
Zdravljenje z zaviralcem imunskih kontrolnih točk pri bolniku s ploščatoceličnim karcinomom kože in mielofibrozo – prikaz primera

Treatment with immune checkpoint inhibitor in a patient with cutaneous squamous cell carcinoma and myelofibrosis: Case report

Katja Leskovšek^{1,2}, 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, 6310 Izola

Povzetek

Imunosupresija je eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za pojav ploščatoceličnega karcinoma kože. Tveganje je največje pri bolnikih po presaditvi solidnih organov, sledijo bolniki s presaditvijo kostnega mozga, okuženi s HIV in bolniki na imunosupresivnem zdravljenju s kemoterapijo, tarčnimi ali biološkimi zdravili. Običajno razvijejo multiple in recidivne ploščatocelične karcinome kože. Zdravljenje s kirurgijo in radioterapijo je pogosto neučinkovito in lahko povzroči pomembno morbiditeto, vodi v zmanjšano funkcijo organa ter posledično slabšo kvaliteto življenja. Bolniki imajo podvojeno tveganje za razsoj v oddaljene organe. Prognoza imunosuprimiranih bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom kože je slabša. Na voljo so omejeni podatki o zdravljenju teh bolnikov z zaviralci imunskih kontrolnih točk kot so zaviralci PD-1.

Ključne besede: ploščatocelični karcinom kože, imunosupresivno zdravljenje, zaviralci imunskih kontrolnih točk

Abstract

Immunosuppression is one of the most important risk factors for the occurrence of cutaneous squamous cell carcinoma. The risk is greatest in patients with solid organ transplants, bone marrow transplants, HIV-infected patients and patients on immunosuppressive therapy with chemotherapy, targeted and biological drugs. They usually develop multiple and recurrent skin lesions, where treatment with surgery and radiotherapy is often ineffective and can cause significant morbidity, lead to reduced organ function and, consequently, worsen the quality of life. The risk of metastasis to distant organs is doubled. The prognosis of these patients is worse. There is little data on the treatment of these patients, especially for treatment with immune checkpoint inhibitors such as PD-1 inhibitors, as clinical trials have largely excluded immunosuppressed individuals

Key words: cutaneous squamous cell carcinoma, immunosuppression, immune checkpoint inhibitors

1. Uvod

Ploščatocelični karcinom kože (angl. cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC) predstavlja 20 % nemelanomskih kožnih rakov. Incidenca narašča, tudi v primerjavi z bazalnoceličnim karcinomom. Večinoma nastane na soncu izpostavljenih predelih v področju glave in vratu. Primarni invazivni cSCC je običajno indolenten in se ob ustreznem zdravljenju redko ponovi ali zaseva. Raste lokalno destruktivno in lahko povzroči iznakaženost. 5-letno preživetje znaša nad 90 %. Večje tveganje za razvoj imajo bolniki na imunosupresivnem zdravljenju. Te bolniki imajo običajno agresivnejšo obliko tumorja, pogoste recidive, večjo tendenco zasevanja in slabšo prognozo. Večina je lokalno omejenih in jih je mogoče pozdraviti s kirurgijo ali obsevanjem. V primeru lokalno napredovalih neoperabilnih in razsejanih cSCC pride v poštev sistemsko zdravljenje. Glede na dosedanje študije pri bolnikih s cSCC ima prednost zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT), saj imajo ti tumorji visoko tumorsko breme. Po progresu na ZIKT ali če imajo bolniki kontraindikacije za zdravljenje z zaviralci PD-1, je možno zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine in zaviralci EGFR. Imunosuprimirani bolniki so bili iz kliničnih raziskav večinoma izključeni. V prikazanem primeru je predstavljen imunosuprimiran bolnik z mielofibrozo in s številnimi ter

recidivnimi cSCC glave, ki je bil sočasno zdravljen z zaviralcem PD-1 cemiplimabom in zaviralcem janusove kinaze (JAK).

