

Cemiplimab v léčbě lokoregionálně metastazujícího kožního spinocelulárního karcinomu

Linda Řandová

Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Předložená kazuistika popisuje případ pacienta s opakovaně recidivujícím lokoregionálně metastazujícím spinocelulárním kožním karcinomem levého ušního boltce, u něhož bylo po vyčerpání možností chirurgické léčby a aktinoterapie přistoupeno k imunoterapii cemiplimabem. Po absolvování 10 dávek bylo dosaženo kompletní remise a terapie byla na přání pacienta přerušena. Tři měsíce po přerušení léčby trvá klinicky i radiologicky kompletní remise onemocnění.

Klíčová slova: lokoregionálně metastazující kožní spinocelulární karcinom, recidiva onemocnění, aktinoterapie, cemiplimab.

Cemiplimab in the treatment of locoregionally metastasizing cutaneous squamous cell carcinoma

The presented case report describes the case of a patient with repeatedly recurring locoregionally metastasizing squamous cell skin carcinoma of the left auricle, who was treated with cemiplimab immunotherapy after exhausting the possibilities of surgical treatment and actinotherapy. After completing 10 doses, complete remission was achieved, and therapy was discontinued at the patient's request. Complete clinical and radiological remission of the disease lasts 3 months after stopping treatment.

Key words: locoregionally metastasizing cutaneous squamous cell carcinoma, disease recurrence, actinotherapy, cemiplimab.

Úvod

Kožní spinocelulární karcinom (cSCC – cutaneous squamous cell carcinoma) patří spolu s bazocelulárním karcinomem mezi nejčastěji se vyskytující kožní nádory, jejichž incidence trvale stoupá. Prognóza onemocnění je dána rizikovostí karcinomu, povětšinou však bývá příznivá. Více než 90 % pacientů s diagnózou cSCC přežívá 5 let, naopak u méně než 4 % pacientů dojde ke vzniku vzdálených metastáz (1). Karcinomy s vysokým rizikem recurence, tzv. vysoce rizikové (high-risk), jsou definovány velikostí tumoru nad 2 cm, lokalitou na spánku, ušním boltci či rtu, nízkou diferenciací, invazí do koria hloubky větší než 6 mm, perineurálním šířením, desmoplazií a imunosupresí u pacienta. Nejsou-li výše popsány známky přítomny, jedná se o karcinom

tzv. nízké rizikový (low-risk) (2). Dle rizikovosti cSCC se liší doporučení pro následné sledování pacientů. Vyšetření v rámci dispenzarizace by mělo u pacientů s nízké rizikovým cSCC zahrnovat fyzikální vyšetření s vyšetřením kožního krytu a palpací spádových lymfatických uzlin, u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem také sonografické vyšetření spádových lymfatických uzlin, případně CT, PET/CT nebo MR vyšetření dle uvážení klinického lékaře. Kožní spinocelulární karcinom se může chovat lokálně agresivně (lokálně pokročilý cSCC) nebo může dojít k jeho šíření do lymfatických uzlin (lokoregionálně metastazující cSCC) či vzdálených orgánů (metastazující cSCC). Aktuální staging se řídí systémy AJCC8 (American Joint Committee on Cancer 8th edition), UICC (Union for International Cancer

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(4):275-278

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.057>

Článek přijat redakcí: 15. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 4. 7. 2024

MUDr. Linda Řandová

linda.randova@vfn.cz

Control 8th edition) a BWH (Brigham and Women's Hospital system) (1). Primární léčbou cSCC zůstává chirurgická excize s cílem dosažení negativních resekcí okrajů. Vyšetření sentinelové uzliny není doporučeno. Kurativní radioterapie je indikována u pacientů s inoperabilním cSCC nebo u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro chirurgický výkon. Imunoterapie cemiplimabem, monoklonální protilátkou namířenou proti receptoru programované buněčné smrti 1 (programmed cell death protein 1, PD 1), je v první linii systémové léčby indikována u pacientů s lokálně pokročilým či metastazujícím cSCC, kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgický výkon či radioterapii. V dalších liniích léčby může být využita chemoterapie (nejčastěji cisplatina či 5-fluorouracil), v zahraničí jsou využívány protilátky proti receptoru pro epidermální růstový faktor (cetuximab) (3).

Kazuistika

Pacientem byl 72letý muž, bez pozoruhodné rodinné anamnézy, diabetik 2. typu léčený perorálními antidiabetiky dapagliflozinem, metforminem a gliklazidem, pro proběhlou hlubokou žilní trombózu užíval warfarin, pro arteriální hypertenzi telmisartan, amlodipin a acebutolol, z důvodu hypercholesterolemie byl léčen atorvastatinem. V dermatoonkologické ambulanci byl poprvé vyšetřen v prosinci 2021 pro asi šest měsíců trvající erodované ložisko v oblasti kraniální poloviny levého ušního boltce celkové velikosti nad 4 cm, která se zvětšovala a intermitentně krvácelo (Obr. 1). Klinicky bylo pomýšleno na bazocelulární či

