Cenários complicados em CCE: você sabe manejar essas simulações de pacientes?

www.medscape.org/column/csc-patient-scenarios-portuguese

O carcinoma de células escamosas cutâneo (CCE) é a segunda forma mais comum de câncer de pele após o carcinoma basocelular (CBC) e sua incidência está aumentando em todo o mundo. De acordo com uma análise do banco de dados do Global Burden of Disease (GBD) Study 2017, os CCEs aumentaram 310% entre 1990 e 2017, o maior aumento entre as malignidades rastreadas pelo GBD.⁴ O risco de desenvolver a doença ao longo da vida continua a aumentar a cada ano, uma tendência que provavelmente persistirá devido ao envelhecimento da população.^{1,2} Uma análise de dados identificou que as taxas europeias de incidência padronizada para idade (EASR) de CCE por paciente por ano no período 2013 a 2015 foi de 77 por 100.000 pessoas-ano. Um aumento percentual médio anual de 5% entre 2013 e 2015 foi observado tanto para CBC quanto para CCE.¹ Claramente, os cânceres de pele foram 4 vezes mais comuns do que qualquer outro câncer no Reino Unido em 2015.¹ Há também evidências de que, embora os CBCs sejam muito mais comuns do que os CCEs na população mais jovem, há uma incidência desproporcionalmente crescente de CCE em grupos etários mais velhos.³ CCE e CBC são conhecidos coletivamente como câncer de pele não melanoma (CPNM) ou, mais precisamente, carcinomas de queratinócitos.^{4,5} O CCE apresenta baixo risco de metástase, mas pode envolver áreas consideráveis de tecidos moles, cartilagens e ossos e produzir destruição e desfiguração locais importantes. A maioria dos pacientes tem um excelente prognóstico após a alta cirúrgica; a taxa de sobrevivência em 5 anos é $\geq 90\%$.^{6,7} As incidências estimadas de metástase linfonodal e morte específica pela doença para CCE são de 3,7% a 5,2% e de 1,5% a 2,1%, respectivamente.⁷ O acometimento dos linfonodos regionais aumenta significativamente o risco de recidiva e morte.⁶ CCEs são responsáveis pela maioria das mortes por CPNM.⁷

Múltiplos fatores aumentam o risco de CCE, mas a exposição solar cumulativa, especialmente na infância e juventude, é o mais significativo.⁸ A exposição solar crônica, a exposição solar total específica em um local e o número de queimaduras solares específicas em um local estão fortemente correlacionados com o desenvolvimento da doença. Indivíduos com pele, cabelo e olhos claros e com exposição excessiva ao sol estão em maior risco devido à sua suscetibilidade a danos oncogênicos por ultravioleta (UV) em genes associados à pigmentação. O risco de CCE também é elevado em pacientes imunossuprimidos devido a transplante de órgão, linfoma (principalmente leucemia linfocítica crônica, que acarreta um risco maior de desfechos negativos de CCE), HIV ou outras causas.^{6,9}

DIAGNÓSTICO

A propedêutica para um paciente com lesão suspeita começa com um histórico médico e exame físico, incluindo um exame de pele completo e avaliação da superfície da pele do sítio primário quanto à presença de metástase em trânsito.² O histórico deve incluir câncer de pele anterior, histórico familiar de câncer de pele e outros cânceres, exposição solar cumulativa estimada ao longo da vida, exposição a arsênio, tabagismo, exposições ocupacionais cancerígenas, exposição à radiação e causas potenciais de imunossupressão.¹⁰ As Orientações Conjuntas do Fórum Europeu de Dermatologia (EDF), da Associação Europeia de Dermatologia Oncologia (EADO) e da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) indicam que a histologia é o padrão-ouro para o diagnóstico de CCE.² Em todos os CCEs com suspeita clínica, devem ser realizadas uma biópsia ou excisão e confirmação histológica. O painel de consenso europeu também propõe um limiar mais baixo para biópsia de lesões suspeitas para receptores de transplante de órgãos sólidos.

