

CARTILHA DE TRATAMENTO

CEC DE PELE

REALIZAÇÃO:



GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

INTRODUÇÃO

Dentre os tumores malignos no Brasil, vamos lembrar que o câncer de pele não melanoma é o mais frequente, correspondendo a aproximadamente 27% de todos os cânceres. Desses tumores cutâneos, o carcinoma escamoso ou epidermóide é segundo em incidência, com taxa de cura que vai além de 90%, se diagnosticado precocemente.

É mais comum entre as pessoas de pele, olhos e cabelos claros, a partir de 60 anos de idade. Seu diagnóstico é relativamente simples, não há necessidade de grandes aparatos, apenas um olho bem treinado é uma excelente arma para orientar a suspeição naqueles indivíduos que apresentem pequenas lesões tipo “espinhas”, pequenas feridas que não cicatrizam por mais de um mês, manchas avermelhadas mais rugosas, com eventual sangramento fácil; não esquecer que pequenas feridas sobre cicatrizes de queimaduras antigas devem ser consideradas com atenção para um eventual diagnóstico desse tipo de carcinoma. Todos esses casos merecem ser encaminhados para um adequado exame físico.

Uma vez que haja a suspeição diagnóstica, o exame clínico, acompanhado de dermatoscopia (exame que ajuda a determinar importantes detalhes na conduta diagnóstica e terapêutica, bem como evitar biopsias em determinadas situações) serão complementados pela histopatologia obtida por uma amostra do tecido suspeito.

Num país ensolarado como o nosso, orientação para proteção solar principalmente às pessoas de pele clara é um fator bastante importante; crianças e negros têm um percentual menor de incidência desse tipo de carcinoma.

Uma vez diagnosticado em fase inicial, seu tratamento é absolutamente simples, a ser efetuado em regime ambulatorial, com mínimo custo e enorme efetividade, com rápida volta às atividades normais e completa recuperação.

Para pacientes com doença avançada, além do papel da radioterapia, avanços no tratamento sistêmico foram obtidos com a incorporação da imunoterapia, que se somou às estratégias de quimioterapia e terapia-alvo.

O diagnóstico e as diferentes formas de tratamento serão abordadas nos parágrafos a seguir.

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

CONCEITOS GERAIS E DIAGNÓSTICO DO CEC DA PELE

INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular ou epidermóide (CEC) é um tumor maligno que pertence ao grupo classificado como não-melanoma, em razão da sua origem ocorrer a partir de uma célula epidérmica chamada queratinócito, presente na camada espinhosa da pele. O CEC representa de 20% a 50% dos cânceres cutâneos, sendo o segundo mais frequente, atrás apenas do carcinoma basocelular, e acomete mais os homens do que as mulheres (razão de 3:1).^{1,2,3}

Quando o CEC é diagnosticado na fase inicial do tumor, e tratado adequadamente, a cura é possível. Contudo, são tumores que podem recidivar, ser localmente destrutivos e até irresecáveis, causando metástases (disseminação do tumor para outros órgãos) e levar a óbito.²

TENDÊNCIAS NO BRASIL

Segundo dados estatísticos da Organização Mundial de Saúde (OMS), os cânceres da pele do tipo não-melanoma (CPNM) são tumores malignos de alta prevalência no Brasil. Eles ocorrem principalmente em indivíduos acima dos 60 anos de idade, sendo responsáveis por aproximadamente 10% de todos os novos casos de câncer diagnosticados no País nesta faixa etária, atrás apenas dos cânceres de próstata, mama e gastrointestinal.³

O risco de ser diagnosticado com um CPNM (carcinomas epidermóide e basocelular) aumenta com a idade.^{1,4} Isto é evidente quando olhamos as estimativas de incidência e mortalidade em brasileiros adultos. Vide tabela abaixo.³

Câncer da pele não melanoma:

- Acima dos 60 anos:
 - Incidência de 83 casos a cada 100 mil habitantes.
 - Mortalidade de 6 casos a cada 100 mil habitantes.
- Acima dos 70 anos:
 - Incidência de 147 casos a cada 100 mil habitantes.
 - Mortalidade de 12,5 casos a cada 100 mil habitantes.

