



Innovaciones en el Tratamiento del Carcinoma Escamoso Cutáneo Avanzado: El Impacto Revolucionario de la Inmunoterapia y sus Perspectivas Futuras:

Revisión 2025

Innovations in the Treatment of Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: The Revolutionary Impact of Immunotherapy and Its Future Perspectives.

Inovações no Tratamento do Carcinoma Espinocelular Cutâneo Avançado: O Impacto Revolucionário da Imunoterapia e suas Perspectivas Futuras: Revisão 2025

Paula Solange Valenzuela Espín^I
sol.valenzuela.e@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4963-2933>

Alejandro Solis Vinueza^{II}
solisvinuezaalejandro@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0008-9316-1175>

Rommel Mateo Aguilar Mejía^{III}
mateoaguilarmeja@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6164-5548>

Josselyn Nathaly Endara Chantera^{IV}
josselyn.endara88@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0005-2443-3905>

Correspondencia: sol.valenzuela.e@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 16 de agosto de 2025 * **Aceptado:** 19 de agosto de 2025 * **Publicado:** 09 de septiembre de 2025

- I. Magíster en Seguridad y Salud Ocupacional; Médica Cirujana; Investigadora Independiente; Quito, Ecuador
- II. Especialista En Cirugía General y Laparoscópica; Médico; Jefe de Cirugía General en el Hospital Básico el Ángel; Jefe de Cirugía General en el Hospital Básico San Gabriel; Jefe de Servicio General en la Clínica Santa Lucia; Director en Laparoscópico Center; Quito, Ecuador
- III. Médico Cirujano; Médico Asistencial en Centro Dermatológico FAMAR; Ibarra, Ecuador
- IV. Magíster en Seguridad y Salud Ocupacional; Médica; Médico Ocupacional; Investigadora Independiente; Quito, Ecuador

Resumen

En el tratamiento del carcinoma escamoso cutáneo avanzado (CECA), las innovaciones más importantes de los últimos años se centran en la inmunoterapia. Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI, por sus siglas en inglés) han revolucionado el panorama terapéutico, ofreciendo opciones más efectivas, menos tóxicas y con respuestas más duraderas que las quimioterapias tradicionales. La presente investigación se basa en una revisión de la bibliografía sobre las innovaciones en el tratamiento del carcinoma escamoso cutáneo avanzado. La estrategia de análisis se centró en la recopilación de datos de ensayos clínicos, revisiones y guías de práctica clínica disponibles en la web, utilizando bases de datos como Google académico, Scopus, PubMed. La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del carcinoma escamoso cutáneo avanzado (CECA), con los inhibidores de puntos de control inmunitario logrando respuestas duraderas y sin precedentes. Sin embargo, los ensayos clínicos han demostrado que no todos los agentes de la misma clase son igual de eficaces, como se evidenció al comparar el cemiplimab y el pembrolizumab en estudios adyuvantes. El futuro del tratamiento se enfoca en superar la resistencia y mejorar la tolerancia mediante terapias combinadas, como la quimioinmunoterapia, y en la identificación de biomarcadores que permitan una selección de pacientes más precisa para optimizar los resultados y desarrollar nuevas estrategias para quienes no respondan a los tratamientos disponibles en la actualidad.

Palabras clave: Carcinoma, Inmunoterapia, Cutáneo, Innovaciones, Perspectivas.

Abstract

In the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC), the most significant innovations in recent years have focused on immunotherapy. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized the therapeutic landscape, offering more effective, less toxic options with more durable responses than traditional chemotherapies. This research is based on a literature review of innovations in the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. The analysis strategy focused on collecting data from clinical trials, reviews, and clinical practice guidelines available online, using databases such as Google Scholar, Scopus, and PubMed. Immunotherapy has revolutionized the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC), with immune checkpoint inhibitors achieving unprecedented and durable responses. However, clinical

trials have shown that not all agents in the same class are equally effective, as evidenced by comparing cemiplimab and pembrolizumab in adjuvant studies. The future of treatment is focused on overcoming resistance and improving tolerance through combined therapies, such as chemoimmunotherapy, and on identifying biomarkers to enable more precise patient selection to optimize outcomes and develop new strategies for those who do not respond to the treatments currently available.

