

Quimioteràpia sistèmica en el tractament de les tumors malignes del parpado

Systemic chemotherapy in the treatment of malignant eyelid tumors

MA. Arcediano

Resumen

La quimioteràpia sistèmica està indicada en el tractament de les tumors malignes en estadi localment avançat i metastàtic. En els últims anys han surgit nous tractaments que han aconseguit modificar la evolució natural i el pronòstic de la malaltia metastàtica: els inhibidors de la via Hedgehog per al carcinoma basocel·lular, els inhibidors del receptor del factor de creixement epidèrmic per al carcinoma escamos i, en el cas del melanoma, la immunoteràpia contra els receptors PD1 i CLT4 i els inhibidors de la BRAF cinasa.

Resum

La quimioteràpia sistèmica està indicada en el tractament dels tumors malignes de parpella en estadi localment avançat o metastàtic. Als darrers anys nous fàrmacs han aconseguit modificar la història natural i el pronòstic de la malaltia metastàtica: els inhibidors de la via Hedgehog en el cas del carcinoma basocel·lular, els inhibidors del receptor del factor de creixement epidèrmic en el carcinoma escamos i, per últim, la immunoteràpia contra els receptors PD1 i CLT4 i els inhibidors de la BRAF quinasa pel melanoma.

Abstract

Systemic chemotherapy has its role in the treatment of malignant eyelid tumors, mainly in local advanced cases or metastatic disease. In recent years, new treatments have evolved which have achieved to modify the natural history and improve the prognosis in most patients: Hedgehog pathway inhibitors for the basal cell carcinoma, epidermal growth factor inhibitors for the squamous carcinoma and finally, immunotherapy against PD1 and CLT4 receptors and BRAF kinase inhibitors in melanoma cases.

4.3. Quimioterapia sistémica en el tratamiento de los tumores malignos del párpado

Systemic chemotherapy in the treatment of malignant eyelid tumors

MA. Arcediano

Médico Adjunto. Servei d'Oftalmologia. Unitat d'Òrbita i Oculoplàstica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Miguel A. Arcediano

E-mail: maarcediano73@gmail.com

Introducción

En los últimos años, el tratamiento de los carcinomas malignos del párpado en estadio avanzado o con enfermedad sistémica ha experimentado una revolución ante la aparición de nuevos fármacos que han demostrado modificar la evolución natural de la enfermedad y mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

En el manejo de las tumoraciones malignas del párpado podemos encontrarnos ante tres tipos de escenarios o estadios: un estadio localizado, en el cual la enfermedad está limitada en el párpado y el tratamiento de referencia es la cirugía, además de otras opciones terapéuticas (crioterapia, radioterapia, imiquimod, terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico, diclofenaco); un estadio localmente avanzado, observado en lesiones de alto riesgo, que requerirá cirugía de Mohs, resección quirúrgica con márgenes más amplios o radioterapia externa a fin de controlar la enfermedad locorregional; y por último, presencia de metástasis, estadio en el cual los tratamientos utilizados hasta la actualidad son de poca eficacia.

Las nuevas terapias emergentes tienen su indicación en los casos de enfermedad metastásica y en aquellos casos de enfermedad

avanzada que no pueden abordarse adecuadamente con cirugía o radioterapia.

En este capítulo revisaremos el estado actual del tratamiento sistémico de la enfermedad localmente avanzada/metastásica, centrándonos principalmente en el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma escamoso, los dos tipos más frecuentes.

Carcinoma basocelular

Existen dos clases de tratamientos sistémicos para el carcinoma basocelular: los inhibidores de la vía Hedgehog y la quimioterapia, ya sea convencional con cisplatino y derivados de este o bien en forma de electroquimioterapia.

