

Carcinoma squamoso cutaneo: trattamento immunoterapico della malattia localmente avanzata e metastatica

LUIGI SCARPATO¹, ESTER SIMEONE¹, CLAUDIA TROJANIELLO¹, MARCO PALLA¹, MARIA GRAZIA VITALE¹, PAOLO ASCIERTO¹

¹Istituto Nazionale dei Tumori, IRCCS Fondazione "G. Pascale", Napoli.

Pervenuto il 4 giugno 2020. Accettato l'11 giugno 2020.

Riassunto. L'anticorpo monoclonale umano cemiplimab, inibitore del checkpoint immunitario PD-1, rappresenta il primo trattamento immunoterapico per il carcinoma squamoso della cute localmente avanzato e metastatico. In virtù del suo profilo di sicurezza ed efficacia, è stato approvato in Europa e negli Stati Uniti ed è utilizzato nella comune pratica clinica.

Parole chiave. Anti-PD1, anziani, cancro, carcinoma squamoso, immunoterapia, inibitori dei check-point immunitari, metastasi, radioterapia, oncologia, tumori cutanei non melanoma.

Cutaneous squamous cell carcinoma: immunotherapy for locally advanced and metastatic disease.

Summary. The human monoclonal antibody cemiplimab, an immune check-point inhibitor, is the first immunotherapy treatment for locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. Due to its safety and efficacy profile, it has been approved in Europe and US and used in common clinical practice.

Key words. Anti-PD1, cancer, elderly, immune-checkpoint inhibitors, immunotherapy, metastasis, non-melanoma skin cancer (NMSC), oncology, radiotherapy, squamous cell carcinoma.

Introduzione

I carcinomi cutanei non melanoma (NMSC) rappresentano i tumori maligni più frequenti in assoluto, la cui incidenza continua ad aumentare in tutto il mondo. Sebbene le opzioni di trattamento per i NMSC si basino in gran parte su metodi chirurgici e spesso demolitivi, soprattutto per le forme localizzate¹, le forme avanzate e metastatiche (linfonodali e a distanza) possono necessitare di terapie sistemiche. L'elevato Tumor mutational burden (TMB) con la presenza di numerosi neoantigeni tumorali che rendono tale neoplasia più immunogenica² e l'elevata incidenza di tali NMSC in pazienti immunocompromessi dimostrano chiaramente un coinvolgimento del sistema immunitario nella patogenesi di queste neoplasie.

Il carcinoma cutaneo a cellule squamose (CSCC) è il secondo tumore cutaneo non melanoma più comune. Insorge solitamente da cheratinociti epidermici o da strutture annessiali³ su lesioni precancerose quali cheratosi attiniche, ulcere croniche, radiodermi, ma può anche svilupparsi *de novo* o su cute cronicamente danneggiata ed è in grado di metastatizzare inizialmente ai linfonodi regionali e successivamente a distanza.

Sebbene la probabilità di metastasi sia stimata tra il 2 e il 5% e il potenziale metastatico a distanza sia basso, la presenza di metastasi a distanza è associata a prognosi scarsa e a una sopravvivenza ben inferiore a 2 anni.

È pertanto fondamentale valutare adeguatamente tutti i casi non sottovalutando la potenziale elevata aggressività di questo tumore⁴.

Cemiplimab è un anticorpo monoclonale capace di stimolare una risposta antitumorale attraverso la modu-

lazione del checkpoint immunitario PD-1 (che promuove l'apoptosi T cellulare), con conseguente rimozione del blocco inibitorio dei linfociti T e attivazione di un attacco diretto contro le cellule neoplastiche. È il primo farmaco approvato dall'agenzia europea del farmaco (EMA) e dall'agenzia americana del farmaco (FDA) per i pazienti affetti da carcinoma squamoso cutaneo localmente avanzato o metastatico, non candidabili a trattamento chirurgico o radioterapico con intento curativo.

La somministrazione avviene per via endovenosa alla posologia di 350 mg ogni tre settimane. Le risposte sono durature, poiché la durata mediana della risposta e la sopravvivenza globale mediana non sono state ancora raggiunte.