2. Prikaz primera

73-letni bolnik je imel aprila 2020 operativno odstranjen dobro diferenciran cSCC na temenu levo, velikosti 15 x 15 mm. Nato je bil pooperativno obsevan od maja do junija 2020 v področju odstranjenega cSCC in še treh dodatno ugotovljenih in citološko potrjenih cSCC temporalno obojestransko, s skupno dozo (TD) 40 Gy. Konec maja 2020 je imel obsevan tudi BCC desno temporalno s TD 40 Gy in dva meseca kasneje cSCC v neposredni bližini brazgotine po predhodni operaciji. Septembra 2020 je imel opravljeno delno parotidektomijo levo in disekcijo bezgavčne regije II na vratu levo. Histološko je bila potrjena metastaza poroženevajočega cSCC parotidne žleze, premera 20 mm, s fokalnim preraščanjem kapsule in negativnimi bezgavkami. Področje je bilo pooperativno obsevano s TD 66 Gy. Novembra 2020 je prišlo do recidiva cSCC nad čelom levo, opravljena je bila ekscizija in kritje defekta z Wolfovim presadkom. Februarja 2021 je bil ugotovljen recidiv parietalno levo z infiltracijo v mišico, opravljena je bila široka ekscizija in kritje z Wolfovim presadkom. Mesec kasneje je bila opravljena ekscizija treh novonastalih cSCC parietookcipitalno. Avgusta 2021 je bil citološko potrjen ponovni recidiv ob levi parotidni žlezi, s širjenjem na vrat. Glede na izčrpano zdravljenje s kirurgijo in obsevanjem je multidisciplinarni konzilij (MDK) za kožne rake predlagal sistemsko zdravljenje z ZIKT s cemiplimabom.

Bolnik je bil prvič pregledan v ambulanti internista onkologa septembra 2021. Navajal je bolečino po celotni levi strani obraza in težave s požiranjem suhe hrane. Od pridruženih bolezní je imel arterijsko hipertenzijo, protin in mielofibrozo. Redno je prejemal antihipertenzivno terapijo, alopurinol in tarčno zdravljenje z ruksolitinibom. Vodil se je pri hematologu, ki je nedavno povečal odmerek ruksolitiniba zaradi zagona mielofibroze. Bil je nekadilec in v stanju zmogljivosti po WHO 0. V izhodiščnih laboratorijskih izvidih je izstopala levkocitoza (Leu $60 \times 10^9/L$), povišana vrednost laktat dehidrogenaze (LDH 15.7 ukat/L), kreatinina (krea 111 $\mu\text{mol/L}$), gama glutamil-transferaze (GGT 2.48 ukat/L) in aspartat aminotransferaze (AST 0.82 ukat/L). Konec septembra 2021 je prejel prvo aplikacijo cemiplimaba. Po drugi aplikaciji je prišlo klinično do delnega regresa tumorja. Zaradi neobvladane bolečine temporalno levo s sevanjem v vrat in levo ramo je bil vključen v obravnavo protibolečinske ambulante. Potreboval je analgezijo s srednje močnimi opioidi. Decembra je hematolog zaradi poslabšanja mielofibroze v terapijo uvedel še hidroksikarbamid. Bolnik je nadaljeval z aplikacijami cemiplimaba, ob čemer neželenih učinkov ni imel. Konec decembra 2021 se je pojavilo mravljinčenje goleni obojestransko, po petih dneh je nastala akutna delna pareza desnega peronealnega živca. Obravnavan je bil na nevrološki urgenci in kasneje pri nevrologinji na Onkološkem inštitutu, ki je ugotavljala še parezo facialnega živca levo. Indicirano je bilo konzervativno zdravljenje s peronealno opornico, fizioterapijo in vitamini B.

