LUMEN ET VIRTUS
ISSN: 2177-2789

PRINCIPAIS FATORES DE RISCO E INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS NO CARCINOMA ESPINOCELULAR CUTÂNEO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

https://doi.org/10.56238/levv15n42-013

Data de submissão: 01/10/2024 **Data de publicação:** 01/11/2024

Silvia Gomes Paranhos
Graduanda em medicina na Universidade Anhembi Morumbi (UAM) - S. J. dos Campos -SP
Email: silviaparanhos2@gmail.com

Matheus Carvalho Francklin
Graduando em Medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
mtfrancklin@yahoo.com.br

Júlia Helena dos Santos
Graduanda em Medicina na universidade de Franca - UNIFRAN
Juliahelena88@iCloud.com

Sofia Cintra Mello Rosa Lacerda
Graduanda em medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
sofiacmrlacerda@gmail.com

Maria Victoria Coelho Dias Andrade
Graduanda em Medicina no Centro Universitário Municipal de Franca (UNI-FACEF)
Mariavandrade02@icloud.com

Millene Amin Ferreira
Graduanda em Medicina na universidade de Franca - UNIFRAN
Milleneamin0506@gmail.com

Rafaella Pellegrini Botelho
Graduanda em Medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
rafaella_botelho123@hotmail.com

Maria Eduarda Pícoli Mendes
Graduanda em medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN
E-mail: dudapicolimendes@gmail.com

Sara Cristina de Faria Pereira Sabia
Graduando em Medicina na universidade de Franca - UNIFRAN
sarafaria49@gmail.com

Bruna do Valle Silva
Orientadora
Médica pela Universidade Prof. Edson Antônio Velano (UNIFENAS) - Alfenas /MG
Pós-graduada em dermatologia pela faculdade ciências médicas
E-mail: drabrunadovalle@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O objetivo geral deste estudo é analisar a produção científica sobre o carcinoma espinocelular cutâneo, identificando os principais fatores de risco, métodos de diagnóstico e tratamento dessa patologia. Metodologia: Esta é uma revisão sistemática focada em compreender os aspectos essenciais do carcinoma espinocelular cutâneo. A pesquisa foi guiada pela pergunta: "Quais são os principais fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma espinocelular cutâneo, bem como os métodos terapêuticos utilizados na prática clínica?". Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed utilizando cinco descritores combinados com o termo booleano "AND". Isso resultou em 106 artigos, dos quais foram selecionados 14 para análise. Resultados: Os cânceres de pele não melanoma (CPNM), como o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC), são altamente prevalentes, principalmente devido à exposição à radiação UV. A detecção precoce e a conscientização sobre os fatores de risco, como a exposição solar, são essenciais para a prevenção e manejo. O desenvolvimento de novas terapias, incluindo imunoterapias e terapias direcionadas, oferece esperança para melhorar o tratamento, especialmente em casos avançados de CPNM. Conclusão: É necessário que futuras pesquisas explorem melhor os mecanismos moleculares subjacentes à progressão do cSCC, bem como a eficácia a longo prazo das novas abordagens terapêuticas, a fim de reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Carcinoma Espinocelular Cutâneo, Fatores de Risco, Diagnóstico, Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pele não melanoma é a malignidade mais comum encontrada no mundo, com uma taxa de incidência crescente de 3 a 8% ao ano desde a década de 1960. O carcinoma basocelular (75%) junto com o carcinoma espinocelular (25%) são os cânceres não melanoma mais importantes que afetam a pele. O carcinoma espinocelular cutâneo (cSCC) é o segundo carcinoma mais comum em caucasianos depois do carcinoma basocelular, afetando cerca de um milhão de pessoas anualmente e contribuindo para 20% de todas as malignidades cutâneas (Hyeraci et al., 2023) (Desai et al., 2023).

