

Lokálisan előrehaladott bazálsejtes karcinómás esetek parciális remissziója másodvonalon alkalmazott cemiplimabkezeléssel

DR. KUZMANOVSZKI DANIELLA, DR. TÓTH VERONIKA, DR. TÓTH BÉLA, PROF. DR. HOLLÓ PÉTER

BEVEZETÉS

A bazálsejtes karcinóma (BCC), más néven bazalióma világszerte a leggyakoribb rosszindulatú bőrtumor.¹ Kialakulásában az ultraviola sugárzás kiemelendő mint fontos rizikótényező.^{2,3}

A legtöbb bazalióma lokalizált és sebészeti úton eltávolítható, egyes esetekben alkalmazható sugárkezelés, illetve a szuperficiális típusú bazálsejtes karcinómára megoldást nyújthat számos helyi kezelés (krioterápia, imikimodkrém, fotodinámia terápia (PDT) stb).⁴ A BCC-k egy része azonban multiplex megjelenésű, illetve lokálisan előrehaladottá válhat, igen kis hányaduk ritkán áttétet is képezhet, amely már irrezekábilis elváltozásnak minősül.^{5,6}

Az előrehaladott, irrezekábilis BCC-ben szenvedő betegek kezelésében áttörést jelentett az SMO-inhibitor hedgehog szignál transzdukciós útvonalat blokkoló (hedgehoginhibitor, HHI) kezelés (vismodegib és sonidegib) megjelenése a terápiás palettán. Ezek a szerek elsődleges és másodlagos rezisztenciával járhatnak, illetve olyan toxicitási profillal rendelkeznek, amely megnehezíti a hosszú távú alkalmazásukat.⁶

2021 februárja előtt nem állt rendelkezésre előrehaladott bazálsejtes karcinóma esetén a HHI-kezelést követő, másodvonali terápiai lehetőség.⁵ A pd-1-gátló cemiplimab-immunterápiát a közelmúltban (FDA 2021, EMA 2023) hagyták jóvá

olyan előrehaladott BCC-ben szenvedő betegek számára, akik rezisztensek a hedgehoginhibitor terápiára, vagy nem tolerálják azt.^{6,7}

ESETBEMUTATÁSOK

I. eset

64 éves férfi anamnézisében hipertónián kívül egyéb lényeges megbetegedés nem szerepelt. 2023-ban jelentkezett klinikánkon 10 éve nem gyógyuló, növekvő, kifejeződő elváltozása miatt. A klinikai kép a jobb vállon egy kb. 25 cm × 30 cm-es, mélyen exulcerált tumor volt (1. ábra). Szövet-



DR. KUZMANOVSZKI DANIELLA

Egyetemi adjunktus, Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

01. ÁBRA ▼

A jobb váll területén kialakult exulcerált tumor – cemiplimabkezelés megkezdése előtti állapot



tani vizsgálata mikronoduláris bazálsejtes karcinómát mutatott. Képpalkotó vizsgálatok (teljestest-CT és regionális ultrahang) távoli áttétet nem jelzett.

Onkoteamünk 2023 szeptemberében, tekintettel az irrezekábilis, nagy kiterjedésű, mélyen ulcerált bazaliómára a jobb vállon, első vonalon vismodegibkezelést javasolt.

Egyedi méltányossági engedély birtokában betegünk 2023. november 8.–2024. február 7. között vismodegibkezelésben részesült (napi dózis: 1×150 mg). Mellékhatás

02. ÁBRA ▼

Jelentős regressziót mutató bőrtünetek cemiplimabkezelés során 2025 februárjában



a kezelés során nem jelentkezett, azonban a tumor javulást, regressziót nem mutatott, így onkoteamünk másodvonásban pd-1-gátló cemiplimab-immunterápia bevezetését javasolta.

2024 áprilisában elkezdtük a másodvonalsbeli cemiplimabkezelést (háromhetente 350 mg dózisban, intravénás infúzióban), melyet a páciens jelenleg is kap. A terápia mellett a tumor regressziója megindult (2. ábra).