Il farmaco è ben tollerato e la maggior parte delle reazioni avverse immunorelate è gestibile se diagnosticata precocemente con terapie immunosoppressive, quale il cortisone. Dall'evidenza scientifica il beneficio clinico dei pazienti e la qualità della vita sono risultati essere clinicamente significativi.

Possibili trattamenti di seconda linea sono i chemioterapici a base di platino oppure i farmaci anti-EGFR. Sono attualmente in corso trial clinici per valutarne l'efficacia sia in fase adiuvante sia in quella neoadiuvante⁶.

Caso clinico 1

CARCINOMA SQUMOSO SCARSAMENTE DIFFERENZIATO DEL LABBRO SUPERIORE, CAVITÀ NASALE, REGIONE MASCELLARE E PIRAMIDE NASALE

Descriviamo il caso di una paziente di 75 anni, affetta da sindrome depressiva, che nell'anno 2017 riferiva

la comparsa di neoformazione cutanea (figura 1) in forma di placca ulcerata, crateriforme, con crosta sierosa centrale, caratterizzata da pattern vascolare polimorfo (figura 2), localizzata alla narice sx, per la quale praticava esame biotipico incisionale con diagnosi istologica di carcinoma squamoso.

Nel mese di novembre dello stesso anno effettuava trattamento crioterapico con azoto liquido con mancata risoluzione della lesione, che anzi recidivava nei mesi successivi e andava successivamente a interessare l'intera cavità nasale, il labbro e la regione nasogeniana (quest'ultima sottoposta a esame citologico mediante agoaspirato per ulteriore conferma istologica).

A fine 2018 eseguiva trattamento radioterapico del labbro (dose totale 22 Gy), regione nasale (dose totale 27 Gy) e fossa nasale (dose totale 54 Gy in 27 sedute) con parziale riduzione della massa tumorale e raggiungimento della dose totale somministrabile, con impossibilità a effettuare nuovi cicli di terapia radiante.

L'esame TC con mdc del massiccio facciale di gennaio 2019 evidenziava «addensamento dei tessuti molli della base della piramide nasale e regione naso-

labiale superiore. Asimmetria dei seni sfenoidali per ipoespansione e obliterazione subtotale su base mucopolipoide del destro». Clinicamente la neoformazione aumentava notevolmente di dimensioni fino a interessare entrambe le narici, la columella e il labbro superiore (figura 3).

La paziente praticava da maggio a settembre 2019 un ciclo di terapia con cetuximab i.v. (anticorpo IgG contro EGFR) ogni 2 settimane con scarsi risultati, in quanto l'esame PET/TC del mese di ottobre confermava l'estensione della neoplasia ai tessuti molli regione mascellare superiore sx, alla regione sottomandibolare sx e alla base della piramide nasale a sx, compatibili con recidiva. Il mese successivo veniva indirizzata a consulenza chirurgica per la valutazione di ricovero per eventuale trattamento chirurgico, che la paziente rifiutava a causa della natura demolitiva dell'intervento. Veniva pertanto programmata terapia con cemiplimab i.v. al dosaggio 350 mg ogni 3 settimane, da somministrare mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti, con trattamento da continuare fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.



Figura 1. Carcinoma squamoso: manifestazioni cliniche iniziali.



Figura 2. Valutazione dermoscopica.

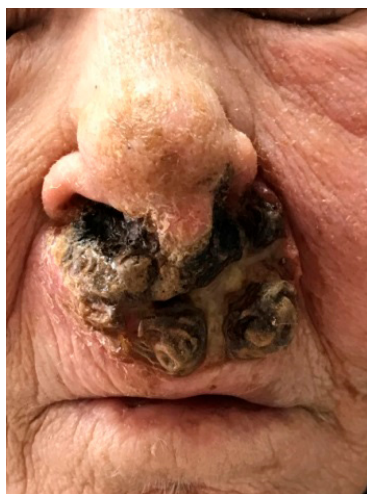


Figura 3. Aspetto post-trattamento radioterapico.



Figura 4. Aumento volumetrico della massa dopo il 1° ciclo di terapia con cemiplimab.



Figura 5. Remissione subtotale delle manifestazioni cliniche.