É essencial uma documentação suficiente do tumor cutâneo com medição do diâmetro clínico máximo no prontuário do paciente antes da biópsia e da cirurgia. Além disso, recomenda-se a documentação dos sintomas e fotografia antes da biópsia. Registrar o diâmetro clínico é fundamental, pois esse é um fator vital na classificação de risco e estadiamento do CCE e substitui o tamanho registrado no laudo histológico, que normalmente está alterado devido às técnicas de processamento da amostra. No pré-operatório, o maior diâmetro clínico da lesão (incluindo a borda periférica do eritema) deve ser registrado e anotado no relatório da cirurgia, pois faz parte do estadiamento prognóstico adicional. O relatório histopatológico final (após a excisão) deve incluir fatores de risco histológicos relevantes para o estadiamento e prognóstico do CCE, incluindo espessura e profundidade da invasão, presença ou ausência de invasão perineural (IPN), grau de diferenciação e situação da margem e tipo desmoplásico. Outras características histológicas úteis podem ser registradas, incluindo o subtipo histológico, invasão linfovascular e calibre dos nervos afetados com IPN se $> 0,1$ mm. A situação da margem periférica e profunda também deve ser mencionada.² Para suspeita de acometimento do tecido subjacente, recomenda-se tomografia computadorizada (TC) (óssea) ou ressonância magnética (RM) (tecidos moles) para determinar a extensão da infiltração local. Todos os pacientes com CCE localmente avançado devem ser submetidos a exames de imagem para descartar metástases, assim como aqueles com acometimento linfonodal para descartar metástases à distância.²

CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO

Após a propedêutica, uma avaliação de risco do tumor primário ajudará a orientar o plano de tratamento.^{2,6} Os sistemas de estadiamento para CCE incluem o da.⁸ A edição do manual de estadiamento da União Internacional para o Controle do Câncer (UICC) e o do Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC). Esses sistemas de estadiamento usam o diâmetro clínico máximo do tumor primário como principal característica de alto risco para a classificação da categoria T. Invasão histológica (além de gordura subcutânea) e presença de IPN levam o tumor para T3 e a extensão local até o osso ou forame levam para T4. O sistema da UICC usa uma classificação TNM separada para CCE não de cabeça e pescoço e CCE de cabeça e pescoço, enquanto o do AJCC foi desenvolvido apenas para cânceres de cabeça e pescoço.²

As orientações sobre CCE mais recentes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) oferecem uma abordagem para estratificar o CCE como de risco baixo, alto e muito alto usando-se parâmetros clínicos e patológicos. Os critérios para CCEs de risco alto incluem:⁶

- Tumores ≥ 2 cm a < 4 cm no tronco e extremidades
- Qualquer tumor na cabeça, pescoço, mãos, pés, pré-tíbia ou área anogenital
- Tumores com bordas mal definidas
- Tumores recidivantes ou de crescimento rápido
- Tumores em local de radioterapia prévia ou um processo inflamatório crônico
- Sintomas neurológicos
- Imunossupressão
- Um subtipo histológico de alto risco (adenóide, adenoescamoso ou metaplásico)
- Acometimento perineural

Os critérios para CCEs de risco muito alto incluem:⁶

- Qualquer tumor ≥ 4 cm em qualquer local
- Tumores mal diferenciados
- Desmoplásico
- Qualquer tumor com profundidade > 6 mm ou com invasão além da gordura subcutânea
- Células tumorais dentro da bainha nervosa de um nervo mais profundo que a derme ou com tamanho $\geq 0,1$ mm
- Acometimento linfático ou vascular

Alguns especialistas sugerem uma classificação adicional como de risco muito alto para tumores com invasão linfovascular, perineural, periorbital, parotídea, cartilaginosa ou óssea ou se o paciente desenvolver metástase em trânsito, regional ou à distância.¹¹

TRATAMENTO

CCE local de baixo risco

O objetivo principal no tratamento do CCE é remover completamente o tumor preservando a função e a estética. No caso de CCE localizado, ou seja, tumores sem comprometimento clínico ou radiográfico dos linfonodos, isso geralmente é conseguido com cirurgia. Recomenda-se uma margem de segurança clínica de 5 mm. A radioterapia pode ser considerada como tratamento primário em pacientes que não são elegíveis para cirurgia (p. ex., para aqueles com CCE localmente avançado, comorbidades ou que recusaram a cirurgia) ou nos casos em que a cirurgia curativa não é possível ou pode ser desfigurante.¹² Seu uso é restrito devido ao custo, necessidade de várias sessões de tratamento e chances de aumentar o risco de câncer de pele no longo prazo. Criocirurgia, terapia tópica e curetagem mais eletrodissecação também podem ser consideradas para lesões de risco muito baixo quando tratamentos mais eficazes são contraindicados ou impraticáveis. Esses tratamentos são usados rotineiramente em casos de CCE in situ.^{6,8}