Februarja 2021, po sedmih aplikacijah cemiplimaba, je prišlo do jasnega kliničnega progressa cSCC. Bolnik je navajal tudi tri tedne trajajočo parezo leve zgornje okončine, nezmožnost popolnega odprtja ust in poslabšanje bolečine v vratu in levi lopatici. CT preiskava je pokazala obsežen progres v področju leve parotidne žleze in priležnih mehkih tkiv z obsežno eksulcerirano tumorsko formacijo premera vsaj 100 x 54 mm, s preraščanjem v okolne strukture (levi uhelj, levo mišico maseter, zunanji sluhovod, vretence C2 in C3 levo, intervertebralni foramen na nivoju vretenc C3-C4 in C4-C5) in širjenjem v mehka tkiva vratu, perivertebralni, retro- in parafaringealni prostor ter spinalni kanal. V področju kože in podkožja skalpa je bilo prisotnih več ovalnih mehko tkivnih in podkožnih zasevkov, z največjim in eksulceriranim v področju levega uhlja, premera 30 mm. Ob tem so bili vidni radiološki znaki napredovanja mielofibroze (hepatosplenomegalija, področja ekstramedularne hematopoeze v vranici, difuzno sklerotičen skelet z litičnimi lezijami), kar se je kazalo tudi laboratorijsko. Dodatno obsevanje po obravnavi dokumentacije na MDK ni bilo možno. Po posvetu s hematologom je bil znižan odmerek ruksolitiniba in povišan odmerek hidroksikarbamida za poskus zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine in biološkim zdravilom cetuksimabom. V začetku marca je bila s strani ZZS odobrena prošnja za zdravljenje s cetuksimabom. Bolnik s specifičnim onkološkim zdravljenjem ni pričel zaradi poslabšanja kliničnega stanja s pojavom šibkosti vratu, vse težjega odpiranja ust, inapetence in hujšanja, poslabšanjem pareze leve zgornje okončine in levega facialnega živca. Nadaljnje zdravljenje je bilo izključno podporno in paliativno.



Slika 1: Bolnik z več cSCC pred pričetkom sistemskega zdravljenja (levo), po dveh aplikacijah (v sredini) in po sedmih aplikacijah cemiplimaba (desno) (vir:arhiv Onkološkega Inštituta Ljubljana)



Slika 2: CT glave s kontrastnim sredstvom februarja 2022, ki pokaže progres tumorja v področju leve parotidne žleze v okolna mehka tkiva, s širjenjem in vratna vretenca. (vir. arhiv Onkološkega Inštituta Ljubljana)

3. Zaključek

Bolniki na imunosupresivnem zdravljenju imajo večje tveganje za razvoj napredovalega ploščatoceličnega karcinoma kože in slabšo prognozo. Kljub vse pogostejšim indikacijam in uporabi ZIKT je znanje o učinkovitosti in varnosti pri tej skupini bolnikov omejeno. Retrospektivne študije poročajo o varni uporabi ZIKT pri bolnikih okuženih s HIV in bolnikih z avtoimunskimi boleznimi. Do nedavnega so klinične raziskave večinoma izključevale imunosuprimirane bolnike. Potrebne so prospektivne klinične raziskave z ZIKT, ki bodo vključevale tudi skupine bolnikov z visokim tveganjem oziroma klinične raziskave z alternativnimi terapijami. Do takrat je pomembna preventiva, edukacija bolnikov, ustrezna zaščita pred ultravijoličnimi žarki, redni dermatološki pregledi in samopregledovanje kože ter agresivno zdravljenje prekancerov.

Viri

- Perić, Barbara, Blatnik, Olga, Luzar, Boštjan, Pižem, Jože, Ocvirk, Janja, Hočevar, Marko, Strojan, Primož, Bremec, Tomi, Reberšek, Martina. "Priporočila za zdravljenje bolnikov s ploščatoceličnim rakom kože." *Onkologija (Ljubljana)* letnik 24. številka 2 (2020) str. 34-43.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Squamous Cell Carcinoma Skin Cancer. Version 2.2022. [cited 2023 Mar 8]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf.
- Hall ET, Fernandez-Lopez E, Silk AW, Dummer R, Bhatia S. Immunologic Characteristics of Nonmelanoma Skin Cancers: Implications for Immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 Mar;40:1-10. doi: 10.1200/EDBK_278953. PMID: 32207669.
- Rischin D, et al. 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.