LUMEN ET VIRTUS
ISSN: 2177-2789

ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NO CARCINOMA ESPINOCELULAR CUTÂNEO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

https://doi.org/10.56238/levv16n47-001

Data de submissão: 02/03/2025 **Data de publicação:** 02/04/2025

Bruna do Valle Silva
Orientadora
Médica pela Universidade Prof. Edson Antônio Velano (UNIFENAS) - Alfenas /MG Pós-graduada em dermatologia pela faculdade de ciências médicas. Professora e preceptora no curso de Medicina da Universidade de Franca – UNIFRAN/ SP
E-mail: drabrunadovalle@gmail.com

Gabriella dos Santos Lopes
Graduanda de Medicina pela universidade de Franca – UNIFRAN
E-mail: gabriella-lopesantos@hotmail.com

Randy Martínez Mayea
Médico pela Universidade Federal do Ceará - UFC
E-mail: randymayea@gmail.com

Rafael Murad Magalhães Oliveira
Médico pela Universidade Presidente Antônio Carlos de Juiz de Fora (UNIPAC-JF)
E-mail: rafael.murad82@gmail.com

Jessica de Medeiros Guedes Palitot
Médica pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraiba - FCM PB / Afya
E-mail: jessicapalitott@gmail.com

Graziellla Mayra Torres de Albuquerque Oliveira
Médica pela Faculdade de Medicina de Olinda - FMO/PE
E-mail: dragraziellatorres@gmail.com

Isabela Saraiva Silva
Médica pela Faculdade de Medicina do ABC - FMABC
E-mail: draisabelasaraiva@gmail.com

Thais Prado Cambraia Nascimento
Médica pela Universidade Nove de Julho
E-mail: cambraiamed@gmail.com

Lunna Guerra Fabri da Silva Pereira
Médica pela Universidade Estácio de Sá - UNESA
E-mail: lunnagfsp@gmail.com

Renata Figueiredo dos Santos
Médica pela Universidades Integradas Aparício Carvalho – UNIFIMCA
E-mail: refiguisat@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo é explorar os avanços científicos relacionados ao carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC), com ênfase nos fatores de risco, métodos de diagnóstico e abordagens terapêuticas, bem como nas estratégias de prevenção dessa patologia. Metodologia: Esta revisão sistemática teve como base a seguinte pergunta norteadora: Quais são os avanços recentes no diagnóstico, na prevenção e no tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo, considerando os fatores de risco associados? Para isso, foram realizadas buscas na base de dados PubMed, utilizando descritores específicos combinados com o termo booleano "AND". O processo resultou na seleção de 8 artigos relevantes, que foram analisados detalhadamente para esta revisão. Resultados: O carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC), um tipo de câncer de pele não melanoma, é caracterizado por fatores de risco variados, incluindo exposição à radiação ultravioleta (UV), tabagismo e obesidade. O diagnóstico é amplamente guiado por sistemas de estadiamento como AJCC-8 e BWH, que ajudam a estratificar os casos de acordo com o risco. Avanços moleculares revelaram mecanismos epigenéticos e genéticos importantes, como mutações em genes TP53 e CDKN2A, além do uso do ácido hialurônico como potencial ferramenta terapêutica. A imunoterapia e novas terapias direcionadas, como inibidores de checkpoint imunológico, têm demonstrado resultados promissores no manejo de casos avançados. Na prevenção, estratégias como a fotoproteção sistêmica, com o uso de nicotinamida e Polypodium leucotomos, além de hábitos alimentares saudáveis, mostraram ser eficazes para reduzir o risco de desenvolvimento de cSCC. Conclusão: O estudo enfatiza a importância de pesquisas futuras para aprofundar a compreensão dos mecanismos moleculares do cSCC e para avaliar a eficácia das novas abordagens terapêuticas e preventivas a longo prazo. Tais avanços têm o potencial de reduzir a mortalidade e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Carcinoma Espinocelular Cutâneo. Fatores de Risco. Diagnóstico. Prevenção. Terapias Moleculares.

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC) é um dos cânceres de pele não melanoma mais prevalentes no mundo, apresentando uma carga considerável para a saúde pública devido à sua alta incidência, potencial para metástase e mortalidade associada em casos avançados (Desai et al., 2023). Essa malignidade deriva dos queratinócitos da epiderme e está amplamente associada a fatores de risco como exposição cumulativa à radiação ultravioleta (UV), imunossupressão, tabagismo e predisposições genéticas (Sawada & Nakamura, 2021). Nos últimos anos, avanços científicos têm elucidado os mecanismos moleculares e epigenéticos subjacentes à patogênese do cSCC, abrindo caminho para novas estratégias de diagnóstico, prevenção e tratamento (Cozma et al., 2023).

A importância da fotoproteção como medida preventiva tem sido amplamente reconhecida, com o uso de compostos como nicotinamida e Polypodium leucotomos se mostrando promissores para reduzir os danos cutâneos induzidos por UV (Hyeraci et al., 2023). Além disso, indicadores prognósticos, como a taxa de crescimento do tumor (Rate of Growth – ROG), emergem como ferramentas valiosas na estratificação de risco, permitindo intervenções terapêuticas mais personalizadas e eficazes (Giuffrida et al., 2020). A abordagem integrada entre prevenção, diagnóstico e avanços terapêuticos, incluindo imunoterapias direcionadas, tem mostrado resultados promissores para melhorar os desfechos clínicos em pacientes com cSCC avançado (Maubec, 2020).

