genéticas mas de aspeto clínico e histológico normal, numa fase prévia ao desenvolvimento de neoplasia ou coexistindo com células malignas, independentemente da clonalidade”. Por seu turno, Braakhuis *et al*⁴⁹ propuseram a seguinte definição de campo de cancerização tendo por base evidência que sugere monoclonalidade no desenvolvimento do campo tumoral: “a presença de uma ou mais áreas consistindo de células epiteliais que apresentam alterações genéticas. A lesão de campo tem origem monoclonal e não apresenta crescimento invasivo ou comportamento metastático”; segundo esta definição, a lesão de campo é pré-neoplásica, podendo apresentar anomalias histológicas características de displasia.

Modelos de desenvolvimento

Várias explicações para o desenvolvimento de campos de cancerização têm sido sugeridas, podendo ser esquematizados nos seguintes grupos: (1) carcinogénio único que leva à ocorrência de alterações genéticas distintas em várias células dando origem a lesões pré-neoplásicas policlonais num determinado tecido, a partir das quais se originam diversos

Artigo de Revisão

tumores; (2) evento genético único que ocorre apenas numa célula, que por expansão clonal e invasão lateral, substitui o epitélio normal, levando à formação de uma vasta área de campo pré-neoplásico onde múltiplos tumores podem surgir; (3) evento genético precoce ocorre simultaneamente em várias células que após subseqüentes alterações genéticas evoluem para malignidade; e (4) durante a organogénese, algumas células mutadas proliferam dando origem a uma área de epitélio de superfície pré-condicionado, no qual, subseqüentes alterações genéticas podem originar múltiplos tumores.⁴⁸

O modelo de expansão clonal é suportado por estudos moleculares de tumores da cabeça e pescoço, esófago e bexiga.⁵⁰⁻⁵² Este modelo permite explicar o desenvolvimento de tumores múltiplos em órgãos com epitélio contíguo, tais como a pele, cólon, esófago, estômago, bexiga, colo do útero e vulva.⁴⁸ Nos epitélios que têm organização epitelial glandular descontínua (pulmão, mama, ovário, pâncreas e próstata) é menos provável o desenvolvimento de campos a partir de expansão monoclonal.⁴⁸ Neste contexto, múltiplos tumores poderão ter origem em células germinativas tumorais policlonais, embora possam existir alterações genéticas semelhantes (e.g. perda de heterozigotia).⁵³ Braakhuis *et al*⁴⁹ propõem um modelo concreto de desenvolvimento de campos de cancerização por expansão monoclonal que pode ser aplicado à generalidade dos epitélio contíguos, e

para o qual existe evidência específica de aplicabilidade na pele. Segundo este modelo, desenvolve-se inicialmente um aglomerado de células ("patch") que consiste numa unidade clonal de células mutadas (particularmente no gene p53). A existência destes aglomerados está documentada em pele com aspeto normal, sobretudo em zonas foto-expostas.³⁹ Este conglomerado celular dá posteriormente origem à formação de um "campo" que contém alterações genéticas relacionadas com o clone original e que se expande em detrimento do tecido normal; a capacidade proliferativa aumentada da unidade clonal é responsável por esta expansão. Após o campo atingir uma dimensão considerável, alterações genéticas subseqüentes (i.e., o campo de cancerização), darão origem a sub-clones dentro do campo. Estes sub-clones divergem a dada altura do seu desenvolvimento (embora tenham origem clonal comum) para dar origem a tumores múltiplos.⁴⁹ A Fig. 1 ilustra um modelo de campo de cancerização no contexto do desenvolvimento de CEC na cabeça e pescoço.