Keywords: Carcinoma, Immunotherapy, Cutaneous, Innovations, Perspectives.

Resumo

No tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo avançado (ESCC), as inovações mais importantes dos últimos anos concentraram-se na imunoterapia. Os inibidores de ponto de controle imunológico (ICIs) revolucionaram o cenário terapêutico, oferecendo opções mais eficazes, menos tóxicas e com respostas mais duradouras do que as quimioterapias tradicionais. Esta pesquisa baseia-se em uma revisão da literatura sobre inovações no tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo avançado (ESCC). A estratégia de análise concentrou-se na coleta de dados de ensaios clínicos, revisões e diretrizes de prática clínica disponíveis online, utilizando bases de dados como Google Acadêmico, Scopus e PubMed. A imunoterapia revolucionou o tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo avançado (ESCC), com os inibidores de ponto de controle imunológico alcançando respostas duradouras e sem precedentes. No entanto, ensaios clínicos demonstraram que nem todos os agentes da mesma classe são igualmente eficazes, como evidenciado pela comparação entre cemiplimabe e pembrolizumabe em estudos adjuvantes. O futuro do tratamento concentra-se na superação da resistência e na melhoria da tolerância por meio de terapias combinadas, como a quimioimunoterapia, e na identificação de biomarcadores que permitam uma seleção mais precisa dos pacientes, a fim de otimizar os resultados e desenvolver novas estratégias para aqueles que não respondem aos tratamentos atualmente disponíveis.

Palavras-chave: Carcinoma, Imunoterapia, Cutâneo, Inovações, Perspectivas.

Introducción

El carcinoma escamocelular cutáneo (CECC) se ha posicionado como la segunda neoplasia cutánea más prevalente a nivel mundial (1). Su origen radica en la transformación maligna de los queratinocitos de la epidermis, un proceso impulsado por mutaciones específicas que a menudo se asocian con la exposición solar crónica (2). Clínicamente, el CECC se presenta comúnmente como una lesión escamosa, que puede evolucionar a una ulceración o formar nódulos, con una elevada frecuencia de aparición en áreas del cuerpo expuestas al sol de manera prolongada, como la cara, el cuello y las extremidades.

La comprensión de la extensión y las características de esta neoplasia es fundamental para orientar las decisiones terapéuticas y predecir el pronóstico del paciente. Para este fin, el CECC se clasifica en varias categorías, que van desde formas de bajo riesgo hasta etapas avanzadas con diseminación local o a distancia. Esta clasificación no solo define la agresividad del tumor, sino que también establece las pautas para el abordaje del tratamiento.

- **CECC de bajo riesgo:** Esta categoría incluye lesiones localizadas, típicamente de menos de 2 cm de diámetro, que presentan una buena diferenciación histológica y no demuestran invasión profunda. Su crecimiento tiende a ser lento y su potencial metastásico es bajo. En la mayoría de los casos, el tratamiento quirúrgico es curativo, aunque el seguimiento sigue siendo crucial para la detección de posibles recurrencias (3).
- **CECC de alto riesgo:** Los tumores clasificados como de alto riesgo poseen características clínicas o histológicas que aumentan significativamente la probabilidad de recidiva o diseminación. Entre estos factores de riesgo se encuentran un tamaño superior a 2 cm, la localización en áreas como los labios o la mucosa oral, la invasión perineural o vascular, un grado de diferenciación histológica deficiente y la presencia en pacientes inmunosuprimidos (por ejemplo, trasplantados o con VIH). En estos casos, a menudo se requiere un abordaje más agresivo, que puede incluir la ampliación de los márgenes quirúrgicos, la cirugía micrográfica de Mohs o el uso de tratamientos adyuvantes, como la radioterapia (4).