CCE local de alto risco

O grupo do consenso europeu afirma que grandes tumores ou tumores em locais de alto risco podem ser submetidos a punção ou biópsia incisional para confirmação histológica e planejamento de uma posterior excisão completa.¹² A excisão cirúrgica com avaliação circunferencial completa das margens periférica e profunda (ACCMCP: cirurgia de Mohs ou Tubingen) é recomendada para CCE de risco muito alto. A reconstrução deve ser adiada até que seja estabelecida uma margem clara ou uma excisão adicional não possa ser realizada. A ACCMCP permite a análise intraoperatória de 100% da margem de excisão, o que é um requisito fundamental para a

remoção ideal de tumores de alto risco.^{6,8} ACCMCP com análise de secção permanente por um dermatopatologista (Tubingen) ou análise de secção congelada intraoperatória pelo cirurgião que fez a ressecção (cirurgia de Mohs) são formas aceitáveis de ACCMCP. Para candidatos a tratamento não cirúrgico, uma terceira opção é a radioterapia ou, se a radioterapia curativa não for viável, a terapia sistêmica.^{6,8,12} Pacientes com CCE muito grande podem não ser bons candidatos à cirurgia devido a comorbidades com contra-indicação à anestesia geral.¹³ A radioterapia adjuvante é recomendada para CCE que demonstra evidência de envolvimento multifocal perineural ou de grandes nervos e para pacientes cujas margens teciduais são positivas após a cirurgia definitiva. A quimioterapia citotóxica tem sido usada com algum sucesso no curto prazo em pacientes com CCE localizado de alto risco, geralmente com tumores primários grandes e profundamente invasivos que dificilmente seriam curados por cirurgia ou radioterapia. Para doença localmente avançada para a qual radioterapia curativa e cirurgia curativa não são viáveis, pode ser considerado um tratamento com imunoterapia (cemiplimabe ou um ensaio clínico). Algumas respostas foram observadas em pequenos estudos de terapia com inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com doença localmente avançada não metastática. No entanto, nenhum dado sobre terapias sistêmicas foi compilado a partir de estudos prospectivos e comparativos em doenças locais de alto risco.^{6,8,12}

CCE localmente avançado ou metastático

Metástases cutâneas em trânsito e em linfonodos regionais são a apresentação metastática mais comum no CCE, seguidas por metástases à distância.⁸ Pacientes com acometimento nodal confirmado devem ser submetidos a TC com contraste da bacia nodal para determinar o tamanho, o número e a localização dos linfonodos, bem como TC de tórax/abdome/pelve com contraste ou tomografia por emissão de pósitrons (PET)/TC para descartar doença distante. Após avaliação cirúrgica, o paciente com doença considerada operável deve ser submetido à excisão do tumor primário e dissecação do linfonodo regional.⁶ Fatores que podem descartar a cirurgia como uma opção viável incluem invasão local extensa ou metástase distante do tumor.¹³ Radioterapia adjuvante com ou sem quimioterapia sistêmica concomitante também deve ser considerada, principalmente para doença N2 (envolvimento de múltiplos linfonodos ou de um único linfonodo maior que 3 cm ou com disseminação extracapsular).^{6,8,12} Para todos os pacientes com doença avançada, é obrigatória uma abordagem multidisciplinar.¹²

Para doença regional inoperável ou incompletamente ressecada, recomenda-se radioterapia, potencialmente em conjunto com cisplatina, cisplatina e 5-fluorouracil, um inibidor de EGFR ou carboplatina.^{6,12} Se a radioterapia curativa não for viável, recomenda-se terapia sistêmica com os inibidores do checkpoint imunológico cemiplimabe ou pembrolizumabe ou participação em um ensaio clínico. Se o paciente for inelegível ou sua doença tiver progredido com essas opções, podem ser considerados cisplatina, cisplatina mais 5-fluorouracil, um inibidor de EGFR ou carboplatina.⁶

O risco de metástases distantes no CCE é de apenas 0,4%. Para recidiva regional ou doença metastática distante, recomenda-se a participação em um ensaio clínico, quando disponível. Outras opções incluem monoterapia com cisplatina, cisplatina mais 5-fluorouracil, um inibidor de EGFR (por exemplo, cetuximabe) ou um inibidor de checkpoint imunológico. Os melhores cuidados paliativos e de suporte para maximizar a qualidade de vida devem ser disponibilizados aos pacientes com doença avançada.^{8,12}

