



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CHEILA DANIELA ANDRADE BATISTA

***Imunoterapia no Tratamento do Carcinoma Espinhocelular
Avançado***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RICARDO JOSÉ DAVID COSTA VIEIRA

NOVEMBRO / 2020

Imunoterapia no Tratamento do Carcinoma Espinhocelular Avançado

Artigo de Revisão Narrativa

Cheila Daniela Andrade Batista¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹uc2008009961@student.uc.pt

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Orientador: Professor Doutor Ricardo José David Costa Vieira, professor auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Área científica: Dermatologia

Coimbra, Novembro de 2020

ÍNDICE

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
1 - INTRODUÇÃO.....	6
2 - MÉTODOS.....	9
3 - DESENVOLVIMENTO.....	10
3.1 - Tratamento do CEC avançado.....	10
3.1.1 - Quimioterapia.....	11
3.1.2 - Inibidores EGFR.....	12
3.1.3 - Imunoterapia.....	13
3.1.3.1 - Inibidores PD1.....	15
3.1.3.1.1 - Cemiplimab.....	15
3.1.3.1.2 - Pembrolizumab.....	18
3.1.3.1.3 - Nivolumab.....	19
3.1.3.1.4 - Avelumab.....	20
3.1.3.1.5 - Cosibelimab.....	20
3.1.3.1.6 - Atezolizumab.....	20
3.1.3.2 - Inibidores CTLA-4.....	22
3.1.3.2.1 - Ipilimumab.....	22
3.1.3.3 - Perspetivas futuras na imunoterapia.....	22
3.1.3.4 - Considerações inter-individuais da imunoterapia.....	23
4 - CONCLUSÃO.....	26
5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

RESUMO

O carcinoma espinhocelular apresenta uma incidência crescente e mortalidade significativa quando em estado avançado, razão pela qual o seu tratamento tem especial relevância. O CEC avançado representa os tumores localmente avançados (irressecáveis) ou metastáticos, em que a excisão cirúrgica não permite a cura, determinando outras abordagens terapêuticas.

Até recentemente, a quimioterapia tinha o papel preponderante, ainda que limitado, devido aos efeitos adversos graves. Entretanto surgiram os inibidores EGFR, anticorpos dirigidos ao recetor do fator de crescimento epidérmico, que têm uma atividade limitada comparativamente à quimioterapia, apesar de um perfil de toxicidade mais benéfico. A radioterapia e a eletroquimioterapia são também opções consideráveis mas nem sempre aplicáveis. Assim, foi necessário desenvolver alternativas mais seguras e eficazes no tratamento de doentes em estado avançado.

Nas últimas décadas, surgiu um novo paradigma terapêutico, com base em anticorpos monoclonais e pequenos inibidores moleculares que bloqueiam vias de sinalização envolvidas na patogénese tumoral e no *checkpoint* imunitário. A supressão da imunomodulação negativa é, assim, um dos grandes pilares atuais da imunoterapia. De facto, o CEC é dos cancros que possui um maior número cumulativo de mutações, carga mutacional esta que se reflete na boa resposta à imunoterapia.

Entre os diferentes imunoterápicos, destacam-se os inibidores PD-1. Estes fármacos têm afinidade para o recetor-1 de morte celular programada (PD-1), impedindo a sua ligação aos ligandos PD-L1 e PD-L2 expressos pelas células tumorais, o que causaria a inibição funcional das células T. Deste modo, a resposta citotóxica antitumoral é potenciada, controlando a proliferação tumoral. Estes fármacos apresentam um perfil de toxicidade bastante favorável.

Em 2018, assiste-se à aprovação, pelas FDA e EMA, do primeiro inibidor PD-1 destinado ao tratamento de CEC avançado, o cemiplimab. Recentemente, em 2020, foi também aprovado pela FDA o pembrolizumab. Outros fármacos desta categoria estão atualmente a ser testados.

No futuro, será importante o estudo dos indicadores preditores de resistência ou de boa resposta a estes agentes, tal como a carga mutacional. Também a utilidade da imunoterapia nos indivíduos transplantados deve ser um importante objeto de investigação, assim como a combinação da imunoterapia com outras abordagens, inclusive a nível neoadjuvante / adjuvante.

A imunoterapia veio abrir novas portas no tratamento do CEC avançado, apresentando um boa relação benefício-risco, sendo da maior importância a análise de todo o seu potencial.

Palavras-chave: carcinoma espinhocelular; imunoterapia; inibidores PD-1/PD-L1; cemiplimab; pembrolizumab

ABSTRACT

Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) has an increasing incidence and significant mortality when at advanced stage, which is why its treatment is particularly relevant. Advanced cSCC represents locally advanced (unresectable) or metastatic tumors, in which surgical excision does not allow a cure, determining other therapeutic approaches.

Until recently, chemotherapy had a predominant role, albeit limited, due to serious side effects. Meanwhile, EGFR inhibitors, antibodies directed to the epidermal growth factor receptor, have a limited activity compared to chemotherapy, despite a more beneficial toxicity profile. Radiotherapy and electrochemotherapy are also considerable options, but not always applicable. Thus, it was necessary to develop safer and more effective alternatives in the treatment of advanced patients.

In the last few decades, a new therapeutic paradigm has emerged, based on monoclonal antibodies and small molecular inhibitors that block signaling pathways involved in tumor pathogenesis and the immune checkpoint. The suppression of negative immunomodulation is thus one of the great pillars of immunotherapy today. In fact, CEC is one of the cancers that has a greater cumulative number of mutations, which is reflected in the good response to immunotherapy.

Among the different immunotherapeutic agents, PD-1 inhibitors stand out. These drugs have an affinity for the programmed cell death receptor-1 (PD-1), preventing their binding to the PD-L1 and PD-L2 ligands expressed by tumor cells, which would cause functional inhibition of T cells. Thus, antitumor cytotoxic response is enhanced, controlling tumor proliferation. These drugs have a very favorable toxicity profile.

In 2018, FDA and EMA approved the first PD-1 inhibitor for the treatment of advanced cSCC, cemiplimab. Recently, in 2020, pembrolizumab was also approved by FDA. Other drugs in this category are currently being tested.

In the future, it will be important to study the predictive indicators of resistance or good response to these agents, such as the mutational burden. Also, the usefulness of immunotherapy in transplanted individuals should be an important research goal, as well as the combination of immunotherapy with other approaches, including at the neoadjuvant / adjuvant level.

Immunotherapy has opened new doors in the treatment of advanced CPB, presenting a good risk-benefit ratio, and the analysis of its full potential is of utmost importance.

Keywords: Cutaneous squamous cell carcinoma; immunotherapy; PD-1/PD-L1 inhibitors; cemiplimab; pembrolizumab

1 - Introdução

O carcinoma espinhocelular (CEC) é o segundo cancro cutâneo mais frequente em humano, (1, 2) representando, a par com o carcinoma basocelular, um terço de todos os tumores malignos. (3) Nas últimas décadas, tem-se assistido a um aumento da sua incidência, principalmente em caucasianos, prevendo-se uma duplicação do número de doentes até 2030. (2, 4) Isto deve-se, provavelmente, a um aumento da exposição crónica à radiação ultravioleta e também a um aumento da população idosa. (5) Contudo, é possível que os dados epidemiológicos obtidos subestimem a incidência. (4) Ainda que tenha normalmente um prognóstico favorável, com uma mortalidade a rondar os 2%, (2) e uma taxa de cura a 5 anos superior a 90%, o CEC tem uma taxa de recorrência que ronda os 4% e pode ainda adquirir um comportamento invasivo, com carácter metastático. (4, 5) O CEC avançado representa apenas 5% dos casos de CEC, sendo este tipo de tumores responsável por mais de metade das mortes resultantes desta neoplasia. (5) Assim, é importante identificar os doentes em maior risco de desenvolver doença avançada.