Inhibidores de la vía Hedgehog

La vía Hedgehog está implicada en el crecimiento, la proliferación celular y la angiogénesis durante la diferenciación tisular del organismo en las fases iniciales de la vida¹. Al llegar a la vida adulta, esta vía está inhibida. Está constituida por un polipéptido (Hh), una molécula de señal intercelular segregada por las células en crecimiento y las células tumorales, y dos proteínas transmembra-

na, la PTCH1 (a la cual se une Hh) y la SMO, que activa el factor de transcripción GCL1 (y también otros factores, como GCL2, GCL3). En condiciones normales, la SMO está inhibida por la PCTH1. La SMO se activa en presencia de Hh –fase de diferenciación tisular–, que interacciona con la PTCH1 y permite que la SMO se active. Mutaciones en PTCH1 o en SMO pueden activar esta vía en fase adulta. En 1996, Johnson *et al.*² describieron la presencia de mutaciones en la proteína transmembrana PTCH1 en los pacientes con síndrome de Gorlin afectados de múltiples CBC. Investigaciones posteriores han demostrado la presencia de mutaciones de esta proteína en el 100% de los casos de este síndrome y en el 70-90% de los CBC. También se han encontrado mutaciones de la SMO en un 10-20% de los casos esporádicos³.

Existen varios fármacos que pueden actuar como inhibidores de la vía Hedgehog a diferentes niveles (Figura 1). En la actualidad solo tenemos dos inhibidores de la vía Hedgehog aprobados para su aplicación clínica: el vismodegib (Erivedge®, Roche) y el sonidegib (Odomzo®, Novartis). El itraconazol y el trióxido de arsénico únicamente se han utilizado en estudios clínicos.

Vismodegib (Erivedge®)

Es el primer inhibidor de la SMO con aplicación clínica. Su uso en estudios clínicos en humanos fue descrito en 2009⁴, y más tarde, en 2012, la *Food and Drug Administration* (FDA) lo aprobó para el tratamiento de los CBC localmente avanzados y metastásicos. Actúa como antagonista de la SMO. Los resultados publicados en el estudio STEVIE, con 499 pacientes y un seguimiento mínimo de 12 meses, son de un 67% de respuesta para la enfermedad localmente avanzada y del 38% en caso de metástasis, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 20 meses⁵. Otros estudios posteriores han avalado estos resultados^{6,7}. Su administración es por vía oral a dosis de 150 mg/día hasta conseguir la reducción o desaparición de la lesión, o hasta que se puedan tolerar los efectos secundarios. Bajo nuestra pequeña experiencia clínica, los resultados son espectaculares y se aprecian cambios clínicos significativos a partir de las 6-8 semanas del tratamiento (Figuras 2 y 3).

Los efectos secundarios más habituales se describen en la Tabla 1 y son causa frecuente de retirada del tratamiento. Los más importantes son los espasmos musculares, la alopecia difusa y la disgeusia, todos ellos descritos en más de un 50% de los casos. Otros efectos adversos son astenia, anorexia y pérdida de peso.

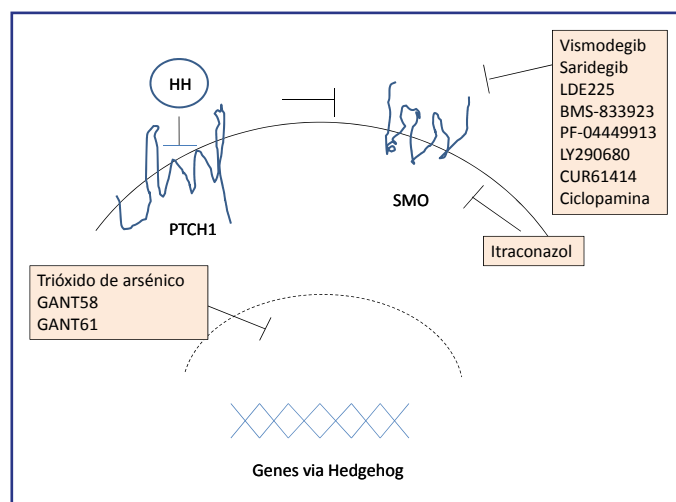


Figura 1. Vía Hedgehog y lugar de acción de los diferentes fármacos con capacidad inhibitoria de la misma.



