

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Campo de cancerización como precursor de carcinoma espinocelular

Cancerization field as a precursor of squamous cell carcinoma

Antonella María Cilio¹, Ana Campastri², César Chiappe³ y Ana Clara Acosta⁴

RESUMEN

El campo de cancerización en la piel es aquel tejido dañado por la exposición crónica a la radiación ultravioleta, con cambios genéticos y moleculares subclínicos, que tienen la potencialidad de desarrollar queratosis actínicas y carcinomas espinocelulares. Es importante su detección y tratamiento precoz para prevenir la transformación a lesiones premalignas y malignas, varias de ellas de alto riesgo. Se debe estimular el enfoque

global del tratamiento de estas lesiones queratinocíticas para disminuir la morbimortalidad en los pacientes que las presentan.

Palabras clave: campo de cancerización, queratosis actínicas, carcinoma espinocelular, p53, prevención, radiación ultravioleta, imiquimod, 5 fluorouracilo, diclofenac, tirbanibulina.

Dermatol. Argent. 2025; 31(1): 02-09

ABSTRACT

The field of cancerization in the skin refers to tissue damaged by chronic exposure to ultraviolet radiation, with subclinical genetic and molecular changes, which have the potential to develop actinic keratoses and squamous cell carcinomas. Early detection and treatment are important to prevent transformation into premalignant and malignant lesions, many of which are high-risk. A global treatment approach for these

keratinocytic lesions should be encouraged to reduce morbidity and mortality in patients who present them.

Key words: field cancerization, actinic keratoses, squamous cell carcinoma, p53, prevention, ultraviolet radiation, imiquimod, 5 fluorouracil, diclofenac, tirbanibulin.

Dermatol. Argent. 2025; 31(1): 02-09

- ¹ Médica Dermatóloga, Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Médica Dermatóloga, Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos J.M. Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Médico Patólogo, Médico de Planta, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Médica Dermatóloga, Médica de Planta, a cargo del Sector Oncología, Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Antonella María Cilio
E-mail: anto.cilio.ac@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 5/3/2025
Fecha de trabajo aceptado: 4/4/2025
Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

En 1953, Slaughter *et al.* describieron por primera vez el campo de cancerización (CC) en el epitelio orofaríngeo que rodeaba a un carcinoma escamoso y concluyeron que esa zona periférica aumentaba el riesgo de desarrollar nuevos carcinomas primarios¹.

Hace algunas décadas se comenzaron a identificar cambios moleculares en las áreas adyacentes a las le-

siones premalignas y malignas de los tumores epiteliales cutáneos y no cutáneos (esófago, estómago, colon, vejiga, etc.). Las lesiones más estudiadas son las mutaciones del gen supresor tumoral p53 que regula la respuesta al daño del ADN por la radiación ultravioleta (RUV) como principal carcinógeno para el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)².

Comentarios

La exposición prolongada a la RUV como principal carcinógeno en los tumores cutáneos produce múltiples alteraciones moleculares en el epitelio y en el estroma que luego se evidencian en la histología hasta que finalmente se observan en la clínica. Estos cambios progresivos favorecen y justifican la aparición de lesiones premalignas, como queratosis actínicas (QA), y malignas, como carcinomas espinocelulares (CEC), sus recidivas y la aparición de nuevas lesiones cercanas^{3,4}.

Las primeras y principales alteraciones encontradas son la mutación de p53 (en un 90%) y de NOTCH (entre un 75% y un 82%). Otras mutaciones que jugarían un rol en la patogenia del CC incluyen CDKN2A, FAT1, RAS y MMP1⁴. Todos estos cambios moleculares se hallaron no solamente en la lesión tumoral, sino también en los queratinocitos de la piel sana peritumoral imposibles de identificar en la histología^{2,5}.

