

# *Súčasn<sup>é</sup> možnosti liečby nemelanómových kožných nádorov*

Slavomír Urbanček

Dermatovenerologická klinika SZU

FNsP F.D. Roosevelta Banská Bystrica

ESO Tour 20. 5. 2021 Banská Bystrica

# Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	Abbvie, Novartis
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	Eli Lilly Slovakia s.r.o., Novartis, Sanofi Genzyme, Abbvie, Janssen
Prednášajúci	Eli Lilly Slovakia s.r.o., Novartis, Sanofi Genzyme, Abbvie, Janssen, Eucerin
Akcionár	nie
Konzultant/odborný poradca	Eli Lilly Slovakia s.r.o., Novartis, Sanofi Genzyme, Abbvie, Janssen, Leo Pharma
Ostatné príjmy (špecifikovať)	nie

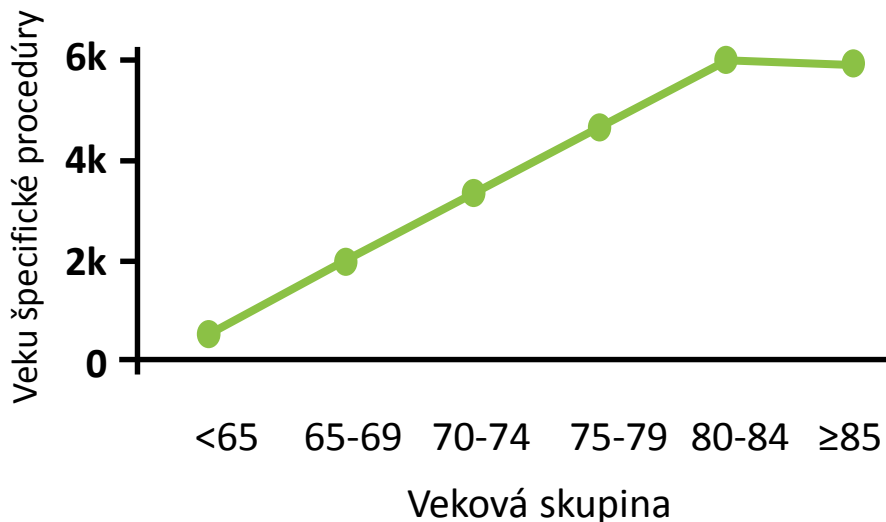
Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

Prezentácia je podporená spoločnosťou  
sanofi-aventis Slovakia s.r.o.

