

Anti PD-1 terápia hatékonysága és mellékhatásai egy eset kapcsán

Efficacy and side effects of Anti-PD-1 therapy in a case study

KOZÉKI ZSÓFIA DR.¹, HUNYADI KAREN DR.¹, CZIRBESZ KATA DR.^{1,2},
KISPÁL MIHÁLY TAMÁS DR.^{1,2}, BALATONI TÍMEA DR.¹, RÉVÉSZ MÓNICA DR.³,
VERECZKEY ILDIKÓ DR.⁴, IVÁNYI ANDRÁS DR.⁵, LISZKAY GABRIELLA DR.^{1,2}

Országos Onkológiai Intézet, Dermatoonkológiai Osztály, Budapest¹, Országos Onkológiai Intézet,
Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, Budapest², Országos Onkológiai Intézet,
Fej-Nyaki Daganatok Multidiszciplináris Központ, Budapest³, Országos Onkológiai Intézet,
Daganatpatológiai Központ, Budapest⁴, Károlyi Sándor Kórház, Patológia osztály, Budapest⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

A második leggyakoribb nem melanoma típusú bőrdaganat, az epidermális keratinocytaiból kiinduló spinocelluláris carcinoma (squamocellularis carcinoma, cSCC) incidenciája és prevalenciája világszerte folyamatosan növekszik, Magyarországon körülbelül háromezer új esetet regisztrálnak évente. Jellemzően idősebb életkorban, 70 év felett alakul ki fénynek kitett bőrtületeken, gyakran a fej-nyaki régióban vagy a végtagokon, sokszor praecancerosis (solaris keratosis), hegek, krónikus gyulladások, késői radiodermatitis talaján. Kialakulásának fő kockázati tényezői közül legfontosabbak a kumulatív UV-expozíció, a világos bőrtípus és az immunosupprimált állapot (1, 2, 3). A legtöbb esetben jó prognózisú betegség, terápiájában elsődlegesen választandó a sebészi kimetszés, a sugárterápia indikációja postoperatív és palliatív célú (4). Lokálisan előrehaladott kután laphámrák esetén a daganat infiltratív növekszik, bőrön kívüli struktúrákat (pl. csont, izom, porc, ideg) is érinthet, azonban kimutatható áttét nincsen. Regionális nyirokcsomókba vagy távoli szervekbe áttétet adó daganat az esetek kevesebb, mint 5%-ában jelentkezik. A lokálisan előrehaladott vagy távoli áttétet adó daganatok esetében szisztémás terápia szükséges. 2019-ig csak kemoterápia állt rendelkezésre szisztémás terápiaként, azonban hatékonysága alacsony volt, magas toxicitással (4, 5). Hatalmas áttörést jelentett a műtétre és sugárterápiára alkalmatlan lokálisan előrehaladott és metasztatikus cSCC-k kezelésében az Európában 2019-ben törzskönyvezésre került PD-1 gátló immunterápia, a cemiplimab (6). Közleményünkben egy 83 éves férfi páciens kórtörténetét ismertetjük, akinél metasztatikus laphámcarcinoma miatt indítottunk PD-1 gátló immunkezelést. Az immunterápia során a beteg stabil parciális remissziós státuszba került, azonban a terápia folyamán számos novum bőrtumor és egyéb bőrt érintő mellékhatás megjelenését észleltük.

Kulcsszavak:

bőrdaganat – laphámsejtes carcinoma –
immunellenőrző pont gátlók – immunmediált
mellékhatás – bullous pemphigoid

SUMMARY

The incidence and prevalence of the second most common non-melanoma skin cancer, squamous cell carcinoma (SCC), originating from epidermal keratinocytes, are steadily increasing worldwide. In Hungary, approximately 3,000 new cases are registered annually. This malignancy typically develops in older individuals, usually over the age of 70, and frequently arises in sun-exposed areas such as the head and neck region or the extremities. It often occurs on the basis of precancerous lesions (e.g., solar keratosis), scars, chronic inflammations, or late-stage radiodermatitis.