Otros marcadores que muestran actividad del CC son la expresión de survivina en niveles suprabasales de la epidermis (implicada en la regulación del ciclo celular y de la apoptosis) y la presencia de Ki67 (relacionado con la proliferación celular)⁵. La RUV produce, además, cambios en la conformación de la cromatina y en los lípidos de la membrana y, de este modo, altera la señalización celular y conduce a cambios metabólicos característicos de un CC activo^{5,6}.

También existen alteraciones genéticas en el estroma que conducen a la expresión de factores de crecimiento asociados a la proliferación tumoral y a la regulación de la apoptosis. La principal célula estromal implicada es el fibroblasto, que en este contexto se la denomina CAFs (fibroblasto asociado a carcinomas). Esta estirpe celular especializada a su vez produce un efecto directo sobre las células epiteliales suprayacentes y contribuye aún más a su alteración biomolecular^{7,8}.

Estas alteraciones del epitelio y del estroma en conjunto generan un ambiente patológico que probablemente sean las causantes de recidivas y segundas lesiones tumorales contiguas²⁻⁸.

En el CC se pueden identificar dos niveles de progresión tumoral: a) la progresión molecular, donde las células histológicamente de apariencia normal acumulan cambios genómicos; b) la progresión fenotípica, donde esas células acumulan más alteraciones genéticas y sufren transformaciones fenotípicas como un espectro de evolución (desde las lesiones premalignas [QA] hasta las lesiones malignas [CEC] *in situ* o incluso invasoras)³.

Willenbrink *et al.* definieron el CC en dermatología como las “alteraciones clínicas multifocales caracterizadas por QA y CEC *in situ*, con o sin enfermedad

invasiva, que ocurren en un campo expuesto de manera crónica a la radiación ultravioleta”. No obstante, al tratarse de un grupo heterogéneo de lesiones, aún es difícil clasificarlas y determinar el riesgo de transformación maligna⁴.

Anteriormente, un grupo de dermatólogos europeos lo describió como “el área incluida o adyacente a la QA en una piel con fotodaño visible, con cambios en la pigmentación, textura áspera, telangiectasias y atrofia”⁹.

Recientemente se publicó un sistema de clasificación del CC basado en el análisis de 363 pacientes, que tiene en cuenta la presencia o no de otras lesiones como QA y carcinomas queratinocíticos (CQ), principalmente CEC, y sus características. Los autores proponen cinco clases (I a V) y sugieren de manera sintética el tratamiento para cada una de ellas (Tabla 1)¹⁰. La edad promedio de los pacientes analizados fue de 67,4 años y casi el 62% era del sexo masculino. En las clases más avanzadas hubo un lógico aumento en la edad de los pacientes, y de la cantidad de lesiones benignas y malignas. También aumentó el período de tiempo desde el diagnóstico de la primera lesión, por lo cual esos pacientes tenían mayor riesgo (tienen mayor tiempo) de desarrollar nuevas lesiones y que otras recidiven. La mayoría se localizó en la cabeza (principalmente cuero cabelludo) y el cuello. Hubo mayor cantidad de consultas y tratamientos relacionada con las clases más avanzadas del CC. En este estudio se concluyó que los pacientes clasificados en los grupos más evolucionados (IV y V) presentaron mayor carga de enfermedad de campo y, por lo tanto, mayor riesgo de tener lesiones premalignas y malignas, y que ese riesgo a su vez aumenta en los pacientes inmunosuprimidos, sobre todo en aquellos trasplantados de órganos sólidos donde la inmunosupresión es mayor¹⁰.

En estos grupos de pacientes es fundamental tener en cuenta el manejo del CC. Si bien la muestra es pequeña para una patología con alta prevalencia, es útil para distinguir aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar lesiones premalignas y malignas y tratarlos oportunamente^{4,10,11}.

La falta de consenso en la caracterización de las lesiones iniciales y del CC dificulta la toma de decisiones estandarizadas existente para otros cánceres cutáneos como los CQ, melanoma, carcinoma de Merkel, entre otros. Esta caracterización identificaría a los pacientes y a las lesiones de mayor riesgo, y ayudaría a tomar las mejores decisiones terapéuticas para disminuir su aparición, su progresión, el desarrollo de nuevas lesiones y sus posibles recidivas.

