

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

RODRIGO RAMELLA MUNHOZ

**Estudo de fase II de nivolumabe em pacientes com carcinoma de
células escamosas de pele avançado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Gilberto de Castro Junior

**São Paulo
2022**



RODRIGO RAMELLA MUNHOZ

Versão Original

**Estudo de fase II de nivolumabe em pacientes com carcinoma de
células escamosas de pele avançado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Gilberto de Castro Junior

São Paulo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Munhoz, Rodrigo Ramella

Estudo de fase II de nivolumabe em pacientes com
carcinoma de células escamosas de pele avançado /
Rodrigo Ramella Munhoz. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientador: Gilberto de Castro Junior.

Descritores: 1.Imunoterapia 2.Nivolumabe
3.Carcinoma de células escamosas 4.Anticorpos
monoclonais 5.Antineoplásicos imunológicos
6.Neoplasias cutâneas

USP/FM/DBD-439/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Com muito amor...

*À minha companheira, Fernanda, minha parceira em tudo!
Pelo seu suporte e apoio incondicional, sua leveza e paciência ilimitada, seu equilíbrio e sua
sensibilidade.*

*Obrigado por compreender e entender minha ausência.
Sem seu amor isso nunca seria possível.*

*Aos meus filhos, Rafael e Ana Luiza, minhas motivações diárias e alvos de incondicional
amor, guias para minha inspiração e fontes de infindável orgulho.*

*A minha família, pelos valores, pelo amor, pelos ensinamentos e
pelo incentivo aos estudos, sempre com companheirismo e força nos momentos difíceis.*

AGRADECIMENTOS

Esta tese de doutorado é uma grande conquista. É com grande alegria e satisfação que eu agradeço:

Ao meu orientador, Professor Doutor Gilberto de Castro Junior, um cientista ímpar e excepcional, que, sem seus conhecimentos e suas capacidades, esta tese não existiria. Obrigado por todos os ensinamentos, pelo conhecimento, pela integridade e pela paciência. O senhor foi um grande incentivador e inspirador nesses anos de Doutorado, e capaz de tornar a jornada melhor aproveitada.

Aos meus pais, Maura e Denis, por todo o carinho, pelo amor, pelo incentivo, pelo suporte e pela confiança que me dão e que tornam, assim, possível na minha vida que eu visualize e percorra os caminhos que eu escolho.

Ao Professor Doutor Paulo Marcelo Gehm Hoff, pelo exemplo na direção do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, grande ícone de trabalho, dedicação e referência a todos os profissionais da área.

Aos colegas pesquisadores, Guilherme Nader-Marta, Veridiana Pires de Camargo, Marcello Moro Queiroz, Jade Cury-Martins, Diego Toloí, Mirela Nardo, Thiago Assunção Faria de Menezes, Guilherme Urano de Carvalho Machado, Eduardo Bertolli, Milton Barros, Carina Echer de Souza, Fábio Franke, Fabio de Oliveira Ferreira e Olavo Feher, que, desde o início, pacientemente, dividiram ideias, desafios e, sobretudo, ofereceram sua dedicação e trabalho para que esse projeto fosse executado.

Aos integrantes da equipe de pesquisa clínica, Hermínia Ricci, Marcela Rodrigues de Mattos e Ingrid Barbosa e Milena Perez Mak, pelo brilhante trabalho e incansável suporte, sem os quais essa empreitada não seria viável.

A toda a equipe da Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e pelos incentivos constantes.

À Comissão Examinadora de Exame de Qualificação, pelas valiosas orientações, contribuições, sugestões, que tornaram esta tese mais completa e grandiosa.

À Valquíria Dias, Assessora Científica, pela revisão de Português e formatação desta tese, e Sílvia Lamas, pelo suporte na condução das análises estatísticas, obrigado por seu profissionalismo e pela paciência.

Agradeço aos momentos de sabedoria que me foram ofertados para discernir, entre tantos caminhos e condutas, os mais adequados.

E, finalmente, obrigado a minha esposa, Fernanda, e aos meus filhos, Rafael e Ana Luiza, as pessoas mais importantes da minha vida, meus alicerces, com quem divido cada passo nessa jornada. Obrigado por todo o amor, pelo suporte, pela tolerância e pelo incentivo. Com vocês, tudo tem sentido.

Muito obrigado!

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016 (Caderno de estudos).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

A nomenclatura de drogas seguiu a Denominação Comum Brasileira (DCB).

RESUMO

Munhoz RR. Estudo de fase II de Nivolumabe em pacientes com carcinoma de células escamosas de pele avançado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: O carcinoma de células escamosas (CEC) de pele figura dentre as mais frequentes neoplasias diagnosticadas mundialmente, demonstrando um aumento em sua incidência ao longo das últimas décadas. Para pacientes não candidatos ao tratamento locorregional com intuito curativo, o uso de bloqueadores de correceptores imunes com anticorpos monoclonais anti-*programmed death receptor 1* (PD-1) despontou como promissora estratégia de tratamento. Nesse estudo, buscou-se investigar a atividade do agente anti-PD-1 nivolumabe (NIVO) em pacientes com CEC de pele avançado. **Pacientes e métodos:** Trata-se de um estudo de fase II aberto, de braço único, com o objetivo de determinar a eficácia e a segurança do NIVO em pacientes com CEC de pele avançado sem tratamentos sistêmicos prévios. NIVO foi administrado na dose de 3mg/kg a cada 14 dias até progressão de doença, toxicidade limitante, ou 12 meses de tratamento. O desfecho primário do estudo foi a taxa de resposta objetiva (TR) em 24 semanas, de acordo com critérios RECIST 1.1. Desfechos secundários incluíram segurança, duração de resposta, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). **Resultados:** Vinte e quatro pacientes com o diagnóstico de CEC avançado foram incluídos no estudo, com uma mediana de idade da amostra de 74 anos (intervalo: 48 a 93 anos). Os sítios primários mais frequentes foram cabeça/pescoço (41,7%) e tronco (29,2%), e 10 pacientes (41,7%) receberam radioterapia previamente à inclusão no estudo. Todos os 24 pacientes foram incluídos na avaliação de resposta, e a TR em 24 semanas foi 58,3% (14/24). Após uma mediana de seguimento de 17,6 meses, a mediana de duração de resposta não foi atingida, e as medianas de SLP e SG estimadas foram 12,7 e 20,7 meses, respectivamente. A exposição prévia à radioterapia se associou a piores desfechos em análise univariada ($p=0,035$). Eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau e grau 3 ou superior ocorreram em 21 pacientes (87,5%) e 6 pacientes (25%), respectivamente, e um paciente descontinuou NIVO em função de toxicidades limitantes. **Conclusões:** NIVO resultou em expressiva atividade antitumoral, respostas duradouras e boa tolerância em pacientes com CEC de pele avançado sem tratamentos prévios. Os resultados desse estudo fornecem evidências adicionais para embasar o uso de bloqueadores de correceptores imunes como a estratégia padrão no tratamento do CEC de pele avançado.

Descritores: Imunoterapia. Nivolumabe. Carcinoma de células escamosas. Anticorpos monoclonais. Antineoplásicos imunológicos. Neoplasias cutâneas.

ABSTRACT

Munhoz RR. A phase II study of first-line nivolumab in patients with advanced cutaneous squamous-cell carcinoma [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: Cutaneous squamous-cell carcinoma (cSCC) is among the most frequent malignancies worldwide, and an increasing incidence has been documented over the past decades. For those not amenable to treatment with curative intent, immune checkpoint (ICP) blockade with anti-programmed death receptor 1 (PD-1) antibodies emerged as a promising therapeutic option. In this study, we sought to investigate the activity of the anti-PD-1 agent nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced cSCC (AcSCC). **Patients and Methods:** We conducted a single-arm, open-label, phase II study to evaluate the safety/efficacy of NIVO in systemic-treatment-naïve pts with AcSCC. NIVO at 3mg/kg was administered every 2 weeks until disease progression, unacceptable toxicity or 12 months (mo) of treatment. The primary endpoint was the best objective response rate (bORR) at 24 weeks as per RECIST 1.1 criteria. Secondary endpoints included safety, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS). **Results:** Twenty-four pts with AcSCC were enrolled, with a median age of 74 years (range 48-93). Most frequent primary sites were head and neck (41.7%) and trunk (29.2%), and 10 pts (41.7%) had received prior radiation-therapy. All 24 pts were evaluable for response, and the bORR at 24 weeks was 58.3% (14/24). With a median follow-up of 17.6 mo, median duration of response has not been reached, and the estimated median PFS and OS were 12.7 and 20.7 mo, respectively. Prior exposure to radiotherapy was associated with worse outcomes ($p=0.035$, univariate analysis). Treatment-related AEs of any grade and grade ≥ 3 occurred in 21 pts (87.5%) and 6 pts (25%), respectively, and 1 patient discontinued NIVO due to toxicities. **Conclusions:** NIVO resulted in robust antitumor activity, sustained responses and good tolerability in systemic-treatment-naïve pts with AcSCC. These data provide further evidence to support the use of ICP as the standard treatment of AcSCC.

Descriptors: Immunotherapy. Nivolumab. Squamous cell carcinoma. Monoclonal antibodies. Immunological antineoplastics. Skin neoplasms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Desenho geral do estudo – Nivolumabe no CEC de pele avançado	29
Figura 2 -	Diagrama de fluxo CONSORT.....	47
Figura 3 -	Gráfico em cachoeira representando as melhores respostas obtidas com nivolumabe em 24 pacientes avaliáveis para resposta por RECIST 1.1	50
Figura 4 -	Documentações fotográficas de respostas obtidas com nivolumabe.....	51
Figura 5 -	Curvas de Kaplan-Meier representando a sobrevida livre de progressão (painel A) e sobrevida global (painel B)	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas e patológicas da amostra (n=24).....	48
Tabela 2 -	Caracterização das respostas obtidas com nivolumabe às 24 semanas (desfecho primário do estudo)	50
Tabela 3 -	Análises univariadas incluindo fatores clínicos e patológicos, e associação com respostas objetivas ou progressão de doença	53
Tabela 4 -	Incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento e demais desfechos relacionados à segurança do nivolumabe	54
Tabela 5 -	Descrição qualitativa e quantitativa dos eventos adversos relacionados ao nivolumabe ocorrendo em $\geq 10\%$ dos pacientes	55
Tabela 6 -	Descrição qualitativa e quantitativa dos eventos adversos relacionados ao nivolumabe ocorrendo em menos de 10% dos pacientes	55
Tabela 7 -	Resumo dos estudos prospectivos avaliando agentes anti-PD-1 no CEC de pele avançado	60

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

13cRA	Ácido 13-Cis-Retinoico
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato aminotransferase
BRAF	<i>Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B</i>
CBC	Carcinoma basocelular
CEC	Carcinoma de células escamosas, epidermoide ou espinocelular
cHL	Linfoma de Hodgkin clássico
CPNM	Câncer de pele não Melanoma
CPNPC	Câncer de pulmão não pequenas células
CrCl	<i>Clearance</i> de creatinina
CRFs	<i>Case Report Forms</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Anti-cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4</i>
DE	Doença estável
DHL	Desidrogenase láctica
DIU	Dispositivo intrauterino
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EA	Evento adverso
EAIM	Eventos adversos imunomediados
ECOG	Escala de capacidade funcional do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECG	Eletrocardiograma
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico
FSH	Hormônio folículo estimulante
GITR	<i>Glucocorticoid-induced TNFR-related protein</i>
GGT	Gama glutamil transferase
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papilomavírus Humano
ICH	Conselho Internacional de Harmonização
INCA	Instituto Nacional do Câncer

LAG-3	<i>Lymphocyte activation gene-3</i>
LSN	Limite superior da normalidade
NIVO	Nivolumabe
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PD	Progressão de doença
PD-1	<i>Programmed Death Receptor 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed Death-Ligand 2</i>
RC	Resposta completa
RCC	Carcinoma renal de células claras
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RM	Ressonância nuclear magnética
RP	Resposta parcial
SG	Sobrevida global
SGm	Sobrevida global mediana
SLP	Sobrevida livre de progressão
SLPm	Sobrevida livre de progressão mediana
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TR	Taxa de resposta
TRH	Terapia de reposição hormonal
UV	Ultravioleta
UVA	Radiação ultravioleta A
UVB	Radiação ultravioleta B

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Carcinoma de células escamosas (CEC) de pele – introdução e epidemiologia	15
1.2	CEC de pele avançado - Uma doença desafiadora e com opções de tratamento limitadas	18
1.3	Nivolumabe, um anticorpo anti-<i>programmed death receptor 1 (PD-1)</i> com atividade documentada em tumores sólidos distintos	20
1.4	Justificativa para o bloqueio do PD-1 com nivolumabe em pacientes com CEC de pele avançado	23
2	OBJETIVOS	27
2.1	Hipótese	27
2.2	Objetivo primário	27
2.3	Objetivos secundários	27
3	PACIENTES E MÉTODOS	29
3.1	Desenho geral do estudo e aspectos éticos	29
3.2	População do estudo e critérios de elegibilidade	30
3.3	Intervenções e procedimentos do estudo	32
3.3.1	Administração do nivolumabe e duração do tratamento	32
3.3.2	Diretrizes gerais de medicamentos concomitantes e suporte clínico durante o tratamento com nivolumabe.....	33
3.3.3	Procedimentos e avaliações do estudo	34
3.4	Avaliação de toxicidades/eventos adversos e diretrizes gerais para manejo de toxicidades/eventos adversos	37
3.4.1	Características e definições de eventos adversos	37
3.4.2	Diretrizes gerais para manejo de toxicidades e atrasos/suspensões de doses, bem como, para reinício do nivolumabe	38
3.5	Considerações estatísticas	40
3.5.1	Critérios para avaliação do desfecho primário: resposta terapêutica	41
3.6	Considerações éticas	44
4	RESULTADOS	46
4.1	Condução do estudo	46
4.2	Características dos pacientes	47
4.3	Eficácia do nivolumabe no CEC de pele avançado	49
4.4	Segurança do nivolumabe no CEC de pele avançado	54

5	DISCUSSÃO	57
6	CONCLUSÕES	66
	REFERÊNCIAS	68
	ANEXO A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPESQ).....	86
	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	90
	APÊNDICES	108
	APÊNDICE A - Calendário do Estudo CA209-9JC - Nivolumabe no CEC de pele avançado.....	108
	APÊNDICE B - Diretrizes gerais e algoritmo simplificado para manejo de toxicidades imunomediadas relacionadas ao nivolumabe.....	109
	APÊNDICE C – Artigo publicado.....	111

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Carcinoma de células escamosas (CEC) de pele – introdução e epidemiologia

O câncer de pele não melanoma (CPNM) é a neoplasia maligna mais comum em todo o mundo, e compreende, como principais subtipos, o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma de células escamosas (CEC).¹⁻³ O CEC cutâneo, definido pela proliferação maligna dos queratinócitos, é a segunda forma mais comum de CPNM, e representa, aproximadamente, 20% de todas as neoplasias cutâneas.²⁻⁶ A acurada avaliação da incidência de casos de CPNM corresponde a um grande desafio global, uma vez que muitos registros de câncer excluem tanto o CBC quanto o CEC de pele das estimativas oficiais, levando a uma potencial subestimação do real impacto desse grupo de doenças.⁶

Mais de 5 milhões de casos de carcinoma invasivo de células escamosas, CEC *in situ*, carcinoma basocelular (CBC) e outros CPNM menos frequentes são esperados nos Estados Unidos em 2022,^{1,7} com um risco estimado para o desenvolvimento do CEC de 7% a 11% na população geral.^{1,6} Nessa mesma população norte-americana, os resultados de um estudo epidemiológico conduzido pela *Mayo Clinic* demonstraram um aumento de 263% na incidência do CEC entre os períodos compreendidos entre 1976 a 1984, e 2000 a 2010.⁸ De forma semelhante, dados do Reino Unido sugerem um incremento médio de 5% na incidência anual tanto do CBC quanto do CEC entre 2013 e 2015.⁹ No Brasil, para o triênio 2020-2022, projeções do Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontam mais de 83 mil casos novos ao ano em homens e mais de 93 mil casos novos ao ano em mulheres, com um risco estimado de 80,12 casos novos/100.000 homens/ano e 86,66 casos novos/100.000 mulheres/ano.¹⁰ Todavia, para um país de dimensões continentais e grande miscigenação, variações regionais são esperadas, com uma maior concentração de casos nas regiões Sul e Sudeste.¹⁰ Como exemplo, estimativas obtidas por meio de um estudo ao longo período de observação de 31 anos conduzido em Blumenau, no estado de Santa Catarina, apontam uma incidência de, aproximadamente, 120 casos novos/100.000 habitantes/ano, com um significativo incremento nessa incidência se avaliados aqueles com mais de 70 anos.¹¹

O CEC de pele é uma doença multifatorial, e seu desenvolvimento, usualmente, se dá a partir de uma combinação de variáveis constitucionais combinadas a aspectos ambientais, resultando na proliferação desordenada de queratinócitos atípicos da epiderme, e, frequentemente, após um longo período de progressiva displasia intraepidermica.^{3,4,12,13} Dentre aqueles adquiridos, o principal fator de risco para CEC cutâneo é a exposição crônica ou

cumulativa à radiação ultravioleta (UV), marcadamente na forma da radiação UVB da luz solar. Em um contexto de dano solar crônico, lesões pré-cancerosas, incluindo queratose actínica e doença de Bowen (CEC *in situ*), frequentemente, coexistem. Diversos estudos demonstraram uma relação direta entre a exposição solar cumulativa e o risco de desenvolvimento do CEC de pele.¹⁴⁻¹⁹ Em uma revisão sistemática que incluiu 40 publicações de bases populacionais ao longo do período de 1978 a 2012, uma maior exposição diária à radiação UV se associou, consistentemente, à maior incidência de CPNM, marcadamente do CBC em pacientes do sexo masculino e do CEC em pacientes do sexo feminino, com maior incremento no risco em indivíduos com mais de 60 anos.¹⁸ Em linhas gerais, um incremento de 1kJ/m² na exposição ambiental à radiação UV se relacionou a um aumento de 95% na incidência do CEC.¹⁸ Da mesma forma, evidências moleculares confirmam o papel carcinogênico da radiação UV, incluindo a demonstração de mutações do gene supressor tumoral p53 relacionadas à radiação UVB tanto no CEC quanto em lesões compatíveis com queratose actínica.¹⁸⁻²² A exposição artificial à radiação UV a partir do uso de câmaras de bronzamento artificial também resulta em maior risco de desenvolvimento do CEC de pele.²³ Similarmente, aqueles expostos a psoralenos e radiação UVA para o tratamento de patologias cutâneas, como a psoríase, também estão sob maior risco.²⁴ Em função dos fatores acima descritos, a maior parte dos casos de CEC de pele se desenvolve em áreas que sofreram dano solar crônico, marcadamente cabeça e pescoço, tronco e membros superiores.^{9,13,19,25}

No que diz respeito aos fatores constitucionais, um fenótipo fotossensível, marcado por pele clara, olhos claros, cabelos loiros ou ruivos, também se associa a maior risco de CPNM, correspondendo, principalmente, aos fototipos 1 e 2 de Fitzpatrick.^{17,26-28} De fato, uma maior incidência do CEC de pele foi descrita em caucasoides em comparação a não caucasoides, com maior concentração de casos em indivíduos de idade superior a 60 anos e do sexo masculino.²⁸ A imunossupressão também representa um fator fortemente associado à maior chance de desenvolvimento de um CEC de pele, com incidência marcadamente elevada em pacientes transplantados, diagnosticados com HIV/AIDS, neoplasias hematológicas ou condições autoimunes que demandam terapia imunossupressora.²⁸⁻³⁵ Outros fatores adquiridos que contribuem para o risco de desenvolvimento de um CEC de pele incluem úlceras crônicas ou queimaduras prévias; exposição à radiação ionizante, a hidrocarbonetos aromáticos, pesticidas/herbicidas, a arsênico, além de, e em menor grau, à exposição ao tabaco; e à infecção pelo papilomavírus humano (HPV).^{28,36-42} A potencial relação entre o uso de fármacos anti-hipertensivos, marcadamente diuréticos tiazídicos, e risco de tumores queratinocíticos permanece controverso, com estudos epidemiológicos e de caso-controle apontando uma

possível associação,⁴³⁻⁴⁵ porém menos evidente após ajuste dos fatores para exposição à radiação UV e com ampla heterogeneidade entre as observações, apontando para um possível papel cocarcinogênico para essa classe de medicamentos.^{46,47} Mais recentemente, o uso em monoterapia de inibidores enzimáticos da proteína resultante da transcrição do proto-oncogene *BRAF*, como vemurafenibe, encorafenibe ou dabrafenibe, em pacientes com melanoma e presença de mutação em *BRAF*, também se associou à maior incidência de segundas neoplasias cutâneas, sobretudo na forma do CEC e queratoacantomas.⁴⁸⁻⁴⁹ Por fim, o CEC de pele pode ter sua carcinogênese relacionada a mutações oncogênicas germinativas e síndromes hereditárias, especialmente àquelas relacionadas à maior sensibilidade do dano ou reparo deficiente do DNA. De fato, patologias hereditárias como o xeroderma pigmentoso, o albinismo oculocutâneo e a Síndrome de Ferguson-Smith, dentre outras, resultam em incidência significativamente aumentada do CEC de pele.^{50,51}

Na maior parte dos casos, o CEC cutâneo invasivo é diagnosticado em estágios iniciais, e abordagens locorregionais, associadas ou não a procedimentos reparativos, resultam em elevada chance de cura.⁵²⁻⁵⁵ Estratégias como exérese cirúrgica, curetagem e eletrodissecção, crioterapia e terapias locais ou intralesionais (fluorouracila tópica por exemplo) resultam em taxas de sobrevida em 5 anos superiores a 90%.^{54,55} Para pacientes candidatos à cirurgia, tanto técnicas convencionais envolvendo a excisão com margens de segurança variando de 4mm a 10mm,^{56,57} quanto abordagens com controle micrográfico de margens são aceitáveis, com variações em suas indicações e emprego em função da extensão da lesão, sítio anatômico e morbidade resultante, além da disponibilidade de recursos materiais e humanos.⁵⁸⁻⁶¹ A ressecção cirúrgica radical também é indicada em casos de acometimento linfonodal confirmado.^{60,61} Em cenários selecionados de alto risco ou margens insuficientes bem como em lesões multifocais ou recidivantes, a radioterapia pode se somar às estratégias terapêuticas, seja na forma de tratamento definitivo seja após abordagem local, com intuito adjuvante.^{61,62} A eficácia da radioterapia definitiva foi demonstrada em uma metanálise de estudos randomizados, incluindo mais de mil pacientes com CEC primário: nessa revisão, o uso da radioterapia externa se associou a uma taxa de recorrência local de 6,4%.⁵⁵ Todavia, diferentemente de outros carcinomas epidermóides de sítios primários distintos, não se observou benefício adicional no controle locorregional ou sobrevida com a adição da quimioterapia sistêmica com carboplatina, com intuito radiosensibilizante, para pacientes com CEC de pele de alto risco tratados com radioterapia em um estudo randomizado de fase III.⁶³

Entende-se, em linhas gerais, o CEC de pele como uma neoplasia de curso indolente e menor risco de metástases se comparado ao melanoma ou ao carcinoma de células de Merkel,

com apenas 2-5% da população geral de pacientes diagnosticados com CEC evoluindo com recorrências ou metástases linfonodais ou a distância.⁶⁴⁻⁶⁷ Todavia, variados fatores clinicopatológicos desempenham papel no risco do desenvolvimento de recidivas ou disseminação, incluindo o sítio primário da lesão e tamanho, bordas, cinética de crescimento, manifestação em área previamente irradiada, presença de sintomas associados ao envolvimento neural, bem como, características anatomopatológicas, como profundidade de invasão, grau de diferenciação, subtipo (com pior prognóstico associado às variantes adenoide, adenoescamosa ou desmoplásica) e presença de invasão angiolinfática ou perineural.^{57,65,67-69}

Em cenários nos quais variáveis de alto risco se acumulam, a probabilidade de acometimento nodal ou, menos frequentemente, metástases a distância, pode exceder 30%.⁷⁰ Em pacientes imunossuprimidos, como aqueles transplantados de órgãos sólidos, incidências significativamente superiores de recidivas locorregionais e a distância, além de maior mortalidade, foram reportadas por diferentes estudos.^{64,71-78} Muitos desses fatores de risco são incluídos nas ferramentas de estadiamento e estratificação do CEC cutâneo, incluindo as classificações do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e do Brigham and Women's Hospital.^{70,79,80} Uma vez disseminado, o CEC de pele cursa, mais frequentemente, com acometimento de linfonodos regionais e, em menor proporção, metástases pulmonares e, ocasionalmente, ósseas.^{54,65} Em um estudo de base populacional, a confirmação da presença de metástases ocorreu dentro do intervalo de 24 meses do diagnóstico inicial do CEC em 85% dos casos.⁶⁴ Além da possibilidade de disseminação regional ou a distância, uma parcela significativa de pacientes pode evoluir com lesões localmente avançadas, sejam de natureza primária ou recidivada. Ainda que não exista um consenso na literatura quanto à sua definição, entende-se por CEC localmente avançado aquele associado à baixa probabilidade de cura ou significativo e irreparável dano funcional ou estético por meio de técnicas convencionais, como cirurgia ou radioterapia, CEC de ampla extensão, limitando o tratamento de toda a lesão, ou caracterizado por invasão além do tecido celular subcutâneo, com comprometimento muscular ou de nervos nominados, ou com invasão óssea.⁷⁹

1.2 CEC de pele avançado - Uma doença desafiadora e com opções de tratamento limitadas

Para pacientes não candidatos às terapias locorregionais com intuito curativo, e que se manifestam com doença localmente avançada ou metastática, entende-se o CEC cutâneo como uma doença de prognóstico adverso, com uma sobrevida global mediana (SGm) estimada

inferior a 12-24 meses,² muito em função das escassas opções terapêuticas para essa entidade e ausência de estudos randomizados e aprovações formais para essa indicação. Entretanto, novas evidências acerca do papel dos tratamentos sistêmicos no CEC de pele avançado surgiram nos últimos anos.

Historicamente, as alternativas para o CEC de pele irressecável ou metastático eram limitadas e, frequentemente, adaptadas daquelas utilizadas nos carcinomas de células escamosas originados em outros sítios primários (como cabeça e pescoço, e pulmão), patologias essas marcadas por fatores de risco, biologia tumoral e histórias naturais distintas.⁶ Variados agentes citotóxicos demonstraram atividade antitumoral em pequenos ensaios prospectivos ou séries retrospectivas, incluindo quimioterapia citotóxica (por exemplo: cisplatina, fluorouracila, bleomicina, metotrexato e cloridrato de doxorrubicina), ácido 13-cis-retinoico (13cRA) e alfa-interferona, porém, usualmente, com eficácia limitada e de curta duração.⁸¹⁻⁸⁴ Ademais, a indisponibilidade de estudos randomizados e ampla variabilidade dos resultados publicados limitaram a adequada caracterização da real atividade da quimioterapia citotóxica no CEC de pele.

Os anticorpos monoclonais inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), como cetuximabe e panitumumabe,^{85,86} e inibidores enzimáticos, como erlotinibe e gefitinibe,^{87,88} também demonstraram efeito antitumoral em pacientes com CEC de pele, tendo por racional a elevada expressão de EGFR em amostras tumorais de CEC cutâneo e o papel central da sinalização por meio desse receptor na regulação dos queratinócitos.^{89,90} Em um estudo prospectivo de fase II de braço único que incluiu 36 pacientes com doença avançada, o uso do cetuximabe resultou em um controle global da doença em 6 semanas de 69%, e uma taxa de resposta objetiva (TR) de 28%, porém com mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) de 4,1 meses e mediana de sobrevida global (SG) de 8,1 meses.⁸⁵ Da mesma forma, cinco respostas objetivas ocorreram em 16 pacientes com CEC de pele tratados com panitumumabe em um estudo de fase II, com medianas de SLP e SG de 8 e 11 meses, respectivamente.⁸⁶ Naquele que talvez seja o maior estudo prospectivo avaliando a estratégia de bloqueio do EGFR no CEC de pele, William et al. avaliaram a eficácia do gefitinibe em 40 pacientes, demonstrando uma TR de 16% e SGM de 12,9 meses.⁸⁸ Mesmo esquemas utilizando estratégias intensificadas a partir da combinação de classes de medicamentos levaram a resultados modestos. Em um estudo prospectivo que avaliou o cetuximabe em monoterapia ou combinado à radioterapia ou quimioterapia baseada em platinas (cisplatina e carboplatina), a SLP mediana (SLPm) foi 5,7 meses e SGM 11,1 meses.⁹¹

Tanto o limitado nível de evidência quanto a multiplicidade de intervenções de eficácia questionável estabeleceram um cenário desafiador para o tratamento do CEC de pele avançado. Tal conclusão é exemplificada por uma revisão publicada Hillen et al. Dentre 190 pacientes com CEC de pele avançado, apenas 32 receberam terapias sistêmicas na forma de agentes anti-EGFR ou citotóxicos, distribuídos em mais de 30 regimes, que resultaram em uma TR combinada inferior a 35% e uma mediana de duração de resposta de 5 meses.⁹² Convém salientar, ainda, que uma proporção significativa dos casos de neoplasias cutâneas é diagnosticada em idades avançadas. Assim, a presença de múltiplas comorbidades, frequentemente, limita o uso de regimes de tratamento mais intensivos, incluindo as combinações baseadas em platinas, reduzindo, ainda mais, a aplicabilidade das opções de tratamento, atualmente, disponíveis.

Desse modo, as estratégias terapêuticas neste cenário clínico são limitadas, e há a necessidade de melhores opções e maiores evidências para orientar o tratamento de pacientes com CEC de pele avançado.

1.3 Nivolumabe, um anticorpo anti-*programmed death receptor 1 (PD-1)* com atividade documentada em tumores sólidos distintos

O nivolumabe (também conhecido como BMS-936558 ou MDX1106) é um anticorpo monoclonal IgG4-kappa totalmente humano que tem como alvo o receptor *programmed death 1 (PD-1)*, também conhecido por CD 279. O PD-1 é um regulador negativo expresso por linfócitos T e B ativados.⁹³ A ligação do PD-1 aos seus ligantes, *programmed death-ligands 1 (PD-L1)* e 2 (PD-L2), resulta em inibição da ativação linfocitária e modulação imune inibitória, figurando como um mecanismo de tolerância explorado pelas células neoplásicas durante o processo de evasão imune.⁹⁴⁻⁹⁶ Desse modo, a inibição da interação entre PD-1 e seus ligantes suscita respostas imunes e respostas de células T antígeno-específicas tanto a antígenos próprios (*self*) quanto não próprios (*non-self*).⁹⁷ O nivolumabe é produzido utilizando-se culturas de células de mamíferos e tecnologias de purificação cromatográfica. O anticorpo nivolumabe liga-se, especificamente, ao receptor PD-1 humano, mas não a outros membros da família CD28.⁹⁸

O papel do anti-PD-1 na geração de uma resposta antitumoral foi testado em inúmeros modelos transplantáveis de tumor em murinos. Um anticorpo de rato antirrato PD-1 (4H2) foi desenvolvido e expresso como um anticorpo murino IgG1 quimérico. O anticorpo 4H2 inibiu a ligação da PD-1 murina aos seus ligantes e foi antecipado que tivesse uma maior meia-vida

in vivo em relação ao anticorpo parental de rato. Os resultados dos estudos demonstram que a inibição da ligação de PD-1 aos seus ligantes resultou em atividade antitumoral em alguns modelos tumorais singênicos.⁹⁸

A farmacocinética, a atividade clínica e a segurança do nivolumabe foram avaliadas em indivíduos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), melanoma, carcinoma renal de células claras (RCC) e linfoma de Hodgkin clássico (cHL), além de outros tipos de tumores. A farmacocinética, a atividade clínica e a segurança do nivolumabe foram avaliadas em, aproximadamente, 70 estudos clínicos. Em todos esses estudos, aproximadamente, 12.300 indivíduos receberam monoterapia com nivolumabe ou nivolumabe em combinações (incluindo ipilimumabe, quimioterapia citotóxica, antiangiogênicos e outras terapias-alvo direcionadas) em estudos de fase I, fase II ou fase III. Os receptores periféricos de PD-1 são saturados em doses $\geq 0,3$ mg/kg, conforme avaliação em células CD3+ de células mononucleares periféricas frescas congeladas, e não há relação dose-resposta evidente ou alteração na média de contagem de leucócitos medidos no sangue periférico.⁹⁸ A farmacocinética do nivolumabe foi estudada em indivíduos com um intervalo de dose de 0,1 a 10 mg/kg administrado em dose única ou como doses múltiplas de nivolumabe a cada 2 ou 3 semanas. A meia-vida de eliminação média foi 26,7 dias. As concentrações em estado constante de nivolumabe foram atingidas em 12 semanas quando administradas a 3 mg/kg a cada 2 semanas.⁹⁸ A análise de farmacocinética do nivolumabe sugeriu que os seguintes fatores não apresentaram efeito clinicamente importante na depuração de nivolumabe: idade (29 a 87 anos), gênero, raça, níveis séricos de desidrogenase láctica (DHL) ou expressão de PD-L1 por imuno-histoquímica. Alguns fatores que apresentaram efeito sobre a depuração do nivolumabe, porém sem significância clínica, incluem: ECOG *performance status*, a taxa de filtração glomerular basal, a concentração sérica de albumina, o peso corporal e insuficiência hepática leve. Os dados de indivíduos com insuficiência renal grave são muito limitados para se tirar conclusões sobre essa população. O efeito da insuficiência hepática na depuração de nivolumabe foi avaliado em indivíduos com insuficiência hepática leve (bilirrubina total 1,0 a 1,5 vezes LSN ou AST > LSN, conforme definido pelos critérios de disfunção hepática do *National Cancer Institute*) em relação a indivíduos com função hepática normal (bilirrubina total e AST \leq LSN). Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes entre indivíduos com insuficiência hepática leve e função hepática normal. O nivolumabe não foi estudado em indivíduos com disfunção hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 a 3 vezes LSN e qualquer AST) ou comprometimento hepático grave (bilirrubina total > 3 vezes LSN e qualquer AST).

