

RELATO DE CASO

# Tratamento quimioterápico para carcinoma de células escamosas de pele localmente avançado

## *Chemotherapy for squamous cell carcinoma of the skin locally advanced*

Rodrigo Ughini Villarroel<sup>1</sup>, Larissa Müller Gomes<sup>2</sup>, Pedro Lourega<sup>3</sup>, Nicolas Lazaretti<sup>1</sup>, Luis Alberto Schlittler<sup>1</sup><sup>1</sup> Médico Oncologista do Hospital da Cidade de Passo Fundo – RS.<sup>2</sup> Acadêmica estagiária do serviço de Cancerologia Clínica do Hospital da Cidade de Passo Fundo – RS.<sup>3</sup> Residente do Serviço de Cancerologia Clínica do Hospital da Cidade de Passo Fundo – RS.

Este trabalho foi realizado no Serviço de Oncologia do Hospital da Cidade de Passo Fundo – Passo Fundo/RS.

### ■ INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular de células cutâneas é uma neoplasia maligna decorrente da proliferação maligna dos queratinócitos da epiderme e sua incidência está aumentando em todo o mundo, tendo maiores taxas em áreas de maior exposição ao sol. O principal fator de risco para o carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) é a exposição à luz UV, a qual causa danos no DNA, iniciando uma série de alterações que pode resultar em transformação maligna. Embora sejam localmente invasivos, geralmente permanecem localizados à epiderme e podem ser curados por uma variedade de técnicas. O diagnóstico precoce e o tratamento definitivo fornecem a melhor oportunidade de cura do carcinoma cutâneo escamoso, sendo alcançada através de tratamento tópico, cirúrgico, radioterápico, terapias-alvo ou terapias sistêmicas.

### ■ RELATO DE CASO

G.R.P, homem, 39 anos, branco, casado, agricultor, natural de Camargo. Procurou nosso serviço com queixa de lesão em terço inferior face medial da perna direita, acompanhado de prurido, dor e dificuldade para movimentação da perna seguida de um crescimento da lesão tornando-se vegetante, evidenciando que o crescimento foi primeiro como infiltração e após em extensão. Ao exame, a lesão apresentava 13 cm x 7 cm, com bordos assimétricos, vegetante, espessa e infiltrativa com presença de crostas e secreção sero-sanguinolenta. Solicitamos ultrassom abdominal o qual não tinha alterações e tomografia computadorizada evidenciando lesão permeável em tela subcutânea relacionável a veias varicosas superficiais associadas a lesão tumefascente de contornos lobulares

com diminutas calcificações; presença de estruturas vasculares em seu interior, além de espessamento difuso do periosteio dos ossos tíbia e fíbula relacionada a alteração de insuficiência venosa crônica. O estudo anatomopatológico indicou um carcinoma epidermóide grau I de Broders com invasão linfática e perineural. Após estes resultados, revisando a literatura, optamos pelo tratamento com o esquema 5-Fluoracil + Cisplatina + Bleomicina, sendo interrompido no segundo ciclo de quimioterapia por rash importante devido à Bleomicina, esperamos três semanas e recomeçamos a quimioterapia somente com 5-Fluoracil + Cisplatina. Paciente foi reestadiado no intervalo entre o terceiro e quarto ciclo onde fora evidenciado diminuição da lesão e do infiltrado. No período entre 5º e 6º ciclo, houve progressão e recidiva da doença (Figura 1), solicitado tomografia computadorizada, a qual demonstrou as mesmas dimensões e características da lesão tumescente situada na teça subcutânea, não havendo alteração no sistema venoso superficial e sem evidências de lesão óssea agressiva, apenas periostite por estase venosa crônica. Frente a este quadro, o paciente fora encaminhado ao cirurgião oncológico para avaliação.

### ■ Discussão

O carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas da pele, referidos em conjunto como o câncer de pele não melanoma, são as neoplasias malignas mais comumente diagnosticado na população branca dos Estados Unidos, sendo estimado pelo Instituto Nacional do Câncer que aproximadamente um milhão de novos casos ocorreram em 2007<sup>1</sup>.

Apesar de sua alta prevalência, são raramente fatais. O carcinoma de células escamosas são biologicamente mais agressivos, e as lesões negligenciadas podem ser fatais devido tanto à extensão local quanto pelas metástases<sup>2</sup>.

.....  
➤ ENVIADO: 09/07/2013 | APROVADO: 09/09/2013

**Figura 1.** Fotos mostrando a evolução do paciente.

(A): antes do tratamento quimioterápico.



(B): resultado após 3 ciclos de quimioterapia, evidenciando regressão das lesões e melhora dos sintomas.



(C): Resultado após 4 ciclos de quimioterapia, com maior regressão das lesões; paciente sem queixas.