Recentemente, tem vindo a ser discutida a possibilidade de envolvimento primário do estroma nos processos de formação de campos e na iniciação/progressão tumoral. Dotto⁵⁴ advoga que o desenvolvimento de neoplasias multifocais nos tecidos epiteliais poderá estar associado não apenas aos processos clássicos de campos de cancerização no epitélio, mas também

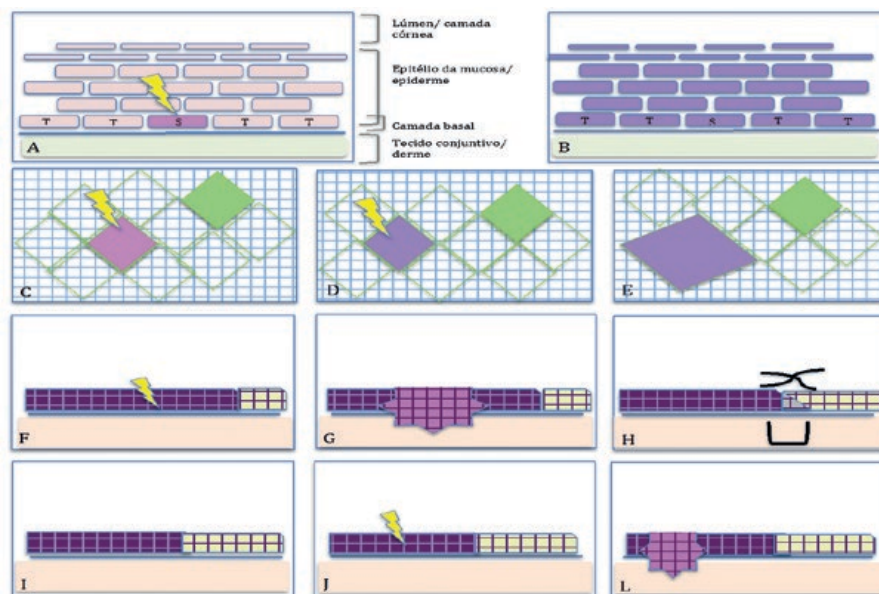


Figura 1 - Modelo de desenvolvimento do carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço primário e segundo tumor de campo. (A): Uma unidade clonal no epitélio escamoso é demonstrada, acima da derme ou tecido conjuntivo. A célula estaminal (S) e as células amplificadoras em trânsito (T) na camada basal dão origem a mais células superficiais. Uma célula estaminal é atingida por um evento carcinogénico (ex.: tabaco, vírus ou radiação) levando a mutações do seu ADN. (B): Todas as células da unidade clonal derivadas da célula estaminal têm ADN mutado. (C): Vista de topo: uma célula estaminal é novamente atingida e aumenta o dano genético. (D): Mais eventos carcinogénicos atingem as células estaminais. (E): A unidade clonal com ADN danificado ultrapassou o limite: expansão à custa de pele ou mucosa saudável. Desenvolve-se um campo com células alteradas geneticamente. (F): As células de um subclone tornam-se células cancerígenas. O crescimento descontrolado inicia-se. (G): Um carcinoma invasivo começa. (H): O carcinoma inicial é removido pelo cirurgião. (I): Após o tratamento, ficou um campo não detectado pelo cirurgião. (J): Uma célula do campo é atingida e torna-se numa célula cancerígena. (K): Um outro carcinoma desenvolve-se no mesmo campo: segundo tumor de campo.