A sua fisiopatologia tem por base a proliferação descontrolada dos queratinócitos, ao nível da epiderme. (2) Assume-se atualmente como principal fator de risco a exposição solar crónica (radiação ultravioleta), que incita a transformação maligna das células progenitoras. (4) A radiação ultravioleta (UV) é acompanhada de outros fatores de risco, como a idade, sexo masculino e fotótipo de pele baixo – fotótipos I e II. Também a imunossupressão aumenta o risco de desenvolver CEC, com especial incidência nos recetores de transplante de órgão sólido – taxa cerca de 250 vezes mais alta, em relação à população geral, dependendo da duração e intensidade da terapêutica imunossupressora. (5) Por outro lado, a presença de queratoses actínicas pode conduzir ao desenvolvimento de CEC, ainda que a taxa de transformação de queratoses actínicas individuais não seja muito elevada. (2, 4, 5) Também a exposição aos papilomavírus humanos (HPV) de alto-risco – 16, 18 e 31, o tabagismo e os próprios fármacos utilizados em terapêuticas dirigidas no tratamento de melanoma – inibidores BRAF e hedgehog - podem ser fatores de risco (1, 4). As patologias hereditárias como albinismo oculocutâneo, epidermólise bolhosa distrófica, xeroderma pigmentoso, síndrome de Lynch e anemia de Fanconi podem conduzir ao surgimento de CEC em idades jovens e localizações atípicas. (4, 5)

Quanto à apresentação clínica, esta vai depender do tamanho, pigmentação, localização, tipo de pele, diferenciação, tempo de evolução. Os locais mais afetados correspondem às zonas fotoexpostas – cabeça, pescoço e extremidades dos membros superiores. O CEC costuma caracterizar-se por placas, nódulos ou tumores, eritematosos ou cobertos por áreas de hiperqueratose brancas ou acinzentadas, exibindo por vezes ulceração ou friabilidade. O exame físico inicial deve incluir não só a inspeção da pele de todo o corpo, mas também a palpação das cadeias ganglionares. A dermatoscopia pode auxiliar no diagnóstico diferencial. (4)

O diagnóstico é feito por biópsia (incisional ou excisional). O estadiamento, além das conclusões retiradas do exame físico, deve incluir exames de imagem que permitam avaliar a profundidade da invasão tumoral e excluir presença de metástases (regionais ou à distância). Os sistemas de estadiamento utilizados atualmente são o American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition, o Union for International Cancer Control (UICC) 8th edition, e o Brigham and Women's Hospital (BWH). (4)

A estratificação em CEC de baixo e de alto risco, é possível através das características abaixo (Tabela 1), quer intrínsecas (relacionadas com o próprio tumor) ou extrínsecas (relacionadas com o doente):

Tabela 1 - Características do carcinoma espinhocelular que definem risco elevado (4, 5):

<i>Fatores de risco do carcinoma espinhocelular</i>
tamanho do tumor > 20mm
invasão óssea ou perineural (microscópica, sintomática ou radiológica)
invasão linfovascular
profundidade de invasão > 6mm ou invasão abaixo da gordura subcutânea
localização no pavilhão auricular, lábio, têmpora ou locais de ulceração/inflamação prévia
pobre diferenciação histológica
imunossupressão
padrões histológicos específicos: variantes sarcomatóide e acantolítica
mutações específicas: genes <i>AJUBA</i> (maior profundidade), <i>NOTCH2</i> (invasão perineural), <i>KMT2C</i> (invasão óssea)

O tratamento do CEC é habitualmente cirúrgico, permitindo a remoção da totalidade do tumor, idealmente com margens negativas que minimizem o risco de recorrência e permitam uma evolução favorável, com taxas de cura superiores a 90%. À intervenção cirúrgica pode por vezes associar-se a radioterapia adjuvante, a discutir em casos de alto risco. (5, 6) Em doentes não elegíveis para cirurgia (por exemplo, com comorbilidades ou que recusam a cirurgia) ou em tumores irrissecáveis, é possível considerar a radioterapia. (6, 7) Todavia, como já referido, em 5% dos casos, o tumor evolui para estado avançado. (5, 8)

O CEC avançado representa então os tumores que são localmente avançados (irrissecáveis ou que não podem ser alvo de radioterapia) ou metastáticos (metástases regionais ou à distância). (4, 5) Os tumores localmente avançados podem dever-se quer a uma invasão profunda, decorrente de um CEC biologicamente agressivo, quer a uma recorrência do tumor após cirurgia ou radioterapia prévias. (4, 9) No caso de tumores metastáticos, a sobrevivência baixa para menos de 20% (nos tumores com metastização regional), e para menos de 10% (nos tumores com metastização à distância). (5, 10) O CEC avançado surge com maior frequência em indivíduos com mais de 85 anos. (10) Além disso,

indivíduos sujeitos a transplante de órgão sólido, com necessidade de terapêutica imunossupressora, têm também maior probabilidade de desenvolver CEC avançado, com mau prognóstico. (8, 10) Também os doentes com neoplasias hematológicas (ex. Leucemia Linfocítica Crônica) ou infetados com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) são doentes mais suscetíveis a patologia com pior prognóstico. (4, 9) Mais de 10% dos casos de CEC em imunodeprimidos apresentam metástases – apresentam, portanto, o dobro do risco em relação à população geral. (5) Assim, o estado de imunidade do doente representa um importante fator a ter em conta no prognóstico. Todos os CEC avançados são, por definição, tumores de alto risco, quer se tenham ou não iniciado como tumores de baixo risco. Nestes, a cirurgia ou radioterapia curativas não são opções, sendo necessárias outras abordagens terapêuticas, que serão abordadas neste trabalho. (4, 6)

2 - Métodos

Na elaboração desta revisão narrativa, foram consultadas as bases de dados Pubmed e MEDLINE, no período compreendido entre 9 de Agosto de 2020 e 9 de Outubro de 2020. Os termos mesh utilizados foram “cutaneous squamous cell carcinoma”, “immunotherapy” e, posteriormente, os termos “therapy”, “treatment”, “non-melanoma skin cancer”, “cemiplimab” e “pembrolizumab”. A pesquisa foi limitada a 10 anos e a artigos em português, inglês, espanhol e francês. Os artigos foram selecionados de acordo com a pertinência em relação ao tema e acessibilidade dos mesmos. Algumas referências dos artigos selecionados foram ainda incluídas, quando a sua relevância assim o justificou. Foram ainda consultadas bases de dados de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov). Foram reunidos 12 artigos originais/ensaios clínicos, 2 relatos de caso, 15 artigos de revisão e 2 *guidelines*, escritos em inglês e publicados entre 2014 e 2020.

3- Desenvolvimento

O CEC é dos cancros que alberga um maior número cumulativo de mutações, o que tem, naturalmente, implicações ao nível da terapêutica disponível. As diferentes vias de sinalização molecular envolvidas são fundamentais para compreender a fisiopatologia desta doença, diferente de outros tumores cutâneos, e para direccionar a terapêutica. (2, 11)

A radiação UV, o principal fator de risco, reflete-se na elevada carga mutacional do CEC – o segundo tumor com maior carga mutacional. (9) De facto, é a radiação UV que conduz à transformação maligna dos queratinócitos através de mutações no gene da *p53*, um gene supressor tumoral. Isto permite às células tumorais escaparem à apoptose e perpetuarem a proliferação. Esta mutação está envolvida na patogénese inicial do CEC, sendo também encontrada na queratose actínica. (2) Posteriormente, ocorrem mutações ao nível de outros genes supressores tumorais como o *CDKN2A*, o *NOTCH* e o *PTCH1*, mas também em oncogenes como o *RAS*. (2, 11) Contudo, fica claro que a maioria das mutações no CEC ocorrem em genes supressores tumorais, em vez de oncogenes, o que tem limitado o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas. (11)

Também a sobre-expressão do gene do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) está envolvida na patogénese do CEC, (2) sendo também encontrada na queratose actínica. A ligação do ligando ao recetor ativa vias de sinalização (Ras, Ref, MEK, MAPK, phospholipase C e PI-3), que conduzem a alterações na proliferação celular, na diferenciação, resistência a apoptose, invasão e angiogénese. (5) Estando associado a maior agressividade e pior prognóstico, devido a maior risco metastático, este mecanismo é alvo de terapêutica dirigida, através dos inibidores EGFR, discutidos adiante. (2, 5)

Importa referir também que tanto a epigenética, como a existência de um microambiente inflamatório, desempenham também um papel preponderante. (2) Esta inflamação deve-se também à radiação UV, que promove o recrutamento de linfócitos produtores de citocinas pró-inflamatórias, que atuam nas 3 fases de desenvolvimento do tumor - iniciação, promoção e progressão. (10)

3.1 - Tratamento do CEC avançado

No caso de tumores com metastização regional (gânglios linfáticos), atualmente procede-se à sua excisão cirúrgica com radioterapia adjuvante. Contudo, a cirurgia apenas poderá ser realizada se o número, tamanho e localização das metástases ganglionares forem acessíveis cirurgicamente. (6, 10) Outras opções locais incluem radioterapia, quimioterapia intralesional ou eletroquimioterapia (injeção intravenosa de um agente citotóxico, seguido da aplicação de um estímulo elétrico intralesional). (6)

As opções de tratamento sistémico para CEC avançado incluem imunoterapia, inibidores do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e quimioterapia. (6) Atualmente, como primeira linha, segundo as *guidelines* europeias, surge a imunoterapia (Figura 1). Em doentes que não respondam ou sejam intolerantes à imunoterapia, é possível recorrer, em 2ª linha, quer aos inibidores de EGFR (preferencialmente cetuximab), quer à quimioterapia (preferencialmente compostos derivados de platina, bleomicina e 5-fluoruracilo), em eventual combinação com radioterapia (Figura 1).