O presente artigo aborda, de forma sistemática, os fatores de risco, os métodos diagnósticos, as estratégias preventivas e os avanços terapêuticos no manejo do cSCC, fundamentando-se em uma seleção rigorosa de literatura científica. A investigação tem como objetivo contribuir para uma compreensão mais profunda da doença, ressaltando os mecanismos que sustentam sua progressão, e avaliar o impacto de intervenções clínicas e moleculares no tratamento e prevenção do cSCC (Roel et al., 2020).

O objetivo deste artigo é explorar e sintetizar as evidências científicas mais recentes sobre o carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC), abrangendo fatores de risco, avanços diagnósticos, estratégias preventivas e terapias inovadoras. Busca-se compreender a interação entre os fatores externos e internos que contribuem para a patogênese do cSCC, bem como avaliar a eficácia de abordagens clínicas e moleculares para o manejo da doença. O carcinoma espinocelular cutâneo é uma das formas mais prevalentes de câncer de pele não melanoma, com alta morbidade e potencial para metástase, especialmente em casos avançados. Apesar de sua relevância clínica, muitos aspectos relacionados ao diagnóstico precoce, prevenção eficaz e tratamentos direcionados ainda demandam maior investigação. Avanços nas pesquisas moleculares têm proporcionado insights significativos sobre os mecanismos subjacentes à carcinogênese, revelando novas possibilidades terapêuticas, como imunoterapias e estratégias de fotoproteção sistêmica. No entanto, existe a necessidade de consolidar essas descobertas em uma análise abrangente, que contribua para a prática clínica e para a educação

sobre as melhores abordagens para a prevenção e o tratamento do cSCC. Este artigo justifica-se pela urgência em traduzir as evidências científicas em recomendações práticas que possam reduzir a incidência, melhorar os desfechos e elevar a qualidade de vida dos pacientes.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca analisar os principais avanços relacionados ao carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC), destacando os fatores de risco associados, os métodos de diagnóstico e as abordagens terapêuticas e preventivas empregadas no manejo desta patologia. Para o desenvolvimento da pesquisa foi elaborada uma questão norteadora utilizando a estratégia PVO (população, variável e objetivo): *Quais são os avanços recentes no diagnóstico, na prevenção e no tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo, considerando os fatores de risco associados?*

As buscas foram realizadas na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados cinco descritores em combinação com o termo booleano "AND": *Squamous cell carcinoma*, *Risk factors*, *Skin neoplasms*, *Skin cancer prevention* e *Ultraviolet radiation*. A estratégia de busca aplicada foi: *Squamous cell carcinoma AND Risk factors AND Skin neoplasms*, *Squamous cell carcinoma AND Skin cancer prevention*, e *Squamous cell carcinoma AND Ultraviolet radiation*. Com esta abordagem, foram identificados 45 artigos, os quais foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2020 a 2025 e que abordassem temas compatíveis com a pergunta norteadora; além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, desde que disponíveis na íntegra. Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, apresentados como resumos, que não tratassem diretamente da temática proposta ou que não atendiam aos critérios de inclusão.

Após a aplicação dos descritores e filtros de seleção nas bases pesquisadas, identificou-se um total de 45 artigos. Desses, 15 artigos atenderam a todos os critérios de inclusão e exclusão, sendo utilizados 8 estudos para compor a revisão e embasar as discussões.

3 DISCUSSÃO

O carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC) é uma malignidade derivada dos queratinócitos da camada espinhosa da epiderme, cuja etiologia está intrinsecamente relacionada a múltiplos fatores que afetam a integridade genética e a funcionalidade celular. A compreensão detalhada dos processos envolvidos no surgimento e desenvolvimento do cSCC é crucial para o diagnóstico, prevenção e tratamento efetivo.

A carcinogênese do cSCC é um processo complexo que envolve alterações genéticas e epigenéticas nos queratinócitos, resultando em uma alta carga mutacional. Essas alterações incluem mutações em genes supressores tumorais, como **TP53**, e em genes envolvidos no reparo do DNA,

como **CDKN2A**. Essas mutações comprometem a regulação do ciclo celular e a apoptose, permitindo a proliferação descontrolada das células e a formação de tumores malignos (Cozma et al., 2023).

Além das alterações genéticas, os mecanismos epigenéticos desempenham um papel significativo na progressão do cSCC. A metilação aberrante do DNA e as modificações de histonas são exemplos de alterações epigenéticas que resultam na expressão desregulada de genes envolvidos na tumorigênese. Essas alterações epigenéticas podem silenciar genes supressores tumorais ou ativar oncogenes, contribuindo para a transformação maligna dos queratinócitos (Cozma et al., 2023).

Os avanços na compreensão desses mecanismos moleculares e epigenéticos têm levado ao desenvolvimento de novas terapias direcionadas. Por exemplo, inibidores de checkpoint imunológico, como os anticorpos anti-PD-1, têm mostrado eficácia no tratamento de cSCC avançado, ao restaurar a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar células tumorais (Cozma et al., 2023).

A radiação UV é o principal fator etiológico no desenvolvimento do cSCC, sendo responsável por causar danos diretos ao DNA das células cutâneas. A formação de dímeros de pirimidina, especialmente nos genes supressores tumorais como **TP53**, resulta em mutações pontuais que comprometem os mecanismos de reparo celular e a regulação do ciclo celular. Essa exposição é cumulativa e mais prevalente em pessoas de pele clara que possuem menor capacidade de proteção contra os danos UV devido à baixa quantidade de melanina (Ansary et al., 2022; Desai et al., 2023).