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

CAUSAS E FATORES DE RISCO

Um fator bastante estudado e validado mundialmente como a principal causa dos tumores cutâneos (melanoma e não-melanoma) é a radiação solar.^{2,4} Os raios ultravioleta (UVA e UVB) são carcinogênicos, isto é, podem levar a transformações malignas dos queratinócitos (cientificamente conhecidas como mutações genéticas), quando da exposição crônica à luz solar.^{1,4,5}

Estudos demonstram que entre 50% e 70% dos CECs são causados pela radiação ultravioleta em peles claras.^{2,4} No entanto, o CEC é o câncer da pele mais comum em pessoas morenas e negras.¹

O quadro abaixo lista os principais fatores que aumentam o risco para o CEC: ^{1,2,4,5}

- Indivíduos de pele clara
- Idade acima de 60 anos
- Exposição crônica ao sol
- Imunossupressão (doenças e medicações imunossupressoras), principalmente em pacientes transplantados
- Síndromes genéticas familiares associadas à fotossensibilidade, ou ao defeito de reparo do DNA
- Exposição a radiações ionizantes (ex.: raio-x, tomografia, radioterapia etc.)
- Exposição a substâncias químicas tais como arsênico, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, nitrosaminas e agentes alquilantes
- Exposição ao tabaco (tumor de boca e lábio)
- Indivíduos com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica
- Infecções pelo HPV (sigla inglesa para “papiloma vírus humano”) – tumores genitais e anais
- Áreas de trauma da pele
- Áreas de inflamação crônica da pele
- Cicatrizes por queimadura

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

QUAIS OS SINAIS E SINTOMAS?

Em geral, indivíduos com pele danificada por exposição crônica ao sol apresentam lesão, única ou múltipla, precursora (pré-maligna) do CEC, chamada queratose actínica (QA).^{2,4,5,6} A QA pode regredir espontaneamente, persistir na pele sem alteração ou evoluir para um CEC em até 20% dos casos.^{2,5,7}

Estima-se que o tempo de progressão de uma QA para CEC seja de aproximadamente 10 a 25 anos, ao passo que o tempo de progressão de um CEC superficial (in situ) para um tumor invasivo seja de aproximadamente 2 anos.^{2,4,6}

Os grupos de pessoas que precisam estar muito atentos são: ⁴

- Indivíduos, principalmente idosos, com múltiplas QAs têm seis vezes mais chance de desenvolver um carcinoma da pele.
- Profissionais e pessoas cronicamente expostos a atividades ao ar livre por mais de 5 anos apresentam três vezes mais risco de QA e CEC.

COMO É DIAGNOSTICADO?

As queratoses actínicas (lesões precursoras do CEC) apresentam-se como múltiplas áreas avermelhadas e menores do que um centímetro, planas ou palpáveis, que podem ser descamativas ou ter crostas, na pele das regiões cronicamente expostas ao sol (face, pescoço, couro cabeludo, orelhas, braços e antebraços, dorso das mãos, pernas e peito do pé, etc.).^{2,8}

O médico identifica essas lesões pelo exame visual e de palpação das mesmas, fazendo o diagnóstico clínico.^{2,7,8}

Importante ressaltar que o CEC é um câncer que pode surgir também em áreas não expostas ao sol, como a mucosa da boca, da região genital e anal e sob as unhas das mãos e dos pés.²

O CEC intraepidérmico, isto é, na sua fase mais inicial (in situ / Doença de Bowen), é uma lesão clinicamente bastante semelhante à QA. Contudo, apresenta um crescimento lento, com aumento da área de descamação e/ou crosta, podendo permanecer como uma lesão plana, ou passar a ter uma base mais endurecida e formar uma elevação maior (pápula ou nódulo).^{2,7,8}

Quando o crescimento é rápido, há imediatamente a suspeita de cân-

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

cer da pele. Todavia, se o crescimento for bastante lento há dificuldade para a diferenciação clínica entre uma QA e um CEC, sendo necessário usar métodos de imagem para o auxílio no diagnóstico.^{7,9, 10, 11, 12}

O principal método de diagnóstico por imagem utilizado pelos dermatologistas é a dermatoscopia. Por meio de um aparelho chamado dermatoscópio, que possui diferentes fontes de luz e lentes de aumento, o médico realiza uma análise clínica de estruturas dermatoscópicas específicas (correlacionadas ao aspecto histológico) das camadas mais superficiais da pele, que não são visíveis ao olho nu.^{9, 12}

