



Carcinoma espinocelular avançado e imunoterápicos: novas perspectivas terapêuticas

Advanced squamous cell carcinoma and immunotherapy: new therapeutic perspectives

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130023>

RESUMO

O carcinoma espinocelular (CEC) apresenta a segunda maior taxa de incidência entre os cânceres de pele não melanoma. Cerca de 5% desses casos evoluem para lesões localmente avançadas e/ou metastáticas, tornando a abordagem cirúrgica muitas vezes inviável. Com base nisso, foi realizada uma revisão na literatura sobre o uso de imunoterápicos no tratamento do CEC avançado. Observou-se, então, que a imunoterapia é uma potencial estratégia terapêutica devido à promoção da atividade antitumoral por meio da própria resposta imunológica individual, o que contribui para a redução dos efeitos colaterais de cirurgias, quimioterapias e radioterapias.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas; Evasão tumoral; Imunoterapia; Neoplasias cutâneas

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC) has the second highest incidence rate among non-melanoma skin cancers. About 5% of cases progress to locally advanced and/or metastatic lesions, making the surgical approach often unfeasible. Based on this, we performed a literature review on the use of immunotherapy drugs to treat advanced SCC. The results showed that immunotherapy is a potential therapeutic strategy due to the antitumor activity promotion through the individual immune response, reducing the adverse events of surgeries, chemotherapy, and radiotherapy.

Keywords: Squamous cell carcinoma; Tumor Evasion; Immunotherapy; Skin neoplasms

Artigo de Revisão

Autores:

Magda Blessmann Weber¹
Iago Gonçalves Ferreira¹
Laura Oliveira Ferreira¹
Anna Bittarello Silva¹
Selma Schuartz Cernea²

- ¹ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Medicina, Porto Alegre (RS), Brasil.
² Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Iago Gonçalves Ferreira
E-mail: iago_goncalves14@hotmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 10/02/2021

Decisão final: 04/04/2021

Como citar este artigo:

Weber MB, Ferreira IG, Ferreira LO, Silva AB, Cernea SS. Carcinoma espinocelular avançado e imunoterápicos: novas perspectivas terapêuticas. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210023.



INTRODUÇÃO

Os cânceres de pele não melanoma (CPNMs) representam um dos grupos de doenças malignas de maior prevalência no mundo. Estima-se que em 2018 ocorreram 18 milhões de novos casos de câncer no mundo, dos quais cerca de 1 milhão decorrentes de CPNMs, provocando cerca de 100 mil óbitos.¹⁻³ No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estima que ocorreram cerca de 625 mil casos de câncer no país, dos quais 177 mil por cânceres de pele não melanoma, sendo, assim, o grupo de neoplasias malignas de maior incidência.³

Os CPNMs incluem diversas neoplasias malignas, dentre estas o carcinoma basocelular (CBC), câncer de pele de maior incidência, e o carcinoma espinocelular ou escamoso (CEC), segunda neoplasia maligna de pele mais incidente.³ Os CBCs e os CECs originam-se da proliferação neoplásica de queratinócitos da epiderme expostos a fatores carcinogênicos, que incluem: exposição à radiação ultravioleta (UV), imunossupressão crônica, cicatrizes de queimaduras, exposição à radiação ionizante, dentre outros.^{1,2}

Dentre os fatores carcinogênicos destaca-se a radiação UV, reconhecida por seu alto potencial mutagênico, o que confere aos CBCs e CECs a carga de mutações mais elevada entre todos os tipos de câncer. Todavia, os carcinomas espinocelulares são alvo de maior preocupação devido ao seu comportamento evolutivo de maior agressividade: cerca de 5% dos casos evoluem para quadros localmente avançados ou metastáticos, com crescimento incontrolável e desfiguração substancial.⁴⁻⁶

Em relação ao tratamento, a exérese cirúrgica precoce é considerada a opção terapêutica de escolha, permitindo a confirmação do tipo de tumor, grau de diferenciação histológica, assim como a análise de margens livres. Todavia, alguns casos de CEC são diagnosticados em pacientes de idade avançada, com comorbidades que limitam a adoção de alternativas terapêuticas mais invasivas.^{5,6} A localização e o tamanho dos tumores também podem representar a limitação de terapêuticas cirúrgicas, como nas lesões com diâmetro superior a 20mm em regiões perioculares, auriculares, labiais e temporais, assim como nos casos de doenças metastáticas.^{7,8}

O CEC cutâneo localmente avançado representa um desafio terapêutico significativo. Para CEC irresssecável não passível de radioterapia, as opções de tratamento sistêmico padrão incluem quimioterapia (geralmente à base de platina ou fluoropirimidina) ou terapia direcionada com inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico.⁶ As respostas são frequentemente de curta duração e podem estar associadas a efeitos colaterais significativos em uma população idosa e frágil.

A despeito da relevância da abordagem cirúrgica nos CECs avançados, alternativas terapêuticas podem ser adotadas em casos de maior complexidade clínica. Dentre estas alternativas estão radioterapia, quimioterapia com cisplatina, 5-fluorouracil, paclitaxel e metotrexato – frequentemente utilizados em lesões inoperáveis e avançadas.^{5,6}

O aprimoramento da compreensão acerca dos mecanismos de controle imunológico envolvidos no processo de pato-

gênese dos cânceres cutâneos propiciou o desenvolvimento de tratamentos imunoterápicos específicos, direcionados à promoção da atividade antitumoral. Nesse sentido, a imunoterapia proporciona tratamento individualizado aos pacientes, com mínimos efeitos adversos, na medida em que atua no microambiente tumoral por meio de mecanismos moleculares e celulares.^{9,10}

Diante da nova abordagem terapêutica proposta pela imunoterapia para as neoplasias cutâneas malignas, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa acerca das medicações imunoterápicas adotadas no tratamento dos carcinomas espinocelulares avançados e/ou em pacientes com comorbidades que limitam as demais terapêuticas.

MÉTODO

O estudo teve como objetivo traçar um panorama da produção científica atual acerca do tratamento com imunomoduladores do carcinoma espinocelular cutâneo avançado e/ou em paciente com comorbidades limitadoras das terapias convencionais, adotando como método de pesquisa a revisão integrativa. As revisões integrativas consistem em métodos de pesquisa que visam a propiciar uma síntese do conhecimento acerca de um determinado assunto ou campo, de forma a integrar conceitos, ideias e resultados provenientes de estudos originais e/ou secundários.^{11,12}

A revisão de literatura foi realizada em três bases de dados: Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scopus (SciVerse Scopus – Elsevier), adotando como estratégia de busca as palavras-chave: “cutaneous squamous cell carcinoma” AND “immunotherapy”. A busca utilizou os filtros “10 years” – para selecionar estudos publicados no período de 2010 a 2020 – e “full text” – para selecionar artigos com versão integral disponível.