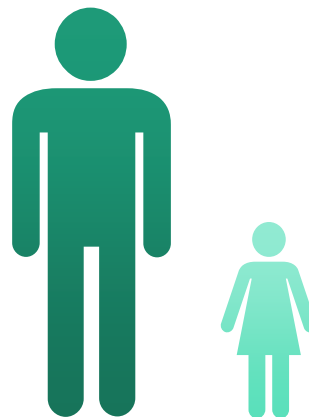
# CSCC Epidemiológia



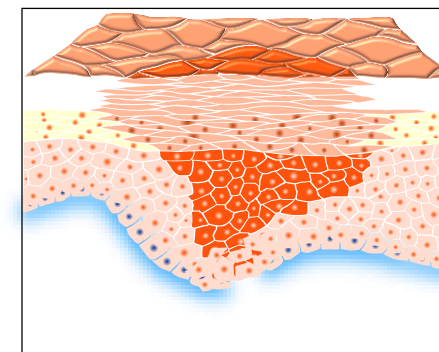
Priemerný vek je 70 rokov



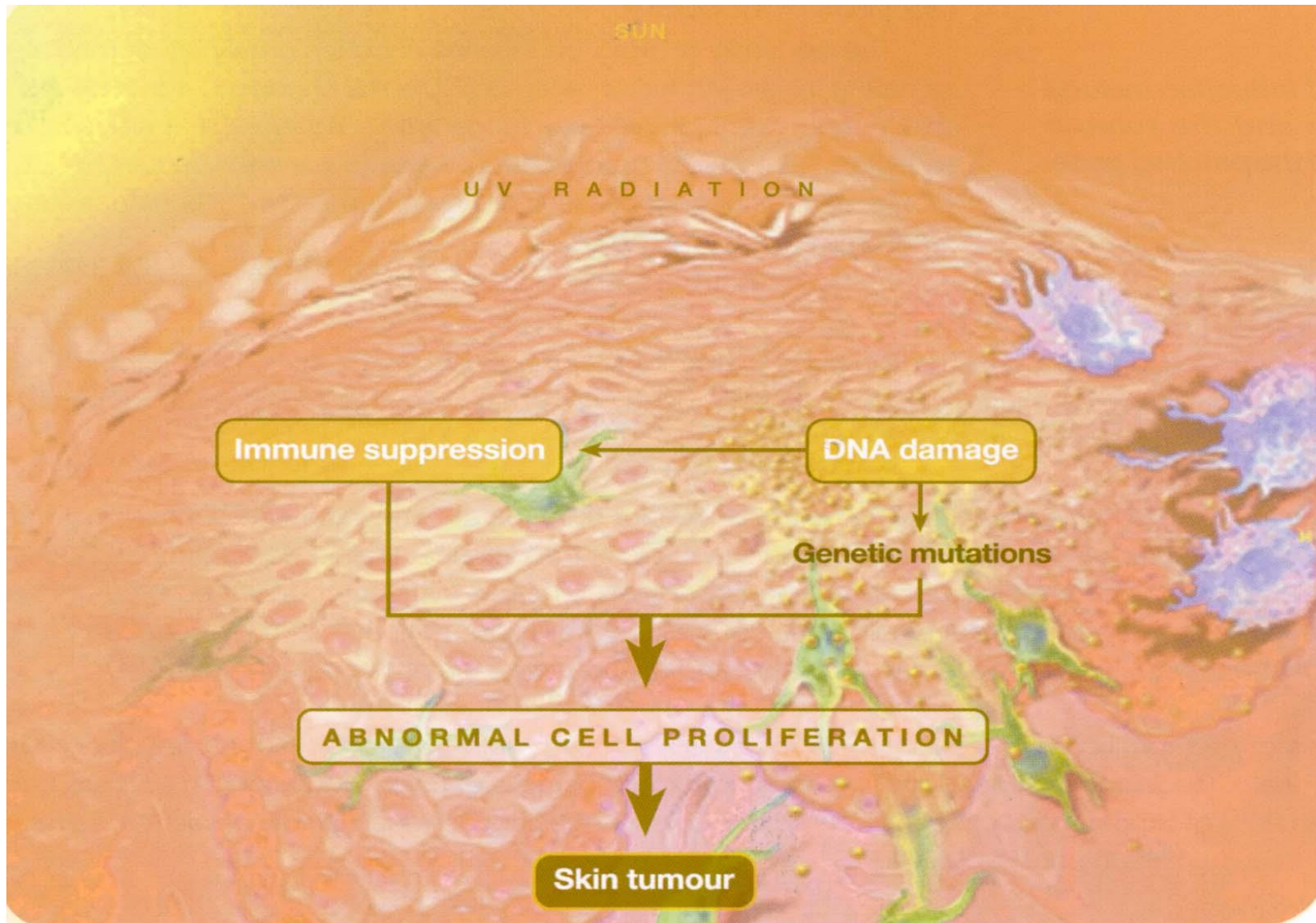
Muži vs ženy - incidencia 3:1



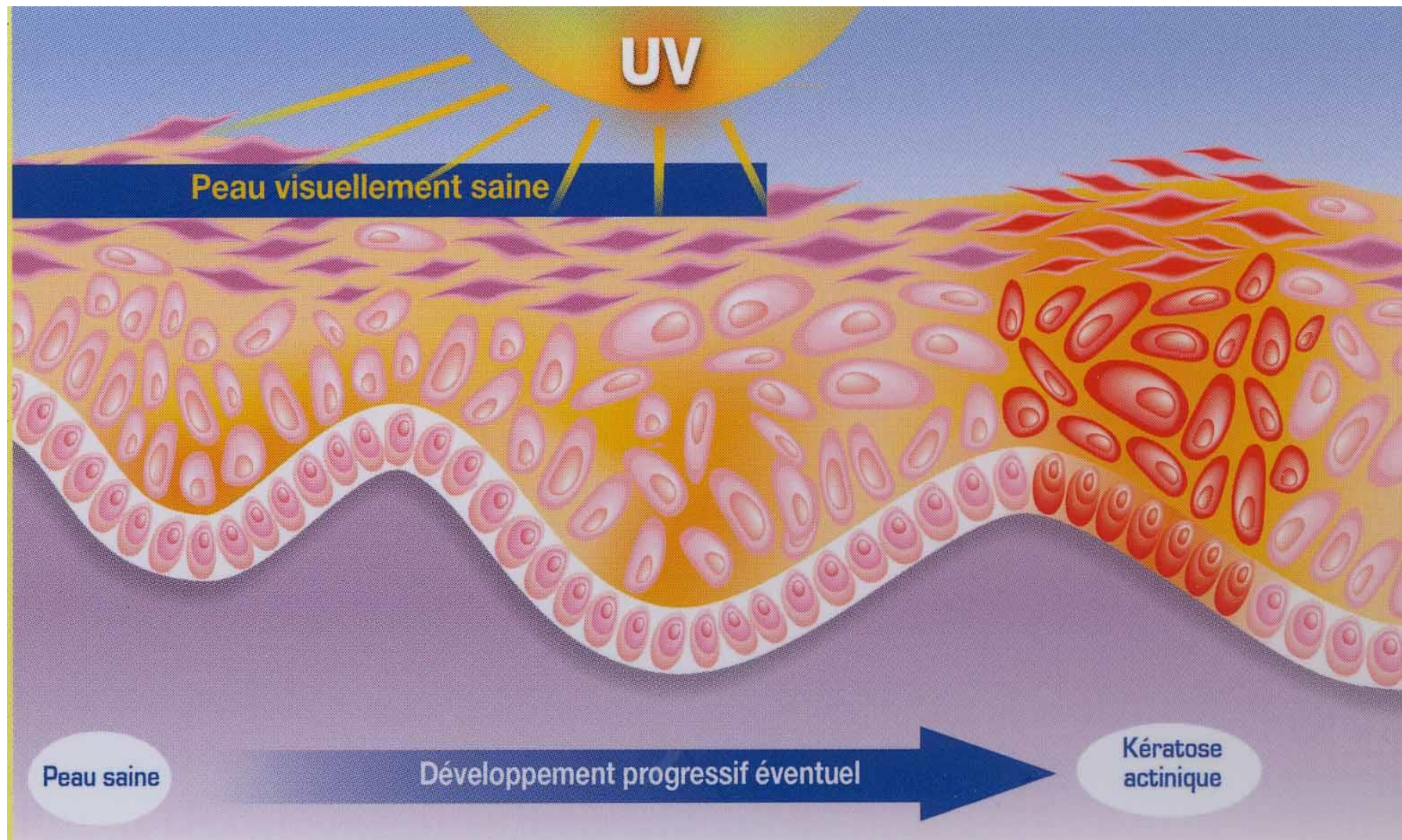
Často začína ako prekancerózne lézia



# ÚLOHA UV V PATOGENÉZE BCC



# Fotokarcinogénéza



# BASAL CELL CARCINOMA

MOST COMMON TYPE OF SKIN CANCER

SHINY, "PEARLY" PAPULE OR NODULE

UMBILICATED CENTER AND TELANGIECTASIAS

GROWS SLOWLY

# SQUAMOUS CELL CARCINOMA

MORE COMMON IN IMMUNOSUPPRESSED OR TRANSPLANT PATIENTS

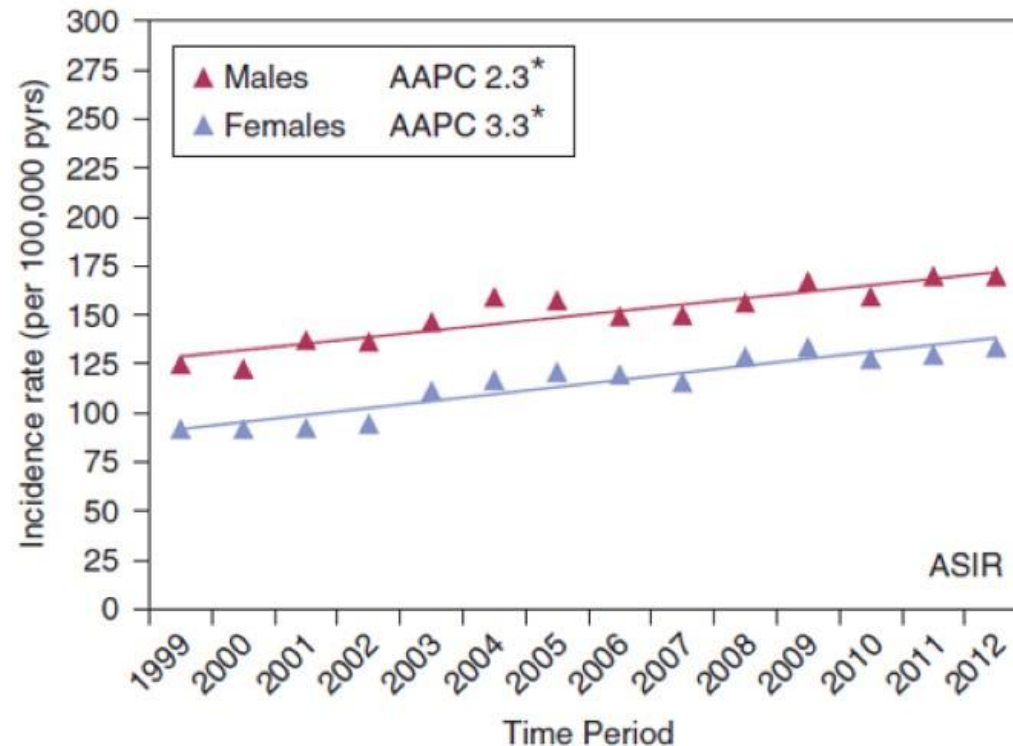
HYPERKERATOTIC LESION WITH CRUSTING AND ULCERATION

CAN BE MORE AGGRESSIVE THAN BCC

BOTH USUALLY OCCUR ON SUN-EXPOSED AREAS

# Incidence of Nonmelanoma Skin Cancer (NMSC)

## Age-standardized incidence rates according to the European standard population



**Between 1999 and 2012, the NMSC age-standardized incidence rate in the male population increased from 125 to 170 and in the female population from 92 to 134 cases per 100,000 persons per year**



# BAZOCELULÁRNY CA (BCC)

- Najčastejší nádor v bielej populácii – 80 % nemelanómových kožných nádorov
- Každý rok je zaznamenaných celosvetovo viac ako 2 mil. prípadov
- Priemerné riziko vzniku BCC počas života je u kaukazskej populácie približne 30 %
- Frekventovaný najmä v populácii 60+, vzostup incidencie v mladších vekových skupinách
- Ž:M asi 3:2
- Lokálna agresivita → invázia okolitých tkanív → zohyzenie alebo funkčné poškodenie
- Minimálny metastatický potenciál

**o V súvislosti so starnutím populácie bude mať BCC pravdepodobne vyššiu incidenciu ako všetky iné nádory spolu!**

# Klinické fenotypy BCC



Zapožičané s povolením Dermatovenerologickej kliniky SZU, Banská Bystrica

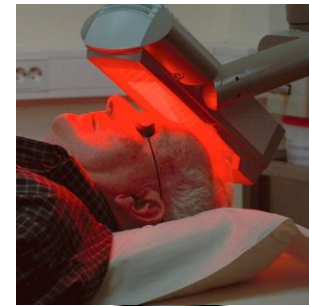
# VOĽBA LIEČEBNÉHO POSTUPU

- Histologický typ
- Veľkosť lézie
- Lokalizácia tumoru
- Predchádzajúca liečba
- Vek, fototyp, celkový zdravotný stav
- Kozmetický výsledok

# LIEČBA BCC



RÁDIOTERAPIA



LOKÁLNA TH

CHIRURGIA

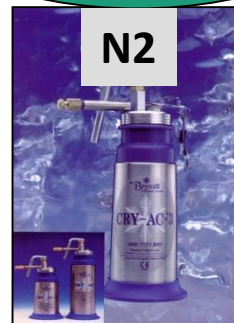
- Excízia
- Mohsova mikrografická chirurgia
- Kyretáž a kauterizácia
- CO<sub>2</sub> laser



- Kontaktný RTG
- Elektróny

- 5FU
- PDT
- Imiquimod
- Ingenol

KRYOTERAPIA

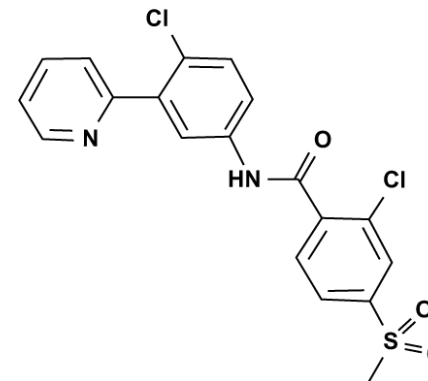


CHEMOTH?

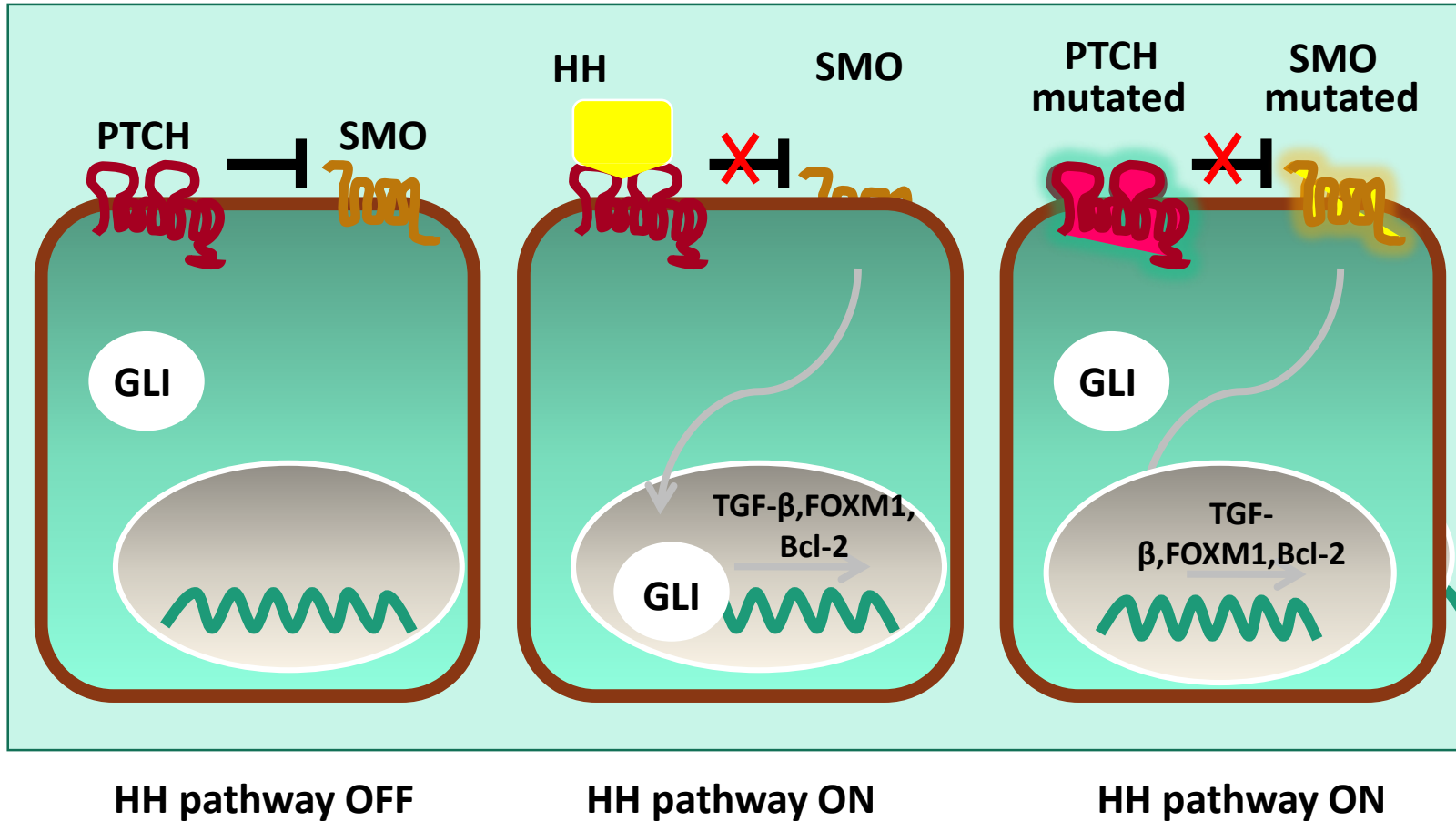
CisPt

## Vismodegib = prvý orálny selektívny inhibítor signálnej cesty HEDGEHOG

- Malá molekula, viažúca sa selektívne na SMO<sup>1-3</sup>
- Vyvinutý v rámci výskumnej úlohy na vyvinutie najefektívnejšieho inhibítora signálnej cesty Hedgehog<sup>4</sup>
- PK profil vhodný na užívanie 1 x d.<sup>5,6</sup>
- V januári 2012 registrovaný v USA a v júli 2013 v EÚ



# Signálna cesta Hedgehog



# Klinický benefit vismodegibu

Najnovšia publikácia udáva response rate 33.3% pre mBCC a 47.6% pre laBCC a medián miery odpovede 9,5 mes. pre mBCC a 7,6 mes. pre laBCC.

