



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOSÉ ARTUR VEIGA LAERT

***Revisão sistemática: tratamento do carcinoma espinocelular
cutâneo avançado***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RICARDO JOSÉ DAVID COSTA VIEIRA

ABRIL/2019

***Revisão sistemática: tratamento do carcinoma espinocelular
cutâneo avançado***

JOSÉ ARTUR VEIGA LAERT¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

artur.laert@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4498-1990>

Resumo

INTRODUÇÃO: O carcinoma espinocelular cutâneo (CECc) é o segundo tipo mais comum de neoplasia da pele e a sua incidência tem vindo a aumentar ao longo das últimas décadas. A maioria dos CECc pode ser tratada com procedimentos simples, no entanto o tratamento da doença avançada está mal definido e, pela sua raridade, existem poucos ensaios clínicos disponíveis. Esta revisão sistemática tem como objetivo sumarizar as opções de tratamento disponíveis, focando nos avanços mais recentes.

MÉTODOS: Foram realizadas pesquisas nas bases de dados PubMed e Embase utilizando palavras-chave relacionados com o CECc avançado. Aplicando critérios específicos de inclusão e exclusão, a seleção dos artigos foi efetuada com base na leitura do título e/ou resumo. Também se consideraram elegíveis as recomendações internacionais sobre o tema.

RESULTADOS: Obtiveram-se 80 artigos publicados entre 2010 e 2018. Cirurgia, radioterapia e quimioterapia, isoladas ou em associação, têm sido considerados o tratamento padrão do CECc avançado. A deteção de mutações das vias de proliferação celular abriu as portas ao uso das terapêuticas dirigidas a alvos moleculares, nomeadamente os inibidores do EGFR. A elevada carga mutacional torna estes tumores suscetíveis de responder à imunoterapia.

DISCUSSÃO: Os resultados obtidos com cirurgia, radioterapia e quimioterapia são condicionados pelo grau de evolução da doença, sendo a sua aplicação limitada pelas comorbilidades dos doentes. Os inibidores do EGFR estão associados a respostas objetivas relevantes, embora de curta duração. Em relação à imunoterapia, os estudos iniciais sobre os inibidores do PD-1 mostram uma taxa de resposta significativa.

CONCLUSÃO: A escassez de estudos controlados para confirmar a eficácia e segurança das terapêuticas disponíveis dificulta uma standardização do tratamento baseada em evidência robusta. Apesar das novas opções terapêuticas, o CECc avançado permanece uma doença de mau prognóstico.

Palavras-chave: carcinoma espinocelular cutâneo, carcinoma espinocelular cutâneo avançado, carcinoma espinocelular cutâneo metastático, carcinoma espinocelular cutâneo de alto risco, tratamento.

Abstract

INTRODUCTION: Cutaneous squamous cell carcinoma is the second most common type of skin neoplasm and its incidence has been increasing over the last decades. Most cases can be treated with simple procedures, but the treatment of advanced disease is poorly defined and, due to its rarity, there are few clinical trials available. This systematic review aims to summarize the available treatment options, focusing on the most recent advances in this field.

METHODS: A search was performed on PubMed and Embase databases using keywords related to advanced cutaneous squamous cell carcinoma. Applying specific inclusion and exclusion criteria, the selection of the articles was done based on the reading of the title and/or summary. International recommendations on the subject were also considered eligible.

RESULTS: A total of 80 articles published between 2010 and 2018 have been found. Surgery, radiation therapy and chemotherapy, alone or in association, have been considered the standard treatment for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. Detection of mutations in cell proliferation pathways has opened the doors to the use of targeted therapies, namely EGFR inhibitors. The high mutational burden serves as a rational basis for the use of immune *checkpoint* inhibitors.

DISCUSSION: The results obtained with surgery, radiotherapy and chemotherapy are conditioned by the degree of the disease, and its application is limited by the patients comorbidities. EGFR inhibitors are associated with a significant rate of disease control, but the response is generally short-lived. Regarding immunotherapy, initial studies on PD-1 inhibitors show a significant response rate.

CONCLUSION: Considering the few controlled studies to confirm the efficacy and safety of different treatments, it is still not possible to design an evidence-based standard management of this disease. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma is a disease with poor prognosis despite the new therapies.

Keywords: cutaneous squamous cell carcinoma, advanced cutaneous squamous cell carcinoma, metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, high-risk cutaneous squamous cell carcinoma, treatment.

Índice

1. Introdução	1
2. Materiais e métodos	3
3. Resultados	4
3.1 Cirurgia	4
3.2 Radioterapia	8
3.3 Quimioterapia.....	11
3.4 Inibidores do EGFR.....	14
3.5 Inibidores do checkpoint imunológico.....	23
4. Discussão.....	29
5. Conclusão	33
6. Agradecimentos.....	34
7. Referências bibliográficas.....	35
8. Anexos	43

Lista de abreviaturas

5-FU – 5-Fluorouracil

Adj – Adjuvante

AJCC – American Joint Committee on Cancer

BGS – Biópsia do gânglio sentinela

C – Cirurgia

Ce – Cetuximab

CCNM – Cancro cutâneo “não-melanoma”

CEC – Carcinoma espinocelular

CECc – Carcinoma espinocelular cutâneo

CECcCP – Carcinoma espinocelular cutâneo da cabeça e pescoço

CECCP – Carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço

Cem – Cemiplimab

CMM – Cirurgia micrográfica de Mohs

DE – Doença estável

DP – Doença progressiva

DTM – Dose máxima tolerada

EGFR – Epidermal growth factor receptor

Er – Erlotinib

Ge – Gefitinib

HPV – Human papiloma vírus

Ipi – Ipilimumab

IPN – Invasão perineural

i.v. – Intravenoso

JAK-STAT – Janus kinase signal transducer and activator of transcription

m – Meses

MAPK – Mitogen-activated protein kinase

Neo – Neoadjuvante

Niv – Nivolumab

n/r – Não reportado

Pa – Panitumumab

Pem – Pembrolizumab

PI3K – Phosphatidylinositol 3-kinase

PLC – Phospholipase C

RC – Resposta completa

RP – Resposta parcial

RT – Radioterapia

QRT – Quimiorradioterapia

QT – Quimioterapia

SLD – Sobrevida livre de doença

ST – Sobrevida total

TCD – Taxa de controlo da doença

TR – Taxa de resposta

1. Introdução

O carcinoma espinocelular cutâneo (CEC_c) é um tumor da pele caracterizado pela proliferação maligna de queratinócitos da epiderme ou dos seus anexos. Normalmente origina-se a partir de lesões precursoras, tais como a queratose actínica e a doença de Bowen (CEC *in situ*), mas também pode surgir *de novo*, em zonas da pele irradiadas com ou sem manifestações de radiodermatite crónica ou no contexto de doenças inflamatórias cutâneas crónicas.¹

Tanto fatores endógenos, como a predisposição genética (ex.: fotótipo) e as doenças genéticas (ex.: xeroderma pigmentosum, albinismo), bem como fatores exógenos estão envolvidos na génese do CEC_c. O principal fator de risco ambiental é a exposição crónica à radiação ultravioleta.² Outros fatores envolvidos incluem carcinogéneos químicos, radiação ionizante, infeção pelo HPV e imunossupressão, especialmente em doentes transplantados.^{2,3}

O cancro cutâneo “não-melanoma” (CCNM) é uma das neoplasias malignas mais frequentemente diagnosticadas, representando um terço do total. Embora muitas entidades possam ser colocadas sob este termo, os CCNM mais comuns são o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular, correspondendo a cerca de 80% e 20%, respetivamente (<1% consiste em outros cancros).^{2,4} Cerca de 1,1 milhões de CEC_c são diagnosticados anualmente.⁵ A incidência e a prevalência do CEC_c são inexatas pois os dados epidemiológicos tendem a ser agrupados com outras formas de CEC ou como CCNM.⁶

A vasta maioria dos CEC_c ocorre sob a forma de doença localizada e é facilmente tratado através de cirurgia.^{2,7} No entanto, em contraste com o carcinoma basocelular cutâneo, que é um tumor localmente destrutivo e que raramente resulta em morte ou metastização, o CEC_c tem um comportamento mais agressivo, com maior probabilidade de invasão locorregional e/ou à distância. Os tumores podem, assim, manifestar-se com metástases em trânsito, padrão de crescimento descontínuo, infiltração local extensa ou como recorrência local em tumores previamente ressecados ou irradiados.¹

De acordo com a classificação TMN da AJCC (Anexo 2), o CEC_c avançado pode ser definido como tumores com mais de 4 cm de dimensão ou com invasão de estruturas em profundidade (T3/T4) ou com atingimento de gânglios linfáticos (N1/N2/N3) ou com metástases a distância (M1).⁸ Não existe, no entanto, consenso sobre a inclusão das variantes de alto risco na doença considerada avançada.

Os fatores considerados de alto risco são:^{1,3,6}

- 1) Diâmetro >20 mm;
- 2) Espessura >2 mm;
- 3) Localização anatômica de alto risco (orelha e lábios, local de RT prévia ou inflamação crônica, locais não expostos);
- 4) Bordos não definidos;
- 5) Crescimento rápido;
- 6) Baixo grau de diferenciação histológica;
- 7) Subtipo histológico agressivo (acantolítico, adenoescamoso, desmoplásico, metaplásico);
- 8) Invasão perineural ou vascular;
- 9) Excisão incompleta;
- 10) Recorrência;
- 11) Imunossupressão.

Apesar de a incidência de doença metastática ou localmente avançada aumentar com a idade, a taxa geral de doença metastática é baixa.^{7,9} A recorrência local pode chegar aos 12% em doentes de alto risco e as metástases surgem em 2 a 5% dos casos.⁷ A presença de metástases a distância está associada a um prognóstico sombrio, com sobrevida média inferior a 2 anos. Aproximadamente 85% das metástases envolvem gânglios linfáticos regionais, seguido por metástases a distância nos pulmões, fígado, cérebro, pele e ossos.¹

Os objetivos do tratamento primário do CECc são a cura do tumor e a preservação da função e da cosmética.¹ Tratamentos adicionais são necessários para o CECc avançado, particularmente aqueles não suscetíveis a excisão cirúrgica, visto que aproximadamente 30% dos doentes têm progressão da doença com as opções terapêuticas atualmente disponíveis.¹⁰ Este artigo de revisão sistemática tem como objetivo sumarizar as opções de tratamento disponíveis para o CECc avançado, com destaque para os últimos avanços disponíveis na literatura.

2. Materiais e métodos

Para a realização desta revisão sistemática efetuaram-se pesquisas nas bases de dados PubMed e Embase, utilizando os termos MeSH/Emtree “Squamous Cell Carcinoma” e as palavras-chave “Cutaneous”, “Skin”, “Advanced”, “Recurrent”, “Metastatic”, “Metastasizing”, “Invasive”, “Aggressive”, “Unresectable” e “High-risk” (Anexo 1).

A seleção dos artigos foi efetuada com base na leitura do título e/ou resumo. A pesquisa nas bases de dados foi realizada no dia 10/08/2018 e foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: a) artigos sobre o tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo avançado; b) data de publicação entre 2010 e 2018; c) publicações em língua inglesa, portuguesa ou espanhola; d) estudos em humanos (os critérios b, c e d foram aplicados automaticamente nas bases de dados). Os critérios de exclusão foram: resumos apresentados em congressos, comunicações pessoais e resumos de artigos em que o texto completo não se encontrava acessível.

Após a consulta das referências bibliográficas dos artigos selecionados, foram detetados mais artigos com potencial interesse, que foram selecionados mediante a aplicação dos mesmos critérios de inclusão e exclusão. De forma complementar, foram também considerados elegíveis recomendações internacionais sobre o tema.

A Fig. 1 resume o processo de seleção dos artigos.