Inibidores de EGFR

O EGFR é altamente expresso no CCE. O *cetuximabe*, um anticorpo monoclonal que inibe o EGFR, é aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para CCE de cabeça e pescoço avançado ou metastático combinado com radioterapia e quimioterapia à base de platina, respectivamente. Ele foi avaliado em um estudo de fase 2 em 36 pacientes com CCE irresssecável. Após administração semanal por 6 semanas, a taxa de controle da doença foi de 69% (intervalo de confiança de 95% [IC]: 52%, 84%) na população com intenção de tratar. Entre as 25 respostas houve 8 respostas parciais e 2 respostas completas. Não houve mortes atribuíveis ao cetuximabe. Três eventos adversos graves – 2 reações à infusão de grau 4 e 1 pneumopatia intersticial de grau 3 – foram relatados. Esse estudo foi limitado por seu pequeno tamanho de amostra e ausência de grupo de controle.¹⁴

Panitumumabe, outro anticorpo monoclonal anti-EGFR comercializado como terapia para câncer colorretal, foi avaliado em um estudo de fase 2 em 16 pacientes com CCE não candidatos à terapia local, dos quais 14 tinham recebido radioterapia anterior e 7 tinham recebido quimioterapia citotóxica. Eles foram tratados a cada 2 semanas por pelo menos 3 ciclos até a progressão da doença. A melhor taxa de resposta global foi de 31% (IC de 95%: 11%, 59%), com 3 pacientes atingindo resposta parcial e 2 atingindo resposta completa. Outros 6 pacientes apresentaram doença estável. A média de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) foi de 8 e 11 meses, respectivamente. Cinco participantes apresentaram eventos adversos de grau 3 ou 4 (toxicidade cutânea em 4 desses pacientes). Este estudo teve limitações por seu pequeno tamanho de amostra, falta de um grupo controle e a restrição a um centro de estudo de uma única instituição.¹⁵

Em um estudo de fase 2 do inibidor oral de tirosina quinase do EGFR *gefitinibe*, 40 pacientes com CCE não passíveis de terapia curativa

foram tratados diariamente até a progressão da doença ou toxicidade intolerável. A taxa de resposta alvo preespecificada foi de 20%. Houve 6 respostas parciais em 37 pacientes avaliáveis, para uma taxa de resposta global de 16% (IC de 95%: 0,06, 0,32). Outros 13 pacientes (35%) tinham doença estável em 8 semanas. A duração média da resposta e a SLP foram de 31,4 meses (IC de 95%: 3,91, não aplicável) e de 3,8 meses (IC de 95%: 2,2, 5,7), respectivamente. As toxicidades não hematológicas mais comuns relatadas foram erupção cutânea/acne, diarreia, fadiga, hipomagnesemia e náusea. Esse estudo foi limitado por ser um estudo de braço único e instituição única, e a taxa de resposta alvo preespecificada não foi atingida.¹⁶

Outro estudo de fase 2 avaliou a taxa de resposta à terapia diária com o inibidor de tirosina quinase de EGFR *erlotinibe* em 39 pacientes com CCE locorregionalmente recidivante ou metastático não passível de tratamento curativo. Para os 39 pacientes que receberam tratamento no estudo, a SLP média foi de 4,7 meses (IC de 95%: 3,5, 6,2), com SG média de 13 meses (IC de 95%: 8,4, 20,5). Dos 29 pacientes que foram avaliados quanto à resposta após completar 4 semanas de terapia, 3 (10%) apresentaram resposta parcial, 18 (62%) tinham doença estável e 8 (28%) tinham doença progressiva. A taxa de resposta global foi de 10% e a taxa de controle da doença foi de 72%. As toxicidades mais comuns foram erupção cutânea acneiforme e fadiga, que foram de graus 1 e 2. As toxicidades de grau 3 foram fadiga, erupção acneiforme, desidratação e síncope. Este estudo teve limitações por seu pequeno tamanho de amostra, a falta de um grupo controle e a restrição a um centro de estudo de uma única instituição. Os pesquisadores concluíram que não se justificava um estudo mais aprofundado de inibidores de tirosina quinase de EGFR nessa população.¹⁷

O uso desses inibidores de EGFR – cetuximabe, panitumumabe, gefitinibe e erlotinibe, bem como lapatinibe, afatinibe e axitinibe, osimertinibe, neratinibe, vandetanibe, dacomitinibe e necitumumabe – em pacientes com CCE seria considerado fora da indicação.