El espectro de lesiones producida por la exposición

crónica a la RUV como principal carcinógena en la piel, comienza con el fotodaño y el consecuente CC (lesiones subclínicas) pasa por la aparición de QA (clínicamente visibles) y concluye en la aparición de CQ, principalmente de CEC (Fotos 1 y 2).

Las QA son lesiones queratinocíticas premalignas (malignas *in situ* para algunos) que pueden mostrar progresión a un CEC. Ese riesgo de transformación depende de factores personales del paciente (inmunosupresión y color de la piel) y de la propia lesión (espesor, nivel de inflamación y de fotodaño en la zona adyacente), y es variable entre el 0,1 y el 15%¹². Estas QA están siempre en un terreno del CC predisponente. Es muy difícil predecir esta posible transformación por no existir hasta el momento marcadores objetivos de estos cambios. Tampoco se sabe con certeza aquella QA que se transformará en un CEC, ni las QA que seguirán siéndolo o incluso que autoinvolucionarán¹².

Actualmente el *gold standard* para el diagnóstico de las QA y el CEC es la histología. Si se incluye el concepto de CC, tiene la limitante de no identificar aquel tejido genéticamente alterado perilesional donde la transformación fenotípica todavía no sucedió. La dermatoscopia y la microscopia confocal tampoco son de utilidad en su diagnóstico precoz dado que detectan las ya constituidas QA o los CEC (Fotos 3 y 4)¹¹.

Si bien las QA no se encuentran entre los objetivos de estudio de las guías europeas de CEC invasor, se afirma que tienen mutaciones similares entre sí y, por lo tanto, que están relacionadas clonalmente, aunque no se sabe con certeza si son verdaderas precursoras^{13,14}.

Algunos autores estudiaron muestras de CEC y QA o piel peritumoral y sugieren la verdadera naturaleza precancerosa. En las QA se identificaron las mismas mutaciones principales (p53 y NOTCH1), aunque en menor número, que favorecen la promoción o adquisición de nuevas alteraciones genéticas hasta finalmente llegar a la lesión maligna. Incluso proponen que el estudio de estas alteraciones genómicas podría predecir a aquellas QA que tendrían mayor riesgo de transformación a un CEC (Fotos 5 y 6)^{14,15}.

Está en desarrollo un método prometedor de imagen óptica no invasiva intermedia entre la microscopia y la macroscopia (mesoscopia) que detecta la inflamación crónica de las lesiones precancerosas y la angiogénesis en el microambiente de los tumores. Este método podría identificar la zona sospechosa de transformación y ayudar en la selección del sitio de biopsia para confirmar el diagnóstico. También podría ser útil para evaluar una lesión en particular y su riesgo de transformación en maligna o la respuesta al tratamiento. Este novedoso método se basa en la identificación de la hi-

perhemia producida en los tejidos fotodañados, directamente relacionada con marcadores de inflamación y angiogénesis como la ciclooxygenasa 2, además de los cambios producidos por p53 que prolongan el proceso inflamatorio en el microambiente tumoral, aun cuando cesa el estímulo externo¹⁶.

Para la evaluación clínica del CC, desde 2017 existen dos herramientas: la *Actinic Keratosis Field Assessment Scale* (AK-FAS) y el *Actinic Keratosis Area Severity Index* (AKASI). Ambas tienen la desventaja de emplearse solo para el cuero cabelludo e incorporan criterios subjetivos como el eritema y la pigmentación, entre otros signos de daño solar¹⁷.

Recientemente se ha desarrollado un novedoso instrumento cuantitativo con el fin de lograr una evaluación objetiva del CC extendido en múltiples localizaciones, denominado *Method for Assessing Skin Cancerization and Keratoses*TM (MASCKTM), con un sistema de puntuación asociado (Figura), el cual permitiría clasificar un campo en cualquier zona anatómica, especificar la gravedad clínica y evaluar la eficacia del tratamiento; además, evalúa el número y espesor de las QA, el porcentaje del área comprometida, la puntuación de evaluación global y la presencia o no de cáncer en la zona¹⁸.