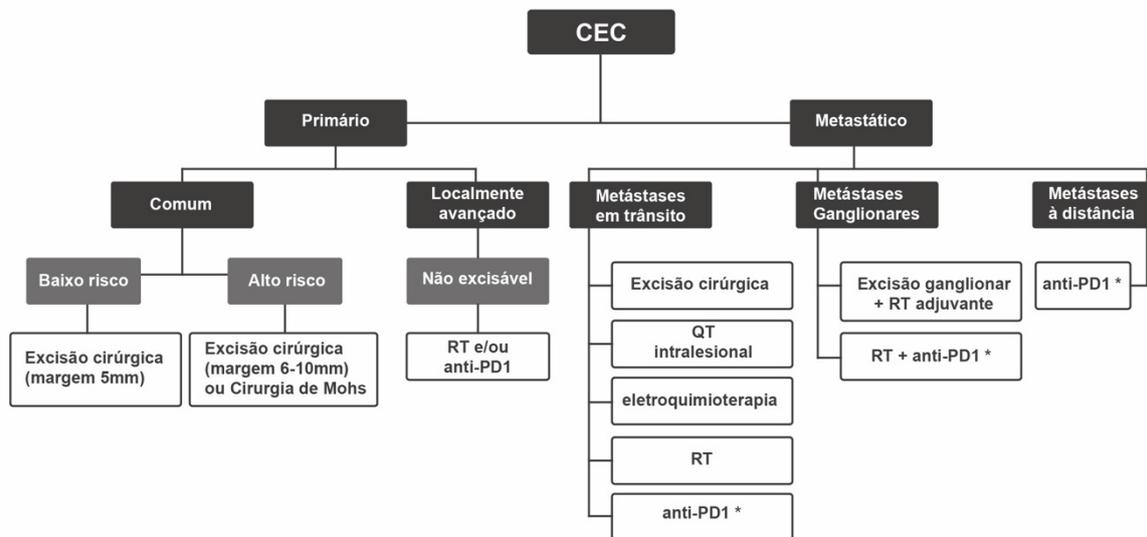


Figura 1 – Algoritmo terapêutico no carcinoma espinhocelular. *Em caso de contra-indicação aos inibidores anti-PD-1, poderá optar-se pela terapêutica combinada de inibidores EGFR associados a quimioterapia ou radioterapia. Adaptado de Stratigos et al.(6)

3.1.1 – Quimioterapia

Até recentemente, o tratamento do CEC avançado (em que a cirurgia e radioterapia não são opções) limitava-se à terapêutica sistémica paliativa, em regime *off-label*, com quimioterapia citotóxica. Os fármacos utilizados são essencialmente os derivados de 5-fluoruracilo e de platina - cisplatina, carboplatina - mas recorre-se também a doxorrubicina, bleomicina, metotrexato e taxanos, usados de forma isolada ou combinados entre si e, por vezes, em combinação também com radioterapia. (6, 10) Embora existam boas taxas de resposta para a quimioterapia sistémica, os dados disponíveis são muito variáveis, (9) baseiam-se em estudos de reduzida qualidade e amostragem, com viéses – realização de cirurgia e/ou radioterapia concomitantes. De facto, a maioria da literatura disponível são relatos e séries de casos. (5) A utilização combinada de citostáticos parece mais eficaz do que a isolada, mas resulta num maior número de efeitos adversos e menor tolerância, sendo que as respostas terapêuticas são habitualmente de curta duração e seguidas de uma rápida recorrência, não conduzindo, portanto, à cura. (6) O alto grau de toxicidade destes fármacos manifesta-se essencialmente a nível hematológico

(neutropenia e anemia), gastrointestinal (náuseas e vômitos), respiratório (fibrose pulmonar – bleomicina), e renal. (5) Pesa ainda o facto de esta toxicidade ser geralmente pouco tolerada pela população mais afetada pelo CEC avançado – idosos. (5, 10) Este grupo de doentes apresenta normalmente comorbilidades e outras limitações fisiológicas que tornam a utilização da quimioterapia muito limitada. (9) De facto, é necessário ter em conta o estado geral do doente, a sua idade, comorbilidades e possível imunodepressão, antes de instituir a terapêutica. (10) Por tudo isto, é necessário apostar na investigação de novas terapêuticas, mais eficazes e toleráveis.

Foi neste seguimento, e considerando toda a fisiopatologia do CEC que surgiram as terapêuticas dirigidas. Nas últimas décadas, surgiu um novo paradigma terapêutico, com base em anticorpos monoclonais e pequenos inibidores moleculares que bloqueiam vias de sinalização envolvidas na patogénese tumoral. (5) Abordar-se-ão de seguida os inibidores EGFR e compostos usados em imunoterapia.

3.1.2 - Inibidores EGFR

Tal como referido atrás, a elevada expressão de EGFR no CEC justificou a investigação destes alvos terapêuticos. As terapias dirigidas ao EGFR têm estudos de maior escala comparativamente à quimioterapia, mas, tal como nesta, faltam estudos prospetivos com número suficiente de doentes que suportem um benefício marcado da sua utilização no CEC (6, 10). Usados de forma isolada, a sua resposta é variável – a taxa de resposta global varia entre 15 e 40%, dependendo do fármaco e da população de doentes estudada. Esta eficácia apenas melhora (igualando ou superando a quimioterapia), quando em associação com outros métodos, como a radioterapia. Isto deve-se à custa de um perfil de toxicidade mais tolerável, em comparação com a quimioterapia. (5) O efeito adverso mais comum é o rash acneiforme, presente em 60-100% dos doentes e que, afetando áreas esteticamente sensíveis, pode ter grande impacto na qualidade de vida. Existem também algumas mortes relacionadas com o tratamento descritas na literatura, que se devem a hemorragia alveolar difusa, doença pulmonar intersticial e insuficiência cardíaca congestiva. (5, 6) Os principais inibidores usados são anticorpos direcionados ao domínio extracelular do EGFR – cetuximab e panitumumab, e inibidores de tirosina-cinase - erlotinib e gefitinib. (5, 6, 9) Um aspeto importante dos inibidores EGFR é o seu potencial de indução de resistência - algumas mutações podem condicionar a atuação terapêutica. Além disso, o maior ou menor grau de expressão de EGFR não permite antecipar a resposta à terapêutica. (5)

O cetuximab é um anticorpo monoclonal IgG1, que bloqueia a ligação ao domínio extracelular do EGFR e bloquear a sinalização intracelular através da via RAS/MAP cinase. (6) Este é o inibidor EGFR mais estudado para o CEC avançado, com diversa literatura publicada, desde relatos de casos, séries de casos e também um ensaio clínico de fase II. (5) Este ensaio reuniu 36 doentes com CEC avançado, (irressecável ou metastático) e apresentou uma taxa de resposta geral (ORR) de 28% (22%

de resposta parcial, 6% de resposta completa). De notar que o estudo exigiu que os doentes tivessem expressão forte ou moderada de EGFR (avaliada por imuno-histoquímica). (11) Além disso, importa referir também que a idade mediana dos doentes incluídos no estudo era representativa da realidade, sendo de 79 anos. Contudo, as respostas não foram duráveis e foram registados 3 eventos adversos. (9) O cetuximab, como já foi referido, pode ser combinado com radioterapia ou quimioterapia. O cetuximab é considerado um radiosensibilizador, pois tem um efeito sinérgico em combinação com a radioterapia. De facto, alguns estudos apontam para a vantagem da utilização combinada de cetuximab com a radioterapia. (6)

Outro anticorpo anti-EGFR, o panitumumab, foi estudado num ensaio com 16 doentes com CEC avançado e mostrou eficácia semelhante (ORR de 31% com 19% de resposta parcial, 12% de resposta completa). (11) De referir, no entanto, que além da reduzida amostragem, 14 dos doentes tinham sido sujeitos a radioterapia prévia e 7 deles tinham sido sujeitos a quimioterapia prévia. A idade média foi de 69 anos. A duração da resposta foi de 6 meses e a toxicidade observável foi aceitável. (9) Para os restantes inibidores, a evidência disponível é limitada. (6)

Os inibidores EGFR não estão aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) ou pela European Medicines Agency (EMA) para o tratamento do CEC avançado, recebendo apenas aprovação para o tratamento do CEC da cabeça e pescoço. (5) Segundo as *guidelines* europeias, esta classe de fármacos é atualmente recomendada como tratamento de 2ª linha no CEC avançado, em combinação com quimioterapia ou radioterapia. Também podem ser uma opção a considerar previamente à quimioterapia, em doentes idosos e/ou com comorbilidades, que não suportem a toxicidade desta. (6)