Inibidores de checkpoint imunológico

Os receptores da proteína de morte programada-1 (PD-1) são expressos em linfócitos T citotóxicos ativados; sua interação com o ligante PD-L1 nas células tumorais reprime a resposta das células T a um tumor. A interrupção dessa interação com agentes imunomoduladores que bloqueiam esses alvos pode aumentar essa resposta às células cancerosas.¹⁸ PD-1 e ligantes de PD estão significativamente envolvidos em lesões de CCE, e os inibidores de checkpoint imunológico direcionados a PD-1 e PD-L1 demonstraram atividade antitumoral promissora em estudos iniciais e relatos de casos em pacientes com CCE.^{19,20,21-23}

É essencial reconhecer que a terapia com inibidor de checkpoint imunológico (ICI) está associada a um conjunto muito específico de efeitos adversos inflamatórios, chamados de eventos adversos imunorrelacionados (irAEs).²⁴ Os irAEs podem envolver qualquer órgão ou sistema do corpo, mas as toxicidades gastrointestinais (GI), cutâneas, hepáticas, endócrinas, pulmonares e cardíacas são as mais comuns. Os médicos devem manter um alto nível de suspeita de que os sintomas relacionados a esses sistemas são devidos ao tratamento. O tempo médio até o início das toxicidades varia, mas, normalmente, é de 6 semanas para toxicidades GI (intervalo de 1 a 107,5 semanas), 4 semanas para toxicidades cutâneas (intervalo de 2 a 150 semanas), 14,5 semanas para toxicidades endócrinas (intervalo de 1,5 a 130 semanas), 34 semanas para pneumonite (intervalo de 1,5 a 127 semanas) e 6 semanas para toxicidade cardíaca (intervalo de 2 a 54 semanas).²⁵

Os médicos podem consultar as orientações da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) para obter detalhes específicos sobre o manejo de irAEs associados à terapia com ICI.²⁵ O manejo de irAEs consiste em administrar imunossupressores. No caso de um irAE, a terapia com ICI pode precisar ser suspensa e, se o irAE for de grau 3 ou superior, a terapia pode precisar ser descontinuada permanentemente. Quando tratados corretamente e em tempo hábil, a maioria dos pacientes se recupera completamente dos irAEs.²⁴ Antes de iniciar a terapia com ICI, os pacientes devem ser informados sobre os riscos de irAEs e saber quando procurar avaliação e tratamento. Os pacientes também devem compreender a importância de informar todos os outros médicos de que estão recebendo terapia com ICI. Pacientes com doenças autoimunes podem estar em risco de agravamento da doença durante o tratamento com ICI. Uma vez que o tratamento padrão para irAEs envolve imunossupressão, os médicos devem considerar o fornecimento de profilaxia para infecções oportunistas em pacientes recebendo terapia imunossupressora de longo prazo (> 6 semanas). Em todos os casos, os médicos devem diminuir gradualmente a terapia imunossupressora ou corticosteroide com base na resposta do paciente.²⁶

O *cemiplimabe*, um anticorpo anti-PD-1, está aprovado pela EMA para o tratamento de pacientes com CCE metastático ou localmente avançado que não são candidatos a cirurgia ou radioterapia curativas, tornando-se o primeiro medicamento aprovado especificamente para CCE avançado. A aprovação foi baseada nos resultados de um estudo fundamental de fase 2, EMPOWER-CSCC-1, e em 2 coortes de expansão de CCE avançado de um estudo de fase 1 aberto não randomizado. Os estudos envolveram 108 pacientes com doença metastática (n = 75) ou localmente avançada (n = 33) que foram tratados a cada 2 semanas por até 48 semanas no estudo de fase 1 ou 96 semanas no estudo de fase 2. A taxa de resposta objetiva para a população geral foi de 47,2% (IC de 95%: 37,5%, 57,1%; taxa de resposta completa foi de 3,7% e a taxa de resposta parcial foi de 43,5%). Uma duração de resposta ≥ 6 meses foi alcançada por 61% dos indivíduos. As reações adversas observadas em ≥ 20% dos que receberam cemiplimabe em ensaios clínicos foram fadiga, erupção