O carcinoma espinocelular pode metastatizar, geralmente em linfonodos proximais, geralmente metastatiza localmente dentro de 1 a 2 anos após o diagnóstico (Hyeraci et al., 2023) (Desai et al., 2023). É frequentemente encontrado na região da cabeça e pescoço, pois essa área é exposta à luz solar e à radiação com mais frequência do que outras áreas do corpo; portanto, a disseminação inicial é observada nos linfonodos submandibulares, sublinguais e intraparotídeos ipsilaterais. Este câncer em particular tem uma faixa metastática de 2,3% e 5,2% após considerar acompanhamentos de 5 anos ou mais, respectivamente (Desai et al., 2023).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de CCSC incluem radiação UV crônica, exposição terapêutica à luz UV, imunossupressão (especialmente em receptores de transplantes de órgãos), exposição a produtos químicos cancerígenos, medicamentos, tabagismo, ulcerações crônicas da pele, infecções por HPV, características da pele tipo I ou II de Fitzpatrick (Damps et al., 2021). A incidência de casos de NMSC está aumentando continuamente devido a melhores processos de triagem de câncer, aumento da população idosa e maior exposição à radiação ultravioleta (UVR) como consequência da depleção da camada de ozônio. De acordo com um relatório publicado em 2012, que estima a incidência de NMSC em pessoas dos EUA, aproximadamente 5,4 milhões de casos de NMSC ou carcinoma de ceratinócitos foram diagnosticados; no entanto, a epidemiologia exata do NMSC é desconhecida porque, nos EUA, o NMSC não está incluído nos registros de câncer (Ansary et al., 2022).

A exposição aos raios ultravioleta leva à formação de dímero de pirimidina, que causa mutações pontuais no DNA, levando ao início da formação do tumor. O cSCC agressivo é caracterizado por uma alta taxa de recorrência que exige grandes excisões cirúrgicas, maior potencial metastático para os linfonodos regionais e uma taxa de mortalidade considerável anualmente, a incidência de cSCC é de cerca de 200.000 a 300.000, e cerca de 2.000 mortes ocorrem todos os anos nos Estados Unidos (EUA). A incidência é de 16 por 100.000 pessoas na Europa Central, enquanto a taxa é de 356 por 100.000 em homens brancos expostos ao sol no sul dos EUA. É visto principalmente em homens com idade média de 66 anos . Mais de 2,1 milhões de pacientes são tratados todos os anos para câncer de pele não melanoma, de acordo com os dados do Medicare. O fardo financeiro e econômico do cSCC é maior

que 29 bilhões de dólares. O gene supressor de tumor p53 e a atividade oncogênica na via RAS estão todos envolvidos na formação do tumor (Desai et al., 2023).

Este artigo de revisão sistemática tem como objetivo compilar e avaliar as evidências científicas existentes sobre os fatores de risco e o manejo do carcinoma espinocelular cutâneo. A intenção é proporcionar uma visão abrangente e atualizada, que não apenas sintetize o conhecimento atual sobre a condição, mas também identifique lacunas na pesquisa e direcione futuras investigações e práticas clínicas. Ao oferecer uma análise aprofundada das evidências, este trabalho pretende servir como um recurso para profissionais da saúde, pesquisadores e acadêmicos, auxiliando na otimização das abordagens preventivas e diagnósticas do carcinoma espinocelular cutâneo.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender sobre os principais aspectos acerca do carcinoma espinocelular cutâneo, bem como demonstrar os principais fatores de risco relacionados com o desenvolvimento do quadro e também os métodos terapêuticos utilizados para tratamento do quadro, objetivando garantir uma maior elucidação clínica dessas patologias. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são os principais fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma espinocelular cutâneo, bem como os métodos terapêuticos utilizados na prática clínica?”

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados 5 descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Squamous cell carcinoma, Risk factors, Skin neoplasms , History of skin cancer e Ultraviolet radiation. A estratégia de busca utilizada na base de dados PMC foi: Squamous cell carcinoma AND Risk factors AND Skin neoplasms,Squamous cell carcinoma AND History of skin cancer e Squamous cell carcinoma AND Ultraviolet radiation. Desta busca foram encontrados 106 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 106 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 19 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 14 estudos para compor a coletânea.