The primary risk factors include cumulative UV exposure, fair skin type, and immunosuppression (1, 2, 3). In most cases, SCC is associated with a favorable prognosis. Surgical excision is the first-line treatment, while radiotherapy is indicated for postoperative or palliative purposes (4). In cases of locally advanced cutaneous SCC, the tumor grows invasively, potentially involving extracutaneous structures (e.g., bone, muscle, cartilage, nerve) without detectable metastases. Tumors with metastases to regional lymph nodes or distant organs occur in fewer than 5% of cases.

Systemic therapy is required for locally advanced or metastatic SCC. Until 2019, chemotherapy was the only available systemic treatment option; however, it showed low efficacy and high toxicity (4, 5). A significant breakthrough in the treatment of unresectable, locally advanced, and metastatic SCC was the approval of PD-1 inhibitor immunotherapy, specifically cemiplimab, in Europe in 2019 (6).

In this report, we present the case history of an 83-year-old male patient who was treated with PD-1 inhibitor immunotherapy for metastatic SCC. During the course of treatment, the patient achieved stable partial remission. However, multiple novel skin tumors and other dermatological side effects were observed throughout the therapy.

Key words:

skin neoplasms – carcinoma – squamous cell –
immune checkpoint inhibitors – immune-related
adverse events – bullous pemphigoid

A cutan laphámcarcinoma (cSCC) a nem melanoma típusú bőrdaganatok egyik leggyakoribb formája, előfordulása világszerte növekvő tendenciát mutat, különösen az időskorú, világos bőrtípusú, solarisan károsodott bőrű populációban. Az alábbiakban egy 83 éves, II-es bőrtípusú solarisan károsodott bőrű (1. ábra), idős férfi beteg részletes kórtörténetét mutatjuk be, akinek kórelőzményében számos basalioma és spinalioma, valamint a homlok területéről in situ melanoma eltávolítás is szerepel. Társbetegségei közül kiemelendő a magasvérnyomás betegség, Parkinson kór és hyperlipidaemia.

Esetismertetés

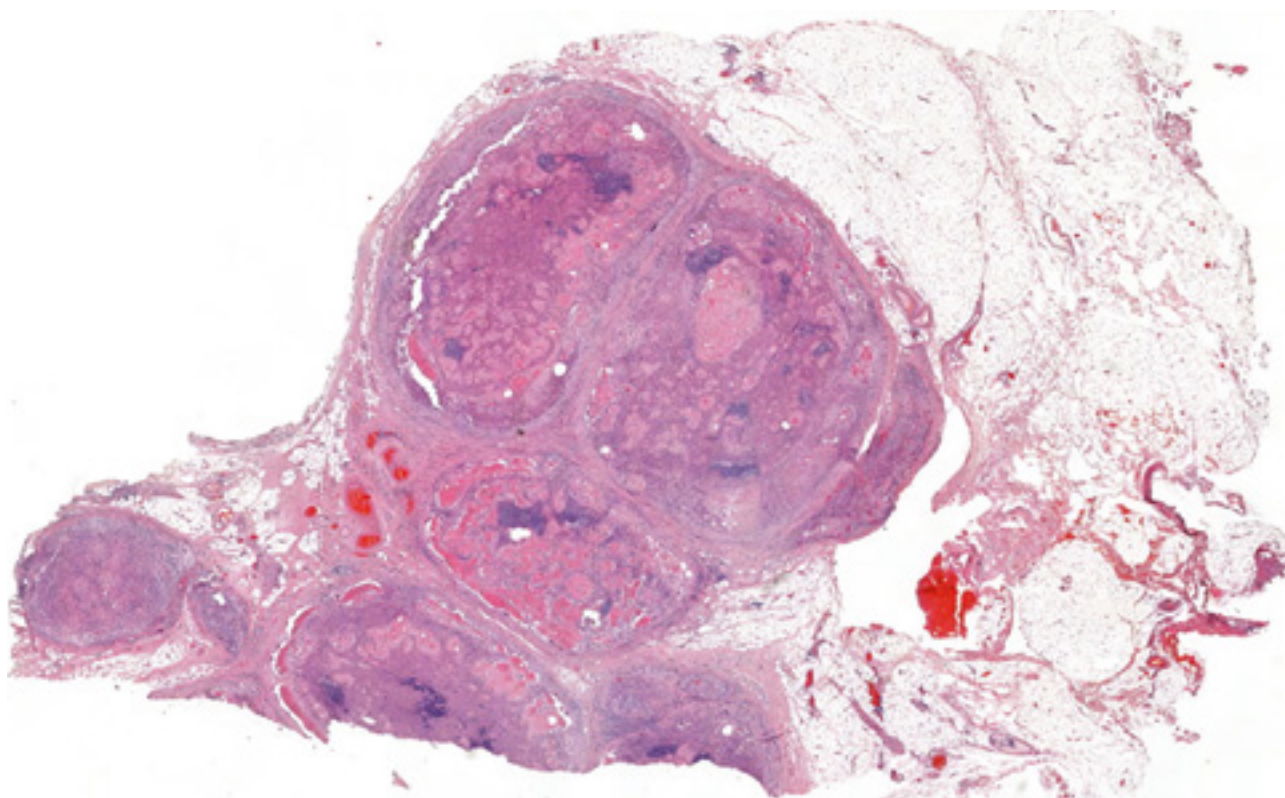
2019-ben a bal parietalis régióról történt laphám carcinoma eltávolítás, basalisán érintett resectios széllel, harántcsíktolt izom érintettséggel. Obszervációnk során 2021 májusában a bal halántékon és a bal parietalis régióban spinaliomák megjelenését észleltük, utóbbi esetében nagy valószínűséggel a korábban eltávolított daganat recidívájáról volt szó. A tumorok sebészi excíziója megtörtént, a bal parietalis régióról excindált tumor Grade II-III. laphám carcinomának bizonyult, zsírszöveti és érinvázóval, számos satellita góccal. A bal halántékról eltávolított kisebb bőrtumor zsírszövetet infiltráló spinaliomának bizonyult. 2021 júniusában a nyak bal oldalán igazolódott nyirokcsomó áttét miatt nyaki blockdissectio történt, ami során az eltávolított 41 nyirokcsomóból 24 nyirokcsomóban igazolódott metastasis (2-3. ábra), a legnagyobb átmérőjű áttét 10 mm-es volt. Ezt követően bal oldalon parietalisan, illetve a bal fül felett megjelent szubkután