3.1.3 - Imunoterapia

O conceito da imunoterapia remonta aos anos 80, com o surgimento da interleucina-2 (IL-2) para tratamento de melanoma. Tentou-se depois a sua utilização no CEC, tal como o interferão, mas ambos falharam devido a eficácias variáveis e efeitos adversos graves. (5, 9) Nas duas últimas décadas, com o conhecimento aprofundado do funcionamento do sistema imunitário perante um tumor, novas hipóteses terapêuticas surgiram. (5) A possibilidade de tratar uma neoplasia através da supressão da imunomodulação negativa, pela reativação de linfócitos T, valeu um Prémio Nobel a James P. Allison e Tasuku Honjo. (12)

O sistema imune assume um importante papel na fisiopatologia do cancro cutâneo. A imunossupressão prolongada (tanto ao nível dos linfócitos T CD4⁺ - VIH/SIDA ou CD8⁺ - transplantados), tal como já referido anteriormente, é um dos mais importantes fatores de risco conhecidos e também de pior prognóstico. Sabe-se também que estes tumores por vezes regridem após a melhoria do estado imunológico, ou redução da imunossupressão. Também a incidência do

CEC aumenta com a idade, o que é consistente com a senescência imunológica devida à idade. Todos estes dados enfatizam a imunogenicidade do CEC e a importância dos linfócitos T na vigilância e controlo desta patologia. (9, 11, 13) Também a eficácia dos imunomoduladores na queratose actínica, um precursor do CEC, evidencia o importante papel do sistema imune no controlo do CEC. (14)

O sistema imunitário exerce a sua função reconhecendo os antígenos das células tumorais e provocando de seguida a sua destruição. Este reconhecimento é feito através dos linfócitos T citotóxicos; os antígenos são apresentados pelo complexo major de histocompatibilidade (MHC) das células apresentadoras de antígeno (APC) ao recetor de células T (TCR), sendo posteriormente desenvolvida uma resposta imune, através da ação dos co-recetores - sinal co-regulador. (2, 15) Contudo, esta resposta pode ser igualmente inibida, no organismo, por parte de co-recetores como o recetor-1 de morte celular programada (PD1) e o antígeno-4 de linfócito T citotóxico (CTLA-4), os inibidores de *checkpoint* imunitário (pontos de controlo). (2) Estes inibidores de *checkpoint* imunitário são responsáveis pela tolerância imunológica, benéfica em diversas circunstâncias, mas não num contexto de neoplasia. Deste modo, estes pontos de *checkpoint*, e a sua regulação, são fundamentais para a progressão, ou inibição, da resposta imunitária inata ou adaptativa. (9, 12, 15)

Ora, alguns tumores, como é o caso do CEC, conseguem inibir esta morte celular programada. Os ligandos de morte celular programada 1 e 2 (PD-L1 e PD-L2), glicoproteína transmembranar expressa pelas células tumorais, ligam ao PD1, nos linfócitos, promovendo uma cascata de sinalização que culmina na inibição da produção de citocinas, inativação dos linfócitos T e respetiva apoptose, terminando a sua resposta imunológica. (2, 8) De notar que o PD-1 (ou CD279) é uma proteína transmembranar altamente expressa em linfócitos T dirigidos ao tumor, sendo que a sua transcrição e expressão é regulada de acordo com a deteção de antígenos e consequente ativação de fatores de transcrição. (12) De facto, Stevenson et al descreveram, através de imunohistoquímica, uma elevada expressão de PD1 e respetivos ligandos em biópsias tumorais de 24 doentes com CEC avançado. (16) Esta é, portanto, uma via que permite ao tumor escapar à vigilância imunológica e proliferar, sendo este eixo PD-1/PD-L, um alvo importante para a imunoterapia. (2, 8) De facto, o PD-L1 acaba por ser altamente expresso pelas células tumorais, como um “mecanismo imunológico adaptativo”, para escapar às respostas antitumorais. A expressão de PD-L1 parece ser regulada através de interferão gama (IFN- γ). (12)

Assim, através de anticorpos monoclonais dirigidos a este *checkpoint*, tanto ao recetor PD-1 como ao seu ligando PDL-1, é possível não só promover a destruição das células tumorais, através da ativação de linfócitos T, como também do seu microambiente (estroma tumoral e infiltrado inflamatório - onde estão sediadas também as células T). (2, 5)

Quanto ao co-recetor CTLA-4 (molécula inibidora), este compete com o co-recetor CD28 (molécula estimuladora) para a ligação às moléculas B7-1 (ou CD80) e B7-2 (ou CD86) das APCs. A ligação de CTLA-4 ao seu ligando B7, desencadeia um sinal inibitório que bloqueia a resposta imunitária por parte das células T.

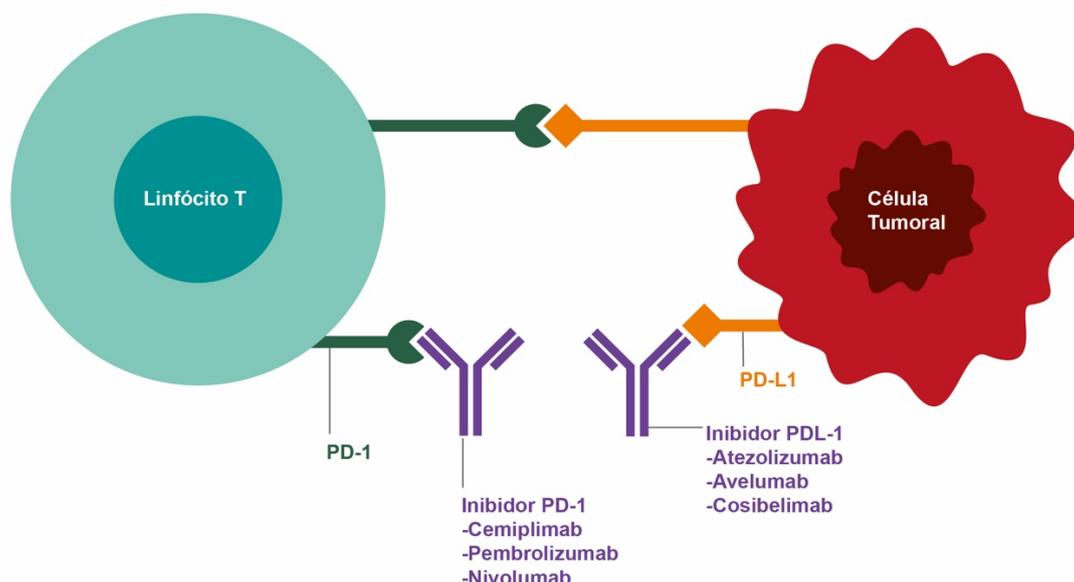


Figura 2 – Ilustração do mecanismo de ação dos inibidores do eixo PD-1/PD-L1. Estes fármacos podem ligar-se diretamente ao recetor-1 de morte celular programada (PD-1), ou ao seu ligando (PD-L1), expressos, respetivamente, no linfócito T e na célula tumoral. Este bloqueio impede a imunomodulação negativa, potenciando a resposta antitumoral. Adaptado de Ahmed et al. (17)

3.1.3.1 - Inibidores PD1

Inicialmente os inibidores PD-1, indicados no tratamento de outros cancros (melanoma, carcinoma do pulmão de não pequenas células, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renais e do urotélio), começaram a ser utilizados em casos pontuais de CEC, em regime *off-label*, dada a baixa resposta a outros tratamentos (lacuna terapêutica). (2, 5, 18) Os bons resultados conduziram à realização de estudos posteriores, que demonstraram, através da análise imunohistoquímica, elevada expressão de PD-1 à superfície das células tumorais no CEC. (2, 8) Esta descoberta, aliada ao facto de que o CEC apresenta uma grande acumulação de mutações (sendo mais suscetível a inibidores de *checkpoint*), e que surge frequentemente em indivíduos imunocomprometidos, levou à realização de ensaios clínicos que testassem estes inibidores PD-1 no CEC. (2) Estes agentes, demonstraram, até à data, resultados de eficácia bastante promissores quer em ensaios clínicos, quer em casos pontuais, que se apresentam de seguida.