Figura 2A y 2B, y Figura 3A y 3B. Pacientes con síndrome de Gorlin antes y después del tratamiento con Vismodegib. El primer caso corresponde a una mujer de 95 años que rechazó la cirugía de exanteración orbitaria.

- Espasmos musculares
- Alopecia difusa
- Disgeusia
- Hiponatremia
- Astenia, anorexia, pérdida de peso
- Hepatotoxicidad
- Teratogénesis
- Resistencias

Tabla 1. Efectos adversos del tratamiento con vismodegib (Erivedge®).

El grupo de Edwards *et al.*⁸ ha descrito casos de hepatotoxicidad asociados al uso del fármaco.

De especial interés es la aparición de segundas neoplasias, sobre todo carcinomas escamosos, aunque existe controversia en cuanto a los resultados descritos^{9,10}. No obstante, se aconseja seguimiento clínico de estos pacientes por un dermatólogo mientras estén bajo este tratamiento. Por último, hay que destacar el desarrollo de resistencias en un 21% de los pacientes, con una latencia media de aparición de 56,4 semanas, en general al suprimir el tratamiento¹¹. Está contraindicado en gestantes por un alto riesgo teratogénico.

En el contexto periocular, diversas publicaciones avalan su uso en CBC localmente avanzados o metastásicos, y en el síndrome de Gorlin¹², con resultados similares a los publicados para otras partes del organismo^{13,14}. En la práctica, el uso de esta medicación ha conseguido mejorar claramente los resultados en la enfermedad localmente avanzada y en caso de metástasis, siendo el gran hándicap la elevada ratio de efectos secundarios que limitan su aplicación. Por otro lado, faltan estudios de supervivencia a largo plazo que aconsejen la estandarización de su uso.

Sonidegib (Odomzo®)

También es un inhibidor de la SMO y su aprobación para uso clínico por la FDA data de 2016¹⁵. La dosis utilizada es de 200 mg/día por vía oral, y a grandes rasgos presenta un perfil similar al del vismodegib en cuanto a resultados y aparición de efectos secundarios, quizás algo mejor en cuanto a estos últimos¹⁶.

Itraconazol

El itraconazol, un agente antifúngico, es un potente inhibidor de la vía Hedgehog^{17,18}. Su uso clínico para esta indicación no ha sido aprobado por la FDA. La dosis utilizada es de 400 mg/día. Recientemente se ha publicado un estudio sobre el uso combinado de itraconazol y trióxido de arsénico, otro inhibidor de la SMO que inhibe la glucoproteína GCL2, con resultados favorables¹⁹. Está vía permitiría inhibir la vía Hedgehog sin pasar por PCTH1.

El interés de esta inhibición sería su uso para los casos con resistencia al vismodegib o en retiradas del tratamiento.

Quimioterapia

El uso de quimioterapia en los pocos casos de CBC metastásico ha quedado relegado a un segundo escalón ante la emergencia del tratamiento con inhibidores de la SMO. Los tratamientos

más utilizados son el cisplatino y los derivados de este, como el paclitaxel²⁰. Los casos descritos corresponden a series de casos, con resultados aceptables.

Electroquimioterapia

Consiste en la combinación de la quimioterapia con pulsos eléctricos de duración corta y elevado voltaje. Consigue desestabilizar el efecto de barrera de la membrana celular, permitiendo el paso de los fármacos quimioterápicos al interior celular, y por otro lado crea una disrupción de la barrera hematotisular eficaz en las lesiones malignas con un componente vascular importante. Como agentes citotóxicos se han utilizado la bleomicina y el cisplatino. Su indicación son los CBC en grado avanzado/metastásico que no son candidatos a los tratamientos locoregionales convencionales. La respuesta es de un 78% en casos avanzados, y la supervivencia media a los 5 años es superior al 60%²¹. Se han descrito resultados similares para el carcinoma escamoso²². No existen datos publicados en cuanto a su utilización periocular.