Luego del diagnóstico y de evaluar las características, el enfoque terapéutico consiste en el tratamiento de todo el terreno del CC y de las lesiones aisladas (QA y CEC), siempre asociado a fotoprotección preventiva¹⁸.

La elección del tratamiento dependerá de diversas condiciones: la localización y el tamaño del área afectada, el número de lesiones, la presencia de inmunosupresión y otras comorbilidades, la tolerancia y adherencia por parte del paciente y el costo económico. El enfoque deberá ser integral de todo el terreno patológico en primer lugar, de las lesiones individuales, sobre todo los CEC, y luego del extenso CC que sabemos es clínico y subclínico¹⁹⁻²².

Son múltiples los tratamientos disponibles en la actualidad dirigidos al CC que pueden alternarse y/o combinarse (Tabla 2) (Fotos 7 y 8). Los más utilizados son¹⁹⁻²²:

- Imiquimod 3,75% o 5%.
- 5-fluorouracilo (5-FU).
- Diclofenac 3% en ácido hialurónico al 2,5%.
- Terapia fotodinámica (TFD).
- Tirbanibulina 1%.

En relación a esta última, se trata de una novedosa droga con actividad antiproliferativa y proapoptótica, con muy buena respuesta terapéutica. Se destaca por su poco tiempo de tratamiento y, a diferencia del imiquimod y el 5-FU, puede tratar superficies mayores a 25 cm², con mínimas reacciones adversas inflamatorias²³.

Es fundamental, cualquiera sea el tratamiento ele-

gido, acompañar con fotoprotección estricta, con o sin el agregado de enzimas de reparación del ADN como fotoliasas o endonucleasas. El uso de protectores solares con alguna de las enzimas reparadoras mejora el CC con respecto a los protectores solares que no las tienen, por lo tanto, son terapéuticos además de preventivos²²⁻²⁵.

Asimismo, las recomendaciones más recientes publicadas en el *Journal of the American Academy of Der-*

matology respaldan la administración de nicotinamida oral a 500 mg dos veces al día en pacientes con CC o con más de un CEC previo. Se cree que su papel en la quimioprolifaxis se debe a la reparación de los daños en el ADN y a la reducción de la inmunosupresión por la exposición a la RUV. Se debe considerar en pacientes inmunocompetentes, así como en trasplantados, al menos por 12 meses.

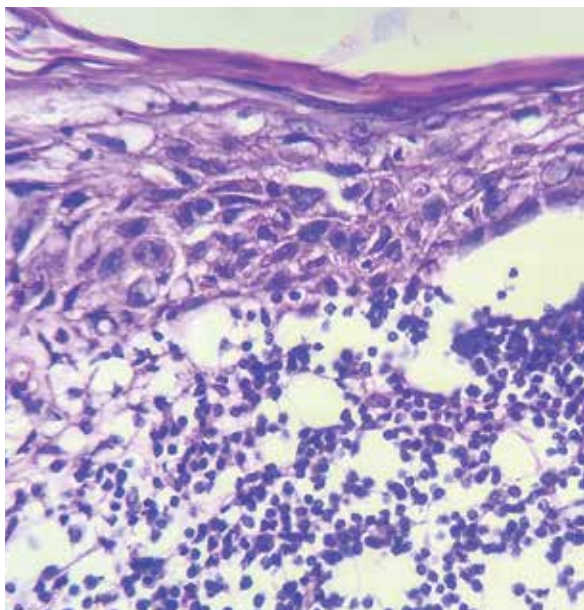


FOTO 1: Histopatología de queratosis actínica (HyE, 400x).