1. ábra

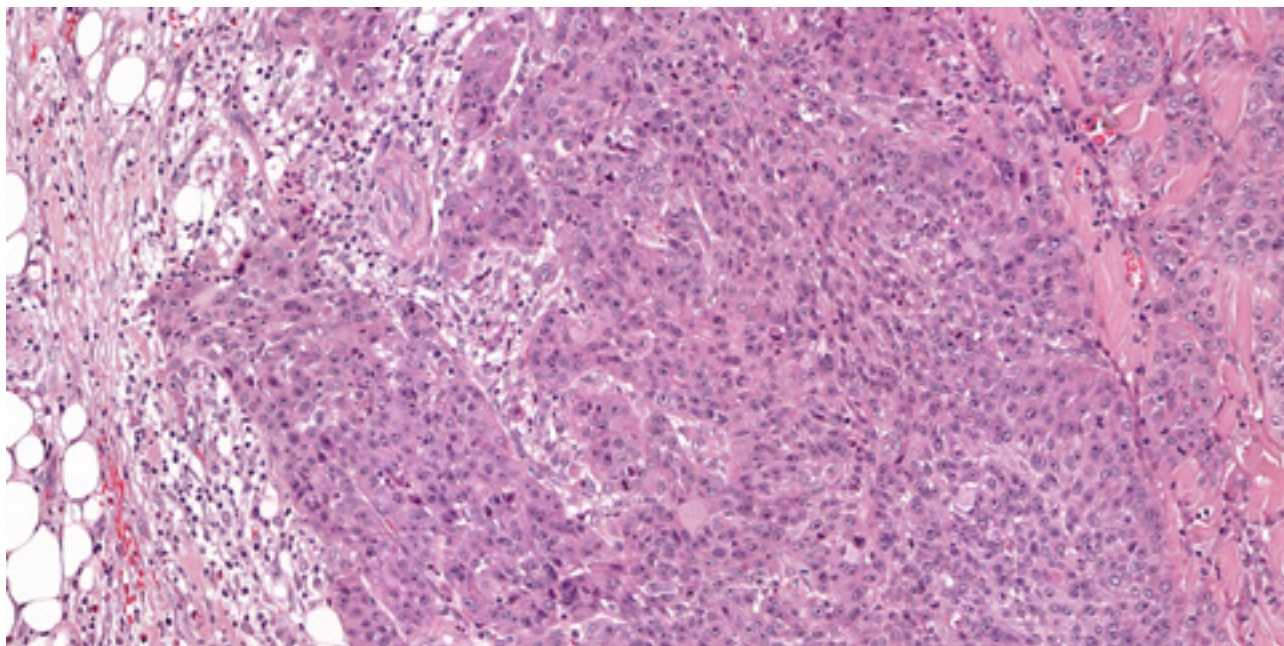
Solarisan károsodott bőrű, II-es bőrtípusú páciens