Nota: Adaptado de Braakhuis BJ.⁵⁷

Artigo de Revisão

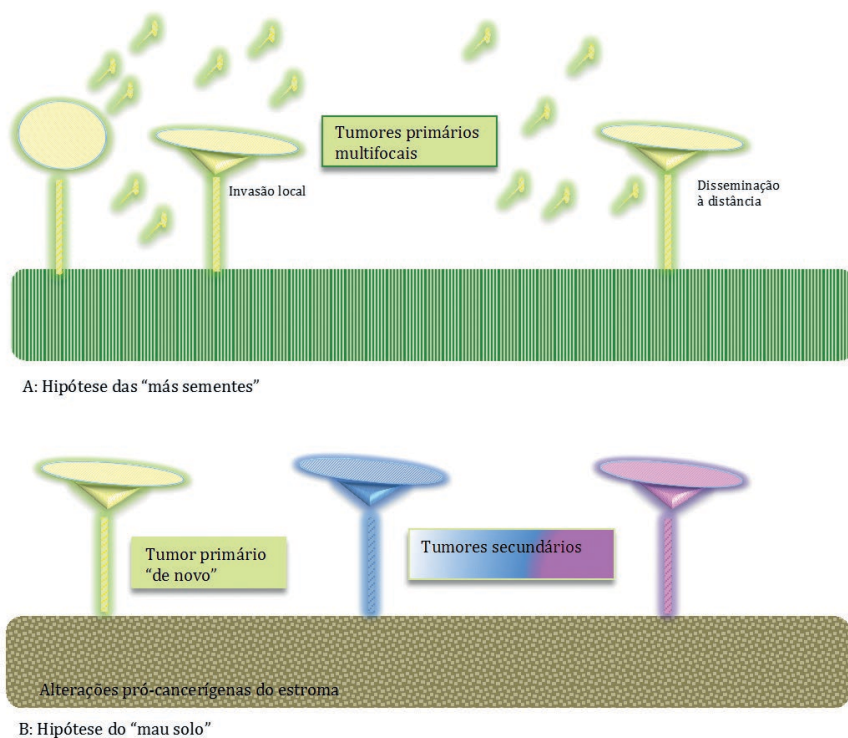


Figura 2 - As hipóteses da semente e do solo no carcinoma epitelial recorrente e multifocal. O carcinoma epitelial recorrente e multifocal pode ser análogo à dificuldade de erradicação de ervas daninhas. (A) A teoria da implantação de sementes sugere que o desenvolvimento dos tumores multifocais recorrentes podem estar associado à capacidade das células cancerígenas monoclonais (sementes) se enraizarem profundamente no terreno, disseminando-se localmente e à distância. De modo semelhante às ervas daninhas, estas células tumorais podem crescer sob várias condições. (B) Em contraste, a hipótese do "mau solo" sugere que insultos e alterações do estroma geram um solo que permite o crescimento de múltiplos tumores de origem mono ou policlonal (cancerização de campo). De acordo com esta perspectiva, a não ser que o solo seja corrigido, outras formas de prevenção ou intervenção serão pouco úteis no tratamento destes carcinomas.

Nota: Adaptado de Dotto GP.⁵⁴

a alterações ao nível do estroma que desempenham um papel fundamental na progressão para a malignidade. Esta abordagem surge da observação de que a maioria das alterações genéticas encontradas em tumores invasivos e metastáticos está presente em lesões pré-malignas, gerando dúvidas sobre se estas alterações são a causa primária ou apenas um fator predisponente para progressão da doença oncológica subsequente.^{55,56} A teoria proposta por Dotto, conhecida como "*bad soil hypothesis*", sugere que danos e alterações ocorridas ao nível do estroma geram um "solo" altamente permissível que possibilita o crescimento de múltiplos tumores, tanto de origem monoclonal como de origem policlonal (conceito ilustrado na Fig. 2). Segundo esta visão, a correção destas alterações ao nível do estroma desempenhará um papel fundamental na prevenção de recidivas locais e à distância.⁵⁴

Impacto clínico

A aplicação do conceito de campo de cancerização na prática clínica poderá ter implicações importantes no diagnóstico precoce, na estratificação de risco, na quimioprevenção primária e secundária, na definição de margens tumorais para tratamento e na abordagem das recidivas locais ou distância.

A identificação e caracterização das alterações moleculares que estão na base de campos de cancerização poderão fornecer marcadores relevantes para o diagnóstico precoce e monitorização. Além disso, o estudo destes processos moleculares permitirá estabelecer marcadores de progressão tumoral.⁴⁸ Ainda no âmbito do diagnóstico, as alterações genéticas características de campos de cancerização poderão desempenhar um papel importante na avaliação complementar de biópsias, pois mesmo em biópsias com avaliação histológica normal poderão existir alterações moleculares indicativas de risco aumentado de desenvolvimento de cancro nestas células.⁴⁸

Do ponto de vista da prevenção, estas alterações podem ser utilizadas para identificação de indivíduos com alto risco de desenvolvimento de cancro aos quais possa ser proposta quimioprevenção primária (i.e., prevenção de câncros de novo).⁴⁸ Além disso, os marcadores presentes em lesões pré-neoplásicas constituem medidas ou alvos úteis para quimioprevenção secundária (i.e., prevenção da progressão de lesões pré-malignas para câncros invasivos).⁴⁸