Carcinoma de células escamosas

Destacan los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la quimioterapia sistémica convencional.

Inhibidores del EGFR

El EGFR, también llamado ErbB1 o HER1, es un receptor extracelular transmembrana de la familia de las proteínas cinasas. Puede ser activado mediante la unión del EGF, la epirregulina y el factor de crecimiento transformante alfa. Su activación evita la apoptosis celular, favoreciendo el crecimiento, la proliferación y la migración celular²³. Se ha detectado la presencia de una sobreexpresión del EGFR en un 78% de los carcinomas escamosos y en un 62% de las queratosis actínicas²⁴. Destacan los anticuerpos monoclonales contra el EGFR y los inhibidores de la cinasa (Figura 4).

Anticuerpos monoclonales contra el EGF (cetuximab, panitumumab)

El cetuximab (Erbix®) es un anticuerpo monoclonal IgG1 que inhibe competitivamente la unión del EGF a su receptor y la consiguiente activación de la vía de la tirosina cinasa. En 2006 fue aprobado por la FDA para el tratamiento del carcinoma escamoso en estadio localmente avanzado, asociado o no a radioterapia. La administración es por vía intravenosa y presentan respuesta un

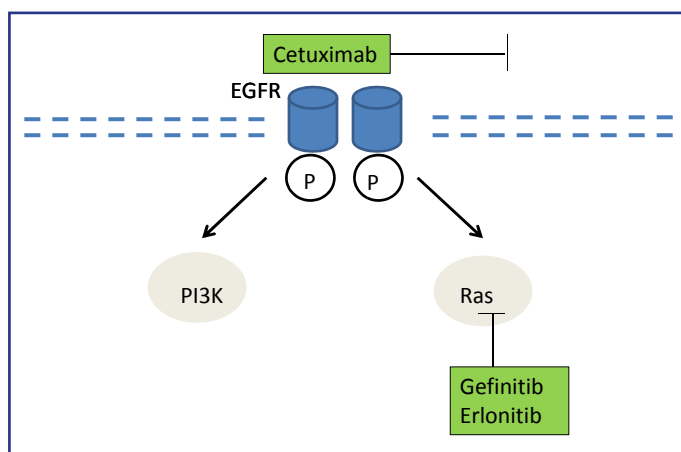


Figura 4. EGFR y lugar de acción de los fármacos que inhiben la vía.

69% de los casos²⁵. El efecto secundario más frecuente es el acné, en un 87% de los pacientes, cuya intensidad se correlaciona con una mayor supervivencia de la enfermedad.

Se ha descrito también su uso como agente quimiorreductor previo a la cirugía, asociado o no a quimioterapia (carboplatino y 5-fluorouracilo), con un resultado favorable en el 60% y el 85% de los casos, respectivamente, permitiendo la cirugía posterior²⁶.

El panitumumab es otro anticuerpo monoclonal contra el EGFR de administración intravenosa, descrito recientemente y del cual solo hay publicado un estudio en fase II con resultados poco alentadores²⁷.

Inhibidores de la tirosina cinasa (gefinitib, erlotinib)

El gefinitib (Iressa®) y el erlotinib (Tarceva®) actúan impidiendo la fosforilación celular inhibiendo la vía de la tirosina cinasa a través de la inhibición competitiva con el trifosfato de adenosina. La vía de administración es la oral. Los estudios publicados con gefinitib muestran una tasa de respuesta del 45%²⁸. Para el erlotinib solo hay publicadas series de casos, con un buen patrón de respuesta ocular²⁹.

Los efectos secundarios descritos son erupción, diarrea y astenia para el gefinitib, y conjuntivitis, ectropión y tricomelia para el erlotinib³⁰.