3.1.3.1.1 - Cemiplimab (REGN2810, Libtayo®)

Este foi o primeiro fármaco aprovado pela FDA, em 2018, e posteriormente, em 2019, pela European Medicines Agency (EMA), para o CEC localmente avançado e metastático, em doentes que não sejam candidatos a cirurgia e/ou radioterapia curativas, fundamentado nos ensaios NCT02383212 e R2810-ONC-1540/ EMPOWER-CSCC-1 (NCT02760498). (2, 5, 10, 19)

O cemiplimab é um anticorpo monoclonal humano IgG4, com afinidade para o recetor-1 de morte celular programada (PD-1), impedindo a sua ligação aos ligandos PD-L1 e PD-L2 expressos pelas células tumorais, o que causaria a inibição funcional das células T. (2, 9) Deste modo, a resposta citotóxica antitumoral é potenciada, controlando a proliferação tumoral. (2)

Inicialmente, um relato de caso, em 2016, demonstrou uma boa resposta terapêutica a este fármaco. (5) Foi então realizado o maior estudo clínico prospetivo para o CEC. Numa primeira fase, o estudo 1423 / NCT02383212, de fase 1, aberto, multicêntrico, reuniu 26 doentes (16 com doença metastática e 10 com doença localmente avançada). (14) Esta primeira fase do estudo tinha como principal *endpoint* a caracterização da segurança e perfil de efeitos adversos. (20) Posteriormente, foi iniciada uma segunda etapa do estudo, o estudo 1540 - EMPOWER-CSCC-1 / NCT02760498, aberto, multicêntrico, não randomizado, com 193 doentes: 59 com doença metastática (grupo 1) e 78 com doença localmente avançada (grupo 2), ambos a receber a dose de 3mg/kg por via endovenosa, a cada 2 semanas. Reuniu-se ainda um terceiro grupo, de 56 doentes com doença metastática, a receber 350mg a cada 3 semanas (grupo 3). O *endpoint* primário desta segunda etapa seria então a taxa de resposta objetiva (Objective Response Rate - ORR). Outros *endpoints* secundários, para ambas as etapas, seriam a resposta parcial (definida como a diminuição de 30% do diâmetro da lesão) duração de resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global e efeitos tóxicos. Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: indivíduos com doença autoimune que necessitaram de imunossupressão sistémica nos últimos 5 anos; indivíduos com história de transplante de órgão sólido; tratamento prévio com qualquer outro inibidor de *checkpoint* imunológico; indivíduos com infeção por HIV, hepatite B ou hepatite C; indivíduos com leucemia linfocítica crónica (para a fase 2) escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≥ 2 ; outro cancro concomitante (exceto se não considerado ameaçador de vida). Como critérios de inclusão, consideraram-se os doentes com mais de 18 anos, com boa função orgânica, Escala ECOG de 0-1 e pelo menos uma lesão tumoral mensurável. (19, 21, 22) Em todos os casos, a terapêutica foi continuada, até que houvesse eventual progressão de doença ou toxicidade grave, por um máximo de 48 semanas no grupo da fase 1 e 96 semanas no estudo de fase 2. (9)

Migden et al apresentaram, no estudo de fase 1, resultados promissores: uma relação benefício/risco positiva, com uma resposta antitumoral significativa (taxa de resposta objetiva de 50%). No estudo de fase 2, os resultados obtidos apresentam-se na tabela abaixo (Tabela 2) (19, 23, 24):

Tabela 2 – Resultados de eficácia do cemiplimab no carcinoma espinhocelular avançado

Estudo 1540 - EMPOWER-CSCC-1 - Eficácia do cemiplimab no carcinoma Espinhocelular avançado					
	Taxa de resposta objetiva (%)	Resposta Completa (%)	Resposta Parcial (%)	Sobrevivência Livre de Progressão (12 meses) (%)	Controlo Duradouro da Doença (%)
Grupo 1 (59)	49,2	16,9	32,2	52,9	61,0
Grupo 2 (78)	44,0	13,0	31,0	58,0	49,0
Grupo 3 (56)	41,1	5,4	35,7	47,4	57,1

Pela tabela apresentada, torna-se claro que a taxa de doentes que alcançou uma resposta objetiva variou entre 40 e 50%. O controlo duradouro da doença variou entre os 47 e 61% (sendo definida como a proporção de doentes que atingiu uma resposta que durou pelo menos 105 dias). (19, 23) A duração da resposta também foi bastante positiva, com 57% dos doentes com cemiplimab a apresentar uma duração de resposta de pelo menos 6 meses, no momento da publicação. (5, 19) O tempo médio de resposta para os Grupos 1 e 2 foi de 1,9 meses, e para o Grupo 3 de 2,1 meses, mais rápida que a resposta obtida com este tipo de fármacos noutros tumores. (9, 14) A análise farmacocinética antecipou que a exposição ao cemiplimab seria semelhante em ambos os regimes, o que de facto se verificou. (14)

Em relação à fase 1 do estudo, não houve novos dados de segurança, tendo o perfil permanecido favorável. Os dados de segurança obtidos apresentam-se de seguida (Tabela 3) (14, 19, 23):

Tabela 3 – Resultados de segurança do cemiplimab no carcinoma espinhocelular avançado

Estudo 1540 - EMPOWER-CSCC-1 - Tolerância do Cemiplimab no CEC avançado		
	Efeitos adversos relacionados com tratamento (EART) (%)	EART que conduziram à descontinuação do tratamento (%)
Grupo 1 (59)	100	6,8
Grupo 2 (78)	99	8
Grupo 3 (56)	96,4	3,6

Quase todos os doentes a quem foi administrado cemiplimab, nos ensaios realizados, apresentaram alguma reação adversa, mas a maioria foram leves e facilmente monitorizáveis e tratáveis com corticosteroides. (5) Foi reduzido o número de doentes que descontinuou o tratamento devido a um efeito adverso. Os efeitos adversos mais comuns são os já esperados para inibidores PD1 (19), sendo os mais comuns: diarreia (27%), fadiga (24%), náusea (17%), obstipação (15%) e exantema máculo-papuloso (15%). Os efeitos adversos de grau 3 mais reportados foram a pneumonite, anemia, dispneia. (14) Durante o estudo, foram apenas relatadas 4 mortes devido ao tratamento. (19, 23) Além

disso, o intervalo de 3 semanas entre as doses parece ser suficiente para a resolução da maioria dos efeitos adversos, e apenas os eventos adversos de grau 4 justificam a descontinuação permanente da medicação. (5)

De notar que os inibidores de *checkpoint* podem causar inflamação em qualquer órgão, e que, embora incomum, é importante que sintomas aparentemente leves sejam valorizados, pois podem ser o sintoma de apresentação de um evento adverso imunomediado, como colite, pneumonite, hepatite ou hipofisite. (5) Aparentemente, segundo os questionários realizados, o tratamento com cemiplimab não apresentou efeitos benéficos ou prejudiciais na qualidade de vida dos doentes. (14) Uma característica importante deste ensaio, é a idade média dos doentes incluídos – cerca de 72 anos no grupo 1 e 74 anos no grupo 2, representando a idade real de ocorrência do CEC avançado. (14, 23) Estes dados apoiaram a aprovação do cemiplimab pela FDA e EMA. (7, 25) Entretanto também têm sido testadas novas doses e vias de administração (7, 9), sendo a dose e via de administração aprovadas neste momento pela FDA e EMA, a de 350mg, a cada 3 semanas, via endovenosa, durante 30 minutos. (6) (26) A segunda parte do estudo - fase 2 - (NCT02760498), continua a decorrer e a recrutar doentes. (11)

Importa referir que, em Portugal, o uso de cemiplimab está ao abrigo do Programa de Acesso Precoce a medicamentos, no âmbito da Autorização de Utilização Especial.

3.1.3.1.2 - Pembrolizumab (Keytruda®)

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia seletivamente o recetor-1 de morte celular programada (PD1), impedindo a sua ligação aos ligandos PD-L1 e PD-L2, expressos pelas células tumorais, o que causaria a inibição funcional das células T. Permite, desta forma, a destruição das células tumorais. (27)

Este foi o primeiro inibidor PD-1 a surgir, tendo sido o primeiro fármaco desta classe aprovado pela FDA, em 2011, para o tratamento do melanoma avançado. (8) Mais recentemente, em 2017, foi aprovado pela FDA para o Cancro da Cabeça e do Pescoço (CCP). (10) Entretanto, pela semelhança histológica entre o CEC e o CCP, o pembrolizumab começou a ser utilizado em regime *off-label* no CEC. Assim, alguns relatos de caso, entre 2016 e 2019, descreveram boas respostas terapêuticas ao pembrolizumab, usado numa dose de 2mg/kg a cada 3 semanas, em doentes com CEC avançado. (8, 10, 27)

Consequentemente, foram iniciados diversos ensaios de fase 1 e 2 para testar a eficácia e tolerância do pembrolizumab. O ensaio Keynote-629 (NCT03284424), de fase 2, multicêntrico, aberto e não randomizado, pretende avaliar a atividade antitumoral e perfil de tolerância do pembrolizumab no CEC avançado, na dose de 200mg, a cada 3 semanas, em doente com CEC avançado, irressecável

ou metastático. Nos últimos resultados preliminares publicados, Grob et al apontam uma taxa de resposta global de 34%, com uma sobrevivência livre de progressão mediana de 6,9 meses. Cerca de 67% dos doentes apresentaram eventos adversos, sendo os mais comuns prurido, astenia e fadiga. Apenas uma morte foi registada na sequência do tratamento. (28) Um outro estudo que está a decorrer, o ensaio CARSKIN (NCT02883556), descreveu também resultados preliminares promissores, com uma taxa de resposta de 42%, na primeira etapa do estudo, com 19 doentes. (7, 29, 30) Não ocorreu nenhuma morte e cerca de 63% de doentes apresentaram efeitos adversos nesta primeira etapa. (30) Mais recentemente, Maubec et al relataram uma taxa de resposta global para o total da população estudada de 42%. (31) Quanto à segurança, 71% dos doentes apresentaram efeitos adversos, com uma morte relatada, mas apenas 7% dos doentes tiveram efeitos adversos mais graves, como colestase e colite. (27) Importa referir que, tal como esperado, a maior ou menor expressão de PD-L1 não antecipou a resposta à terapêutica. (9) Kudchadkar et al descrevem também resultados positivos do ensaio NCT02964559, com uma taxa de resposta global de 40%, que incentivam a continuação do estudo. Dois doentes apresentaram efeitos adversos importantes: hepatite e pneumonite, mas nenhuma morte foi relatada. (7, 32)