Além disso, a radiação UV provoca alterações imunológicas locais, reduzindo a eficácia da vigilância imunológica cutânea. Isso cria um ambiente permissivo para a proliferação de células mutadas e facilita o surgimento do câncer. A radiação ultravioleta tipo B (UVB) é mais carcinogênica que a UVA, sendo a principal responsável por alterações genotóxicas e epigenéticas nos queratinócitos (Desai et al., 2023).

A imunossupressão é outro fator central na etiologia do cSCC. Pacientes transplantados, que necessitam de medicamentos imunossupressores como a ciclosporina ou o tacrolimus, têm um risco significativamente maior de desenvolver o cSCC. Esses medicamentos não apenas suprimem a capacidade imunológica de eliminar células cancerígenas emergentes, mas também favorecem alterações genéticas que estimulam o crescimento tumoral (Ansary et al., 2022; Desai et al., 2023). Indivíduos imunossuprimidos apresentam maior taxa de metástase e recorrência, o que reflete o papel crítico do sistema imunológico na prevenção do desenvolvimento de malignidades. Nessas populações, o cSCC é mais agressivo e está frequentemente associado a piores desfechos clínicos (Desai et al., 2023).

As mutações genéticas desempenham um papel crucial na origem do cSCC. O gene **TP53**, que regula a apoptose e a reparação do DNA, é frequentemente alterado nos casos de cSCC. Essas mutações impedem o controle adequado do ciclo celular, permitindo a proliferação descontrolada de células queratinocíticas. Além disso, mutações no gene **CDKN2A**, que codifica as proteínas p16 e p14,

também são comuns e contribuem para o crescimento celular maligno (Ansary et al., 2022; Giuffrida et al., 2020). Outro marcador genético importante é a **taxa de crescimento do tumor (ROG)**, uma medida emergente na avaliação da agressividade do cSCC. Tumores com ROG superior a 4 mm/mês têm alta probabilidade de progressão e metástase, indicando uma patogênese acelerada associada a alterações genéticas agressivas (Giuffrida et al., 2020).

A exposição a compostos carcinogênicos como arsênio, pesticidas e solventes também está associada ao surgimento do cSCC. Essas substâncias químicas causam danos diretos ao DNA e aumentam a genotoxicidade induzida pela radiação UV, promovendo alterações celulares que culminam na transformação maligna (Ansary et al., 2022). O arsênio, em particular, está relacionado ao desenvolvimento do cSCC devido à sua capacidade de interferir nos mecanismos de reparo do DNA e de aumentar os danos oxidativos, especialmente em áreas da pele expostas ao sol. Essas características reforçam a importância de identificar e mitigar exposições ambientais e ocupacionais como parte da prevenção primária (Ansary et al., 2022).

Certas síndromes genéticas e condições cutâneas predispõem ao desenvolvimento do cSCC devido a defeitos na reparação do DNA ou na regulação do crescimento celular. Entre essas condições estão:

Condições genéticas, como Xeroderma Pigmentoso, relacionado com deficiência na reparação de danos causados pela radiação UV, e Epidermodisplasia Verruciforme, associada a infecções persistentes por papilomavírus humano (HPV) de alto risco, que contribuem para a transformação maligna, aumentam a predisposição ao carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC). Além disso, o Albinismo Oculocutâneo, devido à falta de pigmentação, reduz severamente a proteção contra a radiação UV, aumentando a suscetibilidade ao cSCC (Desai et al., 2023; Giuffrida et al., 2020).

O papilomavírus humano (HPV), especialmente suas cepas de alto risco, desempenha um papel significativo na etiologia do cSCC, particularmente em regiões mucosas e de cabeça e pescoço. O HPV interfere nos mecanismos de regulação do ciclo celular, inativando proteínas como **p53** e **RB**, promovendo a proliferação celular descontrolada e a carcinogênese (Glastonbury, 2020).

Embora esses fatores etiológicos sejam frequentemente descritos separadamente, eles interagem de maneira complexa. Por exemplo, a radiação UV pode potencializar os efeitos carcinogênicos do arsênio, enquanto a imunossupressão agrava os danos genéticos e permite que infecções virais como o HPV tenham um impacto mais profundo. Esses mecanismos multifatoriais reforçam a necessidade de uma abordagem integrada na avaliação e manejo do cSCC (Ansary et al., 2022; Desai et al., 2023).

3.1 FATORES DE RISCO

A exposição cumulativa à radiação UV é o principal fator de risco para o desenvolvimento de cSCC. A radiação UVB tem maior potencial carcinogênico em comparação à UVA, pois causa mutações diretas no DNA dos queratinócitos, principalmente pela formação de dímeros de pirimidina. Essas alterações genéticas resultam em mutações em genes supressores tumorais, como o **TP53**, promovendo crescimento descontrolado das células. Pessoas com pele clara são particularmente vulneráveis devido à menor proteção natural da melanina contra os danos UV. Além disso, o uso de solários aumenta significativamente o risco, considerando a emissão concentrada de radiação UVA, amplificando os danos ao DNA (Ansary et al., 2022; Desai et al., 2023).

Vários distúrbios genéticos aumentam a predisposição ao cSCC, muitas vezes associados a mutações em genes envolvidos na reparação do DNA ou regulação celular. Condições genéticas como Xeroderma Pigmentoso, que causa deficiência na reparação de danos ao DNA induzidos por UV, resultando em alta susceptibilidade ao câncer de pele; Albinismo Oculocutâneo, devido à falta ou redução de melanina, que diminui drasticamente a proteção contra UV; e Epidermodisplasia Verruciforme, caracterizada por suscetibilidade a infecções pelo vírus do papiloma humano (HPV) e maior risco de cSCC, são fatores importantes na etiologia do carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC) (Ansary et al., 2022; Giuffrida et al., 2020; Desai et al., 2023).