O nivolumabe é um anticorpo eliminado por mecanismos semelhantes aos de outros anticorpos, principalmente por catabolismo não específico por enzimas no sistema reticuloendotelial. Essas enzimas não são conhecidas como sendo inibidas ou induzidas por drogas e, portanto, é improvável que outras drogas tenham impacto na farmacocinética do nivolumabe.⁹⁸ Não há dados disponíveis para sobredosagem com nivolumabe e não há antídoto específico.

A incorporação das terapias anti-PD-1 ou anti-PD-L1 incluindo o nivolumabe resultou em uma mudança de paradigma no manejo de diferentes tumores sólidos e hematológicos. O nivolumabe se encontra atualmente aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e outras agências reguladoras para o tratamento de variadas neoplasias sólidas e hematológicas, incluindo melanoma, carcinomas de pulmão não pequenas células, carcinoma de células renais, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, entre outras.⁹⁹ Foi, inicialmente, incorporado à prática clínica para o tratamento do melanoma, a partir de estudos aleatorizados que demonstraram uma maior TR em pacientes previamente tratados com ipilimumabe quando comparado à quimioterapia.^{100,101} O nivolumabe também resultou em aumento da sobrevida global quando comparado ao agente citotóxico dacarbazina no tratamento em primeira linha de pacientes com melanoma avançado,¹⁰² e, mais recentemente, se mostrou eficaz no tratamento adjuvante do melanoma de alto risco.¹⁰³ Da mesma forma, diversos estudos randomizados confirmaram a atividade clínica do nivolumabe no carcinoma pulmão de células escamosas e não escamosas,¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ carcinoma de células renais avançado¹⁰⁷, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço¹⁰⁸, câncer gástrico,¹⁰⁹ carcinoma urotelial,¹¹⁰ dentre outros cenários.⁹⁹

Devido ao mecanismo de ação do nivolumabe, as toxicidades atribuídas ao tratamento podem emergir como resultado de respostas mediadas por células T direcionadas a tecidos/órgãos saudáveis e autoantígenos, dentre outros mecanismos.¹¹¹⁻¹¹³ Estes eventos adversos imunomediados (EAim) podem se manifestar clinicamente como dermatite, colite, hepatite, pneumonite e endocrinopatias (tiroidite, hipofisite, adrenalite), entre outros. Em teoria, qualquer órgão ou tecido pode ser alvo de células imunológicas ativadas, e casos de síndrome de Guillain-Barré, nefrite e miocardite foram relatados.¹¹¹⁻¹¹³ Em uma revisão sistemática e metanálise, a letalidade atribuída aos agentes anti-PD-1, quando utilizados em monoterapia, foi de 0,36%. Todavia, na maior parte das vezes, EAim são manejáveis por meio de atrasos ou suspensão do tratamento, podendo demandar o uso de terapias de suporte, corticoterapia ou mesmo linhas subsequentes de imunossupressores.^{111,113} Ainda assim, entende-se que o perfil de tolerância do nivolumabe é aceitável no contexto da eficácia clínica observada, bem como,

manejável, utilizando-se as diretrizes de segurança disponíveis.^{113,114} Convém salientar, porém, que o nivolumabe, com base em achados pré-clínicos, se associou a aumento da perda de gravidez em fase tardia e mortes/eutanásia precoce em macacas grávidas, sugerindo um risco potencial para a gravidez humana no contexto de exposição ao nivolumabe durante a gravidez. Dessa forma, pacientes em idade fértil candidatos(as) ao uso nivolumabe são instruídos a aderir à contracepção durante e por um período de 5 a 7 meses após a última dose de nivolumabe. Estas durações foram calculadas usando o limite superior da meia-vida para nivolumabe (~26 dias) e baseiam-se na recomendação de que mulheres em idade fértil usem contracepção para 5 meias-vidas mais 30 dias, e os homens que são sexualmente ativos com mulheres em idade fértil usem contracepção para 5 meias-vidas mais 90 dias após a última dose de nivolumabe. Mulheres não devem amamentar enquanto recebem nivolumabe.⁹⁸

1.4 Justificativa para o bloqueio do PD-1 com nivolumabe em pacientes com CEC de pele avançado

Embora exista um benefício claro do bloqueio de PD-1 em diversos cenários clínicos distintos, no momento da concepção do estudo, os dados para uso do nivolumabe no CEC de pele eram limitados. Ao longo dos últimos anos, evidências de eficácia de outros agentes anti-PD-1 ou PD-L1 forneceram arrazoado adicional ao uso do nivolumabe para pacientes com CEC de pele avançado. Chang et al. relataram o caso de um homem de 70 anos com CEC localmente avançado da fossa temporal direita tratado excisão local e cetuximabe adjuvante por 6 meses e radioterapia concomitante. Após 1 ano, o paciente apresentava recidiva supraorbitária direita e infraorbitária, com invasão da base do crânio. Como marcação imuno-histoquímica para PD-L1 foi altamente positiva, optou-se pelo tratamento com pembrolizumabe, um agente anti-PD1 análogo ao nivolumabe. Após 2 ciclos de tratamento, foi observada uma resposta dramática.¹¹⁵ Em outro caso recentemente relatado, um paciente com antecedente de transplante de órgão sólido com CEC de pele metastático foi tratado com pembrolizumabe, apresentando uma redução de 85% na carga tumoral.¹¹⁶ Cabe salientar que a biópsia do tumor revelou alta expressão de PD-L1 tanto em células tumorais quanto em células imunes infiltrantes.

De fato, os mecanismos de carcinogênese do CEC de pele, que incluem pronunciado dano do DNA promovido pela radiação UV e consequente acúmulo de mutações, inflamação crônica e imunossupressão, reforçam a potencial imunogenicidade dessa neoplasia, e, potencialmente, justificam, no CEC, a concentração de variáveis e potenciais biomarcadores sabidamente relacionados à resposta aos agentes anti-PD-1, tal como o nivolumabe. Fatores como alta carga

de mutações não sinônimas, alta expressão de PD-L1 e denso infiltrado linfocitário se associaram a respostas mais exuberantes em distintos cenários clínicos tratados com diferentes bloqueadores de correceptores imunes.

Desde a incorporação de anticorpos monoclonais voltado a correceptores imunes, inicialmente na forma do agente *anti-cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4* (CTLA-4) ipilimumabe, e, mais recentemente, na forma dos agentes anti-PD-1 e seu ligante; diversos estudos demonstraram uma associação entre maior número de mutações não sinônimas, ou alta carga mutacional tumoral, e maior benefício da imunoterapia em trabalhos inicialmente conduzidos no melanoma e em câncer de pulmão, fenômeno justificado pela maior capacidade de geração de neoantígenos imunogênicos às custas desse acúmulo de mutações,¹¹⁷⁻¹²⁰ inclusive com a capacidade do reconhecimento de assinaturas de neopítopos preditivas de resposta. Como exemplo translacional desse conceito, o uso da imunoterapia se demonstrou eficaz para indicações agnósticas, definidas pela presença de alta carga mutacional (≥ 10 mutações/Mb) ou tumores com documentada instabilidade de microssatélites, situação caracterizada por defeitos em enzimas relacionadas ao reparo do DNA e consequente fenótipo polimutado.¹²⁰⁻¹²³

O papel do microambiente tumoral também se mostrou central na resposta à imunoterapia com bloqueadores de correceptores imunes. Variadas evidências apontam uma associação, ainda que imperfeita, entre a expressão do PD-L1 por células tumorais e do microambiente inflamatório, avaliada por meio de técnica de imuno-histoquímica, e maior benefício após tratamento com anticorpos monoclonais anti-PD-1, incluindo o nivolumabe, ou anti-PD-L1 em diferentes tumores sólidos.^{97,124,125} Todavia, diversos outros fatores contribuem para um microambiente imunogênico. Em amostras de pacientes com melanoma, demonstrou-se que uma maior densidade de linfócitos T CD8⁺ permeando o tecido tumoral se associou à maior taxa de resposta radiológica à imunoterapia, com uma associação também com células expressando PD-L1,¹²⁶ associação essa confirmada em outros tumores sólidos, como o câncer colorretal.¹²⁷

No CEC de pele, muitos dos fatores potencialmente associados a um fenótipo pró-inflamatório, e, conseqüentemente, propenso à eficácia da imunoterapia, são consistentemente caracterizados. Os mecanismos complexos de carcinogênese, sobretudo no contexto de pronunciado dano ao DNA promovido pela radiação UV, fazem do CEC cutâneo um dos tumores com maior concentração de mutações somáticas. Genes envolvidos no controle do ciclo celular, apoptose, senescência e diferenciação se encontram consistentemente mutados e envolvidos no processo de distúrbio da homeostase da epiderme que culmina com a proliferação desordenada de queratinócitos.^{128,129} Em uma série de mais de 100,000 amostras de tumores

sólidos submetidas ao sequenciamento dirigido de genes-alvo e sequenciamento do genoma, demonstrou-se a mais alta carga de mutações não sinônimas justamente em tumores queratinocíticos da pele, com uma mediana de mutações no CEC cutâneo de 45,2 mutações/megabase e mais de 67% das amostras dessa neoplasia exibindo > 20 mutações/megabase.¹³⁰ Similarmente, em uma série de 39 amostras de CEC de pele invasivo submetidas a sequenciamento do genoma, uma mediana de 61,2 mutações/megabase foi identificada.¹³¹ Mutações adicionais em genes de reconhecido do papel oncogênico também foram caracterizadas, incluindo *TP53*, *CDKN2A* e *NOTCH1*, dentre outras.¹³¹ Ademais, não apenas do ponto de vista quantitativo, mas o perfil genômico do CEC de pele traduz um alto potencial imunogênico também do ponto de vista qualitativo, e, frequentemente, caracterizado por mutações *missense* e transições C > T, que traduzem uma assinatura associada à exposição à radiação UV.¹³¹⁻¹³³ O microambiente do CEC de pele também é marcado por uma interrelação entre queratinócitos aberrantes e outras células estromais influenciada pela inflamação crônica, resultando em dano ao DNA, reprogramação epigenética, marcadores de hipóxia e neoangiogênese, recrutamento de células imunes e indução de mecanismos de evasão imune.^{134,135} Em linha com essa caracterização, tanto uma forte expressão de PD-L1 por células tumorais e imunes quanto um denso infiltrado inflamatório foram demonstrados no CEC.¹³⁶⁻¹³⁸ Em uma série de 66 casos de CEC de pele submetidos à excisão cirúrgica, incluindo pacientes tanto imunocompetentes quanto imunossuprimidos, demonstrou-se a positividade da expressão de PD-L1 por imuno-histoquímica em células tumorais e células imunes do microambiente tumoral em 26% e 55% dos casos, respectivamente, assim como expressão do PD-1 por linfócitos T CD8+ em 80% das amostras.¹³⁷ Nessa coorte, a expressão de PD-L1 se relacionou ao grau tumoral e à presença de invasão linfovascular, sugerindo uma associação entre esse marcador e agressividade do tumor. Em linha com essas observações, a expressão de PD-L1 foi demonstrada em 70% dos casos de CEC de alto risco *versus* 20% daqueles de baixo risco em uma série que incluiu 45 amostras de pacientes com CEC (40 com doença localizada e 5 com doença metastática). Dentre as 5 amostras oriundas de sítios de doença metastática, a expressão de PD-L1 foi demonstrada em 100% dos casos.¹³⁸

Em resumo, existe uma forte fundamentação que sugere que o bloqueio de correceptores imunológicos com o agente anti-PD1 nivolumabe pode resultar em atividade antitumoral significativa no CEC de pele, uma doença com uma necessidade não atendida de opções de tratamento sistêmico. Assim, o escopo deste estudo é investigar a eficácia e a tolerabilidade do nivolumabe em pacientes com CEC de pele avançado (irressecável ou metastático).

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Hipótese

O bloqueio do correceptor imune PD-1 com o anticorpo monoclonal anti-PD-1 nivolumabe resultará em efeito antitumoral em pacientes com CEC de pele avançado.

2.2 Objetivo primário

Avaliar a eficácia, definida pela melhor taxa de resposta objetiva (resposta completa + resposta parcial) após 24 semanas de tratamento, com base em critérios RECIST 1.1,¹³⁹ de nivolumabe em pacientes com CEC de pele avançado.

2.3 Objetivos secundários

1. Avaliar a segurança e a tolerabilidade de nivolumabe em pacientes com CEC de pele avançado;
2. Determinar a mediana de sobrevida livre de progressão (SLP), mediana de duração de resposta e mediana de sobrevida global (SG) para pacientes com CEC de pele avançado que receberam nivolumabe.

3 PACIENTES E MÉTODOS

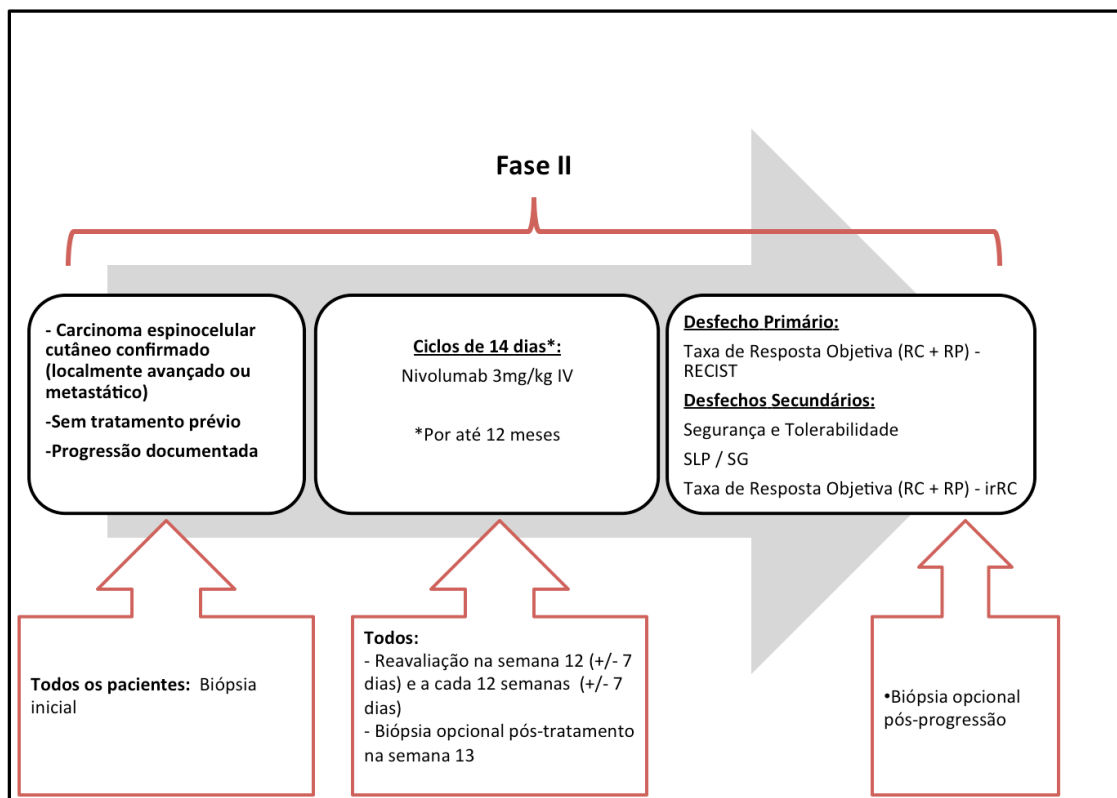
3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Desenho geral do estudo e aspectos éticos

Para testagem da hipótese descrita, foi concebido um ensaio clínico multicêntrico, fase II, de braço único, utilizando desenho de 2 estágios de Simon, para avaliar a eficácia e segurança do anticorpo monoclonal anti-PD-1 nivolumabe em pacientes com CEC de pele metastático e/ou localmente avançado sem tratamentos sistêmicos prévios e não candidatos à terapia curativa cirúrgica, ou radioterapia, com progressão documentada. O desenho geral do estudo se encontra representado na Figura 1, e o calendário descrito no Apêndice A.

O estudo contou com financiamento e fornecimento do medicamento nivolumabe pela Bristol-Meyers-Squibb, que não teve qualquer interferência na concepção do estudo, desenho, interpretação dos resultados ou elaboração das publicações e relatórios.

Figura 1 - Desenho geral do estudo – Nivolumabe no CEC de pele avançado



Fonte: De autoria própria.

EV: via endovenosa; RC: respostas completas; RP: respostas parciais; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

3.2 População do estudo e critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis para inclusão no estudo pacientes que apresentassem todos os seguintes critérios:

- 1) Indivíduos de sexo masculino ou feminino com, pelo menos, 18 anos de idade e performance *status*/ECOG-PS 0 a 1, e concordantes em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- 2) Indivíduos com diagnóstico histologicamente confirmado de CEC de pele metastático ou localmente avançado não passível de ressecção cirúrgica adequada ou radioterapia definitiva, conforme discussão multidisciplinar;
- 3) Indivíduos sem exposição a nenhum tratamento sistêmico prévio para CEC de pele avançado (metastático ou localmente avançado);
- 4) Indivíduos com doença mensurável, conforme definido por critérios RECIST 1.1;¹³⁹
- 5) No caso de cirurgias prévias ou radioterapia anterior, os indivíduos deveriam ter se recuperado plenamente dos efeitos relacionados ao tratamento. Um intervalo mínimo de duas semanas após a conclusão da radioterapia ou cirurgia deveria ser respeitado;
- 6) Indivíduos deveriam apresentar funções hematológica, hepática e renal adequadas no momento da inclusão no estudo, conforme definido abaixo:
 - a. Hemoglobina > 8,5 g/dl (permitida transfusão prévia);
 - b. Contagem absoluta de neutrófilos > 1000/mm³;
 - c. Contagem de plaquetas > 75000/mm³;
 - d. Bilirrubina total < 2,0 x limite superior da normalidade (LSN) na ausência de doença de Gilbert (bilirrubina total ≤ 3 x LSN se diagnóstico de doença de Gilbert);
 - e. ALT ou AST < 2,0 x LSN (ou < 3 vezes se claramente atribuído à metástase hepática);
 - f. *Clearance* de creatinina (CrCI) ≥ 30 mL/min usando apenas a fórmula de massa magra (modificação de Cockcroft and Gault; Shargel e Yu 1985).
- 7) Indivíduos com capacidade de compreender o consentimento informado e cumprir o protocolo de tratamento;

- 8) Indivíduos do sexo masculino e feminino com potencial reprodutivo deveriam aderir a um método anticoncepcional aprovado (exemplos: dispositivo intrauterino [DIU], pílulas anticoncepcionais ou outras formas de contracepção baseadas em hormônios, dispositivo de barreira, abstinência etc.) desde o início do estudo e durante 5 meses (mulheres) ou 7 meses (homens) após o estudo. As mulheres em idade fértil deveriam ter um teste de gravidez no soro negativo dentro de 30 dias antes da inclusão no estudo e, novamente, no momento de início do tratamento. O diagnóstico de menopausa foi definido após a paciente ter permanecido durante 1 ano sem menstruação, desde que com um perfil clínico apropriado, por exemplo, idade adequada, > 45 anos de idade na ausência de terapia de reposição hormonal (TRH). Em casos questionáveis, a paciente deveria ter um valor de hormônio folículo estimulante (FSH) > 40 mUI/mL e um valor de estradiol < 40 pg/mL (< 140 pmol/L).

Foram considerados inelegíveis para inclusão no estudo pacientes que apresentassem qualquer um dos seguintes critérios:

- 1) Indivíduos previamente expostos a um anticorpo monoclonal anti-PD-1 ou anti-PD-L1;
- 2) Indivíduos com doença intercorrente não controlada, incluindo infecção ativa ou insuficiência cardíaca congestiva sintomática nos últimos 6 meses, infecção por HIV com carga viral detectável e contagem de linfócitos CD4+ < 350/mm³, história ou evidência de pneumonite autoimune sintomática, glomerulonefrite, vasculite ou outra doença autoimune sintomática ou história documentada de doença ou síndrome autoimune que necessite de esteroides sistêmicos ou agentes imunossupressores, exceto vitiligo ou asma/atopia infantil resolvida;
- 3) Indivíduos com evidências de outras formas de imunossupressão clinicamente significativas, incluindo estado de imunodeficiência primária ou infecção oportunista concorrente;
- 4) Indivíduos em uso de tratamento sistêmico com corticosteroides (> 10mg por dia de prednisona ou equivalente) ou de medicamentos imunossupressores no prazo de 10 dias antes da administração do medicamento no estudo;
- 5) Indivíduos com metástases cerebrais não tratadas ou sintomáticas;

- 6) Indivíduos com diagnóstico de infecção ativa pelo vírus da hepatite B ou hepatite C (pacientes com carga viral indetectável para hepatite B ou C, mediante investigação por teste de reação em cadeia da polimerase [PCR] eram elegíveis);
- 7) Indivíduos com histórico de transplante de células-tronco ou de órgãos sólidos;
- 8) Indivíduos expostos a vacinas contendo vírus vivos dentro de 28 dias antes da inclusão no estudo;
- 9) Pacientes femininas grávidas ou lactantes, ou com desejo de engravidar durante o período e até 5 meses após o tratamento.

3.3 Intervenções e procedimentos do estudo

3.3.1 Administração do nivolumabe e duração do tratamento

Nesse estudo de fase II de braço único, todos os pacientes foram tratados com nivolumabe, administrado na dose de 3 mg/kg por via intravenosa a cada 2 semanas por até 12 meses, em regime ambulatorial. O estudo utilizou as doses e o cronograma de administração do nivolumabe conforme registros para uso clínico para outras indicações vigentes junto à ANVISA à época da concepção do protocolo, embasadas por estudos randomizados.⁹⁹ Frente a toxicidades ou eventos intercorrentes, e em linha com diretrizes vigentes, reduções de dose do nivolumabe não eram permitidas. Um intervalo máximo de suspensão transitória, ou atraso de dose de até 28 dias do tratamento com nivolumabe, era permitido, de acordo com a gravidade do evento adverso, e em conformidade com as diretrizes adotadas (Apêndice B).⁹⁸

O nivolumabe foi fornecido pela Bristol Myers Squibb em frascos nas seguintes apresentações: 100 mg/10 mL (10 mg/mL) ou 40 mg/4 mL (10 mg/mL). Os frascos de nivolumabe foram armazenados a 2°C a 8°C (36°F a 46°F) e protegidos da luz e do congelamento. A injeção de nivolumabe pôde ser infundida não diluída (10 mg/mL) ou diluída em cloreto de sódio a 0,9%, ou solução de glicose a 5%, para concentrações de até 0,35 mg/mL. A infusão de nivolumabe foi programada para ocorrer em 30 minutos, com um intervalo de -5 e +10 minutos, utilizando bomba de infusão e através de um equipo de baixa ligação a proteínas (membrana de polietersulfona) de 0,2 micron a 1,2 micron. Não foi considerado mandatório o uso de um cateter central para infusão. A administração concomitante de outros agentes antineoplásicos, em investigação ou comerciais, não era permitida.

O tratamento com nivolumabe foi descontinuado antes dos 12 meses planejados em caso de progressão confirmada da doença (PD) ou deterioração clínica que impedisse a manutenção do tratamento, doença intercorrente que impedisse a manutenção do tratamento, intolerância ao tratamento do estudo ou decisão do paciente. Em função do mecanismo de ação do nivolumabe e possibilidade de ocorrência de padrões atípicos de resposta com imunoterapia,¹⁴⁰ com crescimento nos tumores existentes ou o aparecimento de novos tumores antes do benefício clínico máximo do nivolumabe, após a primeira progressão de doença documentada, foi permitida a manutenção do tratamento desde que o paciente mantivesse o benefício clínico, boa tolerância e continuasse a satisfazer todos os critérios de tratamento do estudo. Nesse cenário, um novo exame para confirmar progressão deveria ser repetido em 6-8 semanas.

3.3.2 Diretrizes gerais de medicamentos concomitantes e suporte clínico durante o tratamento com nivolumabe

As seguintes diretrizes e recomendações gerais foram seguidas durante o tratamento com nivolumabe:

- **Suporte clínico:** O melhor suporte clínico continuado foi fornecido conforme indicado a cada participante do estudo de acordo com as práticas e diretrizes do centro de pesquisa clínica participantes (antieméticos, antibióticos, transfusão de glóbulos vermelhos e transfusões de plaquetas, suporte nutricional, tratamento paliativo para dor, sem uso de radiação);

- **Uso de corticosteroides:** Doses de até 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente) foram permitidas simultaneamente ao tratamento com nivolumabe. Em caso de necessidade de uma dosagem de corticosteroides superior a 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente) e/ou outra medicação imunossupressora para toxicidades relacionadas, o tratamento deveria ser suspenso até que a dose de corticosteroide diminuísse para ≤ 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente) e a administração de outra medicação imunossupressora fosse interrompida;

- **Uso de radioterapia ou cirurgia:** O uso da radioterapia ou cirurgia era permitido durante o tratamento com nivolumabe a critério do investigador e mediante discussão com o coordenador do estudo, desde que indicada para tratar os sintomas intercorrentes relacionados ao CEC de pele, tais como dor e sangramento, ou conforme indicação clínica (exemplo: intercorrência aguda que demandasse cirurgia);

- **Manejo de toxicidades:** O estudo obedeceu a protocolos estritos para manejo de toxicidades imunomediadas, conforme descrito no item 3.4 e Apêndice B.

3.3.3 Procedimentos e avaliações do estudo

Todos os pacientes foram submetidos a uma biópsia do tumor no intervalo de 42 dias antes do início do medicamento do estudo, exceto em casos em que uma nova biópsia resultasse em risco significativo ao paciente, conforme avaliação do investigador, e mediante disponibilização de material previamente obtido que permitisse a confirmação do diagnóstico. Biópsias opcionais poderiam ser realizadas na semana 12 e após progressão de doença. Avaliações por imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) foram obtidas no início do estudo, na semana 12 (+/- 7 dias) e cada 12 semanas (+/- 7 dias) até a semana 52 e, em seguida, a critério do investigador local. Amostras de sangue foram obtidas no início, durante e após o tratamento para acompanhamento de potenciais eventos adversos. Todas as avaliações estão descritas no calendário do estudo (Apêndice A).

- **Avaliação de rastreio:** dentro do intervalo de 6 semanas antes da primeira dose do nivolumabe/início do estudo, todos os aspectos da avaliação do rastreio deveriam ser concluídos para cada indivíduo, incluindo:

- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido aprovado;
- Confirmação da doença: presença documentada de CEC de pele metastático e/ou localmente avançado com lesões-alvo mensuráveis conforme critério RECIST;
- História médica completa, anamnese, exame físico, avaliação do *performance status* pelo ECOG;
- Revisão de medicamentos concomitantes;
- Avaliação de sinais vitais completos (frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura, frequência respiratória), bem como, peso e altura;
- Imagem inicial com tomografia computadorizada do tórax (com ou sem contraste), abdômen e pelve (com contraste) e tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética, em caso de envolvimento das extremidades;
- Eletrocardiograma de 12 derivações (ECG);
- Teste de gravidez sérico para mulheres com potencial fértil;
- Hemograma completo com diferencial, incluindo contagem de linfócitos e eosinófilos;

- Painel metabólico abrangente (glicose, ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, albumina, bilirrubina sérica, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fósforo, magnésio, hormônio estimulador da tireoide, tiroxina livre, desidrogenase láctica, gama glutamil transferase, tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de protrombina);
- Sorologias para HIV, hepatite B e hepatite C;
- Revisão dos critérios de inclusão e exclusão;
- Documentação fotográfica das lesões, se aplicável.

- **Avaliações de rotina durante o tratamento:** após a primeira dose do nivolumabe, as avaliações clínicas ocorreram a cada 2 semanas (± 3 dias), antes da administração do tratamento do estudo, até o término dos 12 meses de tratamento. Amostras de sangue foram obtidas a cada 2 semanas (± 3 dias), antes da administração do tratamento do estudo, para monitoramento de toxicidades/eventos adversos e funções orgânicas, incluindo:

- História médica completa, anamnese, exame físico, avaliação do *performance status* pelo ECOG;
- Avaliação de sinais vitais completos (frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura, frequência respiratória), bem como, peso e altura;
- Hemograma completo com diferencial, incluindo linfócitos e contagem de eosinófilos;
- Painel metabólico abrangente (glicose, ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, albumina, bilirrubina sérica, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fósforo, magnésio, hormônio estimulador da tireoide, tiroxina livre, desidrogenase láctica, gama glutamil transferase, tempo de tromboplastina parcial ativada e tempo de protrombina);
- Testes adicionais, se clinicamente indicados.

Uma nova dose do tratamento com nivolumabe poderia ser iniciada, desde que atendidos aos seguintes critérios no dia do tratamento:

- Hemoglobina $> 8,5$ g/dl;
- Neutrófilos $> 1000/\mu\text{L}$;

- Plaquetas $> 75000/\mu\text{L}$;
- Todos os eventos de grau estivessem resolvidos para o grau ≤ 1 ou, em situações selecionadas, grau ≤ 2 , desde que de acordo com os algoritmos de manejo (Apêndice B).

- **Avaliação por imagem durante o tratamento:** após avaliação de rastreamento, os pacientes foram submetidos a tomografias computadorizadas (TC) de tórax (com ou sem contraste), abdômen e pelve (com contraste) e ressonância magnética (RM) da área afetada, se considerado necessário pelo médico assistente, na semana 12 (janela de ± 1 semana) e a cada 12 semanas posteriormente (janela de ± 1 semana) até 52 semanas e, após, a critério do investigador responsável pelo tratamento.

- **Avaliação de segurança e visita de final do estudo:** após interrupção permanente do tratamento do estudo por qualquer motivo, os seguintes procedimentos foram realizados em até 4 semanas (± 7 dias) após a última dose de nivolumabe:

- História médica completa, anamnese, exame físico e avaliação de *performance status* pelo ECOG;
- Revisão de medicamentos concomitantes;
- Avaliação de sinais vitais completos (frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura, frequência respiratória), bem como, peso e altura;
- Eletrocardiograma de 12 derivações (ECG);
- Teste de gravidez sérico para mulheres em idade fértil;
- Hemograma completo com diferencial, incluindo a contagem de linfócitos e eosinófilos;
- Painel metabólico abrangente (glicose, ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, albumina, bilirrubina sérica, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fósforo, magnésio, hormônio estimulador da tireoide, tiroxina livre, desidrogenase láctica, gama glutamil transferase, tempo de tromboplastina parcial ativada e tempo de protrombina);
- Biópsia opcional após término do tratamento, se presença de lesões residuais, qualificáveis pelos métodos de imagem.

Os pacientes cujos tratamentos foram interrompidos ou permanentemente suspensos devido a um evento adverso ou alteração laboratorial clinicamente significativa foram seguidos até a resolução ou estabilização do evento.