A partir dos resultados obtidos com a estratégia de busca, o processo de seleção de artigos foi iniciado, admitindo-se como critérios de inclusão: estudos sobre uso de imunomoduladores no tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo (CEC), com versões em língua portuguesa ou inglesa disponíveis, cujo foco principal estivesse relacionado à imunologia cutânea nos CECs e/ou ao uso de imunoterápicos para tratamento do CEC. Foram adotados como critérios de exclusão: estudos que abordassem tratamentos sistêmicos para o CEC de forma genérica e/ou ampla, estudos com textos indisponíveis na íntegra, estudos que relacionassem o tratamento imunoterápico e demais alternativas terapêuticas. Tais critérios visaram a permitir a síntese de dados de maneira mais direcionada e mais específica aos objetivos do estudo.

Os estudos selecionados foram avaliados separadamente pelos autores da pesquisa, que os distribuíram em duas áreas temáticas: “Sistema imunológico e imunoterapia no carcinoma espinocelular cutâneo” e “Imunoterápicos nos carcinomas espinocelulares cutâneos”. Posteriormente, os conteúdos dos artigos foram analisados e sumarizados por meio de síntese conceitual.

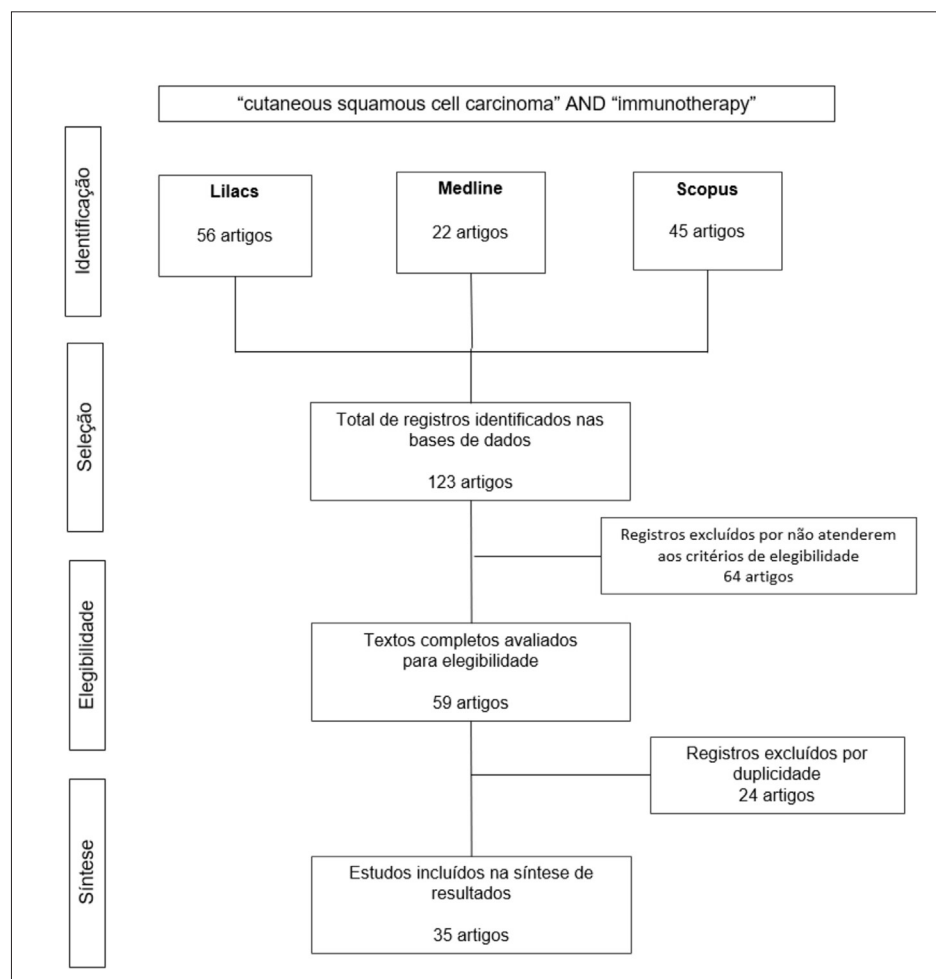


FIGURA 1: Pesquisa em três bases de dados

RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados identificou o total de 123 publicações. A avaliação preliminar de títulos e resumos por meio dos critérios de elegibilidade permitiu a seleção de 59 estudos, excluindo-se desse total 24 artigos por duplicidade. Dessa maneira, a amostra analisada na revisão e síntese conceitual foi composta por 35 publicações (Figura 1).

Os estudos analisados foram distribuídos nas duas áreas temáticas da seguinte forma: 17 estudos na área “Sistema imunológico e imunoterapia no carcinoma espinocelular cutâneo” e 18 estudos na área “Imunoterápicos nos carcinomas espinocelulares cutâneos”. Dentre estes estudos, a maior parte era composta por revisões narrativas (16 artigos) e relatos de caso (cinco estudos), e o ano de 2019 teve o maior número de publicações, com 13 estudos (Tabela 1).

DISCUSSÃO

O carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) é o segundo mais frequente dentre os cânceres de pele não melanoma (CPNMs). Mais de 90% dos CECs apresentam prognóstico favorável, sendo curados com tratamento cirúrgico precoce por

meio da exérese das lesões. Entretanto, em cerca de 4–5% dos casos, a doença progride localmente, tornando-se irressecável e/ou metastática, necessitando de abordagens terapêuticas alternativas como radioterapia, quimioterapia e, mais recentemente, imunoterapia.^{5,18,31}

O uso dos imunomoduladores no tratamento dos carcinomas espinocelulares baseia-se na capacidade do sistema imunológico de exercer controle sobre o processo de carcinogênese.³⁹ Esta perspectiva é corroborada pela elevada incidência de CPNM entre indivíduos imunodeprimidos, como nos casos de infecção pelo HIV, ou entre pacientes imunossupressos, condição dos transplantados de órgãos sólidos. Assim, evidencia-se o papel da vigilância imunológica no controle das neoplasias, tornando-se relevante a compreensão da relação entre sistema imunológico e a carcinogênese cutânea.²

O sistema imunológico e a carcinogênese cutânea

A pele desempenha importantes funções na homeostase do corpo humano, atuando na manutenção da temperatura corporal, na proteção contra agentes ambientais (físicos e químicos), na produção de estímulos nervosos e endócrinos, além de atuar