teriméből aspirációs cytológia vizsgálat mindkét lokalizációban spinalioma recidívát igazolt. 2021 júliusában státuszrögzítő célú koponya, nyak, mellkas, has, kismedence CT vizsgálat készült, amin a bal parotis régióban, illetve a bal hallójárat előtt metastaticus nyirokcsomók, bal oldalon parietalisan, valamint occipitalisan szubkután áttétek voltak láthatóak, távoli disszemináció nem igazolódott. Figyelembe véve a korábbi számos műtetet és a progresszió mértékét, Onkoteam javaslata alapján 2021 szept-



2. ábra

Számos nyirokcsomó áttét, nyirokcsomó konglomerátum létrehozásával



3. ábra

Nagyobb nagyítással a nyirokcsomó áttét

temberében cemiplimab immunterápiát kezdtünk. A szisztémás terápia hatására az első, 12. heti kontroll CT vizsgálaton parciális remisszió volt látható, majd ezt követő kontroll képalkotó vizsgálatok stationer státuszt igazoltak. Az immunterápia mellett azonban számos újabb bőrtumor megjelenését észleltük. A terápia kezdete után körülbelül fél év elteltével, 2022 márciusában a bal szemöldök feletti területéről, valamint a bal arcfélről szövettani vizsgálattal igazolt infiltratív basalioma, valamint solaris keratosis talaján kialakult, jól differenciált, invazív laphám carcinoma került eltávolításra. Három hónappal később, 2022 júniusában az

orrmegnyílásról in situ laphámcarcinoma, a bal orrszárnnyról carcinoma basocellulare került kimetszésre intézetünk fej-nyak sebészeti ambulanciáján. 2022 július végén a bal felkarról jól differenciált laphámcarcinomát távolítottunk el ép szélekkel. Ezt követően kb. négy hónappal később, 2022 novemberében a hát területéről in situ laphám carcinoma kimetszése történt. Képalkotó vizsgálatok eközben a terápia folyamán mindvégig stabil parciális remissziót igazoltak. 2024. októberében az immunterápia mellékhatásaként direkt immunfluoreszcens vizsgálattal is igazolt bullosus pemphigoid alakult ki a páciensnél (4-7. ábra), amire tekintettel