- **CECC localmente avanzado:** Se define como un tumor que, debido a su extensión local, ha invadido estructuras profundas como el músculo, el hueso o el cartílago, o que ha experimentado múltiples recurrencias que impiden su resección completa. En estas situaciones, cuando la cirugía o la radioterapia ya no son opciones viables, se considera el uso de terapias sistémicas, como la inmunoterapia (3).
- **CECC metastásico:** Este diagnóstico se establece cuando el tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales o a órganos distantes, como los pulmones, el hígado o los huesos. Aunque es una forma menos común que en otros tipos de cáncer, su incidencia aumenta en pacientes inmunodeprimidos o en aquellos con CECC de alto riesgo que han presentado recurrencias. La inmunoterapia sistémica se ha consolidado como el tratamiento de elección para estos casos, con resultados alentadores en términos de supervivencia y control de la enfermedad (2).

La siguiente tabla resume esta clasificación y las opciones de tratamiento primarias asociadas, basadas en la evidencia disponible.

Tabla 1. Clasificación del Carcinoma Escamoso Cutáneo (CECC) y Opciones Terapéuticas Clave

Tipo de CECC	Características Clínicas y/o Histopatológicas	Opciones Terapéuticas Principales
Bajo Riesgo	Lesiones <2 cm, bien diferenciadas, sin invasión profunda.	Tratamiento quirúrgico curativo.
Alto Riesgo	Tamaño >2 cm, invasión perineural/vascular, pobre diferenciación, inmunosupresión.	Ampliación de márgenes quirúrgicos, cirugía micrográfica de Mohs, radioterapia adyuvante.
Localmente Avanzado	Invade estructuras profundas (músculo, hueso, cartílago) o múltiples recurrencias.	Considerar terapias sistémicas (inmunoterapia) si cirugía o radioterapia no son posibles.
Metastásico	Diseminación a ganglios linfáticos o a órganos distantes (pulmón, hígado, hueso).	Inmunoterapia sistémica (tratamiento de elección).

1.2. Epidemiología y carga regional de la enfermedad

El CECC representa una carga significativa para la salud pública a nivel global. Los datos de Alemania proyectan que la incidencia de este tipo de neoplasias se duplicará para el año 2030, con un aumento particularmente pronunciado en los grupos de edad más avanzada. En los Estados Unidos, se estima que la incidencia de cáncer de piel no melanoma aumentó en un 100% entre 1992 y 2012 en la población con cobertura de Medicare. El CECC es ahora el segundo cáncer más común en humanos y se responsabiliza de una cantidad de muertes similar a la del melanoma (1,5).

La alta incidencia del CECC está estrechamente ligada a la exposición solar crónica. Los factores de riesgo principales incluyen la edad avanzada, un fototipo de piel claro y la inmunosupresión. Un estudio de la carga de esta enfermedad en Ecuador indica que, si bien las cifras específicas para el CECC son limitadas, el carcinoma epidermoide (un tipo de CECC) constituye aproximadamente el 21% de los casos de cáncer de piel no melanoma en el país, con una edad promedio de diagnóstico de 72.4 años (6).

1.3. El Rol transformador de la inmunoterapia

La inmunoterapia ha emergido como una estrategia terapéutica revolucionaria en oncología. Su particular éxito en el CECC no es casualidad; se debe a una característica biológica clave de estos tumores: su alta carga mutacional. La exposición crónica a la radiación ultravioleta induce numerosas mutaciones que dan lugar a la formación de neoantígenos, es decir, proteínas anormales que el sistema inmune puede identificar como extrañas. Esta alta carga mutacional facilita una respuesta antitumoral robusta por parte del sistema inmune del paciente (2).

El principal mecanismo de acción en el tratamiento del CECC avanzado se basa en la inhibición de los puntos de control inmunitario (ICIs). Estos medicamentos, como los anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1, actúan como un "acelerador" del sistema inmune, bloqueando las señales de supresión que el tumor utiliza para evadir la detección y el ataque. Al liberar estos "frenos", la inmunoterapia permite que las células T reconozcan y eliminen las células tumorales que expresan estos neoantígenos, lo que explica por qué esta modalidad terapéutica ha demostrado una eficacia notable en el CECC, un tipo de tumor históricamente resistente a las terapias sistémicas tradicionales. Por esta razón, la inmunoterapia está indicada en los casos de CECC localmente

avanzado o metastásico que no son candidatos a cirugía o radioterapia, ofreciendo tasas de respuesta muy alentadoras (2).