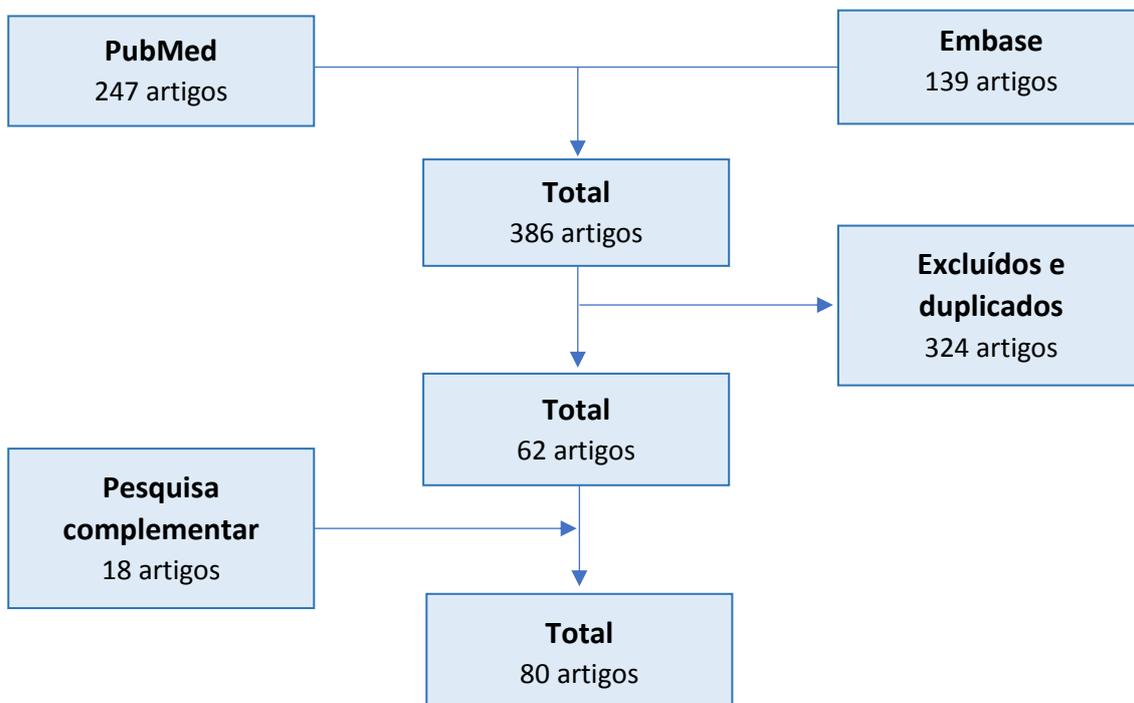


Figura 1 – Método utilizado na seleção dos artigos

3. Resultados

3.1 Cirurgia

3.1.1 CECc localmente avançado/alto risco

A excisão cirúrgica é o tratamento inicial de escolha e de longe o mais conveniente e eficaz a obter cura de qualquer CECc de alto risco, uma vez que permite confirmar o tipo de tumor e avaliar o estado das margens de resseção.¹

Para o tratamento do CECc de alto risco, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda: 1) excisão padrão com margens cirúrgicas alargadas e avaliação de margens pós-operatória ou 2) cirurgia micrográfica de Mohs (CMM), ou 3) resseção com avaliação circunferencial de margens. Lesões com diâmetro <1 cm, entre 1 e 1,9 cm, e ≥2 cm requerem margens de pelo menos 4 mm, 6 mm e 9 mm, respetivamente.⁸ Margens maiores são necessárias com o aumento do diâmetro do tumor ou na presença de outros fatores de risco (ex.: baixa diferenciação, IPN, etc.).¹¹

O risco de recorrência local do CECc após excisão cirúrgica varia entre 3,9% e 5%, sendo mais frequente em tumores de alto risco que requerem múltiplos estágios de CMM. Os CECc com IPN são mais agressivos e possuem tipicamente uma maior taxa de recorrência, metastização e, conseqüentemente, morbimortalidade. Estes tumores são normalmente maiores e com extensão subclínica, sendo que quando removidos com margens convencionais torna-se difícil definir a extensão do envolvimento perineural. Mesmo com CMM pode ser difícil obter margens livres, requerendo frequentemente múltiplos estágios de CMM.¹¹ Da mesma forma, quando comparados com tumores primários, os tumores recorrentes possuem maior extensão subclínica e requerem mais estágios de CMM para a sua excisão completa. Extensão subclínica foi encontrada em 14-15% dos CECc primários e em 23-50% dos CECc recorrentes.⁸

CMM é a técnica cirúrgica preferida para os CECc de alto risco pois permite a análise intraoperatória das margens cirúrgicas, reportando-se, historicamente, uma taxa de recorrência de 3,1% para os CECc primários e de 10% para os CECc recorrentes. No entanto, se, devido a circunstâncias relacionadas com o doente ou outras variáveis, for utilizada excisão padrão com avaliação pós-operatória das margens, devem ser obtidas margens livres mais alargadas. Devido à grande variabilidade clínica característica dos tumores de alto risco, não é verosímil recomendar uma margem definida nesta categoria de tumores, devendo isto ser definido com base nos fatores próprios do tumor e/ou do doente.^{8,11}

Se não forem obtidas margens negativas através da excisão padrão, os doentes devem ser submetidos a CMM ou a resseção com avaliação circunferencial de margens. Se ainda houver doença residual após a segunda linha de tratamento, deve-se considerar a realização de RT através de uma equipa multidisciplinar. Da mesma forma, os doentes submetidos a CMM ou resseção com avaliação circunferencial de margens como tratamento de primeira linha devem receber RT ou QRT se não for possível obter margens negativas.⁸

3.1.2 CECc com extensão locorregional

O carcinoma espinocelular cutâneo da cabeça e pescoço (CECcCP) tem uma taxa de metastização de 2-5%, sendo os gânglios linfáticos da glândula parótida o local mais comum. Na presença dos fatores de risco clínicos e patológicos já previamente citados, a incidência das metástases ganglionares aumenta para 16-35%.¹²

A invasão linfática pelo CECcCP frequentemente envolve a parótida em primeiro lugar e subsequentemente os gânglios linfáticos cervicais. Cerca de 60% a 82% dos doentes com doença ganglionar apresentam envolvimento da parótida, enquanto a doença ganglionar cervical sem invasão da parótida é observada em 18% a 41% dos casos. Em doentes com metástases da parótida, a extensão aos gânglios cervicais pode ser oculta em 16% a 42% dos casos, ilustrando a importância do tratamento cervical ainda que clinicamente negativo.¹³

A presença de metástases ganglionares, especialmente nos gânglios da parótida, é um indicador de mau prognóstico.¹⁴ Entre os fatores de prognóstico frequentemente considerados estão: 1) características do doente (idade, imunossupressão), 2) características do tumor primário (tamanho, invasão linfovascular, IPN, diferenciação, margens positivas) e 3) características da doença regional (tamanho e número de gânglios envolvidos, extensão extracapsular, envolvimento da parótida e/ou gânglios cervicais).^{8,12}

A combinação de cirurgia com radioterapia adjuvante é o tratamento padrão para o CECcCP metastático.⁸

No tratamento das metástases da parótida, o padrão geralmente considerado consiste em parotidectomia com disseção cervical, seguido de radioterapia adjuvante^{12,15-17} (o papel da radioterapia adjuvante neste contexto não tem evidência sólida, como será discutido no tópico sobre radioterapia).

Existe controvérsia sobre qual deverá ser a extensão da parotidectomia e da disseção cervical, de forma a balancear o risco de recorrência e a possível morbidade decorrente da cirurgia.

No estudo retrospectivo de Goh *et al.*¹⁵, os doentes submetidos a parotidectomia total obtiveram uma sobrevida significativamente inferior em relação aos tratados com parotidectomia superficial ($p=0,0256$), no entanto isto pode ser justificável pelo facto de os doentes que requerem parotidectomia total possuírem doença locorregional mais avançada.¹⁵ Pelo contrário, Makki *et al.*¹⁴ não encontraram diferença significativa entre estes grupos. Thom *et al.*¹⁶ indicam que quando os lobos superficiais estão envolvidos, existe uma probabilidade de 20% de os lobos profundos também possuírem metástases. Através de uma revisão da literatura, reportam também uma menor taxa de recorrência local nos doentes submetidos a parotidectomia total. Além disso, a ressecção do nervo facial e a ressecção lateral do osso temporal não estão associadas a diferenças significativas na sobrevivência ou controlo locorregional.^{18,19}

A incidência de metástases ocultas na parótida ainda é desconhecida, pelo que ainda não está estabelecido o papel da parotidectomia eletiva nos doentes com CECc localmente avançado sem suspeita de metástases. Hoch *et al.*²⁰ analisaram retrospectivamente 13 doentes com estas características e, após avaliação histológica dos gânglios parótidos, verificaram a presença de metástases em apenas 1 doente (7,7%). O problema dos tumores N0 clínicos resulta da sensibilidade e especificidade insuficientes das técnicas de diagnóstico não invasivas, sendo que a técnica mais segura na deteção de metástases ganglionares é o exame histológico realizado por disseção ganglionar eletiva. No entanto, a elevada sensibilidade desta abordagem pode estar associada a um risco potencial de complicações e aumento da morbidade pós-operatória dos doentes, especialmente após a parotidectomia eletiva. Na literatura, a paralisia temporária ou permanente do nervo facial é documentada, respetivamente, em até 42% e 3% dos doentes pós-parotidectomia. Assim, considerando o risco de complicações e morbidade e a baixa taxa de metástases ocultas, não se justifica a realização de parotidectomia eletiva em doentes com CECc localmente avançado.²⁰

A disseção ganglionar eletiva não é recomendada no CECc, dada a baixa probabilidade de metástase na maioria dos casos. No entanto, no caso de envolvimento da parótida, recomenda-se a realização de parotidectomia concomitante à disseção ganglionar.¹ Existe controvérsia em relação à extensão da disseção, particularmente no caso de doentes com metástases da parótida sem envolvimento do pescoço (N0). Ebrahimi *et al.*²¹ analisaram 295 disseções do pescoço realizadas em doentes com metástases regionais do CECcCP, de forma a determinar a frequência de metástases ganglionares no pescoço de acordo com a localização da lesão primária, permitindo uma abordagem mais seletiva. Assim, os autores concluíram que em doentes submetidos a parotidectomia por CECc metastático com pescoço clinicamente negativo, a disseção seletiva do pescoço deve incluir: 1) níveis I a III

no caso de tumores primários faciais, 2) níveis II e III no caso dos tumores do couro cabeludo anterior e ouvido externo, e 3) níveis II a V nos tumores do couro cabeludo posterior e pescoço. Por outro lado, no estudo de Wang *et al.*²² foram estudados 122 doentes com CECcCP com metástases ganglionares regionais tratados com disseção seletiva do pescoço (remoção de gânglios inferior aos níveis I a V) ou com disseção radical modificada (remoção de gânglios dos níveis I a V, com preservação de pelo menos uma das estruturas não-linfáticas – músculo esternocleidomastoideo, nervo acessório espinhal e veia jugular interna) e não se verificaram diferenças significativas na ST aos 5 anos (61% vs. 57%, respetivamente) e na SLD aos 5 anos (74% vs. 60%, respetivamente).

3.1.3 Biópsia do gânglio sentinela

A biópsia do gânglio sentinela (BGS) permite a deteção de metástases ganglionares subclínicas e tem aplicação frequente no melanoma e carcinoma da mama. No entanto, no caso do CECc não existem estudos controlados que comprovem um efeito benéfico na sobrevida dos doentes. Uma vez que cerca de 80-85% das metástases dos CECc se difundem por via linfática, a BGS poderia permitir uma melhoria do diagnóstico de doença avançada e a consequente administração precoce do tratamento adequado.²³

Através de uma revisão sistemática da literatura, Allen *et al.*²⁴ concluíram que a utilização da BGS no CECc de alto risco está associada a uma especificidade, sensibilidade e valor preditivo negativo de 100%, 79% e 96,1%, respetivamente. Navarrete-Dechent *et al.*²⁵ encontraram uma taxa de 13,9% de biópsias positivas em doentes com CECc de alto risco, com uma taxa de falsos-negativos de 4,6%. No estudo retrospectivo de Samsanavičius *et al.*²³, através da BGS não foi encontrada nenhuma micrometástase em doentes com CECc de alto risco e nenhum veio a sofrer recorrências locais ou à distância durante o período de seguimento de 3 anos. Na meta-análise de Schmitt *et al.*,²⁶ a biópsia foi positiva em 12,3% dos doentes: uma vez que a maioria correspondia a tumores T2, este ser um critério de seleção para realização de BGS em doentes com doença ganglionar clinicamente negativa. Além disso, os autores referem que a presença de 2 ou mais fatores de risco poderá também constituir uma indicação para BGS. Takahashi *et al.*²⁷ reconhecem a espessura do tumor como o principal preditor de metástases ganglionares, devendo a BGS ser realizada se a espessura for ≥ 5 mm e tida em consideração se ≥ 2 mm. Do mesmo modo, Gore *et al.*²⁸ reportam o número de fatores de risco como o principal preditor de metástases, sendo que doentes com doença metastática subclínica tiveram uma taxa de mortalidade significativamente superior à daqueles com BGS negativa.

3.2 Radioterapia

A RT é a primeira linha de tratamento em tumores irresssecáveis ou doentes inoperáveis.²⁹ Os papéis da RT nesta doença são: 1) RT definitiva, com intenção curativa; 2) RT adjuvante pós-cirurgia; 3) RT com intenção paliativa. A RT definitiva é frequentemente utilizada em lesões com localização anatômica onde o resultado funcional ou estético é particularmente importante, como o lábio inferior, nariz e região periocular. Também pode ser usada para lesões maiores ou mais avançadas, muitas vezes com grandes chances de cura local. As indicações para RT adjuvante incluem margens positivas ou próximas, lesões extensas, localizações difíceis e invasão perineural.³⁰ Com base em estudos de casos retrospectivos e extrapolação dos resultados obtidos com CECcCP, as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network recomendam radioterapia adjuvante na presença de margens positivas, ≥ 2 gânglios envolvidos, gânglio de tamanho >3 cm ou extensão extracapsular, sendo que neste caso deve ser considerada a adição de quimioterapia.⁸

A invasão perineural é uma das principais razões para a recomendação de RT, sendo frequentemente usada a modalidade adjuvante. A RT tem a capacidade de tratar estruturas em risco, nomeadamente nervos cranianos e base do crânio. No entanto, o risco de efeitos adversos tardios no sistema nervoso central, tal como retinopatia e cegueira, pode ser preocupante. Assim, estes riscos devem ser balanceados em relação aos benefícios do tratamento e consequências de IPN recorrente. O risco de neoplasias cutâneas subsequentes nas áreas previamente irradiadas deve ser considerado em doentes mais jovens.³¹ Por outro lado, doentes com transplantes de órgãos sólidos e outros doentes imunodeprimidos estão sujeitos ao desenvolvimento de neoplasias agressivas e por isso devem ser tratados agressivamente, mesmo no contexto de IPN microscópica.³²

As recomendações atuais para o tratamento da doença regional envolvem a excisão cirúrgica com consideração de RT adjuvante.⁴ Pelo contrário, o tratamento de primeira linha para as metástases à distância é a QT.^{1,29}