(D): Ao retornar para o 6º ciclo de quimioterapia, com recidiva das lesões mesmo assintomático.

O fator de risco mais importante para o desenvolvimento de carcinoma não melanoma é a exposição crônica a radiação UV (UVR) na luz solar<sup>3,4</sup>. UVR é um carcinógeno completo, que inicia e promove a carcinogênese e o UVB inicia fotocarcinogênese através do DNA, sendo diretamente prejudiciais<sup>5,6,7,8</sup>. Outros fatores de risco que integram com a exposição à luz UV incluem ter a pele que queima facilmente, de cor clara, ascendência européia do norte, a idade avançada, exposição à fototerapia PUVA, o tratamento imunossupressor, a exposição à radiação e

outros agentes cancerígenos industrial, tabagismo, inflamação crônica e doenças hereditárias raras também estão associados com um risco aumentado de CEC cutânea<sup>9</sup>.

O comportamento biológico do CEC invasivo é determinado por uma série de variáveis, incluindo profundidade da invasão, o grau de diferenciação celular (neoplasias pouco diferenciadas apresentam maiores taxas de recidiva), fatores de risco conhecidos e o estado imunológico do paciente. Lesões que ocorrem na pele exposta ao sol têm melhor prognóstico do que aquelas resultantes da não-pele exposta ao sol. CECs mucosas têm uma maior tendência a recorrer e metastizar quando comparado aos CECs localizados CCEs localizados em regiões com pêlos e a pele exposta ao sol<sup>10</sup>.

Embora o prognóstico do CEC cutâneo seja excelente, há certas características clínico - patológicas que estão associadas à doença mais agressiva. Estas características

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Rodrigo Ughini Villarrol

E-mail: ughini@hotmail.com

Rua Uruguai 2001, 811b, Centro Comercial Crediplan0

CEP 99010-112, Centro - Passo Fundo - RS, Brasil

incluem invasão além do tecido subcutâneo, invasão perineural, tamanho do tumor, maior profundidade de invasão, metástase linfonodal, e origem no lábio ou ouvido<sup>11</sup>.

A taxa global em cinco anos de recorrência de CEC primária da pele é de 8%, enquanto CEC cutânea agressiva possui taxas muito mais altas (20% a 25%) de recorrência e metástases<sup>12,13</sup>. Taxas de metástase de CEC primário são relatados em cerca de 1 a 5% em geral. Cerca de 85% das metástases ocorrem em linfonodos regionais com o restante que ocorrem em locais distantes, tais como os pulmões, fígado, cérebro, pele e osso<sup>14</sup>.

A crioterapia, eletrocirurgia, alguns tipos de radioterapia e tratamentos tópicos pode ser usados para tratar CECs cutâneas superficiais e doença de Bowen, que é também conhecido como carcinoma de células escamosas in situ. Em contraste, as lesões que são mais profundamente invasivas ou têm um maior risco de recidiva ou metástase em geral, exigem a excisão cirúrgica, a cirurgia de Mohs, ou radioterapia mais extensa<sup>14</sup>.

A abordagem ideal para um caso específico requer uma consideração da probabilidade de lesão recorrente ou metastático, os fatores de cosméticos, e perícia e os recursos do médico. Especial atenção deve ser voltada para a preservação da forma e função, sem sacrificar a oportunidade para a cura de lesões situadas em ou perto de áreas cosmeticamente sensíveis (por exemplo, pálpebras, lábios, orelhas, nariz, genitais e dedos)<sup>14</sup>.

O uso da terapia sistêmica é limitado a pacientes com metástases à distância ou doença localmente avançada que não pode ser adequadamente controlada com técnicas cirúrgicas ou radioterápicas<sup>2</sup>. Atualmente não há quimioterapia adjuvante recomendada para pacientes com CEC agressivo após tratamento cirúrgico definitivo e radioterapia<sup>15</sup>.

O uso de quimioterapia sistêmica é utilizada em casos isolados. Na experiência publicada por Sadek em 1990, baseada em cisplatina combinações parecem ser os regimes mais ativos. Estes regimes foram, em geral, adaptados dos utilizados para o câncer de células escamosas provenientes de outros locais<sup>2</sup>. Uma combinação de *bolus* de cisplatina, além de uma infusão de cinco dias de bleomicina e 5-fluorouracil, foi usada para tratar 14 pacientes com carcinoma de células escamosas avançados da pele ou dos lábios<sup>16</sup>. Respostas tumorais objetivas (quatro completa e sete parcial) foram observadas em 11 pacientes. Em sete pacientes, a regressão do tumor com quimioterapia sistêmica permitiu tratamento definitivo posterior locais com cirurgia ou radioterapia. Apesar de o carcinoma de células escamosas e de células basais serem sensíveis à quimioterapia baseada em platina, a administração de cisplatina requer a função renal adequada. Além disso, a quimioterapia citotóxica pode ser associado com toxicidade significativa de medula óssea. Porém,

o estudo realizado por Behshad em 2011, concluiu que o tratamento sistêmico leva a respostas objetivas em carcinoma localmente avançado de células escamosas cutâneas que não são passíveis de cura local<sup>17</sup>.

Um estudo realizado por Guthrie et al.<sup>18</sup> também relataram, em 12 pacientes com CEC cutâneo, selecionados para a terapia baseada em cisplatina para lesões inacessíveis à terapia local. Os pacientes receberam cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> e Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas até 4 ciclos. Sete dos 12 pacientes receberam apenas quimioterapia, 2 destes 7 alcançaram resposta completa e não tinham evidências de doença, 12 e 4 meses a contar do início da quimioterapia, respectivamente, 2 atingiram resposta parcial (1 para 3 meses antes de morrer de doença progressiva e 1 para 6 meses antes de desenvolver esta doença progressiva), e três pacientes não responderam à quimioterapia (2 estavam vivos com doença progressiva e um morto de doença progressiva no o tempo de preparação do manuscrito).

Outro estudo realizado por Khansur e Kennedy<sup>19</sup> relatou 2 casos de CEC metastático e 5 pacientes com CEC localmente avançado cutânea. Todos tinham declinado a cirurgia e, assim, receberam cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> no dia 1 e 5 Fluorouracil-1 g/m<sup>2</sup>/d por 4 dias de infusão contínua. Ciclos foram repetidos a cada 3 semanas. Pacientes receberam entre 2-6 ciclos. O primeiro paciente com doença metastática alcançou uma resposta completa e não possuía evidência de doença até 24 meses após a quimioterapia. O segundo paciente alcançou uma resposta parcial e desenvolveu uma doença progressiva três meses após a quimioterapia. Dois pacientes com doença localmente avançada alcançaram resposta completa, um foi perdido para seguimento 3 meses após a quimioterapia, e do outro morreu de um infarto do miocárdio, mas não possuía evidências da doença até 13 meses após a quimioterapia. Dois pacientes com doença localmente avançada tiveram respostas parciais, um obteve resposta completa após a cirurgia de consolidação e os outros se recusaram a continuar o tratamento. Um paciente com localmente avançados da doença não tinha resposta a 6 ciclos de quimioterapia e morreu de doença locoregional extenso e um AVC.

Outras opções para tratamento sistêmico incluem retinóides e interferon-alfa. Lippman et al.<sup>20</sup> relatou, em 28 pacientes com CECs cutâneo, que tinham ou não tratamento prévio, ou foram inacessíveis às terapias local, ou eram metastáticos. A combinação de ácido 13-cis-retinóico (1 mg/kg/d) e interferon- $\alpha$ -2a subcutânea recombinante humana (3 milhões de unidades/d) por 2 meses produziu uma taxa de resposta de 93% para localmente avançado lesões e uma taxa de 25% para pacientes com doença metastática distante.

Estudos mais recentes apontam a presença de um novo tratamento: o Cetuximab, um anticorpo monoclonal

que tem como alvo o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), tem atividade antitumoral em pacientes com carcinoma avançado de células escamosas da pele<sup>21,22</sup>. O papel potencial do Cetuximab no tratamento de carcinoma de células escamosas avançados da pele foi estudada prospectivamente em um estudo de fase II, que incluiu 36 pacientes<sup>23</sup>. A maioria dos pacientes tinha doença loco-regional e apenas 8 por cento tinham metástases sistêmicas. Cetuximab foi administrado em sua programação convencional semanal (400 mg/m<sup>2</sup> em 1 semana e depois 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente). Oito respostas parciais e duas completas foram observadas e 15 tiveram a doença estável para uma taxa global de controle da doença de 69%. Três pacientes foram capazes de se submeter a ressecção completa do tumor após o tratamento com Cetuximab.

A justificativa para o uso do esquema terapêutico: Cisplatina + 5-Fluoracil + Bleomicina foi semelhante ao empregado em alguns estudos relatados; os agentes têm eficácia comprovada para a CEC em outros sítios da doença<sup>24</sup>. Mesmo com a retirada da Bleomicina, o tratamento obteve uma resposta convincente e foi bem tolerado, além de obtermos uma resposta importante diminuindo o volume da doença inicial.

#### ■ REFERENCES

1. Squamous cell carcinoma. Disponível em: <http://www.cancer.gov/search/results>. Acessado em Setembro de 2011.
2. Martins, RG. Tratamento sistêmico de células escamosas cutâneo avançado e carcinomas basocelulares. Martins, RG. Uptodate. 2011. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-of-advanced-cutaneous-squamous-and-basal-cell-carcinomas?source=search\\_result&search=Systemic+treatment+of+advanced+cutaneous+squamous+and+basal+cell+carcinomas&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-of-advanced-cutaneous-squamous-and-basal-cell-carcinomas?source=search_result&search=Systemic+treatment+of+advanced+cutaneous+squamous+and+basal+cell+carcinomas&selectedTitle=1~150)
3. Molho-Pessach V, Lotem M. Ultraviolet radiation and cutaneous carcinogenesis. *Curr Probl Dermatol*. 2007;35:14-27. [PubMed]
4. Cooper SJ, Bowden GT. Ultraviolet B regulation of transcription factor families: roles of nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) and activator protein-1 (AP-1) in UVB-induced skin carcinogenesis. *Curr Cancer Drug Targets*. 2007;7:325-34. [PMC free article] [PubMed].
5. Marrot L, Meunier JR. Skin DNA photodamage and its biological consequences. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:S139-48. [PubMed]
6. Rass K, Reichrath J. UV damage and DNA repair in malignant and nonmelanoma skin cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:162-78. [PubMed]
7. Timares L, Katiyar SK, Elments CA. DNA damage, apoptosis and langerhans cell Activators of UV\_induced immune tolerance. *Photochem Photobiol*. 2008;84:422-36. [PMC free article][PubMed]
8. de Gruijl FR, Rebel H. Early events in UV carcinogenesis DNA damage, target cells and mutant p53 foci. *Photochem Photobiol*. 2008;84:382-7. [PubMed]
9. Lim, JL, Asgari, M. Epidemiologia e fatores de risco para o carcinoma de células escamosas cutâneas. Uptodate. 2011. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-cutaneous-squamous-cell-carcinoma?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-cutaneous-squamous-cell-carcinoma?source=see_link)
10. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9e. Chapter 117: Cancer of the Skin.
11. Garcia-Serra A, Hinerman RW, Mendenhall WM, et al: Carcinoma of the skin with perineural invasion. *Head Neck* 25:1027-1033, 2003
12. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, et al: Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol* 23:759-765, 2005.
13. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr: Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 26:976-990, 1992
14. Timothy K Chartier, TK, Stern, RS. Tratamento e prognóstico do carcinoma de células escamosas cutâneas. Uptodate. 2011. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-cutaneous-squamous-cellcarcinoma?source=search\\_result&search=squamous+cell+carcinoma&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-cutaneous-squamous-cellcarcinoma?source=search_result&search=squamous+cell+carcinoma&selectedTitle=1~150)
15. Brewster AM, Lee JJ, Clayman GL, et al: Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic-acid and interferon alpha for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 25:1974-1978, 2007.
16. Sadek H, Azli N, Wendling JL, et al. Tratamento do carcinoma avançado de células escamosas da pele com a cisplatina, 5-fluorouracil e bleomicina. *Cancer* 1990; 66:1692.
17. Behshad, R , Garcia-Zuazaga, J, Bordeaux, JS. Tratamento sistêmico da localmente avançado não metastático carcinoma de células escamosas cutâneo: revisão da literatura. *Br J Dermatol* 2011 Dez; 165 (6) :1169-77
18. TH Guthrie, Jr., Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Quimioterapia baseada em cisplatina em avançado basal e escamoso celular carcinomas de pele: resultados em 28 pacientes, incluindo 13 pacientes que receberam terapia multimodal. *J Clin Oncol* 1990; 8 (2) :342-346 [Medline]
19. Khansur T, Kennedy A. cisplatina e 5-fluorouracil para o avançado loco-regionais e metastático espinocelular de células de carcinoma de a pele . *Cancer* 1991; 67 (8) :2030-2032.
20. Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM, Weber RS, Schantz SP, Ota DM, Schusterman MA, et al. 13-cis-ácido retinóico e interferon alfa-2a: terapia de combinação eficaz para avançados escamoso das células de carcinoma de a pele . *J Natl Cancer Inst* 1992; 84 (4) :235-241.
21. Bauman JE, Eaton KD, RG Martins. Tratamento do carcinoma de células escamosas recorrentes da pele com cetuximab. *Arch Dermatol* 2007; 143:889.
22. Arnold AW, Bruckner-Tuderman L, Zuger C, PH Itin. Terapêutica com cetuximab de metástase carcinoma de células escamosas cutâneo em um paciente com epidermólise bolhosa distrófica recessiva grave. 2009 dermatologia; 219:80.
23. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, et al. Estudo de Fase II de cetuximab como terapêutica de primeira linha único medicamento em pacientes com carcinoma de células escamosas irrissecável da pele. *J Clin Oncol* 2011; 29:3419.
24. Bernier J, Vrieling C. Docetaxel em o gerenciamento de pacientes com a cabeça e pescoço escamoso de células de carcinoma . *Especialista Rev Anticancer Há* 2008; 8 (7) :1023-1032.