3 RESULTADOS

Tabela 1 – contribuição da literatura

Autor	Contribuições
Ansary et al., 2022	Descrição detalhada dos riscos de metástase de cSCC, informações sobre a invasão perineural e sua definição histológica, impacto da radiação UV no desenvolvimento de cSCC, mutações associadas ao gene TP53, e características clínicas relacionadas à exposição solar.
Catalano et al., 2024	Fornecimento de dados sobre a prevalência e mortalidade associada ao cSCC, enfatizando a importância de identificação precoce e tratamento adequado para casos localmente avançados ou metastáticos.
Morandi et al., 2021	Discussão sobre a invasão perineural, impacto clínico, e proposta de tratamento multimodal para casos com envolvimento neural, incluindo estratégias para manejo terapêutico.
Cozma et al., 2023	Análise abrangente das características epidemiológicas do cSCC, fatores de risco relacionados ao paciente e ao tumor, detalhamento das estratégias de estadiamento e tratamento, incluindo recomendações de margens de ressecção e uso de microcirurgia de Mohs.
Lubov et al., 2021	Descrição das áreas comumente afetadas pelo cSCC, influências da exposição solar, e correlação entre dosagem de radiação UV e tipos de câncer de pele.
Choquet et al., 2020	Explicação sobre os diferentes comprimentos de onda da radiação UV, impacto no DNA celular, formação de dímeros de pirimidina, e efeitos da radiação UV na carcinogênese.
Sawada e Nakamura, 2021	Discussão sobre o papel do gene TP53 na regulação celular, resposta ao dano ao DNA, e a importância da proteína supressora de tumor p53 na prevenção da carcinogênese.
Maubec, 2020	Apresentação do sistema de estadiamento tumoral AJCC-8, aplicação prática em cSCCs de cabeça e pescoço, e limitação da utilidade em outras áreas, além de contribuições para o entendimento da progressão tumoral.
Roel et al., 2020	Discussão sobre as diretrizes de tratamento para cSCC, eficácia da excisão cirúrgica e microcirurgia de Mohs, e implicações das margens de ressecção na recorrência e progressão tumoral.
Newman et al., 2021	Análise dos efeitos adversos da quimioterapia no tratamento do cSCC, limitações de eficácia, e descrição detalhada dos potenciais eventos adversos e toxicidades associadas aos tratamentos quimioterápicos.
Lazar, Dinescu e Costache, 2020	Discussão sobre os tratamentos direcionados e imunoterapia no manejo do cSCC, eficácia dos inibidores de EGFR, impacto do cetuximabe, e desenvolvimento de novas abordagens imunoterapêuticas para cSCC agressivo.
Desai et al., 2023	Contribuições sobre fatores de risco genéticos e imunológicos para cSCC, aumento da incidência em pacientes imunocomprometidos, e impacto de condições genéticas específicas no desenvolvimento e progressão do cSCC.

Fonte: criado pelo autor.

4 DISCUSSÃO

Os principais tipos de cânceres de pele não melanoma (NMSCs) são o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC), que representam quase 99% dos NMSC; os outros tipos de NMSC incluem carcinoma de células de Merkel, carcinoma de glândula sebácea, adenocarcinoma apócrino, angiossarcoma e dermatofibrossarcoma protuberans. No momento do diagnóstico, a maioria dos cSCCs são localizados, resultando em taxas de cura favoráveis de 5 anos, ultrapassando 90%. No entanto, um subconjunto de pacientes (3–7%) encontra cSCC localmente avançado ou metastático, levando a morbidade e mortalidade substanciais. O risco de metástase varia de 0,1% a 9,9%, carregando um risco de mortalidade associado de 2,8% (Ansary et al., 2022) (Catalano et al., 2024).

Um mecanismo especial de disseminação do CEC é a invasão perineural (PNI). A invasão perineural em si foi descrita pela primeira vez em 1985 e foi definida como invasão neoplásica ao longo de planos de menor resistência dentro do tecido conjuntivo ao redor de um nervo ou vasos linfáticos no epineuro e perineuro. Atualmente, a definição histológica derequer células neoplásicas "em estreita proximidade com o nervo" com um envolvimento circunferencial de pelo menos um terceiro (33%), independentemente da camada da bainha nervosa na qual as células neoplásicas são encontradas. O grupo heterogêneo de cânceres de células escamosas tem uma taxa variável de PNI variando de 5,2% a 90%, com estágios avançados mostrando a maior incidência de PNI, independentemente de sua localização. O PNI histológico deve ser avaliado usando imuno-histoquímica e é diferenciado do PNI clínico, que é caracterizado por sintomas neurológicos como dormência, deficiência motora ou neuralgia. O PNI clínico representa um estágio tardio da invasão neoplásica, mas pode ser a primeira indicação clínica de envolvimento neural em alguns casos. Especialmente na face, o PNI que afeta ramos dos nervos cranianos pode até resultar em extensão neoplásica para o sistema nervoso central, pois os nervos cranianos entram no crânio ósseo através dos forames cranianos após apenas cursos curtos através do tecido mole. O crescimento invasivo e a alta taxa de recorrência dessas lesões levaram à sugestão de tratamento multimodal (Morandi et al., 2021).