cutânea e diarreia.^{27,28}

O *pembrolizumabe* é um anticorpo monoclonal antagonista a PD-1 que recebeu aprovação da Food and Drug Administration dos EUA em junho de 2020 para pacientes com CCE recidivante ou metastático não curável por cirurgia ou radioterapia.²⁹ O *pembrolizumabe* ainda não foi aprovado para CCE pela EMA. A aprovação nos EUA seguiu-se à conclusão do KEYNOTE-629, um estudo aberto de grupo único que avaliou a eficácia e a tolerabilidade do agente em pacientes com doença recidivante ou metastática não passível de cirurgia ou radioterapia que receberam 200 mg de *pembrolizumabe* a cada 3 semanas. Na segunda análise parcial de 105 pacientes, a taxa de resposta objetiva foi de 35,2% (IC de 95%: 26,2%, 45,2%), que incluiu 11 respostas completas e 26 respostas parciais, e a taxa de controle da doença foi de 52,4% (IC de 95%: 42,4%, 62,2%). No grupo localmente avançado (LA), a duração média da resposta não foi alcançada e as taxas de SLP estimadas em 6 e 12 meses foram de 60,9% (IC de 95%: 46,2%, 72,8%) e de 54,4% (IC de 95%: 39,6%, 67,0%), respectivamente. A SLP foi de 6,9 meses (IC de 95%: 3,1, 8,5), e a SG mediana não foi alcançada (IC de 95%: 10,7 meses, não alcançada) e a taxa de SG estimada em 12 e 18 meses foi de 73,6% (IC de 95%: 59,5%, 83,4%). Eventos adversos relacionados ao tratamento foram relatados em 69,2% dos pacientes, mais comumente prurido (18,2%), astenia (12,6%) e fadiga (14,5%). Eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 a 5 ocorreram em 11,9% dos pacientes. As limitações do estudo incluem o desenho de braço único e a duração do acompanhamento nessa análise parcial.⁴² Um estudo francês de fase 2 prospectivo, CARSKIN, avaliou o tratamento com *pembrolizumabe* por até 2 anos em pacientes virgens de tratamento com CCE avançado. Inicialmente, 39 pacientes foram incluídos no estudo (coorte primária) e, devido aos resultados parciais promissores, 18 pacientes adicionais foram recrutados (coorte de expansão). Após 15 semanas, a taxa de resposta geral foi de 41% (IC de 95%: 26%, 58%), com 3 respostas completas (8%) e 13 respostas parciais (33%) na coorte primária de 39 pacientes e 1 resposta completa (8%) e 7 respostas parciais (39%) na coorte de expansão de 18 pacientes. Na coorte primária, a SLP média foi de 6,7 meses, a SG média foi de 25,3 meses e SG de 1 ano foi de 75,5%. Eventos adversos relacionados ao tratamento foram observados em 71% dos pacientes.³¹

O *nivolumabe* é um anticorpo monoclonal antagonista a PD-1 aprovado pela EMA para o tratamento de CCE de mucosa recidivante ou metastático da cabeça e pescoço após progressão com terapia à base de platina e vários outros tipos de câncer. É um medicamento experimental para CCE.³² Vários estudos de fase 2 com *nivolumabe*, bem como vários outros inibidores de checkpoint imunológico, estão em andamento em pacientes com CCE. O uso de qualquer um desses agentes para tratar CCE seria considerado fora da indicação.