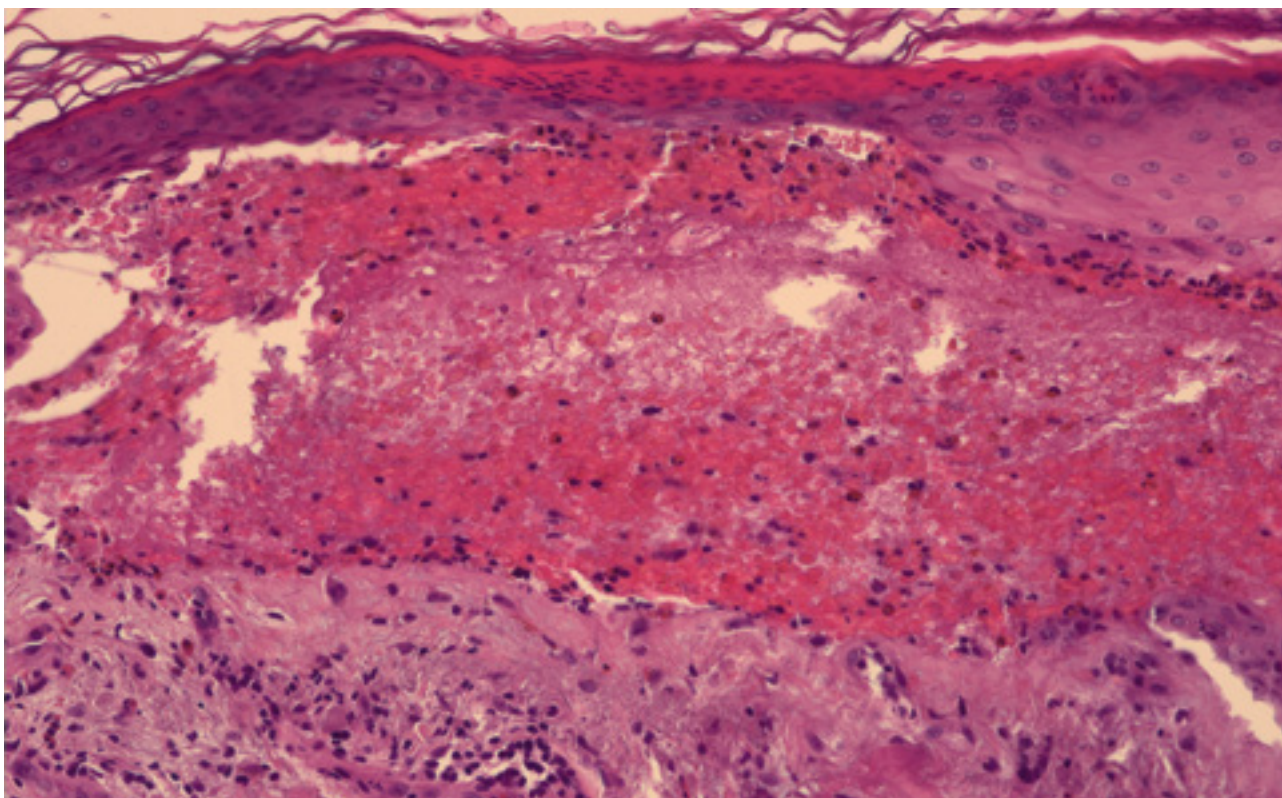


4. ábra

Bullosus pemphigoid törzsi lokalizációban



5. ábra
Bullosus pemphigoid felső végtagi lokalizációban

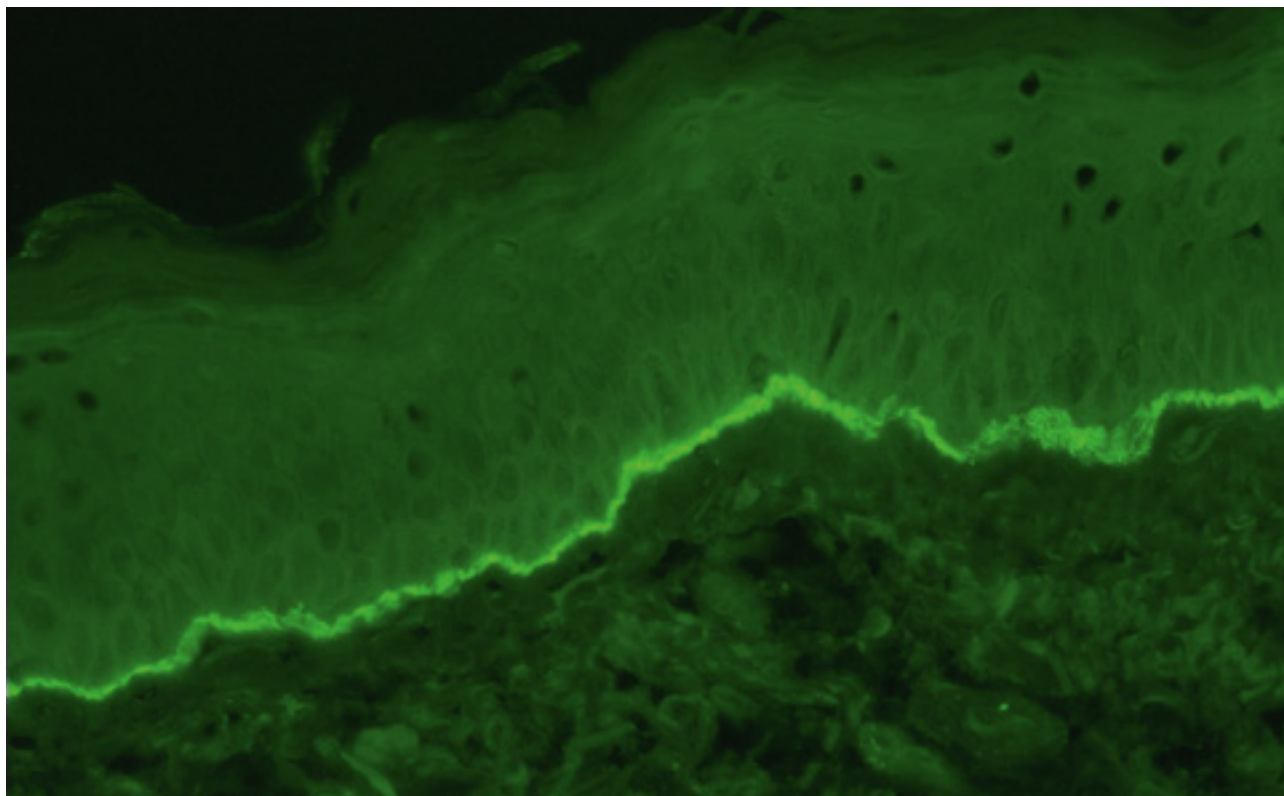


6. ábra
Bullosus pemphigoid HE festés, 20x nagyítás. Subepidermális bulla. Felszínén a levált epidermis.
Az üregben és a dermisben eosinophil leukocyták

a cemiplimab immunterápiát felfüggesztettük, Onkoteam szoros obszervációt javasolt. Közepes dózisú szisztémás szteroid terápiát indítottunk, amire bőrtünetei szanálódtak. A beteget jelenleg szorosan obszerváljuk, kontroll képalkotó vizsgálatok továbbra is stabil parciális remissziót igazolnak.

Megbeszélés

A lokálisan előrehaladott, valamint az áttétet adó spinocellularis carcinoma szisztémás terápiájában 2019-ig csak a leggyakrabban platina alapú kemoterápia állt rendelkezésre,



7. ábra

Direkt immunflorescens preparátum. Complement (C3) 40x nagyítás.
A hám és a kötőszövet határán homogén, lineáris C3 pozitivitás