A ST dos doentes tratados cirurgicamente por metástases ganglionares do CECcCP varia entre 22% e 73%.³³ No entanto, são obtidos resultados superiores quando a cirurgia é seguida de RT adjuvante.^{33,34}

3.2.1 Radioterapia com intenção curativa

Wang *et al.*³⁴ conduziram uma análise retrospectiva de 122 doentes tratados por CECcCP com metástases ganglionares cervicais e verificou que os doentes submetidos a cirurgia e RT adjuvante tiveram uma SLD e ST aos 5 anos significativamente superiores quando comparados aos doentes submetidos apenas a cirurgia (74% vs. 34% e 66% vs. 27%, respetivamente). Imunossupressão,^{33,34} escolha do tratamento,³⁴ extensão extracapsular^{33, 34} e margens cirúrgicas³³ são reportados como preditores de prognóstico. O estudo de Givi *et al.*³³ também evidenciou uma sobrevida média significativamente superior no grupo de doentes submetidos a terapêutica combinada em comparação com os doentes tratados apenas com cirurgia (23 meses vs. 10 meses). No entanto, há uma grande variação nos resultados publicados na literatura que quase certamente refletirá um viés de seleção e uma distribuição não uniforme das variáveis de prognóstico: o estudo de Givi *et al.* reportou uma ST em 5 anos de apenas 30%, no entanto, nesta série, 22% dos doentes eram imunodeprimidos (em comparação com 7% na série de Wang). Apesar das limitações na comparação entre estudos, O'Hara *et al.*¹² publicaram uma revisão em que a evidência disponível apoia fortemente o tratamento do CECc metastático ganglionar com cirurgia e RT adjuvante, verificando-se uma SLD aos 5 anos de 73%, em comparação com 54% no caso do tratamento apenas com cirurgia. É de notar que no estudo retrospectivo de Goh *et al.*³⁵ a taxa de recorrência foi mais elevada no grupo de doentes submetidos a terapêutica combinada. Possivelmente, isto será devido a uma patologia desfavorável nos doentes selecionados, uma vez que, ao contrário dos outros estudos,^{34,36} em que a primeira forma de recorrência mais frequente foi locoregional, neste estudo a maioria dos doentes apresentaram-se com metástases à distância como primeira forma de recorrência.

Prever quais os doentes que potencialmente poderiam evitar a RT adjuvante é difícil. Doentes imunodeprimidos com apenas um gânglio envolvido, sem extensão extraganglionar e com margens livres podem, em casos selecionados, ser candidatos a vigilância. No entanto, esta população de indivíduos relativamente favorável constitui apenas uma minoria dos casos, pelo que a maioria dos doentes acaba por beneficiar da adição de RT adjuvante. Embora a toxicidade associada seja aceitável e os doentes tolerem bem o tratamento, um curso ambulatorial de RT adjuvante envolve custos financeiros e inconvenientes ao doente, nomeadamente viagens e faltas laborais. Embora não bem documentadas, as principais causas para não se realizar a RT são a vontade do doente, a idade avançada e a presença de comorbilidades.³⁴

Num estudo para avaliação dos resultados obtidos em doentes com CECc metastático tratados com RT, Beydoun *et al.*³⁶ verificaram uma SLD e ST aos 5 anos superiores no

grupo tratado com cirurgia e RT adjuvante em comparação com o grupo tratado apenas com RT (41% vs. 25% e 32 vs. 25%, respetivamente).

No caso do CECc com envolvimento da glândula parótida, não se encontrou evidência sólida sobre o benefício da radioterapia adjuvante.^{17,37} No maior estudo publicado sobre o CECc metastático da parótida, em 1509 doentes tratados cirurgicamente, Chen *et al.*¹⁷ encontraram taxas de sobrevivência semelhantes entre doentes tratados apenas com cirurgia (72,4% aos 5 anos) e doentes tratados com cirurgia e radioterapia adjuvante (70,6% aos 5 anos). Da mesma forma, Sweeny *et al.*³⁷ também não encontraram diferença significativa entre os grupos, o que poderá ser justificado por uma possível doença de maior risco nos doentes que receberam radioterapia adjuvante, com esta atenuando o mau prognóstico da doença mais avançada. Por outro lado, Coombs *et al.*¹⁹ verificaram uma significativa redução da SLD aos 5 anos nos doentes não tratados com radioterapia (84% vs. 48%; $p=0,0076$), no entanto, isto poderá refletir o facto de que metade dos doentes que não receberam radioterapia tinha indicação para tal, mas recusaram.

3.2.2 Radioterapia com intenção paliativa

McKay *et al.*³⁰ reportaram o caso de um doente de 75 anos com CECc localmente avançado em que a lesão, localizada no tórax e com sinais de negligência, encontrava-se muito extensa e ulcerada. Dadas as características do doente, optou-se por RT com intenção paliativa, que permitiu a regressão quase total da lesão e consequentemente diminuição da dor, mau odor e linfedema. Este caso mostrou que a RT pode ser uma boa alternativa de palição, utilizando uma abordagem de tratamento simples que não interfere substancialmente com a qualidade de vida do doente.

3.3 Quimioterapia

A terapêutica sistêmica citotóxica é tipicamente reservada para os doentes com doença metastática ou localmente avançada que não é controlável com cirurgia ou RT.³ Os regimes mais utilizados incluem a cisplatina em monoterapia ou em combinação com 5-FU, sendo estas as melhores alternativas no tratamento do CECc metastático (a taxa de resposta pode atingir os 80%).^{1,8,29} No entanto, a evidência é fraca e inconsistente, pelo que opções mais recentes devem ser consideradas.⁸ Além disso, a administração destes regimes pode ser limitada pela toxicidade da cisplatina: nefrotoxicidade, náuseas e vômitos, neutropenia, trombocitopenia e anemia. Neste sentido, a carboplatina é melhor tolerada e pode ser administrada como uma alternativa em doentes idosos com múltiplas comorbilidades.³

Para além dos derivados de platina e 5-FU, outros agentes utilizados são a bleomicina, adriamicina, doxorubicina, capecitabina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, metotrexato, 13-cis-ácido retinoico e interferão $\alpha 2a$,^{1,38} no entanto não existem estudos relevantes sobre estes agentes no limite temporal estabelecido para esta revisão sistemática.

Abordagens com múltiplos agentes sistêmicos são frequentemente mais efetivas do que as monoterapias, no entanto esta é uma observação com pouca evidência, dada a falta de estudos comparativos. A QT em combinação com outras opções de tratamento tende a ser reservada para doença severa ou cuidados paliativos, não existindo atualmente um esquema de QT curativo.⁴

3.3.1 Quimiorradioterapia adjuvante

Os dados da literatura sugerem que o tratamento dos doentes de alto risco com cirurgia e RT adjuvante ainda tem espaço para melhoria, sendo que a sobrevivência aos 5 anos dos doentes com envolvimento ganglionar varia entre 40-60%.^{33,34} Uma forma possível de aumentar a eficácia do tratamento é a integração de QT sistêmica ao regime adjuvante.³⁹ Os benefícios de um controlo locorregional melhorado com a adição de um radiosensibilizante estão bem documentados no CECCP.³⁴

Num estudo retrospectivo conduzido por Tanvetyanon *et al.*,³⁹ 61 doentes com CECc avançado, em estágio III ou IV com características de alto risco, foram tratados com cirurgia e RT adjuvante (n=27, dose entre 50-66 Gy) ou QRT adjuvante (n=34, 70% cisplatina e 30% carboplatina). Verificou-se que o uso de QRT adjuvante estava associado a uma maior SLD (40,3 meses vs. 15,4 meses, p=0,01), principalmente devido a uma diminuição da progressão regional da doença. No entanto, devido a uma elevada taxa de recorrência local, não se observou uma diferença significativa na ST (40,3 meses vs. 41,3 meses). Em relação

à toxicidade, os efeitos adversos foram mais frequentes entre os doentes que receberam QRT, sendo que neste grupo 44% dos doentes apresentaram toxicidade aguda de grau ≥ 3 , em comparação com 19% dos doentes que receberam RT adjuvante. Assim, a adição de QT ao esquema de tratamento parece ter ajudado a atrasar a evolução da doença à custa do aumento da toxicidade e sem aumentar a ST. Esta informação é relevante nesta população de doentes, que tende a ter idade avançada e múltiplas comorbilidades.³⁹

Mais recentemente, foi publicado um estudo randomizado de fase III para avaliar se a adição de QT à RT adjuvante aumentaria o controlo locorregional de CECcCP de alto risco.⁴⁰ Dos 310 doentes selecionados, 157 foram submetidos a RT adjuvante (dose média de 60 Gy) e 153 a QRT adjuvante (carboplatina), com um período seguimento médio de 60 meses. A sobrevida livre de recidivas locorregionais ao 2 e 5 anos foi de 88% e 83% para a RT, respetivamente, e 89% e 87% para a QRT, respetivamente. Não houve diferença significativa na SLD e ST e a primeira forma de recorrência mais frequente foi a locorregional. Segundo os autores, o racional para a utilização da carboplatina em vez da cisplatina reside no facto de o CECc ser uma doença predominantemente de idosos e, assim, as comorbilidades poderiam limitar a aplicabilidade do regime na prática. No entanto, e conforme citado por Bhatia *et al.*,⁴¹ a carboplatina tem demonstrado ser inferior à cisplatina como tratamento adjuvante do CECCP e por isso é normalmente associada ao 5-FU ou paclitaxel. O estudo incluía uma população relativamente jovem e saudável, com idades médias de 65 e 63 anos para os grupos de RT e QRT, respetivamente, e performance status de 0 ou 1 na maioria dos doentes, sugerindo que a cisplatina poderia ter sido bem tolerada. Além disso, os resultados obtidos com a RT superaram fortemente outros estudos retrospectivos prévios, sugerindo que a população de doentes alocada a este estudo não tinha risco de recorrência alto o suficiente para ter um benefício significativo.⁴¹

3.3.2 Quimiorradioterapia definitiva

Existem dados limitados sobre o uso de QRT definitiva no tratamento do CECc. Pelo contrário, no CEC das mucosas da cabeça e pescoço, o uso de QRT baseada em platina está bem estabelecido através de múltiplos estudos controlados randomizados e meta-análises.⁴² Estes CEC têm em comum a elevada taxa de mutações induzidas por fatores ambientais, como por exemplo luz ultravioleta, tabagismo ou exposição a vírus. Novas técnicas de sequenciação demonstram que a carga mutacional do CECc agressivo é muito alta e correlaciona-se com a do CECCP.⁴³ Nottage *et al.*⁴² conduziram um estudo prospetivo de fase II para avaliar o uso de QRT definitiva em doentes com CECc localmente avançado inoperável. Foi administrada radioterapia numa dose de 70 Gy concorrentemente com cisplatina semanal na dose de 40 mg/m² (no caso de doentes muito idosos ou com

comorbilidades foi utilizada carboplatina). Dos 19 doentes com resposta avaliável, 10 obtiveram RC (53%) e 9 obtiveram RP (47%), não se tendo observado nenhum caso de progressão da doença durante o tratamento. A ST aos 1 e 2 anos foi de 80% e 58%, respetivamente.

3.3.3 Quimioterapia definitiva

Jarkowski *et al.*⁴⁴ reportaram o estudo retrospectivo de 25 doentes com CECc localmente avançado irressecável ou metastático, tratados com QT definitiva com agente de platina (72%) ou outros agentes quimioterápicos (capecitabina, cetuximab ou taxano). Observou-se que a sobrevida dos doentes tratados com o agente de platina foi significativamente superior à dos que não receberam este fármaco: SLD de 9,8 meses vs. 1,9 meses ($p=0,0019$) e ST de 15,1 meses vs. 3,5 meses ($p=0,0003$).

3.4 Inibidores do EGFR

3.4.1 Fisiopatologia

EGFR (*epidermal growth factor receptor*) é um membro da família das tirosina cinase transmembranares, conhecida como família do recetor ErbB ou HER.⁴⁵ A ligação de ligandos ao domínio extracelular do recetor resulta na formação de homodímeros e heterodímeros com outros membros da família. O domínio extracelular dos recetores é ativado no processo de dimerização, levando à autofosforilação dos resíduos de tirosina e fosforilação e ativação de vias *downstream*, incluindo a Ras/Raf/MAPK, PLC, PIK3-Akt e JAK-STAT. A via MAPK está envolvida na proliferação celular e sobrevivência. A via PI3K-Akt está envolvida na proliferação e migração celulares. A via JAK-STAT está envolvida na transcrição de genes envolvidos na oncogénese.³⁸ Assim, no cancro o EGFR está envolvido na proliferação celular, invasão, metastização e diminuição da apoptose, fazendo dele um potencial alvo terapêutico.⁴⁵

Há um aumento da expressão deste recetor na maioria das neoplasias derivadas do epitélio, sendo que uma expressão elevada está associada a pior prognóstico em alguns tumores, como por exemplo o CEC das mucosas.^{46,47} Estudos têm mostrado que os inibidores do EGFR aumentam a radiosensibilidade ao facilitar a apoptose, atrasar o crescimento tumoral e suprimir a carcinogénese cutânea.⁴⁶

Existem duas classes de agentes anti-EGFR que têm demonstrado atividade clínica: anticorpos monoclonais dirigidos ao domínio extracelular do EGFR, como o cetuximab e panitumumab, e pequenas moléculas inibidoras da tirosina-cinase, como o erlotinib e gefitinib.²

Cetuximab é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga competitivamente e com elevada afinidade ao domínio extracelular do EGFR, prevenindo a estimulação do recetor por ligandos endógenos e inibindo assim a proliferação, angiogénese e metastização.⁴⁸⁻⁵⁰ Encontra-se atualmente aprovado para o tratamento do carcinoma colorretal e do CECCP metastáticos; mais recentemente foi iniciado uso off-label no CECc avançado.^{2,50} A sua eficácia comprovada e perfil de toxicidade favorável no tratamento do CECCP faz deste agente uma alternativa atrativa para doentes idosos ou que não toleram um regime de QT baseada em platina.⁵¹

Erlotinib e gefitinib são agentes ativos por via oral que inibem a atividade tirosina-cinase do EGFR ao se ligarem ao sítio de ligação do ATP, sendo aprovados para o tratamento do CECCP e carcinoma pulmonar de células não pequenas.^{4, 52}

Na Tab. 1 encontram-se registados os resultados dos estudos que avaliaram a resposta de CECc avançados ao tratamento com inibidores do EGFR.