Desse modo, a dermatoscopia aumenta a precisão do diagnóstico e a escolha do tratamento clínico ou cirúrgico das lesões iniciais e da região periférica da pele acometida por lesões (conceito de campo de cancerização).^{2,7,9, 12}

Outro método de diagnóstico não-invasivo usado na diferenciação clínica da QA e do CEC é a microscopia confocal por reflectância a laser (MCR). Em combinação com a dermatoscopia, a MCR aumenta a acurácia do diagnóstico clínico de lesões iniciais e potencialmente curáveis.^{10,11}

Quando há a suspeita de CEC em uma estrutura visualizada na dermatoscopia e/ou na MCR, torna-se necessário fazer uma biópsia para a confirmação anatomopatológica do diagnóstico, entender o tipo histológico e, assim, orientar o manejo cirúrgico adequado.²

Existe um número grande de variantes histológicas do CEC, que podem indicar uma maior ou menor agressividade do tumor, isto é, sua capacidade de evoluir para metástase (espalhar-se para outros órgãos do corpo).

Outras variáveis que entram na avaliação do risco de metástase de um CEC estão resumidamente demonstradas na tabela abaixo.^{2,8}

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

Tumor primário	Menor risco	Maior risco
Local	- Áreas da pele cronicamente expostas ao sol (extremidades e tronco)	- Áreas periorificiais (lábio, nariz, pálpebras e orelhas) - Couro cabeludo - Áreas não expostas ao sol (região genital e planta dos pés) - Áreas de cicatriz ou previamente irradiadas
Tamanho	Menor 2 cm	Maior 2 cm
Crescimento	Lento	Rápido
Lesão tumoral	Bem delimitada	Pouco delimitada
Recorrência local	Não	Sim (lesão recidivada)
Imunossupressão	Não	Sim (medicação ou doença)
Tipo histológico	- Intraepidérmico (<i>in situ</i>) - Bem diferenciado	- Moderadamente diferenciado - Pouco diferenciado - Indiferenciado

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Que, SKT, et. al. Cutaneous squamous cell carcinoma Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. J Am Acad Dermatol 2018; 78:237-47.
2. Bonerandi JJ, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. JEADV 2011, 25 (5), 1-51.
3. GLOBOCAN 2018. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization. <http://gco.iarc.fr>
4. John, SM, et. al. CONSENSUS REPORT: Recognizing non-melanoma skin cancer, including actinic keratosis, as an occupational disease – A Call to Action. JEADV 2016, 30 (Suppl. 3), 38-45.
5. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. J Am Acad Dermatol 2013; 68(1 Suppl 1):S10-9.
6. Rigel, DS, et.al. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. J Am Acad Dermatol 2013; 68:S20-7.

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

7. Zalaudek, I, et. al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: A progression model. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:589-97.

8. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editors (2018). WHO classification of skin tumours. 4th ed. Lyon: IARC.

9. Yélamos, O, et. al. Usefulness of dermoscopy to improve the clinical and histopathologic diagnosis of skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:365-77.

10. Levine, A, et. al. Introduction to reflectance confocal microscopy and its use in clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2018; 4:1014-23.

11. Manfredini, M, et. al. Dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of cutaneous squamous cell carcinoma. *JEADV* 2017, 31, 1828–1833.

12. Yélamos, O, et. al. Dermoscopy and dermatopathology correlates of cutaneous neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:341-63.

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

ABORDAGEM CIRÚRGICA DO CEC DE PELE

Como abordado na introdução, em conceitos gerais, a biopsia é fundamental para estabelecer o diagnóstico e a seguir pensar na forma de tratamento.

O carcinoma escamoso da pele é compatível com diversas modalidades de terapia.

Essas opções são escolhidas em conformidade com condições clínicas do paciente, localização anatômica, agressividade maior ou menor do subtipo de carcinoma escamoso e recursos disponíveis pela equipe cuidadora. Ideal seria sempre se discutir o tratamento em reuniões multidisciplinares quando se trata de casos avançados, mas nem sempre isso é viável.

A prioridade maior é visar a segurança oncológica, sempre que possível associada às melhores qualidades de reparação e condições de sobrevivência.