- **Avaliação de longo prazo:** após a visita de fim do estudo, tentou-se coletar o *status* de sobrevida para todos os pacientes a cada, ao menos, 6 meses por telefone, e-mail ou outro método, ou, mais frequentemente, no caso de pacientes que prosseguiram seus cuidados oncológicos. Os dados de segurança foram recolhidos até 90 dias após a última dose do medicamento do estudo.

3.4 Avaliação de toxicidades/eventos adversos e diretrizes gerais para manejo de toxicidades/eventos adversos

As toxicidades foram classificadas e graduadas com base nos critérios do *National Cancer Institute* – CTCAE (versão 4.03),¹⁴¹ e determinadas em todas as avaliações, com base em resultados da história médica, anamnese, exame físico, interrogatório dirigido e resultados de exames laboratoriais e de imagem, durante todo o tratamento do estudo e por um período de até 90 dias após a última administração de nivolumabe. A suspensão transitória/atrasos de dose por até 28 dias do tratamento com nivolumabe era permitida, de acordo com a gravidade do evento adverso, e em conformidade com a diretrizes adotadas (Apêndice B). Pacientes com atrasos na administração do nivolumabe superior a 28 dias em função de eventos adversos persistentes bem como aqueles que desenvolveram eventos adversos incompatíveis com nova dose poderiam ser descontinuados do estudo.

3.4.1 Características e definições de eventos adversos

- **Definição de Eventos Adversos (EA):** qualquer ocorrência médica indesejável em um participante do estudo clínico, temporalmente associada à utilização de um medicamento, quer seja considerado ou não como relacionado com o medicamento. Um EA pode, portanto, ser qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença (nova ou exacerbada) temporalmente associada à utilização de um medicamento. Exemplos de eventos que atendem à definição de EA incluem:

- Exacerbação de uma condição pré-existente crônica ou intermitente, incluindo um aumento na frequência e/ou no grau da condição;
- Novas condições detectadas ou diagnosticadas após a administração do tratamento no estudo, mesmo que possa ter estado presente antes do início do estudo;
- Sinais, sintomas ou sequelas clínicas de uma interação suspeita;
- Sinais, sintomas ou sequelas clínicas de uma suspeita de superdosagem do tratamento em estudo ou de uma medicação concomitante (a superdosagem *per se* não foi relatada como EA/SAE).

Quaisquer resultados anormais de testes laboratoriais (hematologia, bioquímica clínica ou análise de urina), ou outras avaliações de segurança (por exemplo, ECGs, exames radiológicos e medidas de sinais vitais) incluindo aqueles que pioram em relação ao basal, e os eventos considerados clinicamente significativos a partir do julgamento médico e científico do investigador foram registrados como um EA, de acordo com as definições fornecidas. No entanto, quaisquer resultados de avaliações de segurança clinicamente significativas associadas à doença subjacente, a menos que julgado pelo investigador que seja mais severo do que o esperado para a condição clínica, não foram qualificados como EA. "Falta de eficácia" ou "falha na ação farmacológica esperada", por si só, não foram classificados como EA.

Atribuição de um EA:

- Definido - O EA está claramente relacionado ao tratamento do estudo;
- Provável - O EA provavelmente está relacionado ao tratamento do estudo;
- Possível - O EA pode estar relacionado ao tratamento do estudo;
- Improvável - O EA está duvidosamente relacionado ao tratamento do estudo;
- Não relacionado - O EA claramente não está relacionado ao tratamento do estudo.

3.4.2 Diretrizes gerais para manejo de toxicidades e atrasos/suspensões de doses, bem como, para reinício do nivolumabe

O estudo obedeceu a protocolos estritos para manejo de toxicidades imunomediadas, definidos conforme gravidade das toxicidades, graduadas com base nos critérios do *National Cancer Institute* – CTCAE (versão 4.03),¹⁴¹ e descritos de forma geral no Apêndice B.

O uso do nivolumabe foi suspenso por toxicidade hematológica relacionada ao tratamento de grau ≥ 3 , toxicidades não hematológicas de grau ≥ 3 , incluindo alterações laboratoriais e eventos EAs graves ou com risco de vida. As decisões relacionadas a atrasos na dose, a regras para suspender/reiniciar o tratamento e à suspensão permanente são descritas no Apêndice B, conforme subtipo de toxicidades. Uma vez indicada suspensão, a terapia com nivolumabe poderia ser reiniciada, se julgada aceitável pelo investigador assistente, mediante resolução ou melhora dos eventos adversos de grau ≥ 3 a grau ≤ 1 , e as doses de corticosteroides reduzidas para ≤ 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente).

A interrupção de forma permanente do nivolumabe era indicada para qualquer uma das seguintes condições:

- Todas as reações adversas que ameacem a vida, incluindo, mas não se limitado a/à:
 - Toxicidade de grau 4 relacionada a drogas (não hematológica ou hematológica);
 - Diarreia com dor abdominal, febre, íleo paralítico ou sinais de irritação peritoneal; aumento da frequência das evacuações (7 ou mais evacuações acima do basal), incontinência fecal, necessidade de hidratação intravenosa por mais de 24 horas, hemorragia gastrointestinal e perfuração gastrointestinal.
- Neuropatia sensitiva ou motora grave (isto é, CTCAE grau 3 ou 4), síndrome de Guillain-Barré ou miastenia gravis ou outros sintomas neurológicos que afetem as atividades de vida diária;
- Reações adversas imunomediadas severas envolvendo outros órgãos (por exemplo, nefrite, pneumonite, pancreatite, miocardite não infecciosa), incluindo:
 - Recorrência de pneumonite grau ≥ 2 ;
 - Pneumonite graus 3 ou 4;
 - Nefrite graus 3 ou 4.
- Doença ocular imunomediada não responsiva à terapia imunossupressora;
- Reação infusional de graus 3 ou 4, ou recorrente, apesar de medicação de suporte;
- Incapacidade de reduzir a dose de corticosteroide para reações adversas imunomediada a ≤ 10 mg/dia de prednisona ou equivalente dentro de 4 semanas;
- Reações adversas de graus 2 ou 3 persistentes que não se recuperem para Grau ≤ 1 em 12 semanas após a última dose de nivolumabe, após discussão com o patrocinador e o investigador principal coordenador do estudo;
- Qualquer recorrência de reação adversa grave ou grau 3 relacionada ao tratamento.

3.5 Considerações estatísticas

O objetivo principal deste estudo de fase II foi avaliar a eficácia, definida pela taxa de melhor resposta objetiva (proporção de pacientes que atingem resposta completa + resposta parcial) documentada até a semana 24, em pacientes com CEC de pele avançado tratados com nivolumabe. A resposta foi avaliada utilizando os Critérios de Avaliação de Resposta em Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST*), versão 1.1.¹³⁹

O estudo utilizou um desenho de 2 estágios de Simon.¹⁴² O desfecho primário foi definido como a melhor TR (proporção de pacientes que atingem resposta completa somada à proporção de pacientes com resposta parcial) documentada até a semana 24 com base nos critérios RECIST 1.1. Uma TR de 5% ou inferior foi considerada não promissora; uma TR de ao menos 25% foi considerada promissora. A probabilidade de erros de tipo I e tipo II foi estabelecida em 0,10 cada. Portanto, 9 pacientes elegíveis e avaliáveis para resposta foram recrutados inicialmente. Mediante a documentação de, ao menos, uma resposta objetiva confirmada nessa primeira etapa (01/09), o estudo seria aberto para recrutamento de 15 pacientes adicionais, para um tamanho máximo de amostra de 24 indivíduos. Este desenho forneceu uma probabilidade de 90% de um resultado positivo para uma TR de, pelo menos, 25%, e uma probabilidade de 90% de um resultado negativo para uma TR de 5% ou inferior. O resultado global do estudo foi considerado positivo mediante, ao menos, três respostas objetivas observadas no grupo de 24 pacientes. Conforme estimativa original, esperava-se recrutar, aproximadamente, 1-2 pacientes por mês e, portanto, a conclusão do recrutamento para o protocolo, caso positivo, se daria em até 24 meses.

Desfechos secundários do estudo incluíram mediana de SG, mediana de SLP, duração de resposta e a tolerância ao nivolumabe, avaliada pela caracterização de toxicidades/eventos adversos. Os desfechos secundários caracterizados como tempo para evento foram definidos da seguintes forma:

- **Sobrevida Livre de Progressão (SLP):** definida como o período entre o início do tratamento do estudo até a ocorrência de doença recorrente ou progressiva objetivamente documentada (tomando como referência para progressão a menor medida registrada no estudo), a morte ou a data do último contato.

- **Duração de resposta:** definida como o período de tempo entre a primeira vez em que foi documentada RP/RC até a primeira data de confirmação de doença recorrente ou progressiva objetivamente documentada (tomando como referência para doença progressiva a menor medida registrada no estudo).

- **Sobrevida Global (SG):** definida como o intervalo entre o início do tratamento até a morte ou a data do último contato.

As medianas de SG e SLP foram estimadas de acordo com o método de Kaplan-Meier,¹⁴³ e o modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para avaliar o tempo até a ocorrência dos desfechos.¹⁴⁴ Toxicidades foram relatadas por tipo, frequência e gravidade, de acordo com os Critérios de Toxicidade Comum do NCI mais recentes.

Todos os pacientes tratados com nivolumabe e avaliáveis para resposta, mediante presença de lesões mensuráveis, foram incluídos nas análises de resposta, incluindo eventuais óbitos precoces. Os pacientes que não atingiram avaliação de resposta após início do tratamento foram considerados não respondedores nesse período. Os pacientes com deterioração clínica global do estado de saúde, de modo a demandar a descontinuação do tratamento sem evidência objetiva de PD, foram registrados como "deterioração sintomática" e, se houvesse indisponibilidade de exames subsequentes, classificados como apresentando progressão de doença.

Todos os pacientes que receberam uma dose de nivolumabe foram considerados avaliáveis para análise de segurança. Os pacientes que não experimentarem o evento de interesse até o final do estudo foram censurados no momento do último acompanhamento.

Foram fornecidas estatísticas descritivas para demografia, segurança, eficácia e biomarcadores, conforme apropriado. Análises exploratórias foram conduzidas com o objetivo de avaliar as associações entre biomarcadores séricos medidos de forma seriada e a eficácia clínica, dentro de cada componente do estudo. Análises univariadas entre duas variáveis qualitativas foram realizadas por meio de testes qui-quadrado, e exato de Fisher ou da razão de verossimilhança; o nível de significância adotado foi 5% (p-valor $\leq 0,05$).

3.5.1 Critérios para avaliação do desfecho primário: resposta terapêutica

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação de estadiamento antes do início do nivolumabe, bem como, a subsequentes avaliações de resposta por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética da área afetada, se consideradas necessárias pelo médico assistente.

A confirmação do tipo de resposta e a progressão foram avaliadas usando os critérios internacionais propostos pela diretriz revisada RECIST, versão 1.1.¹³⁹ As alterações no maior diâmetro (medição unidimensional) das lesões tumorais, e o menor diâmetro, no caso de linfonodos malignos, são utilizados nos critérios RECIST. A resposta completa ou parcial só pôde ser confirmada se os critérios para cada um fossem preenchidos após uma avaliação subsequente (≥ 4 semanas depois).

Conforme previamente salientado, em indivíduos com evidência inicial de progressão de doença (PD) de acordo com os critérios RECIST, foi facultado ao investigador manter o paciente em uso do tratamento do estudo até a confirmação da progressão de doença em 6 a 8 semanas, desde que o paciente mantivesse o benefício clínico, boa tolerância e continuasse a satisfazer todos os critérios de tratamento do estudo. Todas as aferições realizadas em exames de imagem foram realizadas e registradas em notação métrica por um radiologista de referência independente. Ainda que facultadas no protocolo original, as medidas clínicas de lesões superficiais não foram empregadas, uma vez que todos os pacientes incluídos apresentavam lesões mensuráveis por técnicas radiológicas.

As seguintes terminologias e definições foram utilizadas para definição das lesões avaliadas no estudo:

- **Doença mensurável:** Foram definidas como lesões mensuráveis aquelas que pudessem ser medidas com precisão em, pelo menos, uma dimensão (o diâmetro mais longo deveria ser medido para lesões não linfonodais e o diâmetro mais curto para lesões linfonodais) como $> 20\text{mm}$ por radiografia de tórax, com $> 10\text{mm}$ por TC ou RM, ou $> 10\text{ mm}$ por exame clínico com paquímetro. Todas as medidas tumorais deveriam ser registradas em milímetros (ou frações decimais de centímetros). Para ser considerado patologicamente aumentado e mensurável, um linfonodo deveria ter $> 15\text{ mm}$ no menor eixo, quando avaliado por TC. Nas avaliações inicial (pré-tratamento) e de seguimento, apenas o eixo curto foi medido e seguido. As lesões tumorais situadas em uma área anteriormente irradiada não foram consideradas mensuráveis, a menos que houvesse evidência de progressão após a radioterapia.

- **Doença não mensurável:** Foram definidas como não mensuráveis todas as outras lesões (ou locais de doença), incluindo pequenas lesões (maior diâmetro $< 10\text{mm}$ ou linfonodos patológicos com ≥ 10 a $< 15\text{mm}$ no menor eixo). As lesões ósseas, leptomenígeas, ascite, derrames pleurais ou pericárdicos, linfangite cutânea/pulmonar, doenças inflamatórias da mama e massas abdominais (não acompanhadas por TC ou RNM) foram, similarmente, consideradas não mensuráveis.

- **Lesões-alvo:** Foram definidas como lesões-alvo todas as lesões mensuráveis, até, no máximo, 2 lesões por órgão e 5 lesões no total, representativas de todos os órgãos envolvidos. As lesões-alvo devem foram selecionadas com base em seu tamanho (lesões com o maior diâmetro), desde que passíveis repetidas medições reprodutíveis. Uma soma dos diâmetros (maior eixo para as lesões não nodais, menor eixo para lesões nodais) para todas as lesões-alvo foi calculada e relatada como diâmetro da soma *baseline*. Os diâmetros da soma basal foram utilizados como referência para caracterizar qualquer regressão objetiva na dimensão mensurável da doença.

- **Lesões não alvo:** Foram definidas como lesões não alvo todas as outras lesões (ou locais de doença) que não preencheram os critérios acima, bem como, quaisquer lesões mensuráveis além das 5 lesões-alvo. Ainda que a mensuração dessas lesões não fosse necessária, sua presença, sua ausência ou seu surgimento foi avaliada/o nos critérios de resposta.

As seguintes terminologias e definições foram utilizadas para aferição dos desfechos no estudo:

- **Avaliação de lesões-alvo:**

Resposta Completa (RC): desaparecimento de todas as lesões alvo. Qualquer linfonodo (seja alvo ou não alvo) deveria ter redução do menor eixo para < 10 mm.

Resposta Parcial (RP): redução de, pelo menos, 30% na soma dos diâmetros das lesões-alvo, tomando como referência os diâmetros da soma basal.

Progressão de Doença (PD): aumento de, pelo menos, 20% na soma dos diâmetros das lesões-alvo, tomando como referência a menor soma em estudo (incluindo a soma basal, se esta for a menor em estudo). Além do aumento relativo de 20%, a soma também deveria demonstrar um aumento absoluto de, pelo menos, 5 mm. O surgimento de 1 ou mais novas lesões também foi considerado progressão de doença.

Doença estável (DE): ausência de redução suficiente para configurar RP e ausência de aumento suficiente para configurar PD, tomando como referência o menor diâmetro da soma durante o estudo.

- **Avaliação de lesões não alvo:**

Resposta Completa (RC): desaparecimento de todas as lesões não alvo e normalização do nível de marcador tumoral. Todos os gânglios linfáticos deveriam apresentar tamanho não patológico (< 10 mm de eixo curto).

Não CR/Não PD: Persistência de 1 ou mais lesão não alvo.

Progressão de doença (PD): surgimento de 1 ou mais lesões novas e/ou progressão inequívoca de lesões existentes não alvo.

3.6 Considerações éticas

O estudo, bem como seu TCLE (Anexo A), foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, conforme Parecer de número 2.563.587, datado de 26 de março de 2018 (Anexo B). O estudo foi conduzido em linha com as premissas do Guia de Boas Práticas Clínicas definido pelo Conselho Internacional de Harmonização (ICH), que rege as considerações éticas e científicas para projetar, conduzir, registrar e relatar ensaios envolvendo seres humanos, e de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque. O estudo foi devidamente registrado na Plataforma Brasil do Conselho Nacional de Saúde (registro CAAE 81951317.5.1001.0065), bem como, na base clinicaltrials.gov (registro NCT03834233).

A participação dos indivíduos no estudo foi voluntária, e livre de qualquer forma de estímulo financeiro. Todos os pacientes receberam explicações sobre a natureza e os objetivos do projeto, a extensão dos riscos, os benefícios, as toxicidades ou os efeitos colaterais, as alternativas terapêuticas, os custos ou os encargos financeiros, a duração do estudo e sobre a natureza voluntária do estudo. A todos os pacientes foi oferecido tempo para leitura do TCLE, bem como, para esclarecimentos das dúvidas antes da sua assinatura. Uma via do TCLE, rubricada, datada e assinada tanto pelo paciente quanto pelo investigador (principal ou delegado) foi entregue ao paciente, e a outra retida nas instituições participantes. Nenhum procedimento do estudo foi realizado antes da assinatura do TCLE.

Todos os registros foram mantidos em confidencialidade e os dados registrados em um banco de dados seguro por meio de formulários padronizados de relatório de casos (*Case Report Forms* – CRFs). As análises subsequentes foram conduzidas mediante remoção dos dados que permitissem qualquer identificação dos indivíduos, a não ser pelos pesquisadores diretamente vinculados à condução do estudo. Da mesma forma, dados de identificação pessoal não foram utilizados em relatórios ou publicações resultantes deste estudo.

4 RESULTADOS

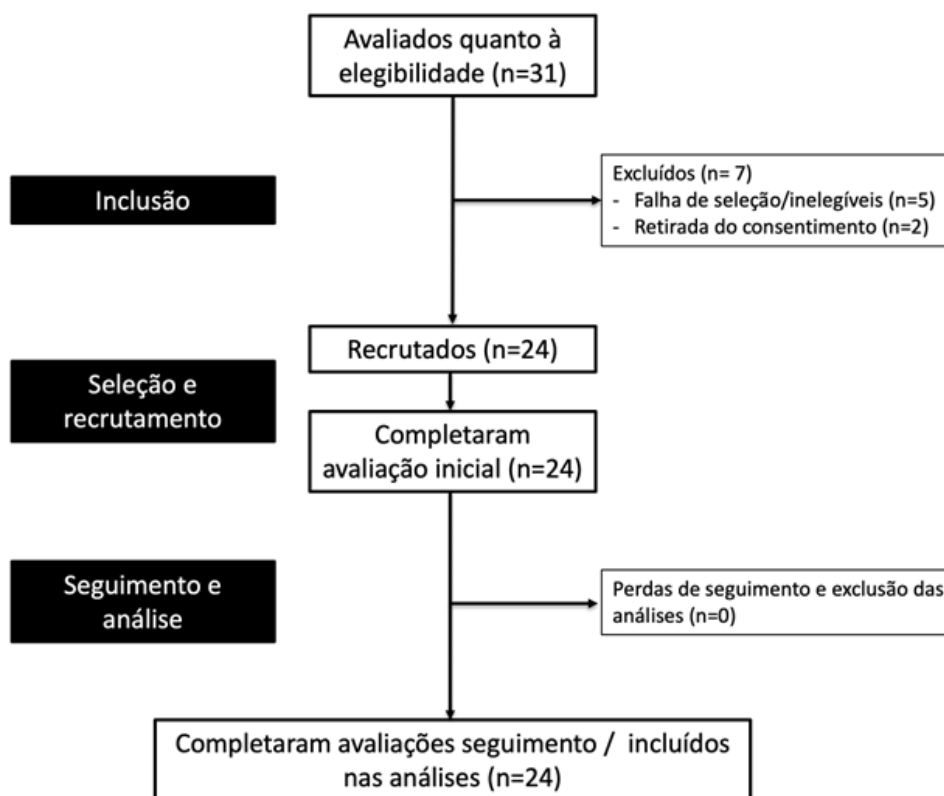
4 RESULTADOS

4.1 Condução do estudo

O estudo recebeu aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo em 26 de março de 2018, e foi oficialmente ativado a partir de 09 de maio de 2018. A inclusão do primeiro paciente, conforme assinatura do TCLE, deu-se em outubro de 2018, com primeiro tratamento realizado em novembro de 2018. Devido à confirmação de, ao menos, 1 resposta objetiva, dentre 9 pacientes inicialmente arrolados no primeiro estágio, o estudo seguiu o planejamento, até atingir casuística total. Entre outubro de 2018 e outubro de 2019, todos os 24 pacientes com CEC de pele avançado foram recrutados. Às custas de uma estratégia eficaz de referenciamento e divulgação, sobretudo mediante a cooperação entre serviços vinculados ao Sistema Único de Saúde, o estudo foi capaz de completar seu recrutamento, aproximadamente, 12 meses antes do prazo originalmente previsto.

Ao todo, trinta e um pacientes foram avaliados quanto à elegibilidade. Conforme pormenorizado no diagrama CONSORT (Figura 2), dois pacientes retiraram o consentimento, e 5 pacientes foram considerados falha de seleção/inelegíveis. As causas para exclusão foram: infecção vigente, impedindo início do tratamento e demais procedimentos da avaliação para inclusão (n=2), diagnóstico de hepatite C ativa (n=1), ausência de lesões-alvo consideradas mensuráveis (n=1) e intercorrência clínica em paciente que recusou tratamento adequado (n=1; paciente com diagnóstico de distúrbio da condução cardíaca demandando implante de marcapasso). Os demais 24 pacientes concluíram a avaliação inicial e foram incluídos no estudo, recebendo, ao menos, uma dose do nivlumabe.

Não houve perdas de seguimento dentre os pacientes incluídos ou limitações que resultassem em exclusão de indivíduos das análises, e todos os 24 pacientes foram incluídos nas análises finais tanto de eficácia quanto de segurança. Nenhum paciente optou por prosseguir com a biópsia na semana 12; apenas um paciente foi submetido à biópsia de final de estudo, compatível com resposta completa.

Figura 2 - Diagrama de fluxo CONSORT

Fonte: De autoria própria.

4.2 Características dos pacientes

A mediana de idade dos pacientes incluídos foi 74 anos, variando de 48 a 93 anos, em sua maioria, com cor da pele branca (n=18; 75%) e com proporção entre indivíduos do sexo masculino e feminino de 1,4:1. Os sítios primários de manifestação do CEC, mais comumente, foram cabeça e pescoço (n=10; 42%), tronco (n=7; 29%) e extremidades (n=6; 25%). Fatores de risco identificados na histórica clínica incluíram exposição solar crônica em 16 pacientes (67%) e queimaduras prévias em 3 pacientes (12,5%); em 5 pacientes (21%), nenhum fator de risco claro além do fototipo/cor da pele foi identificado.

No momento de inclusão no estudo, as proporções de pacientes com doença localmente avançada/irressecável (n=4), locorregional, definida pela presença de envolvimento nodal (n=16), e metastática (n=4) eram 16,6%, 66,7% e 16,7%, respectivamente, e as metástases a distância, mais frequentemente, se manifestaram nos pulmões (n=3; 12,5%); um paciente (4,2%) apresentava metástases na forma de linfonodos a distância.

Todos os 24 pacientes haviam sido submetidos a alguma forma de abordagem cirúrgica previamente, seja na forma de excisão ampla ou de biópsias excisionais ou incisionais, e 10

pacientes (42%) também receberam radioterapia prévia. A mediana, estimada em meses, entre o momento do diagnóstico e início do tratamento com nivolumabe foi 9,9 meses, com intervalo de 2,5 a 112,5 meses.

As características demográficas e patológicas se encontram detalhadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas e patológicas da amostra (n=24)

Variáveis	Amostra total (n=24)
Idade à inclusão	
Média (desvio padrão)	74 (11,4)
Mediana (mínimo - máximo)	74 (48 - 93)
Sexo	
Feminino	10 (41,7%)
Masculino	14 (58,3%)
Cor da pele	
Amarela	1 (4,2%)
Branca	18 (75%)
Indeterminada/não informada	1 (4,2%)
Parda	4 (16,7%)
Sítio primário	
Abdome	1 (4,2%)
Cabeça/pescoço	10 (41,7%)
Extremidade	6 (25%)
Tronco	7 (29,2%)
Fator de risco	
Queimadura	3 (12,5%)
Sem fator claro	5 (20,8%)
Sol	16 (66,7%)
Radioterapia prévia	
Não	14 (58,3%)
Sim	10 (41,7%)
Apresentação	
Localmente avançado	4 (16,7%)
Locorregional	16 (66,7%)
Metastático	4 (16,7%)
Sítios de metástases a distância	
Linfonodos	1 (4,2%)
Pulmão	3 (12,5%)
Ausência de metástases à distância	20 (83,3%)
Intervalo em meses entre o diagnóstico e tratamento	
Média (desvio padrão)	18 (24,8)
Mediana (mínimo - máximo)	9,9 (2,5 - 112,5)

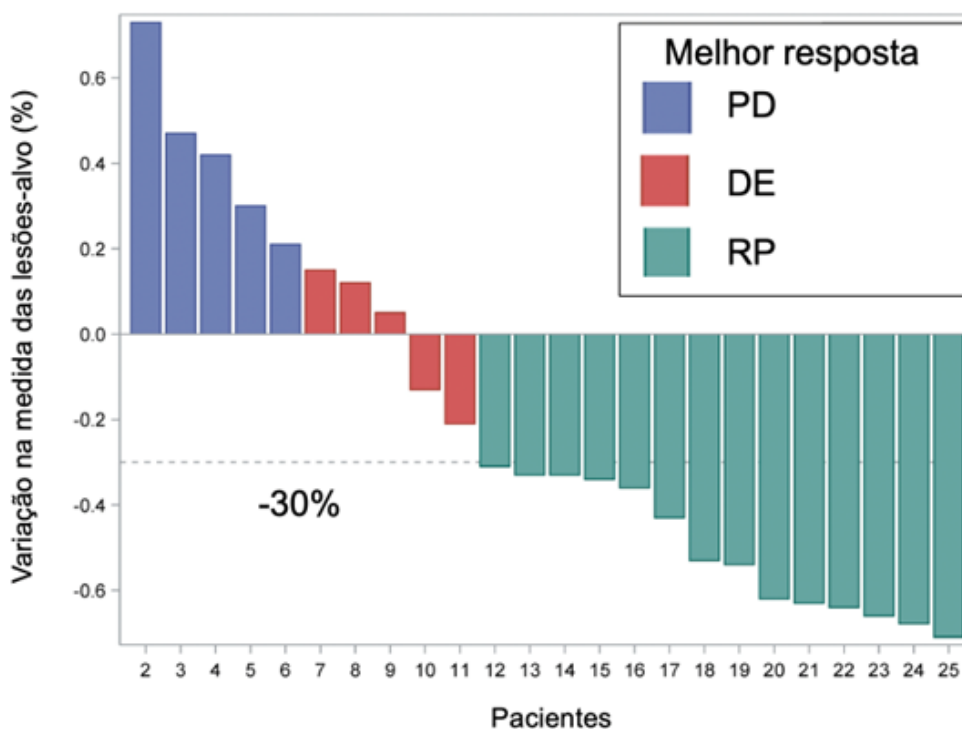
4.3 Eficácia do nivolumabe no CEC de pele avançado

No momento de fechamento da base de dados e subsequentes análises, todos os 24 pacientes haviam descontinuado o tratamento: dez pacientes completaram 12 meses de tratamento e se mantinham sem progressão, e 14 pacientes desenvolveram progressão de doença e/ou faleceram, incluindo 2 pacientes que vieram a óbito por causas não oncológicas e sem progressão documentada de doença. A mediana de seguimento foi 17,6 meses.

A mediana de doses de nivolumabe foi 26, variando de 1 a 26, e a mediana de duração de tratamento foi 12 meses. As causas para descontinuação do tratamento com nivolumabe foram: conclusão dos 12 meses de tratamento, conforme definido no protocolo (n=13; 54,2%), progressão de doença (n=9; 37,5%) e outras causas (n=2; 8,4%), incluindo um paciente que desenvolveu uma forma grave de COVID-19 e faleceu em função de complicações do quadro infeccioso, e um paciente que descontinuou o tratamento por toxicidades. Dois pacientes continuaram a receber nivolumabe além da progressão inicial, com subsequente controle de doença e benefício clínico, até um total de 12 meses de tratamento.

Vinte e quatro pacientes foram considerados avaliáveis para eficácia com base nos critérios RECIST 1.1, e a melhor TR documentada ao longo de todo o período de seguimento foi de 58,3%, com 14 pacientes atingindo resposta parcial (Figura 3), incluindo 5 pacientes com respostas objetivas dentre os 9 recrutados na primeira etapa do estudo. A melhor TR em 24 semanas foi 58,3%, e a mediana de tempo para resposta objetiva foi 12 semanas. Controle de doença, definido pela documentação de resposta objetiva ou doença estável, foi obtida em 19 pacientes (79%), e 5 pacientes (20,8%) desenvolveram progressão de doença como melhor resposta. Não houve documentação de respostas completas, tampouco casos de pseudoprogredão ou resposta objetiva tardia após progressão inicial. Os detalhes da avaliação de resposta se encontram detalhados na Tabela 2 e documentações fotográficas de algumas das respostas são representadas na Figura 4.

Figura 3 - Gráfico em cachoeira representando as melhores respostas obtidas com nivolumabe em 24 pacientes avaliáveis para resposta por RECIST 1.1



Fonte: De autoria própria.

Cada barra representa um paciente incluído no estudo e avaliado para resposta; todas as respostas foram documentadas durante as primeiras 24 semanas. PD – progressão de doença/DE – doença estável/RP – resposta parcial

Tabela 2 - Caracterização das respostas obtidas com nivolumabe às 24 semanas (desfecho primário do estudo)

Respostas	Total = 24 (%)
Respostas objetivas até 24 semanas	14 (58.3%)
Melhor resposta objetiva - n (%)	
Resposta completa (RC)	0
Resposta parcial (RP)	14 (58.3%)
Doença estável (DE)	5 (20.8%)
Progressão de doença (PD)	5 (20.8%)
Taxa de controle de doença (RC+RP+DE)	19 (79%)

RC – resposta completa/ RP – resposta parcial/ DE – doença estável/
PD – progressão de doença

Figura 4 - Documentações fotográficas de respostas obtidas com nivolumabe

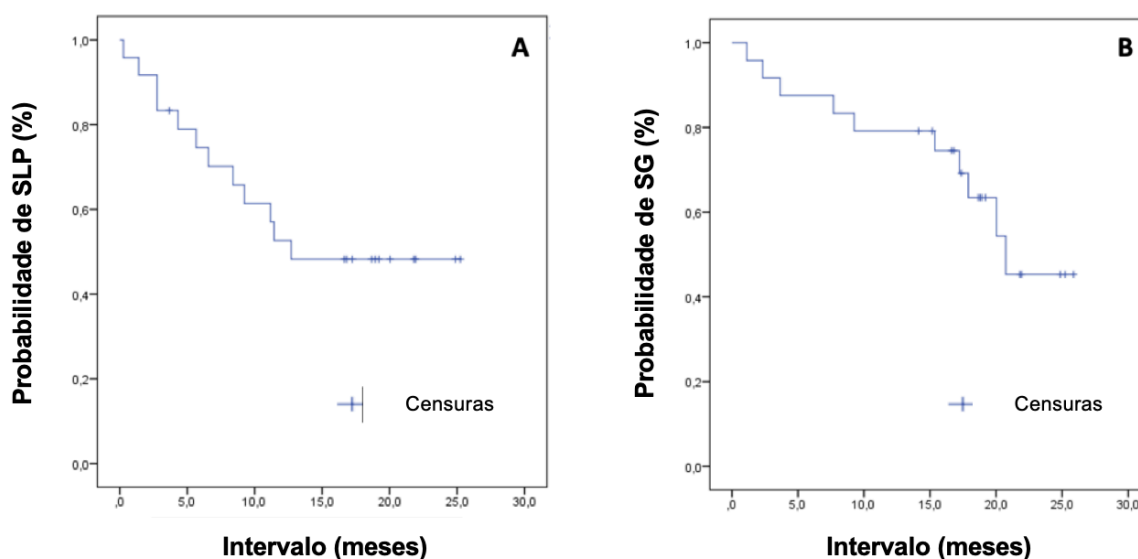
Fonte: De autoria própria.

As imagens foram obtidas mediante consentimento dos pacientes, e ao longo do tratamento com nivolumabe.