- Post-hoc analýza pacientov s BCC zo štúdie ERIVANCE
  - 65,1% pacientov má významný klinický benefit
  - Ďalších 11,1% pacientov má určitý klinický benefit

Klinický benefit	Opis klinického benefitu	Frekvencia (n=63)	%
1	Signifikantne horší	7	11.1
2	Zhoršení	4	6.4
3	Bez zmeny	2	3.2
4	Určitý benefit	7	11.1
5	<b>Signifikantný benefit</b>	<b>41</b>	<b>65.1</b>

# Významná regresia tumoru po vismodegibe



Baseline



7 months

Images courtesy of Professor Kunstfeld, Medical University of Vienna



STEVIE

Skúsenosti s liečbou pacientov v SR

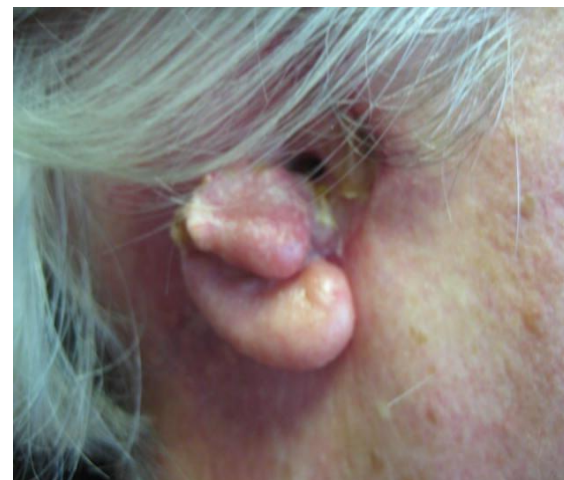


# STEVIE

## Skúsenosti s liečbou pacientov v SR



IX / 2013



XI/ 2013



VI/2014

# Incidenca CSCC

**Nárast incidencie: až do 263% v období medzi 1980 a 2000 <sup>1</sup>**



**2012:  $\leq 499/100,000$  ľudí <sup>2</sup>  
(2011: 2/100,000 mortalita)**



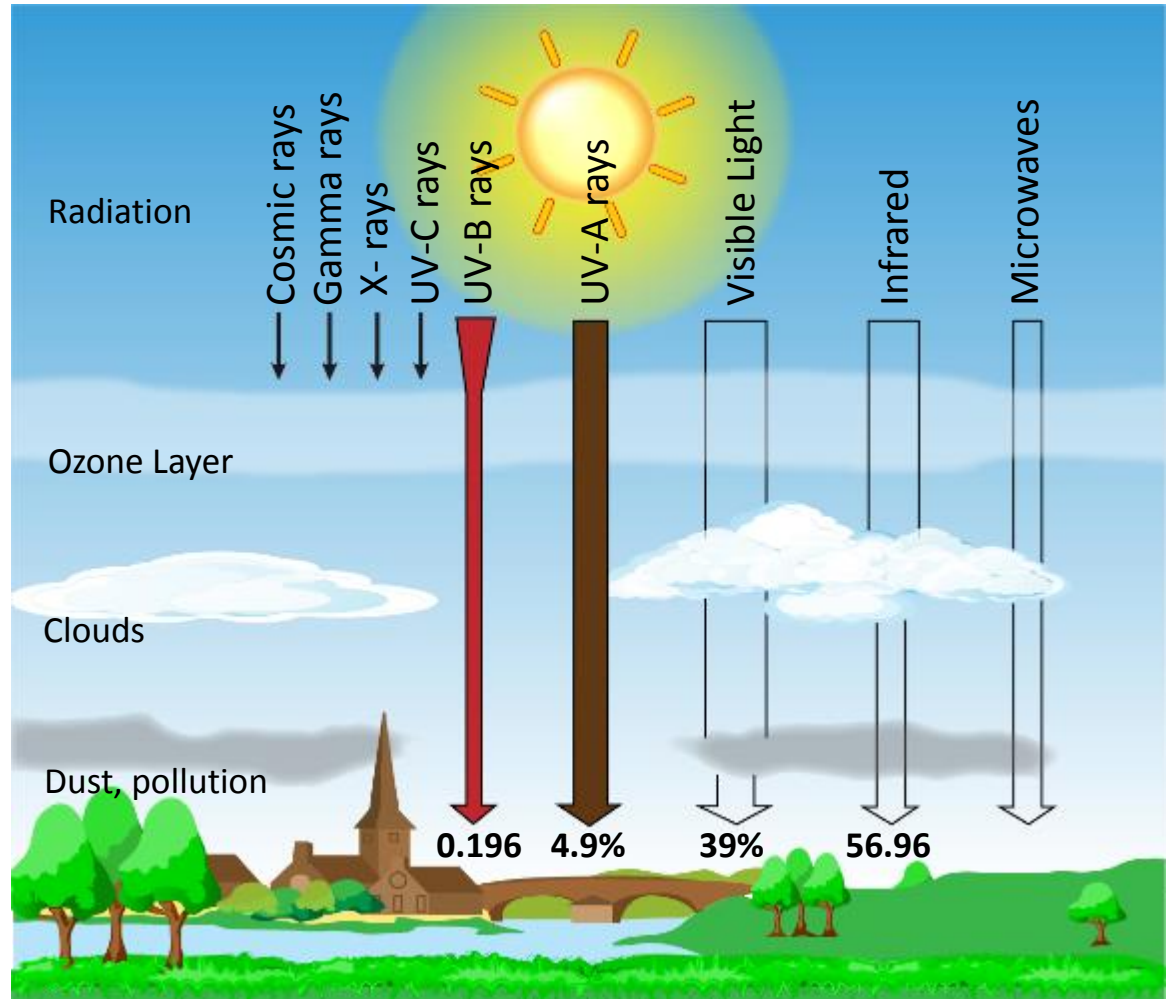
**2012: 15 - 233.3/100,000 ľudí <sup>3</sup>  
2012 est: 4 do 8k ročná mortalita <sup>2</sup>**



**5 - 96/100,000 ľudí <sup>2</sup>**

# Rizikové faktory asociované so vznikom CSCC

- UV žiarenie: priame a umelé s **kumulatívnou dávkou +++**
- Ionizujúce žiarenie ++
- Chemické karcinogény +: arzén a ďalšie .....
- Imunosupresívny status:
  - transplantovaní pacienti +++
  - hematologické komorbidity
- Zle hojace sa rany, ulcerácie



# Vysoké vs nízke - rizikové črty vzniku CSCC

Klinické črty	Nízke riziko	Vysoké riziko
<b>Lokalizácia</b>	Trup a končatiny < 20 mm Hlava/krk < 10 mm Periorificiálne zóny: nie	Trup a končatiny > 20 mm Hlava/krk > 10 mm Periorificiálne zóny: áno
<b>Okraje</b>	Dobre definované	Zle definované
<b>Nádor</b>	Primárny	Rekurentný
<b>Imunosupresia</b>	Nie	Áno
<b>Predošlá rádioterapia alebo chronický zápal</b>	Nie	Áno
<b>Rýchlo rastúci nádor</b>	Nie	Áno
<b>Neurologické symptómy</b>	Nie	Áno
Histopatologické črty	Nízke riziko	Vysoké riziko
<b>Stupeň diferenciácie</b>	Dobre/stredne diferencovaný	Nízko diferencovaný
<b>Akantolytický, adenoskvamózny, desmoplastický, metaplastický subtyp</b>	Nie	Áno
<b>Hĺbka: hrúbka a stupeň invázie</b>	≤ 6 mm resp. žiadna invázia ďalej ako do podkožného tuku	> 6 mm resp. prítomná invázia ďalej ako do podkožného tuku
<b>Perineurálna, lymfatická invázia</b>	Nie	Áno

# CSCC je spektrum fenotypov

AK

Bowen

Lokálne agresívny CSCC a CSCC

Lokálne pokročilý CSCC

mCSCC



Väčšina pacientov má lokálnu formu ochorenia  
indikovanú na chirurgické odstránenie

4-5 % má pokročilú formu

# Aktinické keratózy s prechodom do CSCC



Zapožičané s povolením Dermatovenerologickej kliniky SZU, Banská Bystrica

# Prognostická klasifikácia CSCC



69 y. woman



68 y. man



70 y. man

Photos provided by Dr. Iris Zalaudek. Patients granted permission

## Nízke riziko

Primárny nádor, dobre diferencovaný, vystavený slnku  
(okrem uší a pier)

## Vysoké riziko

Rekurentný nádor, priemer > 2 cm, periorificiálne zóny,  
Imunosupresia

## Vysoké riziko

Zle diferencovaný, akantolytický, desmoplastický, adenoskvamózny, perineurálna invázia<sup>24</sup>

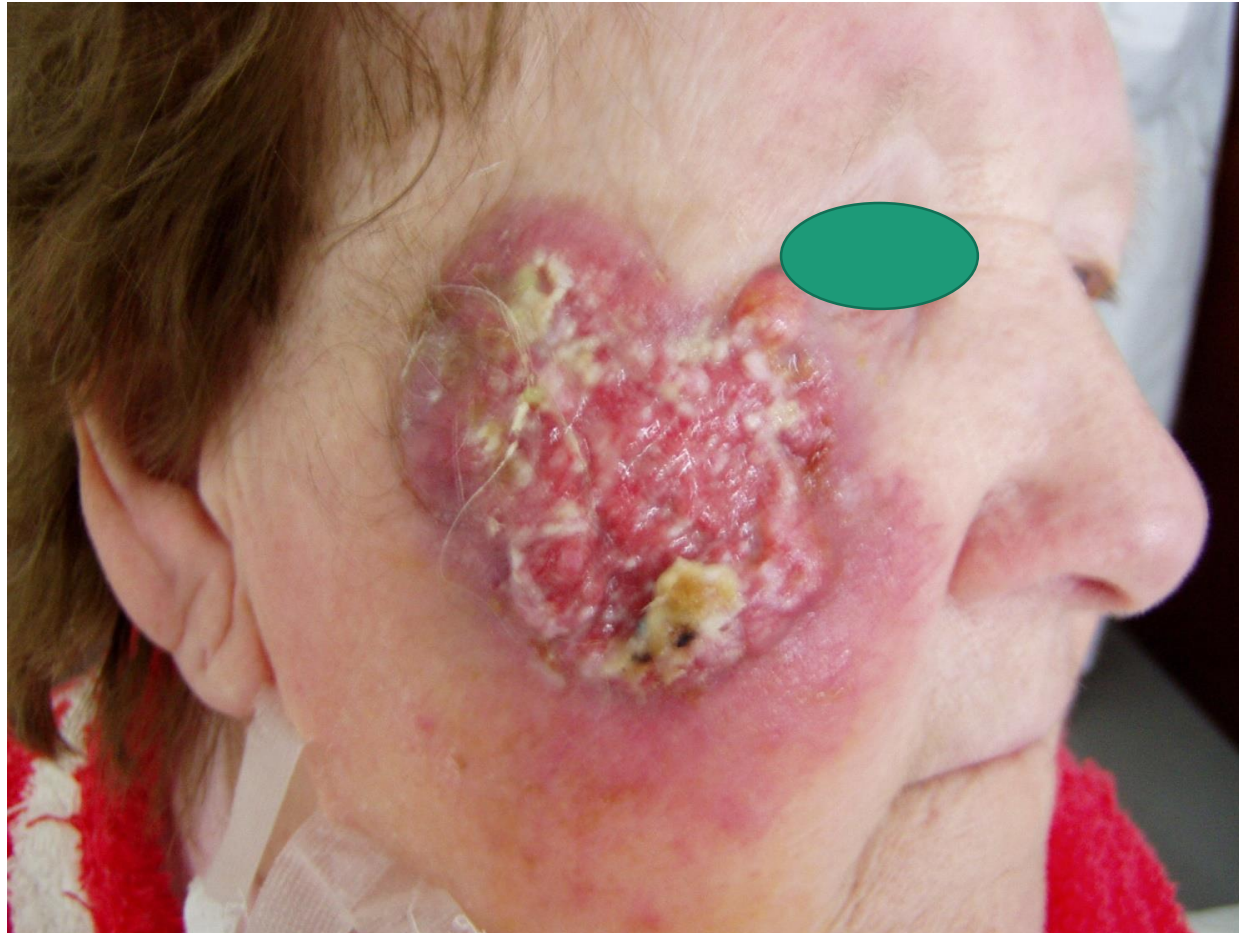


# CSCC dolnej pery



Zapožičané s povolením Dermatovenerologickej kliniky SZU, Banská Bystrica

# Invazívny CSCC na líci



Zapožičané s povolením Dermatovenerologickej kliniky SZU, Banská Bystrica

# Rozsiahly CSCC na hornom viečku



# CSCC devastujúci štruktúry krku



Zapožičané s povolením Dermatovenerologickej kliniky SZU, Banská Bystrica

# Staging CSCC podľa AJCC

- Tx: primárny tumor nemožno identifikovať
- Tis: CSCC in situ ( M. Bowen)
- T1: < 2 cm
- T2:  $\geq 2$  cm < 4 cm
- T3:  $\geq 4$  cm počínajúca erózia kosti, alebo perineurálna invázia, hlboká invázia
- T4: invázia do kortikalis / drene (T4a), do bázy kalvy (T4b)