Estima-se que os processos associados ao campo de cancerização poderão desempenhar um papel etiológico essencial num número muito significativo de recidivas. Por isso, a

completa caracterização molecular do campo permitirá uma definição mais apropriada das margens tumorais consideradas aquando do tratamento, prevenindo assim a ocorrência de recidiva local. No contexto das lesões da pele, sabe-se que cerca de 25% das margens de ressecção tumoral nas queratoses actínicas comprovadas histologicamente apresentam alterações genéticas, que podem ser responsáveis por recidivas locais.⁵⁷ No esófago foram descritas alterações genéticas a 7cm da lesão tumoral, o que tem seguramente implicações significativas na abordagem terapêutica cirúrgica que deverá incluir a totalidade do campo para diminuir o risco de recidiva.⁴⁷

Por outro lado, a caracterização molecular de campos de cancerização tem também implicações na classificação de segundas neoplasias, o que vai permitir a separação destas em tumores primários de novo ou em segundos tumores de campo, dependendo do tipo de alterações moleculares identificadas.

Redefinição do conceito de segunda neoplasia

As alterações moleculares associadas aos campos de cancerização acarretam implicações significativas na classificação de segundas neoplasias. A classificação clínica classicamente utilizada para segundas neoplasias define que se trata de: (1) recidiva local, quando ocorre a <2cm do tumor índice e num período <3 anos e (2) segundo tumor primário, quando ocorre a >2cm do tumor índice ou num período >3 anos. No entanto, os estudos que estabeleceram o conceito de campo de cancerização demonstram que existem segundos tumores com alterações genéticas relacionadas, com origem no mesmo campo, e que não se enquadram na definição clássica de recidiva local.⁵⁷ Surge assim a necessidade de classificar as segundas neoplasias como: (1) recidiva local, quando existe um padrão genético idêntico ao tumor índice; (2) segundo tumor de campo, quando existem alterações genéticas relacionadas com o tumor índice e os tumores são originários do mesmo campo; e (3) segundo tumor primário, quando existe um padrão genético não relacionado com o tumor índice.^{57,58}

Esta distinção baseada na etiologia estabelecida segundo métodos moleculares é importante do ponto de vista clínico. Sabe-se que doentes com segundos tumores de campo apresentam risco elevado de vir a desenvolver tumores de campo subsequentes.⁵⁷ Estes doentes necessitam de acompanhamento diferenciado, com rastreios mais frequentes e mais focados nesse campo em concreto.⁵⁸ Adicionalmente, o conceito de segundo tumor de campo oferece uma oportunidade para utilizar eventuais estratégias de quimioprevenção secundária.⁵⁷

CONCLUSÕES

O conceito de campo de cancerização constitui uma ferramenta importante na abordagem clínica ao cancro cutâneo. A utilização deste conceito na prática clínica terá impacto muito significativo no diagnóstico precoce, na estratificação de risco, na quimioprevenção primária e secundária, na definição de margens tumorais para tratamento e na

abordagem a recidivas locais ou à distância. No futuro será importante garantir que os métodos moleculares necessários à caracterização de campos de cancerização estão disponíveis na prática clínica corrente.

Agradecimentos

Os autores agradecem à LEO Farmacêuticos Lda. pelo suporte financeiro do serviço de "medical writing" da ARC Biosciences, Ltd.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** A LEO Farmacêuticos Lda. forneceu suporte financeiro para o serviço de "medical writing" da ARC Biosciences, Ltd.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** LEO Farmacêuticos Lda. provided financial support for the medical writing service of ARC Biosciences, Ltd.

REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society. What are the key statistics about basal and squamous cell skin cancers? Bethesda: ACS; 2016.
2. Mohan SV, Chang AL. Advanced basal cell carcinoma: epidemiology and therapeutic innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2014;3:40-5.
3. Gandhi SA, Kampp J. Skin cancer epidemiology, detection, and management. *Med Clin North Am.* 2015;99:1323-35.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11-0.
5. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002 ;146 Suppl:1.
6. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:1-3.
7. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88:167-79.
8. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest.* 2012;122:464-72.
9. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013 ;169:502-18.
10. Albert MR, Weinstock MA. Keratinocyte carcinoma. *CA Cancer J Clin.* 53:292-302.
11. Sanderson RJ, Ironside JA. Squamous cell carcinomas of the head and neck. *BMJ.* 2002;325:822-7.
12. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Nagggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:759-65.