Os carcinomas espinocelulares estão entre as malignidades humanas mais frequentes e representam quase 20% de todas as mortes relacionadas ao câncer de pele, caracterizadas pelo crescimento acelerado e anormal de células escamosas, originando-se de queratinócitos na camada espinhosa do epitélio escamoso estratificado queratinizado. Essa origem torna possível a ocorrência de tipos de CEC no nível de todos os órgãos e tecidos que contêm epitélios escamosos estratificados, como pele, esôfago, cavidade oral e nasal, glândulas salivares, pulmão, genitais e trato urinário e, embora raros, são extremamente fatais quando se desenvolvem na tireoide, próstata, couro cabeludo e mama (Cozma et al., 2023). Na população branca, quase 80% dos carcinomas espinocelulares se desenvolvem principalmente em áreas cronicamente expostas ao sol; especificamente, quase metade de uma porcentagem dos casos de carcinoma espinocelular em caucasianos ocorre nas mãos, cabeça e pescoço, o que implica que a UVR é o carcinógeno mais importante para o carcinoma espinocelular. Os outros fatores de risco extrínsecos não relacionados à luz solar que contribuem para o CEC incluem exposição à radioterapia e substâncias químicas, fatores habituais, tratamento com 8-metoxipsoraleno (P) e luz ultravioleta (UVA) (PUVA) e medicamentos. Os fatores de risco intrínsecos envolvidos no desenvolvimento do CEC incluem idade avançada, pigmentação da pele, histórico de imunossupressão, histórico de ceratose actínica (AK), condições médicas crônicas, infecções virais, feridas crônicas, condições hereditárias e histórico pessoal de NMSC (Ansary et al., 2022).

Como a exposição solar é um importante fator de risco para o CCSC, eles surgem comumente na cabeça e pescoço, geralmente na orelha, bochecha, lábio e couro cabeludo (Lubov et al., 2021). A

intensidade e a dose cumulativa de radiação UV afetam diferencialmente o risco de CEC e carcinoma basocelular cutâneo (CBC). A exposição solar intensa e episódica que causa queimaduras solares graves aumenta o risco de BCC, enquanto a exposição solar cumulativa aumenta o risco de SCC (Choquet et al., 2020). A radiação UV de câmaras de bronzeamento artificial também aumenta significativamente o risco relativo de SCC (RR; 1,67, IC de 95% 1,29–2,17) . A radiação UV causa mutação do DNA celular, resultando em crescimento celular acelerado, inativando genes supressores de tumores e formação do tumor. Com base no comprimento de onda, a UVR pode ser classificada em três tipos: UVA (320–400 nm), UVB (280–320 nm) e UVC (100–280 nm) . Entre eles, quase todos os UVC e cerca de 90% dos UVB são absorvidos pela camada de ozônio. Os UVC não podem ter nenhum impacto em nossa pele (Choquet et al., 2020) (Ansary et al., 2022).

Dos três subtipos de radiação UV (A, B, C, distinguidos pelo comprimento de onda), apenas UV-A e UV-B são considerados clinicamente relevantes para a patogênese do câncer de pele, porque UV-C é absorvido inteiramente pela atmosfera. A dosagem diária de UV-B é muito menor do que UV-A, no entanto, UV-B é muito mais perigoso, porque é fortemente absorvido pelo DNA do núcleo celular e proteínas na epiderme, exercendo assim seu efeito sobre o material genético dos queratinócitos epidérmicos, dos quais o cSCC se origina. A UV-B também é responsável pela maioria das queimaduras solares. Após a estimulação pela exposição UV, os melanócitos da camada basal da epiderme agem para absorver UV passando pela melanogênese, na qual produzem o pigmento fotoprotetor melanina que também é distribuído para os queratinócitos. Como resultado disso, a incidência de câncer de pele é muito menor em indivíduos com fenótipos de pele mais escura, que possuem níveis mais altos de pigmento fotoprotetor No entanto, a proteção é propensa a falhas em caso de exposição repetida à radiação UV intensa, portanto, danos cutâneos aparecerão, a princípio na forma de queimaduras solares (Lazar; Dinescu; Costache, 2020).