# Interdisciplinary Patient Care in Advanced and Difficult to Treat SCC

---

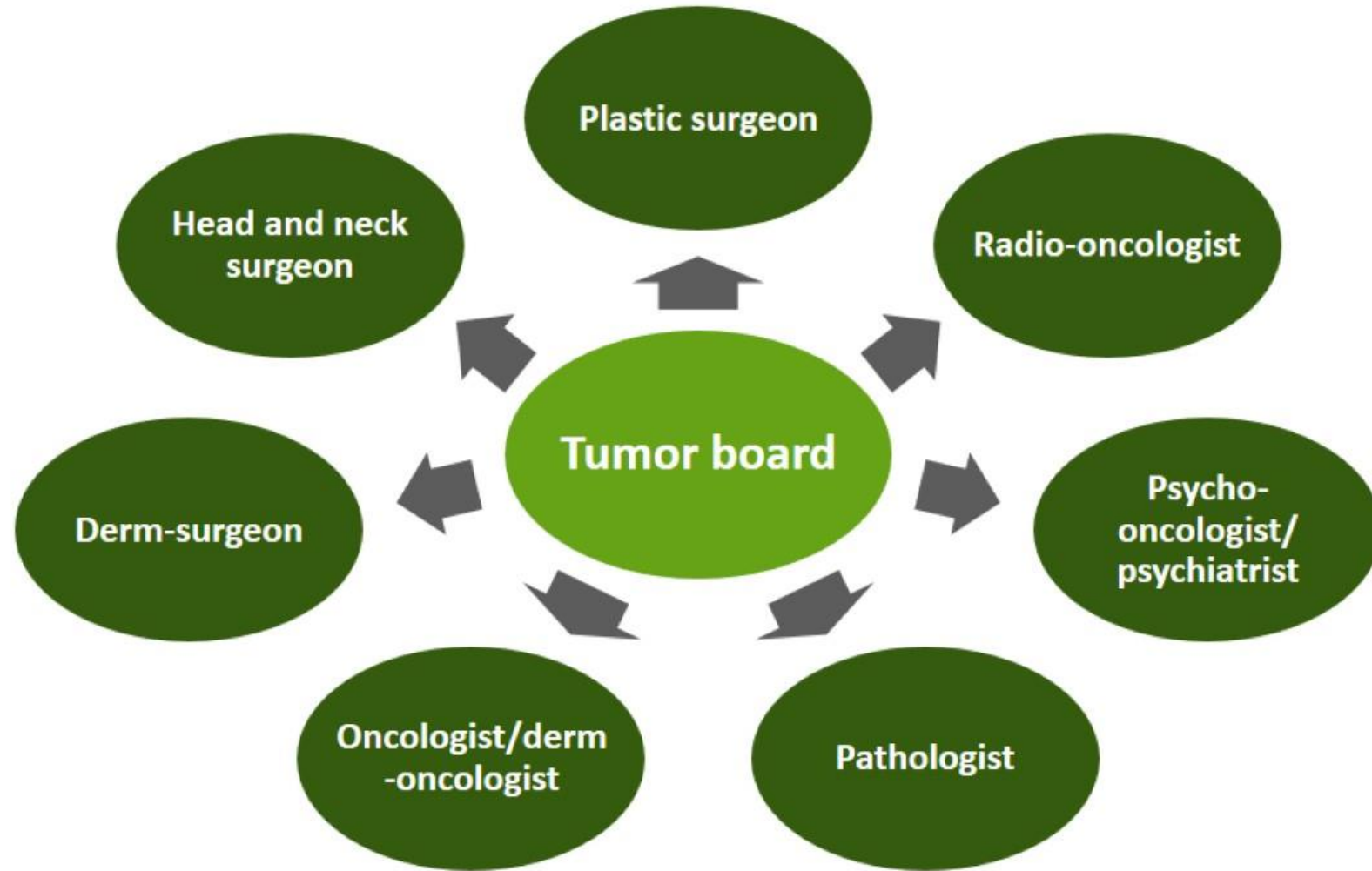


Image courtesy. Reinhard Dummer, MD, PhD.



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.ejcancer.com](http://www.ejcancer.com)



To date there is **no standard of care** for patients with locally advanced a/o metastatic cutaneous squamous cell carcinoma

# Možnosti systémovej liečby u pokročilého CSCC

- **Chemoterapia**

- na báze platiny, taxány, 5-FU, capecitabín
- elektrochemoterapia

- **Anti-EGFR**

- lapatinib
- cetuximab
- gefitinib /erlotinib
- erlotinib
- panitumumab

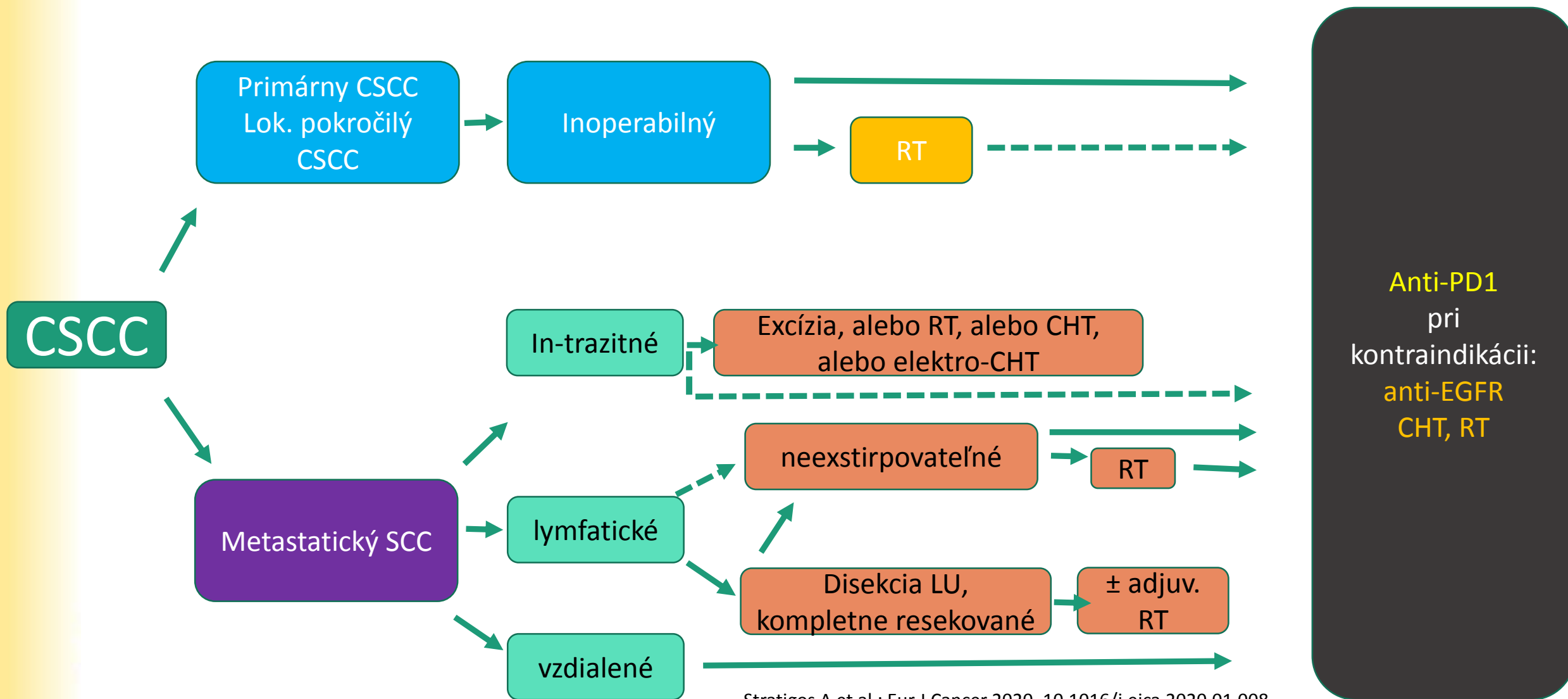
- **Imunoterapia:** anti-PD1

- cemiplimab
- pembrolizumab


- → Pacienti po orgánových transplantáciach ?



# Indikácie systémovej terapie u CSCC



# Pokročilý CSCC - guideliney: miesto anti-PD1

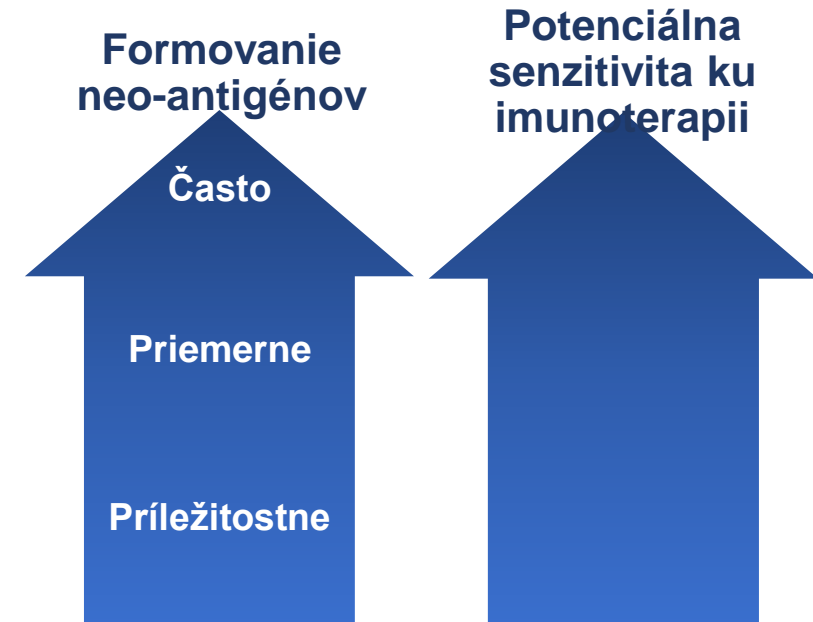
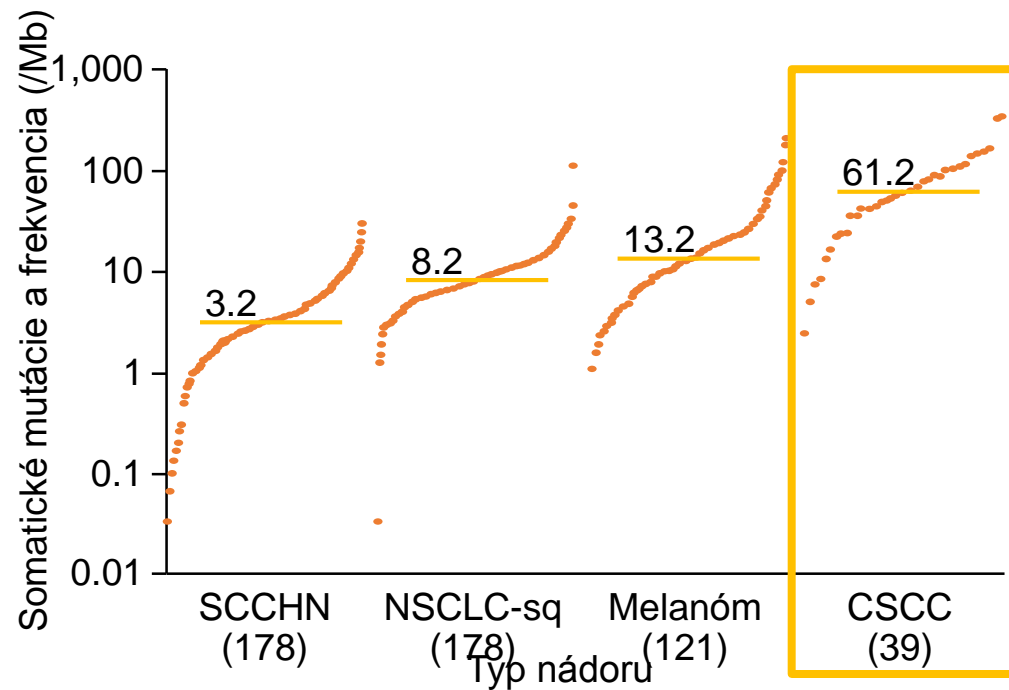
	S3k <sup>1</sup>	 National Comprehensive Cancer Network® <sup>2</sup>	EDF – EADO – EORTC <sup>3</sup>
Systemová liečba	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rozhodnutie interdisciplinárnej komisie o liečbe mts ochorenia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lokálne pokročilé ochorenie</li><li>• Inoperabilné, alebo nekompletne resekované regionálne postihnutie</li><li>• Regionálna lokorecidíva, alebo vzdialené mts</li></ul>	Metastatické, alebo lokálne pokročilé ochorenia