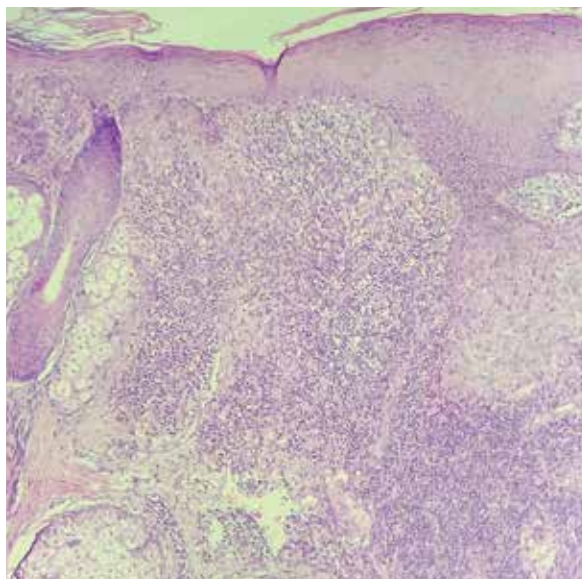


FOTO 2: Histopatología de carcinoma espinocelular desarrollado sobre queratosis actínica (HyE, 100x).



FOTO 3: Lesión tumoral de 2,5 x 2 x 1 cm de diámetro, sobrelevada y ulcerada, de 8 meses de evolución.

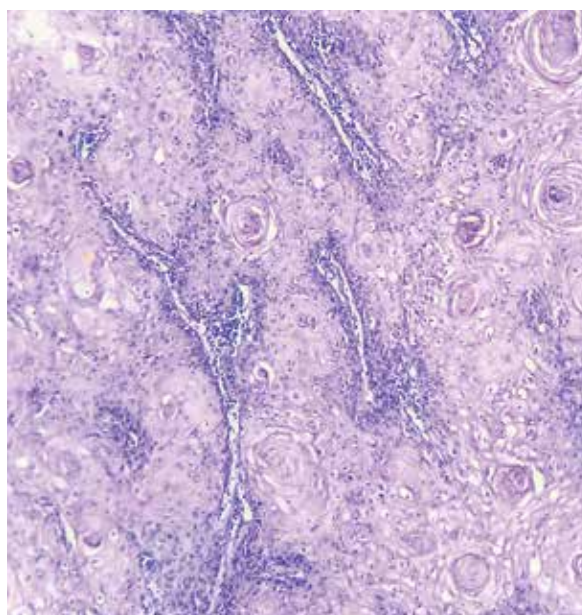


FOTO 4: Histopatología de foto 3: carcinoma espinocelular bien diferenciado (HyE, 100x).



FOTO 5: Lesión ulcerada de 2 x 2 cm de 6 meses de evolución en un importante campo de cancerización.

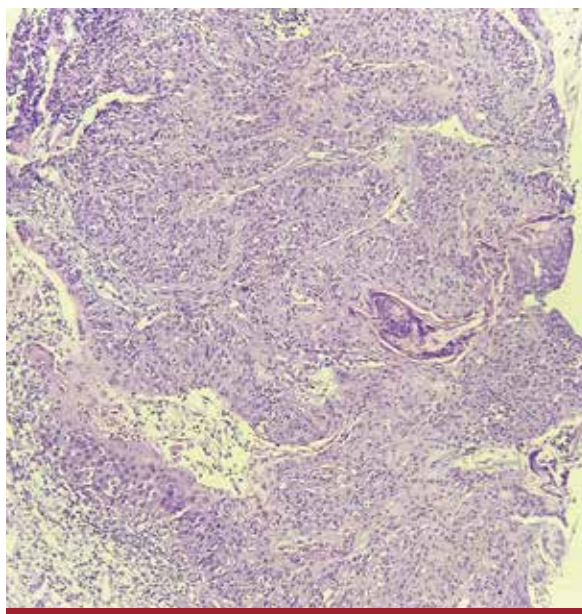


FOTO 6: Histopatología de foto 5: carcinoma espinocelular semidiferenciado ulcerado (HyE, 100x).