O restante da radiação UVB pode atingir a superfície da Terra, irradiar os queratinócitos epidérmicos da pele e causar danos diretos ao DNA; enquanto a radiação UVA tem o maior comprimento de onda e causa danos indiretos ao DNA por meio de vias de estresse oxidativo e pela formação de 8-oxoguanina, o que resulta em mutações de transversão GCÿTA durante a replicação. Os dois principais tipos de fotoprodutos são dímeros de pirimidina de ciclobutano e fotoprodutos produzidos por irradiação UVB e UVC e são responsáveis por fotolesões no DNA, mutação de DNA e câncer de pele . O gene mais comumente mutado no SCC é o TP53, que ocorre em quase 50–90% dos casos e é induzido por UVR. Camundongos One –/– são mais demonstrar que a irradiação deficiente propensos a desenvolver SCC após o relatório UV em p53. O TP53 codifica a proteína supressora de tumor p53, desempenha funções importantes como um fator de transcrição e, sob condições de estresse, regula o ciclo celular, a apoptose, a senescência e o reparo do DNA. Em resposta a um incidente de dano ao DNA, como UVR ou radiação, a via p53- p21Cip1 é ativada, inibindo a

cinase dependente de ciclina (CDK), que inicia a parada do ciclo celular na fase G1-S para permitir a resposta ao dano ao DNA. Assim, o p53 é conhecido como um guardião do genoma em alguns casos. Em outros casos, quando a resposta ao dano ao DNA não é iniciada, as células danificadas são eliminadas pela apoptose mediado por p53. Uma vez que a mutação do gene p53 ocorre, essas funções celulares perdem o controle e desenvolvem o tumor, promovendo o crescimento do tumor, a sobrevivência celular e a interrupção do reparo do DNA (Ansary et al., 2022) (Sawada; Nakamura, 2021). Áreas da pele humana expostas ao sol, vários fotoprodutos são ativados por dímeros de pirimidina de ciclobutano (CPDs), e a pirimidina-pirimidona causa mutação CT ou CC-TT no gene p53, cerca de metade dessas células mutadas morrem por apoptose e outras células mutadas se exandem, aumentam de tamanho e desenvolvem carcinogênese. Geralmente, na maioria dos indivíduos, o evento de exposição à luz solar e mutação p53 pode ocorrer no início da vida, o que pode levar a lesões pré-cancerígenas, ceratose actínica e, finalmente, desenvolver-se em SCC mais tarde na vida (Ansary et al., 2022).

Os fatores de risco para cSCC agressivo incluem imunossupressão, exposição solar contínua associada a uma ocupação ao ar livre, origem caucasiana, sexo masculino, mudanças nas tendências sociais e idade de 65 anos ou mais. Foi observado que a incidência atual deve aumentar com a crescente depleção de ozônio, um aumento no número de pessoas que recebem transplantes de órgãos e uma população envelhecida. Certos distúrbios genéticos estão associados ao cSCC de alto risco. Xeroderma pigmentoso, albinismo oculocutâneo, epidermodisplasia verruciforme e disceratose congênita estão todos ligados a um risco aumentado de cSCC agressivo. Outra condição genética chamada epidermólise bolhosa distrófica recessiva, associada ao cSCC agressivo ou de alto risco, mostra a maior mortalidade (Desai et al., 2023).

Pacientes imunocomprometidos demonstram um risco maior de desenvolver cSCC agressivo juntamente com um prognóstico pior do que pacientes imunocompetentes. Eles mostram o dobro do risco de metástase e 13% a mais de risco do que pacientes imunocompetentes, o que depende do tipo de imunodeficiência. Uma incidência aumentada de cSCC agressivo e maligno da região da cabeça e pescoço é observada em pacientes imunocomprometidos que sofrem de linfoma ou leucemia, ou receptores de transplante de órgãos devido à imunidade mediada por células comprometida. Quando comparado à população em geral, a prevalência de cSCC é 65 vezes maior entre receptores de transplante de órgãos, com o vírus do papiloma humano sendo um fator de risco significativo. Além disso, o cSCC é recorrente, agressivo e tem uma alta taxa de mortalidade em indivíduos com linfoma linfocítico de pequenas células e leucemia linfocítica crônica (Desai et al., 2023).