2. Metodología

La presente investigación se basa en una revisión de la bibliografía sobre las innovaciones en el tratamiento del carcinoma escamoso cutáneo avanzado. La estrategia de análisis se centró en la recopilación de datos de ensayos clínicos, revisiones y guías de práctica clínica disponibles en la web, utilizando bases de datos como Google académico, Scopus, PubMed. Se priorizaron los datos que evaluaran la eficacia, seguridad y costo-efectividad de las terapias, con un enfoque en la evidencia de ensayos clínicos de fase II y III. Se utilizó una síntesis narrativa para integrar los hallazgos y elaborar una discusión sobre el estado actual y futuro del tratamiento del CECC. Los datos cuantitativos, como las tasas de respuesta objetiva (ORR), la supervivencia libre de progresión (PFS) y la duración de la respuesta (DOR), se extrajeron directamente de los resúmenes y artículos para respaldar las conclusiones del informe.

3. Resultados

3.1. Fundamentos y mecanismo de acción

A diferencia de la quimioterapia, que actúa de manera inespecífica sobre las células de rápida replicación, la inmunoterapia actúa sobre el sistema inmunitario del paciente, estimulando su capacidad para reconocer y destruir las células cancerosas (7).

El mecanismo de acción en el tratamiento del CECC avanzado se centra en la inhibición de los puntos de control inmunitario (ICIs). El CECC, al ser un tumor con alta carga mutacional debido al daño crónico de la radiación ultravioleta, genera neoantígenos que el sistema inmune puede identificar. Los ICIs, como los anticuerpos monoclonales anti-PD-1 y anti-PD-L1, bloquean las señales que apagan la respuesta inmune, permitiendo que las células T ataquen el tumor (2).

3.2. Evidencia clínica y ensayos pivotes

La eficacia de la inmunoterapia en el CECC avanzado está respaldada por una robusta evidencia de ensayos clínicos.

- **Cemiplimab:** El estudio de fase 2 EMPOWER-CSCC-1 (NCT02760498) fue pivotal en el establecimiento de *cemiplimab* como un tratamiento de referencia. Un análisis a largo plazo con 42.5 meses de seguimiento demostró una tasa de respuesta objetiva (ORR) del

47.2% y una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de 26.0 meses (8). Un ensayo de fase 3, aleatorizado y doble ciego, evaluó el uso adyuvante de *cemiplimab* en pacientes con CECC de alto riesgo reseado, mostrando que *cemiplimab* prolongó significativamente la supervivencia libre de enfermedad (DFS) frente a placebo. El riesgo de recurrencia de la enfermedad o muerte se redujo en un 68% (HR=0.32) (9).

- **Pembrolizumab:** El estudio de fase 2 KEYNOTE-629 (NCT03284424) mostró que el *pembrolizumab* continuó demostrando respuestas duraderas en pacientes con CECC localmente avanzado (LA) o recurrente/metastásico (R/M), con un seguimiento mediano de más de 5 años. La ORR fue del 35.2% en la cohorte R/M, y la mediana de la duración de la respuesta (DOR) no se ha alcanzado (10). Sin embargo, un estudio de fase 3, KEYNOTE-630, que evaluó el uso adyuvante de pembrolizumab después de la cirugía y la radioterapia en CECC de alto riesgo, no logró demostrar un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia libre de recurrencia (RFS) y fue detenido por futilidad (11).
- **Otros Agentes:** Otros inhibidores de puntos de control también han mostrado resultados prometedores. Un estudio de fase 2 de *nivolumab* en el CECC avanzado demostró una tasa de respuesta objetiva del 58.3% y fue bien tolerado (12). De manera similar, un estudio con *cosibelimab*, un anticuerpo anti-PD-L1, mostró una ORR del 50.0% para el CECC metastásico y del 54.8% para el localmente avanzado, con respuestas duraderas y un perfil de seguridad aceptable (13).