Pacientes imunocomprometidos, como receptores de transplantes de órgãos e indivíduos com HIV, apresentam risco elevado de desenvolver cSCC. A imunidade comprometida reduz a capacidade do sistema imunológico de identificar e eliminar células cancerígenas emergentes. Além disso, receptores de transplantes que utilizam medicamentos imunossupressores, como ciclosporina e tacrolimus, têm risco 65 vezes maior de desenvolver cSCC. Em pacientes imunossuprimidos, as lesões geralmente são mais agressivas, com maior probabilidade de metástase e pior prognóstico (Desai et al., 2023).

O tabagismo é um fator de risco para cSCC de cabeça e pescoço (cSCCHN). Os compostos químicos do tabaco danificam o DNA e promovem inflamação crônica, favorecendo a carcinogênese. Embora o tabagismo esteja negativamente associado ao melanoma, ele se correlaciona positivamente com cSCC, especialmente com metástases em linfonodos regionais e ulceração tumoral. O consumo de álcool também está ligado à maior agressividade do tumor e ao desenvolvimento de lesões na cavidade oral e faringe, especialmente quando combinado com exposição solar (Glastonbury, 2020; Desai et al., 2023).

O tabagismo é um fator de risco reconhecido para várias malignidades, incluindo câncer de pele. Apesar de estar negativamente associado à incidência de melanoma, não está relacionado à mortalidade específica nem à metástase do linfonodo sentinela. No entanto, no cSCC, o tabagismo aumenta a metástase do linfonodo sentinela e a ulceração tumoral. Os produtos químicos do tabaco

danificam o DNA e promovem inflamação crônica, criando condições para a transformação maligna dos queratinócitos (Sawada; Nakamura, 2021).

A infecção por papilomavírus humano (HPV), especialmente por cepas de alto risco, está diretamente ligada ao desenvolvimento de cSCC, principalmente em áreas anogenitais e de cabeça e pescoço. O HPV oncogênico interfere em proteínas supressoras tumorais, como **p53** e **RB**, promovendo proliferação celular descontrolada e transformação maligna (Glastonbury, 2020).

O ritmo circadiano, também conhecido como "relógio biológico", regula diversos processos fisiológicos, incluindo o sono, a temperatura corporal e a secreção de hormônios. A interrupção desse ritmo, como ocorre em trabalhadores noturnos ou em pessoas expostas a horários irregulares, está associada a um aumento do risco de desenvolvimento de cânceres de pele. Estudos indicam que a exposição crônica a horários irregulares pode levar a alterações na regulação do ciclo celular e na resposta imunológica, favorecendo a carcinogênese. Essa desregulação pode comprometer a capacidade do organismo de reparar danos ao DNA induzidos pela radiação ultravioleta (UV), aumentando a susceptibilidade ao melanoma e ao cSCC (Sawada; Nakamura, 2021).

O consumo de álcool é outro fator de estilo de vida que influencia o risco de câncer de pele. Embora os estudos apresentem resultados controversos, uma meta-análise revelou um risco relativo aumentado de melanoma maligno em indivíduos que consomem álcool regularmente. Além disso, o consumo de álcool está associado a um risco aumentado de carcinoma basocelular e cSCC de maneira dose-dependente. O álcool pode atuar como um promotor tumoral, aumentando a susceptibilidade da pele aos danos causados pela radiação UV e comprometendo os mecanismos de reparo do DNA (Sawada; Nakamura, 2021).

A obesidade é um fator de risco significativo para diversas doenças, incluindo cânceres de pele. Estudos indicam que a obesidade está associada a um risco aumentado de melanoma em indivíduos mais jovens e a uma maior espessura tumoral em casos de melanoma maligno. No caso do cSCC, a obesidade pode contribuir para a progressão tumoral por meio de mecanismos como inflamação crônica, resistência à insulina e alterações no microambiente tumoral. Esses fatores criam condições favoráveis para o crescimento e a disseminação de células cancerígenas (Sawada; Nakamura, 2021).

A dieta desempenha um papel crucial na modulação do risco de câncer de pele. A ingestão de fibra alimentar, vegetais e frutas está associada a efeitos protetores contra o melanoma e o cSCC. Esses alimentos são ricos em antioxidantes e compostos bioativos que ajudam a neutralizar os radicais livres gerados pela exposição à radiação UV, protegendo as células da pele contra danos oxidativos. Por outro lado, o consumo de certos compostos presentes em frutas cítricas, como as furocumarinas, pode aumentar o risco de carcinoma basocelular devido à sua capacidade de sensibilizar a pele à radiação UV (Sawada; Nakamura, 2021).

Além disso, os ácidos graxos ômega-3, encontrados em peixes e sementes, têm demonstrado efeitos protetores contra o melanoma e o cSCC, enquanto os ácidos graxos ômega-6, presentes em óleos vegetais e alimentos processados, estão associados a um risco aumentado de carcinoma basocelular e cSCC. A ingestão equilibrada desses nutrientes é essencial para manter a saúde da pele e reduzir o risco de malignidades cutâneas (Sawada; Nakamura, 2021).

O estilo de vida diário tem um impacto significativo no desenvolvimento de cânceres de pele, como o melanoma maligno e o cSCC. Fatores como ritmo circadiano, tabagismo, consumo de álcool, obesidade e alimentação influenciam de maneira complexa o risco de carcinogênese cutânea. A compreensão dessas relações é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes. Promover hábitos saudáveis, como manter uma dieta equilibrada, evitar o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, e adotar medidas de proteção contra a radiação UV, pode reduzir significativamente a incidência dessas malignidades (Sawada; Nakamura, 2021).