Dopo il I e II ciclo rispettivamente del 13.12.2019 e 03.01.2020, non veniva riportato nessun effetto collaterale. In concomitanza del III ciclo di terapia del 24.01.2020 era riferito lieve prurito (G1), risolto mediante terapia antistaminica antiH1 per os. A causa dell'aumento volumetrico della lesione, che appariva fissurata centralmente e con essudato purulento nella porzione centrale (figura 4), veniva programmata consulenza chirurgica per la valutazione di un eventuale approccio chirurgico, che però non veniva messo in atto poiché dal IV ciclo di terapia del 06.03.20 si assisteva a una notevole diminuzione volumetrica della lesione.

L'esame TC Total body con mdc effettuato nello stesso mese metteva in evidenza «nella regione angolo-mandibolare sx presenza di tumefazione nodulare colliquata di 21 x 20 mm che determina rigonfiamento e ispessimento dei tessuti molli e del profilo cutaneo-sottocutaneo omolaterale; sub-pericentrimetriche nodulazioni linfonodali a sede sotto/angolomandibolare omolaterale bilaterale, sotto-mentoniera e laterocervicale bilaterale. Persistenza di modica alterazione dei tessuti molli della base della piramide nasale a sede mediana».

Nel mese di aprile, in occasione del VII ciclo, praticava indagini ematochimiche con evidenza di lieve ipercreatininemia (G1) $1,66\text{vn} < 1,1$, che si normalizzava dopo circa due settimane.

A causa della concomitante pandemia da coronavirus, tutti i nostri pazienti venivano sottoposti, prima del trattamento, a valutazione dello stato anticorpale. La paziente praticava sierologia per ricerca anticorpi contro SARS-CoV2, con evidenza di IgM e quindi si rendeva necessario effettuare tampone nasofaringeo e orofaringeo per determinazione SARS-CoV2 mediante RT-PCR che risultava negativo.

In questa paziente abbiamo assistito a un notevole miglioramento clinico (figura 5) ben evidente già dopo i primi cicli di trattamento, in particolare della funzionalità respiratoria inizialmente compromessa dall'obliteramento della fossa nasale da parte della massa tumorale. La pressoché assenza di effetti collaterali di rilievo ha aiutato nel trattamento di una paziente con scarsa compliance causa disturbo depressivo concomitante.

Caso clinico 2

CARCINOMA SQUAMOSO LOCALMENTE AVANZATO DELLA REGIONE TEMPOROMANDIBOLARE DX

Il secondo caso riguarda un paziente di 75 anni, di fototipo chiaro (II) con anamnesi patologica positiva per epilessia, ipertensione e steno-insufficienza aortica in terapia con cardioaspirina, beta-bloccante e acido ursodesossilico; dopo un episodio sincopale nel mese di ottobre 2017, veniva sottoposto a sostituzione valvolare per insufficienza aortica.

Lavoratore outdoor per 60 anni circa, presentava marcato e diffuso danno cronico UV-indotto, caratterizzato dalla presenza di multiple discheratosi e

cheratosi attiniche del capo e delle zone fotoesposte, trattate nel corso degli anni mediante periodiche sedute di laserterapia ablativa e crioterapia con azoto liquido, con buona remissione clinica.

Veniva riferita la presenza, da circa due anni, di una lesione cheratosica su base eritematosa in regione preauricolare dx, sottoposta a traumatismo continuo con la rasatura, che nel corso del tempo andava incontro a lento e progressivo ingrandimento volumetrico. Nel mese di dicembre 2017 il paziente effettuava visita specialistica dermatologica presso azienda sanitaria locale, dove venivano prescritti asportazione chirurgica ed esame istologico della neoformazione, che evidenziava «carcinoma squamoso invasivo, variante classica, ben differenziato, profondità massima dell'invasione 9 mm, assenti invasioni perineurale e vascolare. Lesione che giunge su un margine chirurgico laterale e uno profondo».

A causa di una recidiva locale con sospetto associato interessamento dei linfonodi regionali, nel mese di giugno 2018 praticava esame citologico mediante agoaspirato ecoguidato per conferma diagnostica: «in un quadro citologico di processo flogistico reattivo granulomatoso, si riscontrano clusters di cellule epiteliali (PanCK++) suggestive di localizzazione secondaria da carcinoma squamoso in anamnesi».