Recentemente, com base nos resultados favoráveis obtidos no estudo Keynote-629, o pembrolizumab foi também aprovado pela FDA, no CEC localmente avançado e metastático, na dose de 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, por via intravenosa. (33)

3.1.3.1.3 - Nivolumab (Opdivo®)

O nivolumab é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia também seletivamente o recetor-1 de morte celular programada (PD1), impedindo a sua ligação aos ligandos PD-L1 e PD-L2 expressos pelas células tumorais. (27)

Este fármaco foi aprovado pela FDA, em 2014, para o melanoma metastático, e em 2017, para o Cancro da Cabeça e Pescoço. Tal como no caso do pembrolizumab, pela semelhança histológica entre CCP e CEC, o nivolumab começou a ser testado para este último. Entretanto, alguns relatos de caso descreveram boas respostas terapêuticas ao nivolumab, usado na dose de 3mg/kg a cada 2 semanas, por via endovenosa, durante 30 minutos, em doentes com CEC avançado, quer em monoterapia, quer em terapêutica combinada (cetuximab e ipilimumab). (8, 10) Os efeitos adversos mais comuns descritos são semelhantes aos de outros inibidores PD1: anemia e fadiga. (8) De momento, estão a decorrer dois ensaios clínicos para utilização do nivolumab no CEC avançado (NCT03834233 e NCT04204837).

3.1.3.1.4 - Avelumab

O avelumab é um anticorpo monoclonal que se liga ao ligando PD-L1 expresso nas células tumorais, bloqueando a sua ligação ao PD-1. Presentemente, estão em fase de recrutamento dois estudos de fase 2: um deles (NCT03944941) avalia a eficácia do avelumab, isolado ou combinado com o anticorpo anti-EGFR cetuximab, no CEC avançado; o outro avalia a eficácia do avelumab em combinação com radioterapia radical (NCT03737721). (34)

3.1.3.1.5 - Cosibelimab (CK-301)

O cosibelimab é um anticorpo monoclonal anti-PDL-1 experimental que está a ser estudado em ensaios de fase 1 em diversas neoplasias, incluindo o CEC (NCT03212404). (34)

3.1.3.1.6 - Atezolizumab

O atezolizumab é um anticorpo monoclonal anti-PD-L1 que está a ser estudado para diversas neoplasias, incluindo o CEC e melanoma. No ensaio de fase 1 e 2, NCT03901573, ele é combinado com IL-7. (11)

Os inibidores de *checkpoint* demonstram indiscutivelmente o perfil de toxicidade mais tolerável considerando as diferentes abordagens terapêuticas disponíveis - a maioria dos doentes não apresenta efeitos adversos graves. (5) Entre os efeitos adversos mais comuns, destacam-se o rash, fadiga, diarreia, dor abdominal e os relacionados com a autoimunidade induzida em tecidos não tumorais: hepatite, pneumonite, anemia hemolítica autoimune e rejeição de enxerto. (8, 13). A toxicidade cutânea é bastante comum, ocorrendo em um terço a metade dos doentes tratados com inibidores de *checkpoint*. A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) publicou em 2018 uma *guideline* acerca das medidas a tomar neste tipo de eventos adversos. (13) Na sua maioria, estes efeitos são autolimitados ou minimizados com tratamento imunossupressor. O perfil de toxicidade parece ser influenciado pelo tipo de tumor, comorbilidades do doente e tratamentos prévios. (15)

Importa referir que a resposta terapêutica aos inibidores de *checkpoint* é um pouco diferente da que se observa com os restantes fármacos que provocam um dano direto ao tumor (como quimioterapia e radioterapia). Com a imunoterapia, é possível que haja uma resposta inflamatória inicial, com infiltração de células imunes no microambiente tumoral. Assim, as lesões podem inicialmente aumentar de tamanho ou mesmo ocorrer surgimento de novas lesões, antes de se verificar uma redução global. Este fenómeno de “pseudoprogressão” pode atrasar, inicialmente, as respostas observáveis, dificultando a avaliação. Além disso, pode ocorrer uma estabilização da doença, mesmo após interrupção da imunoterapia – doentes com lesões residuais que não progridem com o tempo e

permanecem estáveis. Aqui, tal como no melanoma, a PET-FDG pode ser útil no seguimento dessas situações. (9)

Outra questão relevante será, também, a previsibilidade da resposta do doente à terapêutica. Apesar de a expressão de PD-1 e seus ligandos ser mais alta no CEC do que em amostras de pele normal, (15) parece que, contudo, a maior ou menor expressão de PD-L1 não se relaciona com a resposta à terapêutica. Ainda que inicialmente alguns estudos apontassem para uma correlação, (10) estudos mais recentes indicam que tumores com maior expressão de PD-L1 podem não responder favoravelmente, e que, pelo contrário, tumores com baixa expressão podem até ter uma boa resposta. (5, 9, 16) Além disso, os valores medidos podem variar consoante laboratório, dificultando a interpretação. (5) Entretanto, surgiram evidências de que a resposta se pode sim relacionar com o grande leque de mutações do CEC: tumores com maior número de mutações produzem um maior número de neoantígenos. (11) E, de facto, o CEC é o 2º tumor com maior número de mutações. (5) Assim, demonstrou-se que a heterogeneidade mutacional, conducente a uma elevada carga total de neoantígenos, se correlaciona com o aumento da inflamação no microambiente tumoral, atraindo um maior número de linfócitos T, aumentando por sua vez a resposta a inibidores de *checkpoint*. (5, 8) Assim, a carga mutacional para ser um melhor preditor de resposta à imunoterapia do que propriamente a expressão de PD-L1. (5) Pickering et al descreveram que o estudo da carga mutacional do doente poderia então ajudar a identificar que tipo de terapêutica seria benéfica. (35)

Assim como nos inibidores EGFR, também para a terapia anti-PD1 existe a possibilidade de indução de resistência. (5) É possível que uma maior carga tumoral favoreça um perfil de resistência mais acentuado. Havendo uma maior carga tumoral, existirá um grande número de células cancerígenas no momento do diagnóstico, traduzindo-se numa maior probabilidade de existirem subclones resistentes *ab initio*. Assim, e sabendo que pode haver maior benefício no tratamento quando a carga tumoral é baixa, o momento ideal para o início da terapêutica com inibidores PD-1 está ainda por definir. Atualmente, é sugerido que possa eventualmente ser vantajoso iniciar a imunoterapia ainda antes da cirurgia, ou seja, como terapêutica neoadjuvante, mas é necessária maior evidência que o suporte. Por outro lado, tem vindo a ser sugerido que esta resistência não pode ser antecipada por um único biomarcador, mas sim por um conjunto de fatores inerentes quer ao tumor, como o metabolismo tumoral e apresentação antigénica, quer aos linfócitos T (CD4+, CD8+ e reguladores), quer ao microambiente tumoral (macrófagos, fibroblastos, células dendríticas, células endoteliais, células *natural-killer*). (13)

3.1.3.2 - Inibidores CTLA-4

O CTLA-4 é outro alvo atual da imunoterapia. De momento ainda não há estudos da ação isolada dos inibidores CTLA-4 no CEC avançado, mas há estudos do uso combinado destes com inibidores PD1, noutras neoplasias. Existem também relatos de caso que descrevem bons resultados. (9) De notar que o bloqueio do eixo PD-1/PD-L1 possui um efeito antitumoral mais potente e de menor toxicidade do que o bloqueio do eixo CTLA-4, visto que este último desempenha um papel importante na primeira fase da resposta imune. (15)

3.1.3.2.1 - Ipilimumab

O ipilimumab é um anticorpo monoclonal que inibe o regulador negativo CTLA-4 e potencia a resposta antitumoral. (27) Este fármaco foi aprovado em 2011 para o tratamento de melanoma (10, 15), mas ainda sem grande evidência no tratamento do CEC. Apenas um relato de caso demonstrou alguma eficácia do ipilimumab, combinado com radioterapia, no tratamento de CEC avançado metastático.

