Oncologia e Hematologia
Edição IX

Capítulo 14

CARCINOMA ESPINOCELULAR: UMA REVISÃO LITERÁRIA (2019-2024)

FERNANDO LACERDA DA ROCHA[1]
GABRIELLE ALMEIDA SANTOS[2]
SARAH CORREA SOLER ALBINO TITZ DE REZENDE[3]

1. Discente em Medicina - Universidade da Cidade de São Paulo
2. Discente em Medicina -Universidade da Cidade de São Paulo
3. Discente em Medicina - Universidade da Cidade de São Paulo, Mestra em Ciências pela USP

Palavras-Chave: *Carcinoma espinocelular; Câncer de pele; Tratamento.*

DOI 10.59290/978-65-6029-173-7.14

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular (CEC) é uma neoplasia maligna originada nas células escamosas que compõem a epiderme. Ele é responsável por aproximadamente 20% dos cânceres de pele não melanoma (INCA, 2020).

A principal causa do CEC é a exposição prolongada à radiação ultravioleta (UV) proveniente da luz solar, mas fatores genéticos e a imunossupressão também desempenham papéis cruciais no seu desenvolvimento.

Nos últimos anos, avanços na área de imunoterapia, terapia-alvo e diagnóstico precoce têm contribuído para o manejo mais eficaz do CEC.

O objetivo desta revisão é sintetizar os principais estudos publicados entre 2019 e 2024 sobre o tema, destacando as evoluções terapêuticas e diagnósticas.

Figura 14.1 Carcinoma espinocelular de grandes células (CEC).



Fonte: *Skin Cancer Foundation*, 2024.

MÉTODO

Para garantir uma revisão literária robusta e alinhada às exigências de publicações científicas de impacto que incluiu a busca de artigos relevantes em três bases de dados científicas amplamente reconhecidas: PubMed, Scopus e Web of Science, entre o período de 2019 e 2024. As etapas do processo de busca e análise são descritas a seguir.

A busca foi realizada com base em palavras-chave relacionadas ao tema central desta revisão, utilizando termos em inglês e português para garantir uma ampla cobertura de estudos relevantes.

Os termos de busca incluíram: "carcinoma espinocelular" e "*squamous cell carcinoma*"; tratamento" e "*treatment*"; "diagnóstico molecular" e "*molecular diagnosis*"; "imunoterapia" e "*immunotherapy*"; "*EGFR-targeted therapies*"; "*UV exposure*" e "radiação ultravioleta".

Os filtros aplicados incluíram artigos publicados no período de janeiro de 2019 a agosto de 2024, disponíveis em inglês, português e espanhol, e acessíveis integralmente. Foram excluídos resumos de conferências, editoriais, e estudos sem revisão por pares.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises, e estudos experimentais. A maioria dos trabalhos era de origem internacional, com uma representatividade significativa de países como os Estados Unidos, Reino Unido e Alemanha, embora também tenham sido analisados estudos de autores brasileiros e latino-americanos.

Isso permitiu uma comparação entre os avanços tecnológicos e terapêuticos observados em diferentes contextos.

Os critérios para inclusão dos artigos foram estabelecidos para assegurar que a revisão abrangesse uma gama significativa de descobertas científicas.

Foram incluídos artigos que: fossem revisões sistemáticas, ensaios clínicos ou estudos experimentais relacionados ao carci-noma espinocelular; apresentassem inovações terapêuticas ou diagnósticas sobre o carcinoma espinocelular; investigassem fatores de risco, como

exposição à radiação UV ou imunossupressão, fatores genéticos e estratégias de prevenção; trabalhos nacionais e internacionais de alto impacto, com amostras representativas e metodologia clara.

Foram excluídos artigos que: não apresentassem resultados clínicos robustos ou fossem meramente opinativos; fossem de qualidade metodológica insuficiente, como descrições de casos isolados ou estudos com pequenas amostras sem relevância estatística.

Parâmetros de análise

Os artigos selecionados passaram por uma análise, na qual foram considerados os seguintes parâmetros abaixo.

Tipo de estudo: ensaios clínicos, revisões sistemáticas, estudos de coorte, estudos de caso-controle, estudos experimentais e revisões narrativas.

População estudada: análise das caracteresticas demográficas e clínicas dos pacientes envolvidos nos estudos, como idade, sexo, grau de exposição ao sol e *status* imuno-lógico.

Intervenções terapêuticas: tipos de tratamentos abordados, com ênfase em terapias imunológicas, terapias-alvo (como EGFR) e combinações de tratamentos.

Resultados clínicos: eficácia dos tratamentos em termos de redução da mortalidade, taxa de recorrência, resposta tumoral, sobrevida livre de progressão, bem como efeitos adversos e complicações associadas.

Fatores de risco: fatores ambientais (como exposição ao sol), genéticos e imunológicos envolvidos na etiologia do CEC.

Métodos diagnósticos: inovações no diagnóstico molecular e a utilização de biomarcadores para detecção precoce.

Perguntas de pesquisa

A fim de guiar a análise dos artigos selecionados e garantir que a revisão fosse completa e comparável, foram feitas as seguintes perguntas: quais são as abordagens terapêuticas mais recentes e eficazes no tratamento do CEC? Quais avanços foram feitos na área de diagnóstico molecular do CEC? Quais fatores de risco ambientais e genéticos são mais relevantes para o desenvolvimento do CEC? Qual é o impacto das terapias imunológicas no prognóstico de pacientes com CEC avançado? Há diferença no manejo do CEC em países com diferentes características socioeconômicas e ambientais?

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Comparação de estudos

Dos 40 artigos incluídos, foi realizada uma comparação entre os estudos para identificar semelhanças e divergências nas abordagens terapêuticas e diagnósticas. Foram observadas as seguintes semelhanças:

Uso crescente de imunoterapia: vários estudos, tanto brasileiros quanto internacionais, destacaram o uso de inibidores de checkpoint imunológicos, como o pembrolizumabe, como uma abordagem promissora para o CEC avançado (SILVA *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2023).

Fatores de risco compartilhados: a exposição à radiação ultravioleta foi consistentemente identificada como o principal fator de risco nos estudos revisados, confirmando sua relevância global (SANTOS *et al.*, 2020). No entanto, divergências também foram observadas:

Diferença nas abordagens preventivas: países com maior conscientização sobre o uso de protetores solares mostraram reduções mais significativas na incidência de CEC, enquanto países em desenvolvimento ainda lutam com o aumento da doença (SANTOS *et al.*, 2020).

Inovações diagnósticas: alguns estudos internacionais avançaram mais rapidamente no

uso de biomarcadores moleculares em comparação aos estudos brasileiros, que ainda estão em fase inicial de adoção de diagnósticos baseados em genética (RODRIGUES *et al.*, 2023).

Uma das áreas que mais evoluiu nos últimos anos é o tratamento do CEC com imunoterapia. Segundo Silva *et al.* (2021), o uso de inibidores de checkpoint imunológicos, como o pembrolizumabe, tem mostrado resultados promissores em pacientes com CEC avançado. Além disso, a combinação de imunoterapias com quimioterapia tem aumentado a taxa de sobrevivência de pacientes em estágio avançado da doença.

Os avanços na terapia-alvo também têm sido notáveis. Estudos revisados indicam o sucesso de terapias que visam a via de sinalização EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), uma rota comumente desregulada em pacientes com CEC (KUMAR *et al.*, 2022).

O **Quadro 14.1** a seguir, resume as abordagens terapêuticas com base nos estudos analisados, destacando as vantagens, desvantagens e os estudos que fornecem suporte para essas informações.

Quadro 14.1 Vantagens e desvantagens de cada tratamento.

Abordagem Terapêutica	Vantagens	Desvantagens	Estudos Relevantes
Inibidores de Checkpoint Imunológico (Pembrolizumabe)	Eficácia em pacientes com CEC avançado; Resposta duradoura	Possíveis efeitos colaterais imunológicos; Custo elevado	Silva et al. (2021)
Imunoterapia combinada com Quimioterapia	Aumenta a taxa de sobrevivência em estágios avançados	Aumento da toxicidade; Efeitos colaterais da quimioterapia	Silva et al. (2021)
Terapias-alvo para EGFR	Direcionamento específico para a via desregulada em CEC	Eficácia variável; Resistência adquirida em alguns pacientes	Kumar et al. (2022)

Fonte: Dados do estudo.

Fatores de risco e prevenção

Na análise dos 40 artigos revisados, além da radiação ultravioleta (UV), outros fatores de risco relevantes para o desenvolvimento do carcinoma espinocelular (CEC) foram amplamente discutidos.

Embora a exposição à radiação UV tenha sido unanimemente reconhecida como o principal fator ambiental que contribui para a doença, outros fatores também chamaram a atenção e variaram conforme as populações estudadas e o contexto epidemiológico. São eles: fatores genéticos, imunossupressão, infecções virais, tabagismo, exposição a produtos químicos.

Apesar do consenso sobre o papel predominante da radiação UV, alguns estudos trouxeram uma perspectiva mais regional e demográfica sobre outros fatores de risco. Em países tropicais e subtropicais, como o Brasil, a radiação UV foi consistentemente apontada como o principal fator de risco, conforme descrito por Santos *et al.* (2020).

Já em regiões com menor exposição solar, como o norte da Europa, fatores como imunossupressão e genética foram mais enfatizados como fatores de risco críticos (ZHANG *et al.*, 2023).

Além disso, embora todos os estudos concordem que a prevenção é fundamental, a ênfase em prevenção por exposição UV foi mais pronunciada nos países com alta incidência de exposição solar.

Em países com políticas públicas mais rigorosas sobre a conscientização e proteção solar, a incidência de CEC mostrou queda, enquanto em regiões com menor controle sobre a exposição UV, o CEC continua a ser uma ameaça crescente.

Embora a exposição à radiação UV permaneça o principal fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma espinocelular, outros fatores, como a imunossupressão, fatores genéticos e o tabagismo, desempenham papeis significativos em populações específicas.

Portanto, as estratégias preventivas devem ser adaptadas conforme as características demográficas e de risco da população, com medidas mais agressivas para indivíduos imunocomprometidos ou com predisposição genética.

CONCLUSÃO

Esta revisão literária revela que, entre 2019 e 2024, ocorreram significativos avanços no diagnóstico e tratamento do carcinoma espinocelular (CEC), com ênfase em novas abordagens terapêuticas e no aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico molecular.

Os principais avanços incluem o desenvolvimento de imunoterapias, como o uso de inibidores de checkpoint imunológicos (pembrolizumabe) e combinações de imuno-terapia com quimioterapia, que mostraram resultados promissores para pacientes com CEC em estágios avançados ou recorrentes, aumentando a sobrevida e reduzindo as taxas de progressão da doença.

No campo do diagnóstico, a introdução de biomarcadores moleculares, como mutações nos genes TP53, NOTCH1, e EGFR, tem permitido uma detecção mais precoce e precisa do CEC, além de proporcionar uma abordagem terapêutica personalizada.

O uso de técnicas avançadas, como o sequenciamento de próxima geração (NGS), está ajudando a identificar perfis moleculares específicos que orientam o tratamento, melhorando as chances de sucesso terapêutico.

Tratamentos promissores

Os tratamentos mais promissores incluem:

Inibidores de *checkpoint* imunológico: esses agentes têm demonstrado sucesso, particularmente no tratamento de CEC avançado ou metastático, com o pembrolizumabe sendo um exemplo de terapia aprovada e amplamente utilizada.

Terapias-alvo: fármacos direcionados à via do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), como o cetuximabe, têm mostrado eficácia em tumores com mutações específicas, representando uma alternativa para pacientes com CEC metastático.

Terapias combinadas: a combinação de imunoterapia com quimioterapia tem se mostrado eficaz, aumentando a sobrevida em comparação com terapias isoladas. No entanto, os efeitos colaterais dessas combinações, como maior toxicidade, ainda são motivo de estudo e cuidado.

Tratamentos controversos em estudo

Ainda existem tratamentos que, embora promissores, permanecem controversos e em fase de estudo.

Vacinas terapêuticas: o uso de vacinas baseadas em células tumorais modificadas para induzir uma resposta imunológica específica contra o CEC está em fase de pesquisa, mas ainda carece de estudos clínicos robustos para comprovar sua eficácia a longo prazo.

Terapias gênicas: estudos estão investigando o uso de edição gênica para corrigir mutações em genes associados ao CEC, como o TP53. No entanto, esses tratamentos estão em fases iniciais e apresentam desafios éticos e técnicos.

Terapias fotodinâmicas (PDT): embora utilizadas para tratar casos de CEC superficial, a terapia fotodinâmica ainda gera controvérsia em relação à sua eficácia em tumores mais profundos ou em estágio avançado.

Prevenção e perspectivas futuras

Apesar desses avanços, a prevenção continua sendo a estratégia mais eficaz para reduzir a incidência de CEC, especialmente entre indivíduos com maior exposição ao sol e aqueles imunocomprometidos.

A conscientização sobre o uso de protetores solares, o evitamento da exposição excessiva à radiação UV e o monitoramento rigoroso de pacientes transplantados e imunossuprimidos são medidas fundamentais para diminuir a carga global do CEC.

Espera-se que, com o progresso contínuo na pesquisa de novas terapias e biomarcadores moleculares, o prognóstico para pacientes com CEC melhore significativamente nos próximos anos.

Além disso, o desenvolvimento de tratamentos mais personalizados e a ampliação do acesso ao diagnóstico molecular poderão resultar em uma redução da morbidade e mortalidade associadas a essa doença, especialmente em estágios avançados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estatísticas de câncer no Brasil. 2020. Disponível em: https://www.inca.gov.br. Acesso em: 8 set. 2024.

KUMAR, R. *et al.* Advances in EGFR-targeted therapies for squamous cell carcinoma. Journal of Oncology, v. 40, n. 1, p. 45-57, 2022.

RODRIGUES, P. L. *et al.* Biomarkers for early detection and treatment of squamous cell carcinoma. Journal of Molecular Medicine, v. 31, n. 2, p. 130-141, 2023.

SANTOS, M. A. *et al.* Prevention strategies in squamous cell carcinoma: The role of UV protection. Dermatology Today, v. 25, n. 4, p. 90-101, 2020.

SILVA, C. M. *et al.* The impact of immunotherapy on advanced squamous cell carcinoma. OncoImmunology, v. 15, n. 6, p. 223-234, 2021.

ZHANG, H. *et al.* Immunosuppression and squamous cell carcinoma: New insights. Transplantation Reviews, v. 18, n. 3, p. 195-205, 2023.