Quanto à eficácia do nivolumabe avaliada por meio dos desfechos aferido a partir do intervalo para documentação do evento, os seguintes resultados foram obtidos: a mediana de duração de resposta não foi atingida; a mediana de SLP foi 12,7 meses (intervalo de confiança de 95% 11,5 meses – não atingido) e a mediana de sobrevida global estimada 20,7 meses, (intervalo de confiança de 95% 15,7 meses – não atingido) (Figura 5: painéis A e B). Dentre 14

pacientes que atingiram resposta objetiva, cinco desenvolveram subsequente progressão de doença. Convém salientar que, dos 12 pacientes que completaram 26 ciclos de nivolumabe (12 meses de tratamento) com resposta objetiva ou doença estável mantidas, ou seja, com controle de doença, dez (83%) se mantiveram sem progressão subsequente até fechamento da coleta de dados.

Figura 5 - Curvas de Kaplan-Meier representando a sobrevida livre de progressão (painel A) e sobrevida global (painel B)



Fonte: De autoria própria.

Nas análises univariadas, sexo (masculino *versus* feminino), grupos etários (menos de 65 anos *versus* 65 anos ou mais), fatores de risco identificados (exposição solar *versus* queimaduras prévias *versus* outro/desconhecido) ou apresentação inicial (localmente avançado *versus* locorregional *versus* doença metastática) não se relacionaram com a chance de se obter uma resposta objetiva; entretanto, o tratamento prévio com radioterapia se associou à menor probabilidade de resposta ($p=0,035$). Algumas análises não foram realizadas devido ao número limitados de pacientes com cada variável (Tabela 3).

Tabela 3 - Análises univariadas incluindo fatores clínicos e patológicos, e associação com respostas objetivas ou progressão de doença

Variáveis	Resp. Objetiva		p-valor	PD		p-valor
	Sim	Não		Não	Sim	
Sexo						
Feminino	7 (50%)	3 (30%)	0,421**	5 (41,7%)	5 (41,7%)	1,000*
Masculino	7 (50%)	7 (70%)		7 (58,3%)	7 (58,3%)	
Total	14 (100%)	10 (100%)		12 (100%)	12 (100%)	
Faixa etária						
Até 65 anos	4 (28,6%)	2 (20%)	1,000**	2 (16,7%)	4 (33,3%)	0,640**
Acima de 65 anos	10 (71,4%)	8 (80%)		10 (83,3%)	8 (66,7%)	
Total	14 (100%)	10 (100%)		12 (100%)	12 (100%)	
Sítio primário						
Abdome	1 (7,1%)	0 (0%)	NC	1 (8,3%)	0 (0%)	NC
Cabeça/Pescoço	4 (28,6%)	6 (60%)		5 (41,7%)	5 (41,7%)	
Extremidade	3 (21,4%)	3 (30%)		2 (16,7%)	4 (33,3%)	
Tronco	6 (42,9%)	1 (10%)		4 (33,3%)	3 (25%)	
Total	14 (100%)	10 (100%)		12 (100%)	12 (100%)	
Fator de risco						
Queimadura	2 (14,3%)	1 (10%)	0,941***	0 (0%)	3 (25%)	0,068***
Sem fator claro	3 (21,4%)	2 (20%)		2 (16,7%)	3 (25%)	
Exposição solar	9 (64,3%)	7 (70%)		10 (83,3%)	6 (50%)	
Total	14 (100%)	10 (100%)		12 (100%)	12 (100%)	
Apresentação						
Localmente avançado	2 (14,3%)	2 (20%)	0,087***	3 (25%)	1 (8,3%)	0,212***
Locorregional	8 (57,1%)	8 (80%)		6 (50%)	10 (83,3%)	
Metastático	4 (28,6%)	0 (0%)		3 (25%)	1 (8,3%)	
Total	14 (100%)	10 (100%)		12 (100%)	12 (100%)	
Sítio de metástases a distância						
Linfonodos	1 (7,1%)	0 (0%)	NC	1 (8,3%)	0 (0%)	NC
Não	10 (71,4%)	10 (100%)		9 (75%)	11 (91,7%)	
Pulmão	3 (21,4%)	0 (0%)		2 (16,7%)	1 (8,3%)	
Total	14 (100%)	10 (100%)		12 (100%)	12 (100%)	
Radioterapia prévia						
Não	11 (78,6%)	3 (30%)	0,035**	8 (66,7%)	6 (50%)	0,408*
Sim	3 (21,4%)	7 (70%)		4 (33,3%)	6 (50%)	
Total	14 (100%)	10 (100%)		12 (100%)	12 (100%)	

*Teste qui-quadrado;

**Teste Exato de Fisher;

***Teste da Razão de verossimilhança.

Nota: NC = não calculado (menos de 3 pacientes em alguma(s) linha(s) e/ou coluna(s)).

Um nível de significância de 5% foi considerado.

4.4 Segurança do nivolumabe no CEC de pele avançado

Eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento ocorreram em 21 pacientes (87,5%), em sua maioria, de grau 1 ou 2 (n=15; 62,5%). A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento de graus $\geq 3^\circ$ foi de 25% (n=6), e 1 único paciente descontinuou o tratamento com nivolumabe em função de eventos adversos (elevação grau 3 de AST/nefrite de grau 2 persistente). Nenhuma morte relacionada ao tratamento foi observada. Atrasos na administração do nivolumabe ou interrupções transitórias ocorreram em 7 pacientes (29,2%) (Tabela 4).

Os eventos adversos de qualquer grau mais incidentes foram hipotireoidismo (n=8; 33%), prurido (n=8; 33%), fadiga (n=7; 29%), linfopenia (n=7; 29%), artralgia (n=7; 29%), elevação de gama glutamil transferase (n=6; 25%) e exantema/rash (n=6; 25%). Três pacientes (12,5%) manifestaram reações infusionais. A descrição quantitativa e qualitativa dos eventos adversos se encontra pormenorizada nas Tabelas 5 e 6.

A incidência de eventos adversos de qualquer grau (p=0.55) ou de graus ≥ 3 (p=0.665) não se relacionou com a probabilidade de resposta ou progressão em análise univariada.

Convém salientar que o perfil de tolerância do nivolumabe nessa população se mostrou alinhado com os dados acumulados na literatura e com a experiência acumulada em outras indicações, sem novas toxicidades ou novos eventos de interesse.

Tabela 4 - Incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento e demais desfechos relacionados à segurança do nivolumabe

Eventos adversos (EA)	N = 24 (%)
EA de qualquer grau	21 (87.5%)
Grau– n(%)	15 (62.5%)
Grau 1 ou 2	14 (58%)
Grau 2 ou superior	6 (25%)
Grau 3 ou superior	0
Grau 5 (óbito)	
Atrasos de dose/interrupções transitórias	7 (29.2%)
EA levando à descontinuação	1 (4.2%)
Reações infusionais	3 (12.5%)

Tabela 5 - Descrição qualitativa e quantitativa dos eventos adversos relacionados ao nivolumabe ocorrendo em $\geq 10\%$ dos pacientes

Eventos adversos relacionados ao tratamento ($\geq 10\%$ do pacientes)	Qualquer grau	Grade ≥ 3
Evento		
Hipotireoidismo	8 (33)	0
Prurido	8 (33)	0
Linfopenia	7 (29)	1 (4)
Fadiga	7 (29)	1 (4)
Artralgia	7 (29)	0
Exantema/rash	6 (25)	1 (4)
Elevação de GGT	6 (25)	0
Elevação de ALT	4 (16)	0
Elevação de AST	3 (12)	1 (4)
Anemia	3 (12)	0
Elevação de FA	3 (12)	0
Trombocitopenia	3 (12)	0

Nota: GGT: gama glutamil transferase; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; FA: fosfatase alcalina.

Tabela 6 - Descrição qualitativa e quantitativa dos eventos adversos relacionados ao nivolumabe ocorrendo em menos de 10% dos pacientes

Eventos adversos relacionados ao tratamento ($<10\%$ do pacientes)	Qualquer grau	Grade ≥ 3
Evento		
Nefrite	2 (8)	1 (4)
Tireoidite	2 (8)	0
Xerodermia	2 (8)	0
Elevação de creatinina	2 (8)	0
Inapetência	2 (8)	0
Xeroftalmia	2 (8)	0
Orquiepididimite	1 (4)	0
Disidrose	1 (4)	0
Náuseas	1 (4)	0

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Nesse estudo de fase II, o uso do nivolumabe em monoterapia no tratamento em primeira linha resultou em elevada atividade antitumoral em pacientes com CEC de pele avançado sem tratamentos sistêmicos prévios. Uma estratégia eficaz de seleção de pacientes com base no cuidado multidisciplinar e referenciamento entre instituições destinadas ao cuidado do paciente oncológico permitiu a conclusão do recrutamento, aproximadamente, 12 meses antes do originalmente planejado. Com uma mediana de seguimento de 17,6 meses, o estudo atingiu seu objetivo e desfecho primário ao demonstrar uma TR em 24 semanas de 58,3%, além de uma taxa de controle de doença de 79%. O uso do nivolumabe resultou em uma SLPm de 12,7 meses e SGM estimada em 20,7 meses. A maior parte das respostas (9/14) ocorreu precocemente, com documentação já na primeira avaliação com 12 semanas, e nenhum caso de pseudoprogressão¹⁴⁰ foi observado nessa coorte. No presente estudo, a mediana de duração de resposta não foi atingida no momento das análises dos dados, ressaltando a possibilidade de respostas duráveis, mesmo após descontinuação da terapia com nivolumabe. Além de pronunciada eficácia, o nivolumabe resultou em tolerância aceitável, apesar da inclusão de pacientes em idades avançadas, o que se confirmou pela alta taxa de conclusão do tratamento conforme estabelecido no protocolo e reduzida proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a toxicidades.

Os resultados obtidos no presente estudo se comparam favoravelmente aos padrões históricos de tratamento do CEC de pele, incluindo quimioterapia ou agentes anti-EGFR, associados a benefícios, frequentemente, de curta duração,^{55,61,81-88} e se aproximam daqueles demonstrados em estudos recentes que culminaram com aprovações regulatórias dos agentes cemiplimabe e pembrolizumabe,¹⁴⁵ confirmando a mudança de paradigma observada no tratamento sistêmico do CEC de pele avançado (Tabela 7). Em diferentes estudos publicados após a concepção do presente protocolo, anticorpos monoclonais anti-PD-1 semelhantes ao nivolumabe resultaram em taxas de resposta variando de 35% a mais de 50% no CEC de pele avançado, com respostas, frequentemente, duráveis.¹⁴⁶⁻¹⁵⁰

O agente anti-PD-1 cemiplimabe foi investigado em pacientes com CEC de pele incluídos na coorte de expansão de um estudo de fase I e, subsequentemente, em um estudo de fase II.¹⁴⁶ Na publicação parcial do estudo que serviu de base para aprovação regulatória do cemiplimabe, foram incluídos 26 indivíduos com doença localmente avançada ou metastática (coorte de expansão do estudo de fase I), bem como, 59 indivíduos apenas com doença metastática (coorte do estudo de fase II), tendo a TR por RECIST 1.1 avaliada mediante revisão central

independente como desfecho primário. Desfechos secundários incluíam duração de resposta, SLP, SG e segurança. Pacientes com doenças autoimunes demandando terapia imunossupressora, histórico de transplante de órgão sólido ou neoplasia sincrônica foram excluídos, bem como, aqueles com neoplasias hematológicas do estudo de fase II. O cemiplimabe foi administrado na dose de 3mg/kg a cada 14 dias, com avaliações de resposta a cada 8 semanas, com duração de tratamento de até 48 semanas no estudo de fase I e 96 semanas no estudo de fase II. Dentre aqueles incluídos na coorte de expansão (n=26), a mediana de idade foi de 73 anos, e 58% e 77% dos pacientes haviam recebido tratamentos sistêmicos ou radioterapia, respectivamente. Com mediana de seguimento de 11 meses, a TR foi de 50%, com mediana para resposta de 2,3 meses. Dentre os pacientes com doença metastática incluídos no estudo de fase II, a mediana de idade foi de 71 anos (intervalo: 38 a 93 anos) e 56% e 85% haviam recebido tratamentos sistêmicos ou radioterapia, respectivamente. Nessa coorte, respostas objetivas foram documentadas em 28 pacientes (47%), incluindo 4 respostas completas (7%), com mediana para resposta de 1,9 meses e respostas excedendo 6 meses em 57% dos casos. A incidência de eventos adversos de grau 3 ou superior, independentemente da relação com medicamento do estudo, foi de 42%, e a taxa de descontinuação do tratamento por toxicidades foi de 5%.¹⁴⁶ Esse mesmo estudo de fase II, que ainda se encontra em andamento, contemplou coortes subsequentes de pacientes com doença localmente avançada ou metastática, e tratados com regimes alternativos de cemiplimabe, incluindo a dose aprovada para uso clínico de 350mg administrados a cada 21 dias. Em uma publicação subsequente do mesmo estudo, limitada à coorte de 78 pacientes apenas com CEC de pele localmente avançado, e que teve por desfecho primário também a taxa de resposta objetiva, respostas parciais e completas ocorreram em 31% e 15% dos casos, respectivamente, configurando uma TR de 44%, com mediana de duração de resposta, SLP e SG não atingidas.¹⁴⁷ Eventos adversos de graus 3 ou 4 foram reportados em 44% dos pacientes. Uma recente atualização desse estudo de fase II apresentou dados de três das coortes, incluindo um total de 193 pacientes tratados com cemiplimabe, com mediana de idade de 71 anos (intervalo: 38-96 anos) e predomínio de tumores primários em cabeça e pescoço (67,9%). A TR agregada foi de 47,2%, com mediana de SLP de 22,1m e mediana de SG não atingida, com 61,8% dos pacientes vivos em 48 meses. Nessa casuística expandida, a taxa de descontinuação do tratamento por eventos adversos foi de 6,7%, e a incidência de eventos adversos de grau 3 ou superior foi de 49,2%, porém com apenas 9,8% classificados como imunomediados.¹⁴⁸

Um anticorpo monoclonal anti-PD-1 distinto, o pembrolizumabe, também foi avaliado no CEC de pele em dois estudos prospectivos distintos, ambos de braço único, e que também excluíram indivíduos com condições autoimunes ativas, em uso de imunossuppressores e aqueles com histórico de transplante de órgãos sólidos.^{149,150} No estudo KEYNOTE-629, pacientes com CEC de pele avançado e não passível de cirurgia ou tratamento radioterápico com intuito foram tratados com pembrolizumabe na dose de 200mg a cada 21 dias por até, aproximadamente, 2 anos.¹⁴⁹ O desfecho primário desse estudo de fase II foi a TR avaliada centralmente, de forma independente, com base nos critérios RECIST 1.1. Dentre 105 pacientes incluídos, noventa e um (86,7%) haviam recebido terapias sistêmicas prévias. Com mediana de seguimento de 11,4 meses, a TR foi de 34,4% (incluindo 3,8% de respostas completas), com mediana de duração de resposta não atingida e mediana de SLP de 6,9 meses.¹⁴⁹ As causas mais frequentes associadas à descontinuação do tratamento foram progressão de doença (35,2%) ou ocorrência de toxicidades (12,4%). A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou superior foi de 5,7%. No segundo estudo de fase II citado, e que incluiu um total de 57 pacientes com CEC de pele avançado e sem tratamentos sistêmicos prévios e com mediana de idade de 79 anos (intervalo: 42 a 99 anos), a TR ao pembrolizumabe foi de 42%, incluindo 4 respostas completas (7%), com mediana de tempo para resposta de 9 semanas.¹⁵⁰ A mediana de SG foi de 25,3 meses, e o perfil de tolerância foi consistente com os dados de literatura para uso desse agente anti-PD-1 em monoterapia, com incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou superior de 7%. Convém salientar o ganho significativo em qualidade de vida observado nesse estudo.¹⁵⁰

Apesar das elevadas taxas de respostas parciais e de controle de doença, a baixa proporção de pacientes com resposta completa documentada, tanto no presente estudo quanto em alguns dos demais citados, deve ser mencionada. Tal achado ressalta os desafios envolvidos na avaliação de resposta de lesões-alvo do CEC de pele, muitas vezes, marcadas por profunda resposta patológica, porém que continuam a ser mensuradas com base nos critérios RECIST 1.1 em função de achados frequentemente inflamatórios ou cicatriciais, sobretudo para lesões de natureza nodal ou localmente avançadas, sugerindo uma potencial subestimação da real eficácia do nivolumabe na coorte estudada, ao menos tendo por base métodos usuais de avaliação por imagem.

Tabela 7 - Resumo dos estudos prospectivos avaliando agentes anti-PD-1 no CEC de pele avançado

Intervenção	Número de pacientes	Contexto de tratamento	Desfechos
Nivolumabe	24	Primeira linha	TR: 58,3% SLPm: 12,7 meses SGm: 20,7 meses
Pembrolizumabe ¹⁵⁰	39*	Primeira linha	TR: 41% SLPm: 6,7 meses SGm: 25,3 meses
Pembrolizumabe ¹⁴⁹	105	Primeira linha ou linhas subsequentes	TR: 34,3% SLPm: 6,9 meses SGm: não atingida
Cemiplimabe ¹⁴⁸	193	Primeira linha ou linhas subsequentes	TR: 47,2% SLPm: 22,1 meses SGm: não atingida

*números e desfechos referentes à coorte primária do estudo / TR – taxa de resposta/ SLPm – sobrevida livre de progressão mediana/ SGm – sobrevida global mediana

Frente aos contundentes e homogêneos resultados obtidos com agentes anti-PD-1 no CEC de pele, e que se caracterizam por respostas frequentemente duráveis e contrastantes com os dados de quimioterapia ou mesmo agentes anti-EGFR,¹⁵¹ não é razoável esperar que estudos randomizados sejam conduzidos nesse contexto. Todavia, ainda que o cenário atual de tratamento em primeira linha caminhe para o uso do nivolumabe, cemiplimabe ou pembrolizumabe, diversas incertezas e questões abertas ressaltam os desafios associados a essa mudança de paradigma no tratamento sistêmico do CEC, particularmente em função dos elevados custos relacionados. Além disso, apesar de taxas de resposta objetiva próximas de 40-50% e medianas de duração de resposta excedendo 20 meses, uma proporção significativa de pacientes não atinge a mesma magnitude de benefício, seja em função de mecanismos de resistência primária ou secundária, ressaltando a necessidade de uma melhor seleção de pacientes, de modo a mitigar as toxicidades tanto clínicas quanto financeiras. Ainda que tais mecanismos de resistência e sensibilidade não sejam uniformes, e alvo de grandes esforços da comunidade científica para sua caracterização, potenciais biomarcadores preditivos de resposta e fatores relacionados ao benefício da imunoterapia merecem ser discutidos. Nas análises de subgrupos no presente estudo, a eficácia do nivolumabe se mostrou uniforme conforme o gênero, grupo etário, fatores de risco documentados (por exemplo: exposição solar *versus*. queimadura prévia) e apresentação inicial (doença localmente avançada *versus* metastática). Todavia, uma menor probabilidade de se atingir uma resposta objetiva foi sugerida em pacientes

com histórico de radioterapia prévia. Apesar de evidências sugerindo que a resistência adquirida à radioterapia possa ser revertida por meio do bloqueio do eixo PD-1/PD-L1 e que o tratamento combinado dessas modalidades possa resultar em modulação do microambiente tumoral e indução de marcadores de maior imunogenicidade, incluindo maior expressão de PD-L1, de antígenos tumorais e da apresentação antigênica, tais efeitos parecer ser tempo, tumor e droga-dependentes.^{152,153} No sentido contrário a tais observações, a exposição previa à radioterapia poderia resultar na rarefação de linfócitos T ativos infiltrantes, essenciais às respostas antitumorais num contexto de uso de bloqueadores de correceptores imune, induzir uma linfopenia periférica, e modular negativamente o microambiente às custas de maior componente fibrótico e cicatricial, conseqüentemente, limitando os mecanismos de ação de agentes anti-PD-1, o que poderia justificar essa associação no presente estudo.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶

Quanto aos biomarcadores teciduais ou solúveis, diversos potenciais candidatos seguem em investigação em diferentes tipos de tumores sólidos passíveis de tratamento com imunoterapia, e muitos dos quais potencialmente interrelacionados,¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ incluindo a expressão por imuno-histoquímica do PD-L1 por células tumorais e células do infiltrado imune, a densidade e distribuição de linfócitos infiltrantes, os subtipos e polimorfismos do HLA, a expressão de genes associados à resposta ao interferon etc., muitos dos quais potencialmente relacionados, porém com destaque para a avaliação do número de mutações não sinônimas, ou carga mutacional.¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ De fato, amostras de CEC de pele são marcadas por uma carga mutacional mediana bastante elevada (mediana de 45.2 mutações/megabase), com mais de 67% das amostras dessa neoplasia exibindo >20 mutações/megabase,^{130,131} reforçando seu potencial imunogênico às custas de uma assinatura mutacional e de neoantígenos associada ao pronunciado dano ao DNA promovido pela radiação UV ou por um microambiente inflamatório,¹³¹⁻¹³³ o que poderia, ao menos em parte, justificar a elevada eficácia demonstrada pelo nivolumabe, porém ainda sem uma clara justificativa para aqueles não respondedores. Ainda que, no presente estudo, uma investigação subsequente da expressão de PD-L1 estivesse planejada, dados que emergiram ao longo de sua condução desencorajaram o prosseguimento com essa análise. As limitações e fragilidades associadas ao uso da expressão do PD-L1 em diversos tumores sólidos foi bem demonstrada, e pode ser atribuída a aspectos como heterogeneidade intrapaciente, isso é, entre diferentes amostras tumorais, variabilidade na dinâmica em sua indução, e, até mesmo, aspectos técnicos, como qualidade de fixação do material armazenado e utilizado para análise, tipo de anticorpo utilizado no teste, e métrica para definição de positividade ou negatividade. Particularmente no CEC de pele avançado, não se observou uma associação de adequado poder estatístico entre a expressão do PD-L1 e o

benefício da imunoterapia, tanto em taxa de resposta quanto em desfechos do tipo tempo para evento em dois estudos prospectivos avaliando o cemiplimabe ou pembrolizumabe,^{147,149}, reforçando que tal biomarcador apresenta performance aquém daquela esperada para adequada seleção de pacientes.

Outro aspecto que merece discussão no que diz respeito ao uso da imunoterapia, tanto em função da possível relação com a eficácia geral no CEC de pele, mas, potencialmente, também com os custos dessa modalidade terapêutica, diz respeito à duração ideal do tratamento. No presente estudo, o intervalo de exposição ao nivolumabe foi limitado a 12 meses, e a mediana de exposição ao tratamento foi superior a alguns dos estudos publicados de cemiplimabe ou pembrolizumabe, alguns dos quais também apresentavam uma duração de tratamento limitada a, aproximadamente, 1 ou 2 anos.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ Além disso, mais de 80% dos pacientes que completaram 26 ciclos de nivolumabe com resposta objetiva sustentada ou doença estável se mantinham sem progressão no momento das análises finais do estudo, reforçando o caráter prolongado das respostas obtidas. Em uma coorte semelhante de pacientes tratados com pembrolizumabe, nenhum dos 16 pacientes com respostas objetivas desenvolveu subsequente progressão de doença.²⁸ De fato, em subtipos selecionados de tumores sólidos, a consideração quanto à descontinuação do tratamento já é uma prática vigente. Particularmente no melanoma, se demonstrou uma elevada proporção de respostas sustentadas mesmo depois de longos intervalos após suspensão da imunoterapia,¹⁵⁰ porém não se encontram na literatura as mesmas evidências para o CEC de pele avançado. Nesse sentido, a atualização dos desfechos, com seguimento de longo prazo desses estudos, será fundamental para a compreensão da duração da resposta subsequentemente à descontinuação do tratamento no CEC de pele avançado, permitindo, inclusive, a investigação de intervalos de tratamento ainda menores, com potencial redução dos custos agregados e, potencialmente, sem comprometer a eficácia.

As limitações do presente estudo também precisam ser ponderadas, particularmente quanto ao desenho e à ausência de um braço comparador ou randomização. Apesar da inclusão de um número pequeno de pacientes e da restrição geográfica do estudo, conduzido exclusivamente nas regiões Sudeste e Sul do Brasil, os resultados do nivolumabe nessa população foram comparáveis a outros estudos de fase II com maior número de pacientes, conduzidos em outras regiões geográficas. Todavia, subpopulações que correspondem a uma parcela não desprezível de casos de CEC, como aquelas de pacientes com neoplasias hematológicas em atividade, imunossuprimidos ou receptores de transplantes de órgãos sólidos, foram excluídas desse protocolo, e ainda permanecem como grande desafio à Medicina. Apesar da ausência de subgrupos de maior ou menor benefício nas análises univariadas, a

restrição da amostra e, conseqüentemente, do poder das análises, pode ter ocultado disparidades nas comparações entre populações com características distintas, como pacientes com doença metastática *versus* doença localmente avançada, dentre outras.

Se os resultados obtidos com nivolumabe reforçam o espaço para uso clínico da imunoterapia no CEC de pele avançado, eles também criam diversas dúvidas e serem respondidas por meio de iniciativas futuras. Uma proporção não desprezível de pacientes evoluiu com progressão precoce ou tardia, incluindo 21% com resistência primária e progressão de doença como melhor resposta documentada. Isso reforça a necessidade de esforços contínuos para a caracterização dos mecanismos de resistência e expansão dos benefícios dos tratamentos sistêmicos para pacientes com CEC de pele avançado, potencialmente às custas da conjugação de diferentes anticorpos monoclonais, ou mesmo da associação de agentes anti-PD-1 a abordagens já empregadas, como radioterapia ou agentes anti-EGFR. Combinações de imunoterápicos, algumas das quais já consolidadas, e outras promissoras, ainda não foram adequadamente avaliadas no CEC de pele, incluindo aquelas envolvendo agentes anti-PD-1 e outros bloqueadores de correceptores com ação imunossupressora, como o ipilimumabe ou relatlimabe, voltados ao *cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4* (CTLA-4) e *lymphocyte-activation gene 3* (LAG-3), respectivamente, bem como, combinações com anticorpos agonistas direcionados a correceptores estimulatórios e capazes de amplificar a resposta antitumoral, como CD137, OX40, CD40 e GITR.^{161,162} Da mesma forma, a eficácia demonstrada abre perspectivas para investigação da imunoterapia em momentos mais precoces da jornada do paciente com CEC de pele, o que, talvez, se traduza em maior curabilidade ou menor morbidade, sobretudo para uma doença cujo tratamento cirúrgico pode se associar à enorme morbidade ou disfunção funcional e estética. De fato, pequenos estudos recentemente publicados apontaram elevada eficácia do cemiplimabe no cenário neoadjuvante do CEC de pele. Em um estudo-piloto unicêntrico, respostas patológicas completas ocorrem em 55% dos 20 pacientes com CEC de alto risco que receberam duas doses do cemiplimabe no contexto neoadjuvante.¹⁶³ Em um subsequente estudo de fase II que incluiu 79 pacientes com CEC de pele estádios II a IV, o uso de apenas 4 doses do cemiplimabe antes da cirurgia definitiva resultou em uma taxa de resposta patológica completa de impressionantes 51% e TR por imagem de 68%, às custas de 18% de eventos adversos de grau 3 ou superior; apenas 9 pacientes (11%) não foram submetidos à cirurgia, incluindo 5 que se mantinham em resposta, três dos quais recusaram o procedimento, o que já oferece fornecendo embasamento para, ao menos, haver a consideração do tratamento sistêmico em cenários mais precoces.¹⁶⁴ E, por que não, até mesmo para a investigação da imunoterapia em situações de avassalador risco dessa neoplasia,

como no xeroderma pigmentoso, uma desordem autossômica recessiva associada à pronunciada sensibilidade ao dano ao DNA induzido pela radiação UV e consequente risco quase 10,000 vezes superior de desenvolvimento de tumores queratinocíticos, e relacionada à enorme morbidade, ao impacto funcional e à letalidade.^{165,166}

Apesar dos avanços obtidos às custas dos tratamentos sistêmicos, é fundamental pontuar que o CEC de pele segue sendo uma patologia marcada por altas chances de cura às custas de técnicas que se mantêm como bases do tratamento, sobretudo cirurgia ou radioterapia, e que não devem ser substituídas pelo uso indevido do nivolumabe ou outras moléculas anti-PD-1. Nesse cenário, esforços também devem ser estendidos à viabilização do acesso populacional a serviços capazes de oferecer o diagnóstico adequado e tratamento correspondente, bem como, à implementação de estratégias que permitam a identificação de pacientes de elevado risco de recidiva, e que talvez sejam candidatos a abordagens combinadas e multidisciplinares.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Em conclusão, o estudo atingiu seu desfecho primário ao demonstrar uma elevada atividade antitumoral a partir do uso de nivolumabe em pacientes com CEC de pele avançado sem tratamentos prévios, demonstrando uma taxa de resposta objetiva de 58,4% em 24 semanas dentre 24 pacientes recrutados e avaliáveis. O tratamento com nivolumabe se mostrou seguro, mesmo mediante o tratamento de pacientes em idade avançada, com incidência de eventos adversos de grau 3 ou superior de 25% e apenas 1 paciente descontinuando o tratamento devido a toxicidades. A pronunciada eficácia do nivolumabe se traduziu em uma mediana de SLP de 12,7 meses e mediana de SG estimada em 20,7 meses. Tais resultados fornecem evidências adicionais para o tratamento em primeira linha de pacientes com CEC de pele avançado com agentes-anti-PD-1, e fornecem argumentos para a investigação dessa modalidade terapêutica em outros cenários dessa desafiadora patologia.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012; 166(5):1069-80.
2. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;344:975-83
3. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol* 2017;177:373-81.
4. Que SKT, Swald FO, Schmults C. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(2):237-47.
5. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015 Oct;151(10):1081-6.
6. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: Incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:774-8.
7. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2022. Atlanta: American Cancer Society; 2022. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf>.
8. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, Alniemi DT, Zubair AS, Olazagasti Lourido JM, Sosa Seda IM, Weaver AL, Baum CL. Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Mayo Clin Proc.* 2017 Jun;92(6):890-8.
9. Venables ZC, Nijsten T, Wong KF, Autier P, Broggio J, Deas A, Harwood CA, Hollestein LM, Langan SM, Morgan E, Proby CM, Rashbass J, Leigh IM. Epidemiology of basal and cutaneous squamous cell carcinoma in the U.K. 2013-15: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2019 Sep;181(3):474-82.
10. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020. 122p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
11. Nasser N, Nasser Filho N, Lehmkuhl RL. Squamous cell cancer-31-year epidemiological study in a city of south Brazil. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):21-6.
12. Martincorena I, Roshan A, Gerstung M, Ellis P, Van Loo P, McLaren S, Wedge DC, Fullam A, Alexandrov LB, Tubio JM, Stebbings L, Menzies A, Widaa S, Stratton MR, Jones PH, Campbell PJ. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science.* 201522;348(6237):880-6.

13. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, Dreno B, Fargnoli MC, Forsea AM, Frenard C, Harwood CA, Hauschild A, Hoeller C, Kandolf-Sekulovic L, Kaufmann R, Kelleners-Smeets NW, Malvey J, Del Marmol V, Middleton MR, Moreno-Ramirez D, Pelleciani G, Peris K, Saiag P, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Vieira R, Zalaudek I, Eggermont AMM, Grob JJ; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;128:60-82.
14. Ramos J, Villa J, Ruiz A, Armstrong R, Matta J. UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Dec;13(12):2006-11.
15. Strickland PT, Vitasa BC, West SK, Rosenthal FS, Emmett EA, Taylor HR. Quantitative carcinogenesis in man: solar ultraviolet B dose dependence of skin cancer in Maryland watermen. *J Natl Cancer Inst*. 1989 Dec 20;81(24):1910-3.
16. Woodhead AD, Setlow RB, Tanaka M. Environmental factors in nonmelanoma and melanoma skin cancer. *J Epidemiol*. 1999;9(suppl):S102-4.
17. English DR, Armstrong BK, Krickler A, Winter MG, Heenan PJ, Randell PL. Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer*. 1998 Jul 29;77(3):347-53.
18. Xiang F, Lucas R, Hales S, Neale R. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships. *JAMA Dermatol*. 2014 Oct;150(10):1063-71.
19. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, Franceschi S, Gafà L, Perea E, Navarro C, Laurent R, Schrameck C, Talamini R, Tumino R, Wechsler J. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*. 1996 Jun;73(11):1447-54.
20. Brash DE. UV signature mutations. *Photochem Photobiol*. 2015 Jan-Feb;91(1):15-26.
21. Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. A case-control study in the Montreal region. *Cancer*. 1985 Feb 15;55(4):907-11.
22. Park WS, Lee HK, Lee JY, Yoo NJ, Kim CS, Kim SH. p53 mutations in solar keratoses. *Hum Pathol*. 1996 Nov;27(11):1180-4.
23. Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Oct 2;345:e5909.
24. Stern RS; PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Apr;66(4):553-62.

25. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001;344:975e83.
26. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988 Jun;124(6):869-71.
27. Grodstein F, Speizer FE, Hunter DJ. A prospective study of incident squamous cell carcinoma of the skin in the Nurses Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1061–6.
28. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol*. 2017 Aug;177(2):373-81.
29. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681–91.
30. Mudigonda T, Levender MM, O'Neill JL, West CE, Pearce DJ, Feldman SR. Incidence, risk factors, and preventative management of skin cancers in organ transplant recipients: a review of single- and multicenter retrospective studies from 2006 to 2010. *Dermatol Surg*. 2013 Mar;39(3 Pt 1):345-64.
31. Zhao H, Shu G, Wang S. The risk of non-melanoma skin cancer in HIV-infected patients: new data and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2016 Jun;27(7):568-75.
32. Brewer JD, Shanafelt TD, Khezri F, Sosa Seda IM, Zubair AS, Baum CL, Arpey CJ, Cerhan JR, Call TG, Roenigk RK, Smith CY, Weaver AL, Otley CC. Increased incidence and recurrence rates of nonmelanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma: a Rochester Epidemiology Project population-based study in Minnesota. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Feb;72(2):302-9.
33. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Br J Cancer*. 1996 Dec;74(11):1847-50.
34. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1431-9.
35. Karagas MR, Cushing GL Jr, Greenberg ER, Mott LA, Spencer SK, Nierenberg DW. Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br J Cancer*. 2001 Sep 1;85(5):683-6.
36. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol*. 2000 Aug;136(8):1007-11.
37. Gallagher RP, Bajdik CD, Fincham S, Hill GB, Keefe AR, Coldman A, McLean DI. Chemical exposures, medical history, and risk of squamous and basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Jun;5(6):419-24.
38. Song F, Qureshi AA, Gao X, Li T, Han J. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2012 Dec;41(6):1694-705.

39. Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2012 Aug;148(8):939-46.
40. Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, Waterboer T, Stukel TA, Andrew A, Green AC, Bavinck JN, Perry A, Spencer S, Rees JR, Mott LA, Pawlita M. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Mar 15;98(6):389-95.
41. Andersson K, Waterboer T, Kirnbauer R, Slupetzky K, Ifter T, Villiers EM, Forslund O, Pawlita M, Dillner J. Seroreactivity to cutaneous human papillomaviruses among patients with nonmelanoma skin cancer or benign skin lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(1):189-95.
42. McLaughlin-Drubin ME. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Semin Oncol*. 2015 Apr;42(2):284-90.
43. Schmidt SA, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sorensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(8):1545-54.
44. Nardone B, Majewski S, Kim AS, Kiguradze T, Martinez-Escala EM, Friedland R, Amin A, Laumann AE, Edwards BJ, Rademaker AW, Martini MC, West DP. Melanoma and non-melanoma skin cancer associated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers and thiazides: a matched cohort study. *Drug Saf*. 2017 Mar;40(3):249-55.
45. McDonald E, Freedman DM, Alexander BH, Doody MM, Tucker MA, Linet MS, Cahoon EK. Prescription diuretic use and risk of basal cell carcinoma in the nationwide U.S. radiologic technologists cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Aug;23(8):1539-45.
46. Tang H, Fu S, Zhai S, Song Y, Asgari MM, Han J. Use of antihypertensive drugs and risk of keratinocyte carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Mar;27(3):279-88.
47. Gandini S, Palli D, Spadola G, Bendinelli B, Cocorocchio E, Stanganelli I, Miligi L, Masala G, Caini S. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Feb;122:1-9.
48. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, Reis-Filho JS, Kong X, Koya RC, Flaherty KT, Chapman PB, Kim MJ, Hayward R, Martin M, Yang H, Wang Q, Hilton H, Hang JS, Noe J, Lambros M, Geyer F, Dhomen N, Niculescu-Duvaz I, Zambon A, Niculescu-Duvaz D, Preece N, Robert L, Otte NJ, Mok S, Kee D, Ma Y, Zhang C, Habets G, Burton EA, Wong B, Nguyen H, Kockx M, Andries L, Lestini B, Nolop KB, Lee RJ, Joe AK, Troy JL, Gonzalez R, Hutson TE, Puzanov I, Chmielowski B, Springer CJ, McArthur GA, Sosman JA, Lo RS, Ribas A, Marais R. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 2012 Jan 19;366(3):207-15.
49. Poulidakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010;464:427e30.

50. Nikolaou V, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary nonmelanoma skin cancer. *Semin Cutan Med Surg* 2012; 31:204–10.
51. Jaju PD, Ransohoff KJ, Tang JY, Sarin KY. Familial skin cancer syndromes: Increased risk of nonmelanotic skin cancers and extracutaneous tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Mar;74(3):437-51; quiz 452-4.
52. Chren MM, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2013 May;133(5):1188-96.
53. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg*. 2009 Apr;35(4):574-85.
54. Brougham ND, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012 Dec;106(7):811-5.
55. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ*. 2013 Nov 4;347:f6153.
56. Griffiths RW, Feeley K, Suvarna SK. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery. *Br J Plast Surg*. 2002 Jun;55(4):287-92.
57. 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*. 1992 Jun;26(6):976-90.
58. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug;53(2):253-60.
59. Marrazzo G, Zitelli JA, Brodland D. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Mar;80(3):633-8.
60. Motley R, Kersey P, Lawrence C; British Association of Dermatologists; British Association of Plastic Surgeons; Royal College of Radiologists, Faculty of Clinical Oncology. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2002 Jan;146(1):18-25.
61. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, Dreno B, Concetta Fargnoli M, Forsea AM, Frenard C, Harwood CA, Hauschild A, Hoeller C, Kandolf-Sekulovic L, Kaufmann R, Kelleners-Smeets NWJ, Malvey J, Del Marmol V, Middleton MR, Moreno-Ramirez D, Pelleciani G, Peris K, Saiag P, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Vieira R, Zalaudek I, Eggermont AMM, Grob JJ; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European

- Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;128:83-102.
62. Krausz AE, Ji-Xu A, Smile T, Koyfman S, Schmults CD, Ruiz ES. A systematic review of primary, adjuvant, and salvage radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2021 May;47(5):587-92.
63. Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, Stoneley A, Veness MJ, Kenny LM, Wratten C, Corry J, Cooper S, Fogarty GB, Collins M, Collins MK, Macann AMJ, Milross CG, Penniment MG, Liu HY, King MT, Panizza BJ, Rischin D. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 Trial. *J Clin Oncol*. 2018 May 1;36(13):1275-83.
64. Venables ZC, Autier P, Nijsten T, Wong KF, Langan SM, Rous B, Broggio J, Harwood C, Henson K, Proby CM, Rashbass J, Leigh IM. Nationwide Incidence of Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in England. *JAMA Dermatol*. 2019 Mar 1;155(3):298-306.
65. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013 May;149(5):541-7.
66. Nelson TG, Ashton RE. Low incidence of metastasis and recurrence from cutaneous squamous cell carcinoma found in a UK population: Do we need to adjust our thinking on this rare but potentially fatal event? *J Surg Oncol*. 2017 Nov;116(6):783-8.
67. Brantsch KD, Meisner C, Schönfish B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, Breuninger H. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008 Aug;9(8):713-20.
68. Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int J Dermatol*. 2015 Feb;54(2):130-40.
69. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2016 Apr;152(4):419-28.
70. Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, Schmults CD. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2019 Jul 1;155(7):819-25.
71. Xu MJ, Lazar AA, Garsa AA, Arron ST, Ryan WR, El-Sayed IH, George JR, Algazi AP, Heaton CM, Ha PK, Yom SS. Major prognostic factors for recurrence and survival independent of the American Joint Committee on Cancer eighth edition staging system in patients with cutaneous squamous cell carcinoma treated with multimodality therapy. *Head Neck*. 2018 Jul;40(7):1406-14.

72. Manyam BV, Garsa AA, Chin RI, Reddy CA, Gastman B, Thorstad W, Yom SS, Nussenbaum B, Wang SJ, Vidimos AT, Koyfman SA. A multi-institutional comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2017 Jun 1;123(11):2054-60.
73. Rabinovics N, Mizrahi A, Hadar T, Ad-El D, Feinmesser R, Guttman D, Shpitzer T, Bachar G. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck*. 2014 Feb;36(2):181-6.
74. Lam JKS, Sundaresan P, Gebiski V, Veness MJ. Immunocompromised patients with metastatic cutaneous nodal squamous cell carcinoma of the head and neck: Poor outcome unrelated to the index lesion. *Head Neck*. 2018 May;40(5):985-92.
75. Garrett GL, Lowenstein SE, Singer JP, He SY, Arron ST. Trends of skin cancer mortality after transplantation in the United States: 1987 to 2013. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1):106-12.
76. Mehrany K, Weenig RH, Lee KK, Pittelkow MR, Otley CC. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):1067-71.
77. Velez NF, Karia PS, Vartanov AR, Davids MS, Brown JR, Schmults CD. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol*. 2014 Mar;150(3):280-7.
78. Puza CJ, Cardones AR, Mosca PJ. Timing and number of cutaneous squamous cell carcinomas in transplant recipients. *JAMA Dermatol*. 2018;154(6):727-8.
79. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR. *AJCC cancer staging manual*. Eighth Edition. Switzerland: Springer; 2017. 1032p.
80. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang WT, Gelfand JM, Whalen FM, Elenitsas R, Xu X, Schmults CD. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol*. 2013 Apr;149(4):402-10.
81. Ribero S, Stucci LS, Daniels GA, Borradori L. Drug therapy of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: is there any evidence? *Curr Opin Oncol*. 2017 Mar;29(2):129-135.
82. Guthrie TH Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol*. 1990 Feb;8(2):342-6.

83. Cartei G, Cartei F, Interlandi G, Meneghini G, Jop A, Zingone G, Tabaro G, Mazzoleni F. Oral 5-fluorouracil in squamous cell carcinoma of the skin in the aged. *Am J Clin Oncol*. 2000 Apr;23(2):181-4.
84. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, Clifford JL, Clayman G, Benner SE, Forastiere AA, Ginsberg L, Liu D, Lee JJ, Myers J, Goepfert H, Lotan R, Hong WK, Lippman SM. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 15;20(2):364-70.
85. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, Certain A, Duval X, Crickx B, Buffard V, Basset-Seguín N, Saez P, Duval-Modeste AB, Adamski H, Mansard S, Grange F, Dompmmartin A, Faivre S, Mentré F, Avril MF. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3419-26.
86. Foote MC, McGrath M, Guminski A, Hughes BGM, Meakin J, Thomson D, Zarate D, Simpson F, Porceddu SV. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):2047-52.
87. Gold KA, Kies MS, William WN Jr, Johnson FM, Lee JJ, Glisson BS. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer*. 2018 May 15;124(10):2169-73.
88. William WN Jr, Feng L, Ferrarotto R, Ginsberg L, Kies M, Lippman S, Glisson B, Kim ES. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Dec;77(6):1110-13.
89. Maubec E, Duvillard P, Velasco V, Crickx B, Avril MF. Immunohistochemical analysis of EGFR and HER-2 in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Anticancer Res*. 2005 Mar-Apr;25(2B):1205-10.
90. Ridd K, Bastian BC. Somatic mutation of epidermal growth factor receptor in a small subset of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2010 Mar;130(3):901-3.
91. Preneau S, Rio E, Brocard A, Peuvrel L, Nguyen JM, Quéreux G, Dreno B. Efficacy of cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma. *J Dermatolog Treat*. 2014 Oct;25(5):424-7.
92. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, Terheyden P, Krause-Bergmann A, Schulze HJ, Hassel J, Lahner N, Wollina U, Ziller F, Utikal J, Hafner C, Ulrich J, Machens HG, Weishaupt C, Hauschild A, Mohr P, Pföhler C, Maurer J, Wolff P, Windemuth-Kieselbach C, Schadendorf D, Livingstone E; Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*. 2018 Jun;96:34-43.
93. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002 Aug;8(8):793-800.

94. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992 Nov;11(11):3887-95.
95. Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, Chen S, Klein AP, Pardoll DM, Topalian SL, Chen L. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med*. 2012 Mar 28;4(127):127ra37.
96. Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004 May;4(5):336-47.
97. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Powderly JD, Carvajal RD, Sosman JA, Atkins MB, Leming PD, Spigel DR, Antonia SJ, Horn L, Drake CG, Pardoll DM, Chen L, Sharfman WH, Anders RA, Taube JM, McMiller TL, Xu H, Korman AJ, Jure-Kunkel M, Agrawal S, McDonald D, Kollia GD, Gupta A, Wigginton JM, Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2443-54.
98. European Medicines Agency. Sciences Medicine Health. Brochura do Investigador. Nivolumabe – BMS-936558/MDX1106/ONO4538. Versão número 19 de 29 de junho de 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nivolumab-bms-epar-public-assessment-report_en.pdf.
99. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas de Medicamentos. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda. Nivolumabe. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?nomeProduto=opdivo>.
100. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, Brahmer JR, Lawrence DP, Atkins MB, Powderly JD, Leming PD, Lipson EJ, Puzanov I, Smith DC, Taube JM, Wigginton JM, Kollia GD, Gupta A, Pardoll DM, Sosman JA, Hodi FS. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1020-30.
101. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):375-84.
102. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, Rutkowski P, Hassel JC, McNeil CM, Kalinka EA, Lebbé C, Charles J, Hernberg MM, Savage KJ, Chiarion-Sileni V, Mihalcioiu C, Mauch C, Arance A, Cognetti F, Ny L, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Zoco J, Re S, Ascierto PA, Atkinson V. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type *braf* advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3937-46.

103. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-35.
104. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, Horn L, Lena H, Minenza E, Menecier B, Otterson GA, Campos LT, Gandara DR, Levy BP, Nair SG, Zalcman G, Wolf J, Souquet PJ, Baldini E, Cappuzzo F, Chouaid C, Dowlati A, Sanborn R, Lopez-Chavez A, Grohe C, Huber RM, Harbison CT, Baudelet C, Lestini BJ, Ramalingam SS. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):257-65.
105. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
106. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
107. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gaurer TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803-13.
108. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1856-1867.
109. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40.

110. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, Bamias A, Le Bret T, Shariat SF, Park SH, Ye D, Agerbaek M, Enting D, McDermott R, Gajate P, Peer A, Milowsky MI, Nosov A, Antonio JN, Tupikowski K, Toms L, Fischer BS, Qureshi A, Collette S, Unsal-Kacmaz K, Broughton E, Zardavas D, Koon HB, Galsky MD. Adjuvant Nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384 (22): 2102-2114.
111. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158-168.
112. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1;4(12):1721-1728.
113. Brazilian Society of Clinical Oncology Task Force. Updated Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors - edition 2.0. *Braz J Oncol* 2022;18:e-20220305
114. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Davies MJ, Ernstoff MS, Fecher L, Ghosh M, Jaiyesimi I, Mammen JS, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Reichner CA, Seigel C, Song JM, Spira A, Suarez-Almazor M, Swami U, Thompson JA, Vikas P, Wang Y, Weber JS, Funchain P, Bollin K. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4073-126.
115. Chang AL, Kim J, Luciano R, Sullivan-Chang L, Colevas AD. A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to Pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor. *JAMA Dermatol*. 2016 Jan;152(1):106-8.
116. Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore J Jr, Jang S, Patel MJ, Zachary AA, Pardoll DM, Taube JM, Drake CG. Tumor Regression and Allograft Rejection after Administration of Anti-PD-1. *N Engl J Med*. 2016 Mar 3;374(9):896-8.
117. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, Walsh LA, Postow MA, Wong P, Ho TS, Hollmann TJ, Bruggeman C, Kannan K, Li Y, Elipenahli C, Liu C, Harbison CT, Wang L, Ribas A, Wolchok JD, Chan TA. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2189-99.
118. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Shukla SA, Blank C, Zimmer L, Sucker A, Hillen U, Foppen MHG, Goldinger SM, Utikal J, Hassel JC, Weide B, Kaehler KC, Loquai C, Mohr P, Gutzmer R, Dummer R, Gabriel S, Wu CJ, Schadendorf D, Garraway LA. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*. 2015 Oct 9;350(6257):207-11.

119. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, Lee W, Yuan J, Wong P, Ho TS, Miller ML, Rekhtman N, Moreira AL, Ibrahim F, Bruggeman C, Gasmı B, Zappasodi R, Maeda Y, Sander C, Garon EB, Merghoub T, Wolchok JD, Schumacher TN, Chan TA. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015 Apr 3;348(6230):124-8.
120. Cristescu R, Aurora-Garg D, Albright A, Xu L, Liu XQ, Loboda A, Lang L, Jin F, Rubin EH, Snyder A, Lunceford J. Tumor mutational burden predicts the efficacy of pembrolizumab monotherapy: a pan-tumor retrospective analysis of participants with advanced solid tumors. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e003091.
121. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, Chung HC, Kindler HL, Lopez-Martin JA, Miller WH Jr, Italiano A, Kao S, Piha-Paul SA, Delord JP, McWilliams RR, Fabrizio DA, Aurora-Garg D, Xu L, Jin F, Norwood K, Bang YJ. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1353-65.
122. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, Blosser RL, Fan H, Wang H, Lubert BS, Zhang M, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Sears CL, Anders RA, Pardoll DM, Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015 Jan;5(1):43-51.
123. Diaz Jr LA, Shiu K, Kim T, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, la Fourchardiere C, Riviera F, Elez E, Le DT, Yoshino T, Zhong YW, Fogelman D, Marinello P, Andre T, on behalf of the KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):659-70.
124. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J, Bubendorf L, Chirieac L, Chen G, Chou TY, Chung JH, Dacic S, Lantuejoul S, Mino-Kenudson M, Moreira AL, Nicholson AG, Noguchi M, Pelosi G, Poleri C, Russell PA, Sauter J, Thunnissen E, Wistuba I, Yu H, Wynes MW, Pintilie M, Yatabe Y, Hirsch FR. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol*. 2018 Sep;13(9):1302-11.
125. Davis AA, Patel VG. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019 Oct 26;7(1):278.
126. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, Chmielowski B, Spasic M, Henry G, Ciobanu V, West AN, Carmona M, Kivork C, Seja E, Cherry G, Gutierrez AJ, Grogan TR, Mateus C, Tomasic G, Glaspy JA, Emerson RO, Robins H, Pierce RH, Elashoff DA, Robert C, Ribas A. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014 Nov 27;515(7528):568-71.

127. Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Maby P, Angelova M, Tougeron D, Church SE, Lafontaine L, Fischer M, Fredriksen T, Sasso M, Bilocq AM, Kirilovsky A, Obenauf AC, Hamieh M, Berger A, Bruneval P, Tuech JJ, Sabourin JC, Le Pessot F, Mauillon J, Raffi A, Laurent-Puig P, Speicher MR, Trajanoski Z, Michel P, Sesboüe R, Frebourg T, Pagès F, Valge-Archer V, Latouche JB, Galon J. Integrative Analyses of Colorectal Cancer Show Immunoscore Is a Stronger Predictor of Patient Survival Than Microsatellite Instability. *Immunity*. 2016 Mar 15;44(3):698-711.
128. Campos MA, Lopes JM, Soares P. The genetics of cutaneous squamous cell carcinogenesis. *Eur J Dermatol*. 2018 Oct 1;28(5):597-605.
129. 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 Apr 22;21(8):2956.
130. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, Gay L, Ali SM, Ennis R, Schrock A, Campbell B, Shlien A, Chmielecki J, Huang F, He Y, Sun J, Tabori U, Kennedy M, Lieber DS, Roels S, White J, Otto GA, Ross JS, Garraway L, Miller VA, Stephens PJ, Frampton GM. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017 Apr 19;9(1):34.
131. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, Tsai KY, Curry JL, Tetzlaff MT, Lai SY, Yu J, Muzny DM, Doddapaneni H, Shinbrot E, Covington KR, Zhang J, Seth S, Caulin C, Clayman GL, El-Naggar AK, Gibbs RA, Weber RS, Myers JN, Wheeler DA, Frederick MJ. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 15;20(24):6582-92.
132. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, Bignell GR, Bolli N, Borg A, Børresen-Dale AL, Boyault S, Burkhardt B, Butler AP, Caldas C, Davies HR, Desmedt C, Eils R, Eyfjörd JE, Foekens JA, Greaves M, Hosoda F, Hutter B, Illicic T, Imbeaud S, Imielinski M, Jäger N, Jones DT, Jones D, Knappskog S, Kool M, Lakhani SR, López-Otín C, Martin S, Munshi NC, Nakamura H, Northcott PA, Pajic M, Papaemmanuil E, Paradiso A, Pearson JV, Puente XS, Raine K, Ramakrishna M, Richardson AL, Richter J, Rosenstiel P, Schlesner M, Schumacher TN, Span PN, Teague JW, Totoki Y, Tutt AN, Valdés-Mas R, van Buuren MM, van 't Veer L, Vincent-Salomon A, Waddell N, Yates LR; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; ICGC Breast Cancer Consortium; ICGC MMML-Seq Consortium; ICGC PedBrain, Zucman-Rossi J, Futreal PA, McDermott U, Lichter P, Meyerson M, Grimmond SM, Siebert R, Campo E, Shibata T, Pfister SM, Campbell PJ, Stratton MR. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013 Aug 22;500(7463):415-21.
133. Mueller SA, Gauthier MA, Ashford B, Gupta R, Gayevskiy V, Ch'ng S, Palme CE, Shannon K, Clark JR, Ranson M, Cowley MJ. Mutational Patterns in Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2019 Jul;139(7):1449-1458.e1.
134. Dotto GP. Multifocal epithelial tumors and field cancerization: stroma as a primary determinant. *J Clin Invest*. 2014 Apr;124(4):1446-53.

135. Sasaki K, Sugai T, Ishida K, Osakabe M, Amano H, Kimura H, Sakuraba M, Kashiwa K, Kobayashi S. Analysis of cancer-associated fibroblasts and the epithelial-mesenchymal transition in cutaneous basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and malignant melanoma. *Hum Pathol*. 2018 Sep;79:1-8.
136. Stevenson ML, Wang CQ, Abikhair M, Roudiani N, Felsen D, Krueger JG, Pavlick AC, Carucci JA. Expression of programmed cell death ligand in cutaneous squamous cell carcinoma and treatment of locally advanced disease with Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2017 Apr 1;153(4):299-303.
137. Varki V, Ioffe OB, Bentzen SM, Heath J, Cellini A, Feliciano J, Zandberg DP. PD-L1, B7-H3, and PD-1 expression in immunocompetent vs. immunosuppressed patients with cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2018 May;67(5):805-814.
138. Slater NA, Googe PB. PD-L1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma correlates with risk of metastasis. *J Cutan Pathol*. 2016 Aug;43(8):663-70.
139. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.
140. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15(23):7412-20.
141. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. Published May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
142. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials*. 1989 Mar;10(1):1-10.
143. Dudley WN, Wickham R, Coombs N. An Introduction to Survival Statistics: Kaplan-Meier Analysis. *J Adv Pract Oncol*. 2016 Jan-Feb;7(1):91-100.
144. Harrell Jr FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. Berlin: Springer Series in Statistics, 2015.582p.
145. FDA. U.S. Food & Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Available from: <https://www.fda.gov/drugs>.
146. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, Chung CH, Hernandez-Aya L, Lim AM, Chang ALS, Rabinowits G, Thai AA, Dunn LA, Hughes BGM, Khushalani NI, Modi B, Schadendorf D, Gao B, Seebach F, Li S, Li J, Mathias M, Booth J, Mohan K, Stankevich E, Babiker HM, Brana I, Gil-Martin M, Homsí J, Johnson ML, Moreno V, Niu J, Owonikoko TK, Papadopoulos KP, Yancopoulos GD, Lowy I, Fury MG. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 26;379(4):341-51.

147. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L, Meier F, Schadendorf D, Guminski A, Hauschild A, Wong DJ, Daniels GA, Berking C, Jankovic V, Stankevich E, Booth J, Li S, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Fury MG, Rischin D. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):294-305.
148. Migden MR, Schmults C, Khushalani N, Guminski A, Chang AL, Lewis K, Anstas G, Bowyer SE, Hughes BGM, Schadendorf D, Modi D, Dunn L, Flatz L, Hauschild A, Yoo SY, Booth J, Seebach F, Lowy I, Fury MG, Rischin D. Phase II study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Final analysis from EMPOWER-CSCC-1 groups 1, 2 and 3. *Ann Oncol.* 2022;33(suppl_7):S356-409.
149. Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguin N, Vornicova O, Schachter J, Joshi A, Meyer N, Grange F, Piulats JM, Bauman JR, Zhang P, Gumuscu B, Swaby RF, Hughes BGM. Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol.* 2020 Sep 1;38(25):2916-25.
150. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, Beylot-Barry M, Basset-Seguin N, Deschamps L, Grob JJ, Dréno B, Scheer-Senyarich I, Bloch-Queyrat C, Leccia MT, Stefan A, Saiag P, Grange F, Meyer N, Quatrebarbes J, Dinulescu M, Legoupil D, Machet L, Dereure O, Zehou O, Montaudié H, Wierzbicka-Hainaut E, Le Corre Y, Mansard S, Guégan S, Arnault JP, Dalac S, Aubin F, Alloux C, Lopez I, Cherbal S, Tibi A, Lévy V, and on behalf of Groupe de Cancérologie Cutanée. Phase II study of pembrolizumab as first-line, single-drug therapy for patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* 2020;38(26):3051-61.
151. Keeping S, Xu Y, Chen CI, Cope S, Mojebi A, Kuznik A, Konidaris G, Ayers D, Sasane M, Allen R, Huynh TM, Popoff E, Freeman M, Andria ML, Fury MG, Singh K, Stockfleth E, Challapalli A, Schmults CD. Comparative efficacy of cemiplimab versus other systemic treatments for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Future Oncol.* 2021 Feb;17(5):611-27.
152. Wang Y, Deng W, Li N, Neri S, Sharma A, Jiang W, Lin SH. Combining Immunotherapy and Radiotherapy for Cancer Treatment: Current Challenges and Future Directions. *Front Pharmacol.* 2018 Mar 5;9:185.
153. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, Stratford IJ, Poon E, Morrow M, Stewart R, Jones H, Wilkinson RW, Honeychurch J, Illidge TM. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014 Oct 1;74(19):5458-68.
154. Deschavanne PJ, Fertil B. A review of human cell radiosensitivity in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Jan 1;34(1):251-66.
155. Marciscano, AE, Nirschl TR, Francica BJ, Ghazemzadeh A, Theodros D, Velarde E, Wong JW, DeWeese TL, Grake CG. Does prophylactic nodal irradiation inhibit potential synergy between radiation therapy and immunotherapy? *Int J Radiat. Onco Biol Phys.* 2016; 96(2S):S88.

156. Tang C, Liao Z, Gomez D, Levy L, Zhuang Y, Gebremichael RA, Hong DS, Komaki R, Welsh JW. Lymphopenia association with gross tumor volume and lung V5 and its effects on non-small cell lung cancer patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1;89(5):1084-91.
157. Alban TJ, Chan TA. Immunotherapy biomarkers: the long and winding road. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Jun;18(6):323-4.
158. Litchfield K, Reading JL, Puttick C, Thakkar K, Abbosh C, Bentham R, Watkins TBK, Rosenthal R, Biswas D, Rowan A, Lim E, Al Bakir M, Turati V, Guerra-Assunção JA, Conde L, Furness AJS, Saini SK, Hadrup SR, Herrero J, Lee SH, Van Loo P, Enver T, Larkin J, Hellmann MD, Turajlic S, Quezada SA, McGranahan N, Swanton C. Meta-analysis of tumor- and T cell-intrinsic mechanisms of sensitization to checkpoint inhibition. *Cell*. 2021 Feb 4;184(3):596-614.e14.
159. Anagnostou V, Bruhm DC, Niknafs N, White JR, Shao XM, Sidhom JW, Stein J, Tsai HL, Wang H, Belcaid Z, Murray J, Balan A, Ferreira L, Ross-Macdonald P, Wind-Rotolo M, Baras AS, Taube J, Karchin R, Scharpf RB, Grasso C, Ribas A, Pardoll DM, Topalian SL, Velculescu VE. Integrative Tumor and Immune Cell Multi-omic Analyses Predict Response to Immune Checkpoint Blockade in Melanoma. *Cell Rep Med*. 2020 Nov 17;1(8):100139.
160. Cheng S, Li Z, Gao R, Xing B, Gao Y, Yang Y, Qin S, Zhang L, Ouyang H, Du P, Jiang L, Zhang B, Yang Y, Wang X, Ren X, Bei JX, Hu X, Bu Z, Ji J, Zhang Z. A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell*. 2021 Feb 4;184(3):792-809.e23.
161. Ott PA, Hodi FS, Kaufman HL, Wigginton JM, Wolchok JD. Combination immunotherapy: a road map. *J Immunother Cancer*. 2017 Feb 21;5:16.
162. Munhoz RR, Postow MA. Combinatorial Approaches to the Treatment of Advanced Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021 Feb; 35(1):145-58.
163. Ferrarotto R, Amit M, Nagarajan P, Rubin ML, Yuan Y, Bell D, El-Naggar AK, Johnson JM, Morrison WH, Rosenthal DI, Glisson BS, Johnson FM, Lu C, Mott FE, Esmaeli B, Diaz EM Jr, Gidley PW, Goepfert RP, Lewis CM, Weber RS, Wargo JA, Basu S, Duan F, Yadav SS, Sharma P, Allison JP, Myers JN, Gross ND. Pilot Phase II Trial of Neoadjuvant Immunotherapy in Locoregionally Advanced, Resectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin Cancer Res*. 2021 Aug 15;27(16):4557-65.
164. Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, Divi V, Ruiz ES, Lipson EJ, Meier F, Su YB, Swiecicki PL, Atlas J, Geiger JL, Hauschild A, Choe JH, Hughes BGM, Schadendorf D, Patel VA, Homsí J, Taube JM, Lim AM, Ferrarotto R, Kaufman HL, Seebach F, Lowy I, Yoo SY, Mathias M, Fenech K, Han H, Fury MG, Rischin D. Neoadjuvant cemiplimabe for stage II to IV cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2022; online ahead of print.
165. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum Orphanet J Rare Dis. 2011;6(1):1-6.

-
166. Runger TM, DJ, Kraemer KH. Hereditary disorders of genome instability and DNA repair. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, editors. Fitzpatrick's dermatology. 9th ed. New York: McGraw Hill; 2019. p. 2347-54.

ANEXOS**ANEXO A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPESQ)**

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: CA209-9JC - Estudo Fase II de Nivolumabe em Pacientes com Carcinoma Epidermoide de Pele Avançado

Pesquisador: Rodrigo Ramella Munhoz

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81951317.5.1001.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACEUTICA LTDA.

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.563.587

Apresentação do Projeto:

Este é um estudo multicêntrico, fase II, de braço único, que busca avaliar a segurança e eficácia do anticorpo monoclonal anti-PD1 nivolumabe para pacientes com carcinoma epidermoide cutâneo (CEC) metastático e/ou localmente avançado sem tratamento sistêmico prévio. Os centros envolvidos são brasileiros.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário do estudo é avaliar a eficácia, tendo por desfecho primário a taxa de resposta objetiva (resposta completa + resposta parcial) após 24 semanas de acordo com os critérios RECIST, em pacientes com CEC avançado tratados com nivolumabe. Os objetivos secundários são avaliar a segurança/tolerabilidade do tratamento, determinar as taxas de sobrevivência livre de progressão (SLP) e sobrevivência global (SG) após 24 semanas e avaliar a taxa de resposta objetiva por critérios de resposta imunológica (irRC).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O carcinoma epidermoide cutâneo (CEC) é um dos tumores malignos mais frequentes em todo o mundo, e incidência crescente foi documentada nas últimas décadas. 2 a 5% dos indivíduos diagnosticados com CEC podem apresentar metástases a distância ao diagnóstico, para pacientes com CEC avançado (irressecável e/ou metastático), não há tratamentos sistêmicos definidos por estudos randomizados. As opções terapêuticas são adaptadas a partir de condutas definidas para

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.563.587

o carcinoma de células escamosas originário de outros sítios primários, com baixo nível de evidência e, muitas vezes, com benefícios de curta duração e elevada toxicidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O desenho do estudo é apropriado, e a população de até 24 pacientes, bem como a intervenção proposta, caracterizada pela infusão de Nivolumabe 3mg/kg IV a cada 14 dias até progressão de doença, toxicidade limitante ou até 12 meses de tratamento, estão coerentes.