FOTO 7: Campo de cancerización en tratamiento con imiquimod 5%.



FOTO 8: Campo de cancerización luego del tratamiento con imiquimod 5% y mantenimiento con diclofenac 3%.

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV	Clase V
Descripción	1-4 QA	QA multifocales o antecedente de 1 CQ	>2 CQ de bajo riesgo	IVa: >2 CQ de bajo riesgo en menos de 1 año IVb: > 5 CQ en la vida	>2 CQ de alto riesgo* T2b >4 CQ de alto riesgo* T2a
Tratamiento	Crioterapia 5-FU	TFD 5-FU imiquimod	Niacinamida 500 mg 2 veces/día	Con CBC predominante: imiquimod Con CEC predominante: acitretina 10-20 mg/día	Capecitabina y derivación a Oncología

QA: queratosis actínica; CQ: carcinoma queratinocítico (incluye carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular); CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma espinocelular.

*Tumor de alto riesgo según la Brigham and Women's Hospital (BWH): tumor con diámetro >2 cm, pobremente diferenciado, con invasión perineural $\geq 0,1$ mm, invasión más allá del tejido subcutáneo. T2a: >1 factor de riesgo. T2b: 2-3 factores de riesgo. Adaptada de referencia 10.

Tabla 1: Clasificación del campo de cancerización y tratamiento propuesto.

Tratamientos	Mecanismo de acción	Forma de aplicación	Efectos adversos	Efectividad
5-FU 5% 5-FU 4%	Inhibe la síntesis del ARN y ADN en las células de rápido crecimiento	2 veces/día por 3-4 semanas	Eritema y ardor local	5,7%-88%
Imiquimod 3,75% Imiquimod 5%	Agonista del receptor <i>Toll-like 7</i> que estimula la producción de citoquinas locales, la respuesta celular y la apoptosis de células tumorales	7 veces /semana por 6 semanas (colocarlo 2 semanas, suspender 2 semanas y colocarlo nuevamente 2 semanas) 3 veces /semana por 4 u 8 semanas (1 o 2 ciclos)	Irritación local, infección y síntomas gripales	35,6% 56,3%-63,3%
Diclofenac 3% + ácido hialurónico 2,5%	Inhibe la ciclooxigenasa produciendo un efecto antiinflamatorio	2 veces/día por 60-90 días	Aumenta el riesgo cardiovascular y de sangrado/ perforación/ ulceración gastrointestinal (sobre todo en pacientes medicados con AINEs)	24,7%-41%
TFD + MAL	Induce citotoxicidad en las células con potencial proliferativo mediante una fuente emisora de luz a determinada longitud de onda (luz roja/luz azul/luz de día). MAL y ALA son precursores de porfirina IX, que genera especies reactivas de oxígeno en queratinocitos displásicos cuando son expuestos a la fuente de luz	Colocar MAL al 16% oclusivo 3 horas antes de la emisión lumínica. 1 o 2 sesiones	Eritema, prurito, xerosis, dermatitis de contacto, dolor	31,4%-90,3%. Se prefiere el uso de MAL por su absorción no saturable, ya que permite mejor penetración y mejor efecto sobre los queratinocitos displásicos
TFD + ALA		Colocar ALA 10% 3-4 horas antes de la emisión lumínica		50%-94,3%
Luz del día + MAL o ALA		Colocar MAL o ALA 2 horas antes de la exposición a luz del día, cada 2 semanas, 3 ciclos		70%-93%
Tirbanibulina 1%	Inhibe la polimerización de la tubulina e indirectamente a la tirosin quinasa intracelular	1 vez/día por 5 días	Eritema, descamación, edema, dolor, prurito.	44-54%

ARN: ácido ribonucleico; ADN: ácido desoxirribonucleico; MAL: metil 5-aminolevulinato; ALA: ácido aminolevulínico; TFD: terapia fotodinámica. Adaptada de referencias 19-25.