ami hatékonyságát tekintve nem volt kielégítő, magas toxicitás mellett (4, 5). A daganat szisztémás terápiája gyökeresen megváltozott a 2019 júniusában már Európában is elérhetővé vált PD-1 gátló immunterápia, a cemiplimab megjelenésével. A cemiplimab egy humán immunglobulin (G4) monoclonális antitest, immunellenőrző pont gátló, ami a programozott sejthalál receptor-1 -hez való kötődésével gátolja annak a ligandjaival (PD-L1, PD-L2) való kölcsönhatását, ezen keresztül fokozza a T-sejtes és ezáltal a tumorellenes immunválaszt. A cemiplimab három hetes ciklusokban, 350 mg fix dózisban alkalmazandó (7). Az EMPOWER-cSCC 1 nyílt, II. fázisú, multicentrikus klinikai vizsgálatban 193 lokálisan előrehaladott vagy metasztázált bőr eredetű laphámcarcinomában szenvedő páciensnél vizsgálták a cemiplimab hatékonyságát és biztonságosságát. A vizsgálat legutóbbi frissítésekor, 2022-ben a medián követési idő 15,7 hónap (0,6-43,2 hónap) volt, a teljes válaszarány (ORR, overall response rate) 47%, a terápiás válasz medián tartama (DOR, duration of response) 41 hónap (1,9-54,6 hónap) volt (8).