TABELA 1: Síntese de estudos analisados pela revisão sistemática

Autores	Ano	Título	Periódico	Tipo de estudo	Área temática
Ascierto PA, Garbe C. ⁵	2020	Updates and new perspectives in nonmelanoma skin cancer therapy: highlights from 'Immunotherapy Bridge'	Immunotherapy	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Hall ET <i>et al.</i> ²	2020	Immunologic Characteristics of Nonmelanoma Skin Cancers: Implications for Immunotherapy	American Society of Clinical Oncology Educational Book	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Choi FD <i>et al.</i> ¹³	2020	Programmed cell death 1 protein and programmed death-ligand 1 inhibitors in the treatment of non-melanoma skin cancer: A systematic review	Journal of the American Academy of Dermatology	Systematic review	Immune system and immunotherapy
Lima PO <i>et al.</i> ⁴	2020	Epidermal Growth Factor Receptor's Function in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Its Role as a Therapeutic Target in the Age of Immunotherapies	Current Treatment Options in Oncology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Salzmann M <i>et al.</i> ¹⁴	2020	Programmed cell death protein 1 inhibitors in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data of a retrospective, multicenter study	European Journal of Cancer,	Retrospective cohort study	Immunotherapy drugs in SCC
Hanna GJ <i>et al.</i> ¹⁵	2020	Real-world outcomes treating patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors	British Journal of Cancer	Prospective cohort study	Immunotherapy drugs in SCC
Pezeshki S <i>et al.</i> ¹⁶	2020	Novel treatments using PD1 inhibitors for advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma	Journal Expert Review of Anticancer Therapy	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Rischin D <i>et al.</i> ¹⁷	2020	Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing	Journal for Immunotherapy of Cancer	Clinical trial	Immunotherapy drugs in SCC
Barrios DM <i>et al.</i> ¹⁸	2020	Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies	Journal of the American Academy of Dermatology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Desilets A <i>et al.</i> ¹⁹	2020	Safety evaluation of pembrolizumab for treating recurrent head and neck squamous cell carcinoma	Expert Opinion on Drug Safety	Narrative review	Immunotherapy drugs in SCC
Lee A <i>et al.</i> ²⁰	2020	Cemiplimab: A Review in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	Drugs	Systematic review	Immunotherapy drugs in SCC
Ferris RL ²¹	2019	Nivolumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Efficacy and Safety in CheckMate 141 by Prior Cetuximab Use	Clinical Cancer Research	Clinical trial	Immunotherapy drugs in SCC
Habib LA <i>et al.</i> ⁸	2019	Advances in Immunotherapy and Periocular Malignancy	Seminars in Ophthalmology	Systematic review	Immune system and immunotherapy
Guminski A, Stein B ⁹	2019	Immunotherapy and other systemic therapies for cutaneous SCC	Oral Oncology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Liebl MC, Hofmann TG ²²	2019	Identification of responders to immune checkpoint therapy: which biomarkers have the highest value?	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Ahmed SR <i>et al.</i> ²³	2019	Cemiplimab-rwlc as first and only treatment for advanced cutaneous squamous cell carcinoma	Expert Review of Clinical Pharmacology	Narrative review	Immunotherapy drugs in SCC
van Baar MLM <i>et al.</i> ²⁴	2019	Pembrolizumab for cutaneous squamous cell carcinoma: Report of a case of inoperable squamous cell carcinoma with complete response to pembrolizumab complicated by granulomatous inflammation	JAAD Case Reports	Case report	Immunotherapy drugs in SCC
Kacew AJ <i>et al.</i> ²⁵	2019	Chromosome 3q arm gain linked to immunotherapy response in advanced cutaneous squamous cell carcinoma	European Journal of Cancer	Retrospective cohort study	Immunotherapy drugs in SCC
Ogata D, Tsuchida T ²⁶	2019	Systemic Immunotherapy for Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	Current Treatment Options in Oncology	Narrative review	Immunotherapy drugs in SCC

Continuação...

TABELA 1: Síntese de estudos analisados pela revisão sistemática

Autores	Ano	Título	Periódico	Tipo de estudo	Área temática
Paulson KG <i>et al.</i> ²⁷	2019	Immunotherapy for skin cancer	International Immunology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Liu Y <i>et al.</i> ²⁸	2019	Prolonged Response to Pembrolizumab in Spindle Cell Squamous Cell Carcinoma Metastatic to the Central Nervous System	Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports	Case report	Immunotherapy drugs in SCC
Di Nardo L <i>et al.</i> ²⁹	2019	Molecular genetics of cutaneous squamous cell carcinoma: perspective for treatment strategies	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Barber BR ³⁰	2019	Immune Status and Immunotherapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma-What Are Our Next Steps?	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	Letter to the editor	Immune system and immunotherapy
Bottomley <i>et al.</i> ³¹	2019	The Role of the Immune System in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	International Journal of Molecular Sciences	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Chen A <i>et al.</i> ⁷	2018	Clinical Remission of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Auricle with Cetuximab and Nivolumab.	Journal of Clinical Medicine	Case report	Immunotherapy drugs in SCC
Amoils M <i>et al.</i> ³²	2018	PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in High-Risk and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	Head and Neck Surgery	Cross-sectional study	Immunotherapy drugs in SCC
Migden MR <i>et al.</i> ³³	2018	PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma	New England Journal of Medicine	Clinical trial	Immunotherapy drugs in SCC
Degache E <i>et al.</i> ³⁴	2018	Major response to pembrolizumab in two patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	Letter to the editor	Immunotherapy drugs in SCC
Yanagi T, Kitamura S, Hata H ³⁵	2018	Novel therapeutic targets in cutaneous squamous cell carcinoma	Frontiers in Oncology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Ilyas M, Costello CM, Sharma A ³⁶	2017	Exploring the relationship between natural killer cells and cutaneous squamous cell carcinoma development	JAAD Case Reports	Case report	Immunotherapy drugs in SCC
Falchook GS <i>et al.</i> ³⁷	2016	Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810	Journal for Immunotherapy of Cancer	Case report	Immunotherapy drugs in SCC
Chang ALS <i>et al.</i> ³⁸	2016	A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor	JAMA Dermatology	Letter to the editor	Immunotherapy drugs in SCC
Macdonald JB <i>et al.</i> ³⁹	2015	Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways	Journal of the American Academy of Dermatology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Yanofsky VR <i>et al.</i> ⁴⁰	2013	Understanding dendritic cells and their role in cutaneous carcinoma and cancer immunotherapy	Clinical and Developmental Immunology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Fujita H <i>et al.</i> ⁴¹	2012	Langerhans cells from human cutaneous squamous cell carcinoma induce strong type 1 immunity	Journal of Investigative Dermatology	Experimental study	Immune system and immunotherapy

na defesa imunológica do organismo. Tal defesa pode ocorrer sob a forma de imunidade inata, caracterizada pela ausência de memória imunológica, sendo representada pelos neutrófilos, eosinófilos, células natural killer (NK), mastócitos, citocinas, complemento e peptídeos antibacterianos; ou sob a forma de imunidade adaptativa, por meio das células apresentadoras de antígenos

(células dendríticas), linfócitos T (reguladores, CD8 e CD4) e linfócitos B.⁸

O sistema imunológico, em condições fisiológicas, tem a capacidade de reconhecer e destruir antígenos de agentes infecciosos e/ou neoantígenos de células neoplásicas, atuando por meio das imunidades inata e adaptativa. A formação de neoanti-

genos decorre do processo de mutação celular, por meio do qual danos às sequências de DNA celular, não reparados, promovem mutações que levam à alteração das funções celulares e à carcinogênese.^{2,8,27,30}