A aplicação dos sistemas de estadiamento atualmente disponíveis ajuda a identificar pacientes com alto risco de recorrência. Os itens de estadiamento tumoral do American Joint Committee on Cancer staging 8th edition (AJCC-8) incluem o diâmetro do tumor, tamanho do linfonodo, número de

linfonodos positivos e suas localizações (ipsilateral, contralateral,bilateral) e extensão extranodal. No entanto, o AJCC-8 é relevante apenas para cSCCs de cabeça e pescoço, o que pode limitar sua utilidade (Maubec, 2020).

O estadiamento do cSCC é realizado de acordo com os critérios estabelecidos pelo AJCC 8a edição Staging Manual (American Joint Committee on Cancer, 2017) e pelo UICC 8a edição (Union for International Cancer Control, 2017). A estratificação de acordo com o risco é realizada de acordo com as características relacionadas ao tumor ou ao paciente. De acordo com o guia da EADO para diagnóstico e tratamento do cSCC, os tumores de baixo risco são os tumores pT1 (tumor < 2 cm em sua maior dimensão segundo (AJCC8)) ou tumores que não apresentam os fatores de risco estabelecidos pela EADO. Os tumores de alto risco são aqueles com pelo menos um estadiamento pT2 (tumor maior que 2 cm) (AJCC8) ou aqueles que estão associados aos fatores de risco da EADO. No entanto, o impacto exato de cada fator de risco na recorrência não é conhecido. As diretrizes de tratamento atuais (classificação AJCC 8a ed., classificação BWH do Brigham Women's Hospital, diretrizes NCCN e diretrizes EADO) tentam sistematizar esses fatores de risco para poder classificar o estágio da doença dos pacientes, com impacto subsequente na escolha do tratamento. Os fatores de risco relacionados aos pacientes são imunossupressão, aparecimento de carcinoma em área radiotratada ou com inflamação crônica e sintomas que indicam invasão perineural. Os fatores de risco relacionados ao tumor são diâmetro maior que 2 cm, localização do tumor em área de alto risco, bordas delimitadas imprecisas, rápido crescimento do tumor e recorrência. Os fatores de risco radiológicos incluem invasão óssea e invasão perineural. Os fatores de risco histológicos incluem espessura do tumor > 6 mm, diferenciação deficiente, subtipos histológicos de alto risco, invasão perineural, invasão linfática/vascular e invasão do tecido subcutâneo (Cozma et al., 2023).

O sistema de estadiamento do Brigham and Women's Hospital (BWH) é baseado na presença de 4 fatores de risco, sendo diâmetro do tumor maior do que 2 cm, Invasão tumoral além da gordura subcutânea (excluindo invasão óssea, que automaticamente eleva o tumor para T3), Invasão perineural maior que 0,1 mm e tumor pouco diferenciado. O paciente é classificado da seguinte forma T1 quando não há fatores de risco, T2a presença de um fator de risco, T2b de dois a três fatores de risco e T3 quando há mais do que quatro fatores de risco. O estágio T3 do BWH representa apenas 5% dos tumores, mas 70% das metástases ganglionares e 83% das mortes específicas da doença (Maubec, 2020).

Em relação ao tratamento, o principal objetivo é a remoção completa do tumor, juntamente com a preservação máxima dos tecidos circundantes saudáveis e bons resultados estéticos. A excisão cirúrgica precoce clássica é o tratamento de escolha para estágios localizados, com uma taxa de cura de >90% em cinco anos. O tratamento de escolha na maioria dos países é a excisão cirúrgica com depuração histológica completa nas margens periféricas e profundas, A excisão incompleta do cSCC

tem um risco aumentado de recorrência local, progressão tumoral subclínica profunda e metástase (Roel et al., 2020).