Artigo de Revisão

13. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992 ;26:976-90.
14. Chren M-M, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2013;133:1188-96.
15. Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res*. 1993;3:395-401.
16. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1666-74.
17. Halder RM, Bang KM. Skin cancer in blacks in the United States. *Dermatol Clin*. 1988;6:397-405.
18. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol*. 2010;49:978-86.
19. Kanofsky JR, Sima P. Singlet oxygen production from the reactions of ozone with biological molecules. *J Biol Chem*. 1991;266:9039-42.
20. de Laat A, van Tilburg M, van der Leun JC, van Vloten WA, de Gruijl FR. Cell cycle kinetics following UVA irradiation in comparison to UVB and UVC irradiation. *Photochem Photobiol*. 1996;63:492-7.
21. Krämer M, Stein B, Mai S, Kunz E, König H, Loferer H, et al. Radiation-induced activation of transcription factors in mammalian cells. *Radiat Environ Biophys*. 1990;29:303-13.
22. de Gruijl FR, van der Leun JC. Physical variables in experimental photocarcinogenesis and quantitative relationships between stages of tumor development. *Front Biosci*. 2002;7:d1525-30.
23. Hussein MR. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol*. 2005r;32:191-205.
24. Hanneman KK, Cooper KD, Baron ED. Ultraviolet immunosuppression: mechanisms and consequences. *Dermatol Clin*. 2006;24:19-25.
25. Schwarz T. Mechanisms of UV-induced immunosuppression. *Keio J Med*. 2005;54:165-71.
26. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6:963-8.
27. Slaughter DP. Multicentric origin of intraoral carcinoma. *Surgery*. 1946 ;20:133-46.
28. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, Kummer JA, Leemans CR, Braakhuis BJM. Genetically altered fields as origin of locally recurrent head and neck cancer: a retrospective study. *Clin Cancer Res*. 2004;10:3607-13.
29. Sui G, Zhou S, Wang J, Canto M, Lee EE, Eshleman JR, et al. Mitochondrial DNA mutations in preneoplastic lesions of the gastrointestinal tract: a biomarker for the early detection of cancer. *Mol Cancer*. 2006;5:73.
30. Shen L, Kondo Y, Rosner GL, Xiao L, Hernandez NS, Vilaythong J, et al. MGMT promoter methylation and field defect in sporadic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1330-8.
31. Deng G, Lu Y, Zlotnikov G, Thor AD, Smith HS. Loss of heterozygosity in normal tissue adjacent to breast carcinomas. *Science*. 1996;274:2057-9.
32. Heaphy CM, Bisoffi M, Fordyce CA, Haaland CM, Hines WC, Joste NE, et al. Telomere DNA content and allelic imbalance demonstrate field cancerization in histologically normal tissue adjacent to breast tumors. *Int J Cancer*. 2006;119:108-16.
33. Ha PK, Tong BC, Westra WH, Sanchez-Cespedes M, Parrella P, Zahurak M, et al. Mitochondrial C-tract alteration in premalignant lesions of the head and neck: a marker for progression and clonal proliferation. *Clin Cancer Res*. 2002 ;8:2260-5.
34. Chandran UR, Dhir R, Ma C, Michalopoulos G, Becich M, Gilbertson J. Differences in gene expression in prostate cancer, normal appearing prostate tissue adjacent to cancer and prostate tissue from cancer free organ donors. *BMC Cancer*. 2005;5:45.
35. Roesch-Ely M, Nees M, Karsai S, Ruess A, Bogumil R, Warnken U, et al. Proteomic analysis reveals successive aberrations in protein expression from healthy mucosa to invasive head and neck cancer. *Oncogene*. 2007 ;26:54-64.
36. Wong DJ, Paulson TG, Prevo LJ, Galipeau PC, Longton G, Blount PL, et al. p16(INK4a) lesions are common, early abnormalities that undergo clonal expansion in Barrett's metaplastic epithelium. *Cancer Res*. 2001;61:8284-9.
37. Kim SK, Jang HR, Kim JH, Noh SM, Song KS, Kim MR, et al. The epigenetic silencing of LIMS2 in gastric cancer and its inhibitory effect on cell migration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;349:1032-40.
38. Grepmeier U, Dietmaier W, Merk J, Wild PJ, Obermann EC, Pfeifer M, et al. Deletions at chromosome 2q and 12p are early and frequent molecular alterations in bronchial epithelium and NSCLC of long-term smokers. *Int J Oncol*. 2005;27:481-8.
39. Jonason AS, Kunala S, Price GJ, Restifo RJ, Spinelli HM, Persing JA, et al. Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:14025-9.
40. Chu TY, Shen CY, Lee HS, Liu HS. Monoclonality and surface lesion-specific microsatellite alterations in premalignant and malignant neoplasia of uterine cervix: a local field effect of genomic instability and clonal evolution. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999;24:127-34.
41. Rosenthal AN, Ryan A, Hopster D, Jacobs IJ. Molecular evidence of a common clonal origin and subsequent divergent clonal evolution in vulval intraepithelial neoplasia, vulval squamous cell carcinoma and lymph node metastases. *Int J Cancer*. 2002;99:549-54.
42. Kakizoe T. Development and progression of urothelial carcinoma. *Cancer Sci*. 2006;97:821-8.
43. Furlan D, Carnevali I, Marcomini B, Cerutti R, Dainese E, Capella C, et al. The high frequency of de novo promoter methylation in synchronous primary endometrial and