Os carcinomas espinocelulares cutâneos (CECs) originam-se a partir de mutações em queratinócitos da camada espinocelular epidérmica, que se expandem pelos tecidos por meio de clones neoplásicos. A expansão clonal tumoral é estimulada por agentes denominados promotores tumorais, os quais podem ser exógenos, como radiação ultravioleta (RUV), agentes químicos, medicações e infecções, ou endógenos, como dieta e supressão imunológica. Os CECs carregam uma das maiores cargas mutacionais tumorais entre todos os tipos de câncer, o que propicia o aumento de sua imunogenicidade decorrente da expressão de neoantígenos tumorais, mutações e/ou expressão gênica viral.^{2,27,30}

As células natural killer (NK) representam uma das principais linhagens celulares da imunidade inata, sendo encontradas principalmente na derme.³¹ As células NK são responsáveis pela imunovigilância de neoantígenos, controlando a progressão tumoral por meio de resposta citolítica.³⁶ Os macrófagos teciduais também compõem outra importante linhagem na resposta imune antitumoral, identificando queratinócitos lesados e promovendo o recrutamento de leucócitos e a secreção de mediadores pró-inflamatórios no sítio neoplásico, de maneira a erradicar as células cancerígenas. Todavia, quando infiltrados no tecido neoplásico, os macrófagos associados ao tumor atuam como agentes estimulantes do desenvolvimento tumoral por meio da secreção de fatores pró-angiogênicos como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e metaloproteinases de matriz (MMP).^{31,36}

As células dendríticas (CDs) também promovem o reconhecimento de antígenos nos tecidos periféricos, sendo diferenciados em seis subtipos de células dendríticas cutâneas, destacando-se as células de Langerhans presentes nas camadas córnea e granulosa da epiderme, e as células dendríticas mieloides dérmicas, encontradas na derme. No tecido cutâneo, as células dendríticas reconhecem os neoantígenos neoplásicos, apresentando-os aos linfócitos T naive CD8+ e CD4+ - localizados nos nódulos linfáticos regionais.^{31,40,41}

As células T compõem cerca de 10% do infiltrado celular de tumores cutâneos, desempenhando assim importante papel no controle imunológico neoplásico. Os neoantígenos tumorais são apresentados pelas CDs por meio do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), promovendo assim a ativação das células T naive em células T efetoras bem como a polarização das respostas de células T em Th1, Th2, Th9 e Th17.^{31,40} O padrão de resposta T é determinante para a prevenção do desenvolvimento de malignidade cutânea e metástases, sendo o padrão Th1 - resposta citotóxica - o principal responsável pelo controle da progressão tumoral, e o padrão Th2 geralmente associado ao desenvolvimento neoplásico.^{31,40}

Além da imunidade celular, a resposta humoral das células B efetoras também figura como relevante componente do

controle neoplásico. As células B atuam por meio da produção de imunoglobulinas e citocinas que contribuem para a polarização das respostas dos linfócitos T, assim como para a quimiotaxia e ativação de mecanismos pró-inflamatórios que levarão à falha da carcinogênese.³¹

A despeito dos mecanismos de controle imunológico, algumas neoplasias têm a capacidade de evadir-se do sistema imune, proliferando-se e invadindo estruturas adjacentes e disseminando-se para outros tecidos.⁸ O processo de evasão neoplásico é fortemente influenciado pelo microambiente tumoral por meio de suas características celulares, moleculares e ambientais.

O microambiente tumoral e o escape imunológico

O microambiente tumoral é composto por diversos tipos celulares malignos e não malignos que estabelecem interações complexas e dinâmicas por meio de agentes quimiotáticos, como citocinas, fatores de crescimento e enzimas inflamatórias.³¹ Nessa perspectiva, o equilíbrio ou o desequilíbrio entre tais interações biológicas irão determinar a progressão ou a supressão tumoral através de mecanismos intrínsecos ou extrínsecos às células neoplásicas (Figura 2).

Dentre os fatores intrínsecos estão a expressão de proteínas de superfície no tumor, dificultando o reconhecimento e a fagocitose pelas CDs, e a secreção de citocinas, promovendo a disfunção das CDs e a inibição da ativação de células T tumorais específicas, tendo como consequência o aumento da carga tumoral dos CECs.^{31,40,41}

O status imunológico consiste em um dos fatores extrínsecos que influenciam o microambiente tumoral.²⁷ Os padrões de imunidade Th1 e Th2 também podem ser influenciados pelo status imunológico. Indivíduos imunocompetentes tendem a demonstrar expressões gênicas associadas às respostas Th1 e Th2, enquanto imunossuprimidos evidenciam predomínio da imunidade Th2, resposta imunológica mais relacionada à infiltração celular e à progressão tumoral.^{27,31}

Outro fator extrínseco é a radiação ultravioleta (UV) que age no microambiente tumoral induzindo a apoptose das células dendríticas e reduzindo sua migração linfática, prejudicando assim a resposta citotóxica dos linfócitos T CD8+ mediada pelas CDs. A radiação UV também estimula a liberação de mediadores pró-inflamatórios pelos queratinócitos e leucócitos infiltrantes que favorecem o desenvolvimento inicial dos CECs.^{27,31}

Por outra perspectiva, Bottomley et al. propõem o conceito da 'imunoeedição', processo pelo qual a eliminação de células tumorais pelos mecanismos de defesa imunológica levaria à seleção de células neoplásicas sem antígenos imunogênicos específicos. Estas células, ao não serem reconhecidas pelo sistema imune, teriam então a capacidade de se proliferar no microambiente tumoral.³¹

Todavia, a 'imunoeedição' não consiste em um mecanismo de "escape" per se, podendo resultar em três tipos de desfechos: a eliminação, na qual as células tumorais conseguem ser totalmente eliminadas pelo sistema imunológico; equilíbrio, no qual