Os subtipos histológicos específicos do cSCC, como desmoplásico, adenoescamoso e acantolítico, apresentam maior risco de recorrência e metástase. A invasão perineural, característica de tumores mais agressivos, está associada a pior prognóstico. Estudos mostram que lesões com invasão perineural têm maior probabilidade de recorrência local e disseminação regional, impactando negativamente na sobrevida dos pacientes (Desai et al., 2023).

A exposição a substâncias químicas como arsênio e cromo hexavalente aumenta o risco de cSCC. Profissões que envolvem trabalho ao ar livre, como agricultura e construção, expõem indivíduos a níveis elevados de radiação UV, além de potenciais agentes químicos carcinogênicos. As ocupações que lidam com solventes e pesticidas também mostram risco aumentado devido à exposição prolongada a agentes mutagênicos (Ansary et al., 2022).

O cSCC é mais prevalente em indivíduos do sexo masculino e com idade acima de 65 anos, atribuível a maior exposição cumulativa aos fatores de risco ao longo da vida. Pessoas de pele clara (fenótipo I e II de Fitzpatrick) apresentam maior susceptibilidade ao cSCC devido à menor proteção conferida pela melanina contra os danos da radiação UV (Ansary et al., 2022; Desai et al., 2023).

3.2 CARACTERÍSTICAS AGRESSIVAS E PATOGÊNESE

O cSCCHN, uma variante mais agressiva do cSCC, exibe características específicas, como diâmetro superior a 2 cm, profundidade de invasão maior que 5 mm e alta taxa de recorrência. Esses tumores frequentemente invadem estruturas profundas e nervos, caracterizando a invasão perineural, que está associada a pior prognóstico e maior risco de disseminação locorregional. Além disso, subtipos histológicos, como desmoplásico e acantolítico, apresentam maior risco de metástase (Desai et al., 2023).

As mutações genéticas desempenham um papel central na patogênese do cSCC. O gene TP53, que regula o ciclo celular e a apoptose, é frequentemente mutado em casos de cSCC. Outras mutações comuns incluem CDKN2A, que codifica as proteínas supressoras de tumor p16 e p14, afetando diretamente o controle do ciclo celular. Essas alterações genéticas promovem a desregulação do crescimento celular, resultando em tumorigênese (Ansary et al., 2022).

A taxa de crescimento do tumor (ROG) também é um marcador biológico emergente para avaliar o potencial de metástase do cSCC. Estudos recentes sugerem que um ROG superior a 4 mm/mês pode estar associado a resultados clínicos mais desfavoráveis, justificando intervenções imediatas em casos de crescimento rápido (Giuffrida et al., 2020).

A etiologia, os fatores de risco e a patogênese do cSCC refletem sua complexidade como doença multifatorial. Enquanto fatores ambientais, como radiação UV, tabagismo e infecções por HPV, desempenham papéis cruciais, características genéticas e imunológicas são determinantes na progressão e agressividade do tumor. Compreender essas interações é fundamental para melhorar as estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e manejo terapêutico do cSCC (Ansary et al., 2022; Desai et al., 2023; Giuffrida et al., 2020; Glastonbury, 2020).

O diagnóstico e o prognóstico do carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC) e suas variantes, como o carcinoma espinocelular cutâneo de cabeça e pescoço (cSCCHN), são aspectos fundamentais para o manejo clínico e a definição de estratégias terapêuticas. A seguir, apresento uma análise detalhada e aprofundada, com base nos artigos mencionados, abordando os sistemas de estadiamento, critérios prognósticos e as implicações da excisão incompleta.

3.3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico do cSCC e do cSCCHN envolve uma avaliação clínica detalhada, complementada por exames histopatológicos e de imagem. O estadiamento é essencial para determinar a extensão da doença, prever o prognóstico e orientar o tratamento.

O sistema de estadiamento da 8ª edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC-8) é amplamente utilizado para classificar tumores de cSCC, especialmente na região da cabeça e pescoço. Ele considera três parâmetros principais: o tamanho do tumor primário (T), o envolvimento de linfonodos regionais (N) e a presença de metástases à distância (M). Esses critérios são combinados para determinar o estágio geral do tumor, que varia de 0 a IV. Tumores maiores que 2 cm, com invasão profunda além da derme, ou com características histológicas agressivas, como invasão perineural, são classificados como de alto risco (Maubec, 2020). O AJCC-8 introduziu mudanças significativas em relação à edição anterior, incluindo a consideração da extensão extranodal (ENE) na categoria N. Essa inclusão reflete a importância prognóstica da invasão além da cápsula linfonodal, que está associada a um pior desfecho clínico (Maubec, 2020).

O sistema de estadiamento do Brigham and Women's Hospital (BWH) é uma alternativa ao AJCC-8, focando em quatro fatores de risco principais: diâmetro do tumor (>2 cm), invasão além do tecido subcutâneo, invasão perineural e margens cirúrgicas comprometidas. Tumores classificados como T3 no sistema BWH representam apenas 5% dos casos, mas são responsáveis por 70% das metástases linfonodais e 83% das mortes específicas da doença. Esse sistema é particularmente útil para identificar pacientes com alto risco de recorrência e metástase (Maubec, 2020).

3.4 FATORES PROGNÓSTICOS NO CSCCHN

O carcinoma espinocelular cutâneo de cabeça e pescoço (cSCCHN) apresenta características prognósticas específicas que influenciam diretamente as taxas de recorrência e sobrevida.