Artigo de Revisão

- ovarian carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2006;12:3329-36.
44. Kitago M, Ueda M, Aiura K, Suzuki K, Hoshimoto S, Takahashi S, et al. Comparison of K-ras point mutation distributions in intraductal papillary-mucinous tumors and ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Cancer.* 2004;110:177-82.
 45. Hanson JA, Gillespie JW, Grover A, Tangrea MA, Chuqui RF, Emmert-Buck MR, et al. Gene promoter methylation in prostate tumor-associated stromal cells. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:255-61.
 46. Menezes N. Evidências clínicas de campo de cancerização associado às queratoses actínicas - Dados da microscopia confocal. *Rev da Soc Port Dermatologia Venereol.* 2015;73:237-44.
 47. Vatve M, Ortonne J-P, Birch-Machin MA, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl:21-4.
 48. Dakubo GD, Jakupciak JP, Birch-Machin MA, Parr RL. Clinical implications and utility of field cancerization. *Cancer Cell Int.* 2007;7:2.
 49. Braakhuis BJM, 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 Apr 15;63(8):1727-30.
 50. Prevo LJ, Sanchez CA, Galipeau PC, Reid BJ. p53-mutant clones and field effects in Barrett's esophagus. *Cancer Res.* 1999 ;59:4784-7.
 51. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, Van Der Wal JE, Snow GB, Leemans CR, et al. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *Am J Pathol.* 2002;161:1051-60.
 52. Simon R, Eltze E, Schafer KL, Burger H, Semjonow A, Hertle L, et al. Cytogenetic analysis of multifocal bladder cancer supports a monoclonal origin and intraepithelial spread of tumor cells. *Cancer Res.* 2001 ;61:355-62.
 53. Smeds J, Warnberg F, Norberg T, Nordgren H, Holmberg L, Bergh J. Ductal carcinoma in situ of the breast with different histopathological grades and corresponding new breast tumour events: analysis of loss of heterozygosity. *Acta Oncol.*; 2005;44:41-9.
 54. Dotto GP. Multifocal epithelial tumors and field cancerization: stroma as a primary determinant. *J Clin Invest.* 2014;124:1446-53.
 55. Gatenby R. Perspective: Finding cancer's first principles. *Nature.* 2012;491:S55.
 56. Cardiff RD, Borowsky AD. Precancer: sequentially acquired or predetermined? *Toxicol Pathol.* 2010;38:171-9.
 57. Braakhuis BJ, Brakenhoff RH, Leemans CR. Second field tumors: a new opportunity for cancer prevention? *Oncologist.* 2005;10:493-500.
 58. Torezan LR, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 88:775-86.