Segundo o grupo EDF-EADO-EORTC, os limites da ressecção cirúrgica são de 5 mm margens para tumores de baixo risco e estendidas até 10 mm para tumores de alto risco. A microcirurgia de Mohs com controle de margem pode ser uma opção em pacientes de alto risco e/ou com localizações anatômicas especiais, dada a maior curabilidade associada a taxas mínimas de recorrência, preservação máxima do tecido e bons resultados estéticos. Uma porcentagem de 4-5% dos pacientes com CEC progride para estágios mais avançados: localmente avançado, respectivamente doenças metastáticas (<5%) com metástases locorregionais ou distantes; esses estágios requerem outras abordagens terapêuticas, como quimioterapia, radioterapia ou, mais recentemente. imunoterapia. A baixa incidência de formas metastáticas torna essas formas um desafio terapêutico; o manejo desses pacientes deve ser baseado nas decisões médicas de uma equipe multidisciplinar de dermatologistas, cirurgiões, radioterapeutas e oncologistas (Cozma et al., 2023).

A radioterapia pode ser usada como uma opção terapêutica para SCC in situ em pacientes com mais de 60 anos de idade, com múltiplas lesões localizadas nos lábios, ou aqueles que recusam a terapia, mas tem um risco maior de recorrência do que a excisão clássica. Também pode ser uma terapia adjuvante em pacientes com estágios mais avançados. Para SCC localmente avançado, a radioterapia pode ser usada em caso de invasão perineural ou como um método adjuvante em caso de margens pós-excisão positivas. Os efeitos colaterais incluem mucosite/dermatite; telangiectasia; esclerose hipodérmica; necrose do tecido mole, cartilagem e osso; diminuição da sensibilidade; e carcinomas de pele (Cozma et al., 2023).

A quimioterapia é uma abordagem sistêmica que pode ser usada em certas situações para tratar SCC por via oral ou intravenosa administração de medicamentos anticancer (por exemplo, medicamentos à base de platina. como cisplatina e carboplatina; antimetabólitos, como como 5-FU; e inibidores da mitose). Pode ser combinado com TAR como terapia adjuvante de quimiorradiação (ACRT) após ressecção sem margens claras; no entanto, isso provavelmente seria considerado no contexto de um ensaio clínico. Para situações incuráveis, como cSCC avançado que é inoperável ou foi gerenciado inadequadamente por cirurgia ou RT, a quimioterapia pode ser usada como tratamento paliativo. O uso de quimioterapia no CCSC apresenta limitações devido à falta de eficácia e aos efeitos tóxicos que muitas vezes tem em células saudáveis e de rápida divisão, incluindo o cabelo, perda de peso, feridas orais, náuseas e vômitos, diarreia e fadiga. Outros potenciais efeitos colaterais limitantes da dose ou eventos adversos [EAs] incluem, mas não estão limitados a,nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e/ou caquexia (Newman et al., 2021).

Um progresso significativo no tratamento do CCSC é representado pela introdução de medicamentos de terapia direcionada, como inibidores de EGFR. A superexpressão desse receptor de

fator de crescimento envolvido na sinalização RAS é bastante comum no CCSC, mapeando-o como um alvo promissor para terapia molecular. O cetuximabe, um inibidor de EGFR, foi desenvolvido e testado em pacientes com CCSC de alto risco em ensaios clínicos, com resultados positivos. Um bom resultado foi relatado para pacientes com CCSC localmente avançado ou regional, enquanto, para locais metastáticos distantes, ele permaneceu ineficiente. Os inibidores de tirosina quinase também foram usados para interromper as vias do EGFR em casos de CCSC. Estudos clínicos sobre gefetinibe e imatinibe produziram respostas ligeiramente positivas, com atividade antitumoral modesta em CCSC recorrente ou metastático, mas com efeitos adversos limitados. O cetuximabe já foi aprovado pelo FDA para tratamento de CCSC, como um tratamento independente ou em combinação com terapias convencionais para maior eficiência. A radioterapia tem efeito sinérgico com o cetuximabe, induzindo apoptose e bloqueando mecanismos de reparo secundários, e estudos demonstraram que, em combinação com quimioterapia, os inibidores de EGFR são eficientes contra o carcinoma espinocelular metastático (Lazar; Dinescu; Costache, 2020).

O SCC cutâneo abriga uma pesada carga mutacional causada pela radiação UV , aumentando a probabilidade de resposta à imunoterapia, com resultados promissores sendo relatados em estudos clínicos para o uso de inibidores de pontos de verificação em cSCC avançado. Recentemente, o anticorpo monoclonal humano cemiplimab, que tem como alvo PD-1, foi aprovado pelo FDA para pacientes com cSCC localmente avançado ou metastático, inadequados para cirurgia curativa ou radioterapia. Embora eficiente em ~50% dos casos agressivos de cSCC, efeitos adversos comuns (erupção cutânea, fadiga, diarreia), bem como reações imunomediadas graves, como pneumonite, colite, hepatite, nefrite, foram relatados, aconselhando cautela a ser empregada, especialmente para pacientes imunocomprometidos. A pesquisa está em andamento para o desenvolvimento adicional de medicamentos de imunoterapia, com o consenso de que os inibidores de ponto de verificação desempenharão um grande papel no tratamento de cSCC no futuro (Lazar; Dinescu; Costache, 2020).

5 CONCLUSÃO

Os cânceres de pele não melanoma, especialmente o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (cSCC), representam um grande desafio para a saúde pública devido à sua alta incidência, especialmente em termos de exposição à radiação UV. Embora a maioria dos cSCCs sejam apresentados em estágios localizados, com taxas de cura superiores a 90%, uma pequena proporção dos casos evolui para formas localmente avançadas ou metastáticas, resultando em morbidade significativa e maior. A exposição prolongada à radiação UV continua a ser o principal fator de risco modificável, e estratégias preventivas, como o uso de protetores solares e a educação sobre os riscos da exposição solar, são essenciais. Além disso, a avaliação precisa do estadiamento

tumoral, utilizando sistemas como o AJCC e BWH, é crucial para a identificação de pacientes de alto risco, auxiliando na escolha de tratamentos mais adequados e na melhoria dos resultados clínicos.

Novos avanços no tratamento, incluindo a microcirurgia de Mohs, terapias-alvo como inibidores de EGFR, e a imunoterapia com inibidores de PD-1, como o cemiplimabe, exibiram resultados promissores no manejo de casos avançados de cSCC. No entanto, a alta taxa de recorrência e as complicações associadas ao manejo do cSCC recorrentes destacam a importância de uma abordagem multidisciplinar. Por fim, é necessário que futuras pesquisas explorem melhor os mecanismos moleculares subjacentes à progressão do cSCC, bem como a eficácia a longo prazo das novas abordagens terapêuticas, a fim de reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ANSARY, T. M. et al. Immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma: potential benefits and challenges. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 15, p. 8530, 2022.

CATALANO, M. et al. Management approaches for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an updated review. Current Treatment Options in Oncology, p. 1-9, 2024.

CHOQUET, H. et al. Genetic and environmental factors underlying keratinocyte carcinoma risk. JCI Insight, v. 5, n. 10, 2020.

COZMA, E. C. et al. Update on the molecular pathology of cutaneous squamous cell carcinoma. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 7, p. 6646, 2023.

DAMPS, Tatsiana et al. The role of drugs and selected dietary factors in cutaneous squamous cell carcinogenesis. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii, v. 38, n. 2, p. 198-204, 2021.

DESAI, N. et al. Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: a review. Current Oncology, v. 30, n. 7, p. 6634-6647, 2023.

HYERACI, M. et al. Systemic photoprotection in melanoma and non-melanoma skin cancer. Biomolecules, v. 13, n. 7, p. 1067, 2023.

LAZAR, Andreea D.; DINESCU, Sorina; COSTACHE, Marieta. Deciphering the molecular landscape of cutaneous squamous cell carcinoma for better diagnosis and treatment. Journal of Clinical Medicine, v. 9, n. 7, p. 2228, 2020.

LUBOV, J. et al. Prognostic factors of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review. Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, v. 50, n. 1, p. 54, 2021.

MAUBEC, E. Update on the management of cutaneous squamous cell carcinoma. Acta Dermato-Venereologica, v. 100, n. 11, 2020.

MORANDI, E. M. et al. Hide-and-seek: neurotropic squamous cell carcinoma of the periorbital region–a series of five cases and review of the literature. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, v. 19, n. 11, p. 1571-1580, 2021.

NEWMAN, J. G. et al. Adjuvant therapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: 10-year review. Head & Neck, v. 43, n. 9, p. 2822-2843, 2021.

ROEL, E. et al. Incomplete excision of cutaneous squamous cell carcinoma; systematic review of the literature. Acta Dermato-Venereologica, v. 100, n. 6, 2020.

SAWADA, Y.; NAKAMURA, M. Daily lifestyle and cutaneous malignancies. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 10, p. 5227, 2021.