spinocelulární karcinom a byla provedena subtotalní resekce ušního boltce. Histopatologické vyšetření prokázalo invazivní dlaždicobuněčný karcinom kůže, stupně diferenciace G3, s hloubkou invaze 7 mm s postižením hlubokých struktur. Resekční okraje byly hodnoceny jako negativní. Vzhledem k lokalitě na ušním boltci, rozsahu ložisek nad 2 cm, hloubce invaze vyšší než 6 mm a stupni diferenciace G3 byl nález hodnocen jako high-risk cSCC. Doplněné sonografické vyšetření krku a RTG vyšetření hrudníku neprokázalo patologický nález. Jednalo se o stadium III pT3N0M0. Pacient z důvodu nemožnosti dojíždění do dermatoonkologické ambulance žádal dispenzarizaci na ORL v místě bydliště. Dva měsíce po resekci došlo ke vzniku erytémových papul na rezidu levého boltce, pacient však lékaře nevyhledal, v domácím prostředí na oblast papul aplikoval vodu po holení Pitralon. Dalších šest měsíců docházelo k postupné progresi lokálního nálezu, což pacienta v srpnu 2022 přivedlo k vyšetření v dermatoonkologické ambulanci, kde byla vyjádřena suspekce na recidivu cSCC rezidua levého boltce, která byla následně verifikována též histopatologicky (Obr. 2). CT vyšetření hlavy, krku, hrudníku, břicha a malé pánve prokázalo v podkoží báze levého boltce tumorózní formaci velikosti 22 × 17 × 24 mm, která byla v kontaktu se zevním zvukovodem, ventrálně od levého ušního boltce v kožní a podkožní vrstvě byla popsána další tumorózní formace v rozsahu 55 × 63 mm propagující se kožním krytem a dále velmi suspektně patologicky infiltrované uzliny v levostranné příušní žláze a jejím okolí, vzdálené metastázy prokázá-

ny nebyly. Na základě výsledku CT vyšetření bylo vysloveno podezření na lokoregionálně metastazující cSCC. Nález nebyl vyhodnocen jako operabilní a pacientovi byla doporučena kurativní radioterapie. Pacient v říjnu 2022 absolvoval radioterapii v celkové dávce 25 × 2 Gy plus boost 3 × 2 Gy, dle kontrolního CT vyšetření v odstupu 3 měsíců byly v terénu pooperačních a postradiačních změn v okolí levého boltce popsány nejasné diskrétní reziduální změny, bez zjevné výraznější tumorózní formace, bez lymfadenopatie či známek generalizace. Klinicky byla patrna výrazná regrese lokálního nálezu a pacient byl nadále dispenzarizován v dermatoonkologické ambulanci. Za další dva měsíce došlo k rozvoji lokální recidivy cSCC na krku těsně pod reziduem levého ušního boltce, jež byla histopatologicky verifikována. Pacientovi byla nabídnuta možnost imunoterapie cemiplimabem, kterou však pro obtížné dojíždění a časovou náročnost odmítl. Bylo proto přistoupeno ke snaze o radikální excizi nově vzniklého ložiska karcinomu, nicméně těsně před plánovaným výkonem byl zjištěn vznik minimálně dvou drobnějších ložisek suspektních z další lokální recidivy cSCC (Obr. 3). Stav byl vyhodnocen jako inoperabilní a od výkonu bylo ustoupeno. S pacientem a jeho rodinou byla opětovně probírána možnost imunoterapie jako optimální léčba vzhledem k inoperabilitě nálezu a vyčerpaným možnostem radioterapie. Pacient s léčbou souhlasil i s ohledem na rozvoj výrazných bolestí oblasti karcinomu, které si žádaly eskalaci analgetické léčby. Pacient byl indikován k imunoterapii cemiplimabem v dávce 350 mg à 3 týdny, spl-

Obr. 1. První recidiva spinoliomu levého boltce – stav před radioterapií



Obr. 2. Spinoliom levého boltce – stav před resekci



Obr. 3. Druhá recidiva spinaliomu levého boltce – stav po radioterapii**Obr. 4.** Kompletní remise – stav po imunoterapii

ňoval požadovaná pravidla úhrady a terapie v tomto schématu byla zahájena v květnu 2023. Po aplikaci 5. dávky byla klinicky patrná regrese popisovaných ložisek cSCC, jež byla potvrzena též radiologicky. Po 8. dávce nález klinicky imponoval pouze jako jizevnatá tkáň v místech předchozích ložisek cSCC. Pacient absolvoval další dvě dávky imunoterapie cemiplimabem, po nichž bylo provedeno kontrolní CT vyšetření, které potvrdilo kompletní remisi onemocnění. Na přání pacienta a vzhledem k příznivé klinické i radiologické odpovědi byla léčba po aplikaci 10 dávek cemiplimabu v listopadu 2023 přerušena. Po celou dobu léčby nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek, pravidelně před každou dávkou imunoterapie byla prováděna laboratorní vyšetření zahrnující základní biochemické vyšetření, včetně hormonů štítné žlázy, ranního kortizolu, pankreatických enzymů a CK-MB (myokardiální izoenzym kreatinkinázy). Pacientovi byla postupně snižována dávka analgetik, celkově se cítí lépe. Kontrolní CT vyšetření v odstupu 3 měsíců od přerušení imunoterapie prokázalo přetrvávající kompletní remisi onemocnění, jež byla patrná i při klinickém vyšetření (Obr. 4). Další kontrola včetně CT vyšetření je plánována opět za 3 měsíce. V případě recidivy onemocnění bude zvažováno znovuzahájení imunoterapie cemiplimabem.