O tratamento será administrado a cada 14 dias até progressão da doença, toxicidade limitante ou retirada do consentimento/decisão do paciente. Se o paciente continuar a se beneficiar do tratamento com nivolumabe, este será continuado por até 12 meses. Os pacientes serão reavaliados na semana 12 e a cada 12 semanas até a semana 52 e, em seguida, a critério do investigador. A metodologia está bem definida e é factível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As pendências apontadas no relatório anterior foram atendidas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1033559.pdf	26/02/2018 08:45:49		Aceito
Outros	Memorandum_CESP_0246_2018_CA2099JC.pdf	26/02/2018 08:45:22	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CA2099JC_TCLE_v1_1_20fev2018_limpo.pdf	26/02/2018 08:44:53	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CA2099JC_TCLE_v1_1_20fev2018_altdestacadas.pdf	26/02/2018 08:44:38	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ICESP_CA2099JC_TCLE_v1_0_10mai2017.docx	27/12/2017 13:45:00	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Orçamento	Orçamento_CA2099JC.xlsx	27/12/2017	Mariana Nigro	Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**



Continuação do Parecer: 2.563.587

Orçamento	Orcamento_CA2099JC.xlsx	13:43:42	Fiuza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ICESP_CA2099JC_vinculo_instit_envolvidas.pdf	27/12/2017 13:43:33	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ICESP_CA2099JC_recrutamento_pacientes.pdf	27/12/2017 13:43:22	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	ICESP_CA2099JC_novos_estudos_biorrepositorio.pdf	27/12/2017 13:43:14	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Outros	ICESP_CA2099JC_memo1328_2017_submissao.pdf	27/12/2017 13:43:03	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	ICESP_CA2099JC_manuseio_amostras_biologicas.pdf	27/12/2017 13:42:33	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ICESP_CA2099JC_infraestrutura.pdf	27/12/2017 13:42:25	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ICESP_CA2099JC_cv_lattes.pdf	27/12/2017 13:42:16	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ICESP_CA2099JC_contrato_ffm.pdf	27/12/2017 13:41:59	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ICESP_CA2099JC_compromisso_466.pdf	27/12/2017 13:41:46	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Outros	ICESP_CA2099JC_anexo11_cepfmusp.pdf	27/12/2017 13:41:38	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Orçamento	Decl_sobre_apoio_ao_patrocinio.pdf	27/12/2017 13:41:15	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Decl_analise_amostras_biol_HSL.pdf	27/12/2017 13:40:34	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_16_Nivo_23Jun2017.pdf	27/12/2017 13:40:25	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CA2099JC_Protocolo_v1_29set2017.pdf	27/12/2017 13:29:28	Mariana Nigro Fiuza	Aceito
Folha de Rosto	ICESP_CA2099JC_folha_rosto.pdf	27/12/2017 13:28:56	Mariana Nigro Fiuza	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.563.587

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 26 de Março de 2018

Assinado por:

**Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)**

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

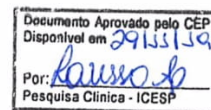
UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octávio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: :
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

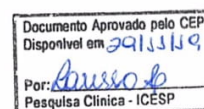
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do Estudo:	Estudo de Fase 2 de Nivolumabe em Paciente com Carcinoma Epidermoide de Pele Avançado.
Protocolo No:	CA209-9JC
Patrocinador do Estudo:	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Estudo de Iniciativa do Investigador)
Médico do Estudo:	Dr. Rodrigo R. Munhoz
Telefone médico pesquisador	11-3893-3568 / 11-3893-3577 / 11-3893-3578 (horário comercial) 11-3893-4531 (24 horas)

Rubrica do participante da pesquisa: _____

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC

TCLE versão 4.0 de 24 de Outubro de 2019



1. Participação

Você está sendo convidado para participar de um estudo clínico. A sua participação nesse estudo dependerá dos resultados de alguns procedimentos médicos descritos a seguir e de outros critérios de seleção. Antes de concordar em participar, é importante que você entenda os objetivos e características deste estudo. Por favor, leia com atenção este documento e tire todas as dúvidas. Para decidir se quer ou não participar da pesquisa você terá o tempo que precisar, inclusive para consultar, se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam ajudá-lo(a) nessa tomada de decisão. O Comitê de Ética deste centro de pesquisa revisou e aprovou este estudo.

2. Justificativa e Objetivos do Estudo

O propósito desse estudo é verificar a eficácia (quão bem o medicamento funciona), segurança e tolerabilidade (como o seu corpo aceita) do medicamento em investigação chamado nivolumabe.

Nivolumabe é um medicamento conhecido como imunoterapia. A imunoterapia funciona estimulando o próprio sistema imunológico (sistema de defesa do corpo contra infecções) a atacar as células cancerosas. O Nivolumabe, nome comercial Opdivo[®], foi aprovado por autoridades de saúde em vários países para o tratamento de melanoma metastático (um tipo de câncer de pele) e tipos específicos de cânceres pulmonares e renais. No Brasil, o Nivolumabe está aprovado para tratar melanoma avançado ou metastático e câncer de pulmão do tipo não pequenas células (um tipo de câncer de pulmão) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia a base de platina (tratamento indicado para tratar este tipo de câncer).

No presente estudo, a eficácia do nivolumabe para o tratamento do carcinoma epidermóide (CEC) cutâneo (câncer de pele), o seu tipo de tumor, será avaliada pela melhor taxa de resposta objetiva (redução parcial ou completa do tumor) após 24 semanas do uso da medicação. Além disso, serão avaliadas a sobrevida global (seu tempo total de vida entre início do tratamento no estudo e sua morte) e sobrevida livre de progressão (tempo entre o início do tratamento no estudo e a progressão do seu câncer) após 24 semanas do uso da medicação. Finalmente, este estudo buscará avaliar possíveis fatores que ajudem a prever a resposta ao tratamento do CEC cutâneo com nivolumabe. Para isso, serão realizadas análises com amostras de seu sangue e de tecido tumoral (amostra do seu tumor).

3. Número de participantes e duração de sua participação no estudo

Ao todo, são incluídos até 24 participantes neste estudo. Caso você inicie o tratamento deste estudo, a duração exata de sua participação dependerá de sua resposta ao tratamento, ou seja, até que sua doença progrida (aumente), ou que haja toxicidade (efeitos colaterais) impeditiva de continuar o tratamento, ou que você deseje parar o tratamento ou sair do estudo. Após parar de receber o tratamento deste estudo, será solicitado que você continue com as visitas de acompanhamento para monitorar efeitos indesejáveis ou possíveis benefícios que você possa estar obtendo com o tratamento do estudo. A sua participação total nesse estudo, desde o momento que você assinou este termo de consentimento até a sua última visita, incluindo as visitas de acompanhamento, poderá ser de mais de 12 meses.

4. Tratamentos do Estudo

Caso você preencha os critérios para participar deste estudo, você receberá uma dose de 3 mg/kg (miligramas por quilogramas) de nivolumabe a cada duas semanas através de infusão intravenosa (IV), isto significa que você receberá o medicamento através de uma veia de seu corpo. As infusões de nivolumabe normalmente levam cerca de 30 minutos cada.

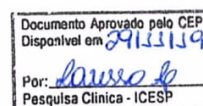
É possível que as doses seguintes e o calendário do tratamento sejam ajustados pelo médico, se necessário. Em caso de benefício comprovado com o tratamento do estudo, isso é, caso seu tumor seja controlado com o tratamento e desde que você não apresente efeitos colaterais graves, a Instituição Apoiadora (BMS) assegura o acesso a este tratamento gratuitamente e por até 12 meses (duração máxima do tratamento) aos participantes da pesquisa.

Rubrica do participante da pesquisa: _____

2

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC

TCLE versão 4.0 de 24 de Outubro de 2019



5. Procedimentos do Estudo

Há três períodos do estudo: seleção, tratamento e acompanhamento.

Seleção

O Período de Seleção do estudo pode levar até 6 semanas para ser concluído. Esse período pode incluir outras visitas referentes ao estudo para procedimentos diversos.

Visita 1 (Visita de Seleção)

Na Visita de Seleção você será solicitado(a) a ler e assinar este termo de consentimento antes que qualquer procedimento relacionado ao estudo, que não faça parte do seu tratamento padrão, seja realizado. É seu direito como participante de pesquisa ter o estudo completamente explicado e você pode solicitar ao seu médico pesquisador que explique ou revise qualquer parte deste termo de consentimento que você não tenha entendido. Os testes e procedimentos a seguir serão realizados pela equipe do estudo para determinar se você pode participar deste estudo:

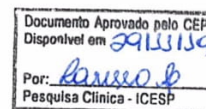
- Revisão de seu histórico médico (por exemplo, lhe será perguntado quando iniciou os sintomas da sua doença e sobre outras doenças que você já teve durante sua vida);
- Revisão das medicações que você está tomando e das que você já tomou anteriormente, incluindo medicações fitoterápicas (a base de plantas);
- Um exame físico incluindo a medição de sua altura, peso e sinais vitais (temperatura, pressão arterial e frequência cardíaca);
- O médico pesquisador perguntará para você sobre os sintomas, que você tem sentido ultimamente, para classificar seu estado atual de saúde;
- Coleta de seu sangue (aproximadamente 4 colheres de chá, correspondente a 20 mililitros) para os seguintes testes laboratoriais:
 - Será realizado um exame de sangue chamado hemograma completo que inclui a contagem e identificação de células vermelhas, células brancas e plaquetas presentes em seu sangue e para avaliação da coagulação (TP/TTPa);
 - Substâncias para avaliar o funcionamento do seu fígado: bilirrubina total, aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), GGT, albumina e fosfatase alcalina (ALP), desidrogenase lática (DHL);
 - Substâncias para avaliar o funcionamento dos seus rins: creatinina, nível de ureia no sangue;
 - Substâncias para avaliar a quantidade de alguns nutrientes no seu corpo: sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio e glicose de jejum;
 - Substâncias para avaliar o funcionamento de sua tireóide (glândula do seu corpo): hormônio estimulante da tireóide (TSH), T4 Livre;
 - Também serão realizados testes para saber se você tem hepatite B, hepatite C e HIV. Seus testes de hepatite B, e hepatite C devem ser negativos para que você possa participar do estudo. Caso você tenha hepatite B ou C ou HIV, o médico pesquisador lhe encaminhará a um especialista para tratamento apropriado para estas doenças.
- Coleta de amostra de urina ou sangue para teste de gravidez para mulheres com potencial de engravidar. O resultado do teste de gravidez deve ser negativo para você participar deste estudo;
- Caso você tenha feito uma cirurgia para tratar seu câncer e/ou realizado uma biópsia do seu tumor, seu médico pesquisador pedirá amostras do tumor à unidade médica em que sua cirurgia/biópsia foi realizada para confirmação do diagnóstico de CEC de pele. Como parte do estudo, será solicitado que você realize uma biópsia do tecido tumoral (retirada de um pedacinho do seu tumor). Para participar deste estudo, você deve dar sua permissão para a obtenção dessas amostras de tumor e permitir que seu médico pesquisador as envie a outro laboratório para testes da pesquisa. Suas amostras tumorais serão testadas por um laboratório externo para determinar se os tumores têm certas características que podem ajudar os cientistas a melhor compreender o CEC de pele e ainda poderá auxiliar os cientistas a entenderem os motivos pelos quais tipos específicos de tumores

Rubrica do participante da pesquisa: _____

3

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC

TCLE versão 4.0 de 24 de Outubro de 2019



- responderam ou não ao medicamento do estudo. Os cientistas procurarão por tipos específicos de proteínas que podem estar presentes na superfície ou nas suas células tumorais e poderá ainda verificar se certos tipos de células brancas, chamadas linfócitos, estão presentes nos tumores;
- Realização de um eletrocardiograma (ECG) que é um exame que avalia o funcionamento do coração medindo a atividade elétrica dele;
 - Realização de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) das áreas conhecidas da doença. Estes exames criam imagens do interior do seu corpo que permitirão ao médico pesquisador monitorar sua doença antes, durante e após de você ter recebido os tratamentos deste estudo, bem como avaliar se o tumor muda de tamanho.
 - Realização de fotografia da sua lesão de pele para acompanhamento.

Baseado nos resultados dos testes e procedimentos da visita de seleção, se você for qualificado para participar do estudo, você retornará à clínica para uma segunda visita, chamada "Visita Basal".

Visita 2 (Visita Basal) – esta visita poderá ser realizada em até 3 dias antes do primeiro dia do tratamento do estudo ou no dia em que você receber o tratamento do estudo.

Nesta visita, os seguintes testes e procedimentos serão realizados:

- Revisão de qualquer mudança em sua saúde e medicações desde a sua última visita;
- Medição de seu peso e sinais vitais (incluindo avaliação do estado da sua saúde);
- Coleta de amostra de urina ou sangue para teste de gravidez em mulheres com potencial para engravidar. O resultado do teste de gravidez deve ser negativo para que você possa participar deste estudo;

Período de Tratamento

Caso você tenha os critérios necessários para participar deste estudo, com base nos resultados dos testes e procedimentos da visita de seleção e da visita basal, você entrará no Período de Tratamento e iniciará o tratamento deste estudo, que incluiu visitas médicas e aplicações do medicamento (ciclos) a cada 2 semanas (14 dias). Você retornará regularmente à Instituição da pesquisa e a frequência destas visitas dependerá de como você está respondendo ao tratamento do estudo.

Em cada visita que você receber o medicamento, você realizará também um breve exame físico, testes de sangue e avaliação dos efeitos indesejáveis que você esteja apresentando.

Se você verificar qualquer mudança no seu corpo ou desenvolver algum novo ou agravamento de efeitos indesejáveis durante ou após as infusões e/ou ingestão dos comprimidos, você deve informar o médico pesquisador ou a equipe do estudo imediatamente.

Durante o Período de Tratamento, você será questionado(a) a respeito do seu estado de saúde incluindo:

- Como o câncer está afetando suas atividades diárias;
- Quais medicações você tomou ou está tomando atualmente, incluindo suplementos fitoterápicos (a base de plantas) e medicações de venda livre (sem receita médica);
- Quais efeitos indesejáveis você teve.

Os seguintes procedimentos serão realizados em uma ou mais visitas, realizadas a cada 14 dias:

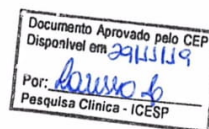
- Exame físico incluindo peso e sinais vitais (temperatura, pressão arterial e frequência cardíaca). Medição dos sinais vitais serão avaliadas no dia da infusão. Caso você desenvolva uma reação durante a infusão, seus sinais vitais continuarão a ser medidos até que o médico pesquisador determine que não é mais necessário;
- Você será questionado sobre os sintomas que você está tendo por conta de sua doença;
- Coleta de aproximadamente 3 colheres de chá (15 mililitros) do seu sangue para os seguintes testes:
 - Será realizado um exame de sangue chamado hemograma completo que inclui a contagem e identificação de células vermelhas, células brancas e plaquetas presentes em seu sangue;

Rubrica do participante da pesquisa: _____

4

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC

TCLE versão 4.0 de 24 de Outubro de 2019



- Substâncias para avaliar o funcionamento do seu fígado: bilirrubina total, aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), GGT, albumina e fosfatase alcalina (ALP), desidrogenase láctica (DHL);
 - Substâncias para avaliar o funcionamento dos seus rins: creatinina, nível de ureia no sangue;
 - Substâncias para avaliar a quantidade de alguns nutrientes no seu corpo: sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio e glicose de jejum;
 - Substâncias para avaliar o funcionamento de sua tireóide (glândula do seu corpo): hormônio estimulante da tireóide (TSH), T4 Livre;
- Realização de fotografia da sua lesão de pele para acompanhamento.
 - Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM), das áreas do corpo afetadas pelo câncer e de áreas onde há suspeita da doença, a cada 12 semanas a partir do início do tratamento, incluindo a Semana 52 e então a cada 12 semanas até que sua doença se agrave ou necessite de um novo tratamento (o que ocorrer primeiro). Caso seja descontinuado por tempo prolongado sem a medicação do estudo devido toxicidade, seguirá com os exames a cada 12 semanas.
 - Uma nova biópsia do seu tumor (retirada de um pedacinho do seu tumor) será oferecida após 3 meses de tratamento (semana 13). A realização dessa biópsia não é obrigatória. Suas amostras tumorais serão testadas por um laboratório externo para determinar se os tumores têm certas características que podem ajudar os cientistas a melhor compreender o CEC de pele e ainda poderá auxiliar os cientistas a entenderem os motivos pelos quais tipos específicos de tumores responderam ou não ao medicamento do estudo. Os cientistas procurarão por tipos específicos de proteínas que podem estar presentes na superfície ou nas suas células tumorais e poderá ainda verificar se certos tipos de células brancas, chamadas linfócitos, estão presentes nos tumores;

A REALIZAÇÃO DESTA BIÓPSIA DURANTE O TRATAMENTO É TOTALMENTE OPCIONAL E NÃO IMPACTARÁ A SUA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO. ESTE PROCEDIMENTO NÃO TRARÁ NENHUM BENEFÍCIO A VOCÊ E É UM PROCEDIMENTO QUE POSSUI RISCOS CONFORME EXPLICADO ABAIXO (ITEM 7; PÁGINA12). O CONHECIMENTO OBTIDO COM ESTAS BIÓPSIAS PODERÁ AJUDAR PACIENTES COM CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE PELE NO FUTURO.

Você poderá ser descontinuado(a) do tratamento do estudo com base nas avaliações de sua doença ou caso apresente efeitos indesejáveis que façam com que você não consiga tolerar os tratamentos do estudo por mais tempo. Com base nas discussões entre você e seu médico pesquisador, você pode ser descontinuado por outras razões, incluindo sua própria decisão de interromper o tratamento.

Período de Acompanhamento

Quando você parar ou completar os tratamentos do estudo, você começará a última parte do estudo, o período de acompanhamento. Durante este período seu médico pesquisador continuará avaliando sua saúde. É importante saber, por exemplo, se você se recuperou, desenvolveu alguma doença ou teve algum evento adverso importante. Caso seja necessário avaliar com mais detalhes a segurança e a eficácia da medicação deste estudo, poderá ser necessário o acesso a informações adicionais sobre o estado da sua saúde. Seu médico pesquisador pode tentar obter informações sobre sua saúde relacionadas ao estudo através de você ou de outras fontes, autorizada por você quando da assinatura deste termo de consentimento, incluindo seu médico particular ou fontes públicas. Isto pode incluir entrar em contato com você novamente por telefone ou carta.

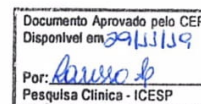
Fase de Acompanhamento Inicial (Visita de Acompanhamento 1)

Após a interrupção do tratamento do estudo, a primeira visita de acompanhamento será realizada na instituição da pesquisa. A primeira visita será aproximadamente um mês após a interrupção do tratamento. Durante esse período, o seu médico pesquisador continuará avaliando o seu estado de saúde. Rubrica do participante da pesquisa: _____

5

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC

TCLE versão 4.0 de 24 de Outubro de 2019



Além disso, alguns dos procedimentos que você realizou enquanto estava recebendo o tratamento deste estudo poderão ser repetidos nas visitas de acompanhamento. Após esse período, contatos telefônicos serão feitos a cada 6 meses por até 3 anos.

Acompanhamento Adicional (após visita de acompanhamento 1)

As visitas de acompanhamento adicionais podem ser conduzidas por telefone ou na instituição da pesquisa. Essas visitas ocorrerão aproximadamente a cada 6 meses ou, se necessário, com maior frequência, por até 3 anos. Durante esse período, o médico pesquisador continuará avaliando sua condição de saúde. Talvez seja necessário que você volte a instituição da pesquisa para realizar uma TC (tomografia computadorizada) ou uma RM (ressonância magnética) adicional, da mesma forma que foi feito quando você estava recebendo o tratamento.

Se seu Médico não conseguir te localizar

Se o seu médico pesquisador precisar acompanhar você, mas não conseguir te encontrar, ele poderá tentar conseguir seu novo endereço, número de telefone ou seu estado atual de saúde ligando ou escrevendo para as pessoas que você indicou como contatos secundários e que estão registrados em seu prontuário. Se o seu médico pesquisador não conseguir essas informações pelos seus contatos secundários, ele poderá solicitar ajuda de terceiros. Neste caso, o médico pesquisador fornecerá apenas seu nome e último endereço e, com estes dados, os terceiros irão consultar fontes públicas, como banco de dados públicos, para conseguir suas informações de contato atualizadas. Estes terceiros não terão conhecimento sobre sua participação em um estudo clínico, tampouco terão acesso ao seu prontuário médico ou qualquer outra informação pessoal sua. Sua privacidade e os termos de confidencialidade mencionados neste termo serão sempre respeitados. Uma vez que as informações atualizadas forem obtidas, estes terceiros irão dividir estas informações somente com o médico pesquisador para ajudá-lo a completar o período de acompanhamento do estudo. Somente o médico pesquisador ou um membro de sua equipe entrará em contato com você ou sua família.

Importante: a situação acima somente ocorrerá caso você ainda esteja participando do estudo (não tenha retirado o seu termo de consentimento) mas não possa mais ser localizado pelo médico pesquisador (exemplo: você mudou de endereço e de telefone e não avisou o médico pesquisador, por isso ele não consegue localizar você para obter as informações necessárias para o estudo).

Você autoriza o médico pesquisador a entrar em contato com seus contatos secundários, se necessário, para buscar informações atualizadas sobre você?

Sim

Não

Assinatura do participante: _____ Data: _____

Você autoriza o médico pesquisador a compartilhar suas informações (nome e último endereço) com terceiros, se necessário, para buscar informações atualizadas sobre você em fontes públicas?

Sim

Não

Assinatura do participante: _____ Data: _____

Assinando este documento, você autoriza a coleta, depósito, armazenamento e utilização das suas amostras de tecido tumoral, sangue e urina nos laboratórios contratados para a realização dos testes laboratoriais deste estudo. Segue abaixo informação dos laboratórios contratados para este estudo e os exames que cada um realizará:

Divisão de Laboratório Central- HCFMUSP

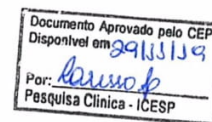
Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 - 2ª andar – BI 8 – 05403-010 - São Paulo – SP – Brasil

Telefone de contato: 11 2661 0000

Rubrica do participante da pesquisa: _____

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC

TCLE versão 4.0 de 24 de Outubro de 2019



Laboratório Experimental do Instituto de Ensino e Pesquisa – Hospital Sírio Libanês

Endereço: Rua Dona Adma Jafet, 91. Instituto de Ensino e Pesquisa. CEP 013080-050

Telefone de contato: 11-3394-0200

Testes realizados neste laboratório: avaliação de biomarcadores em amostras do tumor e sangue

Todas as amostras não utilizadas e que forem solicitadas por você ou seu médico pesquisador serão devolvidas. Você tem o direito de saber quando suas amostras forem perdidas ou destruídas.

Você, ou seu representante legal, a qualquer tempo e sem prejuízos a você, poderá retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado nos laboratórios. A retirada do seu consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado nos laboratórios deverá ser realizado por escrito e assinado por você (ou seu representante legal) e terá validade a partir da data da comunicação desta decisão.

Todas as amostras serão utilizadas apenas para os testes já definidos para este estudo. Caso algum novo teste, ainda não previsto neste estudo, seja necessário, este deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética deste centro de pesquisa e a sua autorização também será solicitada.

Você e seu médico poderão ter acesso aos resultados de seus exames sempre que solicitado e/ou indicado por você.

Este estudo prevê a realização de alguns testes envolvendo a análise de parte de seu material genético (substâncias que combinadas determinam nossas características pessoais), chamadas de ácido ribonucleico (RNA) e ácido desoxirribonucleico (DNA), conforme a seguir:

- Avaliação no seu tecido tumoral quanto a expressão de alguns genes (unidade que compõem o material genético) relacionados ao sistema de defesa do corpo e também de genes relacionados ao seu câncer;
- Avaliação de mutações (modificações) em genes e/ou proteínas associados a uma substância chamada PD-L1 e outras vias do sistema de defesa do corpo.

Os testes genéticos descritos acima têm como objetivo a identificação de fatores que possam indicar eficácia ao tratamento em estudo e também prever a ocorrência de eventos adversos. Você tem o direito de ser informado sobre os resultados destes testes e o médico pesquisador assegurará que você tenha uma compreensão adequada dos mesmos.

Caso decida interromper a sua participação neste estudo, você também poderá optar por retirar do estudo as suas amostras coletadas e que ainda não foram utilizadas. A retirada do seu consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado nos laboratórios deverá ser realizado por escrito e assinado por você e terá validade a partir da data da comunicação desta decisão.

Qualquer informação sua, incluindo os resultados destes testes genéticos, será mantida em confidencialidade. Para garantir a proteção de sua identidade, o médico pesquisador o identificará através de um código numérico, ou seja, seus dados serão anonimizados. Seu nome nunca será mencionado em qualquer relatório ou publicação que possam resultar desta pesquisa. Sua identidade será mantida em confidencialidade e sigilo de acordo com as leis, e resoluções aplicáveis no Brasil.

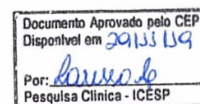
Biópsia após a progressão da doença

Você poderá se voluntariar a fornecer uma nova biópsia de tecido tumoral no caso de piora da sua doença (da progressão da doença). Biópsia é um procedimento que consiste na retirada de um pequeno pedaço do seu tumor para avaliação. O médico pesquisador e a equipe do estudo verificarão o grau de risco associado ao

Rubrica do participante da pesquisa: _____

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC TCLE versão 4.0 de 24 de

Outubro de 2019



procedimento e se a realização deste exame é aceitável. O médico pesquisador discutirá com você se você é um bom candidato para fornecer esta biópsia. Assim como qualquer procedimento, podem haver riscos e desconfortos neste exame. A análise desta biópsia ajudará a entender como os medicamentos trabalham no combate do carcinoma epidermoide de pele e investigar o efeito dos medicamentos sobre a expressão de biomarcadores potencialmente relevantes.

A REALIZAÇÃO DESTA BIÓPSIA É TOTALMENTE OPCIONAL E NÃO IMPACTARÁ A SUA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO. ESTE PROCEDIMENTO NÃO TRARÁ NENHUM BENEFÍCIO A VOCÊ E É UM PROCEDIMENTO QUE POSSUI RISCOS CONFORME EXPLICADO ABAIXO (ITEM 7; PÁGINA 12). O CONHECIMENTO OBTIDO COM ESTAS BIÓPSIAS PODERÁ AJUDAR PACIENTES COM CARCINOMA EPIDERMOIDE DE PELE NO FUTURO.

Continuação do Tratamento após a Progressão da Doença

Informações de estudos anteriores indicam que um pequeno número de indivíduos tratados com Nivolumabe podem continuar tendo benefício apesar do crescimento inicial de seu(s) tumor(es). Você poderá continuar o tratamento com Nivolumabe depois do crescimento inicial de seu tumor contanto que você preencha os seguintes critérios:

- Seu médico pesquisador avalie que você tem um potencial benefício clínico para continuar o tratamento;
- Você não apresenta um rápido crescimento do tumor ou agravamento do seu estado de saúde (deterioração clínica);
- Os sintomas que você tem da doença estão estáveis;
- Você é capaz de tolerar o Nivolumabe;
- A continuação de seu tratamento não atrase outro tratamento necessário para prevenir complicações graves do crescimento de seu tumor.

Caso seja de sua vontade continuar recebendo o tratamento, que já estava recebendo com nivolumabe, em caso de progressão da sua doença, você deverá assinar novamente este termo de consentimento.

6. Suas Responsabilidades

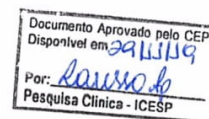
Caso você participe deste estudo, é esperado que você:

- Compareça a todos os compromissos do estudo e siga todas as instruções fornecidas pelo médico pesquisador e pela equipe do estudo;
- Descreva como você se sente e discuta sobre os possíveis efeitos indesejáveis;
- Conte ao médico pesquisador sobre todas as medicações que você está tomando incluindo medicamentos prescritos, suplementos fitoterápicos (base de plantas) e medicações de venda livre (sem receita médica);
- Discuta com o médico pesquisador sobre qualquer medicação (prescrito ou de venda livre) que você gostaria de tomar antes de começar a tomar;
- Conte ao médico pesquisador sobre qualquer alteração em seu estado de saúde;
- Certas medicações não podem ser tomadas enquanto você estiver participando do estudo. Seu médico pesquisador explicará quais são essas medicações. Caso você precise de tratamento com qualquer medicação que não seja permitida durante sua participação neste estudo, você deverá informar o seu médico pesquisador ou a equipe do estudo. Você não será proibido de receber uma medicação para tratar uma doença que você possa estar apresentando, mas talvez precise interromper a medicação do estudo. Isso é feito para sua segurança, já que algumas medicações podem não agir muito bem quando tomadas junto com o tratamento em estudo e você pode ter efeitos indesejáveis;
- Conte ao seu médico pesquisador sobre qualquer tratamento médico que você esteja planejando realizar durante o estudo (como por exemplo, cirurgia ou radioterapia);
- Informe o seu médico pesquisador ou equipe do estudo caso você mude de endereço, número de telefone ou outras informações de contato;

8

Rubrica do participante da pesquisa: _____

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC TCLE versão 4.0 de 24 de Outubro de 2019



Sempre carregue o Cartão de Alerta do Participante que foi entregue a você pela equipe do estudo.

7. Riscos / Possíveis Reações Adversas ao Medicamento

Os tratamentos para câncer muitas vezes apresentam efeitos indesejáveis, incluindo alguns que são potencialmente fatais (que levam à morte). Existe a possibilidade de morte como resultado do tratamento em estudo e de seus efeitos indesejáveis. Podem existir riscos adicionais desconhecidos.

Caso você apresente efeito indesejável grave associado ao medicamento do estudo, seu médico poderá prescrever medicações para tratar o(s) efeito(s) indesejável(is), tratamentos posteriores podem ser adiados, ou o tratamento pode ser interrompido permanentemente. Quaisquer novos sinais e sintomas significativos que se desenvolvam durante o curso do estudo e que possam estar associados à sua vontade de continuar participando serão informados a você.

Nivolumabe

O nivolumabe pode causar um ou mais dos efeitos indesejáveis listados abaixo. Essa informação é baseada nos dados de participantes de pesquisa com câncer de outros estudos clínicos com nivolumabe. Adicionalmente, podem ocorrer efeitos indesejáveis que ainda não são conhecidos. Você deve contar ao seu médico ou enfermeira imediatamente sobre quaisquer possíveis efeitos indesejáveis que você venha a apresentar.

Os efeitos indesejáveis mais comuns do nivolumabe são (probabilidade de ocorrência superior a 5%): fadiga; reações cutâneas: incluindo erupção cutânea (vermelhidão e feridas), urticária, vermelhidão e pele seca; diarreia; náusea; dor abdominal; diminuição do apetite; baixo nível de glóbulos vermelhos (anemia); febre e dores ou rigidez nas articulações

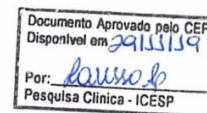
Os efeitos indesejáveis menos comuns do nivolumabe incluem (probabilidade de ocorrência entre 2 e 4%): inflamação intestinal; anormalidades em testes sanguíneos da função do fígado; perda de coloração (pigmento) em áreas da pele, também chamado de vitiligo; boca seca; vômitos; perda de peso; anormalidades na glândula tireoide; anormalidades nos parâmetros bioquímicos do sangue, incluindo baixos níveis de fosfato, magnésio e potássio; alto nível de ácido úrico no sangue; inflamação pulmonar (pneumonite – veja detalhes abaixo); tosse; tontura; dor de cabeça; baixo nível de leucócitos; calafrios (arrepios); dor, fraqueza, rigidez, espasmo ou paralisia muscular; dores nos braços ou nas pernas; formigamento, ardência ou dormência nas mãos e nos pés; falta de ar; anormalidade do paladar; vermelhidão cutânea; pressão arterial alta ou baixa; reação alérgica durante ou entre as infusões do medicamento do estudo; aumento da sensibilidade da pele à luz solar; intestino preso; dificuldades para engolir; azia (queimação no estômago) e baixa contagem plaquetária (pode aumentar o risco de sangramento).