3.1.3.3 - Perspetivas futuras na imunoterapia

3.1.3.3.1 - Terapêutica Adjuvante / Neoadjuvante

Neste momento, estão a ser recrutados doentes para o estudo da imunoterapia como terapêutica adjuvante. (7) Estes ensaios, de fase 3, comparam com placebo a resposta ao cemiplimab (NCT03969004) ou ao pembrolizumab (NCT03833167), após resseção cirúrgica combinada com radioterapia, no CEC de alto risco de recorrência. (9, 34)

Quanto à terapia neoadjuvante, existe alguma literatura que apoia o uso dos inibidores EGFR neste contexto, mas a evidência existente não é suficiente para a sua recomendação formal. (6) De momento, ainda não há dados disponíveis para inibidores de *checkpoint* imunológico no cenário neoadjuvante para CEC avançado, mas os ensaios estão a decorrer. (5, 34) O cemiplimab está a ser testado como terapia neoadjuvante (intratumoral – NCT03889912, ou sistémica - NCT04154943) para CEC recorrente, antes da cirurgia. (6, 34) Importa de facto perceber se há maior benefício da citorredução no microambiente tumoral ou maior risco de complicações decorrentes da imunoterapia, retardando a cura cirúrgica completa. (13)

3.1.3.3.2 - Combinação com a radioterapia

A radioterapia parece apresentar-se como uma boa opção em terapêutica combinada com os inibidores de *checkpoint*. Vaidya et al reportaram bons resultados na utilização de radioterapia combinada com pembrolizumab. A radioterapia não só induz apoptose celular como é capaz de modular a apresentação antigénica por parte das células tumorais, aumentando o número e diversidade de recetores nas células T, potenciando a resposta antitumoral. (36) Futuramente, é esperado que os novos estudos explorem a terapêutica combinada de radiação com inibição de PD-1 no CEC, incluindo a dosagem e o tempo de radiação ideais. Os biomarcadores também poderão ser necessários para determinar que doentes beneficiarão desta abordagem.

3.1.3.3.3 - Vírus oncolíticos

Por último, importa mencionar que também os vírus oncolíticos poderão ter um importante papel no tratamento do CEC. Os vírus oncolíticos são vírus geneticamente modificados, habitualmente administrados por injeção intratumoral direta, causando necrose tumoral e a libertação de antigénios, que desencadeiam uma resposta imune significativa por parte do organismo. De momento, estão a ser recrutados doentes para um estudo (NCT04050436), com o objetivo de testar o cemiplimab isolado e em conjunto com um vírus oncolítico, no CEC avançado. (9) Em breve serão também recrutados doentes para um estudo de fase 1 (NCT03773744), de um outro vírus oncolítico, administrado em doentes com CEC ou Melanoma, em conjunto com o pembrolizumab. (34)

3.1.3.3.4 - Interleucinas

Também a IL-2 (Interleucina-2), a citocina com atividade antitumoral que deu o mote à imunoterapia, tem sofrido modificações que possibilitam um efeito terapêutico com menor toxicidade, e está a ser testada atualmente em diversas neoplasias. Assim, é possível que no futuro venha também a ser testada no CEC, atendendo, contudo, às especificidades típicas destes doentes. (9)

3.1.3.4 - Considerações inter-individuais da imunoterapia

Tal como referido anteriormente, importa ter em consideração o estado imunitário do doente. De facto, os doentes transplantados representam um enorme desafio por si só, devido ao risco elevado de CEC agressivo, com elevada mortalidade. Temos ainda como agravante o facto de que o tratamento com imunoterapia potencia a rejeição do enxerto. (5, 9) Abdel-Wahab et al descreveram, em doentes tratados com imunoterapia, taxas de rejeição do enxerto na ordem dos 40%, culminando na morte de quase metade dos doentes em que ocorreu rejeição. (37) Daí que este estado de transplantação seja um dos critérios de exclusão para muitos ensaios (incluindo cemiplimab). Deste modo, esta continua a

ser uma lacuna terapêutica. De facto, uma resposta à terapêutica pode implicar, não só a ausência de resposta antitumoral, como ainda a rejeição do enxerto, o que evidencia o alto risco desta situação. Todavia, existem relatos e séries de casos que descrevem respostas clínicas positivas concomitantemente com a manutenção do enxerto, em indivíduos sujeitos a transplante de órgão ou com outras doenças oncológicas. (9) Além disso, foi observado por alguns autores que doentes com rejeição completa do enxerto teriam recebido doses mais baixas de imunossuppressores antes do início do tratamento com inibidores PD1, enquanto doentes que receberam as doses habituais de imunossuppressores, ou adicionaram um inibidor de mTOR ao seu regime anterior, mantiveram a viabilidade do enxerto durante o curso do tratamento. (5) Atualmente, estão a ser realizados estudos nesta área, que combinam a terapêutica imunossupressora com imunoterapia, sendo os transplantados renais os doentes mais selecionados para alguns destes ensaios. (34) Além da resposta terapêutica e rejeição do enxerto, também os biomarcadores serão importantes fatores a ter em conta, já que podem dar pistas quanto à manipulação imunológica nestes doentes – por exemplo, o HLA parece ser um marcador de alto risco para rejeição. (9) Será importante desenvolver *guidelines* que orientem a utilização deste tipo de fármacos em doentes sujeitos a terapêutica imunossupressora. (14) Na prática, terá sempre que se pesar o risco-benefício nestes casos, sendo que o tipo de órgão transplantado, e as consequências da rejeição desse órgão, é relevante.

Por outro lado, todos os indivíduos sujeitos a terapêutica imunossupressora ou com patologia que compromete o sistema imunitário, como neoplasias hematológicas (ex. leucemia linfocítica crónica), ou doenças autoimunes, são habitualmente excluídos dos ensaios clínicos. Assim, será importante também avaliar o papel e comportamento destes fármacos nestes doentes, quer a nível de eficácia quer de segurança, sendo que a comunidade científica começa a dar passos nesse sentido. (9) Até lá, tal como nos transplantados, também aqui importa pesar o risco-benefício, caso a caso.

Quanto aos indivíduos com predisposição genética para CEC, com patologias hereditárias prévias, o papel dos inibidores de *checkpoint* está ainda sob investigação. Para já, a elevada carga mutacional destas patologias sugerem, em teoria, uma boa resposta à imunoterapia, mas são necessários estudos nesta área. (9)

Tabela 4 – Ensaios clínicos a decorrer no âmbito da imunoterapia no carcinoma espinhocelular avançado.Dados consultados em clinicaltrials.gov.

<i>Fármaco</i>	<i>Classe do fármaco</i>	<i>Especificidade do estudo</i>	<i>Fase do estudo</i>	<i>Identificador NCT</i>
Cemiplimab	Inibidor PD1/PDL-1	Tratamento Neoadjuvante	Fase 2	NCT04154943
Cemiplimab	Inibidor PD1/PDL-1	CEC avançado	Fase 2	NCT02760498
Cemiplimab	Inibidor PD1/PDL-1	Tratamento Neoadjuvante	Fase 1	NCT03889912
Cemiplimab	Inibidor PD1/PDL-1	Tratamento Adjuvante	Fase 3	NCT03969004
Pembrolizumab	Inibidor PD1/PDL-1	CEC avançado	Fase 2	NCT03284424
Pembrolizumab	Inibidor PD1/PDL-1	CEC metastático	Fase 2	NCT02964559
Pembrolizumab	Inibidor PD1/PDL-1			NCT02883556
Pembrolizumab	Inibidor PD1/PDL-1	CEC e outro tumores	Fase 2	NCT02721732
Pembrolizumab	Inibidor PD1/PDL-1	Terapêutica combinada (abexinostat)	Fase 1	NCT03590054
Pembrolizumab	Inibidor PD1/PDL-1	Terapêutica combinada (cetuximab)	Fase 2	NCT03082534
Pembrolizumab	Inibidor PD1/PDL-1	Terapêutica combinada (radioterapia) adjuvante	Fase 2	NCT03057613
Pembrolizumab	Inibidor PD1/PDL-1	Terapêutica adjuvante	Fase 3	NCT03833167
Nivolumab	Inibidor PD1/PDL-1		Fase 2	NCT04204837
Nivolumab	Inibidor PD1/PDL-1	CEC avançado	Fase 2	NCT03834233
Nivolumab e ipilimumab	Inibidor PD1/PDL-1	Doentes transplantados		NCT03816332
Avelumab	Inibidor PD1/PDL-1	Terapêutica combinada (cetuximab)	Fase 2	NCT03944941
Avelumab	Inibidor PD1/PDL-1	Terapêutica combinada (radioterapia)	Fase 2	NCT03737721
Atezolizumab	Inibidor PD1/PDL-1	Terapêutica combinada (IL-7)	Fase 1/2	NCT03901573

4 - Conclusão

O sistema imunitário assume um importante papel na fisiopatologia do cancro cutâneo. A imunoterapia apresenta-se, assim, como uma arma terapêutica muito promissora nos próximos anos. Tanto em monoterapia como em terapêutica combinada, iremos dispor de um maior número de opções, podendo oferecer a cada doente, individualmente, mais hipóteses de tratamento.