Nel mese di luglio viene eseguita radicalizzazione chirurgica della regione preauricolare e parotidea dx + linfadenectomia laterocervicale dx di livello IIb-II-IV-V, presso l'Istituto Tumori di Napoli: «recidiva di carcinoma spinocellulare moderatamente differenziato cheratinizzante (G2), ulcerato, la neoplasia infila diffusamente il derma, il tessuto ipodermico a tutto spessore e il tessuto ghiandolare parotideo. Margini di exeresi sede di neoplasia. I 7 linfonodi isolati appaiono liberi da neoplasia» e successiva radioterapia adiuvante sull'emicollo dx (dose totale 50 Gy).

Un'ecografia del collo del 21 settembre 2018 evidenziava in sede sottocicatrizzale dx un'area pseudonodulare clinicamente palpabile, per la quale continuava ciclo radioterapico a finalità citoreducente fino al mese di novembre, per una dose complessiva di 66 Gy in 33 frazioni.

Il prosieguo del follow-up dermatologico-oncologico permetteva di evidenziare un'ulteriore area di recidiva locale in regione preauricolare dx nel mese di marzo 2019, per la quale effettuava due cicli di elettrochemioterapia in regime di ricovero ordinario per iniezione endovenosa di bleomicina (dose totale 29,25 mg), con scarso controllo locale di malattia e persistenza di una grossa lesione ulcerativa persistente associata a deficit riparativo della regione temporomandibolare dx (figura 6).

A causa degli scarsi risultati ottenuti mediante il trattamento chemio, radioterapico ed elettrochemioterapico, il paziente veniva candidato a trattamento immunoterapico con cemiplimab i.v. ogni tre settimane, che iniziava nel mese di agosto 2019.

Il miglioramento clinico era evidente già dopo la terza somministrazione, con rapida scomparsa del-

la neoformazione cheratosica cutanea e progressiva comparsa di tessuto di granulazione con chiusura per seconda intenzione della profonda ulcerazione pre-auricolare (figura 7).

L'esame RM del massiccio facciale del 28 gennaio 2020 con e senza mdc evidenziava unicamente una

sfumata impregnazione da esiti chirurgici fibrocicatriziali in assenza di definite nodulazioni da riferire a recidive locoregionali e/o in transito (figura 8).

Sebbene si trattasse di un paziente anziano, gli esami ematochimici non hanno mai mostrato alcuna alterazione degna di nota (a parte un lieve aumento



Figura 6. Esiti post-trattamento elettrochemioterapico con bleomicina.



Figura 7. Notevole miglioramento clinico dopo i primi tre cicli di terapia e chiusura per seconda intenzione della lesione ulcerativa temporomandibolare.