A cemiplimab a hatékonyságon túl az életminőség és a biztonságosság tekintetében is jól tolerálható terápia, azonban immunmediált mellékhatások a kezelés során bármikor kialakulhatnak és bármely szervrendszert érinthetik (9). Egy nyitott, II-es fázisú, 78 lokálisan előrehaladott kután laphámrákkal diagnosztizált, cemiplimab kezelésben részesülő beteg bevonásával zajló klinikai vizsgálatban 3-4-es fokozatú mellékhatás 44%-ban jelentkezett, a mellékhatások 5,8%-ban vezettek a terápia vég-

leges leállításához. Immunmediált mellékhatások 20,1%-ban jelentkeztek, melyek közül a leggyakoribbak a hypo-, és hyperthyreosis, bőrkütiés, pneumonitis, hepatitis volt (10). Az EMPOWER-CSCC-1 (Study 1540) vizsgálat és a „Study 1423” két előrehaladott cutan laphámcarcinomában szenvedő betegcsoportjának kombinált biztonságossági elemzése (n=163) alapján a leggyakrabban jelentett mellékhatások a fáradékonyság (29%), bőrkütiés (25%), hasmenés (22%) volt. Súlyos mellékhatások (serious adverse event, SAE) a betegek 28%-ánál fordultak elő, a páciensek 5%-ában a cemiplimabot véglegesen felfüggesztették többek között pneumonitis, myocarditis, hepatitis, meningitis, izomgyengeség miatt.

Az immunmediált dermatológiai mellékhatások előfordulása a betegek 1,9%-ában jelentkezett, beleértve a 2-es fokozatú (0,8%) és a 3-as fokozatú (0,9%) eseteket is, amelyek 0,2%-ban vezettek a cemiplimab végleges leállításához (11). Az egyik leggyakoribb bőrt érintő immunmediált mellékhatás a pruritus és az exanthema volt. Emellett gyakran előfordulhat ekcéma, különböző lichenoid reakciók, vitiligo, autoimmun bullózus bőrbetegségek, meglévő psoriasis fellángolása is. Kissé kevésbé gyakran előfordulhatnak fotoszenzitív reakciók, xerosis, kután sarcoidosis, pyoderma gangrenosum-szerű ulcerációk, Sweet-szindróma és alopecia, valamint akár Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermális nekrolízis is.

A nemzetközi szakirodalomban a PD-1 gátló immunterápiák kevésbé gyakori cutan mellékhatásaként tartják

számon, azonban fontos kiemelni, hogy kialakulhatnak seborrhoeas keratosisok, precancerosisok (solaris keratosis), valamint *megjelenhetnek novum* bőrtumörök is, leggyakrabban spinocellularis carcinoma (12, 13).

Fontos megemlíteni, hogy a páciens anamnézisében Parkinson-kór is szerepel, amely a szakirodalom szerint összefüggésbe hozható a bőrdaganatok előfordulásával. A Parkinson-kóros betegek körében magasabb a melanoma előfordulásának aránya, és ez fordítva is igaz. Bár a pontos patomechanizmus még nem teljesen tisztázott, feltételezések szerint genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszhatnak. A Parkinson-kór és a nem melanoma típusú bőrdaganatok közötti kapcsolat ellentmondásos. Egyes kutatások arra utalnak, hogy a Parkinson-kóros betegek körében magasabb a nem melanoma bőrdaganatok előfordulásának kockázata is, különösen a fej-nyaki régió basocellularis és spinocellularis carcinómája esetén (14, 15).

Esetismertetésünkben páciensünk a PD-1 gátló immunterápia hatására stabil parciális remisszióba került, azonban a kezelés során újabb és újabb bőrtumörök megjelenését észleltük. Ezeknek a tumoroknak a megjelenésekor a legfontosabb, hogy minden esetben kuratív célú sebészeti excíziót végezzünk szövettani vizsgálattal. A terápia elkezdését követően körülbelül két évvel a kezelés mellékhatásaként bullosus pemphigoid alakult ki, ami végül a terápia leállításához vezetett. A bullosus pemphigoid főként idősebb életkorban előforduló, hólyagképződéssel járó autoimmun bőrbetegség. A kórkép a PD-1 gátló immunterápiával kezelt daganatos betegek 0,3%-ánál fordul elő és akár a terápia abbahagyását követően is kialakulhat (16, 17). A beteg bullosus bőrtünetei közepes dóziszú szisztémás szteroid terápiára szanalódtak. A kontroll képalkotó vizsgálatok továbbra is stabil parciális remissziót igazolnak, ami az immunterápia hatékonyságának és immunmediált mellékhatásainak pozitív összefüggésére utalhat (9).