Acima de 90% dos pacientes apresentam-se em condições para tratamento ambulatorial, com recuperação completa e possibilidade de retorno à vida habitual em poucos dias.

As modalidades terapêuticas cirúrgicas disponíveis são, basicamente¹:

- Excisão cirúrgica clássica;
- Cirurgia com controle de margens (Cirurgia Micrográfica de Mohs – CMM ou Excisão com Análise Completa das Margens Circunferencial e Profunda – CCPDMA);
- Eletrodissecção seguida de curetagem.

A excisão cirúrgica com margens adequadas é a modalidade usual para CEC invasivo, permitindo a adequada avaliação histológica das margens.

Após a publicação de Broadland e Zitelli², em que tumores foram excisados com margens progressivamente maiores com intervalos de 1.0 mm e subsequente exame pela técnica micrográfica de Mohs, sempre avaliando as condições específicas anteriormente citadas quando se trata em abordar um paciente com um tumor primário de baixo risco e aquele de alto risco, poderíamos padronizar a escolha das margens da seguinte maneira:

Considerando o paciente portador de **tumor primário de baixo risco** (menores que 2,0 cm, bem diferenciado, sem envolvimento do subcutâneo, loca-

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

lização em tronco ou extremidades), a proposta cirúrgica é a excisão clássica com margens de 4 a 6 mm, sempre tridimensional³. Caso haja comprometimento de margens após o exame anatomo patológico, a complementação deverá ser com a cirurgia com controle microscópico das margens (micrográfica de Mohs e suas variantes); caso não seja viável, sempre existe a possibilidade da ampliação cirúrgica clássica ou então o encaminhamento para radioterapia.

Como opção secundária à excisão cirúrgica clássica, há serviços que oferecem o tratamento com curetagem seguida de eletrodissecção, exceto em áreas de escalpe, púbis, axilas e área da barba⁴. A maior desvantagem é a falta de controle histológico das margens de ressecção.

A radioterapia é sempre bem indicada para aqueles pacientes não candidatos à cirurgia por diferentes razões.

Nos casos de **tumor primário de alto risco** (maiores que 2,0 cm, invasão de subcutâneo, localizados na face ou região anogenital), as opções são a excisão cirúrgica com margens microscopicamente controladas (micrográfica de Mohs e suas variantes) ou a ressecção clássica tridimensional com margens de 6 a 10 mm³.

Quando a chamada ressecção cirúrgica clássica resulta em margem positiva, é aconselhável fazer a complementação às custas da técnica micrográfica; radioterapia ou mesmo uma reampliação, desde que factível, podem ser os recursos na ausência da micrográfica.

O envolvimento perineural ou mesmo neural é sempre motivo para avaliação da radioterapia, sempre após uma discussão multidisciplinar.

Avaliação linfonodal deve ser sempre bem efetuada nos casos de cec da pele, em particular naqueles pacientes com primários de alto risco.

É comum pacientes com lesões primárias extensas apresentarem linfonomegalia por processos infecciosos ou inflamatórios associados à neoplasia, o que justifica uma abordagem com biopsia por agulha para confirmar o comprometimento por neoplasia ou não, antes de efetuar alguma forma de tratamento.

Não há papel definido para pesquisa de linfonodo sentinela em CEC da pele e portanto não o indicamos como rotina⁵

No paciente com tumor primário de alto risco, com linfonodo suspeito, seja pela clínica ou por imagem, devemos prosseguir com biopsia por agulha

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

fina ou “core” ou mesmo uma excisão do linfonodo suspeito. Uma vez confirmada a neoplasia, prosseguir com estadiamento completo com CT de torax/abdome ou eventualmente um PET-CT.

Não havendo doença à distância, em paciente operável, considerar a linfadenectomia regional compatível à cada caso¹. De modo prático, em primários de tronco ou membros superiores, será efetuada a linfadenectomia axilar; lesões em abdome ou membros inferiores, o comum é efetuar-se a linfadenectomia inguinal ou, mais raramente, a ílio inguinal. Quando se tratar de primários em cabeça e pescoço, seguimos a conduta conforme quadro I:

QUADRO I

LN positivo em CP e operável:

- LN único \leq 3cm = primário e linfadenectomia seletiva
- LN único $>$ 3cm ou múltiplos = primário e linfadenectomia modificada
- LN bilateral = primário e linfadenectomia bilateral modificada
- Parótida (+)= primário + parotidectomia superficial + linfadenectomia

Se paciente não for operável, frequentemente será encaminhado para radioterapia, ou alguma outra forma de tratamento, regional ou sistêmico, sempre que possível após uma discussão multidisciplinar.