- O *nivolumabe* está em um estudo brasileiro unicêntrico de fase 2 em 24 pacientes virgens de tratamento sistêmico com CCE metastático e/ou localmente avançado³³
- O *nivolumabe* está em um estudo de fase 2 em combinação com *talimogene laherparepvec* (uso fora da indicação) em pacientes com CPNM, outros tumores de pele e linfomas³⁴
- O *nivolumabe* é objeto de um estudo de fase 2 aberto de braço único e multicêntrico no Japão com 30 pacientes com CCE metastático e outros tumores epiteliais cutâneos metastáticos raros³⁵
- O *atezolizumabe* e o *avelumabe* são anticorpos antagonistas a PD-L1 aprovados pela EMA para vários tipos de câncer:
 - O *atezolizumabe* está sendo avaliado em um estudo de fase 2 aberto de prova de conceito em combinação com *cobimetinibe* (uso fora da indicação) em pacientes com tumores raros avançados, incluindo CCE³⁶
 - O *atezolizumabe* será avaliado em um estudo de fase 2 planejado com 20 pacientes, administrado como terapia neoadjuvante em CCE avançado cirurgicamente ressecável³⁷
 - O *avelumabe* mais *cetuximabe* está sendo comparado com a monoterapia com *avelumabe* em um estudo randomizado de fase 2 em 59 pacientes com CCE avançado³⁸
 - O *avelumabe* está sendo estudado em um estudo de fase 2 em combinação com radioterapia radical em pacientes com CCE irresssecável³⁹
- O anticorpo monoclonal anti-PD-L1 em investigação CK-301 (*cosibelimabe*) (uso fora da indicação) é objeto de um estudo de fase 1 aberto de escalonamento de dose em 500 participantes com uma variedade de tumores recidivantes ou metastáticos, inclusive CCE⁴⁰

ACOMPANHAMENTO E EDUCAÇÃO

Pacientes com um tumor CCE enfrentam 30% a 50% de chance de ter outro CPNM dentro de 5 anos e apresentam risco elevado de melanoma. Cerca de 75% das recidivas e metástases locais de CCE ocorrem dentro de 2 anos após o diagnóstico inicial e 95% em 5 anos.^[10] Pacientes com doença local devem fazer um exame completo da pele e dos linfonodos a cada 3 a 6 meses nos primeiros 2 anos, a cada 6 a 12 meses nos próximos 3 anos e anualmente a partir de então. As diretrizes do consenso europeu recomendam o acompanhamento da doença metastática regional a cada 3 meses durante 5 anos e depois a cada 6 a 12 meses.^[10,12]

A educação do paciente para aqueles com alto risco de recidiva ou progressão da doença é importante para facilitar a detecção precoce e a busca imediata do tratamento no início do desenvolvimento do tumor. A educação ampla e repetitiva também tem um papel no incentivo aos indivíduos de alto risco a evitar o sol e a usar proteção solar. Os pacientes também devem aprender o método de autoexame sistemático da pele e dos gânglios linfáticos e realizar essa verificação mensalmente.^[6,12]

REFERENCES

1. Venables ZC, Nijsten T, Wong KF, et al. Epidemiology of basal and cutaneous squamous cell carcinoma in the UK 2013-15: a cohort study. *Br J Dermatol*. 2019;181:474-482.
2. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 2020;128:60-82.
3. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the U.S. population, 2012. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1081-1086.
4. Urban K, Mehrmal S, Uppal P, et al. The global burden of skin cancer: a longitudinal analysis from the Global Burden of Disease Study, 1990-2017. *JAAD Int*. 2021;2:98-108.
5. Nehal KS, Bichakjian CK. Update on keratinocyte carcinomas. *N Engl J Med*. 2018;379:363-374.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Squamous Cell Skin Cancer (v1.2022). November 17, 2021. Accessed April 12, 2022.
7. Motaparathi K, Kapil JP, Velazquez EF. Cutaneous squamous cell carcinoma: review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer staging guidelines, prognostic factors, and histopathologic variants. *Adv Anat Pathol*. 2017;24:171-194.
8. Alam M, Armstrong A, Baum C, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:560-578.
9. Velez NF, Karia PS, Vartanov AR, et al. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol*. 2014;150:280-287.
10. Kauvar AN, Arpey CJ, Hruza G, Olbricht SM, Bennett R, Mahmoud BH. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment, part II: squamous cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg*. 2015;41:1214-1240. Erratum in: *Dermatol Surg*. 2016;42:443.
11. Parikh SA, Patel VA, Ratner D. Advances in the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *F1000Prime Rep*. 2014;6:70.
12. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020;128:83-102.
13. Samstein RM, Ho AL, Lee NY, Barker CA. Locally advanced and unresectable cutaneous squamous cell carcinoma: outcomes of concurrent cetuximab and radiotherapy. *J Skin Cancer*. 2014;2014:284582.
14. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senarich I, 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;29:3419-3426.