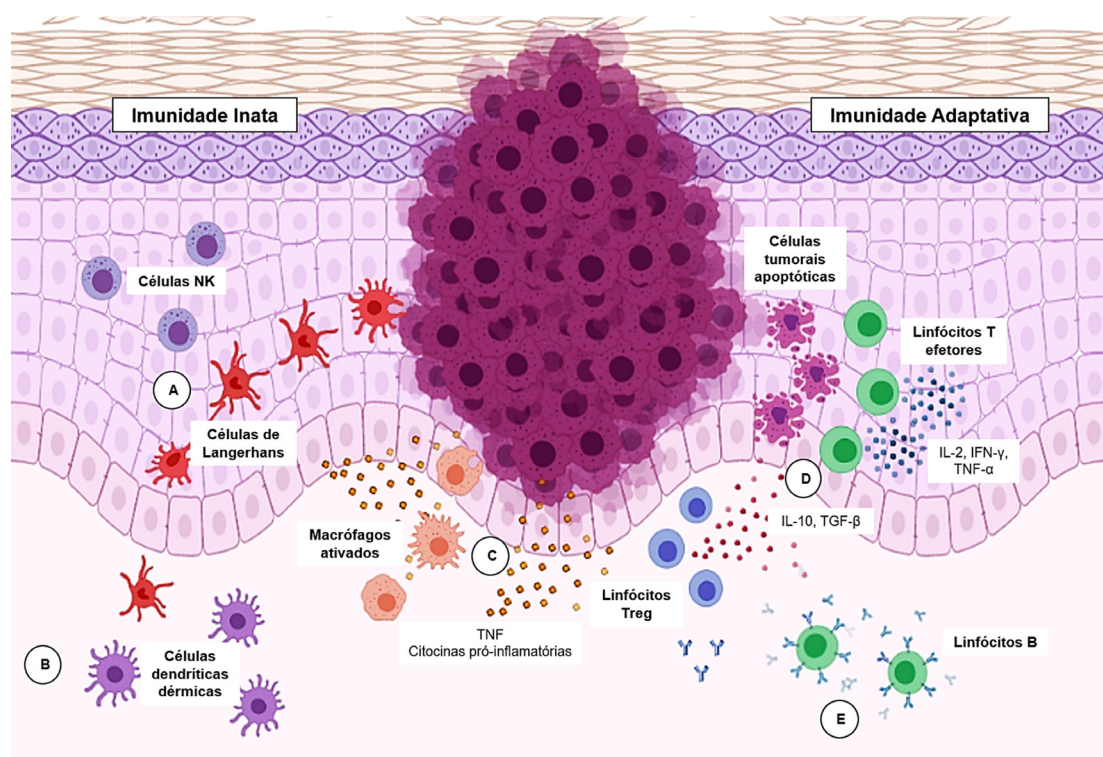


FIGURA 2: A – Células NK e células de Langerhans reconhecendo os antígenos tumorais e iniciando a resposta imune inata. B – Células dendríticas dérmicas reconhecendo os antígenos tumorais. C – Macrófagos fagocitando as células tumorais e secretando citocinas pró-inflamatórias. D – Células T efetoras desencadeando a apoptose das células tumorais por meio de resposta citotóxica, além de secretar citocinas pró-inflamatórias. Células Treg secretando citocinas que promovem a inibição da atividade das células T efetoras. E – Células B ativadas produzindo imunoglobulinas antitumorais

os mecanismos imunes controlam a progressão tumoral, porém não conseguem eliminar completamente as células cancerígenas; e escape, no qual as linhagens celulares tumorais proliferam-se combinando características de evasão imune e resistência à apoptose.³¹

A tolerância imunológica também tem sido reconhecida como um dos principais mecanismos de ‘escape’ das células tumorais. Em condições fisiológicas, as células dendríticas não ativadas e imaturas estimulam a diferenciação de células T reguladoras (Treg), que atuam por meio da inibição das respostas citotóxicas das células T efetoras, limitando a reatividade imunológica excessiva.^{31,40}

Todavia, no microambiente tumoral, as células Treg agem evitando a secreção e a proliferação de células dendríticas, reduzindo a qualidade da apresentação dos neoantígenos neoplásicos, resultando em desequilíbrio em direção à inibição da ativação T efetora.^{22,31,40} As células T reguladoras são identificadas em infiltrados tumorais de CBCs e CECs.² Tal fato pode ser explicado pela capacidade das células tumorais de recrutamento de células imunossupressoras, como células Treg e as células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs), favorecendo a evolução neoplásica.⁸

Vale destacar a influência das variantes individuais na composição do microambiente tumoral – citocinas, interleucinas, interferons e células imunes infiltrantes (linfócitos T efetores, Treg e B) – que determinarão o padrão de resposta imunológica e o controle da progressão tumoral.²²

Pontos de controle imunológico e imunomodulação

A autotolerância representa um elemento essencial do sistema imunológico, tendo em vista que propicia a regulação da resposta imune, prevenindo processos inflamatórios e citotóxicos excessivos que ocasionariam a degradação de tecidos saudáveis adjacentes às lesões. Em condições fisiológicas, a modulação imune decorre da atividade de moléculas e receptores celulares denominados pontos de controle imunológico.^{8,9}

Entretanto, as células cancerosas adquiriram a capacidade de superexpressar moléculas e receptores de controle imunológico, evadindo-se do mecanismo antitumoral e, conseqüentemente, progredindo de forma desinibida.⁸ A proteína de morte celular programada 1 (PD-1), o ligante de morte celular programada 1 (PD-L1), o antígeno associado a linfócitos T citotóxico 4 (CTLA-4) e o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) representam os principais pontos de controle imunológico expressos em células tumorais dos CECs, o que sinaliza sua relevância como potenciais alvos terapêuticos.^{8,9,14}

O CTLA-4 é expresso na superfície dos linfócitos T citotóxicos e atua na prevenção da ativação destas células, desencadeada a partir da ligação com as proteínas CD80 e CD86 das células dendríticas. Contudo, as células T também apresentam a proteína de superfície CD28, a qual promove a estimulação da atividade T citotóxica por meio dos ligantes CD80 e CD86. Sendo assim, a resposta dos linfócitos T efetores dependerá do equilíbrio das ligações entre CD80 e CD86 com os receptores CTLA-4 (“inibitória”) e CD28 (“estimuladora”).⁸

A PD-1 consiste em um receptor de superfície celular encontrado em células T e B, células NK, células dendríticas e monócitos. Nas células T, a PD-1 somente é expressa após a ativação das células T, promovendo a apoptose das células T efetoras, e inibe a apoptose das células Treg a partir da ligação com as proteínas PD-L1 e PD-L2 (ligantes de morte celular programada 1 e 2) presentes na superfície das células tumorais.^{8,14,31,32} Dessa forma, os clones de câncer podem aumentar sua apresentação de superfície PD-L1, evitando assim a vigilância imunológica.^{19,32} Corroborando essa compreensão, Amoils et al. ressaltam a associação da expressão aumentada de PD-L1 com CECs metastáticos e recorrentes. Sob outra perspectiva, Pezeshki et al. destacam o papel do PD-1 e PD-L1 no fenômeno de ‘exaustão de células T’, decorrente da redução da potência dos clones das células T a partir da exposição crônica a um determinado antígeno.¹⁶

O gene EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) é outro importante componente de controle tumoral, atuando na codificação de um receptor de glicoproteína transmembrana responsável pela ativação de múltiplas vias de sinalização downstream – incluindo MAPK/ERK e PI3K/AKT/mTOR – que controlam os processos de maturação, proliferação, inibição da apoptose e angiogênese das células.²⁹ A desregulação do EGFR tem sido observada em carcinomas de cabeça, pescoço, ovário, mama, bexiga, cólon e pulmão, sendo relacionada à proliferação tumoral. Nos casos de carcinoma espinocelular cutâneo, a despeito da baixa incidência de mutações de EGFR – variando de 2,5% a 5% –, a superexpressão desse gene tem sido associada a metástases e piores prognósticos.^{21,29}

Nesse sentido, o estudo do papel da resposta imunológica no microambiente tumoral nos últimos anos estimulou o desenvolvimento de terapias-alvo direcionadas aos ligantes superexpressos no tecido tumoral.⁸ Em 2018, foram descritos pela primeira vez os mecanismos de inibição dos receptores CTLA-4 e PD-1 nas células imunes e do PD-L1 nas células neoplásicas, possibilitando a interrupção do mecanismo de ‘escape’ tumoral, de maneira a permitir a atuação das células T efetoras no controle da progressão dos cânceres (Figura 3).^{8,9,18,22,32}

Nessa perspectiva, o bloqueio do CTLA-4 permitiria a ativação dos linfócitos T efetores enquanto o bloqueio da PD-1 ou do PD-L1 inibiria a apoptose dos linfócitos T efetores, assim como o fenômeno de ‘exaustão das células T’. Dessa maneira, ambas as vias terapêuticas promoveriam o aumento da atividade da imunidade celular mediada pelas células T.⁸ Por outro lado, o bloqueio do EGFR inibiria um dos mecanismos de “escape” das células tumorais, permitindo a atuação do sistema imunológico sobre estas.^{21,29}

Todavia, cabe ressaltar que o estímulo à atividade imunológica pelos imunoterápicos pode desencadear respostas imunes inespecíficas, sob a forma de doenças autoimunes como vitiligo. Ademais, estas medicações também demonstram o potencial de provocar efeitos adversos como prurido, exantemas liquenoides, erupções pápulo-pustulares, dentre outras manifestações cutâneas, bem como diarreia e hipotireoidismo.^{19,24,39}

A compreensão da vigilância imunológica dos cânceres e dos mecanismos de “escape” tumoral permitiu o desenvolvimento de drogas que bloqueassem os receptores envolvidos nes-

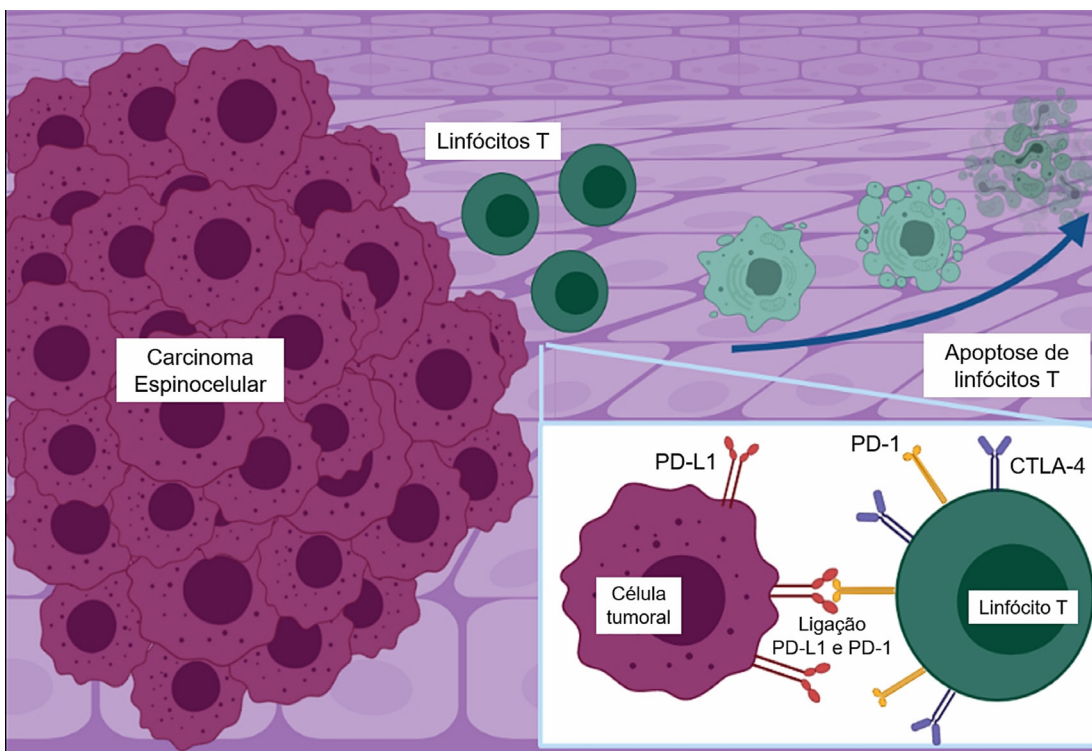


FIGURA 3: Linfócitos T recrutados para o sítio tumoral. Ligantes PD-L1 das células tumorais ativando receptores PD-1 dos linfócitos T, desencadeando a apoptose destas células

TABELA 2: Imunoterápicos utilizados no tratamento dos carcinomas espinocelulares

Imunoterápicos	Classe	Aplicações Clínicas	Efeitos Colaterais
Cemiplimabe	Inibidor de PD-1	CEC cutâneo metastático e/ou localmente avançado	Diarreia, fadiga, náusea, constipação e erupção cutânea.
Cetuximabe	Anti-EGFR	Câncer colorretal, CEC de cabeça e pescoço e CEC cutâneo irressecável.	Erupção pápulo-pustular, erupção cutânea des-camativa, eczema, xerose, paroníquia e alopecia.
Ipilimumabe	Anti-CTLA-4	Melanoma metastático, câncer de pele não-melanoma, carcinoma de células renais e câncer colorretal	Diarreia leve, erupções cutâneas ou prurido leve, hipopituitarismo, hipotireoidismo, apetite reduzido, tontura, cefaleia, fadiga.
Nivolumabe	Inibidor de PD-1	Câncer de pulmão não pequenas células, carcinoma de células renais, CEC cutâneo recorrente ou metastático de cabeça e pescoço e melanoma avançado	Diarreia, náuseas, erupção cutânea, prurido, fadiga, cefaleia alterações do estado mental, dor abdominal, hipotensão.
Pembrolizumabe	Inibidor de PD-1	Câncer de pulmão não pequenas células, melanoma e CEC cutâneo avançado	Diarreia, hipotireoidismo, erupção cutânea e eventos adversos imunológicos raros, principalmente pneumonite de grau 3 a 5.

Elaborado pelos autores baseando-se na literatura analisada

tas vias, com maior destaque para os receptores CTLA-4, PD-1 e EGFR.⁸

Devido à elevada carga mutacional dos CECs, estes tornam-se muito suscetíveis ao bloqueio de pontos de controle imunológico.⁸

As principais indicações de tratamento com imunoterápicos são CECs avançados localmente, irressecáveis ou incuráveis, metastáticos, assim como casos de boa tolerabilidade às medicações com potencial aumento de sobrevida.¹⁵ A combinação de medicações anti-CTLA-4 e anti-PD-1 tem sido relatada em casos específicos de melanoma, carcinoma de células renais e CECs recidivantes e metastáticos de cabeça e pescoço, demonstrando melhores respostas terapêuticas.^{8,25} Contudo, tais combinações apresentam maior toxicidade, com risco de desencadear quadros de colite e hipofisite.²⁴