Em suma, existem várias classes de fármacos que têm sido estudadas e usadas no tratamento do CEC avançado. Antes da aprovação do cemiplimab, e, mais recentemente, do pembrolizumab, as opções de tratamento sistémico eficazes para CEC avançado eram limitadas. A quimioterapia citotóxica e as terapias dirigidas, como os inibidores EGFR, têm aplicação reduzida, pelo fraco benefício clínico e risco significativo de efeitos adversos, sendo neste momento recomendados em segunda linha. Todavia, os inibidores PD-1, nos estudos até agora realizados, demonstraram resultados de eficácia muito favoráveis, aliado a um perfil de toxicidade tolerável e monitorizável. Portanto, esta nova opção terapêutica vem preencher a lacuna terapêutica existente em relação ao CEC avançado e abre portas para novos estudos nesta área. De facto, os efeitos a longo prazo da imunoterapia no CEC avançado, nomeadamente taxa de recidivas, ainda não são conhecidos, pelo que será importante a recolha destes dados nos próximos anos, de forma a obter informação precisa acerca da duração da resposta e segurança, não só do cemiplimab e pembrolizumab, como de outros agentes. Atualmente, existem ainda vários ensaios clínicos a decorrer que estudam a eficácia de outros inibidores PD-1, como o nivolumab. Outras vias de administração dos imunoterápicos, que permitam uma redução dos efeitos secundários sistémicos, estão também em estudo. Os ensaios a decorrer incluem também estudos que testam a combinação da imunoterapia com a ressecção cirúrgica e/ou radioterapia, numa perspetiva quer neoadjuvante quer adjuvante, de forma a maximizar a resposta ao tratamento, diminuir risco de recorrência e a minimizar possíveis efeitos adversos/morbilidade. Estes estudos permitirão perceber se, além da terapêutica paliativa, também a terapêutica curativa será um dos campos de atuação da imunoterapia.

A identificação de biomarcadores específicos que predizem a resposta tumoral, bem como a elucidação dos potenciais mecanismos responsáveis pela indução de resistência ao tratamento, serão também dois objetivos fundamentais para o futuro. Nos próximos 5 a 10 anos, espera-se que surjam ensaios confiáveis para seleção dos tumores altamente responsivos, possivelmente com base na carga mutacional quantitativa, e haverá esforços contínuos feitos para localizar a entrega de fármacos e minimizar os eventos adversos relacionados ao sistema imunológico sistémico.

Também a população de doentes transplantados, com doenças auto-imunes ou neoplasias hematológicas é um alvo necessário dos estudos atuais, que não têm sido incluídos nos ensaios realizados. No caso dos doentes transplantados, o risco de rejeição de enxerto com a aplicação de

imunoterapia, aliado ao facto de estes doentes possuírem risco acrescido de desenvolver CEC agressivo, torna este grupo de indivíduos especialmente importante.

Outros inibidores de *checkpoint* e mesmo outras vias que possam contornar a processo imunológico poderão ser reconhecidos e testados no futuro, de modo a expandir o alcance da imunoterapia no CEC.

Uma abordagem multidisciplinar é, portanto, obrigatória para todos os doentes com doença avançada. Estes doentes devem estar na posse de toda a informação atualizada sobre a terapêutica disponível, de modo a poderem tomar decisões informadas e receber os melhores cuidados de suporte, melhorando a sua qualidade de vida. A participação do doente em ensaios clínicos deve ser incentivada, considerando sempre as limitações dos esquemas atuais devido ao risco de toxicidade associada e à idade avançada e comorbilidades frequentemente encontradas em doentes com CEC avançado.

5 – Referências Bibliográficas

1. Cives M, Mannavola F, Lospalluti L, Sergi MC, Cazzato G, Filoni E, et al. Non-Melanoma Skin Cancers: Biological and Clinical Features. *Interational Journal of Molecular Sciences*; 2020.
2. Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8).
3. Burton K, Ashack K, Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol*; 2016.
4. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 128. England: © 2020 Elsevier Ltd; 2020. p. 60-82.
5. Petersen ET, Ahmed SR, Chen L, Silapunt S, Migden MR. Review of systemic agents in the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Future Oncol*. 2019;15(27):3171-84.
6. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 128. England: © 2020 Elsevier Ltd; 2020. p. 83-102.
7. Benzaquen M. Update on the anti-programmed cell death-1 receptor antibodies in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *Dermatologic Therapy*; 2020.
8. Corneli P, Conforti C, Retrosi C, Vezzoni R, di Meo N, Piccolo V, et al. Pattern of response of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to programmed death-1 inhibitors: A review of the literature. *Dermatol Ther*. 2020;33(2):e13250.
9. Guminski A, Stein B. Immunotherapy and other systemic therapies for cutaneous SCC. *Oral Oncol*. 2019;99:104459.
10. Ogata D, Tsuchida T. Systemic Immunotherapy for Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(4):30.
11. 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.

12. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020;10(3):727-42.
13. Paulson KG, Lahman MC, Chapuis AG, Brownell I. Immunotherapy for skin cancer. *Int Immunol.* 2019;31(7):465-75.
14. Lee A, Duggan S, Deeks ED. Cemiplimab: A Review in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Drugs.* 2020;80(8):813-9.
15. Bassas Freixas P, Aparicio Español G, García-Patos Briones V. Immunotherapy in Nonmelanoma Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(5):353-9.
16. Stevenson ML, Wang CQF, Abikhair M, Roudiani N, Felsen D, Krueger JG, et al. Expression of Programmed Cell Death Ligand in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Treatment of Locally Advanced Disease With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2017;153:299–303.
17. 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.
18. Borradori L, Sutton B, Shayesteh P, Daniels G. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases.: *British Journal of Dermatology*; 2016. p. 1382-6.
19. 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(4):341-51.
20. Owonikoko TK, Papadopoulos KP, Johnson ML, Martin MG, Moreno V, Salama AKS, et al. Phase 1 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Final efficacy and safety data. . *Journal of Clinical Oncology*; 2018. p. 9557-.
21. Clinicaltrials.gov. Study of REGN2810 in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. [updated July 16, 2020.July 25, 2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02760498>.
22. Regeneron Pharmaceuticals I, and sanofi-aventis U.S. LLC. LIBTAYO (cemiplimab-rwlc) 2020 [Available from: <https://www.libtayohcp.com/>].

23. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial *Lancet Oncology*; 2020. p. 294-305.
24. 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).
25. Guminski A. Phase 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti- PD-1, in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC; group 1): 12-month follow-up. *J Clin Oncol*; 2019. p. 9526.
26. European Medicines Agency. Libtayo. Summary of product characteristics. 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf].
27. Barrios DM, Do MH, Phillips GS, Postow MA, Akaike T, Nghiem P, et al. CME Part I: Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol*. 2020.
28. Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguín N, Vornicova O, Schachter J, Joshi A, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2916-25.
29. Maubec E, Helfen S, Scheer-Senjarich I, Boubaya M, Schischmanoff O, Alloux C, et al. CARSKIN: pembrolizumab as first line therapy in patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). *Journal of Clinical Oncology*; 2017.
30. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, Basset-Seguín N, Grob J-J, Dreno B, et al. Pembrolizumab as first line therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin: Interim results of the phase 2 CARSKIN trial.: *Journal of Clinical Oncology*; 2018. p. 9534-.
31. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, Beylot-Barry M, Basset-Seguín N, Deschamps L, et al. Phase II Study of Pembrolizumab As First-Line, Single-Drug Therapy for Patients With Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. *J Clin Oncol*. 2020:JCO1903357.
32. Kudchadkar RR, Yushak ML, Lawson DH, Delman KA, Lowe MC, Goings M, et al. Phase II trial of pembrolizumab (MK-3475) in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). *Journal of Clinical Oncology*; 2018. p. 9543-.

33. FDA approves pembrolizumab for cutaneous squamous cell carcinoma: US Food and Drug Administration; 2020 [updated 2020 Jun 24. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-cutaneous-squamous-cell-carcinoma>.
34. Wilken R, Criscito M, Pavlick AC, Stevenson ML, Carucci JA. Current Research in Melanoma and Aggressive Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg*. 2020;36(2):200-10.
35. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(24):6582-92.
36. Vaidya P, Mehta A, Ragab O, Lin S, In GK. Concurrent radiation therapy with programmed cell death protein 1 inhibition leads to a complete response in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *JAAD Case Rep*. 2019;5(9):763-6.
37. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, Johnson DH, Trinh VA, Zobniw CM, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2019;7(1):106.