
Rezultati sistemskega zdravljenja bolnikov s ploščatoceličnim kožnim rakom na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Results of systemic treatment for squamous cell skin cancer at the Institute of Oncology Ljubljana

Blaž Tomič^{1,2}, Maša Sever, Janja Ocvirk^{1,2,3}, Tanja Mesti^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

³Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola

Povzetek

Zdravljenje lokalno napredovalega skvamoznoceličnega karcinoma in metastatskega skvamoznoceličnega karcinoma je mogoče z radioterapijo, kemoterapijo na osnovi platine, tarčno terapijo z zaviralci receptorjev za epidermalni rastni faktor ali zaviralci receptorjev programirane celične smrti. Cemiplimab je PD-1 inhibitor, ki je odobren za zdravljenje lokalno napredovale in metastatske oblike bolezni, kjer zdravljenje z radioterapijo ali operativno zdravljenje ni indicirano. V študijo je bilo vključenih 28 pacientov, ki so prejeli cemiplimab v prvi liniji zdravljenja. Rezultati so pokazali, da je bilo mediano obdobje brez napredovanja bolezni 4,4 mesece in mediano celokupno preživetje ni bilo doseženo. Večja stopnja odziva je bila dosežena pri pacientih z imunsko pogojenimi neželenimi učinki - splošna stopnja odziva je bila 43 %, stopnja obvladovanja bolezni je bila 71 %.

Ključne besede: kožni skvamoznocelični karcinom, cemiplimab, imunsko pogojeni stranski učinki.

Abstract

Treatment of locally advanced squamous cell carcinoma and metastatic squamous cell carcinoma is possible with radiotherapy, platinum-based chemotherapy, targeted therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors or programmed cell death receptor inhibitors. Cemiplimab is a PD-1 inhibitor approved for the treatment of locally advanced and metastatic disease where radiotherapy or surgery is not indicated. 28 patients who received cemiplimab in the first line of treatment were included in the study. The results showed that the median progression-free period was 4.4 months and the median overall survival was not reached. A higher response rate was achieved in patients with immune-related adverse events - overall response rate was 43%, disease control rate was 71%.

Key words: cutaneous squamous cell carcinoma, cemiplimab, immune-related side effects

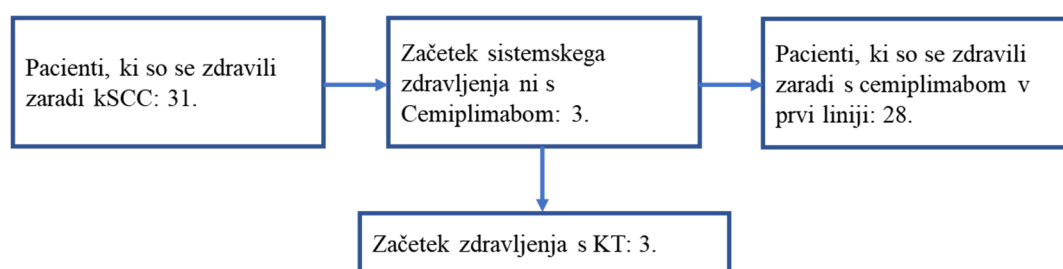
Uvod

Kožni skvamoznocelični karcinom (kSCC) se razvije v skvamoznih celicah kože, najpogosteje vznikne na koži, ki je kronično izpostavljena soncu. Predstavlja 20-30 % vseh nemalanomskih kožnih rakov. Deset letno preživetje kSCC je 93,6 %, večina pacientov se zdravi z operativnim posegom. Zdravljenje lokalno napredovalega skvamoznoceličnega karcinoma (lnSCC) in metastatskega skvamoznoceličnega karcinoma (mSCC) je mogoče z radioterapijo (RT), kemoterapijo na osnovi platine, tarčno terapijo z zaviralci receptorjev za epidermalni rastni faktor (EGFR) ali zaviralci receptorjev programirane celične smrti (PD-1). Cemiplimab je PD-1 inhibitor, ki je odobren za zdravljenje lnSCC in mSCC pri tistih pacientih, kjer zdravljenje z RT ali operativno zdravljenje ni indicirano. Cemiplimab se je v kliničnih raziskavah izkazal za učinkovito zdravilo, vendar ostaja še veliko odprtih vprašanj v zvezi z uporabo cemiplimaba v klinični praksi. Zlasti pomembno je vprašanje tolerance zdravila ter učinkovitosti zdravila v populaciji, ki je navadno izključena iz kliničnih študij – imunokompromitirani bolniki, bolniki s pridruženimi kroničnimi boleznimi, bolniki na kortikosteroidni terapiji. Cilj naše raziskave je ugotovitev izidov zdravljenja s cemiplimabom pri pacientih s kSCC na Onkološkem Inštitutu Ljubljana znotraj obdobja med majem 2020 in novembrom 2022.