Tabela 1 – Resultados dos estudos com inibidores do EGFR

Referência	n	Tratamentos prévios	Inibidor EGFR	TCD (%)	TR (%)	RC (n)	RP (n)	DE (n)	DP (n)	SLD ^a	ST ^b
45	36	C	Ce	69	28	2	8	15	6	4,1 m	8,1 m
2	4	C	Ce	75	75	1	2	0	1	n/r	n/r
53	1	C	Ce	100	100	1	0	0	0	n/r	n/r
54	7	-	Ce	100	71	1	4	2	0	9 m	13 m
	9	C	Ce	56	44	0	4	1	4		
	14	C ±RT ±QT	Ce	64	43	0	6	3	5		
55	4	C ±QT	Ce	100	100	3	1	0	0	20,5 m	n/r
56	6	C ±RT ±QT	Ce±RT	67	67	1	3	0	2	12 m	25 m
57	1	C	Ce	100	100	1	0	0	0	n/r	n/r
58	1	C +RT	Ce	100	100	0	1	0	0	7	n/r
48	14	C +RT +QT	Ce±QT	64	21	0	3	6	5	2,7 m	9,3 m
59	5	C ±RT	Ce	50	33	0	2	1	2	1,3 m	2,5 m
	6		Ce+RT	100	80	0	4	1	1	1,6 m	3 m
	9		Ce+QT	88	38	0	3	4	1	2,8 m	5,6 m
60	9	±C ±RT	Ce	n/r	55	3	1	n/r	n/r	8,5 m	26 m
	25		Ce+QT	n/r	72	15	3	n/r	n/r		
61	15	C ±RT ±QT	Ce	80	20	1	2	9	3	n/r	n/r
	7		Ce+QT	43	14	0	1	2	4		
	1		Pa	100	0	0	0	1	0		
62	7	-	Ce+RT	43	14	0	1	2	4	6,4 m	8 m
49	1	-	Ce+RT	100	100	1	0	0	0	n/r	n/r
63	1	-	Ce+RT	100	100	0	1	0	0	n/r	n/r
64	8	n/r	Ce±RT	88	75	3	3	1	1	5,5 m	22,5 m
51	8	C +QT	Ce+RT	n/r	n/r	n/r	n/r	n/r	n/r	30%	40%
65	16	±C ±RT ±QT	Pa	69	31	2	3	6	5	8 m	11 m
66	15	C	Er+RT	n/r	n/r	n/r	n/r	n/r	n/r	60%	65%
67	39	C +RT +QT	Er	72	10	0	3	18	8	4,7 m	13 m
46	22	C +RT	Ge	68	45	4	5	5	7	64%	72%

n – número de doentes

^a Taxa de sobrevivência livre de doença aos 2 anos (%) ou SLD em meses (m)

^b Taxa de sobrevivência total aos 2 anos (%) ou ST em meses (m)

3.4.2 Cetuximab

3.4.2.1 Monoterapia

O estudo de fase II realizado por Maubec *et al.*⁴⁵ avaliou a eficácia e a segurança do cetuximab como terapia de primeira linha em doentes com CECc irressecável (47% CECc localmente avançado e 53% CECc metastático), que não tinham recebido nenhum tratamento sistémico prévio. Trinta e seis doentes, com uma idade média de 79 anos, receberam cetuximab numa dose inicial de 400 mg/m² seguido de administrações semanais de 250 mg/m² durante pelo menos 6 semanas, com seguimento durante 48 semanas. Na análise por intenção de tratar, observou-se uma taxa de resposta de 28%, com 69% de controlo da doença. A sobrevida total foi de 8,1 meses e a sobrevida livre de doença de 4,1 meses.

Foram também publicados alguns casos de doentes com CECc localmente avançado tratados com cetuximab: Eder *et al.*², numa série de 4 doentes obtiveram 1 RC, 2 RP e 1 DP. Nos doentes em que se obteve resposta, a remissão da doença manteve-se pelo menos até ao 16º mês de tratamento, altura em que foi realizada a última avaliação clínica. Seber *et al.*⁵³ também reportaram o caso de um doente com doença localmente avançada com contra-indicação para RT e QT citotóxica que obteve uma regressão total da lesão, livre de recorrência após 12 meses do fim da terapêutica com cetuximab. Picard *et al.*⁵⁴ estudaram um grupo de 31 doentes tratados com cetuximab em monoterapia, em que 12 tinham CECc localmente avançado e 19 tinham CECc metastático. No primeiro grupo obteve-se uma taxa de controlo da doença de 75% e no segundo 63%. Este estudo permitiu ainda, embora sem dados estatísticos, comparar a TR e a TCD dos doentes de acordo com o tratamento realizado previamente ao cetuximab: os doentes sem tratamento prévio obtiveram 71% e 100%, respetivamente; os doentes tratados com cirurgia prévia obtiveram 44% e 56%, respetivamente; e os doentes tratados com cirurgia e RT e/ou QT prévias obtiveram 43% e 64%, respetivamente.

No tratamento do CECc metastático também existem alguns casos publicados que apoiam igualmente o uso do cetuximab: Kalapurakal *et al.*,⁵⁵ numa série de 4 doentes, obtiveram 3 RC e 1 RP, com uma SLD prolongada de 20,5 meses. Referiram a ocorrência de recidivas significativas quando o tratamento foi interrompido, enfatizando a importância da manutenção do tratamento prolongado para controlo da doença a longo termo. Conen *et al.*⁵⁶ obtiveram 67% de resposta e controlo da doença numa série de 6 doentes, com uma ST média prolongada de 25 meses, sendo de referir que o doente que obteve uma regressão completa da doença também foi tratado com RT concomitante. Kim *et al.*⁵⁷ reportaram o caso de um doente de 92 anos com CECc com metástases nodais que obteve

uma RC em 6 semanas de tratamento, não havendo recorrências 7 meses após a descontinuação da terapêutica. Jalili *et al.*⁵⁸ também reportaram um caso de CECc metastático que, após o tratamento com cetuximab associado a celecoxib (inibidor da COX-2), obteve uma RP. Supõe-se que a regulação positiva da expressão da COX-2 pelo EGFR leva a um ciclo vicioso de aumento da proliferação celular e diferenciação incompleta, pelo que o tratamento com a combinação de um inibidor do EGFR com um inibidor da COX-2 poderá ser uma estratégia efetiva.⁵⁸

No total dos doentes tratados com cetuximab em monoterapia, verificou-se uma TR de 44% e uma TCD de 77%. A TR e TCD foram de, respetivamente, 71% e 100% entre os doentes sem tratamentos prévios, 41% e 76% entre os doentes tratamentos com cirurgia prévia, e 41% e 74% entre os doentes tratados com cirurgia e RT e/ou QT prévias.

3.4.2.2 Cetuximab com RT ou QT concomitante

Num estudo retrospectivo realizado por Dereure *et al.*⁴⁸, 14 doentes com CECc avançado (50% CECc localmente avançado e 50% CECc metastático) foram tratados com cetuximab em monoterapia ou em combinação com carboplatina. A SLD foi de 2,65 meses e a ST foi de 9,25 meses, observando-se uma SLD mais prolongada com a terapêutica combinada em comparação com o cetuximab em monoterapia (9,03 vs. 3,55 meses). Os autores compararam os seus resultados com os obtidos por Maubec *et al.*, indicando que a SLD mais curta poderá dever-se parcialmente à análise por intenção de tratar, ao contrário deste estudo. Paradoxalmente, foi observada uma maior SLD nos doentes com doença metastática em comparação com doentes com doença localmente avançada, o que poderá estar relacionado com a maior taxa de complicações agudas que os CECc localmente avançados apresentam, nomeadamente sépsis e hemorragias cataclísmicas secundárias a erosão arterial.⁴⁸

Preneau *et al.*,⁵⁹ num estudo prospetivo de fase II, trataram 20 doentes com CECc localmente avançado utilizando cetuximab em monoterapia ou em combinação com RT ou QT, e obtiveram uma taxa geral de resposta de 47%, com 80% de controlo da doença. Após 2 ciclos de 30 dias de tratamento, obtiveram-se maiores taxas de resposta no grupo tratado com a combinação de cetuximab e RT, no entanto, as maiores SLD e ST verificaram-se no grupo tratado com cetuximab e QT (o estudo não incluía um número suficiente de doentes para efetuar uma análise estatística). Reigneau *et al.*⁶⁰ também avaliaram um total de 34 doentes com CECc irrissecável tratados com cetuximab em monoterapia ou combinado com sal de platina e 5-FU, em regime neoadjuvante. Nos doentes que receberam Cetuximab em monoterapia, o tumor tornou-se ressecável em 5 dos 9 doentes (TR=55%), sendo que em 4 destes foi conseguida uma ressecção completa após a cirurgia. Por outro lado, o tumor

tornou-se ressecável em 23 dos 25 doentes submetidos a terapêutica combinada (TR=92%), sendo que após a cirurgia obtiveram-se 15 RC e 3 RP. Comparativamente, em regime de tratamento definitivo, Hillen *et al.*⁶¹ obtiveram uma taxa de resposta muito inferior em ambos os grupos, com 20% nos doentes tratados com cetuximab em monoterapia e 14% nos doentes tratados com cetuximab e QT concomitante.

Onze doentes com CECc localmente avançado tratados com cetuximab e RT concomitante foram estudados retrospectivamente por Samstein *et al.*⁶², tendo-se obtido uma taxa de resposta de 64%, com uma taxa de SLD e ST aos 2 anos de 51% e 40%, respetivamente. É importante referir que a população deste estudo era composta maioritariamente por idosos, sendo que 75% possuíam comorbilidades moderadas a severas e 42% eram imunodeprimidos. Alguns estudos de casos também mostraram a eficácia da associação de cetuximab com radioterapia no tratamento do CECc localmente avançado: Falivene *et al.*⁴⁹ e Göppner *et al.*⁶³ reportaram o caso de 2 doentes que obtiveram, respetivamente, remissão completa e remissão parcial das lesões. Giacchero *et al.*⁶⁴ numa série de 8 casos, obtiveram uma taxa de resposta de 75%, incluindo 3 RC. A SLD foi de 5,5 meses e a ST de 22,5 meses. Lu *et al.*⁵¹ observaram uma SLD e ST aos 2 anos semelhantes entre doentes tratados com RT em combinação com cetuximab ou com QT baseada em platina: 50% vs 30% (p=0,25) e 73% vs. 40% (p=0,32), respetivamente.

Contabilizando o total de doentes tratados com a combinação de cetuximab e RT, obteve-se uma TR de 59% e TCD de 78%. Em relação à combinação de cetuximab e QT, obteve-se uma TR de 24% e TCD de 65%. Todos os casos tratados com combinação já haviam sido submetidos a múltiplos tratamentos prévios com cirurgia e/ou RT e/ou QT.

3.4.3 Panitumumab

No estudo prospetivo de fase II realizado por Foote *et al.*⁶⁵, 16 doentes com CECc metastático ou recorrente irressecável, não candidatos a RT ou QT, foram tratados com panitumumab na dose 6 mg/Kg a cada 2 semanas, obtendo-se uma TR de 31%, com 69% de controlo da doença. Hillen *et al.*⁶¹ reportaram o caso de um doente que não obteve resposta com o tratamento, atingindo apenas o estado de DE.

Verifica-se, no total de doentes tratados com panitumumab em monoterapia, uma TR de 30%, com 71% de controlo da doença.

3.4.4 Erlotinib

Gold *et al.*⁶⁷ investigaram a utilização de erlotinib por via oral (150 mg diários em ciclos contínuos de 28 dias, descontinuada em caso de toxicidade inesperada) em doentes com

CECc metastático irresssecável. De um total de 29 doentes em que foi possível avaliar a resposta, obtiveram-se 3 RP, 18 DE e 8 DP. Note-se que os 3 doentes que atingiram uma resposta parcial foram tratados previamente com quimioterapia. A TR foi de 10% e a TCD de 72%, com uma SLD média de 4,7 meses e ST média de 13 meses.

Heath *et al.*⁶⁶, num estudo prospetivo de fase I, trataram 15 doentes com CECcCP avançado (53% CECc localmente avançado e 47% CECc locorregional) através de excisão cirúrgica seguida da combinação adjuvante de RT e erlotinib (150 mg/dia, via oral) durante 6 semanas. Foram obtidas uma SLD de 60% e ST de 65% aos 2 anos.