II. eset

88 éves férfi beteg anamnézisében multiplex bazalióma eltávolítás szerepel, illetve számos krónikus megbetegedés: Parkinson-kór, hipertónia, glaukóma, benignus prosztatahiperplázia, stroke (2024), pajzsmirigybetegetség, köszvény.

2018-ban jelentkezett klinikánkon a homlokon lévő, korábban műtéti úton eltávolított bazalióma hegében kialakult recidív képlet miatt, melynek sebészi kimetszését javasoltuk, ezt azonban a páciens a teljes körű orvosi tájékoztatás ellenére sem vállalta.

2021 januárjában a megnövekedett tumorból (3. ábra) a beteg beleegyezésével szövettani mintavétel történt, mely infiltratív bazaliómát igazolt. Koponya-CT-vizsgálata a tumor okozta koponyacsont-destrukciót mutatott.

2021 februárjában onkoteamünk, tekintettel az inoperábilis, sugárterápiával

03. ÁBRA ▼

Cemiplimabkezelés előtti státusz 2021-ben



04. ÁBRA ▼

Cemiplimabkezelés mellett regrediáló BCC 2025 februárjában



sem kezelhető, lokálisan előrehaladott bazaliómára vismodegib kezelést javasolt, melyet egyedi méltányossági engedély birtokában 2021 áprilisától 2022 júniusáig, azaz 14 hónapig kapott.

A vismodegibkezelést progresszió miatt leállítottuk, és másodvonalsban cemiplimab PD-1-gátló immunterápia bevezetésére került sor, amely jelenleg is folyamatban van. A másodvonalsbeli kezelés mellett a tumor regressziót mutat (4. ábra).

ÖSSZEFOGLALÁS

A daganatellenes kezelések az elmúlt évtizedben jelentős fejlődésen mentek keresztül. Előtérbe kerültek a célzott terápiák és az immunonkológiai szerek, háttérbe szorítva a hagyományos szisztémás kezelésként számotartott kemoterápiákat. Az immunterápiák indikációja egyre bővül, és egyre több daganatcsoportnál kerül sor a törzskönyvezésre, melynek eredményeképpen tartós tumormentesség érhető el.⁵

Az immunellenőrzőpont-gátló (immune-checkpoint inhibitor) PD-1-gátló cemiplimab egy monoklonális antitest, amely a programozott sejthalál receptor-1-hez (PD-1) kötődve gátolja annak interakcióját a PD-L1 és PD-L2 ligandumával.⁶ A PD-1 receptor az aktivált immunsejtek, így a CD4, CD8, NK T-sejtek és a B-sejtek felszínén expresszálódik, csökkenti a T-sejt-aktivitást, ezáltal az immuntolerancia kialakításában és az autoimmunitás megelőzésében játszik szerepet. Ennek a gátlásnak a blokkolásával a PD-1-inhibitorok a T-sejtek aktivációjához járulnak hozzá. A gátlás alól felszabadult és aktivált T-limfociták hozzájárulnak a tumorelles immunválaszt.^{6,8,9}

A világ leggyakrabban előforduló daganata a bazálsjtes karcinóma, többnyire alacsony rizikójú tumor, könnyen kezelhető sebészi kimetszéssel, egy része sugárkezeléssel, illetve a szuperficiális bazalióma sok esetben nem sebészi módszerekkel is ellát-

ható (krioterápia, PDT, helyi imikimodkrém, 5-fluorouracil kenőcs).^{4,5}

A bazálsejtes karcinómák kis hányada azonban magas rizikójú daganatként jelenik meg, ezek azok az esetek, amelyeknél a recidívaarány magas, illetve azok a tumorkok, melyek irrezekábilis, lokálisan előrehaladott daganattá válhatnak, illetve igen ritka esetben áttétet képezhetnek.^{2,10,11}