IRODALOM

1. Que S.K.T., Zwald F.O., Schmults C.D.: Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 78(2), 237-247. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.059
2. Nagarajan P., Asgari M.M., Green A.C., és mtsai.: Keratinocyte Carcinomas: Current Concepts and Future Research Priorities. *Clin Cancer Res.* (2019) 25(8), 2379-2391. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1122
3. Sterry, W., Stockfleth, E.: Malignant Epithelial Tumors. In: Burgdorf, W.H., Plewig, G., Wolff, H.H., Landthaler, M., Braun-Falco, O. (eds) *Braun-Falco's Dermatology.* (1368-1371). Springer. (2009).
4. Boutros A., Cecchi F., Tanda E.T., és mtsai.: Immunotherapy for the Treatment of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol.* (2021) 26(11), 733-917. DOI: 10.3389/fonc.2021.733917
5. Burton K.A., Ashack K.A., Khachemoune A.: Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol.* (2016) 17(5), 491-508. DOI: 10.1007/s40257-016-0207-3
6. Baranyai F., Kispál M.K., Vattay D., és mtsai.: A kután laphámrák anti-PD-1-kezelése. *Onkológia & Hematológia: Az Onco-logy folyóirat magyar nyelvű kiadása.* (2022) 12(3), 164-166
7. European Commission. *Libtayo, INN-cemiplimab* [Internet]. European Commission; 2022 Jan 07 [cited 2024 May 09]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220107154098/anx_154098_hu.pdf
8. Migden MR, Schmults C, Khushalani N, és mtsai.: 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.* (2022). DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.940
9. Eikenes G., Liszkay G., Balatoni T., és mtsai.: Therapeutic and Adverse Effect of Anti-PD1 Immunotherapy in Melanoma: A Retrospective, Single-Institute Study of 222 Patients. *Cancers.* (2023) 15(15), 3966. DOI: 10.3390/cancers15153966
10. Migden M.R., Khushalani N.I., Chang A.L.S., és mtsai.: Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* (2020) (2), 294-305. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30728-4
11. Ranaweera A. *Key clinical-trial evidence for cemiplimab.* [Internet]. DermNet; 2018 Nov [cited 2024 Apr 02]. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/key-clinical-trial-evidence-for-cemiplimab>
12. Russo I., Zorretto L., Chiarion Sileni V., és mtsai.: Cutaneous Side Effects of Targeted Therapy and Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Scientifica (Cairo).* (2018). DOI: 10.1155/2018/5036213
13. Collins L.K., Chapman M.S., Carter J.B., és mtsai.: Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer.* (2017) 41(2), 125-128. DOI: 10.1016/j.crrprobcancer.2016.12.001
14. Tóth V., Diakoumakou S.C., Kuroli E., és mtsai.: Cutaneous malignancies in patients with Parkinson's disease at a dermatological university centre in Hungary. *Front Oncol.* (2023) 19, 13:1142170. DOI: 10.3389/fonc.2023.1142170
15. Ye Q., Wen Y., Al-Kuwari N., és mtsai.: Association Between Parkinson's Disease and Melanoma: Putting the Pieces Together. *Front Aging Neurosci.* (2020) 10, 60. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00060
16. Oakley A. *Bullous pemphigoid* [Internet]. DermNet; 1997, updated 2016 Jan, minor update 2024 Jul [cited 2024 Sep 05]. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/bullous-pemphigoid>
17. Mayo Clinic. *Bullous pemphigoid – Symptoms and causes* [Internet]. Mayo Clinic; 2024 June 10 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/bullous-pemphigoid/symptoms-causes/syc-20350414>

Érkezett: 2025.01.28.

Közlésre elfogadva: 2025.03.03.