Merece uma citação especial o conceito de pacientes com doença avançada. É uma definição difícil mas basicamente são aqueles não candidatos à cirurgia ou radioterapia ou com doença metastática. Sabemos que a 7ª. edição da AJCC introduziu o estadiamento para CEC da pele, criticado pela falta de consistência prognóstica entre os sub grupos. A 8ª. edição incorporou carcinoma espino celular da pele ao capítulo de CP (cabeça e pescoço) mas é questionável por ser inadequado para tomada de conduta terapêutica (falta de grau histológico, situação imunológica do paciente, tumores primários múltiplos, etc). A classificação BWH (Brigham and Women's Hospital)⁶, descrita no quadro II, vem sendo considerada superior à AJCC na avaliação prognóstica no CEC localizado.

QUADRO II

Classificação BWH para CEC de pele:

T1	0 fatores de alto risco
T2a	1 fator de alto risco
T2b	2-3 fatores de alto risco
T3	4 fatores de alto risco ou invasão óssea

Fatores de alto risco: diâmetro do tumor ≥ 2 cm, histologia pouco diferenciada, Invasão perineural de nervos com calibre ≥ 0.1 mm, invasão tecido adiposo subcutâneo

O limite para considerar um CEC avançado pode não ser o tamanho mas sua relação com a unidade anatômica, tais como envolvimento ósseo e partes moles, relação com órgãos vitais, invasão neural e defeito estético importante.

Com a possibilidade hoje existente de bons recursos com a imunoterapia, é necessário muito bom senso da equipe multidisciplinar na avaliação entre uma cirurgia muitas vezes bastante debilitante e um adequado tratamento sistêmico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NCCN Guidelines Version 2.2019 – October 23, 2018. Squamous Cell Skin Cancer
2. Brodland DG, Zitelli JÁ. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:241-48.
3. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C et al. (2015) Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer*, 51(14), 1989-2007
4. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013;347:f6153.
5. Ahmed MM, Moore BA, Schmalbach CE. Utility of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma sentinel node biopsy: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150:180-87.
6. Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, Schmults CD. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatology*, Published on line April 10, 2019.

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

O PAPEL DA RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CEC LOCALIZADO E AVANÇADO

A radioterapia faz parte do “tripé” terapêutico oncológico, ao lado da cirurgia e das terapias sistêmicas. O uso de radiação ionizante no câncer de pele é histórico e pode ser realizado de forma radical definitiva ou como complementação à cirurgia. O carcinoma espinocelular, de forma geral, é muito sensível à radiação independentemente do sítio primário (pele, mucosas em cabeça e pescoço, pulmão, colo de útero, etc) e esta terapia tem papel importante na cura e no controle da doença.

O CEC de pele inicial pode ser tratado com ressecção cirúrgica ou radioterapia, e esta pode ser indicada em situações em que a cosmese pode ser significativamente afetada com a cirurgia. Tumores de 5-20mm em vestíbulo nasal, lábios e pálpebras (área do triângulo invertido) podem ser tratados com radioterapia com bons resultados cosméticos e oncológicos. Deve-se considerar também, radiação primária nos casos de tumores >2cm em escalpo, fronte e pavilhão auricular. Em contrapartida, deve ser desestimulada em alguns casos (contra-indicação relativa): pacientes com idade inferior a 50 anos, recorrência pós radioterapia prévia, tumores em dorso das mãos, joelhos e cotovelos, imunodeprimidos e na síndrome de Gorlin.

Nos casos de CEC avançado, a radioterapia pode ser realizada de forma exclusiva ou associada a quimioterapia sensibilizante, com boas taxas de controle local. Nos casos em que a cirurgia é realizada, a radioterapia adjuvante deve ser indicada nos casos de margens comprometidas, linfonodos positivos, invasão perineural, tumores maiores de 3cm, invasão de musculatura esquelética ou osso (pT3/pT4), invasão de parótida ou imunossupressão.