Tabla 2. Resumen de Ensayos Clínicos Clave con Inhibidores de Puntos de Control en CECC Avanzado

Agente	Tipo de Ensayo	Población de Pacientes	Tasa de Respuesta (ORR)	Mediana de PFS (meses)	Mediana de DOR (meses)
Cemiplimab	Fase 2 (EMPOWER-CSCC-1)	CECC avanzado	47.2%	26.0	No alcanzada
Nivolumab	Fase 2 (CA209-9JC)	CECC localmente avanzado/metastásico	58.3%	12.7	No alcanzada
Pembrolizumab	Fase 2 (KEYNOTE-629)	CECC localmente avanzado/recurrente/metastásico	35.2%	14.4 (LA), 5.7 (R/M)	No alcanzada (R/M)
Cosibelimab	Estudio Pivotal	CECC metastásico/localmente avanzado	50.0% (mCSCC), 54.8% (laCSCC)	NR	NR

Fuente: Hughes et al; Munhoz et al; Muñoz-Couselo et al; Muñoz Couselo et al (8,10,12,13).

4. Estrategias terapéuticas combinadas y desafíos

4.1. Combinación de tratamientos

La adición de quimioterapia a la inmunoterapia es un área de investigación activa, buscando mejorar las respuestas y superar la resistencia (14). Un estudio de casos clínicos reportó que la combinación de quimioterapia basada en platino y taxano con un inhibidor de PD-1 logró el control del tumor en pacientes con CECC avanzado que habían progresado a la monoterapia con PD-1.

Esto sugiere que la quimioterapia puede ayudar a superar la resistencia primaria a la inmunoterapia (15).

En el contexto de la terapia neoadyuvante (pre-quirúrgica), un estudio piloto combinó *cemiplimab*, quimioterapia y *cetuximab* para el carcinoma de cabeza y cuello. Esta combinación logró una notable reducción del estadio tumoral, permitiendo que un 62% de los pacientes fueran elegibles para omitir la radioterapia adyuvante, con una impresionante supervivencia temprana libre de eventos (16).

4.2. Resistencia al tratamiento y perfil de seguridad

A pesar de su eficacia, la resistencia al tratamiento sigue siendo un desafío (17). Más del 50% de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello no responden de manera efectiva a la inmunoterapia en monoterapia. Se investigan mecanismos de resistencia, como la activación de las vías PI3K/Akt/mTOR y MAPK, para desarrollar terapias que las aborden (17). El desarrollo de biomarcadores predictivos para seleccionar a los pacientes que más se beneficiarán de la terapia es una de las principales metas futuras (18).

El perfil de toxicidad de la inmunoterapia es diferente al de la quimioterapia tradicional. Mientras que la quimiorradioterapia con cisplatino se asocia con efectos adversos significativos como insuficiencia renal irreversible y supresión de la médula ósea (19), los efectos adversos de la inmunoterapia suelen ser de naturaleza autoinmune y varían de leves a graves (7). Un estudio con *cemiplimab* reportó eventos adversos de grado 3 o superior en el 23.9% de los pacientes (9). El perfil de seguridad más manejable de la inmunoterapia puede contribuir a una mayor adherencia al tratamiento y a una mejor calidad de vida para los pacientes (19).

Tabla 2. Comparación de la Terapia Adyuvante en CECC de Alto Riesgo

Ensayo	Fármaco	Criterio Principal	Resultado del Criterio Principal (HR)	Tasa de Supervivencia a 24 meses	Conclusión del Ensayo
Fase 3	<i>Cemiplimab</i> vs. Placebo	Supervivencia libre de enfermedad (DFS)	HR=0.32, p<0.001	87.1% (<i>cemiplimab</i>) vs. 64.1% (placebo)	<i>Cemiplimab</i> prolongó significativamente la DFS.
KEYNOTE -630	<i>Pembrolizumab</i> vs. Placebo	Supervivencia libre de recurrencia (RFS)	HR=0.76, p=0.0724	78.3% (<i>pembrolizumab</i>) vs. 68.6% (placebo)	No se demostró un beneficio significativo. Ensayo detenido.