3.4.5 Gefitinib

Lewis *et al.*⁴⁶ avaliaram, num estudo prospetivo de fase II envolvendo 33 doentes, a resposta do CECc avançado (78% CECc com metástases regionais) ao tratamento com gefitinib neoadjuvante seguido de excisão cirúrgica e/ou RT. A fase neoadjuvante consistiu em 250 mg/dia de gefitinib por via oral (dose escalada para 500 mg/dia em caso de DE e descontinuação em caso de progressão da doença). Dos 22 doentes que completaram a fase de indução, obtiveram-se 4 RC, 5 RP, 5 DE e 6 DP, sendo que 2 doentes abandonaram o estudo devido a efeitos adversos. Com uma taxa de resposta de 45%, a SLD e ST aos 2 anos foram de 64% e 72%, respetivamente. Comparando os resultados com dados históricos sobre a QT, os autores acreditam que a eficácia do gefitinib é geralmente semelhante; no entanto, isto só poderia ser estabelecido através de um ensaio randomizado, pondo-se ainda assim a problemática da heterogeneidade característica desta população de doentes. A dose do gefitinib foi selecionada com base na experiência em doentes com carcinoma pulmonar de células não pequenas metastático. Embora a dose de 250 mg/dia não seja a dose máxima tolerada (DMT) identificada em estudos de fase I, esta foi escolhida por melhor farmacodinâmica e tolerabilidade em ensaios subsequentes.⁴⁶

3.4.6 Toxicidade dos inibidores do EGFR

Procedeu-se à contabilização dos efeitos adversos reportados nos doentes tratados com inibidores do EGFR em monoterapia. O total de doentes tratados com cada fármaco foi: 1) 78 doentes tratados com cetuximab;^{2,45,53,54,57,59} 2) 16 doentes tratados com panitumumab;⁶⁵ 3) 39 doentes tratados com erlotinib;⁶⁷ 4) 22 doentes tratados com gefitinib.⁴⁶ Na Tab. 2 encontram-se indicadas as percentagens de doentes que apresentaram cada efeito adverso, classificado em baixo grau (1 ou 2) ou alto grau (3 ou 4).

3.4.6.1 Cetuximab

Os efeitos adversos do cetuximab mais frequentemente reportados foram reações cutâneas (dermatite acneiforme, xerose e prurido) e infecções, seguidas de alterações ungueais, alterações oculares e astenia. A maioria trata-se de efeitos de baixo grau, dose-dependentes e reversíveis com a descontinuação do tratamento,² apesar de a dermatite e infecções de alto grau possuírem grande relevância, ocorrendo em 32% e 10% dos casos, respectivamente. Um estudo associou a ocorrência de dermatite a ST ou SLD mais prolongadas: nos doentes que tiveram reação cutânea durante o tratamento comparativamente aos que não tiveram, houve uma SLD média mais prolongada (4,5 vs. 1,7 meses; $p=0,004$) e uma tendência para maior sobrevida total (8,9 vs. 4,0 meses; $p=0,054$).⁴⁵ Apesar da ausência de significância estatística, Dereure *et al.*⁴⁸ também verificaram uma tendência para esta relação. Pelo contrário, a resposta ao cetuximab em regime neoadjuvante não mostrou uma relação clara com a ocorrência de dermatite.⁶⁰ Em outras doenças tratadas com cetuximab, como por exemplo CECCP carcinoma pulmonar de células pequenas, carcinoma colorretal e carcinoma pancreático, as reações cutâneas têm sido associadas a melhores resultados.² Os outros efeitos adversos de alto grau reportados, embora em reduzida percentagem, foram hemorragia tumoral, anemia, reação de hipersensibilidade, xerose/prurido, trombocitopenia, neutropenia e pneumonite intersticial. Quando associado a RT^{59,60,62} ou QT^{48,59}, há um aumento da toxicidade medular e da astenia.

3.4.6.2 Panitumumab

Os efeitos adversos do panitumumab mais frequentes foram dermatite acneiforme, com 25% dos doentes apresentando sintomatologia de alto grau, e astenia, com 6% de alto grau. Não foi verificada nenhuma toxicidade associada a risco de vida. Os restantes efeitos reportados foram de baixo grau, observando-se uma elevada proporção de náuseas e mucosite. Não se observou correlação entre a ocorrência de toxicidade cutânea de alto grau e a duração de resposta, SLD e ST, embora isto possa refletir o reduzido número de doentes do estudo.⁶⁵

3.4.6.3 Erlotinib

O erlotinib apresenta como principal efeito secundário a dermatite acneiforme comum aos outros inibidores do EGFR, seguido de astenia, diarreia, náuseas e vômitos, maioritariamente com baixo grau de gravidade. A terapêutica combinada com RT apresentou igualmente um bom perfil de toxicidade, sendo que o erlotinib não exacerbou de forma relevante a dermatite rádica.⁶⁶ No estudo de Gold *et al.*⁶⁷ não foi registado nenhum efeito adverso inesperado, embora 13% dos doentes tenham descontinuado a terapêutica

devido a toxicidade, sugerindo que, embora o tratamento com erlotinib seja geralmente bem tolerado, pode ser tóxico para a população de doentes normalmente encontrada no CECc avançado (idosos e indivíduos com significantes comorbilidades). Ao contrário do cetuximab, não foi encontrada associação entre a dermatite e a resposta ao tratamento.⁶⁶

3.4.6.4 Gefitinib

A ocorrência de astenia verificou-se em 50% dos doentes tratados com gefitinib. Para além da dermatite acneiforme associada aos outros inibidores do EGFR, também foi reportada a ocorrência de dermatite descamativa em cerca de 18% dos doentes. Entre os efeitos adversos inesperados estão anemia, perda de peso e reação alérgica. Apesar de Bejar *et al.*⁵² afirmarem que a toxicidade cutânea do gefitinib é um indicador de resposta, Lewis *et al.*⁴⁶ não verificaram esta associação no estudo em doentes com CECc agressivo.

3.4.7 Preditores de resposta à terapêutica

3.4.7.1 Expressão do EGFR

Na tentativa de identificar biomarcadores preditores de resposta à terapêutica com inibidores do EGFR, alguns autores analisaram através de imunohistoquímica a expressão do EGFR nos CECc dos doentes. No entanto, não se verificou qualquer relação com a eficácia do tratamento com cetuximab,^{45,48,60} panitumumab⁶⁵ ou gefitinib.⁴⁶

3.4.7.2 Marcadores moleculares

Marcadores moleculares poderiam ajudar a selecionar os doentes que mais provavelmente responderão à terapêutica com inibidores do EGFR. O gene HRAS encontra-se mutado em 9% dos doentes com CECc, não existindo associação clara com mutações do KRAS, NRAS e BRAF.^{45,54} No entanto, a ausência de mutações do NRAS/KRAS no CECc parece ser responsável por uma taxa de resposta favorável ao cetuximab.⁶⁸ No estudo de Maubec *et al.*⁴⁵ foi encontrada uma mutação ativadora do HRAS num doente não responsivo à terapêutica com cetuximab. Por outro lado, Picard *et al.*⁵⁴ encontraram mutações do RAS em apenas 6,5% dos doentes, não havendo correlação com a resposta ao tratamento com cetuximab.

Tabela 2 – Efeitos adversos dos inibidores do EGFR

	Efeito adverso	Grau 1-2 (%)	Grau 3-4 (%)	Efeito adverso	Grau 1-2 (%)	Grau 3-4 (%)
Cetuximab	Dermatite acneiforme	46	32	Anemia	3	3
	Infeções	6	10	Diarreia	5	-
	Xerose/prurido	15	1	Reação hipersensib.	1	3
	Alterações ungueais	13	-	Alteração pilosidade	4	-
	Alterações oculares	13	-	Cefaleia	3	-
	Astenia	12	-	Trombocitopenia	1	1
	Febre	10	-	Neutropenia	1	1
	Hemorragia tumoral	1	5	Pneumonite intersticial	-	1
Panitumumab	Dermatite	75	25	Obstipação	25	-
	Astenia	94	6	Alterações oculares	25	-
	Náuseas	81	-	Vômitos	19	-
	Mucosite	69	-	Dor abdominal	13	-
	Alterações ungueais	38	-	Tosse	13	-
	Prurido	38	-	Diarreia	6	-
Erlotinib	Dermatite acneiforme	56	8	Lacrimação	26	-
	Astenia	36	10	Mucosite oral	21	-
	Diarreia	36	-	Obstipação	13	-
	Náuseas/vômitos	26	-	Xeroftalmia	10	-
Gefitinib^a	Astenia	50	-	Xerose	9	-
	Diarreia	45	-	Elevação creatinina	9	-
	Dermatite acneiforme	32	-	Elevação leucócitos	5	-
	Náuseas	27	-	Elevação azoto ureico	5	-
	Dermatite descamativa	18	-	Reação alérgica	5	-
	Prurido	18	-	Anorexia	5	-
	Elevação AST	18	-	Perda ponderal	5	-
	Elevação ALT	5	9	Xeroftalmia	5	-
	Anemia	14	-	Epistaxis	5	-
	Vômitos	14	-	Alteração paladar	5	-
	Dor abdominal	9	-	Alteração visão	5	-

% - percentagem de doentes que apresentaram o efeito adverso em relação ao número total de doentes estudados para cada fármaco.

^a Os dados indicados correspondem à fase de indução com Gefitinib.

3.5. Inibidores de *checkpoint* imunológico

3.5.1 Fisiopatologia

O PD-1 (*programmed cell death 1 protein*) é um co-recetor inibitório primariamente encontrado nos linfócitos T. A ligação do PD-1 aos seus ligandos (PD-L1 e PD-L2) nas células apresentadoras de antígeno impede a ativação e proliferação dos linfócitos T, moderando a resposta imunitária fisiológica que limita os danos tecidulares e mantém a autotolerância, mas também reduzindo a resposta antitumoral.^{9,10} Tratando-se de um *checkpoint* por interação recetor-ligando, é possível o bloqueio farmacológico de forma a reativar os linfócitos T e permitir a eliminação do tumor.⁹

Na região peritumoral do CECc foi evidenciado um aumento do número de células dendríticas positivas para CD3/CD8/CD11c, bem como macrófagos positivos para CD163/CD68. Além disso, o microambiente tumoral também possui moléculas imunossupressoras, como o CD200 e o seu recetor, que poderão ter algum papel na diminuição da erradicação do tumor pelos linfócitos infiltrantes. Por outro lado, a expressão de PD-L1 e PD-L2 pelas células dendríticas CD11c positivas sugere o envolvimento destas células na indução da anergia dos linfócitos T e mediação da imunossupressão no microambiente do CECc.¹⁰

O elevado número de células PD-1 positivas no CECc, sugere que o bloqueio do PD-1 com anticorpos monoclonais pode permitir a atividade antitumoral dos linfócitos infiltrados no tumor.¹⁰

A recorrência e o surgimento de metástases em muitos cancros, incluindo o CECc, é mediado em parte pela supressão imunológica induzida pela interação do recetor PD-1 dos linfócitos T com o ligando PD-L1 presente nas células tumorais.⁷ Nivolumab, pembrolizumab e cemiplimab (REGN2810) são anticorpos monoclonais anti-PD-1 humanos que mostram eficácia antitumoral por bloquearem esta interação.^{7,69,70}

Os inibidores do PD-1 e do seu ligando, têm mostrado atividade clínica em vários tipos de tumor, com taxas de resposta entre 10 e 50% (melanoma, carcinoma pulmonar de células não pequenas, carcinoma de células renais, carcinoma do urotélio, cancro do ovário, neoplasias hematológicas e CECCP).⁹ Os dados sobre o CECc são limitados e não existem ensaios clínicos controlados a avaliar o efeito destes inibidores.

Doentes transplantados de órgãos sólidos e doentes com leucemia linfocítica crónica têm um risco muito superior de desenvolver CECc agressivos, demonstrando a importância da imunossupressão e imunidade mediada por células na progressão do CECc.⁷

Embora não existam grandes coortes de doentes com CECc avançado, existem dados para CECCP avançado (cavidade oral, faringe e laringe) e carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado que demonstram um aumento da sobrevida associado ao tratamento com inibidores do PD-1 em comparação com a QT padrão.⁷

O CTLA4 é outro recetor de superfície que, tal como o PD1, funciona como um *checkpoint* imunológico, regulando negativamente a resposta imunitária. Ipilimumab, o primeiro anticorpo anti-CTLA4, tem mostrado resultados encorajadores no tratamento do melanoma metastático.⁷¹

Sobre a utilização dos inibidores do PD-1 no tratamento do CECc avançado, foram encontrados 2 estudos prospectivos envolvendo um total de 85 doentes, 1 estudo retrospectivo envolvendo 18 doentes e 11 artigos que reportam 22 casos clínicos (sumarizados na Tab. 3). Em relação aos inibidores do CTLA4, foram encontrados 2 estudos de casos.

3.5.2 Resultados obtidos nos estudos

Beasley *et al.*⁷ avaliaram retrospectivamente 18 doentes com CECc avançado irressuscitável que foram tratados com inibidores do PD-1. De entre as características dos doentes destaca-se: a) Idade média de 77 anos (55 - 91 anos); b) Tempo médio entre o diagnóstico e início do tratamento de 24 meses (2,5 meses - 14 anos); c) 94% fizeram pelo menos 1 cirurgia prévia; d) 67% fizeram RT prévia; e) 44% fizeram QT sistémica prévia. A 17 doentes foi administrado nivolumab numa dose de 3 mg/Kg, inicialmente a cada 2 semanas e depois mensalmente se o doente apresentasse RC ou RP dramáticas, com efeitos adversos. A 1 doente foi administrado pembrolizumab numa dose de 2 mg/Kg a cada 3 semanas. A monitorização da toxicidade foi feita através do doseamento da TSH e hemograma a cada 3 ou 4 semanas. No total, houve uma taxa de resposta de 78%, com 94% de controlo da doença: a) 22% obtiveram RC (desaparecimento de todas as lesões), metade dos quais em doença localmente recorrente; b) 56% obtiveram RP (diminuição de pelo menos 50% da carga tumoral); c) 17% com DE (não satisfaz os critérios de RC ou RP, na ausência de doença progressiva); d) 6% com DP (aumento de pelo menos 25% da carga tumoral relativamente ao mínimo registado).⁷

Tabela 3 – Resultados obtidos nos estudos de casos em que foram utilizados inibidores do *checkpoint* imunitário.