Tabla 2: Tratamientos para el campo de cancerización.

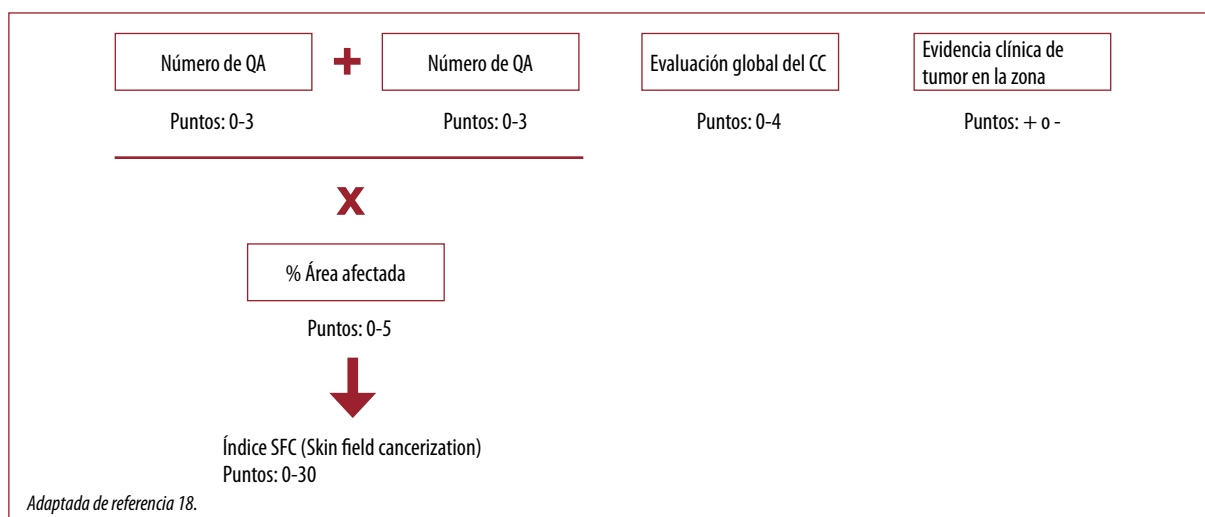


Figura: Method for Assessing Skin Cancerization and Keratoses (MASCK™).

CONCLUSIONES

El CC es un proceso dinámico producido por la exposición crónica a la RUV; comienza con cambios genéticos que involucran tanto a las moléculas del epitelio como del estroma, que interactúan y se retroalimentan. En su evolución, en ese terreno predisponente, se pueden generar QA y CEC. Si bien no se conoce con exactitud qué lesiones sufrirán esa transformación, está comprobado que comparten alteraciones moleculares. La importancia de su detección y el tratamiento temprano son la base para evitar la progresión de esos clones patológicos a lesiones premalignas o malignas.