Outra situação em que a radioterapia pode ser oferecida é na palição. É muito comum tumores avançados evoluírem para sintomas tais como dor, sangramento ou compressão. Nestes casos a radioterapia é feita exclusivamente para controle destes sintomas, e é realizada com dose menor, em fracionamentos mais curtos.

TÉCNICA:

A radioterapia pode ser realizada com fótons ou elétrons. A radiação com

elétrons tem por característica uma menor penetração e é uma excelente opção para tumores pequenos e superficiais. Já em casos de tumores extensos e/ou profundos a terapia com fótons é mais indicada, preferencialmente com técnica tridimensional (utilização de tomografia no planejamento). Em algumas situações, como o tratamento de tumores de cabeça e pescoço e inclusão de drenagem eletiva, a modulação da intensidade do feixe (IMRT) deve ser utilizada para melhor conformidade da isodose e conseqüentemente menor dose em tecidos/órgãos sadios, diminuindo efeitos colaterais tais como mucosites e xerostomia. A dose prescrita pode variar de 60 a 70Gy em 30 a 35 frações, entretanto é possível realizar tratamentos hipofracionados com a mesma dose biológica entre 13 a 20 frações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Alam, Murad, et al. "Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma." *Journal of the American Academy of Dermatology* 78.3 (2018): 560-578.
2. Lovett, Richard D., et al. "External irradiation of epithelial skin cancer." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 19.2 (1990): 235-242.
3. Locke, Jay, et al. "Radiotherapy for epithelial skin cancer." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 51.3 (2001): 748-755.
4. Petrovich, Zbigniew, et al. "Carcinoma of the lip and selected sites of head and neck skin. A clinical study of 896 patients." *Radiotherapy and Oncology* 8.1 (1987): 11-17.
5. Kwan, Winkle, Don Wilson, and Veronika Moravan. "Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 60.2 (2004): 406-411.
6. Hulyalkar, Rohun, Tina Rakkhit, and Jorge Garcia-Zuazaga. "The role of radiation therapy in the management of skin cancers." *Dermatologic clinics* 29.2 (2011): 287-296.
7. Mendenhall, William M., et al. "Skin cancer of the head and neck with perineural invasion." *American journal of clinical oncology* 30.1 (2007): 93-96.
8. Mendenhall, William M., et al. "Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck." *The Laryngoscope* 119.10 (2009): 1994-1999.
9. Chen, Allen M., et al. "Radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma involving the parotid area lymph nodes: dose and volume considerations." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 69.5 (2007): 1377-1380.

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

AVANÇOS NO TRATAMENTO SISTÊMICO DO CEC DE PELE

Entendido como uma neoplasia com baixo risco de complicações e passível de cura através de técnicas cirúrgicas ou de radioterapia na maior parte dos casos, a elevada prevalência do CEC de pele se traduz em números não desprezíveis de óbitos, em muitas séries comparáveis àqueles causados pelo melanoma.¹ Em fases avançadas, o CEC de pele demonstra tropismo pelo envolvimento linfonodal e, quando na forma de metástases à distância, pelos pulmões, ossos e, menos frequentemente, sistema nervoso central. Aos pacientes com doença nodal, sistêmica e recidivada, somam-se aqueles nos quais eventual cirurgia resultaria em morbidade significativa, disfunção permanente ou dano estético irreparável. De fato, diversas séries sugerem que o CEC classificado como “avançado”, aos quais alguma forma de tratamento sistêmico é indicada, perfaz aproximadamente 3 a 5% da totalidade de casos.¹⁻³

Ainda que, até recentemente, nenhum regime de tratamento fosse formalmente aprovado para pacientes com CEC de pele avançado, diversos esquemas foram extrapolados à prática clínica a partir de variados graus de atividade demonstrados em carcinomas epidermóides de outros sítios primários, como pulmão e cabeça e pescoço. Por anos, regimes contendo agentes citotóxicos, sobretudo platinas, representaram a base do tratamento do CEC de pele avançado. Combinações de cisplatina/bleomicina, cisplatina/doxorubicina, cisplatina/fluorouracil ou mesmo carboplatina/paclitaxel resultaram em taxas de resposta (TR) ao redor de 30 a 50%, porém habitualmente de curta duração, com medianas de sobrevida livre de progressão (SLP) ao redor de 6 meses e medianas de sobrevida global (SG) não superiores a 12 meses na maior parte dos cenários.^{4,5} Além da limitada eficácia, deve-se ponderar também o perfil de tolerância de tais combinações, sobretudo frente às características epidemiológicas do CEC de pele, tipicamente acometendo indivíduos além da 6ª a 7ª décadas de vida e acompanhados de outras comorbidades ocasionalmente limitantes.