Quimioterapia convencional

Recientemente se ha descrito un régimen de quimioterapia combinada a bajas dosis con carácter semanal para casos de

CBC avanzado/metastásico previamente tratados con cirugía, radioterapia o ambas³¹. Consiste en un estudio de 36 pacientes a quienes se les administró carboplatino, metotrexato y 5-fluorouracilo, con una respuesta global del 61,5% y una duración media de la respuesta de 6 meses. Los principales efectos secundarios fueron la insuficiencia renal y la mielotoxicidad.

Como se ha comentado anteriormente, el tratamiento sinérgico con cetuximab mejora los resultados de la quimioterapia sola²⁶.

Inmunoterapia con inhibidores de la PD1 (pembrolizumab, nivolumab)

Son anticuerpos dirigidos contra la proteína PD-1 o su ligando PD-L1. Su activación estimula la respuesta de células T contra el tumor. Esta terapia está siendo utilizada principalmente en el melanoma metastásico, mientras que en los carcinomas escamosos esta todavía en fase de experimentación, con pocos casos³².

Carcinoma de células sebáceas

Los datos sobre el manejo de las metástasis locorregionales o a distancia con quimioterapia se limitan a series de casos, siendo los fármacos más utilizados el cisplatino, el 5-fluorouracilo y la capecitabina^{33,34}.

Carcinoma de células de Merkel

El tratamiento mediante quimioterapia sistémica para el carcinoma de células de Merkel está indicado no solo en casos de metástasis, sino también en la enfermedad localmente avanzada con afectación ganglionar.

Los fármacos utilizados han sido el cisplatino, la ciclofosfamida, la doxorubicina, la vincristina y el 5-fluorouracilo, con una respuesta media del 61%, pero con mala tolerabilidad³⁵; tampoco han supuesto una mejoría de la supervivencia a largo plazo³⁶.

La utilización de etopósido por vía oral ha sido reportada en una serie de cuatro casos, con un 100% de respuesta y muy buena tolerabilidad³⁷.

Melanoma maligno

El tratamiento sistémico en el melanoma maligno de párpado está indicado en los estadios III (metástasis en tránsito, afectación ganglionar) y IV (metástasis).

Ante un estadio III, el grado de recomendación es débil dado que no existe consenso, pero se recomienda inmunoterapia con altas dosis de interferón alfa o con ipilimumab o pembrolizumab tras la resección de los ganglios linfáticos, con la finalidad de evitar la recurrencia local³⁸.

En la enfermedad metastásica tenemos diferentes opciones (Tabla 2).

Quimioterapia convencional

La quimioterapia clásica ha sido el único tratamiento sistémico disponible hasta la aparición de la inmunoterapia y las terapias moleculares dirigidas contra dianas específicas³⁹. Actualmente tiene su indicación en casos de resistencia a las nuevas terapias y en los países del Tercer Mundo, por su bajo coste.

Su objetivo es la regresión tumoral y la disminución de los síntomas asociados al tumor. La dacarbacina, un alquilante que bloquea la síntesis de ADN, es el fármaco más utilizado y ofrece respuestas en forma de reducción de más del 50% de la masa tumoral en un 5-12% de los casos en estudios recientes^{40,41}. Otros fármacos que se han probado son la temozolamida en las metástasis cerebrales, las nitrosoureas, el cisplatino y el carboplatino con o sin taxanos, y la interleucina 2, pero la tasa de respuesta no rebasa en general el 20%.

Inmunoterapia check point inhibition (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab)

Ipilimumab

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de CTLA-4, que se administra por vía intravenosa. Los pacientes con metástasis irresecables que lo reciben incrementan su supervivencia en aproximadamente 10 meses, frente a los 6 meses de quienes no lo reciben⁴². Sin embargo, se asocia a una importante toxicidad por activación inespecífica del sistema inmunitario (autoinmunidad), manifestada principalmente por diarrea, tiroiditis, hepatitis e hipofisitis. La respuesta es de solo un 15%, pero en estos casos ha conseguido alargar el periodo de remisión.

- Quimioterapia con dacarbacina (DTIC)
- Inmunoterapia (*check point inhibition*): anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab), anti-CTLA4 (ipilimumab)
- Inhibidores de la BRAF cinasa (verumafemib)

Tabla 2. Tratamiento sistémico del melanoma maligno.