Os efeitos indesejáveis raros, mas potencialmente graves do nivolumabe incluem (probabilidade de ocorrência inferior a 2%): baixo nível de oxigênio no sangue; lesão ou insuficiência pulmonar aguda; acúmulo de líquidos ao redor dos pulmões; apendicite; aumento dos níveis de proteínas inflamatórias do sangue (por exemplo, lipase); anormalidades na glândula adrenal; inflamação da glândula pituitária; alterações na visão (incluindo diminuição ou turvamento da visão), inflamação ou sangramento do olho; inflamação do fígado; lesão ou insuficiência renal aguda; produção anormal de células sanguíneas; inflamação bucal e inflamação do revestimento do trato digestivo; inchaço da face, braços ou pernas; inflamação do pâncreas; dor nas costas; doenças autoimunes, incluindo Síndrome de Guillain-Barré (associada a fraqueza muscular progressiva ou paralisia); desconforto torácico (no peito); palpitações cardíacas; inflamação do coração ou de seu revestimento; acúmulo de líquido ao redor do coração; aumento do açúcar no sangue; desidratação (perda de líquido); infecções: incluindo sepse (infecção generalizada no corpo), infecções pulmonares e infecções na pele; diminuição dos movimentos intestinais; desorientação (confusão mental); inchaço no disco óptico; inflamação do nervo óptico; inflamação ou perda do revestimento do cérebro e da medula espinhal; reação medicamentosa com erupção cutânea, anormalidades nas células do sangue, linfonodos inchados e envolvimento de órgãos internos (incluindo o fígado, o rim e o pulmão) conhecidos como Reação

Rubrica do participante da pesquisa: _____

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC TCLE versão 4.0 de 24 de

Outubro de 2019



Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS); miastenia gravis, (doença dos nervos que pode causar fraqueza nos olhos, na face, na respiração e nos músculos de deglutição). Uma morte de um paciente que recebia nivolumabe combinado com ipilimumabe foi considerado decorrente de miastenia gravis e infecção severa (sepsis); função anormal do cérebro devido a inflamação cerebral (encefalite), potencialmente com risco de vida ou fatal; necrólise epidérmica tóxica, uma doença potencialmente fatal caracterizada por lesões e perda de pele na camada superficial da pele, semelhante a uma queimadura grave, ocorreu em participantes que receberam tratamento com nivolumabe. Rabdomiólise (síndrome grave onde ocorre rompimento de fibras musculares e liberação destas na corrente sanguínea, o que pode danificar os rins) e polimiosite (inflamação muscular crônica com fraqueza muscular) foram relatadas em um paciente.

Inflamação Pulmonar (pneumonite): É possível que o nivolumabe possa causar inflamação dos tecidos pulmonares. Esse efeito indesejável foi relatado com pouca frequência em participantes tratados com nivolumabe. Embora muitos participantes que apresentavam anormalidades nos exames de raio-x e TC não tenham desenvolvido nenhum sintoma, alguns participantes desenvolveram sintomas leves a severos, e em alguns raros casos, a inflamação pulmonar acabou resultando em morte. Sinais e sintomas de inflamação pulmonar podem incluir: dificuldades para respirar, dor ou desconforto durante a respiração, dor no peito, tosse, falta de ar, aumento da frequência respiratória, febre, baixos níveis de oxigênio no sangue ou fadiga. Seu médico pesquisador e equipe do estudo irão acompanhar de perto qualquer mudança na sua capacidade de respirar e outros sinais ou sintomas que possam indicar que você esteja desenvolvendo esse tipo de inflamação pulmonar e realizarão testes regulares incluindo exames físicos, testes sanguíneos, raio-x e/ou tomografia computadorizada do tórax (peito).

Por favor, informe ao seu médico pesquisador ou equipe do estudo IMEDIATAMENTE caso você venha a apresentar qualquer um dos sintomas a seguir:

- Qualquer falta de ar nova ou piorada;
- Qualquer dor torácica (no peito) nova ou piorada;
- Qualquer dor/dificuldade para respirar nova ou piorada;
- Qualquer tosse nova ou piorada ou qualquer alteração significativa do seu tipo de tosse; por exemplo: qualquer muco ou sangue novo ou piorado na sua tosse;
- Qualquer alteração do volume de oxigênio necessário (por exemplo, respiração acelerada ou pesada);
- Qualquer febre, fadiga (cansaço/fraqueza) ou outros sintomas que ocorram ao mesmo tempo que quaisquer alterações de sua respiração ou outros sintomas pulmonares.

Caso você comece a desenvolver sintomas, o seu médico pesquisador solicitará que você retorne a instituição da pesquisa para testes adicionais, os quais podem incluir: exame físico, medição dos níveis de oxigênio, testes sanguíneos, raio-x e/ou tomografia computadorizada do tórax (peito). Você será monitorado(a) de perto para verificar possíveis alterações de sintomas pulmonares em geral, o monitoramento pode exigir hospitalização. Você poderá precisar de tratamento específico para controlar a pneumonite. Você também será tratado(a) por um médico especialista chamado pneumologista, que é um médico especialista pulmão. A consulta com este médico será coberta pela Instituição Apoiadora sem nenhum custo à você ou ao seu plano de saúde, ou ainda ao SUS.

O tratamento prolongado com medicações que diminuem a inflamação, necessário em algumas ocasiões para administrar os efeitos indesejáveis do tratamento com nivolumabe, pode reduzir a capacidade do seu corpo de combater certas infecções (ou seja, infecções oportunistas). Essas infecções podem exigir tratamento com antibióticos ou antifúngicos e podem ser fatais (risco de morte).

Outros efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis associados à retirada de sangue ou uso de um cateter intravenoso (IV) podem incluir infecção, hematomas (manchas roxas), vermelhidão, desconforto ou sangramento no local da agulha de punção.

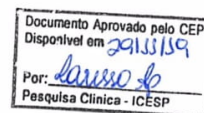
Às vezes os participantes têm reações alérgicas a substância utilizada como contraste na tomografia computadorizada (TC). Isso é raro. Pode envolver coceira ou erupção cutânea. Em casos graves, você pode ter dificuldade para respirar e pode ocorrer redução perigosa de sua pressão arterial. Se você sabe que tem

10

Rubrica do participante da pesquisa: _____

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC TCLE versão 4.0 de 24 de

Outubro de 2019



uma alergia ao contraste, a iodo ou a mariscos, por favor, deixe o seu médico pesquisador e radiologista cientes. Estas verificações também estão associadas à exposição a quantidades variáveis de radiação.

Tomografia Computadorizada (TC) – A TC envolve exposição à radiação na forma de raios-X. A quantidade de exposição à radiação é variável dependendo do tipo de digitalização (por exemplo, uma varredura do cérebro, pulmões ou abdômen) e do tipo de scanner (por exemplo, diferentes modelos e fabricantes). Uma vez que a exposição à radiação é variável, os riscos são também variáveis. Fale com o seu médico radiologista, seu médico que lhe recomendou tomografia computadorizada, para obter detalhes específicos sobre possíveis riscos de exposição à radiação. Há um risco raro de uma reação alérgica ao agente de contraste.

Ressonância Magnética (RM) - A fim de ver claramente a parte do seu corpo que está sendo exibido, uma injeção intravenosa (na veia) de corante de contraste será necessária, chamada gadolínio. Ele será injetado numa veia pequena e será eliminado do corpo dentro de 24 horas.

O exame de ressonância magnética será realizado sem o corante e depois novamente após injeção em uma pequena veia em seu braço. O seu médico pesquisador e o técnico da RM lhe explicarão a ressonância magnética e os procedimentos relacionados ao corante de contraste em maior detalhe.

Riscos do procedimento e injeção de contraste incluem: Claustrofobia (medo de ficar em ambientes fechados), um implante de metal não detectado pode ser afetado pelo forte campo magnético, dor no local da injeção, ardor no local da injeção (se o marcador entrar em contato com a pele), dor de cabeça, tontura ou desmaio, uma diminuição da sua pressão arterial, náuseas, vômitos, sudorese e, raramente, uma reação alérgica pode ocorrer com o uso do agente de contraste.

Biópsias - Os riscos e efeitos indesejáveis associados com uma biópsia dependem do tipo de biópsia realizada. Uma aspiração com agulha fina ou biópsia do núcleo pode causar dor no local de inserção, algum inchaço, ou alguns hematomas em torno do local de inserção. A biópsia cirúrgica pode causar dor ou hematomas no local da incisão, uma possível reação à anestesia ou agentes entorpecentes, irritação dos pontos ou grampos, e há possibilidade de infecção.

Pode haver riscos ou efeitos indesejáveis que são desconhecidos neste momento.

A sua condição pode não melhorar ou pode piorar enquanto estiver neste estudo.

Certos medicamentos podem aumentar a gravidade destes efeitos indesejáveis, se tomados durante o estudo. Solicite ao seu médico pesquisador uma lista completa de medicamentos proibidos.

8. Riscos à Reprodução, Fetos e Lactentes

8A. Declaração Geral

Você não deve estar grávida ou amamentando e não poderá engravidar ou amamentar enquanto estiver recebendo os tratamentos do estudo. Participantes do sexo feminino não devem amamentar enquanto estiverem recebendo os medicamentos do estudo e por até 5 meses após a última dose de nivolumabe, Mulheres devem usar métodos adequados para evitar a gravidez durante todo o estudo e por até 5 meses (mulheres) após a última dose de Nivolumabe.

Participantes de pesquisa do sexo masculino e sexualmente ativos com mulheres com potencial para engravidar também devem usar métodos adequados para evitar a gravidez de suas parceiras por até 7 meses semanas após a última dose de Nivolumabe.

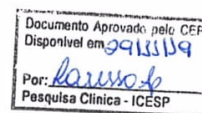
Você deve imediatamente contatar seu médico pesquisador se houver uma mudança nos métodos utilizados para evitar gravidez ou se começar a receber qualquer medicamento prescrito ou outra medicação (incluindo medicações de venda livre e suplementos fitoterápicos) não prescritos pelo médico pesquisador.

Caso você não pratique relações sexuais ou que pratique com pessoas do mesmo sexo, você não será obrigado a fazer uso de medicamentos para não engravidar. Porém, é muito importante evitar a sua gravidez

Rubrica do participante da pesquisa: _____

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC TCLE versão 4.0 de 24 de

Outubro de 2019



ou de sua parceira durante a participação neste estudo. Por esse motivo, caso você já tenha ou pretenda iniciar relações sexuais com pessoa de sexo diferente do seu, avise o médico pesquisador para que ele possa apresentar as opções de métodos contraceptivos para que você escolha o mais adequado.

8B. Riscos imprevisíveis

Pode haver riscos desconhecidos para você, para o seu feto ou para o lactente se você estiver grávida ou se engravidar durante este estudo ou se estiver amamentando durante este estudo. Se você é um participante do sexo masculino, também poderá haver riscos para a sua parceira e seu bebê caso ela engravide durante sua participação neste estudo.

8C. Resultados de estudos de toxicologia reprodutiva em animais e em laboratório Embora estudos laboratoriais e em animais tenham sido conduzidos para determinar possíveis riscos, os resultados não necessariamente mostram o que irá acontecer quando o medicamento for usado em humanos. Nenhum estudo foi conduzido para determinar se o Nivolumabe causa danos ao material genético (DNA). Como o nivolumabe é um anticorpo, acredita-se que o risco de dano ao DNA seja baixo. Estudos laboratoriais e em animais não foram conduzidos com o Nivolumabe para determinar se este medicamento pode causar câncer.

Um estudo com macacos foi conduzido para avaliar os efeitos do Nivolumabe na gravidez. Os achados preliminares revelaram um aumento de perda de gravidez em estágio avançado, bem como morte de filhotes prematuros. Estes achados em estudos com animais sugerem um risco em potencial para a gravidez humana caso haja tratamento contínuo com o Nivolumabe durante a gravidez. Estes achados anormais (por exemplo, perda de gravidez em estágio avançado em macacos) ocorreram mediante doses que são 9 vezes maiores que a dose de Nivolumabe administrada em humanos de 3 miligramas/quilograma a cada 2 semanas, usada neste estudo clínico.

8D. Resultados na gravidez de seres humanos

O uso de Nivolumabe em mulheres grávidas não foi formalmente estudado em estudos clínicos. Foi identificado um caso de um paciente do sexo masculino tratado com nivolumabe que engravidou sua parceira. A gestação foi normal e não houve eventos durante o seu curso e, no nascimento, a criança nasceu ligeiramente abaixo do peso.

8E. Resultados com Medicamentos Similares desta Classe

Não há dados/informações de medicamentos similares desta classe que podem estar em avaliação em outros estudos clínicos.

8F. Uso de Métodos para evitar a Gravidez

Seu médico pesquisador discutirá com você os métodos para evitar gravidez aceitáveis para uso durante sua participação neste estudo.

Quaisquer métodos para evitar a gravidez utilizados devem ser altamente eficazes com taxa de falha inferior a 1% ao ano e devem ser discutidos com o médico caso o uso for iniciado durante o curso do estudo.

Mulheres:

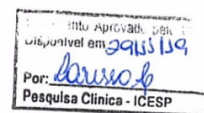
Espera-se que mulheres com potencial de engravidar utilizem um dos métodos altamente eficazes de contracepção listados a seguir.

Homens:

Espera-se que as parceiras de participantes do sexo masculino, que tenham potencial para engravidar, usem um dos métodos de contracepção altamente eficazes listados a seguir. Participantes do sexo masculino devem informar suas parceiras que tenham potencial de engravidar sobre a necessidade de evitar gravidez e espera-se que apresentem aderência ao método para evitar gravidez com seus parceiros. Adicionalmente, espera-se que participantes do sexo masculino usem preservativo como indicado a seguir.

Rubrica do participante da pesquisa: _____

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC TCLE versão 4.0 de 24 de Outubro de 2019



Para as mulheres em idade fértil, métodos altamente eficazes para evitar a gravidez incluem os seguintes:

1. Contracepção hormonal somente com progestogênio associada a inibição da ovulação;
2. Métodos hormonais de contracepção, incluindo contraceptivos em pílulas orais (combinação de estrogênio e progesterona), anel vaginal, injetáveis ou implantes;
3. Dispositivos intrauterinos (DIU) (hormonal ou não hormonal);
4. Sistema intrauterino liberador de hormônio (SIU);
5. Ligadura tubária bilateral;
6. Vasectomia;
7. Abstinência total (não prática de relações sexuais)

Você deve informar o seu médico pesquisador caso comece a utilizar um método para evitar gravidez diferente dos métodos listados acima durante o decorrer deste estudo.

8G. Realização de Testes de Gravidez

Caso você seja uma mulher com potencial de engravidar, você fará teste de gravidez nas 24 horas anteriores a sua primeira dose da medicação do estudo e então a cada quatro semanas durante o decorrer deste estudo ou durante as visitas de acompanhamento. A gravidez será determinada com base em uma amostra de sangue ou uma amostra de urina.

8H. Gravidez ou Suspeita de gravidez

Se você/sua parceira engravidar, suspeitar que está grávida, ou se a menstruação não vier ou atrasar, ou se você/sua parceira tiver uma alteração no ciclo menstrual (por exemplo, maior sangramento durante o ciclo ou sangramento entre os ciclos menstruais), você deverá contatar imediatamente o médico pesquisador.

8I. Descontinuação do Tratamento

Se você engravidar durante este estudo, o tratamento do estudo será imediatamente interrompido e você será encaminhada a cuidados obstétricos, a menos que, após ter recebido os esclarecimentos necessários sobre os riscos para você, sua gravidez e para o seu feto/bebê e após ampla discussão com o médico pesquisador ou seu médico particular, você decida que o benefício de continuar tomando o medicamento é maior que o risco de interromper o medicamento. Você continuará sendo acompanhada quanto a quaisquer efeitos indesejáveis ou possíveis benefícios do tratamento em estudo, contanto que essa conduta seja segura para você e para o feto/bebê.

Você (ou sua parceira) e o bebê receberão assistência integral gratuitamente, pelo tempo que for necessário, caso sofram qualquer dano relacionado ao estudo durante e/ou após a gravidez. Esta assistência integral cobre complicações e danos diretos ou indiretos, imediatos ou tardios, decorrentes de sua participação na pesquisa (Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde). Qualquer tipo de dano resultante de sua participação no estudo apresentados pelo bebê ou por você (ou sua parceira) serão cobertos pela Instituição Apoiadora.

8J. Comunicação da Gravidez

No caso de ocorrência de gravidez, sua gravidez e o resultado serão relatados a Instituição Apoiadora do estudo.

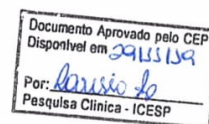
Acompanhamento da gravidez

Se necessário, a equipe envolvida com esta pesquisa solicitará a você, ao médico pesquisador e à Instituição autorização para verificação dos seus registros médicos e os de seu recém-nascido. Entretanto, serão verificadas apenas as informações relacionadas aos possíveis efeitos indesejáveis da medicação do estudo na gravidez e no seu bebê. Esta verificação somente será feita após a sua autorização, do médico pesquisador e da Instituição. Estas informações coletadas serão mantidas de forma confidencial, respeitando todas as Resoluções e Leis Brasileiras aplicáveis a esta pesquisa e garantindo o sigilo que assegure a sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos neste estudo. Seu médico pesquisador discutirá estes aspectos com você.

Rubrica do participante da pesquisa: _____

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC TCLE versão 4.0 de 24 de

Outubro de 2019



8K. Informações para Homens com Parceiras com Potencial para Engravidar

A maioria dos medicamentos em estudo não representam risco para mulheres que engravidam enquanto seus parceiros são participantes de pesquisa. No entanto, você deve informar o médico pesquisador caso sua parceira engravide enquanto você estiver participando neste estudo clínico e você e sua parceira serão solicitados a fornecer informações sobre os resultados da gravidez. Para isso, haverá um termo de consentimento específico para sua parceira solicitando autorização para a coleta de dados sobre a gravidez e sobre o bebê.

9. Benefícios

Nivolumabe pode ou não levar a uma melhora do seu câncer. O conhecimento obtido neste estudo poderá ajudar outras pessoas com câncer no futuro.

10. Tratamentos Alternativos

Outros tratamentos disponíveis para sua condição incluem:

- Receber tratamento ou cuidados para seu câncer sem participar de um estudo, usualmente na forma de quimioterapia e/ou radioterapia
- Participar de outro estudo com um medicamento investigacional;
- Ficar sem tratamento;
- **Obter cuidados de conforto, também conhecidos como cuidados paliativos.** Esse tipo de cuidado auxilia na redução de dor, cansaço, problemas de apetite e outros problemas causados pelo câncer porém, não trata o câncer diretamente. Ao invés disso, ele tenta melhorar como você se sente. Cuidados de conforto tentam manter você o mais ativo e confortável possível. Exemplos de cuidados de conforto para o carcinoma epidermoide de pele incluem radioterapia, cirurgia para remoção da doença que se espalhou para outra parte do seu corpo ou medicações para melhorar as dores tumorais que se espalharam para os ossos.

Converse com o seu médico sobre suas opções antes de decidir se você fará parte deste estudo.

11. Compensação por dano relacionado a pesquisa

Se você sofrer qualquer tipo de dano durante ou após o estudo, você receberá assistência integral, imediata, gratuita e pelo tempo que for necessário para sua recuperação, conforme a indicação de seu médico pesquisador e a legislação brasileira aplicável. Essa assistência será oferecida e coberta pela instituição onde o estudo é conduzido, e pode incluir indenização por danos decorrentes da pesquisa, de acordo com as leis e resoluções aplicáveis no Brasil.

12. Pagamento ao participante de pesquisa

Você não será pago por sua participação neste estudo.

13. Ressarcimento de despesas por participação

Você será reembolsado pelas despesas adicionais decorrentes de sua participação na pesquisa para que você venha à clínica para as visitas do estudo.

14. Participação voluntária / descontinuação do estudo

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Cabe a você decidir se participa ou não. Mesmo que você decida participar, você é livre para descontinuar o tratamento ou retirar o consentimento do estudo a qualquer momento, sem apresentar um motivo. Isto não irá afetar seus cuidados médicos futuros de nenhuma maneira.

Por favor, observe que qualquer informação coletada antes que você se retire do estudo será mantida e usada para completar a pesquisa.

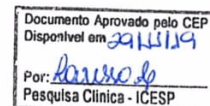
Lembre-se que a Seção 5 descreve as atividades de acompanhamento que podem ser iniciadas depois que você decidir parar com os tratamentos do estudo. Caso você decida interromper os tratamentos do estudo, seu médico pesquisador não irá presumir que você se retirou do estudo, e sim que você continuará a participar em qualquer atividade de acompanhamento descrita na Seção 5. Se você não quiser mais participar de alguma

14

Rubrica do participante da pesquisa: _____

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC TCLE versão 4.0 de 24 de

Outubro de 2019



ou todas as atividades do período de acompanhamento, você deve informar seu médico pesquisador identificando as atividades que você não quer participar. Ele anotará esta informação em seu prontuário médico.

Caso a Instituição Apoiadora decida descontinuar o estudo, o mesmo somente será interrompido após autorização do Comitê de Ética em Pesquisa que o aprovou.

15. Instituição Apoiadora

Bristol-Myers Squibb Company é a empresa farmacêutica apoiadora este estudo (incluindo agentes, fornecedores ou consultores). Bristol Myers Squibb Farmacêutica Ltda é a coordenadora geral do estudo no Brasil e fica situada na Rua Verbo Divino, 1711 – Chácara Santo Antônio – São Paulo - SP – CEP: 04719-002. A instituição, o médico pesquisador e a equipe participante do estudo receberão recursos da Instituição Apoiadora referente ao custo das despesas médico-hospitalares da implementação e execução deste estudo.

16. Confidencialidade

Seu médico pesquisador irá coletar as suas informações pessoais necessárias para a condução desta pesquisa tais como, nome, endereço, data de nascimento, histórico médico etc.(chamados de dados do estudo).

Para garantir a proteção de sua identidade, o médico pesquisador o identificará por meio de um código numérico, isto é, os dados que lhe identificam serão utilizados de forma anônima (anonimizados). Seu nome nunca será mencionado em qualquer relatório ou publicação que possam resultar desta pesquisa, sendo sua identidade mantida em confidencialidade e sigilo pelo médico pesquisador e sua equipe de acordo com as leis, resoluções e códigos de conduta profissional aplicáveis no Brasil.

Ao assinar este documento você está permitindo que suas informações médicas relacionadas ao estudo, registradas em prontuário e outros documentos, tais como exames médicos, sejam inseridas em um banco de dados pelo médico pesquisador e sua equipe, de forma anônima (dados anonimizados). Para garantir a adequada condução deste estudo, essas informações serão verificadas no centro de pesquisa por profissionais da saúde, chamados de monitores, auditores e inspetores, que garantirão a sua confidencialidade e sigilo, de acordo com as leis, resoluções e códigos de conduta profissional aplicáveis no Brasil.

Os dados do estudo poderão ser utilizados em publicações médicas para finalidade científica sem que seus dados pessoais sejam revelados. Os dados codificados (anonimizados) podem ser utilizados para planejamento de estudos futuros.

Você poderá ter acesso aos seus registros e dados coletados durante o estudo de acordo com a legislação brasileira.

17. Informações Adicionais e Contato em caso de dúvidas/emergência

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O médico pesquisador é o Dr. Rodrigo Ramella Munhoz, que poderá ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 251, Cep: 01246-000 - Bairro: Cerqueira Cesar, Cidade: São Paulo Telefone(s) 11-3893-3568 / 11-3893-3577/ 11- 3893-3578 (horário comercial) ou 11-3893-3541 (24 horas) por dia/7 dias da semana.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o CEP - Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP – Av. Dr. Arnaldo, 251 – 21º andar, sala 36 – Bairro Cerqueira Cesar – Cidade: São Paulo/Brasil; Tel 11-3893-4401 ou 11-3893-4407 – e-mail: cep.fm@usp.br Horário de Funcionamento: De 2ª a 6ª das 09hs às 12hs e das 13hs às 16hs.

Você também poderá entrar em contato com a CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa -

Telefone: (61) 3315-5878 / E-mail: conep@saude.gov.br

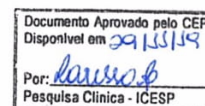
Endereço: SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar - Asa Norte - CEP: 70719-040,

15

Rubrica do participante da pesquisa: _____

Rubrica do pesquisador ou pessoa por ele delegada: _____ CA209-9JC TCLE versão 4.0 de 24 de

Outubro de 2019



Brasília - DF

O CEP e a CONEP são grupos formados de cientistas e não-cientistas que realizam a revisão ética inicial e contínua do estudo clínico para manter sua segurança e proteger seus direitos.

O CEP e a CONEP são grupos formados de cientistas e não-cientistas que realizam a revisão ética inicial e contínua do estudo clínico para manter sua segurança e proteger seus direitos.

Se você procurar por atendimento emergencial em outro hospital ou se for necessária internação, avise o médico que você faz parte de um estudo clínico realizado pelo Prof. Dr Rodrigo Ramella Munhoz.

Todas as informações que forem descobertas durante este estudo clínico e que possam mudar sua opinião quanto à participação neste estudo serão fornecidas a você assim que se tornarem disponíveis.

A descrição deste estudo estará disponível no endereço eletrônico <http://www.clinicaltrials.gov/> em inglês. Esta página da internet não incluirá informações que podem identificar você. No máximo, esta página da internet incluirá um resumo dos resultados. Você pode pesquisar esta página da internet a qualquer momento.

Além disso, estas mesmas informações estarão também disponíveis em Português no endereço eletrônico <http://www.saude.gov.br/plataformabrasil>.

18. ASSINATURA

Fui informado de todos os detalhes relacionados com os efeitos conhecidos e imprevisíveis, efeitos indesejáveis e riscos desta medicação e de qualquer procedimento do estudo ao qual serei submetido.

Concordo que os dados coletados para o estudo serão usados para os fins descritos acima, e que serão mantidos sob sigilo e confidencialidade.

Se eu quiser, eu posso pedir ao meu médico pesquisador para repassar todos os meus dados ao meu médico particular.

Ao assinar este termo de consentimento não estarei abrindo mão de meus direitos legais, incluindo o de indenização por danos.

Recebi o Cartão de Alerta do Participante com as informações de contato do meu médico pesquisador e orientação de mantê-lo sempre comigo.

Li e entendi as informações apresentadas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Pude fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas.

EU ACEITO LIVREMENTE PARTICIPAR DESTE ESTUDO.

Esse documento deve ser assinado por todas as partes envolvidas na mesma data.

Receberei uma via original assinada e datada deste Termo de Consentimento, que deverá ser rubricado em todas as páginas por mim e pelo pesquisador.

Nome por extenso do Participante:

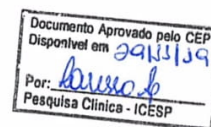
Assinatura ou impressão datiloscópica (caso o participante não saiba ler):

_____ Data: _____

Nome por extenso do Médico Pesquisador Responsável ou pessoa por ele delegada:

Assinatura do Médico Pesquisador Responsável ou pessoa por ele delegada:

_____ Data: _____



Nome por extenso do(a) Representante Legal (se aplicável):

Assinatura do(a) Representante Legal (se aplicável):

Data: _____

Autoridade do Representante Legal do(a) participante da pesquisa ou relação com o(a) participante (se aplicável)

Duas vias, uma retida pelo participante da pesquisa ou representante legal e uma arquivada pelo pesquisador.

Se o participante não for capaz de ler, obter a seguinte assinatura:

Nome por extenso da testemunha imparcial:

Assinatura: _____

Data: _____

APÊNDICES

APÊNDICES

APÊNDICE A - Calendário do Estudo CA209-9JC - Nivolumabe no CEC de pele avançado

	Rastreio [#]	Ciclo 1 (Basal)	A cada 2 semanas (D1 de cada ciclo)	Semana 12	A cada 12 semanas (após a semana 12)	Término ⁵
Tratamento com nivolumabe ¹		X	X	X		
Visita médica	X	X	X	X		X
Hemograma	X		X	X		X
Glicose	X		X	X		X
Ureia	X		X	X		X
Creatinina	X		X	X		X
Sódio	X		X	X		X
Potássio	X		X	X		X
Fósforo	X		X	X		X
Cálcio	X		X	X		X
Albumina	X		X	X		X
Bilirrubina total	X		X	X		X
Fosfatase alcalina	X		X	X		X
LDH	X		X	X		X
AST	X		X	X		X
ALT	X		X	X		X
Magnésio	X		X	X		X
TSH	X		X	X		X
T4L	X		X	X		X
GGT	X		X	X		X
TP/TTPA	X					X
Sorologias para HIV, hepatite B, hepatite C	X					X
BHCG ²	X	X				X
ECG	X					X
Exames de imagem ³	X			X	X	X
Biópsias ⁴	X (Obrigatória)			X (Opcional)		X (Opcional)

Em até 6 semanas da primeira dose de tratamento de estudo

1. Nivolumabe será administrado nas doses atribuídas a cada 2 semanas, por até 12 meses.

2. Apenas para mulheres em idade fértil

3. Estudos de imagem padrão serão realizados na avaliação inicial (baseline), na semana 12 e a cada 12 semanas posteriormente (janela de ± 1 semana) e incluirão TC ou RNM de tórax / abdômen / pelve

4. Todos os pacientes matriculados no estudo serão submetidos a biópsias obrigatórias no momento inicial (baseline). Haverá uma biópsia opcional na semana 12 (+/- 7 dias) e pós-progressão.

5. Até 4 semanas (+/- 7 dias) após a última dose de nivolumabe

DHL – desidrogenase láctica / AST - aspartato aminotransferase / ALT - alanina aminotransferase / TSH - hormônio estimulador da tireóide / T4L - tiroxina livre / TP - tempo de protrombina / TTPA - tempo de tromboplastina parcial ativada / BHCG – gonadotrofina coriônica humana / ECG - eletrocardiograma

APÊNDICE B - Diretrizes gerais e algoritmo simplificado para manejo de toxicidades imunomediadas relacionadas ao nivolumabe

Estas diretrizes gerais representaram uma orientação ao Investigador, e puderam ser complementadas por discussões com o Monitor Médico.

É um princípio geral segundo o qual diagnósticos diferenciais deveriam ser avaliados de forma diligente de acordo com a prática médica padrão. Etiologias não inflamatórias devem ser consideradas e tratadas de maneira adequada.

Os corticosteroides constituem uma terapia primária para eventos adversos relacionados ao medicamento nivolumabe, e poderiam ser administrados por via oral, em regime ambulatorial ou, a depender da gravidade, por via endovenosa. A menor biodisponibilidade dos corticosteroides orais deveria ser considerada na troca para a dose equivalente de corticosteroides orais.

Recomendava-se uma consulta com um especialista clínico ou cirúrgico, especialmente antes de um procedimento diagnóstico ou terapêutico invasivo.

Um intervalo máximo de suspensão transitória, ou atraso de dose de até 28 dias do tratamento com nivolumabe, era permitido, de acordo com a gravidade do evento adverso. A reintrodução do tratamento com nivolumabe era facultada para toxicidades de grau 3 ou inferior, mediante decisão individualizada. A ocorrência de eventos adversos de grau 4 demandava descontinuação permanente da terapia com nivolumabe.

Toxicidade	Abordagem (após exclusão de diagnósticos diferenciais/sempre considerar avaliação por especialista)		
Grau 1	Continuar tratamento	Sintomáticos; esteroides tópicos.	Intensificar vigilância.
Grau 2 [#]	Considerar suspensão temporária. §	Sintomáticos; esteroides tópicos. Considerar Prednisona VO 0,5-1,0mg/kg/dia se persistente.	Intensificar vigilância. Em casos de suspensão/atraso, reintroduzir imunoterápico se toxicidade grau 1 ou resolvida.
Grau 3	Suspender, considerar reintrodução apenas em situações selecionadas.	Prednisona VO 1,0-2,0mg/kg/dia ou Metilprednisolona EV 1-2,0mg/kg/dia. ¶	Reavaliações a cada 3-5 dias. Considerar imunossuppressores se ausência de melhora com esteroides. ¶
Grau 4	Suspender em definitivo	Metilprednisolona EV 1-2,0mg/kg/dia. Considerar imunossuppressores ¶	Reavaliações a cada 24-48h dias. Considerar possibilidade de recorrências tardias. ¶

* - Conforme classificação CTCAE v4 / # - Toxicidades de Grau 2 persistentes podem demandar tratamento semelhante ao utilizado para toxicidades mais severas, incluindo descontinuação da droga. / § - Se toxicidade grau 2 for de natureza cutânea ou endócrina, tratamento pode ser continuado, sem necessidade de atraso ou suspensão /- infliximabe não deve ser empregado em caso de toxicidade hepática ou suspeita de perfuração intestinal.