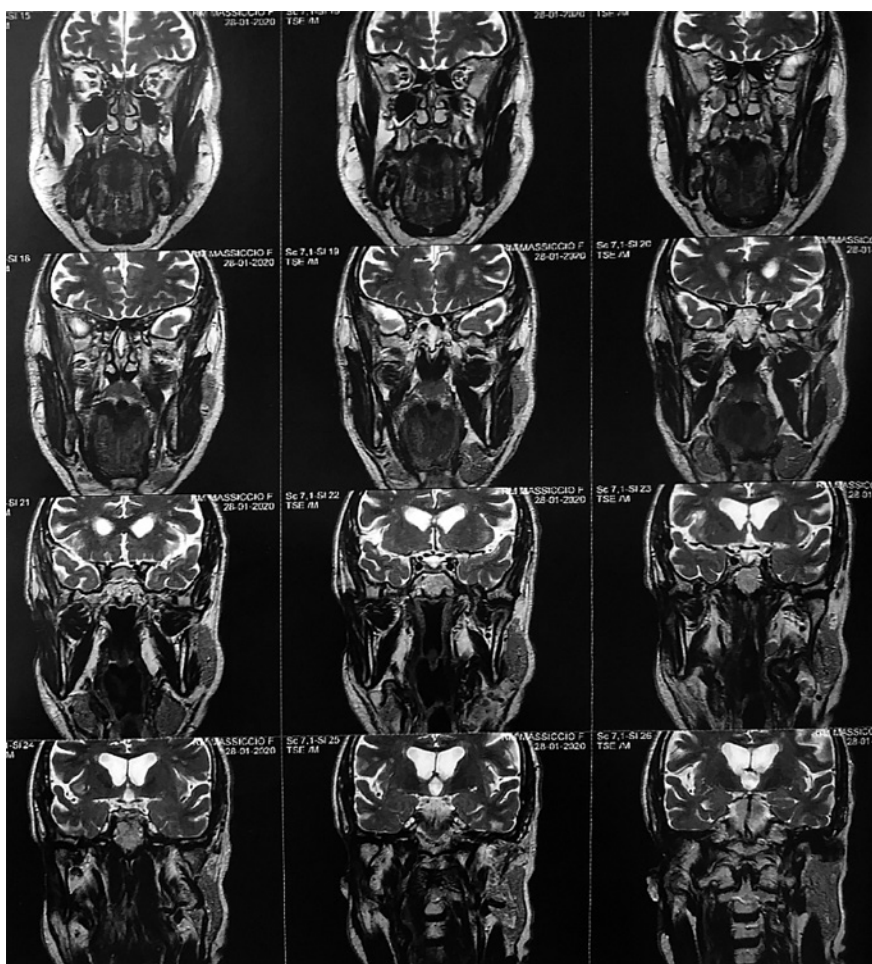


Figura 8. RMN del massiccio facciale con evidenza di importante remissione clinica.

dell'acido urico 9,6 mg/dl – v.n. 2,5-8,0 mg/dl – che rientrava successivamente nel range di normalità) e sono sempre stati permissivi di terapia.

Caso clinico 3

CARCINOMA SQUMOSO METASTATICO

Paziente di 60 anni che nell'anno 2011 veniva sottoposto a exeresi di una neoformazione cutanea della regione sternale che risultava essere un carcinoma basocellulare.

A causa di una recidiva locale (figura 9) insorta nell'anno successivo (2012), veniva nuovamente operato e l'esame istologico metteva in evidenza una neoplasia epiteliale aggressiva «carcinoma squamoso dedifferenziato, con aspetti baso-squamosi, a elevato indice mitotico, da considerare alla stregua di una neoplasia di alto grado. Lesione presente su un margine laterale, lungo l'asse minore e sul margine profondo del campione».

Effettuava pertanto radicalizzazione chirurgica e nuovo esame istologico che escludeva residuo di malattia locale (settembre 2012) (figura 10).

Dopo circa 6 anni (marzo 2018), a causa dell'insorgenza di linfadenopatia ascellare sx, gli veniva prescritto esame TC total body con mdc con evidenza di «formazione linfonodale del diametro di 30 mm» che sottoposta a linfobiopsia mostrava una «infiltrazione massiva da carcinoma epidermoide poco differenziato G2/G3. L'immunoistochimica ha evidenziato positività delle cellule neoplastiche per P40 e solo occasionale per citokeratina 7. Negativo il TTF-1. PDL1: negativo (<1%)».

L'esame PET total body del 14 giugno evidenziava due tumefazioni in regione ascellare sx con un SUV di 14,2 e dopo circa due mesi (18 luglio 2018) il paziente veniva sottoposto a linfadenectomia ascellare sx (con interessamento metastatico di 2 linfonodi su 18); successivamente effettuava 25 sedute di trattamento radioterapico con finalità adiuvante (dose totale 50 Gy) (01.10-01.11.2018)

Un esame TC Total body con mdc dell'11 gennaio 2019 mostrava la presenza di due elementi nodulari, rispettivamente di 10 e 8 mm in territorio polmonare superiore sx, confermata dall'esame PET che evidenziava due aree metabolicamente attive.

Per tale motivo nel mese di febbraio 2019 iniziava trattamento chemioterapico (4 cicli di cisplatino 75 mg/m² + capecitabina 500 mg/die), con un ultimo ciclo eseguito in ritardo a causa dell'insorgenza concomitante di neutropenia e anemia.

Gli esami TC Total Body con mdc eseguiti successivamente documentavano alcune formazioni nodulari solide di 12 mm (apicale), 10 mm (apicale) in ambito toracico al segmento apicale e antero-dorsale del LSS e di 11 mm al segmento dorsale in prossimità della diramazione vascolare di verosimile natura ripetitiva (figura 11).