Pembrolizumab y nivolumab

Son anticuerpos monoclonales contra PD1, un receptor implicado en la regulación de la *check point inhibition* de los linfocitos T contra el tumor. Ambos fármacos han demostrado en los estudios clínicos aumentar el periodo libre de progresión de la enfermedad, con una respuesta del 50% y una supervivencia a los 2 años del 50%^{43,44}. Posiblemente serán el tratamiento de primera línea en un futuro próximo. Los mecanismos de acción de la inmunoterapia se ilustran en la Figura 5.

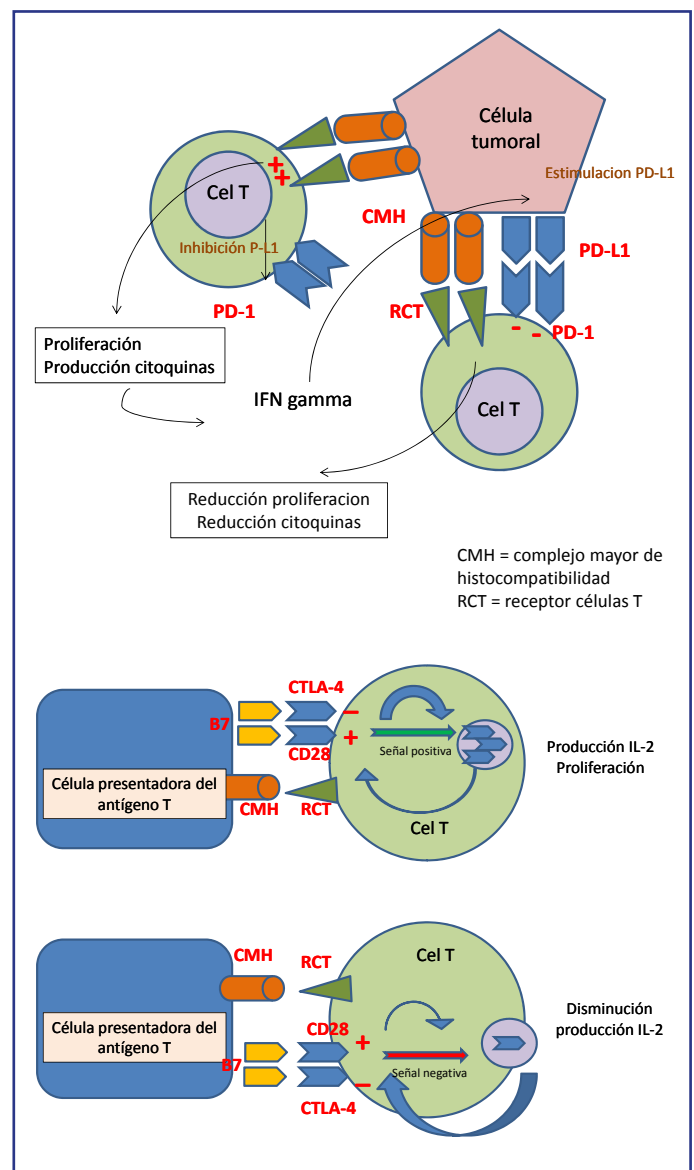


Figura 5. Mecanismo de acción de la inmunoterapia con anti-PD1 y anti-CTLA4 (*check point inhibition*).