Tumores com diâmetro superior a 2 cm e profundidade de invasão maior que 5 mm estão associados a um risco significativamente maior de metástase e recorrência. A profundidade do tumor reflete a extensão da invasão nos tecidos subjacentes, sendo um dos fatores mais importantes para determinar o prognóstico (Desai et al., 2023).

A invasão perineural é um marcador de agressividade tumoral, indicando que o câncer está se espalhando ao longo dos nervos. Essa característica está associada a um risco elevado de recorrência local, metástase regional e morte específica pela doença. Estudos mostram que a presença de invasão perineural em tumores de cSCCHN aumenta significativamente a probabilidade de disseminação locorregional (Desai et al., 2023).

Tumores localizados em áreas de alto risco, como lábios, orelhas e couro cabeludo, apresentam maior probabilidade de recorrência e metástase. Essas regiões são frequentemente expostas à radiação UV e possuem drenagem linfática complexa, o que facilita a disseminação do câncer (Desai et al., 2023).

A excisão incompleta do cSCC é um problema significativo, associado a um risco elevado de recorrência local, progressão tumoral e metástase. Estudos mostram que margens cirúrgicas comprometidas estão presentes em até 6,6% dos casos de cSCC, sendo mais comuns em tumores localizados em áreas anatômicas complexas, como cabeça e pescoço (Roel et al., 2020).

A presença de margens positivas após a cirurgia inicial aumenta a necessidade de reexcisões, radioterapia adjuvante ou até mesmo quimioterapia, o que pode elevar a morbidade do paciente. Além disso, a excisão incompleta está associada a um pior prognóstico, com taxas de metástase regional significativamente maiores em comparação com tumores completamente ressecados (Roel et al., 2020).

Para minimizar o risco de excisão incompleta, é essencial adotar estratégias como garantir que a cirurgia seja realizada por profissionais experientes, como dermatologistas ou cirurgiões plásticos, utilizar margens de segurança de 5 mm para tumores de baixo risco e 10 mm para tumores de alto

risco, e empregar a cirurgia micrográfica de Mohs, que permite a remoção precisa do tumor, camada por camada, com análise histológica em tempo real, garantindo margens livres de tumor (Roel et al., 2020).

O diagnóstico e o prognóstico do cSCC e do cSCCHN dependem de uma avaliação detalhada dos fatores clínicos, histológicos e anatômicos. Sistemas de estadiamento como AJCC-8 e BWH são ferramentas valiosas para estratificar o risco e orientar o manejo clínico. Além disso, a identificação de fatores prognósticos, como tamanho do tumor, profundidade de invasão e invasão perineural, é crucial para prever desfechos e personalizar o tratamento. Por fim, estratégias para evitar a excisão incompleta são fundamentais para melhorar os resultados clínicos e reduzir as taxas de recorrência e metástase (Maubec, 2020; Desai et al., 2023; Roel et al., 2020).

O impacto do estilo de vida no desenvolvimento de cânceres de pele, como o carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC) e o melanoma maligno, é um tema de crescente relevância na medicina e na saúde pública. Fatores como ritmo circadiano, tabagismo, consumo de álcool, obesidade e alimentação desempenham papéis significativos na modulação do risco de desenvolvimento dessas malignidades cutâneas. A seguir, apresento uma análise detalhada e aprofundada sobre como esses fatores influenciam a carcinogênese cutânea, com base no artigo mencionado.

A fotoproteção sistêmica é uma abordagem inovadora para prevenir os efeitos nocivos da radiação UV, que vai além dos protetores solares tópicos. Essa abordagem envolve a administração oral de substâncias que atuam como antioxidantes, anti-inflamatórios ou imunomoduladores, protegendo a pele contra danos celulares induzidos pelos raios UV (Hyeraci et al., 2023).

A nicotinamida, também conhecida como vitamina B3, é uma das substâncias mais estudadas na fotoproteção sistêmica. Ela possui propriedades fotoprotetoras comprovadas, atuando na prevenção da depleção de ATP induzida pela radiação UV e promovendo a restauração da energia celular. Além disso, a nicotinamida aumenta a capacidade de reparo do DNA em queratinócitos, reduzindo o risco de mutações genéticas e formação de tumores cutâneos. Ensaios clínicos demonstraram que a suplementação com nicotinamida reduz significativamente a incidência de queratoses actínicas e cânceres de pele não melanoma, especialmente em populações de alto risco (Hyeraci et al., 2023).

A vitamina D, particularmente sua forma ativa, 1,25-di-hidroxivitamina D3, exerce efeitos protetores na pele. Ela é produzida na epiderme em resposta à radiação UVB, mas, paradoxalmente, sua deficiência pode estar associada a maior risco de câncer de pele. Estudos pré-clínicos indicam que a vitamina D regula a expressão de genes envolvidos no ciclo celular e na apoptose, inibindo o crescimento de células malignas. Esses efeitos sugerem um potencial papel terapêutico da vitamina D na prevenção e no tratamento do cSCC e do melanoma maligno (Hyeraci et al., 2023).

O extrato de Polypodium leucotomos (PLE), derivado de uma samambaia tropical, tem sido amplamente utilizado como agente fotoprotetor. Ele apresenta alta atividade antioxidante, protegendo

as células da pele contra os danos oxidativos induzidos pela radiação UV. Estudos in vitro mostram que o PLE reduz a formação de dímeros de pirimidina no DNA, um dos principais mecanismos de mutação induzidos pela radiação UV. Além disso, o PLE possui propriedades anti-inflamatórias que ajudam a minimizar os efeitos imunossupressores locais da radiação UV na pele (Hyeraci et al., 2023).