1. Leiter U et al JDDG 2020, 18, 400-13

2. NCCN 2019 Guidelines for patients

3. Peris K et al.: Eur J Cancer 2019, 118, 10-34

# Dôvody pre použitie IO u CSCC



Vysoká miera „tumor mutation burden“(TMB) → tvorba neo-antigénov zvýšenie antigenicity → imunogénne mikroprostredie <sup>1</sup>

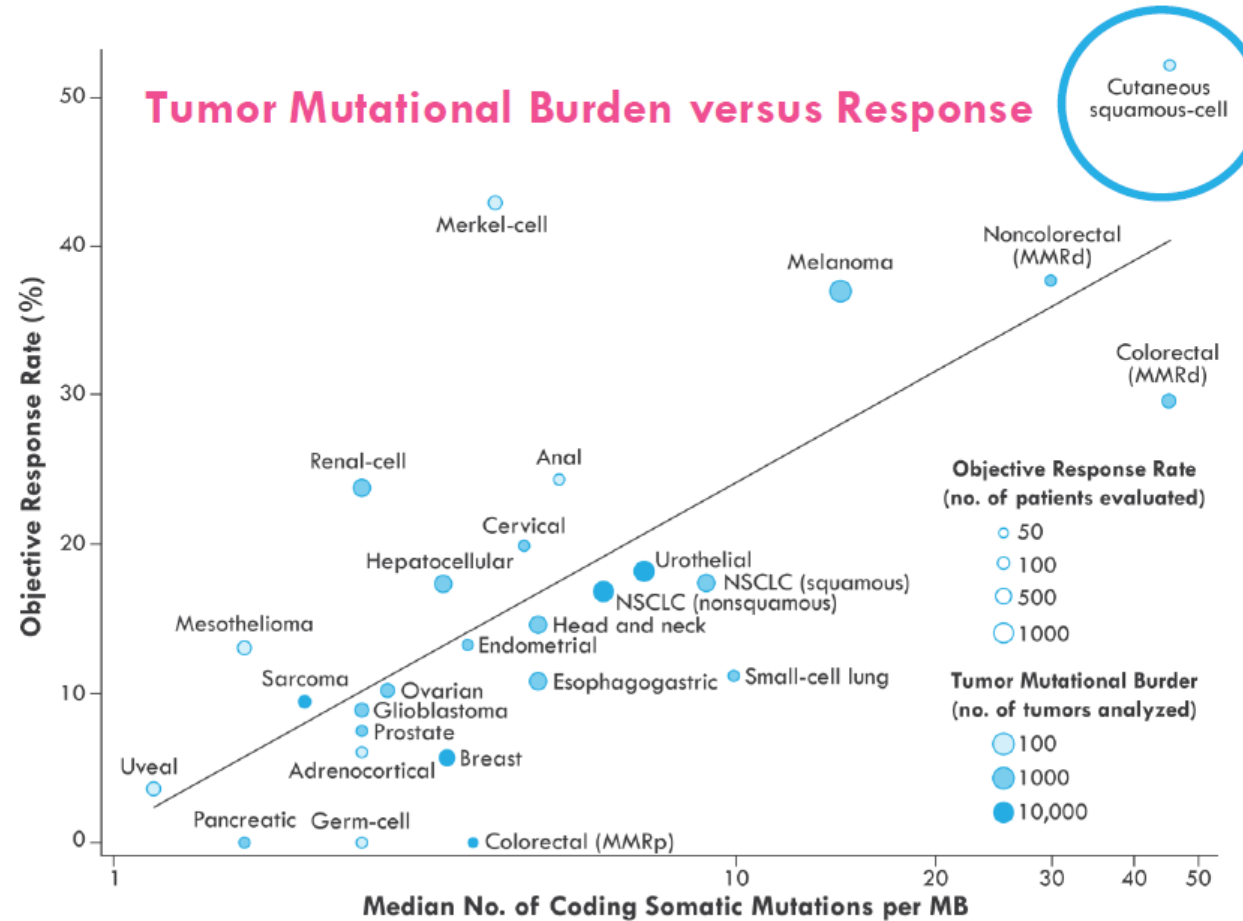
PD-L1 expresia často prítomná vo vysokej miere <sup>2</sup>

Red horizontal line and associated number in figure = median mutations per Mb.

CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; NSCLC, sq - lung squamous cell carcinoma; Mb, megabase of DNA; SCCHN, Squamous cell carcinoma of the head and neck.

1. Pickering CR, et al. *Clin Cancer Res.* 2014;20:6582–6592.; 2. Slater NA, et al. *J Cutan Pathol.* 2016;43:663-70.

# Tumor Mutational Burden

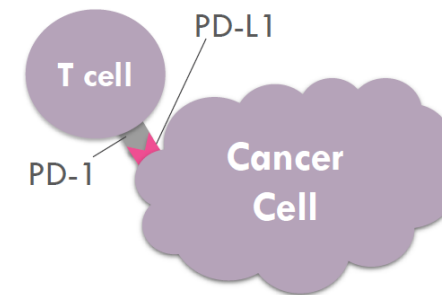


Yarchoan M, et al. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2500-2501.

# Cemiplimab – mechanizmus účinku

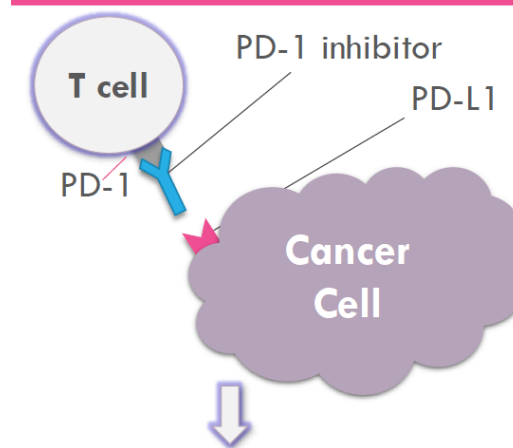
- Cemiplimab je plne humanizovaná monoklonálna protilátka imunoglobulínu G4 (IgG4), ktorá sa viaže na receptor programovanej bunkovej smrti PD-1 a blokuje jeho interakciu s ligandmi PD-L1 a PD-L2.
- Cemiplimab zosilňuje odpovede T buniek, vrátane protinádorových odpovedí, prostredníctvom blokády väzby PD-1 na ligandy PD-L1 a PD-L2.
- IX-2018 FDA registrácia, IV-2019 pozit. stanovisko EMA

## WITHOUT TREATMENT



Inactivates T-cell, cancer proliferates

## WITH TREATMENT



T cell is prevented from being inactivated by the cancer cell, cancer is attacked by immune system

# Pacienti vhodní na imunoterapiu s pokročilým CSCC

- Pacienti s pokročilým ochorením
- Lokálne pokročilý a metastatický nádor
- Pacienti, ktorí došli k progresii po chirurgickej liečbe
- Pacienti, ktorí nie sú kandidáti na chirurgickú liečbu z rôznych dôvodov, komorbidity, nízka pravdepodobnosť dosiahnutia R0 resekcie a ďalšie
- Pacienti, u ktorých nie je indikovaná kuratívna rádioterapia

# Papadopoulos KP, et al.

## *J Clin Oncol.*2017;35 (suppl; abstr. 9503)

### Investigator Assessed Preliminary Response Rate by RECIST 1.1 is 46.2% (ITT Population)

Investigator assessment	Metastatic (N=10), n (%)	Locally advanced (N=16), n (%)	Overall (N=26), n (%)
Complete response	0	2 (12.5)	2 (7.7)
Partial response	6 (60.0) <sup>†</sup>	4 (25.0)	10 (38.5)
Stable disease	1 (10.0)	5 (31.3)	6 (23.1)
Progressive disease	2 (20.0)	4 (25.0)	6 (23.1)
Not evaluated	1 (10.0)	1 (6.3)	2 (7.7)

**ORR (CR + PR + one unconfirmed PR) = 46.2% (12/26 patients; 95% CI: 26.6–66.6)**

**DCR (ORR + SD) = 69.2% (18/26 patients; 95% CI: 48.2–85.7)**

<sup>†</sup>Includes 5 confirmed partial responses and 1 unconfirmed partial response.  
CR, complete response; DCR, disease control rate; ITT, intention-to-treat;  
ORR, overall response rate; PD, progressive disease; PR, partial response;  
SD, stable disease; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

**Data cut-off date: 27 April 2017**



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

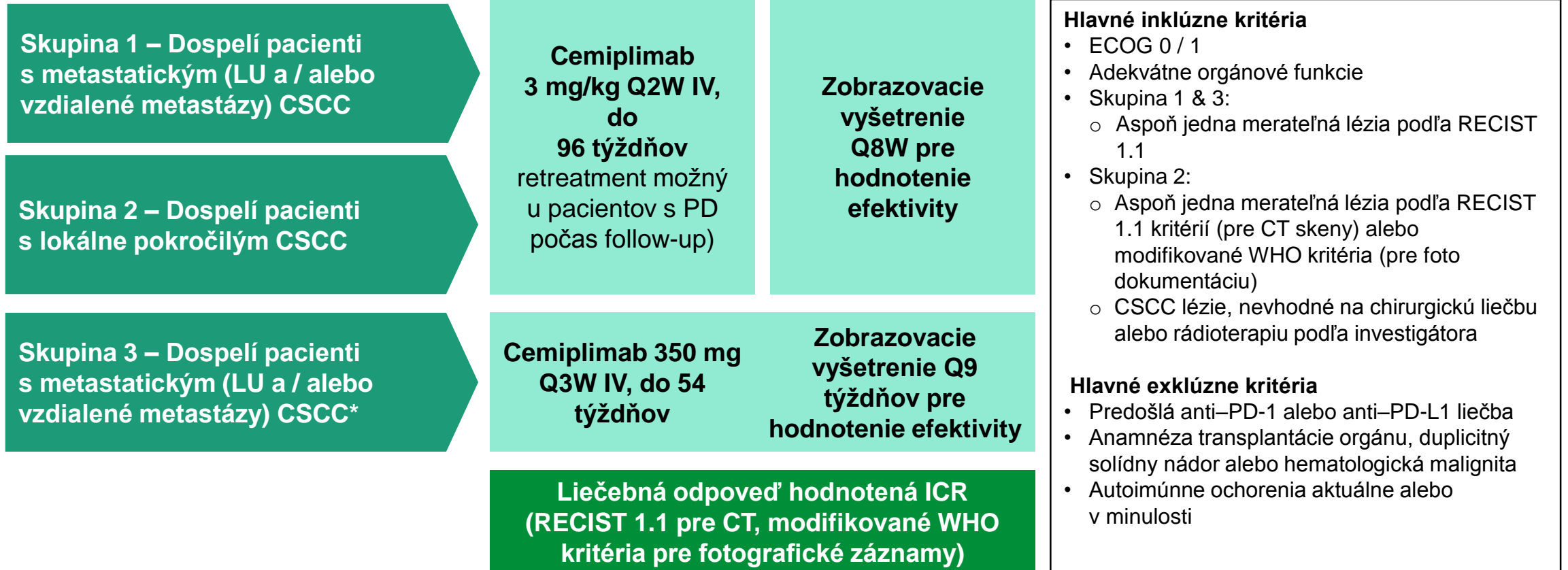
## PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma

M.R. Migden, D. Rischin, C.D. Schmults, A. Guminski, A. Hauschild, K.D. Lewis, C.H. Chung, L. Hernandez-Aya, A.M. Lim, A.L.S. Chang, G. Rabinowits, A.A. Thai, L.A. Dunn, B.G.M. Hughes, N.I. Khushalani, B. Modi, D. Schadendorf, B. Gao, F. Seebach, S. Li, J. Li, M. Mathias, J. Booth, K. Mohan, E. Stankevich, H.M. Babiker, I. Brana, M. Gil-Martin, J. Homsí, M.L. Johnson, V. Moreno, J. Niu, T.K. Owonikoko, K.P. Papadopoulos, G.D. Yancopoulos, I. Lowy, and M.G. Fury

Dostupné na [www.nejm.org](http://www.nejm.org)



# Štúdia EMPOWER-CSCC-1- Dizajn (NCT02760498)



\*Data not yet available

CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IV, intravenous; PD, programmed cell death; PD-L, PD-ligand; Q[n]W, every [n] weeks; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria In Solid Tumours version 1.1; WHO, World Health Organisation.

1. Guminski et al. *J Clin Oncol.* 2019;37 (suppl; abstr 9526) [poster presentation]. 2. Migden MR, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37 (suppl; abstr 6015) [poster presentation].

**Group 1: Data cut-off date: September 20, 2018**

**Group 2: Data cut-off date: October 10, 2018**

# Liečebná odpoveď – Nezávislá hodnotiaca komisia - pacienti s pokročilým CSCC (skupiny 1 a 2)

	Metastatický CSCC (n=59) <sup>1</sup>	Lokálne pokročilý CSCC (n=78) <sup>2</sup>
Medián trvania follow-up, mesiace (rozsah)	16.5 (1.1 – 26.6)	9.3 (0.8 – 27.9)
Najlepšia odpoveď, n (%)		
CR	10 (16.9)	10 (12.8)
PR	19 (32.2)	24 (30.8)
SD	9 (15.3)	28 (35.9)
Non-CR/non-PD <sup>†</sup>	4 (6.8)	0
PD	10 (16.9)	9 (11.5)
Nedostupné <sup>‡</sup>	7 (11.9)	7 (9.0)
ORR, % (95% CI)	49.2 (35.9–62.5)	43.6 (32.4–55.3)
ORR podľa INV % (95% CI)	49.2 (35.9-62.6)	52.6 (40.9-64.0)
CR / PR	4 (6.8) / 25 (42.3)	13 (16.7) / 28 (35.9)
DCR % (95% CI)	71.2 (57.9–82.2)	79.5 (68.8–87.8)
Kontrola trvania odpovede, % (95% CI) <sup>§</sup>	62.7 (49.1–75.0)	62.8 (51.1–73.5)
Median času do odpovede, mesiace (rozsah) <sup>¶</sup>	1.9 (1.7–9.1)	1.9 (1.8–8.8)

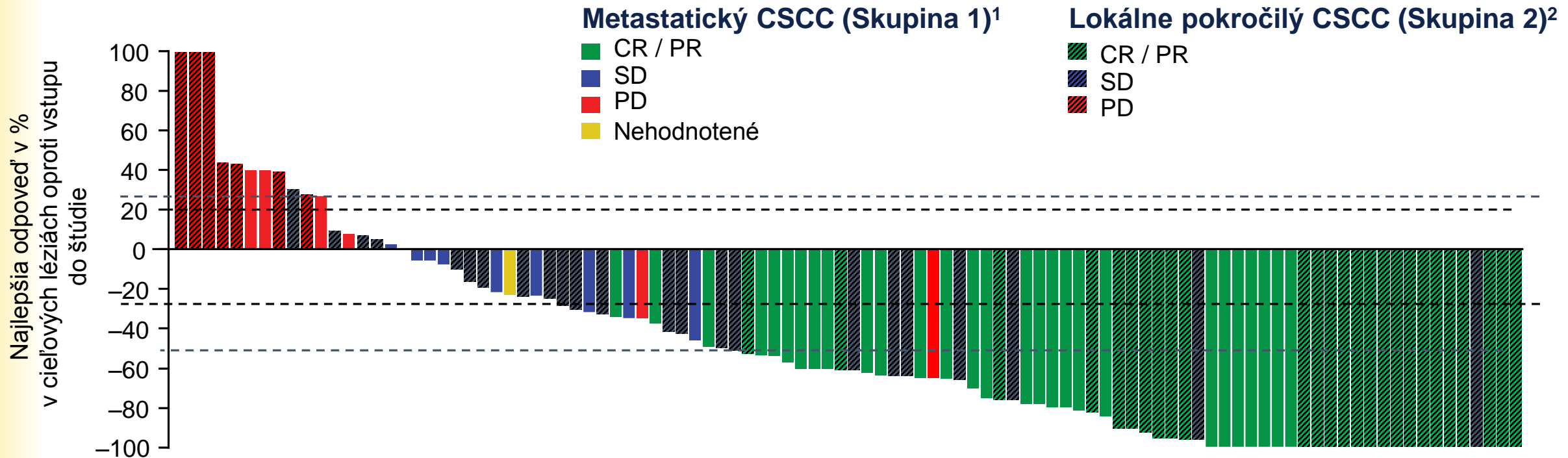
Data cut-off date: Sept 20, 2018 (Group 1); Oct 10, 2018 (Group 2)

<sup>†</sup>Patients with non-measurable disease on central review of baseline imaging. <sup>‡</sup>Include missing and unknown tumor response. <sup>§</sup>Defined as the proportion of patients without progressive disease for at least 105 days.

<sup>¶</sup>Data shown are from patients with confirmed responses.

INV investigator assessment

# Najlepšia odpoveď v cieľových léziách u pacientov s pokročilým CSCC podľa ICR



Data cut-off date: Sept 20, 2018 (Group 1); Oct 10, 2018 (Group 2)

Bars show the best percentage change in the sum of target lesion diameters from baseline for 45 patients with metastatic CSCC who underwent radiologic evaluation per ICR and 56 patients with locally advanced CSCC who underwent photography evaluation per modified WHO criteria by ICR after treatment initiation. Lesion measurements after progression were excluded. Black horizontal dashed lines indicate RECIST 1.1 criteria for partial response ( $\geq 30\%$  decrease in the sum of target lesion diameters) and progressive disease ( $\geq 20\%$  increase in the target lesion diameters). Blue horizontal dashed lines indicate WHO criteria for partial response ( $\geq 50\%$  decrease in the sum of target lesion diameters) and progressive disease ( $\geq 25\%$  increase in the target lesion diameters).

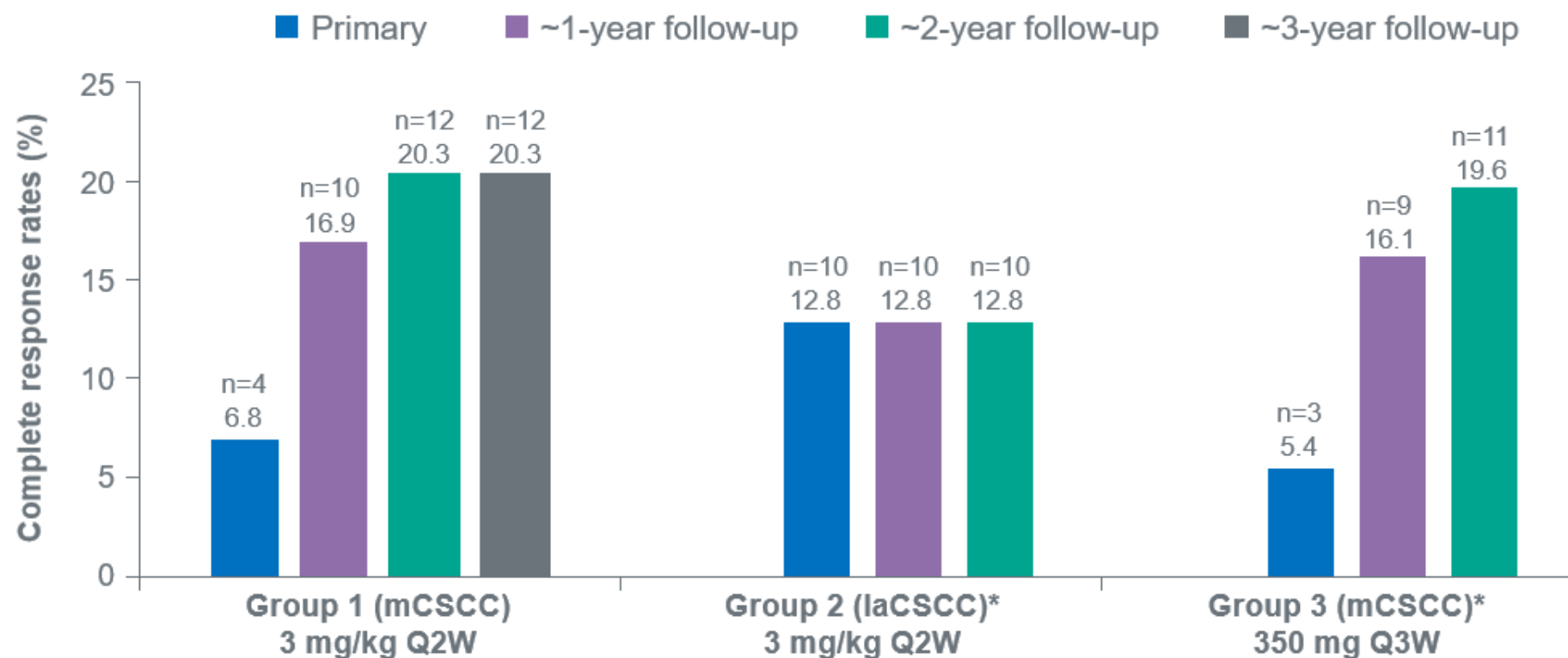
CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; ICR, independent central review; RECIST 1.1, Response

Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1; WHO, World Health Organization

1. Guminski AD, et al. *J Clin Oncol* 2019;37 (suppl; abstr 9526); 2. Migden MR, et al. *J Clin Oncol* 2019;37 (suppl; abstr 6015)

# Complete Response Rates per ICR

Compared to the previous update,<sup>1</sup> two additional patients achieved a complete response in Group 3 in this current follow-up data



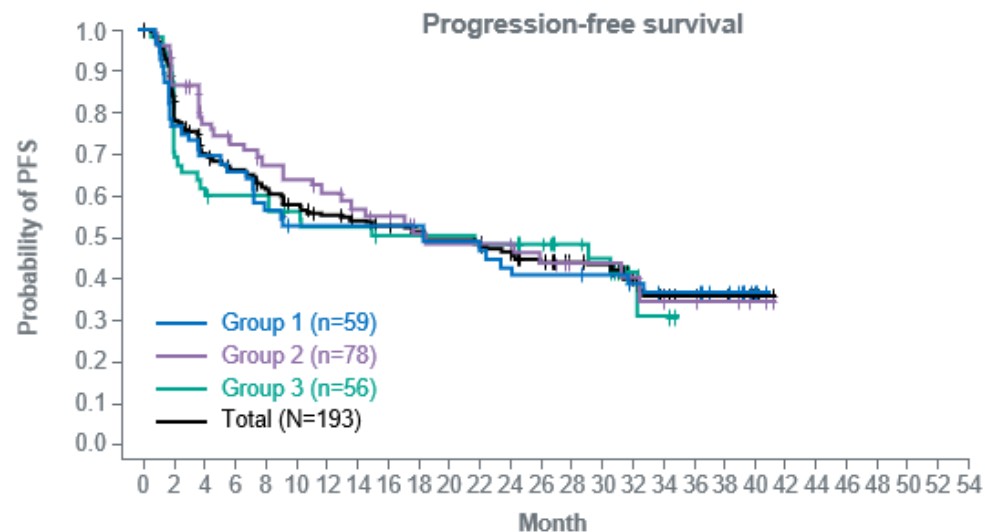
Data cut-off date: October 11, 2020

\*The timepoint for the primary analyses for Groups 2 and 3 data were approximately 1 year after the Group 1 primary analysis.