Referência	Idade (anos)	Tipo de CECc	Tratamentos prévios	Imunoterapia	Resposta ao tratamento	Tempo até obter resposta	Duração da resposta (meses)
10	70	Localmente avançado	-	Pem	RC	4 ciclos	≥11
72	80	Localmente avançado	C, RT, Qt, Ce	Pem	RP	6 ciclos	n/r
	76	Localmente avançado	C, QT, Ce	Pem	RP	3 ciclos	n/r
73	79	Metastático	C, RT, QT, Er	Pem	RP	3 meses	≥7
	65	Metastático	C, RT, QT, Ce	Niv	RP	4 meses	≥7
	66	Metastático	C, RT, QT, Ce	Niv	DE	2 meses	6
	65	Metastático	C, RT, QT, Ce	Pem	DE	3 meses	≥4
74	48	Metastático	C	Pem	RP	3 ciclos	n/r
75	n/r	Metastático	C, RT, Ce	Pem	RP	n/r	21
	n/r	Metastático	C, RT, QT, Ce	Pem	RC	n/r	10,5
	n/r	Metastático Recorrente	C, RT, QT, Ce	Niv	RP	n/r	12
	n/r	Metastático	C, RT, Ce	Pem	RP	n/r	5,5
	n/r	Metastático	C, RT, Ce	Pem	RP	n/r	5,5
	n/r	Metastático	C, QT	Pem	DP	n/r	3
76	72	Metastático	C, RT, QT	Ipi	RP	3 meses	8
77	66	Metastático	C, RT, QT, Ce, Pa	Niv	RP	39 ciclos	n/r
	72	Metastático	C, RT, QT	Niv	RP	39 ciclos	n/r
	81	Metastático Recorrente	C, RT, QT, Ce	Niv	RP	13 ciclos	n/r
69	52	Metastático Recorrente	C, RT, QT, Ce	Cem	RC	10 meses	16
78	74	Metastático Recorrente	C, Ce	Pem	RP	2 meses	2
79	70	Metastático Recorrente	C, RT, Ce	Pem	DE	2 ciclos	n/r
80	67	Metastático Recorrente	QT	Pem	RC	12 meses	n/r
5	68	Metastático Recorrente	C, RT, QT, Ce	Ipi Niv	RP	2 ciclos	n/r

Nos estudos de casos utilizando nivolumab e pembrolizumab, os doentes apresentavam CECc maioritariamente com metástases locorregionais ou a distância, tratados previamente com cirurgia, RT, QT e inibidores do EGFR. Quatorze doentes foram tratados com pembrolizumab (dose de 2 mg/Kg i.v. a cada 3 semanas),^{10,72-74,77,79,80} 6 com nivolumab (dose de 3 mg/Kg i.v. a cada 2 semanas)^{73,77} e 1 com cemiplimab (REGN2810) (dose de 1 mg/Kg i.v. a cada 2 semanas).⁶⁹ No total, verificou-se uma TR de 81%, com 95% de controlo da doença (4 RC, 13 RP, 3 DE, 1 DP), sendo que o tempo entre o início do tratamento com o inibidor do PD-1 e a melhor resposta obtida variou entre 2 e 12 meses ou entre 2 e 39 ciclos de tratamento. A duração da resposta, ou seja, o tempo entre a obtenção da melhor resposta e a progressão da doença variou entre 2 e 21 meses.

Migden *et al.*⁷⁰ avaliaram a resposta ao tratamento com cemiplimab (3 mg/Kg i.v. a cada 2 semanas) em 2 estudos prospectivos: um de fase 1, envolvendo CECc localmente avançados ou metastizados, e outro de fase 2, envolvendo apenas CECc metastizados. No estudo de fase 1 (n=26), obteve-se uma TR de 50%, com 73% de controlo da doença. No estudo de fase 2 (n=59) obteve-se uma TR de 48%, com 63% de controlo da doença. Em ambos os estudos foram obtidas taxas de resposta duradouras (maior ou igual a 6 meses) superiores a 60%. Nos doentes com CECc localmente avançado, a resposta imagiológica correlacionou-se com uma diminuição clinicamente significativa das lesões visíveis e muitas vezes desfigurantes.

Em relação aos estudos sobre o inibidor do CTLA4, os 2 doentes tratados obtiveram RP ao ipilimumab (1 deles em associação com nivolumab⁵). Em monoterapia, obteve-se uma resposta com 8 meses de duração⁷⁶.

3.5.3 Toxicidade

O tratamento com inibidores do PD-1 geralmente é bem tolerado, não tendo sido reportado nenhum efeito adverso em 11% dos doentes analisados nesta revisão.^{10,72-74,77,78} O principal efeito adverso reportado foi astenia,^{7,70,73,75,79,80} seguido de diarreia.⁷⁰ Ao contrário da QT, onde os efeitos secundários ocorrem em horas ou dias, os efeitos imunomediados deste tipo de terapêutica ocorrem normalmente em semanas ou meses.⁷¹ A maioria dos efeitos parece ser reversível com a interrupção do tratamento e com a utilização de corticosteroides nos casos severos,⁷ sendo necessário realizar uma monitorização clínica, controlo da função hepática e doseamentos hormonais regulares.⁷¹ Migden *et al.*⁷⁰ reportaram a morte de 3 doentes em consequência do tratamento com cemiplimab, correspondendo a um total de 5% do total de doentes envolvidos no estudo. Borradori *et al.*⁷³ reportaram a ocorrência de morte súbita devido a arritmias cardíacas num doente tratado com nivolumab. A lista completa dos efeitos adversos associados aos inibidores do PD-1 pode ser consultada na Tab. 4.

Tabela 4 – Efeitos adversos dos inibidores do PD-1

Efeito adverso	n	%	Efeito adverso	n	%
Astenia	26	28%	Cefaleias	8	9%
Diarreia	16	17%	Tosse	8	9%
Dermatite	11	12%	Pneumonite	6	6%
Nenhum/não reportado	10	11%	Anemia	6	6%
Náuseas	10	11%	Hipotiroidismo	6	6%
Xerose cutânea	10	11%	Síndrome gripal	3	3%
Anorexia	9	10%	Artralgia	3	3%
Obstipação	9	10%	Perda ponderal	2	2%

n – número de doentes

% – percentagem de doentes que apresentaram o efeito adverso em relação ao número total de doentes estudados.

Aproximadamente 60% dos doentes tratados com ipilimumab experienciaram efeitos adversos imunomediados, severos em 15% dos casos. O efeito mais grave e potencialmente fatal é a colite inflamatória, cujo tratamento inicial baseia-se em antidiarreicos e corticoides em alta dose.⁷¹

3.5.4 Preditores de resposta à terapêutica

3.5.4.1 Expressão do PD-L1

Roper *et al.*⁹ constataram uma elevada expressão do PD-L1 (>5% das células tumorais e linfócitos infiltrantes do tumor) em 39,2% dos CECc primários e em 39,5% dos tumores metastáticos, sendo que apenas nos primeiros se observou uma associação significativa entre a expressão do PD-L1 e uma maior SLD.

A expressão do PD-L1 tem sido associada a uma maior taxa de resposta nos CECCP, sugerindo que este possa vir a constituir um biomarcador tumoral que permite determinar quais os doentes que poderão beneficiar da imunoterapia inibitória do PD-1.¹⁰ No entanto, entre os poucos casos de CECc avançado reportados na literatura, esta relação não é clara. Nos estudos de Blum *et al.*,⁷⁷ Winkler *et al.*⁷⁸ e Deinlein *et al.*⁷⁴ verificou-se uma elevada expressão do PD-L1 em doentes que obtiveram resposta ao tratamento com inibidores do PD-1, porém o doente reportado por Chang *et al.*⁷⁹, que também apresentava expressão do ligando, não teve uma resposta eficaz ao tratamento. Além disso, Borradori *et al.*⁷³ reportaram um doente com imunohistoquímica negativa para o ligando, mas que apresentou resposta ao tratamento com nivolumab.

3.5.4.2 Carga mutacional

Recorrendo a sequenciação de nova geração, alguns autores procederam à determinação da carga mutacional de alguns tumores tratados com imunoterapia. Segue-se a lista de genes onde foram encontradas mutações:

1) Miller *et al.*⁵ (1 doente): TP53, CDKN2A, HRAS, ERBB4, MYCN, APC, FBXW7, DDX3X, BRCA2, CCND2;

2) Falchook *et al.*⁶⁹ (1 doente): TP53, FBXW7, CTNNB1, PIK3CA, KDR;

3) Beasley *et al.*⁷: TP53 (6 doentes), CDKN2A (4 doentes), notch1 ou notch3 (4 doentes);

4) Assam *et al.*⁸⁰ (1 doente): MLH1

Com base em estudos prévios mostrando a relação entre tumores que possuem uma elevada carga mutacional somática e uma SLD mais prolongada em carcinomas metastáticos tratados com imunoterapia, os autores prevêm a utilidade deste tipo de terapêutica no CECc avançado, que para além da elevada carga mutacional, também estão associados a imunossupressão.^{5,7,80}

4. Discussão

O tratamento de escolha do CECc localmente avançado ou de alto risco é a excisão cirúrgica, sendo a CMM a técnica preferida por permitir a análise intraoperatória das margens cirúrgicas e conseqüentemente menores taxas de recorrência. Em caso de avaliação pós-operatória, deve-se obter margens mais alargadas, sendo esta definida de acordo com as características do tumor e do doente. A doença residual deve ser tratada com RT e/ou QT, no seio de uma equipa multidisciplinar. Embora esta não exista efeito comprovado na sobrevida dos doentes, nomeadamente através de ensaios clínicos controlados, a presença de metástases ganglionares subclínicas poderá ser despistada através da realização de BGS, sendo que a maioria dos estudos encontrados mostram benefício desta técnica em tumores com fatores de alto risco.

Nos casos de CECc com metástases locorregionais, particularmente da cabeça e pescoço, o tratamento inicial padrão consiste na combinação de cirurgia com radioterapia adjuvante. Quando há extensão à glândula parótida, há vantagem na realização de parotidectomia com disseção cervical. Não existe, no entanto, consenso sobre a extensão ótima da parotidectomia e da disseção.

RT é considerada a primeira linha de tratamento em tumores irresssecáveis ou doentes inoperáveis, sendo que as suas principais indicações são margens positivas ou próximas, lesões extensas, localizações difíceis e invasão perineural. Quando se trata do CECcCP, o risco de efeitos adversos no sistema nervoso central pode ser preocupante.

O tratamento da doença regional envolve a excisão cirúrgica com consideração de RT adjuvante. A maioria dos estudos analisados evidenciou taxas de sobrevivência significativamente superiores nos doentes tratados com a terapêutica combinada em comparação com apenas excisão cirúrgica, embora haja discrepância entre os resultados reportados, que provavelmente refletirão vieses de seleção (os doentes com maior risco de recorrência são mais provavelmente tratados com a combinação e não apenas com cirurgia). A utilização da terapêutica combinada também parece ser superior à utilização de apenas radioterapia.

Em relação ao uso da radioterapia adjuvante no CECc com envolvimento da parótida, apesar de ser rotineiramente incluída, alguns estudos não mostram evidência sólida sobre o seu benefício.

Reservada para os casos de doença avançada não controlável com cirurgia ou RT, a QT citotóxica mais frequentemente utilizada consiste em esquemas com derivados da platina, que parecem apresentar maior eficácia em relação a outros agentes quimioterápicos

(capecitabina, cetuximab ou taxano). O uso destes fármacos, no entanto, está limitado pela sua elevada toxicidade (principalmente renal e medular), que é ainda mais relevante nos doentes frágeis que frequentemente estão associados a esta doença.

A adição de QT sistémica ao regime adjuvante com RT parece ter benefício no controlo locorregional da doença, pois apresenta um efeito radiosensibilizante. No entanto, o atraso na evolução da doença faz-se à custa de uma maior toxicidade, sem benefício na sobrevida. Um estudo prospetivo de fase II mostrou uma elevada taxa de resposta no tratamento com QRT definitiva em doentes com doença locorregional, mas com benefício pouco relevante sobre a ST. Esta poderá ser, no entanto, uma opção aceitável em doentes com doença irressecável, desde que possam tolerar o tratamento.

O conhecimento sobre a eficácia e a segurança do cetuximab no tratamento do CECc avançado é baseado principalmente num estudo de fase II e num número limitado de estudos retrospectivos. O tratamento com cetuximab em combinação com RT conduziu a uma maior taxa de resposta (59%, com 78% de controlo da doença), quando comparado ao cetuximab em monoterapia ou associado a QT. Uma vez que todos os doentes tratados com a combinação (RT ou QT) já haviam sido submetidos a múltiplos tratamentos prévios com cirurgia e RT e/ou QT, não foi possível analisar uma possível relação entre a taxa de resposta e a presença ou ausência de tratamentos prévios ao cetuximab.

Entre os doentes tratados com cetuximab em monoterapia, verificou-se uma maior taxa de resposta nos doentes sem tratamentos prévios, em comparação com os tratados previamente com cirurgia e RT e/ou QT. No entanto, esta diferença pode dever-se ao facto de que doentes sem tratamentos prévios provavelmente terão doença menos avançada do que os doentes já submetidos a múltiplos tratamentos, pelo que serão necessários estudos randomizados para comprovar esta diferença. Por outro lado, também não se observaram diferenças entre os doentes previamente tratados com cirurgia e aqueles tratados com cirurgia e RT e/ou QT.