Fuente: Koyfman et al; Rischin et al (9,11).

4.3. Consideraciones económicas

El elevado costo de la inmunoterapia es un desafío para la accesibilidad (20). Los costos anuales por paciente pueden ser de decenas de millones de dólares (21). Sin embargo, un análisis de costo-efectividad de *cemiplimab* concluyó que el fármaco es costo-efectivo debido a que el valor de \$5.304 por año de vida ajustado por calidad (QALY) se encuentra dentro de los umbrales aceptados y se justifica por el significativo beneficio en la supervivencia que proporciona a los pacientes (22).

Conclusiones

La inmunoterapia ha redefinido el panorama terapéutico del CECC avanzado. La evidencia clínica de ensayos pivotes ha demostrado que los inhibidores de puntos de control inmunitario logran tasas de respuesta sin precedentes y otorgan una durabilidad de la respuesta que se extiende por años. Un hallazgo clave es la disparidad en los resultados de los ensayos adyuvantes, donde el *cemiplimab* demostró un claro beneficio, mientras que el pembrolizumab no lo hizo. Esto sugiere que la eficacia no debe asumirse como equivalente entre todos los agentes de la misma clase.

El futuro del tratamiento del CECC se centra en la optimización de estrategias para superar la resistencia y mejorar la tolerabilidad. Las terapias combinadas, como la quimioinmunoterapia, están demostrando su potencial para mejorar las respuestas e incluso para desescalar la terapia adyuvante en pacientes seleccionados. La investigación continuará enfocándose en identificar biomarcadores que permitan una selección más precisa de los pacientes y en desarrollar nuevas estrategias para los que no responden a las terapias inmunológicas convencionales.

Bibliografía

1. García-Sancha N, Corchado-Cobos R, Bellido-Hernández L, Román-Curto C, Cardeñoso-Álvarez E, Pérez-Losada J, et al. Overcoming Resistance to Immunotherapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Oct 13;13(20):5134. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/20/5134>
2. Stonesifer CJ, Djavid AR, Grimes JM, Khaleel AE, Soliman YS, Maisel-Campbell A, et al. Immune Checkpoint Inhibition in Non-Melanoma Skin Cancer: A Review of Current Evidence. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Dec 20;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.734354/full>
3. Maubec E. Update of the Management of Cutaneous Squamous-cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2020;100(11):adv00143. Available from: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/1690>
4. de Oliveira Santos AB, Roberto Cernea C. ATLAS DE ACCESO ABIERTO DE TÉCNICAS QUIRÚRGICAS EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO [Internet]. Available from: https://health.uct.ac.za/sites/default/files/content_migration/health_uct_ac_za/1016/files/Tratamiento%2520quir%25C3%25BArgico%2520del%2520c%25C3%25A1ncer%2520de%2520piel%2520en%2520cabeza%2520y%2520cuello.pdf

5. Guo A, Liu X, Li H, Cheng W, Song Y. The Global, Regional, National Burden of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (1990–2019) and Predictions to 2035. Rajmakers N, editor. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2023 Apr 21;2023:1–8. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ejcc/2023/5484597/>
6. Ballesteros Zurita N, Melena Zapata J, Narváez Olalla A. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DEL CÁNCER DE PIEL EN ECUADOR. ESTUDIO OBSERVACIONAL DESCRIPTIVO. *Rev Med Vozandes*. 2023;34(1):33–40.
7. CRI. Inmunoterapia vs. Quimioterapia: ¿Cual es la diferencia? [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cancerresearch.org/es/blog/difference-cancer-immunotherapy-and-chemotherapy>
8. Hughes BGM, Guminski A, Bowyer S, Migden MR, Schmults CD, Khushalani NI, et al. A phase 2 open-label study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (EMPOWER-CSCC-1): Final long-term analysis of groups 1, 2, and 3, and primary analysis of fixed-dose treatment group 6. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2025 Jan;92(1):68–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962224027701>
9. Rischin D, Porceddu S, Day F, Brungs DP, Christie H, Jackson JE, et al. Adjuvant Cemiplimab or Placebo in High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2025 Aug 21;393(8):774–85. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2502449>
10. Muñoz Couselo E, Hughes BGM, Mortier L, Grob JJ, Gutzmer R, Roshdy O, et al. Pembrolizumab (pembro) for locally advanced (LA) or recurrent/metastatic (R/M) cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): Long-term results of the phase 2 KEYNOTE-629 study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2024 Jun 1;42(16_suppl):9554–9554. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.9554
11. Koyfman SA, Lee JH, Mortier L, Bratland Å, Luna-Romero NE, Chipman M, et al. Phase 3 randomized trial (KEYNOTE-630) of adjuvant pembrolizumab (pembro)