Dato che la radioterapia adiuvante e la chemioterapia non avevano sortito i risultati auspicati e non si presentava altra alternativa terapeutica valida, il farmaco cemiplimab veniva richiesto per uso nominale. Il paziente effettuava la prima somministrazione i.v. il giorno 18.07.2019 e la seconda dopo 21 giorni come da protocollo.

Già dopo un mese (12.08.19) dalla prima somministrazione, l'esame TC Total body con mdc mostrava riduzione delle lesioni ripetitive da 4 a 2 lesioni nodulari di rispettivamente 12 e 6 mm al LSS.

L'esame PET/TC di settembre 2019 confermava la netta riduzione delle condizioni delle lesioni secondarie: «significativa riduzione del grading metabolico del focolaio precedentemente descritto in corrispondenza di area di addensamento parenchimale al segmento apicale del lobo superiore sx (SUV max 1.3 vs 3.8). Conclusioni: l'indagine PET evidenzia buona risposta alla terapia con significativa riduzione dell'attività metabolica del focolaio precedentemente descritto in sede polmonare sx».

A settembre la TC total body con mdc mostrava la riduzione di circa il 90% del volume delle lesioni in sede ascellare sx e al segmento apico dorsale (figura 12).



Figura 9. Recidiva locale in sede di pregressa exeresi di carcinoma basosquamoso della regione sternale.

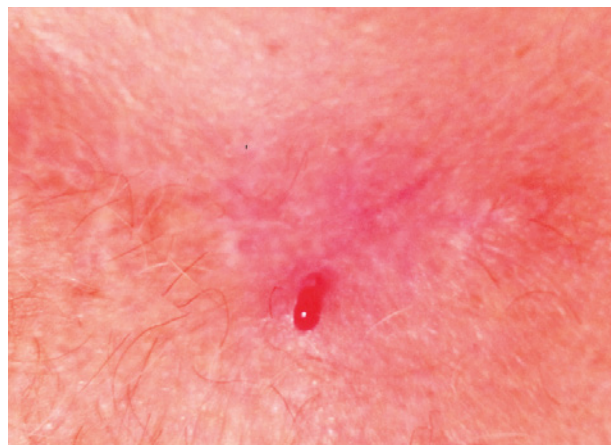


Figura 10. Esito cicatriziale post-radicalizzazione chirurgica.

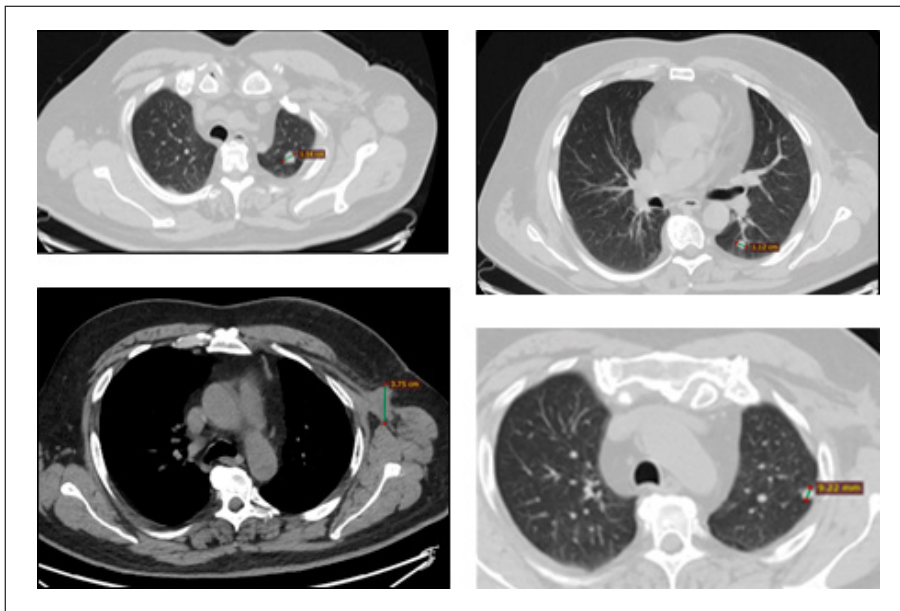


Figura 11. Secondarismi polmonari all'esame TC.