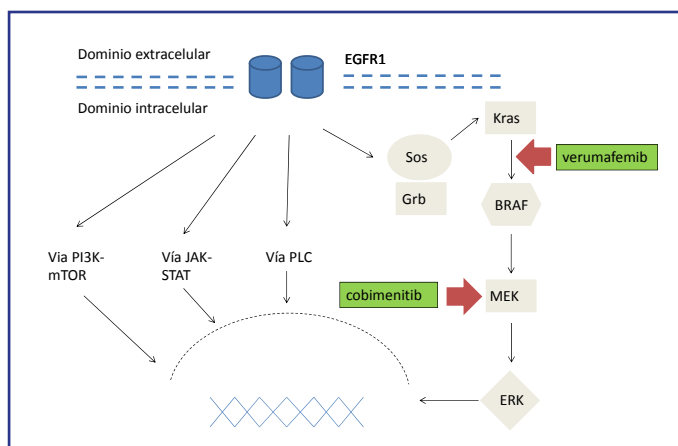


Figura 6. EGFR y vías asociadas. Lugar de acción del vemurafenib y el cobimetinib.

Inhibidores de la BRAF cinasa (vemurafenib, dabrafenib)

Aproximadamente el 45% de los pacientes con melanoma cutáneo (MC) tienen una activación del gen BRAF implicado en el sistema de señalización de la cinasa.

Vemurafenib

Es un bloqueador de esta señalización cuya administración en pacientes con metástasis irresecables ha mejorado el intervalo libre de progresión respecto a la dacarbacina⁴⁵, pero las respuestas, que son de un 50%, generalmente duran poco tiempo (alrededor de 6 meses)⁴⁶. La administración es por vía oral a dosis de 960 mg dos veces al día.

Los efectos secundarios principales descritos son fotosensibilidad y aparición de tumores epiteliales y nuevos melanomas. Hay que tener en cuenta la presencia de resistencias a lo largo del tiempo. En estos casos se indica la asociación con inhibidores de la MEK, como el cobimetinib⁴⁷ (Figura 6).

La recomendación de la Sociedad Europea de Dermatología es realizar un estudio de las diferentes mutaciones descritas para el melanoma (principalmente BRAF, pero también NRAS y CKIT) en estadios IIIB o superiores, e iniciar tratamiento con inhibidores de la PD1 asociados a inhibidores de la CLT4. En caso de tener mutación para BRAF, puede considerarse el tratamiento con inhibidores como el vemurafenib, aunque está en estudio la secuencia de tratamiento⁴⁸.

En caso de resistencia a la inmunoterapia y a los inhibidores de la BRAF cinasa, se considerará el tratamiento con quimioterapia convencional (dacarbacina).

Bibliografía

- Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the Hedgehog. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:743.
- Johnson RL, Rootman AL, Xie J, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cellnevus syndrome. *Science*. 1996;85:841-51.
- Xie J, Murone M, Luoh SM, et al. Activating smoothened mutations in sporadic basal-cell carcinoma. *Nature*. 1998;391:90-2.
- Von Hoff DD, LoRusso PM, RudinCM, et al. Inhibition of the Hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:1164.
- Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob JJ, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:279.
- Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366:2171.
- Sekulic A, Migden MR, Lewis K, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:1021.
- Edwards BJ, Raisch DW, Saraykar SS, et al. Hepatotoxicity with vismodegib: an MD Anderson Cancer Center and research on adverse drug events and reports project. *Drugs*. 2017;17:211-8.
- Mohan SV, Chang J, Li S, et al. Increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma after vismodegib therapy for basal cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2016;152:527.
- Bhutani T, Abrouk M, Sima CS, et al. Risk of cutaneous squamous cell carcinoma after treatment of basal cell carcinoma with vismodegib. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:713-8.
- Chang AL, Oro AE. Initial assessment of tumor regrowth after vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2012;148:1324.
- Tang JY, Ally MS, Chanana AM, et al. Inhibition of the Hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):1720-31.
- Yin VT, Esmali B. Targeting the Hedgehog pathway for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma. *Curr Pharm Des*. 2017;23(4):655-9.
- Gill HS, Moscato EE, Chang AL, et al. Vismodegib for periocular and orbital basal cell carcinoma. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(12):1591-4.
- Tibes R. Sonidegib phosphate: new approval for basal cell carcinoma. *Drugs Today* 2016;52(5):295-303.
- Dummer R, Guminiski A, Gutzmer R, et al. The 12-month analysis from basal cell carcinoma outcomes with LDE225 treatment (BOLT): a phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:113.