Na última década, a partir da constatação de que a via do epidermal growth factor receptor (EGFR) desempenharia papel central no crescimento e progres-

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

são do CEC de pele, diversos estudos buscaram atestar a eficácia dos agentes anti-EGFR em pacientes com doença avançada. Como exemplo, o cetuximabe foi avaliado em estudo de fase II que incluiu 36 pacientes sem tratamentos sistêmicos prévios, resultando em TR de 8%, incluindo duas respostas completas, porém medianas de SLP e SG de 4,1 e 8,1 meses, respectivamente.⁶ De forma semelhante, agentes como panitumumabe, erlotinibe, gefitinibe e lapatinibe também demonstraram graus variados de atividade, com taxas de resposta variando de 10 a 31% e medianas de SG ao redor de 12 meses.⁷⁻¹⁰ Convém salientar, porém, que nenhuma dessas alternativas foi adequadamente avaliada em estudos randomizados destinados a pacientes com CEC de pele, criando uma população de pacientes com uma necessidade terapêutica não atendida, tratados usualmente de forma consideravelmente heterogênea.⁵

Mais recentemente, os mecanismos de carcinogênese relacionados ao CEC de pele, que envolvem dano solar, inflamação crônica e distúrbios imunes/imunossupressão, serviram de justificativa para a investigação da imunoterapia como forma de tratamento desses pacientes. De fato, diversas evidências apontam que o CEC de pele é marcado por elevada carga de mutações não sinônimas potencialmente imunogênicas, padrões de dano ao DNA que traduzem uma assinatura relacionada aos efeitos induzidos pela radiação ultravioleta, e graus variáveis de expressão do ligante do PD-1 (PD-L1), tanto por células tumorais quanto por componentes do infiltrado imune.¹¹⁻¹⁴

O primeiro agente dessa classe de medicamentos a ser aprovado para uso clínico foi o cemiplimabe (anteriormente denominado REGN2810), um anticorpo monoclonal IgG4 com ação anti-PD-1. A segurança do cemiplimabe foi inicialmente avaliada em um estudo de fase I (NCT02383212) que contemplou duas coortes de expansão específicas para pacientes com CEC de pele metastático ou localmente avançado tratados com cemiplimabe na dose de 3mg/kg a cada 14 dias por até 48 semanas.^{15,16} Dentre 60 pacientes com tumores sólidos variados, os eventos adversos mais frequentes foram fadiga, artralguas e náuseas, e respostas ocorreram independentemente da expressão do PD-L1.^{15,16} Os dados de eficácia das coortes de expansão do estudo de fase I foram publicados em conjunto com os resultados do cemipli-

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

mabe em pacientes com CEC de pele metastático tratados no estudo de fase II, ainda em andamento (NCT02760498).¹⁷

Dentre os 26 pacientes incluídos nas coortes de expansão (fase I), a TR foi de 50%, e 47% para aqueles com CEC de pele metastático (n=59; fase II), com mais de 50% das respostas sustentadas além de 6 meses em ambos grupos. O cemiplimabe demonstrou perfil de tolerância em linha com outros agentes anti-PD-1 já aprovados para uso clínico para outras indicações, como nivolumabe ou pembrolizumabe, e menos de 7% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a toxicidades. Os dados pertinentes aos pacientes com CEC de pele metastático incluídos no estudo de fase II (Grupo 1) foram recentemente atualizados, demonstrando TR de 49,2%, intervalo mediano para resposta inferior a 2 meses, além de mediana de SLP de 18,4 meses e mais de 70% dos pacientes vivos em 2 anos.¹⁸ Também recentemente, foram apresentados os resultados do grupo de pacientes com doença localmente avançada tratados com cemiplimabe na dose de 3mg/kg a cada 14 dias no mesmo estudo de fase II (Grupo 2). Nessa coorte selecionada, a TR foi de 43,6%, incluindo 12,8% de respostas completas.¹⁹ O cemiplimabe se encontra registrado pela ANVISA para uso clínico na dose de 350mg/dose por via endovenosa a cada 21 dias para pacientes com CEC de pele avançado, tanto em primeira linha quanto após falha a tratamentos prévios.