- versus placebo (pbo) for high-risk locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (LA cSCC) following surgery and radiation (RT). *J Clin Oncol* [Internet]. 2025 Jun;43(16_suppl):6000–6000. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.6000
12. Munhoz RR, Nader-Marta G, de Camargo VP, Queiroz MM, Cury-Martins J, Ricci H, et al. A phase 2 study of first-line nivolumab in patients with locally advanced or metastatic cutaneous squamous-cell carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2022 Dec 15;128(24):4223–31. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34463>
 13. Muñoz-Couselo E, Montaudie H, Guerrero MB, De La Gala MA, Charles J, Quereux G, et al. 1136P Cosibelimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer-term efficacy and safety results from pivotal study. *Ann Oncol*. 2024;745–6.
 14. Cabezas-Camarero S. Immunotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Revis en Cáncer* [Internet]. 2024; Available from: <https://www.revistarevisionesencancer.com/articles/00078/show>
 15. Rahimi G, In GK. Chemoimmunotherapy in Advanced, PD-1 Refractory Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Insights From Two Immunocompromised Patient Cases. Mayordomo JJ, editor. *Case Rep Oncol Med* [Internet]. 2025 Jan 14;2025(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/crom/4443916>
 16. Dunn L, Sherman EJ, Cracchiolo JR, Ghossein RA, Ganly I, Xu B, et al. Neoadjuvant cemiplimab with platinum-doublet chemotherapy and cetuximab in locoregionally advanced head & neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Updated pathologic response and survival. *J Clin Oncol* [Internet]. 2025 Jun;43(16_suppl). Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e18117

17. Cunquero Tomás AJ, Berrocal Jaime A. New drugs beyond immunotherapy in squamous head and neck cancer. *Revis en Cáncer* [Internet]. 2024; Available from: <https://www.revistarevisionesencancer.com/articles/00077/show>
18. de Castro Carpeño J. Biomarcadores moleculares y genómica en el cáncer de pulmón. *Grup clínico 1 Biomarcadores en Oncol* [Internet]. Available from: https://www.institutoroche.es/static/oncobyg/files/info_pulmon2016.pdf
19. Lambea Sorrosal JJ, Zapata García M, Moratiel Pellitero A, Osorio Macassi KA, Pajares Bernad I, Ruiz Moreno I, et al. Locally advanced and unresectable squamous cell carcinoma. *Revis en Cáncer* [Internet]. 2024; Available from: <https://www.revistarevisionesencancer.com/articles/00074/show>
20. Rodríguez R, Parra A, González S, Molgó M, Droppelmann N, Acevedo F, et al. Entendiendo las terapias actuales en melanoma metastásico. *Rev Med Chil* [Internet]. 2016 Nov;144(11):1448–58. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016001100011&lng=en&nrm=iso&tlng=en
21. Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer de Pulmón. Santiago: Ministerio de Salud; 2017.
22. Doyle C. Cemiplimab Cost-Effective for Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *Spec Issue Payers' Perspect Oncol - Pract Manag* [Internet]. 2020;13. Available from: <https://www.ahdbonline.com/issues/2020/august-2020-vol-13-special-issue/cemiplimab-cost-effective-for-advanced-cutaneous-squamous-cell-carcinoma>