17. Kim J, Tang JY, Gong R, *et al*. Itraconazole, a commonly used antifungal that inhibits Hedgehog pathway activity and cancer growth. *Cancer Cell*. 2010;17:388.
18. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, *et al*. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:745.
19. Ally MS, Ransohoff K, Sarin K, *et al*. Effects of combined treatment with arsenic trioxide and itraconazole in patients with refractory metastatic basal cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):454-6.
20. Carneiro BA, Watkin WG, Mehta UK, *et al*. Metastatic basal cell carcinoma: complete response to chemotherapy and associated pure red aplasia. *Cancer Invest*. 2006;24:396.
21. Campana LC, Marconato R, Valpione S, *et al*. Basal cell carcinoma: 10-year experience with electrochemotherapy. *J Transl Med*. 2017;15(1):122.
22. Di Monta G, Caraco C, Simeone E, *et al*. Electrochemotherapy efficacy evaluation for treatment of locally advanced stage III cutaneous squamous cell carcinoma: a 22-cases retrospective analysis. *J Transl Med*. 2017;15(1):82.
23. Ivan D, Prieto VG, Esmali B, *et al*. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in periocular and extraocular sebaceous carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2010;37:231-6.
24. Uribe P, González S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and squamous carcinoma of the skin: molecular bases for EGFR-targeted therapy. *Path Res Pract*. 2011;207:337-42.
25. 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;29:3419.
26. Reigneau M, Robert C, Routier E, *et al*. Efficacy of neoadjuvant cetuximab alone or with platinum salt for the treatment of unresectable advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol*. 2015;173:527.
27. Foote MC, McGrath M, Guminsky A, *et al*. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2014;25:2047.
28. Lewis CM, Glisson BS, Feng L, *et al*. A phase II study of gefinitib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*. 2012;18:1435.
29. Yin VT, Pfeiffer ML, Esmali B. Targeted therapy for orbital and periocular basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2013;29:87.
30. Lane K, Goldstein SM. Erlotinib-associated trichomegaly. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2007;23:65-6.
31. Espeli V, Ruegg E, Hottinger AF, *et al*. Weekly multi-agent chemotherapy (CMF-b) for advanced non-melanoma skin cancer. *Anticancer Res*. 2016;36(5):2359-64.
32. Borradori L, Sutton B, Shayesteh P, *et al*. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases. *Br J Dermatol*. 2016;175:1382.
33. Jung YH, Woo IS, Kim MY, *et al*. Palliative 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy in recurrent metastatic sebaceous carcinoma. Case report and literature review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016;12:e189.
34. Priyadarshini O, Biswas G, Biswas S, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy in recurrent sebaceous carcinoma of eyelid with orbital invasion and regional lymphadenopathy. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2010;26:366.
35. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 1999;85:2589-95.
36. Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, *et al*. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am J Surg*. 1997;174:688-93.
37. Schlaak M, Podewski T, von Bartenwerffer W, *et al*. Induction of durable responses by oral etoposide monotherapy in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Eur J Dermatol*. 2012;22:187-91.
38. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, *et al*. Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. *Melanoma Res*. 2008;18(2):152e60.
39. Ko JM, Fisher DE. A new era: melanoma genetics and therapeutics. *J Pathol*. 2011;223(2):241e50.
40. Bedikian AY, DeConti RC, Conry R, *et al*. Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. *Ann Oncol*. 2011;22(4):787e93.
41. Patel PM, Suciu S, Mortier L, *et al*. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer*. 2011;47(10):1476e83.
42. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, *et al*. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711e23.
43. Robert C, Schachter J, Long GV, *et al*. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521e32.
44. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1270e1.
45. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, *et al*. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507e16.
46. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, *et al*. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012;366(8):707e14.
47. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, *et al*. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867e76.
48. Garbe C, Peris K, Hauschild A, *et al*. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016;63:201-17.