Os retinoides, derivados naturais ou sintéticos da vitamina A, também desempenham um papel crucial na fotoproteção sistêmica. Eles promovem a diferenciação e a maturação celular, além de regularem o ciclo celular. Ensaios clínicos sugerem que os retinoides podem reduzir a incidência de cSCC em pacientes com alto risco, como aqueles imunossuprimidos após transplante de órgãos (Hyeraci et al., 2023).

A alimentação tem um impacto significativo na prevenção do câncer de pele. Dietas ricas em antioxidantes e compostos bioativos ajudam a neutralizar os efeitos deletérios da radiação UV e a proteger a integridade do DNA das células cutâneas (Sawada; Nakamura, 2021). O consumo de fibras alimentares, vegetais e frutas é amplamente reconhecido por seus benefícios à saúde da pele. Esses alimentos são ricos em antioxidantes, como vitaminas C e E, e compostos fenólicos, que neutralizam os radicais livres gerados pela radiação UV. Além disso, esses nutrientes auxiliam na reparação do DNA e na prevenção de mutações que poderiam levar ao desenvolvimento de tumores cutâneos (Sawada; Nakamura, 2021). Os ácidos graxos ômega-3, encontrados em peixes e sementes, têm demonstrado efeitos protetores contra o cSCC e o melanoma maligno. Eles possuem propriedades anti-inflamatórias que ajudam a mitigar os efeitos imunossupressores da radiação UV. Por outro lado, os ácidos graxos ômega-6, presentes em óleos vegetais e alimentos processados, estão associados a um aumento do risco de câncer de pele, destacando a importância do equilíbrio entre esses dois tipos de ácidos graxos na dieta (Sawada; Nakamura, 2021).

Certos alimentos, como frutas cítricas, contêm compostos como as furocumarinas, que podem sensibilizar a pele à radiação UV, aumentando o risco de câncer de pele em algumas populações. Essa relação reforça a necessidade de um consumo balanceado e consciente desses alimentos, especialmente para indivíduos com alta exposição solar (Sawada; Nakamura, 2021).

A prevenção do câncer de pele não depende apenas de intervenções individuais, mas também de esforços coletivos e educacionais. Incentivar o uso de protetores solares, tanto tópicos quanto sistêmicos, e promover hábitos alimentares saudáveis são passos fundamentais para reduzir a incidência de malignidades cutâneas. Além disso, é essencial aumentar a conscientização sobre os riscos da exposição solar desprotegida e sobre a importância de consultas dermatológicas regulares, especialmente para populações de alto risco, como indivíduos imunossuprimidos e aqueles com histórico familiar de câncer de pele (Hyeraci et al., 2023; Sawada; Nakamura, 2021).

A fotoproteção sistêmica e hábitos alimentares saudáveis representam pilares fundamentais na prevenção do câncer de pele, complementando as medidas tópicas convencionais. Substâncias como

nicotinamida, vitamina D, Polypodium leucotomos e retinoides, associadas a uma dieta rica em antioxidantes e equilibrada em ácidos graxos, oferecem uma abordagem multifacetada para proteger a pele contra os efeitos nocivos da radiação UV. A promoção de medidas preventivas e a educação sobre os riscos associados ao estilo de vida são essenciais para enfrentar os desafios crescentes impostos por essas malignidades cutâneas (Hyeraci et al., 2023; Sawada; Nakamura, 2021).

Os avanços em pesquisas moleculares têm desempenhado um papel crucial na compreensão da carcinogênese do carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC), na identificação de marcadores prognósticos e no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. A seguir, apresento uma análise detalhada e aprofundada sobre os mecanismos moleculares e epigenéticos, o impacto das taxas de crescimento (ROG) como marcador prognóstico e o papel do ácido hialurônico na resistência ao câncer e na progressão do cSCC, com base nos artigos mencionados.

A taxa de crescimento do tumor (ROG) é um marcador biológico emergente que tem sido associado ao potencial de metástase e à agressividade do cSCC. O ROG é definido como o aumento do volume do tumor por unidade de tempo e reflete a velocidade com que o tumor cresce e invade os tecidos circundantes. Estudos recentes sugerem que um ROG superior a 4 mm/mês está associado a um risco significativamente maior de metástase e pior prognóstico (Giuffrida et al., 2020).

A avaliação do ROG pode ser particularmente útil para identificar tumores de alto risco que requerem intervenções terapêuticas imediatas. Tumores com crescimento rápido tendem a apresentar características histológicas agressivas, como invasão perineural e margens cirúrgicas comprometidas, o que reforça a importância de monitorar esse marcador durante o acompanhamento clínico (Giuffrida et al., 2020).

Além disso, o ROG pode ser utilizado para estratificar pacientes em grupos de risco e personalizar as estratégias de tratamento. Por exemplo, pacientes com tumores de crescimento rápido podem se beneficiar de terapias mais agressivas, como cirurgia combinada com radioterapia adjuvante, para melhorar os desfechos clínicos (Giuffrida et al., 2020).

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo glicosaminoglicano amplamente distribuído nos tecidos humanos, conhecido por suas propriedades de reparo tecidual e regulação do microambiente tumoral. Estudos recentes destacaram o papel do AH de alto peso molecular (HMWHA) na resistência ao câncer, especialmente em espécies de longa vida, como o rato-toupeira-pelado (Heterocephalus glaber). Esses animais apresentam uma alta concentração de HMWHA na epiderme, mediada pela interação com o receptor CD44, o que contribui para sua resistência ao câncer (Damps et al., 2021).