APÊNDICE C – Artigo publicado

Original Article

A phase 2 study of first-line nivolumab in patients with locally advanced or metastatic cutaneous squamous-cell carcinoma

Rodrigo R. Munhoz, MD ^{1,2}; Guilherme Nader-Marta, MD³; Veridiana P. de Camargo, MD ⁴; Marcello M. Queiroz, MD²; Jade Cury-Martins, MD, PhD ⁵; Herminia Ricci, RN¹; Marcela R. de Mattos, RN¹; Thiago A. F. de Menezes, MD⁶; Guilherme U. C. Machado, MD⁷; Eduardo Bertolli, MD, PhD ^{2,4,8}; Milton Barros, MD⁸; Carina E. de Souza, MD⁹; Fábio Franke, MD⁹; Fabio O. Ferreira, MD, PhD^{1,2}; Olavo Feher, MD^{1,2}; and Gilberto de Castro Jr, MD, PhD^{1,2}

BACKGROUND: Cutaneous squamous-cell carcinoma (CSCC) is among the most frequent malignancies worldwide. For those not amenable to treatment with curative intent, immune checkpoint inhibition (ICI) with anti-programmed death receptor 1 (PD-1) antibodies has emerged as a novel therapeutic option. In this study, the authors sought to investigate the activity of the anti-PD-1 agent nivolumab in patients with advanced CSCC (aCSCC). **METHODS:** CA209-9JC was an open-label, single-arm, phase 2 study to evaluate the safety and/or efficacy of nivolumab in systemic treatment-naïve patients with aCSCC. Nivolumab (3 mg/kg) was administered every 2 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or 12 months of treatment. The primary end point was the best objective response rate (BORR) as per RECIST 1.1 criteria. Secondary end points included safety, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS). **RESULTS:** Twenty-four patients with aCSCC were enrolled with a median age of 74 years (range, 48–93). Among the 24 patients evaluable for response, the BORR was 58.3% (14/24); there were no complete responses. With a median follow-up of 17.6 months, median duration of response has not been reached, and the estimated median PFS and OS were 12.7 and 20.7 months, respectively. Prior exposure to radiotherapy was associated with worse outcomes ($p = .035$, univariate analysis). Treatment-related adverse events of any grade and grade ≥ 3 occurred in 21 (87.5%) and six (25%) patients, respectively, and one patient discontinued nivolumab due to toxicities. **CONCLUSIONS:** Nivolumab resulted in robust antitumor activity, sustained responses, and good tolerability in systemic treatment-naïve patients with aCSCC. These data provide further evidence to support the use of ICI as the standard treatment of aCSCC. **Cancer 2022;0:1-9.** © 2022 American Cancer Society.

KEYWORDS: immunotherapy, keratinocyte carcinoma, nivolumab, skin cancer, squamous-cell carcinoma.

INTRODUCTION

Nonmelanoma skin cancers (NMSC) represent the most frequently diagnosed malignancies worldwide, consisting primarily of basal-cell carcinoma (BCC) and squamous-cell carcinoma (SCC).^{1,2} Cutaneous SCC (CSCC), defined as a malignant proliferation of epidermal keratinocytes, accounts for approximately 20% of all skin malignancies, and a significant increase in the incidence of CSCC has been reported in recent decades.²⁻⁶

Although most frequently diagnosed at early stages and potentially curable through locoregional approaches such as surgical excision and radiation therapy (RT), a proportion of patients presents with unresectable disease, leading to significant morbidity and disability. In addition, metastases of CSCC can occur in 2%–35% of newly diagnosed cases, initially to regional lymph nodes and, subsequently, to distant sites.^{2,8-11}

Until recently, treatment options in cases of advanced/inoperable CSCC (aCSCC) have been limited, resulting in a poor prognosis and a median overall survival (OS) of less than 18 months.^{11,12} Distinct systemic treatment options have shown variable degrees of activity and usually a marginal long-term efficacy in small, prospective trials or retrospective series, including cytotoxic chemotherapy (i.e., platinum salts, taxanes, etc.) and interferon-2a.¹¹⁻¹⁴ Anti-epidermal growth factor

Corresponding Author: Rodrigo R. Munhoz, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo and Oncology Center, Hospital Sírio Libanês, Rua Dona Adma Jafet, 91, 2nd FL, São Paulo 1308-050, Brazil (rodrigo.munhoz@hsl.org.br).

¹Oncology Service, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ²Oncology Center, Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brazil; ³Institut Jules Bordet, l'Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; ⁴Centro de Oncologia e Hematologia, Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁵Dermatology Department, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁶Oncology Service, Instituto Hemomed, São Paulo, Brazil; ⁷Oncology Division, Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil; ⁸Skin Cancer Department, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁹Oncosite, Centro De Pesquisa Clínica Em Oncologia, Ijuí, Brazil

See editorial on pages 000–000, this issue.

Preliminary results of this study were presented as a poster at the 2019 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, June 1–3, 2019, in Chicago, Illinois. Updated results were presented during the 2020 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology in Chicago Illinois, May 29–31, 2020, and as a virtual poster during the 2021 European Society for Medical Oncology Congress in Paris, France, September 16–21, 2021.

The trial registration is [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) identifier: NCT03834233.

Additional supporting information may be found in the online version of this article.

DOI: 10.1002/cncr.34463, **Received:** March 16, 2022; **Revised:** May 1, 2022; **Accepted:** May 23, 2022, **Published online** Month 00, 2022 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

Original Article

receptor (EGFR) monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors, including cetuximab, erlotinib, gefitinib, and panitumumab have also demonstrated activity in patients with aCSCC, however, with objective response rates below 20% and short-lived benefits.^{15–20}

Underlying risk factors, including ultraviolet-induced DNA skin damage, chronic inflammation, ionizing radiation, immunosuppression, and familial cancer syndromes associated with increased photosensitivity or defective DNA repair, contribute to the intrinsic immunogenicity of CSCC,^{2,4,7} which is marked by a high tumor mutational burden and elevated expression of programmed-death receptor 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1), both in tumor cells and microenvironment inflammatory cells.^{7,21–24} Using tumor samples submitted to comprehensive genomic profiling, Chalmers et al.²³ were able to demonstrate that CSCC carries more mutations than most solid tumors, with CSCC samples exhibiting a median of 45 nonsynonymous mutations per megabase (Mb) and 67.3% of CSCC cases displaying >20 mutations/Mb. Indeed, the use of monoclonal antibodies against immune-checkpoints involved in the regulation of the cancer-immune synapses, particularly targeting the PD-1, has emerged as a successful strategy for the management of aCSCC, with compelling evidence supporting the use of cemiplimab and pembrolizumab.^{11,25–29} Nivolumab is a highly selective, fully human, monoclonal immunoglobulin G (IgG)4-kappa antibody against PD-1, currently approved for the treatment of patients with a wide number of solid tumors. Across distinct prospective studies, nivolumab resulted in response rates ranging from 15% to more than 40% and was capable of inducing sustained responses and improved OS.^{30–32}

Based on the compelling evidence suggesting that strategies using immune-checkpoint inhibition (ICI) could be potentially effective in the treatment of aCSCC, the purpose of this study was to investigate the efficacy and tolerability of the anti-PD-1 agent nivolumab in patients with aCSCC.

MATERIALS AND METHODS

Study design and objectives

CA209-9JC was a multicenter, single-arm, Simon two-stage, phase 2 clinical trial to evaluate the efficacy and safety of nivolumab in systemic treatment-naïve patients with metastatic and/or locally advanced CSCC (study outline in Fig. S1).

The primary objective of the study was to evaluate the efficacy of nivolumab in patients with aCSCC as assessed by the best objective response rate (complete response rate + partial response rate) at 24 weeks according to RECIST 1.1 criteria.³³ Secondary objectives were to assess

the safety and/or tolerability of nivolumab, progression-free survival (PFS) and OS. Potential patient and disease characteristics influencing the clinical efficacy of nivolumab were also investigated in exploratory analyses.

The protocol and all amendments were approved by the institutional review boards and/or ethics committees. The study was undertaken in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the International Conference on Harmonization's Good Clinical Practice guidelines. Supportive care guidelines and management algorithms for immune-related adverse events associated with nivolumab were included in the protocol. All patients provided written informed consent before enrollment. The study was registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (ClinicalTrial.gov registry number: NCT03834233).

Patient eligibility

Adult patients with a confirmed diagnosis of aCSCC not amenable to surgery or radiation therapy with curative intent based on multidisciplinary discussions, and with documented progressive disease, were eligible for study enrollment. Additional inclusion criteria were a performance status of ECOG 0–1, no prior systemic treatments for aCSCC (patients with prior radiation therapy or surgery were allowed), no prior exposure to anti-PD-1/anti-PD-L1 therapies, radiologically measurable disease as defined by RECIST 1.1, and adequate hematologic, hepatic, and renal functions. The ability to understand informed consent and comply with treatment protocol was mandatory, as well as the adoption of an approved contraceptive method for patients with reproductive potential.

Patients were considered ineligible for the study in the setting of uncontrolled intercurrent illness (including active infection or symptomatic congestive heart failure within 6 months), use of systemic treatment with corticosteroids (>10 mg daily of prednisone or equivalent) or immunosuppressive medications within 10 days of study drug administration, presence of untreated or symptomatic brain metastases, a known history of human immunodeficiency virus infection with detectable viral load and a CD4⁺ lymphocyte count <350 mm³, a history or evidence of symptomatic autoimmune diseases, known active hepatitis B or C infection (those with undetectable viral loads for hepatitis B or C were eligible), or a history of stem cell or solid organ transplantation.

Study treatment

Nivolumab was administered at 3 mg/kg intravenously over 60 minutes every 2 weeks for up to 12 months or until confirmed progression of disease (PD), clinical

deterioration that prevented further administration of treatment, intolerance, or patient's decision. Patients with an initial growth in existing lesions or the appearance of new lesions were allowed to continue treatment beyond first documented progression provided the patient continued to fulfill the eligibility criteria and was able to tolerate the treatment.

No additional investigational or commercial agents or antitumor therapies other than those described herein were administered to treat the patient's malignancy. Additional supportive measures, including antiemetics, antibiotics, blood-component transfusions, nutritional support, and nonradiation palliative treatment for pain were allowed, if indicated.

As specified in the study protocol, in the event of immune-related adverse events, treatment withholding, permanent discontinuation, the administration of corticosteroids or other immunosuppressive agents, and continuous monitoring were considered, according to the toxicity type, grade, and the available guidelines for managing nivolumab-related toxicities.

Assessments and statistical analyses

All patients underwent a mandatory tumor biopsy at baseline intended for subsequent biomarker analyses, with exception of those for whom the treating physician considered the procedure inadequate or contraindicated. Serial blood samples were obtained at baseline and during and after treatment. Patients were evaluated radiographically at baseline (computed tomography or magnetic resonance imaging), week 12 (± 7 days), and every 12 weeks (± 7 days) subsequently until week 52, and then as per the discretion of the treating investigator. Response was assessed using RECIST v1.1, with tumor assessments conducted by local reference radiologists; a central review was not performed.

The study used a Simon-Optimum two-stage design. The primary end point was the best objective response rate (complete response rate + partial response rate) (BORR) at 24 weeks based on RECIST 1.1 criteria. A 5% response rate was considered not promising; a 25% response rate was considered promising. The probability of type I and type II errors were set at 0.10 each. Therefore, nine patients eligible and assessable for response were accrued initially. In the setting of at least one objective response, the study opened to enroll 15 additional patients, resulting in a maximum sample size of 24 patients. This design provided a 90% probability of a positive result if the true response rate was at least 25%, and a 90% probability of a negative result if the true response rate was 5% or lower.

TABLE 1. Patient and disease characteristics

Variable	Results, N = 24 (total)
Age, median (range), years	74 (48–93)
Gender, male/female, No. (ratio)	14/10 (1.4:1)
Primary site, No. (%)	
Head/neck	10 (42)
Trunk	7 (29)
Extremities	6 (25)
Other	1 (4)
Risk factors, No. (%)	
Chronic sun exposure	16 (66.6)
Burn scars	3 (12.5)
Unknown/other	5 (20.8)
Presentation, No. (%)	
Locally advanced	4 (16.6)
Locoregional	16 (66.6)
Metastatic	4 (16.6)
Previous RT, No. (%)	10 (42)

Abbreviation: RT, radiation therapy.

If at least three objective responses were seen in the group of 24 patients, this would be considered a positive result. PFS and OS intervals were estimated using Kaplan–Meier methodology. Patients evaluable for efficacy analysis included all subjects treated with nivolumab and assessable for response. Patients who had not experienced the event of interest by the end of the study were censored at the time of the last follow-up. Toxicity was reported by type, frequency, and severity according to the NCI Common Toxicity Criteria (version 4.03). Patients evaluable for safety analysis included all patients who have received at least one dose of nivolumab.

Descriptive statistics were provided for demographics, safety, efficacy, and biomarkers, if appropriate. Univariate analyses including qualitative variables were conducted using χ^2 , Fisher exact test, or likelihood ratios, with a significance level of 5% (p value $\leq .05$).

RESULTS

Patient characteristics

Between October 2018 and October 2019, 24 patients with aCSCC were enrolled in the study. Because of confirmation of more than one objective response among the nine patients included in the first stage, patient accrual in the second stage continued until full enrollment to a total of 24 patients, according to the original study design. Median age was 74 years (range, 48–93), with a male:female ratio of 1.4:1. The most frequent primary sites were the head/neck (42%), trunk (29%), and extremities (25%). Identified risk factors included chronic sun exposure or burn scars in 66% and 12.5% of the sample, respectively. On enrollment, the proportions of patients with locally advanced, locoregional (regional lymph node

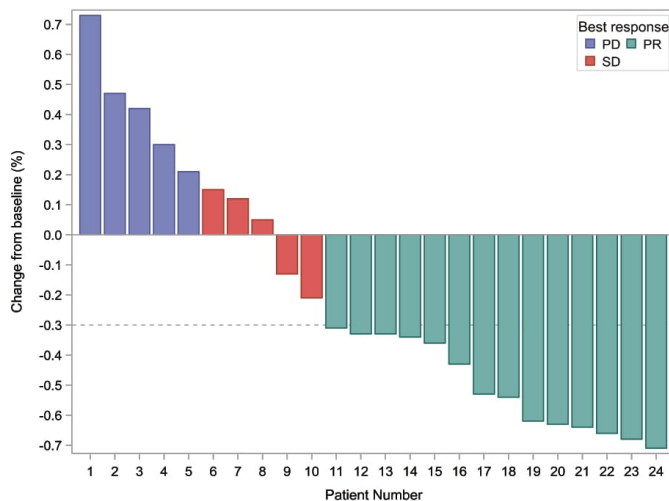


FIGURE 1. Nivolumab response characteristics. Waterfall plot of the best response according to RECIST 1.1 of each assessable patient. Each bar represents a patient in the study and corresponds to the change in target lesions from baseline/all objective responses occurred within 24 weeks. PD indicates progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

involvement), and metastatic disease were 16.6%, 66.6%, and 16.6%, respectively. Ten patients had received prior radiation therapy. Demographic and disease details are described in Table 1.

Efficacy outcomes

At the final data cut off in May 2021, after a median follow-up of 17.6 months, all 24 patients had discontinued nivolumab therapy: 10 patients remained on follow-up without progression and 14 patients had progressed or died, including two cases of noncancer-related deaths without disease progression (CONSORT diagram, Fig. S2).

The reasons for treatment discontinuation were completion of 12 months of treatment as per protocol ($n = 13$; 54.2%), confirmation of progressive disease ($n = 9$; 37.5%), and other causes ($n = 2$; 8.4%), including one patient who developed severe COVID-19 symptoms leading to death. Two patients continued to receive nivolumab beyond initial progression, with subsequent sustained disease control and clinical benefit until completion of treatment. The median number of doses of nivolumab was 26 (range, 1–26) and the median treatment duration was 12 months.

Twenty-four patients were evaluable for response using RECIST 1.1 criteria, and the BORR was 58.3% (14/24) (Fig. 1). The BORR at 24 weeks was 58.3% (14/24), with

a median time to objective response of 12 weeks. Disease control (stable disease or objective response) was achieved in 79% (19/24) of all included patients, and five patients (20.8%) developed primary disease progression as best response. There were no confirmed complete responses (Fig. 2). No pseudo-progressions or delayed confirmed objective responses following initial disease progression occurred. Response details are summarized in Table 2. Median duration of response has not been reached. Median PFS was 12.7 months (95% CI, 11.5–not reached) and estimated median OS was 20.7 months (Figs. 3A,B). Among the 14 patients who achieved an objective response, five developed subsequent progression of disease. Notably, 12 patients completed 26 cycles of nivolumab with either ongoing objective responses or stable disease and 10 (83%) remained free of progression.

In the univariate analyses, sex (male vs. female), age group (less than 65 years vs. 65 years or more), primary site, identifiable risk factors (chronic sun exposure vs. burn scars vs. unknown/other), and initial presentation (locally advanced vs. locoregional vs. metastatic) did not correlate with the chance of achieving an objective response; however, prior exposure to RT was associated with a lower likelihood of achieving an objective response ($p = .035$) (Table S1).



FIGURE 2. Activity of nivolumab in patients with advanced cutaneous squamous-cell carcinoma (A and B) before treatment (left column), at 12 weeks (middle column), and at 24 weeks (right column).

Safety outcomes

Treatment-related adverse events (AEs) of any grade occurred in 21 patients (87.5%), mostly of grade 1 or 2 ($n = 15$; 62.5%). The incidence of grade ≥ 3 treatment-related AEs was 25% ($n = 6$), and one patient discontinued nivolumab due to toxicities (grade 3 AST elevation/persistent grade 2 nephritis). There were no treatment-related deaths. Dose delays or transient treatment interruptions occurred in seven patients (29.2%). The most frequent AEs of any grade were hypothyroidism (33%), pruritus (33%), fatigue (29%), lymphopenia (29%), arthralgia (29%), and rash (25%). Three patients (12.5%) developed infusion reactions. A detailed qualitative characterization of toxicities is provided in Table S2. The incidence of AEs

of any grade ($p = .55$) or grade ≥ 3 AEs ($p = .665$) did not correlate with responses.

DISCUSSION

In this phase 2 study, first-line nivolumab resulted in significant clinical activity in systemic treatment-naïve patients with aCSCC. A successful strategy for patient selection and referral based on interdisciplinary and interinstitutional cooperations allowed for an early completion of enrollment almost 12 months ahead of the original schedule. With a median follow-up of 17.6 months, the study met its primary end point by demonstrating a BORR of 58.3% at 24 weeks, with a

Original Article

TABLE 2. Objective responses using RECIST 1.1 criteria

Response	N = 24 (evaluable for response) (%)
Objective responses at 24 weeks	14 (58.3)
Best objective responses	
CR	0
PR	14 (58.3)
SD	5 (20.8)
Progressive disease	5 (20.8)
Disease-control rate (CR+PR+SD)	19 (79)

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease.

disease-control rate of 79%. Median PFS was 12.7 months, and the estimated median OS was 20.7 months. Most responses ($n = 9/14$ objective responses) occurred at the 12-week first response assessment, and there were no pseudo-progressions in this cohort. Notably, nivolumab demonstrated a good tolerability, allowing for a high level of compliance to the treatment plan despite the inclusion of patients at advanced ages.

These results compare favorably with historical standards, including chemotherapy or anti-EGFR agents, marked by short-lived benefits,^{14,15,18} and are in line with recent studies that paved the way for regulatory approval of the anti-PD-1 agents cemiplimab and pembrolizumab, confirming the paradigm shift in the management of aCSCC. Across distinct, nonrandomized trials, cemiplimab and pembrolizumab yielded response rates of 35% to more than 50%, often of prolonged duration.^{26–29} In a phase 1/2 study that included 59 patients with metastatic disease (44% systemic-treatment naive) treated with cemiplimab, the objective response rate (ORR) was 47% in the phase 2 cohort, with a median duration of exposure of 32.7 weeks and a duration of response exceeding 6 months in 57% of the responders.²⁶ Treatment with cemiplimab was well tolerated, and the treatment-discontinuation rate due to adverse events was 7%.²⁶ In a subsequent cohort limited to those with locally advanced CSCC ($n = 78$), partial responses and complete responses to cemiplimab occurred in 31% and 13% of the patients, respectively, resulting in an ORR of 44%.²⁹ In this study, treatment outcomes were not influenced by the expression of PD-L1 measured using the 22C3 immunohistochemistry assay, with objective responses occurring regardless of baseline PD-L1 expression using a 1% cutoff.²⁹ Pembrolizumab, a distinct PD-1 inhibitor, was investigated in the single-arm phase 2 study KEYNOTE-629.²⁷ Among 105 patients, 91 (86.7%) had received prior systemic therapy. Pembrolizumab resulted in an ORR of 34.4%, with a median PFS of

6.9 months.²⁷ Similarly, biomarker subgroup analyses by PD-L1 expression showed no association between PD-L1 expression and benefit from pembrolizumab.²⁷ In CARSKIN, another open-label, phase 2 study, pembrolizumab was administered every 3 weeks in the first-line setting for a median of 11 doses, yielding an ORR at 15 weeks of 41%, including three complete responses, and the median OS was 25.3 months, with a meaningful improvement in quality of life.²⁸

The lack of complete responses with nivolumab is worth mentioning and contrasts with published data on pembrolizumab and cemiplimab in similar patient populations, despite similar follow-up intervals. This finding highlights the challenges involved in response assessment of tumors that may achieve profound pathologic responses, but with inflammatory or cicatricial residual findings, particularly in the form of nodal and locally advanced cutaneous lesions, that may have resulted in the efficacy of nivolumab being underestimated. In addition, it should be noted that the median exposure to treatment was longer in the present study, and the apparently longer median interval to response of approximately 12 weeks with nivolumab, versus 9 weeks with pembrolizumab in the CARSKIN study and approximately 8 weeks with cemiplimab,^{26,28} could be explained solely by the timing of follow-up scans as per protocol, underscoring the similar efficacy of these agents.

In CA209-9JC, the median duration of response has not been reached, highlighting the potential for durable responses even beyond treatment discontinuation. Although treatment with nivolumab was limited to 12 months, 83% of the patients who completed 26 cycles of nivolumab with either ongoing objective responses or stable disease remain free of progression. In a similar cohort treated with pembrolizumab, none of the 16 responders experienced any subsequent disease progression.²⁸ Indeed, the ideal treatment duration remains unclear, and prolonged disease control beyond treatment discontinuation has been demonstrated on other solid tumors, particularly in melanoma.³⁴ Long-term follow-up of additional prospective studies investigating ICI in aCSCC will be instrumental to define the optimal treatment algorithms and patient selection.

In subgroup analyses, the efficacy of nivolumab was maintained regardless of sex, age group, underlying risk factors, primary site, and presentation (locally advanced vs. metastatic). However, the lower likelihood of achieving an objective response among patients with prior exposure to RT needs to be highlighted. Although it has been demonstrated that acquired resistance to RT can be overcome by PD-1/PD-L1 blockade and radiation therapy can modulate the tumor microenvironment and immunogenicity,

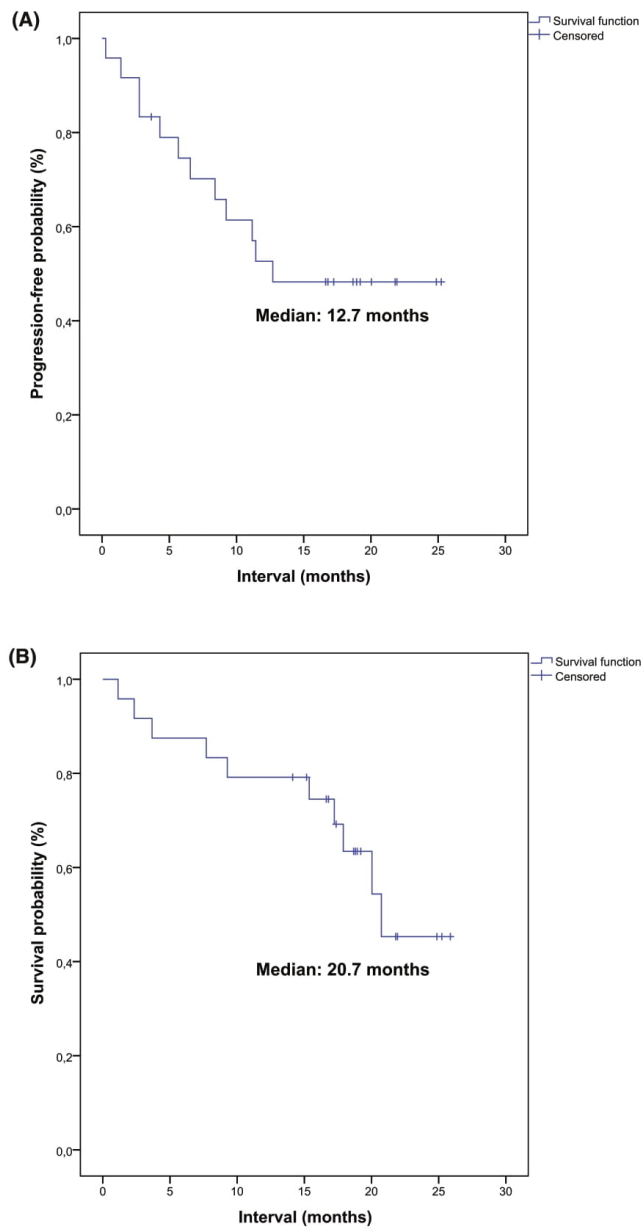


FIGURE 3. Kaplan-Meier estimations of the probabilities of (A) progression-free survival and (B) overall survival for the study population (n = 24).

Original Article

including induced expression of PD-L1, tumor antigens, and antigen presentation, these effects are apparently time-, tumor-, and drug-dependent.^{35,36} Indeed, prior RT could potentially inactivate tumor-infiltrating T cells,^{37,38} which are paramount in antitumor responses to PD-1 blockade, and induce peripheral lymphopenia, therefore hampering responses to ICI subsequent to disease progression.³⁹

The study has a number of limitations that need to be considered, particularly the lack of a comparative arm and the nonrandomized trial design. Despite the small sample size and geographic restriction, the efficacy of nivolumab in this patient population was comparable to larger phase 2 studies of cemiplimab and pembrolizumab. Also, although no significant differences were demonstrated in univariate analyses, patients with distinct underlying risk factors (chronic sun exposure vs. burn scars) and presentations (locally advanced vs. metastatic) were grouped. Finally, subgroups at high risk for the development of CSCC, including solid-organ transplant recipients and immunocompromised patients, were excluded from this study, and remain a significant clinical challenge. A meaningful proportion of patients ultimately developed disease progression, including 21% with primary resistance and disease progression as best response. Continued efforts are required to better characterize mechanisms of resistance and expand the benefits of systemic treatments to these patients, either through combined approaches or the use of efficacious systemic therapies at earlier stages of the disease (neo- or adjuvant setting).

In conclusion, nivolumab resulted in robust antitumor activity, prolonged responses and good tolerability in systemic treatment-naïve patients with aCSCC. The results of this study provide further evidence to support the use of ICI as the standard treatment option for patients with aCSCC.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Ingrid Barbosa, Caroline C. Barbosa, Diego A. Tolo, and Mirela Nardo for their contributions to the study. We would also like to thank Silvia Lamas for the statistical support. This study was supported by a scientific grant from Bristol-Myers Squibb.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Rodrigo R. Munhoz: Study conception and design/protocol and data analysis. **Guilherme Nader-Marta:** Study conception and design/protocol. **Gilberto de Castro Jr:** Study conception and design/protocol and data analysis. All authors contributed to data collection, manuscript preparation, and manuscript approval.

CONFLICTS OF INTEREST

Rodrigo R. Munhoz reports funding for acting in an advisory role or as an invited speaker for Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Merck-Sharp-Dohme, Novartis, and Sanofi; consulting fees and/or honoraria from Bayer, Bristol-Myers Squibb, Merck-Sharp-Dohme, Novartis, Roche, and Sanofi;

and travel and/or accommodation expenses from Bristol-Myers Squibb, Merck-Sharp-Dohme, Novartis, and Sanofi. Guilherme Nader-Marta reports travel/accommodation expenses from Roche and Bayer. Carina E. de Souza reports consulting fees and/or honoraria from AbbVie, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Ipsen, Janssen, Merck-Sharp-Dohme, Novartis, Pfizer, and Roche. Milton Barros reports payments for lectures from Bristol-Myers Squibb, Merck-Sharp-Dohme, and Novartis; support for attending meetings from Bristol-Myers Squibb; and support for participation on an advisory board from Bristol-Myers Squibb. Fábio Franke reports consulting fees and/or honoraria from AbbVie, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Ipsen, Janssen, Merck-Sharp-Dohme, Novartis, Pfizer, and Roche. Gilberto de Castro Jr reports funding for acting in an advisory role or as an invited speaker for Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Libbs, Lilly, Merck Serono, Merck-Sharp-Dohme, Novartis, Pfizer, Roche, and TEVA; consulting fees and/or honoraria from Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck Serono, Merck-Sharp-Dohme, Novartis, Pfizer, Roche, and Sanofi; acting as a steering committee member for AstraZeneca, Bayer, Beigene, GlaxoSmithKline, Merck-Sharp-Dohme, and Novartis; travel and/or accommodation expenses from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Merck Serono, Merck-Sharp-Dohme, Novartis, Pfizer, and Roche. The other authors made no disclosures.

FUNDING INFORMATION

Bristol-Myers-Squibb.

REFERENCES

- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069-1080.
- Que SKT, Swald FO, Schmults C. Cutaneous squamous cell carcinoma: incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):237-247.
- Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the US Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1081-1086.
- Stratigos AJ, Garbe C, Dessionioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer.* 2020;128:60-82.
- Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(6):890-898.
- Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust.* 2006;184:6-10.
- Tsai KY, Tso H. The genetics of skin cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;131(C1):82-92.
- Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmults CD. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32:327-334.
- Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):419-428.
- Venables ZC, Autier P, Nijsten T, et al. Nationwide incidence of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in England. *JAMA Dermatol.* 2019;155(3):298-306.
- Stratigos A, Garbe C, Dessionioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. *Treatment Eur J Cancer.* 2020;128:63-102.
- Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Oncologist.* 2010;15:1320-1328.
- Sadek H, Azli N, Wendling JL, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer.* 1990;66:1692-1696.

14. Jarkowski A, Hare R, Loud P, et al. Systemic therapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. The Roswell Park experience and review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(6):545-548.
15. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3419-3426.
16. Joseph K, Alkaabi K, Warkentin H, et al. Cetuximab-radiotherapy combination in the management of locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019;63(2):257-263.
17. Trodello C, Pepper JP, Wong M, Wysong A. Cisplatin and cetuximab treatment for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review. *Dermatol Surg*. 2017;43(1):40-49.
18. Gold KA, Kies MS, William WM Jr, Johnson FM, Lee JJ, Glisson BS. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous-cell carcinoma: a single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer*. 2018;124(10):2169-2173.
19. Foote MC, McGrath M, Guminski A, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2047-2052.
20. William WN Jr, Feng L, Ferrarotto R, et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase 2 clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1110-1113.
21. Corchado-Cobos R, Garcia-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada CJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: from biology to therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2956.
22. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(24):6582-6592.
23. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017;9(1):34.
24. Varki V, Ioffe OB, Bentzen SM, et al. PD-L1, B7-H3, and PD-1 expression in immunocompetent vs immunosuppressed patients with cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2018;67(5):805-814.
25. Stevenson ML, Wang CQ, Abikhair M, 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(4):299-303.
26. Migden MR, Rischin D, Schmuls CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(4):341-351.
27. Grob JJ, Gozalez R, Basset-Seguín N, 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):2916-2915.
28. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, 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;38(26):3051-3061.
29. Migden MR, Khushalani N, Chang ALS, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):294-305.
30. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1020-1031.
31. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA4 treatment (CheckMate037): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:375-384.
32. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:257-265.
33. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247.
34. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1668-1674.
35. Wang Y, Deng W, Li N, et al. Combining immunotherapy and radiotherapy for cancer treatment: current challenges and future directions. *Front Pharmacol*. 2018;8:185.
36. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res*. 2014;74(19):5458-5468.
37. Deschavanne PJ, Fertil B. A review of human cell radiosensitivity in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(1):251-266.
38. Marciscano AE, Nirschl TR, Francica BJ, et al. Does prophylactic nodal irradiation inhibit potential synergy between radiation therapy and immunotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96:S88.
39. Tang C, Liao Z, Gomez D, et al. Lymphopenia association with gross tumor volume and lung V5 and its effects on non-small cell lung cancer patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:1084-1091.