O advento da terapia inibidora de pontos de controle gerou expectativas promissoras para o tratamento de CECs avançados localmente, recorrentes e metastáticos, apresentando melhora na sobrevida global dos pacientes bem como na sobrevida livre de progressão.^{8,25} Atualmente, são aprovados para neoplasias cutâneas os inibidores de pontos de controle imunológico: ipilimumabe, inibidor do CTLA-4; nivolumabe, pembrolizumabe e cemiplimabe, inibidores da PD-1; e cetuximabe, anti-EGFR (Tabela 2).^{8,18,35}

Imunoterápicos e tratamento do carcinoma espinocelular Ipilimumabe

O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado, sendo o primeiro inibidor de CTLA-4 aprovado pela Food and Drug Administration (FDA). A medicação atua impedindo a regulação negativa da ativação dos linfócitos T, aumentando a atividade das células T auxiliares e diminuindo a ação imunossupressora de células Treg. Dessa maneira, este

anti-CTLA-4 potencializa a resposta linfocitária, diminuindo a tolerância dos antígenos relacionados ao tumor.^{18,26}

O ipilimumabe pode provocar efeitos adversos como dermatites autoimunes, colite, diarreia, além de reações cutâneas, como prurido, erupção morbiliforme, prurigo nodular, exantemas liquenoides e fotossensibilidade. Em geral, estes efeitos adversos apresentam-se após três a seis semanas do início da medicação, sendo dose-dependentes e reversíveis com o término do tratamento.³⁹

Nivolumabe

O nivolumabe consiste em um inibidor do receptor PD-1, que atua prevenindo a desativação dos linfócitos T, preservando a função da imunidade celular. O medicamento foi aprovado pela FDA em 2017 para tratamento de CECs recorrentes ou metastáticos de cabeça e pescoço, assim como para o melanoma avançado.^{21,26} No entanto, o papel do nivolumabe nos cânceres de pele não melanoma ainda não foi completamente elucidado.⁷

Chen et al. relataram um caso de remissão completa de um CEC invasivo e pouco diferenciado em pavilhão auricular por meio de um tratamento baseado em imunoterapia com a combinação de nivolumabe e cetuximabe - anticorpo contra o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). No caso relatado por Chen et al., uma cirurgia extensa com risco potencial de paralisia do nervo facial foi evitada por meio destes imunoterápicos e demonstrou resultados promissores.⁷

Em relação aos efeitos adversos, a fadiga leve representou o principal quadro reportado, no entanto desordens dermatológicas, como vitiligo, erupções cutâneas e prurido, hipofunção endócrina e fratura de quadril também têm sido relatadas na literatura.^{26,39}

Cemiplimabe

O cemiplimabe é um anticorpo monoclonal IgG4 humano, com elevada afinidade com o receptor PD-1, por meio do qual promove o bloqueio da ligação do PD-L1 – expresso em células tumorais – e, conseqüentemente, o estímulo da ação das células T efectoras. Este medicamento foi o primeiro tratamento sistêmico aprovado para tratamento de CECs metastáticos ou localmente avançados não candidatos a cirurgia ou radioterapia curativa.^{17,20,23,26,37}

Diversos estudos têm demonstrado a efetividade do uso de cemiplimabe no tratamento dos CECs, promovendo a redução nos diâmetros de lesões-alvo.^{17,23,37} Ahmed et al. demonstraram taxa de resposta de 50% do cemiplimabe em casos de CECs avançados – em estudo de fase 1 – e taxa de resposta de 47% em casos de doença metastática – em estudo de fase 2.²³

Quanto aos eventos adversos, os mais comuns são diarreia, fadiga, náuseas, constipação e erupção cutânea^{23,33}, sendo solucionados a partir da adequação das doses terapêuticas e/ou descontinuação do tratamento.²³ Apesar dos efeitos adversos, o cemiplimabe apresenta efeito durável clinicamente significativo com perfil de segurança e tolerabilidade aceitáveis.²⁰

Cetuximabe

O cetuximabe é uma imunoglobulina quimérica (IgG-1mAb) que se liga ao domínio 3 do domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), levando à indução de respostas imunes inatas e adaptativas em tumores dependentes dessa via oncogênica.^{13,21} A resposta ao cetuximabe correlaciona-se à expressão de EGFR pelo tumor, sendo capaz de restaurar a resposta imune antitumoral, conduzir a citotoxicidade celular de células NK bem como a maturação e o crosstalk entre as células NK e dendríticas.^{13,21}

Inicialmente, o cetuximabe foi aprovado para o tratamento do câncer colorretal, no entanto, atualmente, já obteve aprovação para CECs de cabeça e pescoço avançados e/ou refratários à platina, podendo ser adotado como terapia adjuvante à cirurgia e à radioterapia.⁴ O cetuximabe tem sido descrito como o anti-EGFR mais eficaz no tratamento do CEC, com resultados promissores quando associado a outras alternativas terapêuticas.^{4,13}

Em 2014, um estudo acerca do tratamento de CECs irrecorríveis comparando o uso de cetuximabe em monoterapia com as associações da droga com carboplatina ou radioterapia demonstrou taxas de controle de 50% em monoterapia, de 87,5% para cetuximabe + carboplatina, e de 100% para cetuximabe + radioterapia.⁴ Outro estudo de ensaio clínico fase 2 acerca do uso de cetuximabe em monoterapia em CECs irrecorríveis observou estabilização da doença em 58% dos casos.²¹ Contudo, a medicação ainda apresenta taxas de cura pouco promissoras: 3% de remissão completa e 8% de resposta parcial nos casos de CECs avançados.²¹

CONCLUSÕES

O tratamento das neoplasias cutâneas encontra-se em fase de grandes avanços, possibilitando que pacientes acometidos com tumores de difícil acesso cirúrgico e difícil reconstrução anatômica sejam beneficiados atualmente. O uso de muitas dessas terapias ainda se encontra em fase de investigação, de ensaio clínico ou de aprovação, mas a literatura já apresenta evidências que respaldam a consideração da grande importância e do benefício destas novas estratégias terapêuticas.

Deve-se ressaltar a importância da compreensão da fisiopatogenia dos CECs, de maneira a propiciar o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que, em breve, possam beneficiar um maior número de pacientes. ●

REFERÊNCIAS

1. Parekh V, Seykora JT. Cutaneous squamous cell carcinoma. Clin Lab Med [Internet]. 2017;37(3):503-25.
2. Hall ET, Fernandez-Lopez E, Silk AW, Dummer R, Bhatia S. Immunologic characteristics of nonmelanoma skin cancers: implications for immunotherapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020;40:1-10.
3. Ministério da Saúde. Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro; 2019. Available at: <https://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/siklus/article/view/298%0Ahttps://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf%0Ahttps://dx.doi.org/10.1016/j.jana.2015.10.005%0Ahttps://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/58%0Ahttps://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&P>
4. Lima PO, Joseph S, Panizza B, Simpson F. Epidermal growth factor receptor's function in cutaneous squamous cell carcinoma and its role as a therapeutic target in the age of immunotherapies. Curr Treat Options Oncol. 2020;21(1):9.
5. Ascierto PA, Garbe C. Updates and new perspectives in nonmelanoma skin cancer therapy: highlights from "Immunotherapy Bridge". Immunotherapy. 2020;12(3):167-74.
6. Misiakos EP, Damaskou V, Koumariou A, Gouloumi AR, Patapis P, Zavras N, et al. A giant squamous cell carcinoma of the skin of the thoracic wall: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2017;11:136.

7. Chen A, Ali N, Boasberg P, Ho A. Clinical remission of cutaneous squamous cell carcinoma of the auricle with cetuximab and nivolumab. *J Clin Med*. 2018;7(1):10.
8. Habib LA, Wolkow N, Freitag SK, Yoon MK. Advances in immunotherapy and periocular malignancy. *Semin Ophthalmol*. 2019;34(4):327-33.
9. Guminski A, Stein B. Immunotherapy and other systemic therapies for cutaneous SCC. *Oral Oncol*. 2019;99:104459. Epub 2019 Nov 9.
10. Taefehshokr N, Baradaran B, Baghbanzadeh A, Taefehshokr S. Promising approaches in cancer immunotherapy. *Immunobiology*. 2020;225(2):151875.
11. Cunha PLP. Manual revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências. Belo Horizonte: Grupo Anima Educação; 2014. 63 p.
12. Souza MT, Dias M, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 2010;8(1):102-6.
13. Choi FD, Kraus CN, Elsensohn AN, Carley SK, Lehmer LM, Nguyen RT, et al. Programmed cell death 1 protein and programmed death-ligand 1 inhibitors in the treatment of nonmelanoma skin cancer: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):440-59.
14. Salzmann M, Leiter U, Loquai C, Zimmer L, Ugurel S, Gutzmer R, et al. Programmed cell death protein 1 inhibitors in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data of a retrospective, multicenter study. *Eur J Cancer*. 2020;138:125-32.
15. Hanna GJ, Ruiz ES, LeBoeuf NR, Thakuria M, Schmults CD, Decaprio JA, et al. Real-world outcomes treating patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors (CPI). *Br J Cancer*. 2020;123(10):1535-42.
16. Pezeshki S, Hemmati S, Rezaei N. Novel treatments using PD1 inhibitors for advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20(10):819-22.
17. Rischin D, Migden MR, Lim AM, Schmults CD, Khushalani NI, Hughes BGM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000775.
18. Barrios DM, Do MH, Phillips GS, Postow MA, Akaiki T, Nghiem P, et al. Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1239-53.
19. Desilets A, Soulières D. Safety evaluation of pembrolizumab for treating recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(8):927-34.
20. Lee A, Duggan S, Deeks ED. Cemiplimab: a review in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Drugs*. 2020;80(8):813-9.
21. Ferris RL, Licitra L, Fayette J, Even C, Blumenschein G, Harrington KJ, et al. Nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Efficacy and safety in checkmate 141 by prior cetuximab use. *Clin Cancer Res*. 2019;25(17):5221-30.
22. Liebl MC, Hofmann TG. Identification of responders to immune checkpoint therapy: which biomarkers have the highest value? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(Suppl 8):52-6.
23. Ahmed SR, Petersen E, Patel R, Migden MR. Cemiplimab-rwlc as first and only treatment for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(10):947-51.
24. van Baar MLM, Guminski AD, Ferguson PM, Martin LK. Pembrolizumab for cutaneous squamous cell carcinoma: report of a case of inoperable squamous cell carcinoma with complete response to pembrolizumab complicated by granulomatous inflammation. *JAAD Case Reports*. 2019;5(6):491-4.
25. Kacew AJ, Harris EJ, Lorch JH, Haddad RI, Chau NG, Rabinowits G, et al. Chromosome 3q arm gain linked to immunotherapy response in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2019;113:1-9.
26. Ogata D, Tsuchida T. Systemic immunotherapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(4):30.
27. Paulson KG, Lahman MC, Chapuis AG, Brownell I. Immunotherapy for skin cancer. *Int Immunol*. 2019;31(7):465-75.
28. Liu Y, Fitzgerald B, Perry E, Pathak A, Chao HH. Prolonged response to pembrolizumab in spindle cell squamous cell carcinoma metastatic to the central nervous system. *J Investig Med High Impact Case Reports*. 2019;7:1-5.
29. Di Nardo L, Pellegrini C, Di Stefani A, Del Regno L, Sollena P, Piccirillo A, et al. Molecular genetics of cutaneous squamous cell carcinoma: perspective for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):932-41.
30. Barber BR. Immune status and immunotherapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma -What are our next steps? *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2019;145(4):361.
31. Bottomley MJ, Thomson J, Harwood C, Leigh I. The role of the immune system in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):2009.
32. Amoils M, Kim J, Lee C, Sunwoo JB, Colevas AD, Aasi SZ, et al. PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in High-Risk and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2018;160(1):93-9.
33. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:341-51.
34. Degache E, Crochet J, Simon N, Tardieu M, Trabelsi S, Moncourier M, et al. Major response to pembrolizumab in two patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):e257-8.
35. Yanagi T, Kitamura S, Hata H. Novel therapeutic targets in cutaneous squamous cell carcinoma. *Front Oncol*. 2018;8:79.
36. Ilyas M, Costello CM, Sharma A. Exploring the relationship between natural killer cells and cutaneous squamous cell carcinoma development. *JAAD Case Reports*. 2017;3(4):364-6.
37. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, Piening B, Bifulco C, Lowy I, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer*. 2016;4(1):1-5.
38. Chang ALS, 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.
39. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):203-18.
40. Yanofsky VR, Mitsui H, Felsen D, Carucci JA. Understanding dendritic cells and their role in cutaneous carcinoma and cancer immunotherapy. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:624123.
41. Fujita H, Suárez-Farías M, Mitsui H, Gonzalez J, Bluth MJ, Zhang S, et al. Langerhans cells from human cutaneous squamous cell carcinoma induce strong type 1 immunity. *J Invest Dermatol*. 2012;132(6):1645-55.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Magda Blessmann Weber  ORCID 0000-0001-5885-5851

Aprovação da versão final do manuscrito; Concepção e planejamento do estudo; Elaboração e redação do manuscrito; Obtenção, análise e interpretação dos dados; Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito.

Iago Gonçalves Ferreira  ORCID 0000-0002-4695-1982

Aprovação da versão final do manuscrito; Concepção e planejamento do estudo; Elaboração e redação do manuscrito; Obtenção, análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito.

Laura Oliveira Ferreira  ORCID 0000-0003-2767-7479

Aprovação da versão final do manuscrito; Concepção e planejamento do estudo; Elaboração e redação do manuscrito; Obtenção, análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito.

Anna Bittarello Silva  ORCID 0000-0003-4277-1439

Aprovação da versão final do manuscrito; Concepção e planejamento do estudo; Elaboração e redação do manuscrito; Obtenção, análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito.

Selma Schwartz Cernea  ORCID 0000-0002-0710-5935

Aprovação da versão final do manuscrito; Concepção e planejamento do estudo; Participação efetiva na orientação da pesquisa; Revisão crítica do manuscrito.