Outros bloqueadores de correceptores imunes também se encontram em avaliação no tratamento do CEC de pele avançado. Em estudo de fase II de braço único que incluiu 39 pacientes, o agente anti-PD-1 pembrolizumabe resultou em TR em 15 semanas de 38%, e mediana de SLP de 8,4m.²⁰ Da mesma forma, um estudo destinado a avaliar a eficácia do nivolumabe em pacientes com CEC de pele avançado e sem tratamentos sistêmicos prévios se encontra em andamento (NCT03834233)

Dessa forma, apesar da carência de estudos de fase III, a eficácia demonstrada pelos agentes anti-PD-1 em estudos de fase I/II, somada à possibilidade de respostas sustentadas e perfil de tolerância, permite sugerir que essa classe de medicamentos representa o tratamento padrão para pacientes com CEC de pele avançado, não passível de tratamento cirúrgico e/ou radio-

terápico. Esquemas tradicionalmente utilizados, contendo quimioterapia ou agentes anti-EGFR, ainda fariam parte das alternativas terapêuticas, porém reservados a linhas subsequentes de tratamento e naqueles pacientes com bom performance-status, ou ainda àqueles usualmente não candidatos ao uso da imunoterapia, como portadores de condições autoimunes graves em atividade ou recebedores de transplantes de órgãos sólidos. Naturalmente, a pronunciada atividade demonstrada em pacientes com CEC de pele avançado servirá de base para a investigação desses agentes também em outros contextos, incluindo o tratamento perioperatório (neo- ou adjuvante), reforçando a impressão de que o tratamento do CEC de pele é alvo da mesma transformação que modificou os padrões de tratamento em outras neoplasias cutâneas, como o melanoma e o carcinoma de células de Merkel, traduzindo-se em ganhos cada vez mais robustos aos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Karia PS et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jun;68(6):957.
2. Rogers HW et al. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct;151(10):1081.
3. Schmults CD et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013 May;149(5):541.
4. Cranmer LD et al. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist*. 2010;15(12):1320-8
5. Hillen U et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*. 2018 Jun;96:34.
6. Maubec E et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3419.
7. Foote MC et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):2047.
8. Gold KA et al. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer*. 2018 May 15;124(10):2169.

CARCINOMA ESCAMOSO DA PELE

9. Jenni D et al. A prospective clinical trial to assess lapatinib effects on cutaneous squamous cell carcinoma and actinic keratosis. *ESMO Open*. 2016; 1(1): e000003.
10. William Jr WN et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Dec;77(6):1110.
11. Chalmers ZR et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017 Apr 19;9(1):34.
12. Pickering CR et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 15;20(24):6582.
13. Slater NA et al. PD-L1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma correlates with risk of metastasis. *J Cutan Pathol*. 2016 Aug;43(8):663.
14. Varki V et al. PD-L1, B7-H3, and PD-1 expression in immunocompetent vs. immunosuppressed patients with cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2018 May;67(5):805.
15. Papadopoulos KP et al. A first-in-human study of REGN2810, a monoclonal, fully human antibody to programmed death-1 (PD-1), in combination with immunomodulators including hypofractionated radiotherapy (hfRT). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr 3024)
16. Papadopoulos KP et al. REGN2810: A fully human anti-PD-1 monoclonal antibody, for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)—Initial safety and efficacy from expansion cohorts (ECs) of phase I study. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9503).
17. Migden MR et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 26;379(4):341.
18. Guminski AD et al. Phase 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC; Group 1): 12-month follow-up. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 9526)
19. Migden MR et al. Primary analysis of Phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (laCSCC). *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 6015)
20. Maubec E et al. Pembrolizumab as first-line therapy in patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): Phase 2 results from CARSKIN. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 9547).

PATROCÍNIO:

SANOFI GENZYME 