Con los grandes avances en la tecnología, se espera que en un futuro próximo podamos contar con herramientas que faciliten la identificación de ese CC, con potencialidad a su transformación a otras lesiones de mayor gravedad, y que permitan una evaluación objetiva de la respuesta al tratamiento. Es fundamental considerar al CC como una enfermedad subclínica en pacientes con fotodaño intenso, aún más si existe el antecedente personal de QA y/o CEC, y hacer hincapié en su tratamiento y en la prevención desde edades tempranas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6:963-968.
2. Kanjilal S, Strom S, Clayman G, Weber R, et al. p53 mutations in nonmelanoma skin cancer of the head and neck: Molecular evidence for field cancerization. *Cancer Research*. 1995;55:3604-3609.
3. Ferrari M, Abeldaño A. Queratosis actínicas como modelo de cancerización de campo. *Dermatol Argent*. 2013;19:326-331.
4. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, et al. Field cancerization. Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:709-717.
5. Dakubo G, Jakupciak JP, Birch-Machin M, Parr R. Clinical implications and utility of field cancerization. *Cancer Cell Int*. 2007;7:2.
6. Miola AC, Castilho MA, Schmitt JV, Marques MEA, et al. Contribution to characterization of skin field cancerization activity: morphometric, chromatin texture, proliferation, and apoptosis aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94:698-703.
7. Ge L, Meng W, Zhou H, Bhowmick N. Could stroma contribute to field cancerization? *Med Hypotheses*. 2010;75:26-31.
8. Vanharanta S, Massagué J. Field cancerization: something new under the sun. *Cell*. 2012;149:1179-1181.
9. Figueras Nart I, Cerio R, Dirschka T, Dréno B, et al. Defining the actinic keratosis field: a literature review and discussion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:544-563.
10. Thomas SI, Taylor MA, Plampton K, Sharma D, et al. Refining field cancerization. An institutional cohort analysis of patient characteristics in a validation cohort. *Dermatol Surg*. 2024;50:1091-1095.
11. Kitrell B, Crew A, Wysong A, Sutton A. Refining the classification of field cancerization. *Dermatol Surg*. 2023;49:228-230.
12. Vatte M, Ortonne JP, Birch-Machin MA, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2007;157:21-24.
13. Kandolf L, Peris K, Malvehy J, Mosterd K, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis, treatment and prevention of actinic keratoses, epithelial UV-induced dysplasia and field cancerization on behalf of European Association of Dermato-Oncology, European Dermatology Forum, European Academy of Dermatology and Venereology and Union of Medical Specialists (Union Européenne des Médecins Spécialistes). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;00:1-24.
14. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention. Update 2023. *European Journal of Cancer*. 2023;193:113251.
15. Kim YS, Shin S, Jung SH, Park YM, et al. Genomic progression of precancerous actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2022;142: 528-538.
16. Shugar AL, Konger RL, Rohan CA, Travers JB, et al. Mapping cutaneous field carcinogenesis of nonmelanoma skin cancer using mesoscopic imaging of pro-inflammation cues. *Exp Dermatol*. 2024;33:e15076.
17. Dréno B, Cerio R, Dirschka T, Nart IF, et al. A novel actinic keratosis field assessment scale for grading actinic keratosis disease severity. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:1108-1113.
18. Baker C, James A, Supranowicz M, Spelman L, et al. Method of Assessing Skin Cancerization and Keratoses™ (MASCK™): development and photographic validation in multiple anatomical sites of a novel assessment tool intended for clinical evaluation of patients with extensive skin field cancerization. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47:1144-1153.
19. Jetter N, Chandan N, Wang S, Tsoukas M. Field cancerization therapies for management of actinic keratosis: a narrative review. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:543-557.
20. Huang A, Nguyen JK, Austin E, Mamalis A, et al. Updates on treatment approaches for cutaneous field cancerization. *Curr Dermatol Rep*. 2019;8:122-132.
21. Cornejo CM, Jambusaria-Pahlajani A, Willenbrink TJ, Schmults CD, et al. Field cancerization: treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:719-730.
22. Patel P, Wang J, Bitterman D, Mineroff J, et al. Systematic review of randomized controlled trials of topicals for actinic keratosis field therapy. *Arch Dermatol Res*. 2024; 316:108.
23. Berman B, Grada A, Berman DK. Profile of tirbanibulin for the treatment of actinic keratosis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15 (Suppl 1):S3-S10.
24. Carducci M, Pavone PS, De Marco G, Lovati S, et al. Comparative effects of sunscreens alone vs sunscreens plus DNA repair enzymes in patients with actinic keratosis: clinical and molecular findings from a 6-month, randomized, clinical study. *J Drugs Dermatol*. 2015;14:986-990.
25. Alvares BA, Miola AC, Schmitt JV, Miot HA, et al. Efficacy of sunscreen with photolyase or regular sunscreen associated with topical antioxidants in treating advanced photodamage and cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. *An Bras Dermatol*. 2022;97:157-165.