2. Metode dela

V retrospektivni kohortni raziskavi smo analizirali primere pacientov z lNSCC in mSCC, ki niso bili primerni za zdravljenje z RT ali operativno zdravljenje. Skupno smo na onkološkem inštitutu Ljubljana zdravili 31 pacientov s kSS, od tega jih je 28 izpolnjevalo vključitvene kriterije in smo jih vključili v študijo (slika 1). Vključitveni kriteriji so bili: pacienti s kSCC, prva linija zdravljenja s cemiplimabom, imajo ali nimajo anamneze avtoimune bolezni, imajo ali nimajo pridružene bolezni. Izključitveni kriteriji so bili: cemiplimab ni bil prva linija zdravljenja. Pacienti so prejeli cemiplimab v odmerku 350 mg v 30 minutni intravenski infuziji na 3 tedne.

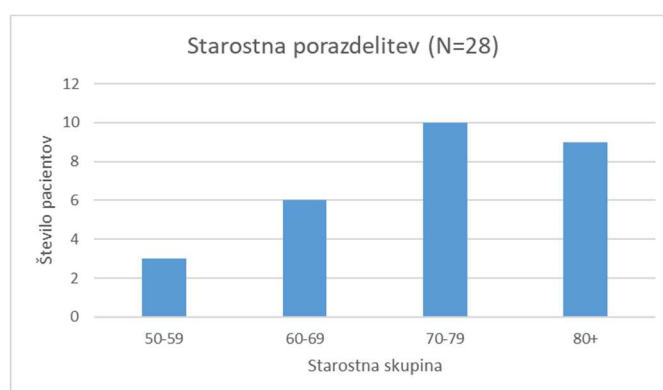
Odgovor na zdravljenje smo opredelili z iRECIST (ang. Immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) na osnovi kliničnega odgovora vidnih lezij in slikovne diagnostike. Imunsko pogojene neželene stranske učinke smo opredelili glede na CTCAE v 5.0 (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events). S statistično analizo smo določili na odgovor na zdravljenje za celotno kohorto in skupino pacientov, kjer so se pojavili imunsko pogojeni stranski učinki zdravljenja.



Slika 1: konsortni diagram pacientov v študiji

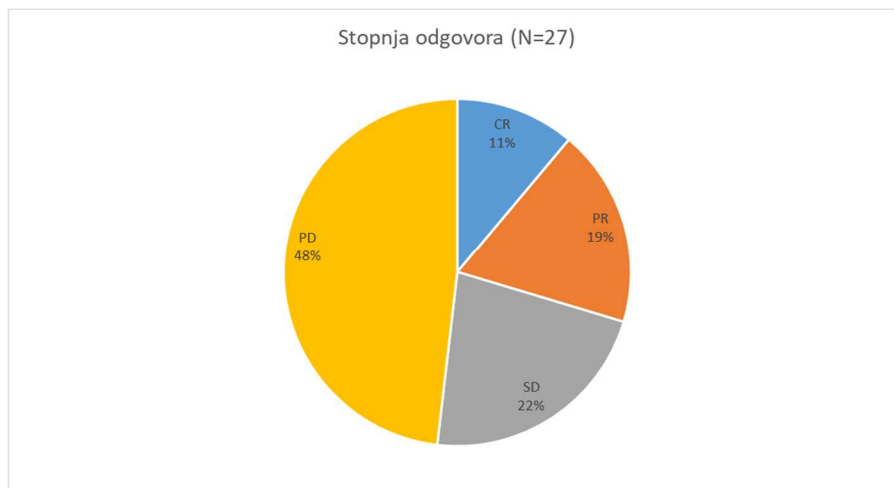
3. Rezultati

V študijo je bilo vključenih 28 pacientov, 24 z lNSCC in 4 z mSCC, mediana starost je bila 76,1 let. Od teh jih je 18 % (5 pacientov) imelo pridružene avtoimune bolezni. Mediano obdobje brez napredovanja bolezni je bilo 4,4 mesece (95 % interval zaupanja 1,5-7,3 mesece) in mediano celokupno preživetje ni bilo doseženo.



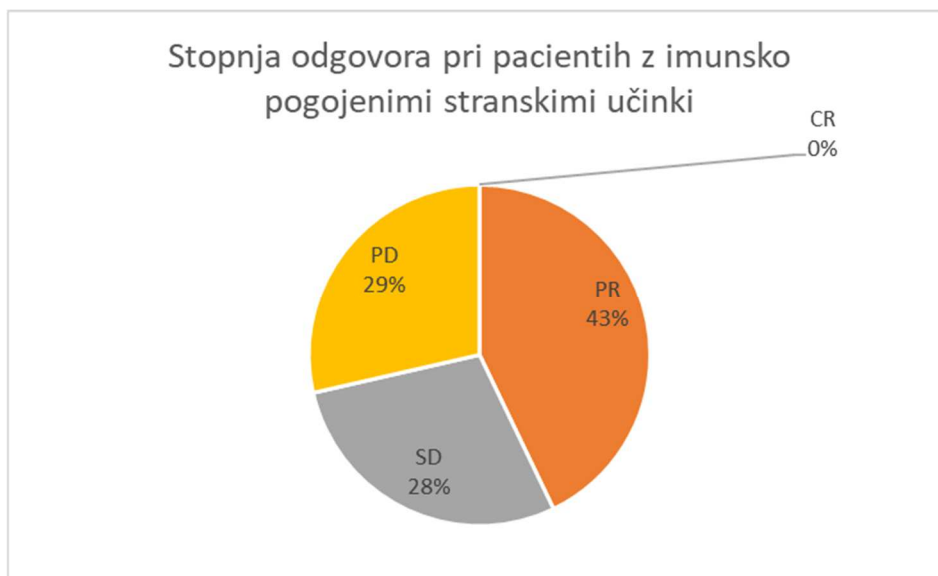
Graf 1: starostna porazdelitev vključenih pacientov.

Od 28 pacientov pri 1 pacientu stopnja odgovora ni bila določena. Od 27 pacientov z določeno stopnjo odgovora so 3 (11%) dosegli popolni odgovor, 5 (19 %) delni odgovor, 6 (22 %) stabilno bolezen, pri 13 (48 %) je prišlo do progressa bolezni. Splošna stopnja odziva je bila 30 %, stopnja obvladovanja bolezni je bila 52 %.



Graf 2: stopnja odgovora na zdravljenje s cemiplimabom v prvem redu zdravljenja

Četrtnina vseh pacientov je imela vsaj en imunsko pogojen neželen učinek zdravljenja (ipNUZ). Samo 1 pacient je imel ipNUZ gradusa 3, ipNUZ gradusa 4 in smrti zaradi ipNUZ do zaključka raziskave nismo beležili. Večja stopnja odziva je bila dosežena pri pacientih z ipNUZ - splošna stopnja odziva je bila 43 %, stopnja obvladovanja bolezni je bila 71 %. Ob zaključku študije je 7 pacientov še vedno prejelo cemiplimab.



Graf3: stopnja odgovora pri pacientih z ipNUZ

3. Diskusija

V naši raziskavi je Cemiplimab pri zdravljenju mSCC in lnSCC dokazal pomenljivo učinkovitost s stopnjo obvladovanja bolezni 52 %, splošno stopnjo odziva 30 % in mediano celokupno preživetje ni bilo doseženo. Dodatno smo v študiji dokazali, da je bila večja stopnja odziva dosežena pri pacientih z ipNUZ (splošna stopnja odziva v skupini z ipNUZ je bila 43 %, stopnja obvladovanja bolezni je bila 71 %). Slednje nakazuje, da je pojav ipNUZ lahko pozitiven prognostični dejavnik.

Nekatere raziskave so pokazale boljši odgovor na zdravljenje z inhibitorji PD-1. Kot primer navajamo rezultate raziskave, ki so jih objavili Rischin et al. V svoji raziskavi so ugotovili stopnjo obvladovanja bolezni 72,5 %, splošno stopnjo odziva 46,1 %, mediano celokupno preživetje ni bilo doseženo (ocena celokupnega preživetja pri 24 mesecih po Kaplan-Meier metodi je bila 73,3 %). Razlika v rezultatih je najverjetneje posledica majhnega vzorca v naši raziskavi, visoke mediane starosti pacientov vključenih v študijo, vpliv slabega preživetja bolnikom s pielonidalnim SCC in vpliva pridruženih bolezni na potek in izhod zdravljenja. Poleg tega je pri direktni primerjavi posameznih raziskav potrebna previdnost zaradi različno zasnovanih raziskav. Kljub temu velja poudariti, da smo v naši raziskavi zajeli bolj heterogeno

skupino bolnikov, ki je zato tudi bolj reprezentativen vzorec bolnikov iz vsakdanje klinične prakse. Potrebno je opozoriti na možnost, da so bili boljši rezultati nekaterih drugih raziskav tako lahko posledica skrbno izbrane idealne podskupine bolnikov, ki velikokrat predstavljajo le manjši delež bolnikov v klinični praksi. Potrebne so nadaljnje raziskave bolj heterogenih in reprezentativnih skupin bolnikov, s katerimi bomo lahko bolj natančno določili negativne prognostične dejavnike za zdravljenje kSCC s Cemiplimabom in definirali optimalne protokole zdravljenja za posameznih podskupin bolnikov.

Ne glede na še odprta vprašanja, lahko glede na razpoložljive podatke sklepamo, da bo trajanje odziva na zdravljenje z inhibitorji kontrolnih točk daljše kot pri zdravljenju z KT in zaviralci EGFR pri zadovoljivem varnostnem profilu. Naša raziskava je v tem pogledu potrdila učinkovitost Cemiplimaba in njegovo vlogo v prvi liniji zdravljenja kSCC.

3. Zaključek

Pridobljeni podatki potrjujejo učinkovitost uporabe Cemiplimaba v prvi liniji zdravljenja mSCC in InSCC ob zadovoljivem varnostnem profilu. Ob pojavu ipNUZ so lahko ipNUZ pozitiven prognostični dejavnik.

Viri

- Baggi A, Quagliano P, Rubatto M, Depenni R, Guida M, Ascierto PA, Trojaniello C, Queirolo P, Saponara M, Peris K, Spagnolo F, Bianchi L, De Galitiis F, Potenza MC, Proietti I, Marconcini R, Botticelli A, Barbieri V, Licitra L, Alfieri S, Ficorella C, Cortellini A, Fargnoli MC, Troiani T, Tondulli L, Bossi P. Real world data of cemiplimab in locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2021 Nov;157:250-258. doi: 10.1016/j.ejca.2021.08.018. Epub 2021 Sep 15. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2022 May;166:309-310. PMID: 34536948.
- Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyearich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, Certain A, Duval X, Crickx B, Buffard V, Basset-Seguin N, Saez P, Duval-Modeste AB, Adamski H, Mansard S, Grange F, Domp Martin 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. doi: 10.1200/JCO.2010.34.1735. Epub 2011 Aug 1. PMID: 21810686
- Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, Guminski A, Chang ALS, Lewis KD, Lim AM, Hernandez-Aya L, Hughes BGM, Schadendorf D, Hauschild A, Thai AA, Stankevich E, Booth J, Yoo SY, Li S, Chen Z, Okoye E, Chen CI, Mastey V, Sasane M, Lowy I, Fury MG, Migden MR. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. *J Immunother Cancer*. 2021 Aug;9(8):e002757. doi: 10.1136/jitc-2021-002757. PMID: 34413166; PMCID: PMC8382148.
- Migden MR, Schmults C, Khushanlani N, Guminski A, Chang AL, Lewis K, Ansstas G, Bowyer SE, Hughes BGM, Schadendorf D, Modi B, Dunn L, Flatz L, Hauschild A, Yoo S-Y, Booth J, Seebach F, Lowy I, Fury MG, Rischin D. 814P 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. *Annals of Oncology*, Volume 33, Supplement 7, S918-S919, Sept 2022. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.940>