Magas rizikójú bazálsejtes karcinómák számítanak azon bazaliómák, melyek 2 cm-nél nagyobb átmérőjű képletek a törzsön és a végtagokon; mérettől függetlenül azok a tumorkok, amelyek a fejen, nyakon, lábfejen, tibia előtt és az anogenitális régióban helyezkednek el; a recidív tumorkok; a perineurális terjedő daganatok; az agresszív szövettani típusok (infiltratív, mikronoduláris, morfeiform, bazoszkvamózus, szklerotizáló, karcinoszarkomatózus).¹¹ Ugyanakkor az immun-suppresszív állapot, a sugárterápiával kezelt felületen jelentkező bazalióma és az immunellenőrzőpont-gátló kezelés mellett megjelenő bazálsejtes karcinómák is a magas rizikójú csoportba sorolandók.¹¹

Az előrehaladott, irrezekábilis bazaliómák szisztémás kezelése első vonalban az SMO-inhibitor hedgehog szignál transzdukciós útvonalat blokkoló (HHI) kezelés (vismodegib, sonidegib), melyre az esetek nagy százalékában nagyfokú regresszió alakul ki (ORR 30–60%). Azonban rezisztencia kialakulásával számolni kell, illetve nem ritkán az életminőséget rontó mellékhatás is előfordulhat (ízérzés kiesése, kahexizálódás, simaizomgörcsök). Első vonalbeli HHI melletti progresszió esetén, illetve nem tolerálható mellékhatás előfordulása-kor, másodvonalbeliként előrehaladott, irrezekábilis bazocelluláris karcinóma szisztémás kezeléseként PD-1-gátló cemiplimab adható.^{5,6}

Az immunellenőrzőpont-gátló kezelésekk mellett szerteágazó, immunmediált

mellékhatásokra számítani kell (leggyakrabban pneumonitisz, kolitisz, hipofizitisz, nefritisz, dermatitisz).^{5,6} Noha betegeinknél nem alakult ki adverz reakció, az immunterápia mellett a szoros követés, rendszeres laboratóriumi kontroll, belgyógyászati vizsgálat és képalkotóval való követés elengedhetetlen a kezelés során. A mellékhatások kezelése komplex gondolkodást kíván, és legtöbbször a társszakmák bevonását igényli.

Nyilatkozat. A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és nem került beküldésre. A szerzők a cikk megírása, illetve a kutatómunka során anyagi támogatásban nem részesültek. A szerzőknek a cikk témájával kapcsolatos érdekeltsége nincs. A dolgozat nem sérti a Helsinki deklaráció előírásait.



Levelezési cím:

kuzmanovszki.daniella@semmelweis.hu

A szerzők munkahelye és beosztása:

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika:

Dr. Kuzmanovszki Daniella: egyetemi adjunktus,

Dr. Tóth Veronika: egyetemi adjunktus,

Dr. Tóth Béla: egyetemi adjunktus,

Dr. Holló Péter: egyetemi tanár



Irodalom:

1. Guillaume T, Puzenat E, Popescu D, et al. Cemiplimab-rwlc in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world experience in a French dermatology department. *Br J Dermatol* 2021;185(5):1056-8
2. Puig S, Berrocal A. Management of high-risk and advanced basal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2015;17(7):497-503
3. Wu S, Han J, Li WQ, et al. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men. *Am J Epidemiol* 2013;178(6):890-7
4. Goldenberg G, Hamid O. Nonsurgical treatment options for basal cell carcinoma - focus on advanced disease. *J Drugs Dermatol* 2013;12(12):1369-78
5. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):848-57
6. Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer* 2023;192:113254
7. Di Brizzi EV, Argenziano G, Brancaccio G, et al. The current clinical approach to difficult-to-treat basal cell carcinomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2023;23(1):43-56
8. Kuzmanovszki D, Kiss N, Toth B, et al. Real-World Experience with Cemiplimab Treatment for Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma-A Retrospective Single-Center Study. *J Clin Med* 2023;12(18)
9. Valentin J, Gerard E, Ferte T, et al. Real world safety outcomes using cemiplimab for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Geriatr Oncol* 2021;12(7):1110-3
10. Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, et al. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *J Invest Dermatol* 2014;134(1):43-50
11. Heath MS, Bar A. Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Clin* 2023;41(1):13-21