No contexto do cSCC, o AH desempenha um papel duplo. Por um lado, o HMWHA pode induzir apoptose em células cancerígenas e restringir a progressão do ciclo celular, funcionando como um mecanismo de resistência ao câncer. Por outro lado, alterações na síntese e degradação do AH

podem criar um microambiente favorável à progressão tumoral, promovendo a invasão e a metástase (Damps et al., 2021).

Essas descobertas sugerem que o AH pode ser explorado como uma abordagem terapêutica no tratamento do cSCC. Terapias baseadas no AH, como a administração de HMWHA ou a modulação da interação HMWHA/CD44, têm o potencial de melhorar os desfechos clínicos, especialmente em pacientes com tumores de alto risco ou que não são candidatos à cirurgia (Damps et al., 2021).

Os avanços em pesquisas moleculares têm proporcionado uma compreensão mais profunda dos mecanismos subjacentes à carcinogênese do cSCC, permitindo o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e prognósticas. Alterações genéticas e epigenéticas, como mutações em **TP53** e modificações de histonas, desempenham papéis centrais na transformação maligna dos queratinócitos. A taxa de crescimento do tumor (ROG) emerge como um marcador prognóstico valioso, enquanto o ácido hialurônico oferece novas perspectivas para a resistência ao câncer e o tratamento do cSCC. Esses avanços destacam a importância da pesquisa contínua para enfrentar os desafios associados a essa malignidade cutânea (Cozma et al., 2023; Giuffrida et al., 2020; Damps et al., 2021).

A prevenção do câncer de pele, incluindo o carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC) e o melanoma maligno, é um tema central na dermatologia, especialmente devido ao aumento global da incidência dessas malignidades. A exposição cumulativa à radiação ultravioleta (UV) continua sendo o principal fator de risco para o desenvolvimento desses tumores cutâneos. Nesse contexto, medidas preventivas, como a fotoproteção tópica e sistêmica, além de hábitos alimentares saudáveis, ganham destaque como estratégias eficazes para reduzir os impactos da radiação UV e o risco de câncer de pele.

4 CONCLUSÃO

O carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC) é uma das malignidades cutâneas mais prevalentes, apresentando uma etiologia multifatorial que combina fatores ambientais, genéticos, epigenéticos e hábitos de estilo de vida. Este artigo destacou como o avanço nas pesquisas moleculares, o impacto de fatores externos e internos, e o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas têm contribuído para a compreensão e o manejo dessa doença.

O diagnóstico e o prognóstico do cSCC são áreas de destaque, onde os sistemas de estadiamento, como AJCC-8 e BWH, desempenham papéis cruciais na identificação de tumores de alto risco e na orientação dos tratamentos. Além disso, o estudo de marcadores como a taxa de crescimento tumoral (ROG) possibilita uma avaliação prognóstica mais precisa e personalizada. Ao mesmo tempo, as consequências da excisão incompleta reforçam a importância de técnicas cirúrgicas

avançadas, como a cirurgia micrográfica de Mohs, para assegurar margens livres de tumor e minimizar o risco de recorrência.

A crescente compreensão dos mecanismos moleculares e epigenéticos revelou caminhos críticos na carcinogênese do cSCC, incluindo o papel do ácido hialurônico no microambiente tumoral e a relevância de mutações em genes como TP53 e CDKN2A. Essas descobertas abriram caminho para terapias direcionadas e imunoterapias que têm mostrado resultados promissores em tumores avançados, oferecendo novas esperanças para pacientes que enfrentam formas agressivas e metastáticas da doença.

Além disso, foi evidenciada a relevância dos hábitos de estilo de vida na prevenção do cSCC e outros cânceres de pele. Fatores como proteção contra a radiação ultravioleta, uma alimentação rica em antioxidantes, e a suplementação com compostos como nicotinamida e vitamina D têm se mostrado eficazes na redução do risco de malignidades cutâneas. A educação e a conscientização contínuas sobre práticas preventivas são fundamentais para mitigar os impactos do cSCC em nível populacional.

Desta forma, a integração de abordagens preventivas, diagnósticas e terapêuticas, sustentadas por avanços científicos e tecnológicos, representa o caminho para melhorar significativamente os desfechos clínicos do cSCC. Com a pesquisa contínua e a colaboração interdisciplinar, é possível não apenas reduzir a carga dessa doença, mas também elevar os padrões de cuidado e qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

Cozma, E. C., Banciu, L. M., Soare, C., & Cretoiu, S. M. (2023). Update on the molecular pathology of cutaneous squamous cell carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences, 24*(7), 6646.

Damps, T., et al. (2021). The role of drugs and selected dietary factors in cutaneous squamous cell carcinogenesis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii, 38*(2), 198-204.

Desai, N., Divatia, M. K., Jadhav, A., & Wagh, A. (2023). Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: a review. *Current Oncology, 30*(7), 6634-6647.

Giuffrida, R., Conforti, C., Schmid, K., Deinlein, T., & Zalaudek, I. (2020). Rate of growth—A novel surrogate marker for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma? A case report and review of the literature. *Dermatologic Therapy, 33*(1), e13156.

Hyeraci, M., Papanikolau, E. S., Grimaldi, M., Ricci, F., Pallotta, S., Monetta, R., ... & Dellambra, E. (2023). Systemic photoprotection in melanoma and non-melanoma skin cancer. *Biomolecules, 13*(7), 1067.

Maubec, E. (2020). Update on the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Dermato-Venereologica, 100*(11).

Roel, E., et al. (2020). Incomplete excision of cutaneous squamous cell carcinoma; systematic review of the literature. *Acta Dermato-Venereologica, 100*(6).

Sawada, Y., & Nakamura, M. (2021). Daily lifestyle and cutaneous malignancies. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(10), 5227.