Diskuze

Cemiplimab je plně humánní monoklonální protilátka, která je v ČR od 1. 1. 2021 plně hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění u dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím cSCC, kteří nejsou kandidáty pro kurativní operaci či

radioterapii. Aktuálně je v ČR jedinou schválenou systémovou léčbou pro tyto pacienty. Po splnění indikačních kritérií může léčba pokračovat do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity, maximálně však po dobu dvou let. Aplikuje se v dávce 350 mg každé 3 týdny (4). Účinnost této terapie byla prokázána v klinické studii fáze II Empower-CSCC-1. Celkem 193 pacientů (115 s metastazujícím cSCC a 78 s lokálně pokročilým cSCC), průměrného věku 72 let (36–96 let), s významnou převahou mužů (83,4 %), bylo randomizováno do 3 skupin. Skupina 1 zahrnovala pacienty s metastazujícím cSCC, kteří byli léčeni cemiplimabem v dávce 3 mg/kg à 2 týdny po dobu maximálně 96 týdnů; skupina 2 pacienty s lokálně pokročilým cSCC léčené ve stejném schématu jako pacienti ve skupině 1; skupina 3 pacienty s metastazujícím cSCC léčené cemiplimabem v režimu 350 mg à 3 týdny po dobu maximálně 54 týdnů. Léčba probíhala do progresu onemocnění, nevladatelné toxicity nebo dokončení dávkovacího schématu. Primárním cílovým ukazatelem byla celková četnost odpovědí (ORR – overall response rate), jež dosahovala 50,8 % ve skupině 1; 44,9 % ve skupině 2; 46,4 % ve skupině 3. Medián doby dosažení léčebné odpovědi byl méně než 2 měsíce. Jedním ze sekundárních cílových ukazatelů byla doba trvání léčebné odpovědi (DOR – duration of response), které nebylo ve skupině 1 dosaženo; ve skupině 2 byl medián DOR 41,9 měsíců; ve skupině 3 41,3 měsíců. V odstupu 48 měsíců přežívalo celkem 61,8 % pacientů (celkové přežití, overall survival, OS). Nejčastějším nežádoucím účinkem byla únava (34,7 %). Tato klinická studie

prokázala nejenom účinnost terapie, ale také dlouhodobé přetrvávání léčebných odpovědí a bezpečnost terapie při současném zlepšení kvality života (5).

Předmětem dalšího výzkumu je také využití imunoterapie v neoadjuvantní indikaci. U pacientů s rozsáhlým primárním tumorem může být resekce R0 obtížně dosažitelná nebo by v některých případech chirurgické řešení přineslo signifikantní zhoršení funkce či vzhledu postižené anatomické oblasti. Navíc i přes adekvátní léčbu lokálně pokročilého cSCC dochází u více než 30 % pacientů k další recidivě onemocnění (6, 7). Využití cemiplimabu v neoadjuvantní léčbě si slibuje obrát v průběhu onemocnění u pacientů s lokálně pokročilým cSCC. Na výsledky klinických studií však je potřeba ještě vyčkat.

Závěr

Výše popsaná kazuistika udává příklad pacienta s vysoce rizikovým opakovaně recidivujícím spinocelulárním karcinomem levého ušního boltce. Primární tumor byl léčený chirurgicky radikální excizí, po 3 měsících však došlo k rozvoji lokoregionální recidivy, která byla léčena kurativní radioterapií. Po proběhlé aktinoterapii došlo k dalšímu časnému relapsu onemocnění během 3 měsíců. S ohledem na inoperabilitu nálezu a vyčerpané možnosti aktinoterapie bylo přistoupeno k imunoterapii cemiplimabem. Pacient bez komplikací absolvoval celkem 10 dávek, po nichž bylo dosaženo kompletní remise. Vzhledem k tomuto nálezu a na přání pacienta byla imunoterapie přerušena a pacient je nadále dispenzarizován v dermatoonkologické ambulanci.

LITERATURA

1. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. 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;128:60-82.
2. Důra M. Cemiplimab. *Remedia*. 2021;31:455-460.
3. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. 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;128:83-102.
4. SPC Libtayo. Available from: Libtayo, INN-cemiplimab (europa.eu) Libtayo, INN-cemiplimab (europa.eu).
5. Migden MR, Schmults C, Khushanlani N, et al. 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):S-356-S409.
6. Lorini L, Alberti A, Bossi P. Advanced CSCC Management in Immunotherapy Era: Achievements and New Challenges. *Dermatol Pract Concept*. 2023;13(4):e2023251.
7. Neil DG, David MM, Nikhil IK, et al. Neoadjuvant Cemiplimab for Stage II to IV Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Eng J Med*. 2022;387:17.