15. Foote MC, McGrath M, Guminski A, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2014;25:2047-2052.
16. William WN Jr, Feng L, Ferrarotto R, et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:1110-1113.e2.
17. Gold KA, Kies MS, William WN Jr, Johnson FM, Lee JJ, Glisson BS. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer*. 2018;124:2169-2173.
18. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:321-346.
19. Stevenson ML, Wang CQ, Abikhair M, et al. Expression of programmed cell death ligand in cutaneous squamous cell carcinoma and treatment of locally advanced disease with pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2017;153:299-303.
20. Tran DC, Colevas AD, Chang AL. Follow-up on programmed cell death 1 inhibitor for cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2017;153:92-94.
21. Chang AL, Kim J, Luciano R, Sullivan-Chang L, Colevas AD. A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor. *JAMA Dermatol*. 2016;152:106-108.
22. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer*. 2016;4:70.
23. Blum V, Müller B, Hofer S, et al. Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases. *Eur J Dermatol*. 2018;28:78-81.
24. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:76-83.
25. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2021;39:4071-4126.
26. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv119-iv142.
27. Cemiplimab-rwlc [Summary of Product Characteristics]. European Medicines Agency. Updated September 15, 2021.
28. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:341-351.
29. Pembrolizumab [Summary of Product Characteristics]. European Medicines Agency. Updated September 15, 2021.
30. Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguín N, et al. Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II Trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol*. 2020;38:2916-2925.
31. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, et al. Phase II study of pembrolizumab as first-line, single-drug therapy for patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol*. 2020;38:3051-3061.
32. Nivolumab [Summary of Product Characteristics]. European Medicines Agency. Updated September 13, 2021.
33. ClinicalTrials.gov. Nivolumab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CA209-9JC). NCT03834233. Updated February 12, 2020. Accessed October 22, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03834233>.
34. ClinicalTrials.gov. Talimogene laherparepvec and nivolumab in treating patients with refractory lymphomas or advanced or refractory non-melanoma skin cancer. NCT02978625. Updated October 5, 2021. Accessed October 22, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02978625>.

35. Ishii M, Hirai I, Tanese K, et al. Anti-PD-1 antibody therapy for epithelial skin malignancies: An investigator-initiated, open-label, single-arm, multicenter, phase II clinical trial (NMSC-PD1 Study). *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e22913.
36. ClinicalTrials.gov. Cobimetinib and atezolizumab in treating patients with advanced or refractory rare tumors. NCT03108131. Updated June 15, 2021. Accessed October 22, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108131>.
37. ClinicalTrials.gov. Neoadjuvant atezolizumab in surgically resectable advanced cutaneous squamous cell carcinoma. NCT04710498. Updated July 2, 2021. Accessed October 22, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04710498>.
38. ClinicalTrials.gov. Avelumab with or without cetuximab in treating patients with advanced skin squamous cell cancer. NCT03944941. Updated October 12, 2021. Accessed October 22, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03944941>.
39. ClinicalTrials.gov. The UNSCARRed study: UNresectable Squamous cell Carcinoma treated with Avelumab and Radical Radiotherapy (UNSCARRed). NCT03737721. Updated January 12, 2021. Accessed October 22, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737721>.
40. ClinicalTrials.gov. Phase 1 study of CK-301 (cosibelimab) as a single agent in subjects with advanced cancers. NCT03212404. Updated March 16, 2021. Accessed October 22, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03212404>.
41. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-74.
42. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol*. 2021;32:1276-1285.

Aviso legal

Esse documento destina-se apenas a fins educacionais. Não serão dados créditos de Educação Médica Contínua (CME) pela leitura do conteúdo desse documento. Para participar dessa atividade, acesse www.medscape.org/viewarticle/961019

Para dúvidas sobre o conteúdo dessa atividade, entre em contato com o fornecedor da atividade educacional pelo e-mail CME@medscape.net.

Para assistência técnica, entre em contato com CME@medscape.net

A atividade educacional apresentada acima pode envolver cenários baseados em casos simulados. Os pacientes representados nesses cenários são fictícios e nenhuma associação com nenhum paciente real é intencional ou deve ser inferida.

O material aqui apresentado não reflete necessariamente os pontos de vista da Medscape, LLC, ou das empresas que apoiam a programação educacional em medscape.org. Esses materiais podem abordar produtos terapêuticos que ainda não foram aprovados pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA e usos fora da indicação de produtos aprovados. Um profissional de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar o produto terapêutico em questão. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar pacientes ou utilizar qualquer terapia descrita nesta atividade educacional.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC