
Sistemsko zdravljenje ploščatoceličnega karcinoma kože (SCC) Systemic treatment of squamous cell carcinoma of the skin

Janja Ocvirk^{1,2,3}

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, Izola

Povzetek

Ploščatocelični karcinom kože (SCC) je pogost rak, ki izhaja iz maligne proliferacije keratinocitov povrhnjice, ki je prodrla v dermis ali zunaj njega. SCC in situ ali Bowenova bolezen je opredeljena kot tumor, ki je omejen na povrhnjico in ni prodrl v dermis. Zdravljenje kožnega SCC je indicirano, saj lahko napredovanje tumorja povzroči lokalno uničenje tkiva ali metastazira, kar ima za posledico znatno obolevnost ali smrt. Zgodnje zdravljenje kožnega SCC s kirurgijo je najbolj učinkovito in ima najboljše izhode. 2 do 5 odstotkov kožnih SCC metastazira v regionalne bezgavke ali bolj oddaljena mesta. Pristop k zdravljenju je odvisen od značilnosti tumorja in značilnosti bolnika, ki predstavljajo povečano tveganje za agresivno vedenje tumorja. V sistemske zdravljenju napredovale bolezni je učinkovita imunoterapija z zaviralci nadzornih točk – anti PD-1 protitelsi Cemiplimabom in Pembrolizumabom.

Neoadjuvantno zdravljenje s cemiplimabom je bilo povezano s patološkim popolnim odzivom pri visokem odstotku bolnikov z resektabilnim kožnim skvamoznoceličnim karcinomom.

Ključne besede: napredoval SCC, imunoterapija, Cemilimab, Pembrolizumab, zaviralci nadzornih točk

Abstract

Squamous cell carcinoma (SCC) of the skin is a common cancer arising from the malignant proliferation of epidermal keratinocytes that has invaded the dermis or beyond. SCC in situ or Bowen's disease is defined as a tumor that is confined to the epidermis and has not penetrated the dermis. Treatment of cutaneous SCC is indicated as tumor progression can cause local tissue destruction or metastasize, resulting in significant morbidity or death. Early treatment of cutaneous SCC with surgery is the most effective and has the best outcomes. 2 to 5 percent of cutaneous SCCs metastasize to regional lymph nodes or more distant sites. The approach to treatment depends on tumor characteristics and patient characteristics that pose an increased risk of aggressive tumor behavior. In the systemic treatment of advanced disease, immunotherapy with checkpoint inhibitors - anti PD-1 antibodies Cemiplimab and Pembrolizumab is effective.

Neoadjuvant treatment with cemiplimab was associated with a pathologic complete response in a high percentage of patients with resectable cutaneous squamous cell carcinoma

Key words: advanced SCC, immunotherapy, Cemilimab, Pembrolizumab, checkpoint inhibitors

1. Uvod

Ploščatocelični karcinom kože (SCC) je pogost rak, ki izhaja iz maligne proliferacije keratinocitov povrhnjice, ki je prodrla v dermis ali zunaj njega. SCC in situ ali Bowenova bolezen je opredeljena kot tumor, ki je omejen na povrhnjico in ni prodrl v dermis. Zdravljenje kožnega SCC je indicirano, saj lahko napredovanje tumorja povzroči lokalno uničenje tkiva ali metastazira, kar ima za posledico znatno obolevnost ali smrt. Zgodnje zdravljenje kožnega SCC je najbolj učinkovito in ima najboljše izhode.

V nasprotju z bazalnoceličnim karcinomom (BCC), ki redko metastazira, približno 2 do 5 odstotkov kožnih SCC metastazira v regionalne bezgavke ali bolj oddaljena mesta. Pristop k zdravljenju je odvisen od značilnosti tumorja in značilnosti bolnika, ki predstavljajo povečano tveganje za agresivno vedenje tumorja. Opredelitev SCC glede na višino tveganja za ponovitev bolezni

SCC z nizkim tveganjem za ponovitev bolezni vključujejo:

- Dobro definirane primarne lezije <20 mm, ki se nahajajo na trupu ali okončinah (razen pretibijalnega predela, rok, nog, nohtov in gležnjev)
- Dobro definirane primarne lezije <10 mm, ki se nahajajo na licih, čelu, lasišču, vratu in pretibijalno
- Primarni tumor
- histopatološko dobro ali zmerno diferenciran tumor, debeline <2 mm, brez perinevralne, limfne ali žilne invazije

SCC z visokim tveganjem za ponovitev bolezni vključujejo:

- poškodbe ≥ 20 mm na trupu ali okončinah (razen pretibijano, rok, nog, nohtov in gležnjev)
- Lezije ≥ 10 mm, ki se nahajajo na licih, čelu, lasišču, vratu in pretibijalno
- poškodbe poljubne velikosti, ki se nahajajo na "področju maske" (tj. osrednji obraz, veke, obrvi, periorbitalno, temporalno, nos, ustnice, brada, čeljust, pred- in postauricularno), genitalije, roke in stopala
- Ponavljajoči se tumor
- Histopatološko slabo diferenciran tumor, debeline ≥ 2 mm, s perinevralno, limfno ali vaskularno invazijo
- Lokacija na mestih kroničnih ran, brazgotin ali ionizirajočega sevanja

2. Izbira zdravljenja

Cilji primarnega zdravljenja SCC so zagotoviti popolno odstranitev primarnega tumorja, preprečevanje metastaz in ohranjanje videza. Za lezije, ki se nahajajo na kozmetično ali funkcionalno zahtevnih območjih, bi morali dermatologi, kirurgi in radioterapevti razpravljati o prednostih in slabostih različnih možnosti zdravljenja na multidisciplinarnih timih pred prvo odločitvijo o zdravljenju.

3. Napredovala bolezen

Dokazi o učinkovitosti sistemske terapije izhajajo iz raziskav, ki so vključevale bolnike, ki so jih zdravili neoadjuvantno in za metastatsko bolezen.

Imunoterapija z zaviralci nadzornih točk

Raziskave imunoterapije so privedle do pomembnega napredka pri zdravljenju melanoma, nedrobnoceličnega raka pljuč, ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu in drugih malignomov z uporabo inhibitorjev kontrolnih točk, zlasti s protitelesi, usmerjenimi proti proteinu programirane celične smrti 1 (PD-1) ali njegovemu ligandu (PD-L1).

Najobsežnejši podatki z imunoterapijo zaviralcev nadzornih točk za napredovali ploščatocelični karcinom kože izhajajo iz mednarodne raziskave ekspanzijskih kohort faze I in faze II z uporabo eksperimentalnega protitelesa protitelesa PD-1 (REGN2810) – cemiplimaba (6). V ekspanzijski kohorti faze I je bilo vključenih 26 bolnikov, 16 z metastatsko boleznijo in 10 z neodzivnimi lokalno napredovalimi boleznimi, kohorta faze II pa 59 bolnikov, vsi pa so imeli regionalne ali oddaljene metastaze. Bolniki s presaditvijo organov so bili izključeni iz teh kliničnih študij, pa tudi tistih z avtoimunsko boleznijo, ki so bili zdravljeni z imunosupresivno terapijo kadar koli v preteklih petih letih, in bolniki s hematološkimi malignomi (na primer s kronično limfocitno levkemijo). Na splošno je 56 odstotkov bolnikov prejelo predhodno sistemske terapije, 82 odstotkov pa jih je bilo prej zdravljenih z RT.

Glavni cilj raziskave faze II je bila stopnja objektivnega odziva na podlagi meril za oceno odziva pri solidnih tumorjih (RECIST), ocenjena z neodvisnim centralnim pregledom. Objektivni odzivi so bili opaženi pri 35 od 75 bolnikov z metastatsko boleznijo (47 odstotkov) in pri 6 od 10 z neodzivno lokalno napredovalo boleznijo (60 odstotkov). Kot so opazili v drugih preskušanjih imunoterapije na solidnih tumorjih, ki so ciljali na PD-1 / PD-L1, so bili odzivi trajni. Z mediano 7,9 mesecev spremljanja v skupini II faze se je 57% od 28 bolnikov, ki so se odzvali v skupini z metastatsko boleznijo faze II, še naprej odzvalo ob prekinitvi podatkov. Zdravljenje so bolniki dobro prenašali, posamezne toksičnosti stopnje 3 ali večje

ni bilo pri več kot 5 odstotkih, spekter neželenih dogodkov pa je bil skladen s poročili zdravljenja z drugimi protitelesi PD-1. Med zanimivimi imunskimi toksičnostmi je bil pri 3 odstotkih bolnikov prisoten pnevmonitis stopnje 3 ali več, driska pa pri 2% bolnikov.

Pembrolizumab so ovrednotili v odprtem, nerandomiziranem preskušanju faze II (KEYNOTE-629) pri 159 bolnikih z napredovalim in metastatskim kožnim SCC. Študija je vključevala 54 bolnikov z lokalno napredovalo, neresektabilno boleznijo (približno 22 odstotkov jih je predhodno prejelo sistemsko terapijo, večinoma kemoterapijo na osnovi platine z obsevanjem in 105 bolnikov z lokalno napredovalo ponavljajočo se ali metastatsko boleznijo (pri čemer je večina prejela enega ali več redov predhodne sistemske terapije (87%) ali RT (74%). Bolniki so prejeli pembrolizumab v fiksnem standardnem odmerku do napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti ali največ dve leti. Bolniki z avtoimunskimi boleznimi ali tisti, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje, so bili izključeni iz preskušanja. Podatki za vsako od podskupin so naslednji:

Lokalno napredovala, neresektabilna bolezen – Pri mediani spremljanja 15 mesecev je bila stopnja objektivnega odziva 50%, s popolnim in delnim odzivom 17% oz 33% odstotkov (8). Stopnji enoletnega preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) in celotnega preživetja (OS) sta bili 54 oziroma 74 odstotkov. Med 27 bolniki z odzivom na bolezen je 10 (37%) doživelo trajne odzive, ki so trajali 12 mesecev ali dlje. Ponavljajoča se ali metastatska bolezen – pri tistih z lokalno napredovalo ponavljajočo se ali metastatsko boleznijo je bila pri mediani spremljanja 27 mesecev: objektivna stopnja odziva (ORR) 35%, s popolnim odgovorom 10% in delnim odzivom 25%. Enoletni PFS in OS sta bila 36 oziroma 61 odstotkov. Med 37 bolniki z odzivom na bolezen je 25 (68%) doživelo trajne odzive, ki so trajali 12 mesecev ali dlje.

V ločeni študiji faze II (CARSKIN), ki je vključevala samo bolnike, ki še niso bili predhodno zdravljeni (n = 39), je bila mediana PFS in OS 7 oziroma 25 mesecev. V razširjeni kohorti, ki je vključevala dodatnih 18 bolnikov, je bila objektivna stopnja odziva na pembrolizumab 42-odstotna, z višjimi stopnjami med tistimi z izraženim PD-L1 (55%) v primerjavi s PD-L1-negativnimi (17%).

Rezultati zdravljen z imunoterapijo so boljši od vseh predhodnih sistemskih zdravljenj in zato je zdravljenje z imunoterapijo usmerjeno na PD-1 nov standard za zdravljenje lokalno napredovalega / metastatskega ploščatoceličnega karcinoma kože. Na žalost to ne velja za bolnike, pri katerih je nastal ploščatocelični karcinom kože kot posledica imunosupresije presaditve organov, saj so bili ti bolniki izključeni iz preskusov imunoterapije z zaviranjem PD-1 ali PD-L1 zaradi pomislekov glede zavrnitve organov, ali cepiva proti gostitelju v primeru presaditve kostnega mozga, učinkovitost in varnost pri bolnikih z imunosupresijo za avtoimunsko bolezen pa nista znani. Te bolnike zdravimo kot pred uvedbo imunoterapije s kemoterapijo ali EGFR inhibitorji.

Zdravljenje, usmerjeno na EGFR pot zajema tako monoklonska protitelesa (cetuksimab, panitumumab) kot peroralna zdravila (gefitinib, erlotinib), ki ciljajo na receptor za rastni epidermalni dejavnik (EGFR) in imajo pri bolnikih z napredno ploščatoceličnim karcinomom kože dokazano protitumorsko delovanje, kot kot so pokazali rezultati majhnih raziskav.

Sistemska kemoterapija - malo je podatkov o vlogi sistemske kemoterapije pri zdravljenju napredovalega kožnega ploščatoceličnega karcinoma. Zdi se, da so kombinacije na osnovi cisplatina najbolj učinkovite, največkrat v kombinaciji s 5 fluorouracilom in so bile prilagojene iz tistih, ki se uporabljajo za ploščatocelični rak, ki nastane na drugih mestih.

Kemoterapija in cetuksimab - Kemoterapija na osnovi platine je bila kombinirana s cetuksimabom tudi pri bolnikih z neresektabilnim, naprednim, nemestatskim kožnim ploščatoceličnim karcinomom učinkovita, tolerabilna in zato je ta pristop učinkovitejši od same kemoterapije.

Neoadjuvantno zdravljenje:

Do dve tretjini bolnikov z lokalizirano boleznijo, zdravljenih z imunoterapijo z zaviralcem PD-1 (npr. cemiplimab ali pembrolizumab), ima ob spremljanju delne odzive, kar kaže na možnost dolgoročnega nadzora bolezni. Čeprav so podatki omejeni in še niso neposredno ovrednoteni v študijah, pa lahko nudimo kirurško resekcijo bolnikom s primarno neresektabilnimi tumorji, ki po dobrem odgovoru na zdravljenje s cemiplimabom ali pembrolizumabom postanejo resektabilni.

Adjuvantno zdravljenje:

Večina bolnikov s kožnim ploščatoceličnim karcinomom ima zgodnjoobliko bolezni, ki jo je mogoče uspešno zdraviti že samo s kirurškim posegom. Majhen odstotek bolnikov ima lokoregionalno napredovalo bolezen ali bolezen z neugodnimi histopatološkimi značilnostmi, ki jo je mogoče zdraviti z adjuvantno radioterapijo in tudi sistemsko terapijo po sami operaciji. So pa operativni posegi pri napredovali obliki bolezni večkrat mutilantni in obsežni. Opravili so multicentrično nerandomizirano raziskavo faze 2 za oceno cemiplimaba kot neoadjuvantne terapije pri bolnikih z resektabilnim kožnim ploščatoceličnim karcinomom stadija II, III ali IV (M0). Bolniki so prejeli cemiplimab v odmerku 350 mg vsake 3 tedne do štiri odmerke pred operacijo z namenom zdravljenja. Primarni cilj je bil patološki popoln odziv (odsotnost preživetja sposobnih tumorskih celic v kirurškem vzorcu) pri neodvisnem pregledu v centralnem laboratoriju z ničelno hipotezo, da bi patološki popoln odziv opazili pri 25 % bolnikov. Ključni sekundarni končne cilji so bili: patološki večji odziv (prisotnost živih tumorskih celic, ki predstavljajo ≤ 10 % kirurškega vzorca) pri neodvisnem pregledu, patološki popolni odziv in patološki večji odziv po oceni raziskovalca v lokalnem laboratoriju, objektivni odziv glede na CT in neželeni dogodki. Kupno je bilo vključenih 79 bolnikov, ki so prejeli neoadjuvantno zdravljenje s cemiplimabom. Pri neodvisnem pregledu so opazili patološki popolni odziv pri 40 bolnikih (51 %; 95 % interval zaupanja [CI], 39 do 62) in patološki večji odziv pri 10 bolnikih (13 %; 95 % IZ, 6 do 22). Ti rezultati so bili skladni s patološkimi odzivi, določenimi po oceni raziskovalca. Objektivni odziv na slikanje so opazili pri 54 bolnikih (68 %; 95 % IZ, 57 do 78). Neželene dogodke katere koli stopnje, ki so se pojavili med obdobjem študije, ne glede na to, ali so bili pripisani zdravljenju v študiji, so opazili pri 69 bolnikih (87 %). Neželene učinke stopnje 3 ali višje, ki so se pojavili v obdobju študije, so opazili pri 14 bolnikih (18 %). Neoadjuvantno zdravljenje s cemiplimabom je bilo povezano s patološkim popolnim odzivom pri visokem odstotku bolnikov z resektabilnim kožnim skvamozoceličnim karcinomom.

Zdravljenje po progresu z imunoterapijo

Optimalni pristop k zdravljenju bolnikov z napredovalim kožnim SCC, ki je napredoval ob začetnem zdravljenju z imunoterapijo, ni poznan. Možen pristop je uporaba sistemske kemoterapije ali zaviralcev EGFR, kot je cetuksimab. Podatki opazovanj niso prepričljivi, randomizirane študije z velikim številom bolnikov pa so omejene. Za bolnike, ki so napredovali na imunoterapiji ali niso primerni zanje, še največkrat uporabijo zdravljenje s karboplatinom in paklitakselom. Za starejše lahko kot alternativno ponudimo cetuksimab.

Viri

- Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008; 9:713.
- 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; 106:811.
- www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf
- Porceddu SV. Prognostic factors and the role of adjuvant radiation therapy in non-melanoma skin cancer of the head and neck. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; :e513.
- Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 347:f6153.
- Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379:341.
- Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol* 2021; 32:1276.
- Grob JJ, Gonzalez 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; 38:2916.

- 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; 38:3051.
- Cowey CL, Robert NJ, Espirito JL, et al. Clinical outcomes among unresectable, locally advanced, and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma patients treated with systemic therapy. *Cancer Med* 2020; 9:7381.
- Jarkowski A 3rd, Hare R, Loud P, et al. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am J Clin Oncol* 2016; 39:545.
- 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.
- 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.
- 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; 25:2047.
- William WN Jr, Feng L, Ferrarotto R, et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77:1110.
- Gold KA, Kies MS, William WN Jr, et al. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer* 2018; 124:2169.
- 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.
- Jarkowski A 3rd, Hare R, Loud P, et al. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am J Clin Oncol* 2016; 39:545.
- *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S808-S869. 10.1016/annonc/annonc1089