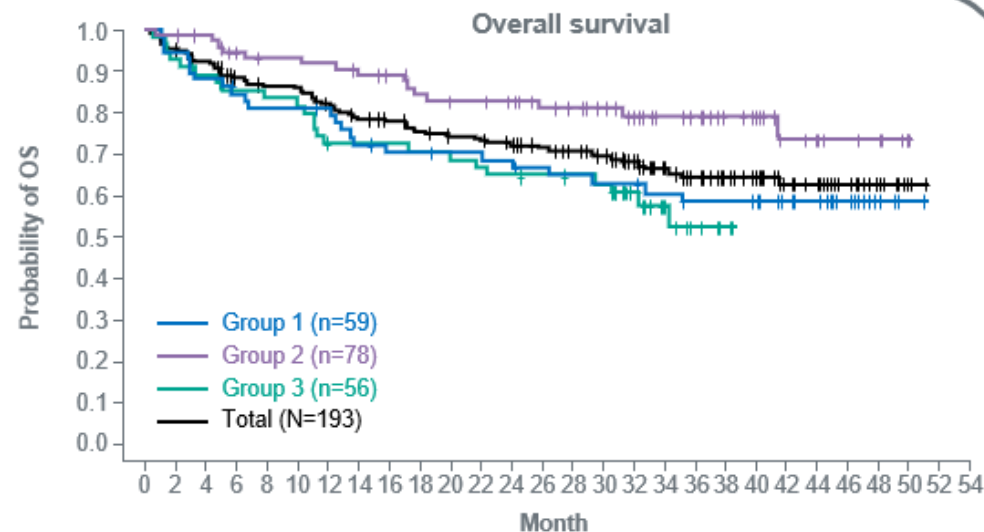
1. Rischin D, et al. ASCO 2020. Poster 367.

ICR=independent central review; laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC=metastatic CSCC; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks.

# Kaplan–Meier Curves for Progression-Free Survival per ICR and Overall Survival



Number of patients at risk	
Group 1 (n=59)	59 42 38 36 32 27 27 27 27 25 25 22 21 21 20 18 16 16 13 6 0 0 0 0 0 0 0
Group 2 (n=78)	78 61 49 44 40 38 34 30 28 23 22 22 21 19 15 15 10 6 5 4 2 0 0 0 0 0 0 0
Group 3 (n=56)	56 49 34 32 32 29 27 27 25 25 25 24 23 21 15 13 4 3 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Total (N=193)	193 152 121 112 104 94 88 84 80 75 72 71 66 61 51 48 32 25 21 17 8 0 0 0 0 0 0 0



Number of patients at risk	
Group 1 (n=59)	59 56 52 49 47 47 46 41 39 38 38 37 35 34 33 33 31 29 29 28 23 20 11 4 1 0 0
Group 2 (n=78)	78 76 73 67 65 65 64 62 59 55 53 53 51 47 44 41 38 30 27 22 20 12 9 6 5 1 0 0
Group 3 (n=56)	56 52 49 46 45 44 38 38 38 37 37 35 34 32 31 30 20 13 5 2 0 0 0 0 0 0 0 0
Total (N=193)	193 184 174 162 157 156 148 141 136 131 128 126 122 114 109 104 89 74 61 53 48 35 29 17 9 2 0 0

- The ICR Kaplan–Meier estimated PFS at 24 months improved to 46.9% [95% CI: 39.2–54.3], up from 44.2% [95% CI: 36.1–52.1] in the previous data cut<sup>1</sup>
- Median OS has not been reached. The Kaplan–Meier estimated probability of OS at 24 months was 73.1% [95% CI: 66.0–78.9]

**Data cut-off date: October 11, 2020**

1. Rischin D, et al. ASCO 2020. Poster 367.

CI=confidence interval; ICR=independent central review; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

# EMPOWER-CSCC-1 - závery

- 43-mes. dáta ukazujú postupné zlepšovanie trvania odpovede (DOR) v ramene cemiplimabu u pokročilých CSCC , ako aj zlepšovanie celkového prežívania kompletných odpovedí v ramene cemiplimabu 350 mg á 3t
- Výsledky ukazujú, že cemiplimab má v liečbe CSCC významnú a dlhotrvajúcu efektívitu
- Medián trvania odpovede v dobe data cut-off nebol dosiahnutý
- V dobe data cut-off sa stále pozorovali liečebné odpovede u väčšiny pacientov v štúdií
- Žiadne nové bezpečnostné signály, profil toxicity je porovnateľný s inými ICIs zo skupiny anti-PD-1





## Guidelines

## European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Tre

Alexander J. Stratigos<sup>a,\*</sup>, Claus Garbe<sup>b</sup>, Clio Dessinioti<sup>a</sup>, Celest Veronique Bataille<sup>c</sup>, Lars Bastholt<sup>e</sup>, Brigitte Dreno<sup>f</sup>, Maria Concetta Fargnoli<sup>g</sup>, Ana M. Forsea<sup>h</sup>, Cecille Frenard<sup>i</sup>, Catherine A. Harwood<sup>j</sup>, Axel Hauschild<sup>k</sup>, Christoph Hoeller<sup>k</sup>, Lidija Kandolf-Sekulovic<sup>l</sup>, Roland Kaufmann<sup>m</sup>, Nicole W.J. Kelleners-Smeets<sup>n</sup>, Josep Malvehy<sup>p</sup>, Veronique del Mark R. Middleton<sup>q</sup>, David Moreno-Ramirez<sup>s</sup>, Giovanni Pelle Ketty Peris<sup>u,v</sup>, Philippe Saïg<sup>w</sup>, Marieke H.J. van den Beuken-van Everdingen<sup>o</sup>, Ricardo Vieira Iris Zalaudek<sup>y</sup>, Alexander M.M. Eggermont<sup>z</sup>, Jean-Jacques Gr behalf of the European Dermatology Forum (EDF), the Europe Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

<sup>a</sup> 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>b</sup> Centre for Dermatooncology, Department of Dermatology, Eberhard Karls University, Tuebingen, Germany

<sup>c</sup> Université de Paris, INSERM U976, AP-HP, Dermatology Department, Saint Louis Hospital, Paris, France

<sup>d</sup> Mount Vernon Cancer Centre, East and North NHS Trust, Northwood, UK

<sup>e</sup> Department of Oncology, Odense University Hospital, Odense, Denmark

<sup>f</sup> Dermatology Department, CHU Nantes, Université Nantes, CIC 1413, CRCINA Inserm U1232, Nantes, France

<sup>g</sup> Dermatology – Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy

<sup>h</sup> Carol Davila University of Medicine and Pharmacy Bucharest, Department of Oncologic Dermatology, I Hospital Bucharest, Romania

<sup>i</sup> Centre for Cell Biology and Cutaneous Research, Blizard Institute, Barts and the London School of Medicine, Queen Mary University of London, UK

<sup>j</sup> Department of Dermatology, University Hospital (UKSH), Kiel, Germany

<sup>k</sup> Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Austria

<sup>l</sup> Department of Dermatology, Medical Faculty, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

<sup>m</sup> Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Frankfurt University Hospital, Frankfurt, Germany

<sup>n</sup> Department of Dermatology, Maastricht University Medical Centre+, GROW Research Institute for Onco-Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht, the Netherlands

<sup>o</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>p</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>q</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>r</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>s</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>t</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>u</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>v</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>w</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>x</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>y</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>z</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>aa</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>ab</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

<sup>ac</sup> Corresponding author: 1st Department of Dermatology-Venereology, National and Kapodistrian Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [alstrat2@gmail.com](mailto:alstrat2@gmail.com) (A.J. Stratigos).

**Recommendation 10.****Immunotherapy for lacSCC or mcSCC**

Grade of recommendation: A

Level of evidence: 2

\*Cemiplimab is currently the only approved medication in Europe, while pembrolizumab is investigated in clinical studies.

**Evidence-based recommendation**

Patients with mcSCC or lacSCC who are not candidates for curative surgery or curative radiation should receive first-line treatment with a PD-1 antibody\*.

Phase 1 and 2 study of cemiplimab [78].

Phase 1 and 2 of pembrolizumab [87,88].

Strength of consensus: 100%

cSCC<sup>a</sup>

Primary cSCC

Metastatic cSCC

transit  
metastasisNodal  
metastasisDistant  
metastasis

Multidisciplinary board

Local  
resection  
or  
radiation  
therapy,  
chemo  
therapyCannot be  
completely  
excised

RT

Lymph node  
dissection<sup>e</sup>Completely  
resected± Adjuvant  
RT<sup>a</sup>Systemic therapy anti-PD1<sup>d</sup>Indication to anti-PD1: anti-EGFRi +chemo/RT<sup>d</sup>

Fig. 1. Main therapeutic indications for cSCC. Strength of consensus: 90%. <sup>a</sup>For detailed indications and recommendations of treatment, refer to relevant section text in the Guidelines. <sup>b</sup>Locally advanced by definition not amenable to curative surgery or curative RT. <sup>c</sup>Lymph node dissection as indicated. <sup>d</sup>All systemic treatments are off-label, except for anti-PD-1 agent cemiplimab that is approved by FDA/EMA for patients with locally advanced or metastatic cSCC who are not candidates for curative surgery or curative radiation. cSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; RT, radiotherapy; EGFRi, epidermal growth factor receptor inhibitors; FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency.

# PRÍKLAD REDUKCIE VIDITEĽNYCH LÉZIÍ CSCC PO LIEČBE CEMIPLIMABOM ZO ŠTÚDIE

**70-ročná žena s veľkým CSCC nádorom  
v oblasti chrbta**

Úvodne



Týždeň 48

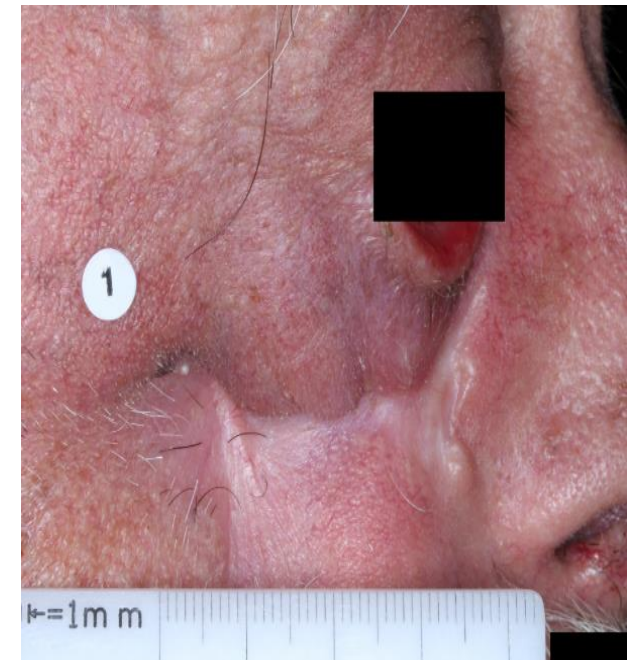


**70-ročný muž s veľkým CSCC na tvári**

Úvodne



Týždeň 18



Žiadny pacient predtým nebol liečený rádioterapiou alebo inou systémovou liečbou

CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma .

1.Guminski et al. *J Clin Oncol.* 2019:37, 2. Migden MR, et al. *J Clin Oncol.* 2019:37

Data cut-off date: 20 Sep 2018 (Group 1); 10 Oct 2018 (Group 2).



# Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) Regardless of Attribution u pacientov s pokročilým CSCC

	Skupina 1 Metastatický CSCC (n=59) <sup>1</sup>		Skupina 2 Lokálne pokročilý CSCC (n=78) <sup>2</sup>		Spolu (n=137) <sup>3</sup>	
	Všetky grade	Grade ≥3	Všetky grade	Grade ≥3	Všetky grade	Grade ≥3
Všetky	59 (100.0)	30 (50.8)	78 (100.0)	34 (43.6)	137 (100.0)	64 (46.7)
Závažné	24 (40.7)	20 (33.9)	23 (29.5)	19 (24.4)	47 (34.3)	39 (28.5)
Vedúce k prerušeniu liečby	6 (10.2)	4 (6.8)	6 (7.7)	5 (6.4)	12 (8.8)	9 (6.6)

## Metastatický CSCC (Skupina 1)<sup>1</sup>

### Grade ≥3 TEAEs pozorované u >1 pacienta

- Cellulitída (n=4; 6.8%)
- Pneumonitída (n=3; 5.1%)
- Anémia, dyspnoe, hyperkalcémia, nový primárny CSCC, pleurálny výpotok, pneumónia (každá n=2; 3.4%)

### Grade ≥3 TEAEs vedúce k prerušeniu liečby

- Pneumonitída (n=3; 5.1%)
- Aseptická meningitída, zmätenosť, bolesti krku, (u toho istého pacienta: n=1; 1.7%)

## Lokálne pokročilý CSCC (Skupina 2)<sup>2</sup>

### Grade ≥3 TEAEs pozorované u >1 pacienta

- Hypertenzia (n=6; 7.7%)
- Pneumónia (n=4; 5.1%)
- Hyperglykémia a cellulitída (každá n=3; 3.8%)
- Karcinóm prsníka, pády, hyponatrémia, lymfopénia, svalová slabosť, pneumonitis, sepsa, uroinfekcia (každá n=2; 2.6%)

### Grade ≥3 TEAEs vedúce k prerušeniu liečby

- Pneumonitída (n=2; 2.6%)
- Encephalitída, hepatitída, zvýšenie AST, pneumónia, proktitída (každá n=1; 1.3%)

Data cut-off date: Sept 20, 2018 (Group 1); Oct 10, 2018 (Group 2)

CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; TEAE, treatment-emergent adverse event.

1. Guminski et al. J Clin Oncol. 2019;37 (suppl; abstr 9526) [poster presentation]. 2. Migden MR, et al. J Clin Oncol. 2019;37 (suppl; abstr 6015) [poster presentation]. 3. Data on File, Regeneron Pharmaceuticals Inc.

# Kazuistika č. 1 - cemiplimab

Dermatovenerologická klinika FN KV a 3. LF UK, Praha

- pacientka narodená v r. 1953
- anamnéza viacpočetných lokálne pokročilých, histologicky verifikovaných spinaliómov v oblasti ľavého i pravého predkolenia a na dorze pravej ruky
- PET/CT zo 17.3. 2020 potvrdilo makroskopický obraz metabolicky aktívnych TU
  - chirurgická terapia ani RAT neboli indikované
  - bola nasadená liečba cemiplimabom

# Kazuistika č. 1 - cemiplimab

- pacientka bola pred terapiou najprv paliatívne ožiarená na tumory ľavého predkolenia v TD: 37,5 Gy, 15 frakcií á 2,5 Gy (19. 5. - 8. 6. 2020)
- po zahájení terapie cemiplimabom aplikovaná tiež RAT na pravé predkolenie
- sclerosis multiplex, ktorá jej bola diagnostikovaná v roku 2009, je t. č. v remisii, nasadenie anti-PD-1 imunoterapie bolo konzultované s neurológom
- dľa CT bez prítomnosti reg. a vzdialených MTS
- výkonnostný status: ECOG/PS 0, silne motivovaná k ďalšej terapii, s dostatočnou podporou v rodine

# Kazuistika č. 1 - cemiplimab

- 1. dávka cemiplimabu bola podaná v letných mesiacoch , keď kožný nález výrazne progredoval (obr. 1 a 2)
- zatiaľ celkovo podaných 5 aplikácií čiastočne redukovalo veľkosť masy

Obrázek 1 PDK dorzálně – před léčbou.



Obrázek 2 PDK profil – před léčbou.



Obrázek 3 PDK dorzálně – po páté dávce cemiplimabu.



Obrázek 4 PDK profil – po páté dávce cemiplimabu.



# Kazuistika č. 2 - cemiplimab

Dermatovenerologická klinika VFN a 1.LF UK v Prahe

- pacient, muž ročník 1936
- OA: stav po niekoľkých drobných mozgových príhodách, dlhodobo warfarinizovaný, hypertrofia prostaty
- TO:
  - opakovane liečený v spádovej ambulancii pre mnohopočetné recidivujúce aktinické keratózy na hlave, chrbte a končatinách
  - v r.2015 odoslaný na Dermatovenerologickú kliniku VFN a +1.LF UK v Prahe pre vznik erodovaného nodulu na kalve vľavo
  - indikovala sa totána excízia nodulárneho ložiska na kalve, histologicky potvrdený spinocelulárny karcinóm, Gr.2

## Kazuistika č. 2 - cemiplimab

- v januári 2018 ďalšie nádorové ložisko na krku za ľavým ušným lalokom, realizovaná totálna kompletná excízia, histologicky potvrdený spinocelulárny karcinóm
- v r. 2019 cca 4 mesiace rastúci kožný nodul na kalve F-P vpravo prítomné vyvýšené ložisko veľkosti 45 x 45 x 10 mm bez ulcerácie, z probatórnej excízie histologicky spinocelulárny karcinóm

OBRÁZEK Č. 1

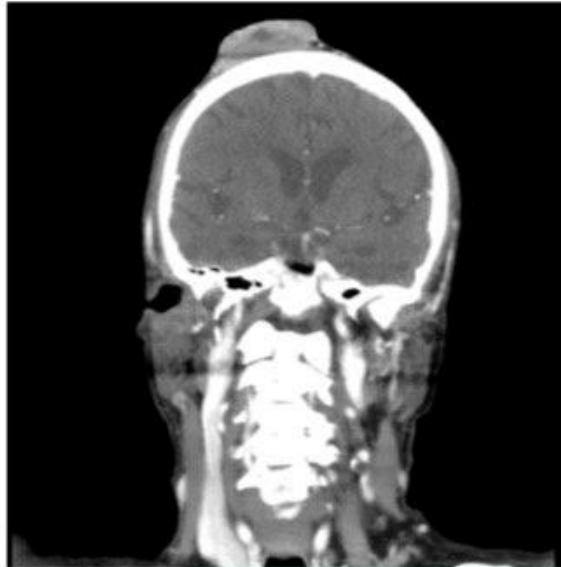
Nodulární skvamózní karcinom na kalvě



Zdroj: Archiv autorky

OBRÁZEK Č. 2

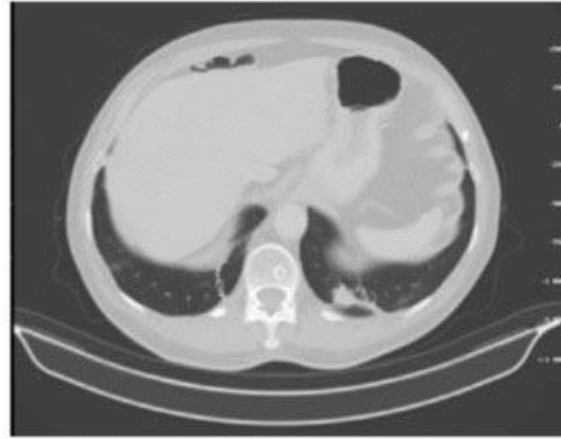
CT obraz ložiska na kalvě



Zdroj: Archiv autorky

OBRÁZEK Č. 3

CT obraz plicní metastázy



Zdroj: Archiv autorky

OBRÁZEK Č. 4

Nádor před zahájením léčby cemiplimabem



Zdroj: Archiv autorky

## Kazuistika č. 2 - cemiplimab

- CT vyšetrenie odhalilo solídnu formáciu veľkosti 60 × 44 × 46 mm, s drobnou centrálnou nekrózou v konvexite kalvy P vpravo, MTS pľúc
- pac. odmietol bioptické vyšetrenie pľúcneho ložiska
- pre rozsah nádoru, vek pacienta a st.p.opak. CMP nebola indikovaná OP ani RAT
- pacient bol indikovaný k imunoterapii cemiplimabom
- v marci 2020 bola schválená liečba
- 3. 4. 2020 bola aplikovaná 1. dávka



## Kazuistika č. 2 - cemiblimab

- cemiplimab bol podávaný á 3 týždne v dávke 350 mg i. v.
- pacient toleroval liečbu bez komplikácií
- už po 6 týždňoch bol dosiahnutý výrazný liečebný účinok (obrázky č. 4, 5).
- pacientovi sme do súčasnej doby aplikovali 7 dávok cemiplimabu, cíti sa dobre, nepozoruje žiadne príznaky toxicity liečby.
- klinicky aj podľa CT vyšetrenia z dňa 7. 9. 2020 prítomná takmer kompletná regresia ložiska na kalve a stabilizácia pľúcneho nálezu

OBRÁZEK Č. 5

Nádor po třech dávkách cemiplimabu



Zdroj: Archiv autorů

OBRÁZEK Č. 6

Téměř kompletní regrese po sedmi dávkách cemiplimabu

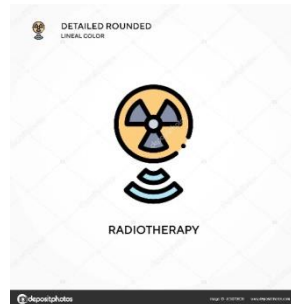


# Záver

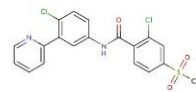
- Epidermálne tumory – významný vzostup v posledných dekádach so stúpajúcim dopadom na zdravie, farmakoekonomiku
- Interdisciplinárny manažment



Štandard  
u nekomplikovaných  
BCC a CSCC



Limitované použitie  
RT napriek dobrej  
rádiosenzitivite  
= iba lokálny efekt



BCC: hedgehog  
inhibítory 65%  
pacientov profituje



SCC: Anti-PD 1 - nový  
štandard  
Komplexný, rýchly a  
pretrvávajúci účinok  
u ~ 50% pacientov  
s pokročilým CSCC



Anti-PD1:  
Adjuvancia ?  
Neoadjuvancia ?