Os estudos sobre a utilização do panitumumab em monoterapia mostram uma taxa de resposta inferior (30%, com 71% de controlo da doença), embora o número de estudos seja igualmente mais reduzido. Em relação ao erlotinib, a taxa de resposta foi muito baixa (10%), sendo que os doentes que obtiveram resposta haviam sido previamente tratados com quimioterapia. A utilização do gefitinib em regime neoadjuvante conduziu a uma taxa de resposta de 45%, semelhante ao obtido com esquemas de QT de maior toxicidade.

As séries analisadas tendem a mostrar uma significativa taxa de controlo da doença, com algumas RP e poucas RC. O controlo do tumor é normalmente atingido de forma rápida na

grande maioria dos casos, no entanto quase sempre é de curta duração. Estes dados sugerem que o CECc avançado é suscetível à terapêutica com inibidores do EGFR, tanto em monoterapia quanto em combinação com RT e/ou QT convencional sempre que tal seja possível. No entanto, a combinação ótima ainda está para ser determinada, devendo ser considerados apenas como segunda linha após a falha de outros agentes, até que novos dados sejam acrescentados.

O tratamento com inibidores do EGFR, ainda que de uma forma geral seja bem tolerado, pode ser tóxico na população característica do CECc avançado, que inclui muitos doentes idosos e com comorbilidades. O cetuximab possui um bom perfil de toxicidade, sendo que a maioria dos efeitos adversos são de baixo grau e facilmente tratáveis. O efeito mais reportado foi a dermatite acneiforme, assim como nos doentes tratados com panitumumab e erlotinib. Astenia foi o efeito mais frequente no caso do gefitinib, embora a dermatite também tinha sido reportada em 32% dos doentes.

Apesar de haver evidência da correlação entre a dermatite e a resposta ao tratamento ao cetuximab em outros tipos de cancro, esta evidência não é tão clara no CECc avançado, com apenas um estudo mostrando significância estatística. Por outro lado, esta relação não se verificou com outros inibidores do EGFR analisados nesta revisão.

A pesquisa de biomarcadores fidedignos de resposta clínica aos inibidores do EGFR, para além da presença e severidade da toxicidade cutânea, poderá ser um importante campo de investigação. Por outro lado, considerando os custos do tratamento com inibidores do EGFR, é indispensável a investigação de biomarcadores preditivos que permitam a seleção dos doentes em que a terapêutica poderá ser benéfica. A expressão do EGFR avaliada por imunohistoquímica como critério de seleção dos doentes para tratamento com cetuximab, panitumumab ou gefitinib não parece ser adequada no CECc. A pesquisa de marcadores moleculares preditivos também poderia ajudar nesta seleção; apesar de ainda não haver evidência sólida, a ausência de mutações do NRAS/KRAS no CECc parece estar associada a uma taxa de resposta favorável ao cetuximab.

Embora os CEC originados em diferentes locais anatómicos (pele, mucosa, pulmão) respondam de forma diferente a agentes sistémicos similares, os inibidores do PD-1 parecem efetivos em múltiplos tipos de CEC. Nos artigos sobre a utilização do nivolumab e pembrolizumab, obteve-se uma TR de cerca de 80%, com 95% de controlo da doença. Tratam-se de taxas muito superiores às observadas nos outros tipos de tratamento reportados, no entanto são necessários ensaios clínicos controlados e randomizados para poder comprovar a real eficácia e a segurança destes agentes. A duração de resposta reportada é muito variável e reportada de forma heterogénea nos artigos encontrados. Os

estudos de fase 1 e 2 com cemiplimab, que estiveram na base da aprovação deste fármaco pela FDA (Food and Drug Administration) no tratamento do CECc avançado não suscetível a cirurgia e radioterapia, mostraram taxas de resposta mais reduzidas (48%, com 63% de controlo da doença) ao encontrado no grupo de artigos sobre os outros inibidores do PD-1 analisados nesta revisão. No entanto, tratam-se de estudos multicêntricos, com um número de doentes muito superior e por isso com maior robustez, além de estarem associados a uma resposta de longa duração em mais de 60% dos casos, que é o grande problema na maioria das outras opções de tratamento disponíveis.

O perfil de toxicidade dos inibidores do PD-1 parece ser favorável, tendo em conta que se trata de uma população idosa, com múltiplas comorbilidades e maioritariamente sujeita a múltiplos tratamentos prévios. No entanto, devem ser realizados mais estudos que permitam identificar tratamentos para doentes com contra-indicação para imunoterapia, como por exemplo os transplantados, aos quais não se podem administrar inibidores de *checkpoint* imunológico sem o risco de rejeição de órgãos.

Em relação ao ipilimumab, um inibidor do CTL4, a experiência no tratamento do CECc avançado é muito limitada, tendo sido reportados apenas 2 casos em que se obtiveram respostas parciais.

A realização deste artigo de revisão esteve sujeita a algumas limitações, na sua maioria associadas às características da população alvo. Dada a raridade da doença, o número de estudos com qualidade é baixo, havendo a necessidade de recorrer a muitos estudos de casos e séries de casos envolvendo amostras de doentes reduzidas. Trata-se de uma população de doentes geralmente idosa e com múltiplas comorbilidades, como por exemplo imunossupressão iatrogénica por transplante de órgãos, frequentemente sem condições de participar em ensaios clínicos. A natureza retrospectiva da maioria dos estudos incluídos nesta revisão, com os vieses de seleção inerentes e a falta de grupos de controlo, limita a força das conclusões que dela podem ser retiradas. Por outro lado, os métodos usados para a avaliação da resposta aos tratamentos não são uniformemente reportados na literatura, dificultando possíveis comparações. Além disso, as amostras incluídas nos estudos analisados são muito heterogéneas, envolvendo vários níveis de atingimento local/regional ou à distância, mistura de doença primária e doença recorrente e mistura de doentes imunocompetentes e imunodeprimidos. A maioria dos estudos envolvia doentes com múltiplos tratamentos prévios, não padronizados, afetando assim o grau de confiança dos resultados obtidos. É importante referir que é limitado o número de artigos sobre os tópicos de cirurgia, RT e QT, uma vez que sendo tratamentos mais antigos, a maioria dos estudos encontrados estava fora do limite temporal estabelecido para esta revisão sistemática.

5. Conclusão

Definir recomendações do tratamento ideal para o CECc avançado é difícil porque a robustez da informação disponível é claramente subótima. Há um reduzido número de ensaios clínicos controlados e randomizados e a maioria das opções de tratamento é baseada em pequenas séries de casos ou coortes retrospectivas.

A cirurgia tem um papel decisivo no tratamento do CECc localmente avançado, sendo que a associação à RT parece ser a melhor alternativa no caso de existir extensão locorregional. Nos doentes com metástases a distância o tratamento com QT ganha destaque, nomeadamente os esquemas com derivados da platina, que parecem ser superiores a esquemas com outros agentes. Há, no entanto, limitação pela elevada toxicidade destes agentes citotóxicos. A sobrevida obtida também tem grande espaço para melhoria.

Mais recentemente o horizonte destes doentes foi alargado com o surgimento das terapêuticas dirigidas e da imunoterapia. Com perfis de toxicidade favoráveis, os inibidores do EGFR e os inibidores de *checkpoint* imunológico têm mostrado resultados promissores, principalmente nesta população de doentes frequentemente submetida a múltiplos tratamentos prévios e portadora de múltiplas comorbilidades. Necessita-se, no entanto, de ensaios multicêntricos controlados que confirmem a sua eficácia e segurança no tratamento do CECc avançado, que continua a ser uma doença de mau prognóstico.

6. Agradecimentos

À minha família, pelo amor e apoio incondicionais; em especial ao meu pai, sempre presente mesmo na adversidade.

Aos meus amigos, por toda a partilha.

Ao Professor Doutor Ricardo Vieira, não só pela orientação e suporte na realização deste trabalho, mas também pela paciência e simpatia ao longo destes meses.

7. Referências bibliográficas

1. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, Peris K, Becker JC, Zalaudek I, Saiag P, Middleton MR, Bastholt L, Testori A, Grob JJ. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;**51**(14):1989-2007.
2. Eder J, Simonitsch-Klupp I, Trautinger F. Treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the skin with epidermal growth factor receptor antibodies--a case series. *Eur J Dermatol* 2013;**23**(5):658-62.
3. Fu T, Aasi SZ, Hollmig ST. Management of High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Curr Treat Options Oncol* 2016;**17**(7):34.
4. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol* 2016;**17**(5):491-508.
5. Miller DM, Faulkner-Jones BE, Stone JR, Drews RE, Correspondence A, D.M. Miller DoHOBIDM, Center BUSEdpo. Complete pathologic response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and allograft rejection after treatment with combination immune checkpoint blockade. *JAAD Case Reports* 2017;**3**(5):412-415.
6. Skulsky SL, O'Sullivan B, McArdle O, Leader M, Roche M, Conlon PJ, O'Neill JP. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Head Neck* 2017;**39**(3):578-594.
7. Beasley G, Kurtz J, Howard JH, Terando A, Agnese D, David L, Olencki T, Correspondence A, G. Beasley OSUCUS. Immune checkpoint inhibitor therapy as a novel and effective therapy for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2017;**24**(1 Supplement 1):S37.
8. Christopher K. Bichakjian TO, Sumaira Aasi, Murad Alam. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Squamous Cell Skin Cancer. National Comprehensive Cancer Network 2018.
9. Roper E, Lum T, Palme CE, Ashford B, Ch'ng S, Ranson M, Boyer M, Clark J, Gupta R, Correspondence A, R. Gupta DoTPaDOR, Prince Alfred Hospital BMRCA, Email RGsnga. PD-L1 expression predicts longer disease free survival in high risk head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Pathology* 2017;**49**(5):499-505.
10. Stevenson ML, Wang CQ, Abikhair M, Roudiani N, Felsen D, Krueger JG, Pavlick AC, Carucci JA. Expression of Programmed Cell Death Ligand in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Treatment of Locally Advanced Disease With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2017;**153**(4):299-303.

11. Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2010;**36**(10):1544-53.
12. O'Hara J, Ferlito A, Takes RP, Rinaldo A, Strojan P, Shaha AR, Rodrigo JP, Paleri V. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck metastasizing to the parotid gland--a review of current recommendations. *Head Neck* 2011;**33**(12):1789-95.
13. Gurudutt VV, Genden EM. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Skin Cancer* 2011;**2011**:502723.
14. Makki FM, Mendez AI, Taylor SM, Trites J, Bullock M, Flowerdew G, Hart RD. Prognostic factors for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the parotid. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;**42**:14.
15. Goh RY, Bova R, Fogarty GB. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to parotid - analysis of prognostic factors and treatment outcome. *World J Surg Oncol* 2012;**10**:117.
16. Thom JJ, Moore EJ, Price DL, Kasperbauer JL, Starkman SJ, Olsen KD. The Role of Total Parotidectomy for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Malignant Melanoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;**140**(6):548-54.
17. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. Prognostic factors for squamous cell cancer of the parotid gland: an analysis of 2104 patients. *Head Neck* 2015;**37**(1):1-7.
18. Shao A, Wong DK, McIvor NP, Mylnarek AM, Chaplin JM, Izzard ME, Patel RS, Morton RP. Parotid metastatic disease from cutaneous squamous cell carcinoma: prognostic role of facial nerve sacrifice, lateral temporal bone resection, immune status and P-stage. *Head Neck* 2014;**36**(4):545-50.
19. Coombs AC, Butler A, Allison R. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the parotid gland: prognostic factors. *J Laryngol Otol* 2018;**132**(3):264-269.
20. Hoch S, Franke N, Katabi N, Werner JA, Teymoortash A. The value of elective parotidectomy in advanced squamous cell carcinoma of the skin of the head. *Anticancer Res* 2014;**34**(5):2433-6.
21. Ebrahimi A, Moncrieff MD, Clark JR, Shannon KF, Gao K, Milross CG, O'Brien CJ. Predicting the pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck based on location of the primary. *Head Neck* 2010;**32**(10):1288-94.
22. Wang JT, Palme CE, Wang AY, Morgan GJ, Gebiski V, Veness MJ. In patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes, the extent of neck dissection does not influence outcome. *J Laryngol Otol* 2013;**127 Suppl 1**:S2-7.
23. Samsanavicius D, Kaikaris V, Norvydas SJ, Liubauskas R, Valiukeviciene S, Makstiene J, Maslauskas K, Rimdeika R. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: Analysis of recurrence-free survival. *Medicina (Kaunas)* 2016;**52**(5):276-282.
24. Allen JE, Stolle LB. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2015;**41**(2):197-200.

25. Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Droppelmann N, Uribe P. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: A literature review. *J Am Acad Dermatol* 2015;**73**(1):127-37.
26. Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatol* 2014;**150**(1):19-24.
27. Takahashi A, Imafuku S, Nakayama J, Nakaura J, Ito K, Shibayama Y. Sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2014;**40**(10):1256-62.
28. Gore SM, Shaw D, Martin RC, Kelder W, Roth K, Uren R, Gao K, Davies S, Ashford BG, Ngo Q, Shannon K, Clark JR. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2016;**38 Suppl 1**:E884-9.
29. Breuninger H, Eigentler T, Bootz F, Hauschild A, Kortmann RD, Wolff K, Stockfleth E, Szeimies RM, Rempel R, Garbe C, Grabbe S. Brief S2k guidelines--Cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;**11 Suppl 3**:37-45, 39-47.
30. McKay MJ. Advanced skin squamous cell carcinoma: role of radiotherapy. *Aust Fam Physician* 2014;**43**(1):33-5.
31. Veness MJ, Goedjen B, Jambusaria A, Correspondence A, A. Jambusaria DMMSMCF, San Pablo Road JFLUSE, Jambusaria.Anokhi@mayo.edu. Perioperative Management of High Risk Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Role of Radiologic Imaging, Elective Lymph Node Dissection, Sentinel Lymph Node Biopsy, and Adjuvant Radiotherapy. *Current Dermatology Reports* 2013;**2**(2):77-83.
32. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2010;**90**(6):683-7.
33. Givi B, Andersen PE, Diggs BS, Wax MK, Gross ND. Outcome of patients treated surgically for lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2011;**33**(7):999-1004.
34. Wang JT, Palme CE, Morgan GJ, Gebiski V, Wang AY, Veness MJ. Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: Improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. *Head Neck* 2012;**34**(11):1524-8.
35. Goh A, Howle J, Hughes M, Veness MJ. Managing patients with cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to the axilla or groin lymph nodes. *Australas J Dermatol* 2010;**51**(2):113-7.
36. Beydoun N, Graham PH, Browne L, Correspondence A, N. Beydoun DoROSGHS, Street KNSWAEnbhc. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the axilla: A review of patient outcomes and implications for future practice. *World Journal of Oncology* 2012;**3**(5):217-226.

37. Sweeny L, Zimmerman T, Carroll WR, Schmalbach CE, Day KE, Rosenthal EL. Head and neck cutaneous squamous cell carcinoma requiring parotidectomy: prognostic indicators and treatment selection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;**150**(4):610-7.
38. Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist* 2010;**15**(12):1320-8.
39. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, Kish JA, Deconti RC, Trotti A, Rao NG. Postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2015;**37**(6):840-5.
40. Porceddu SV, Poulsen M, Bressel M, Stoneley A, Veness M, Kenny LM, Wratten C, Corry J, Cooper S, Fogarty G, Collins M, Macann A, Milross C, Penniment MG, Panizza B, Rischin D, Correspondence A, Porceddu SV. Post-operative concurrent chemo-radiotherapy versus post-operative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck (cSCCHN): A randomized phase III trial (Trans Tasman Radiation Oncology Group 05.01 Trial; POST study). *Journal of Clinical Oncology* 2017;**35**:15 **Supplement 1**.
41. Bhatia AK, Burtneß BA, Decker RH. Postoperative Chemoradiation in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Journal of Clinical Oncology* 2018;**36**(13):1269-+.
42. Nottage MK, Lin C, Hughes BG, Kenny L, Smith DD, Houston K, Francesconi A. Prospective study of definitive chemoradiation in locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin. *Head Neck* 2017;**39**(4):679-683.
43. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, Tsai KY, Curry JL, Tetzlaff MT, Lai SY, Yu J, Muzny DM, Doddapaneni H, Shinbrot E, Covington KR, Zhang J, Seth S, Caulin C, Clayman GL, El-Naggar AK, Gibbs RA, Weber RS, Myers JN, Wheeler DA, Frederick MJ. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;**20**(24):6582-92.
44. Jarkowski A, 3rd, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane JM, 3rd, May KS, Zeitouni NC, Nestico J, Vona KL, Groman A, Khushalani NI. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am J Clin Oncol* 2016;**39**(6):545-548.
45. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, Certain A, Duval X, Crickx B, Buffard V, Basset-Seguín N, Saez P, Duval-Modeste AB, Adamski H, Mansard S, Grange F, Domp Martin A, Faivre S, Mentre F, Avril MF. 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**(25):3419-26.
46. Lewis CM, Glisson BS, Feng L, Wan F, Tang X, Wistuba, II, El-Naggar AK, Rosenthal DI, Chambers MS, Lustig RA, Weber RS. A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2012;**18**(5):1435-46.

47. Sweeny L, Dean NR, Magnuson JS, Carroll WR, Helman EE, Hyde SO, Desmond RL, Rosenthal EL. EGFR expression in advanced head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2012;**34**(5):681-6.
48. Dereure O, Missan H, Girard C, Costes V, Guillot B. Efficacy and Tolerance of Cetuximab Alone or Combined with Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Open Study of 14 Patients. *Dermatology* 2016;**232**(6):721-730.
49. Falivene S, Giugliano FM, Grimaldi AM, Di Franco R, Toledo D, Muto M, Cammarota F, Borzillo V, Ascierto PA, Muto P. Tomotherapy concomitant with cetuximab, followed by cetuximab as single-agent therapy for unresectable squamous cell carcinoma of the skin: a case report. *BMC Dermatol* 2014;**14**:15.
50. Trodello C, Pepper JP, Wong M, Wysong A. Cisplatin and Cetuximab Treatment for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *Dermatol Surg* 2017;**43**(1):40-49.
51. Lu SM, Lien WW, Correspondence A, S.M. Lu DoROKPS, California SB LAUSE, sharon.m.lu@gmail.com. Concurrent radiotherapy with cetuximab or platinum-based chemotherapy for locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 2015;**41**(1):95-99.
52. Bejar C, Maubec E. Therapy of advanced squamous cell carcinoma of the skin. *Curr Treat Options Oncol* 2014;**15**(2):302-20.
53. Seber S, Gonultas A, Ozturk O, Yetisyigit T, Correspondence A, S. Seber DoMONKUH, Yuzuncu Yil Mah Tunca Street STE, selcukseber@gmail.com. Recurrent squamous cell carcinoma of the skin treated successfully with single agent cetuximab therapy. *OncoTargets and Therapy* 2016;**9**:945-948.
54. Picard A, Pedeutour F, Peyrade F, Saudes L, Duranton-Tanneur V, Chamorey E, Cardot-Leccia N, Sudaka A, Ettaiche M, Benchetrit M, Poissonnet G, Weinbreck N, Dadone B, Lacour JP, Passeron T, Montaudie H. Association of Oncogenic Mutations in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinomas Treated With Cetuximab. *Jama Dermatology* 2017;**153**(4):291-298.
55. Kalapurakal SJ, Malone J, Robbins KT, Buescher L, Godwin J, Rao K. Cetuximab in refractory skin cancer treatment. *J Cancer* 2012;**3**:257-61.
56. Conen KL, Fischer N, Hofbauer GF, Shafaeddin-Schreve B, Winterhalder R, Rochlitz C, Zippelius A. Cetuximab in metastatic squamous cell cancer of the skin: a Swiss case series. *Dermatology* 2014;**229**(2):97-101.
57. Kim S, Eleff M, Nicolaou N. Cetuximab as primary treatment for cutaneous squamous cell carcinoma to the neck. *Head Neck* 2011;**33**(2):286-8.
58. Jalili A, Pinc A, Pieczkowski F, Karlhofer FM, Stingl G, Wagner SN. Combination of an EGFR blocker and a COX-2 inhibitor for the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;**6**(12):1066-9.

59. Preneau S, Rio E, Brocard A, Peuvrel L, Nguyen JM, Quéreux G, Dreno B. Efficacy of cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma. *J Dermatolog Treat* 2014;**25**(5):424-7.
60. Reigneau M, Robert C, Routier E, Mamelle G, Moya-Plana A, Tomasic G, Mateus C. Efficacy of neoadjuvant cetuximab alone or with platinum salt for the treatment of unresectable advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinomas. *British Journal of Dermatology* 2015;**173**(2):527-534.
61. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, Terheyden P, Krause-Bergmann A, Schulze HJ, Hassel J, Lahner N, Wollina U, Ziller F, Utikal J, Hafner C, Ulrich J, Machens HG, Weishaupt C, Hauschild A, Mohr P, Pfohler C, Maurer J, Wolff P, Windemuth-Kieselbach C, Schadendorf D, Livingstone E, Dermatologic Cooperative O. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *European Journal of Cancer* 2018;**96**:34-43.
62. Samstein RM, Lee NY, Barker CA, Correspondence A, R.M. Samstein MS-KCCNYU, States. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: Outcomes of concurrent cetuximab and radiation therapy immunology and immunotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2014;**88**(2):504.
63. Goppner D, Nekwasil S, Franke I, Gollnick H, Leverkus M. Successful combination therapy of a locally advanced squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab and gamma-irradiation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;**8**(10):826-8.
64. Giaccherio D, Barriere J, Benezery K, Guillot B, Dutriaux C, Mortier L, Lacour JP, Thyss A, Peyrade F. Efficacy of cetuximab for unresectable or advanced cutaneous squamous cell carcinoma--a report of eight cases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;**23**(10):716-8.
65. Foote MC, McGrath M, Guminski A, Hughes BG, Meakin J, Thomson D, Zarate D, Simpson F, Porceddu SV. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014;**25**(10):2047-52.
66. Heath CH, Deep NL, Nabell L, Carroll WR, Desmond R, Clemons L, Spencer S, Magnuson JS, Rosenthal EL. Phase 1 study of erlotinib plus radiation therapy in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;**85**(5):1275-81.
67. Gold KA, Kies MS, William WN, 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**(10):2169-2173.
68. Wollina U. Update of cetuximab for non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2014;**14**(2):271-6.

69. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, Piening B, Bifulco C, Lowy I, Fury MG. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer* 2016;**4**:70.
70. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, Chung CH, Hernandez-Aya L, Lim AM, Chang ALS, Rabinowits G, Thai AA, Dunn LA, Hughes BGM, Khushalani NI, Modi B, Schadendorf D, Gao B, Seebach F, Li S, Li J, Mathias M, Booth J, Mohan K, Stankevich E, Babiker HM, Brana I, Gil-Martin M, Homsí J, Johnson ML, Moreno V, Niu J, Owonikoko TK, Papadopoulos KP, Yancopoulos GD, Lowy I, Fury MG. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;**379**(4):341-351.
71. Gedye C, van der Westhuizen A, John T. Checkpoint immunotherapy for cancer: superior survival, unaccustomed toxicities. *Intern Med J* 2015;**45**(7):696-701.
72. Degache E, Crochet J, Simon N, Tardieu M, Trabelsi S, Moncourier M, Templier I, Foroni L, Lemoigne A, Pinel N, Gil H, Bouillet L, Leccia MT, Charles J. Major response to pembrolizumab in two patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2018;**32**(7):E257-E258.
73. Borradori L, Sutton B, Shayesteh P, Daniels GA. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases. *Br J Dermatol* 2016;**175**(6):1382-1386.
74. Deinlein T, Lax SF, Schwarz T, Giuffrida R, Schmid-Zalaudek K, Zalaudek I. Rapid response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to pembrolizumab in a patient with xeroderma pigmentosum: Case report and review of the literature. *Eur J Cancer* 2017;**83**:99-102.
75. Tran DC, Colevas AD, Chang AL. Follow-up on Programmed Cell Death 1 Inhibitor for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol* 2017;**153**(1):92-94.
76. Day F, Kumar M, Fenton L, Gedye C. Durable Response of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin to Ipilimumab Immunotherapy. *J Immunother* 2017;**40**(1):36-38.
77. Blum V, Muller B, Hofer S, Pardo E, Zeidler K, Diebold J, Strobel K, Brand C, Aebi S, Gautschi O. Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases. *European Journal of Dermatology* 2018;**28**(1):78-81.
78. Winkler JK, Schneiderbauer R, Bender C, Sedlacek O, Fröhling S, Penzel R, Enk A, Hassel JC. Anti-programmed cell death-1 therapy in nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2017;**176**(2):498-502.
79. 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**(1):106-8.

80. Assam JH, Powell S, Spanos WC, Correspondence A, W.C. Spanos DoSUoSDS, School of Medicine SENaTCW, 2nd, Street SFUSEWSSo. Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Forehead With MLH1 Mutation Showing Dramatic Response to Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor Therapy. *Clinical Skin Cancer* 2016;**1**(1):26-29.

8. Anexos

Anexo 1 – Equações de pesquisa nas bases de dados

Base de dados	Equação de pesquisa
PubMed	("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] AND (cutaneous[Title] OR skin[Title])) AND ((((((advanced[Title] OR recurrent[Title]) OR metastatic[Title]) OR metastasizing[Title]) OR invasive[Title]) OR aggressive[Title]) OR unresectable[Title]) OR high-risk[Title]) AND (("2010/01/01"[PDAT] : "2018/08/10"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))
Embase	('advanced':ti OR 'recurrent':ti OR 'metastatic':ti OR 'metastasizing':ti OR 'invasive':ti OR 'aggressive':ti OR 'unresectable':ti OR 'high-risk':ti) AND 'squamous cell skin carcinoma'/exp AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2018]/py

Anexo 2 – TMN Staging Classification for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (8th Ed., American Joint Committee on Cancer) ⁸

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension, ENE(-)
N2a	Metastasis in single ipsilateral node 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); or a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral nodes, none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); or in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes, any with ENE(+); or a single contralateral node of any size and ENE(+)
N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
N3b	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); or multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes, any with ENE(+); or a single contralateral node of any size and ENE(+)
Note: A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastasis above the lower border of the cricoid (U) or below the lower border of the cricoid (L). Similarly, clinical and pathological extranodal extension (ENE) should be recorded as ENE(-) or ENE(+).	

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1	N1	M0	III
T2	N1	M0	III
T3	N1	M0	III
T1	N2	M0	IV
T2	N2	M0	IV
T3	N2	M0	IV
Any T	N3	M0	IV
T4	Any N	M0	IV
Any T	Any N	M1	IV