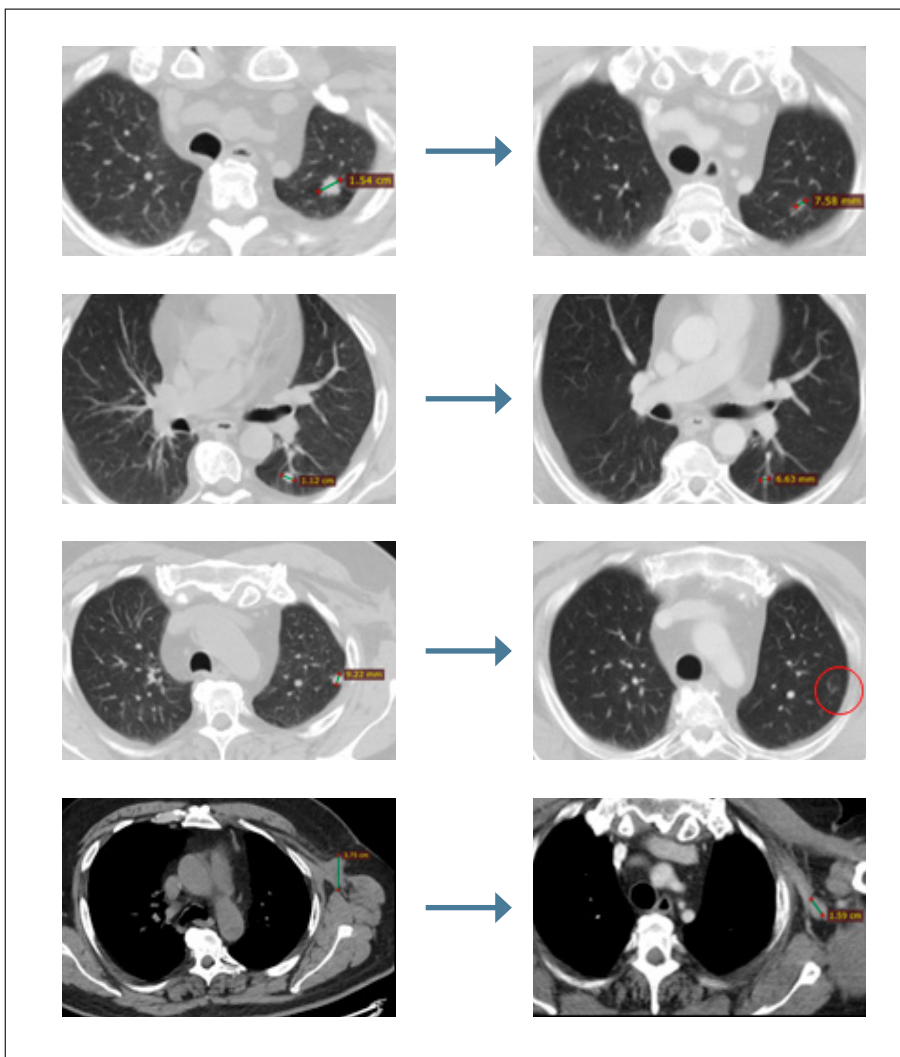


Figura 12. Remissione subtotale delle lesioni metastatiche toraciche e polmonari.

Anche alla PET del mese di dicembre dello stesso anno era evidente il notevole ridimensionamento delle lesioni secondarie e la minima captazione tissutale delle aree in esame: «piccolo addensamento al polmone di sinistra SUV 1.2 vs 1.3. Comparsa di area di modica attività al segmento apicale del LIS (SUV 1.6). Limitatamente al potere risolutivo della metodica (5 mm) e alle caratteristiche metaboliche del tracciante, non si rilevano altre anomalie di distribuzione nelle regioni corporee indagate. Pertanto allo stato non mostra significativa attività l'addensamento tissutale evidente in sede ascellare sx (SUV max 1,8)».

L'ultimo controllo clinico da noi effettuato in data 20.05.20 ha confermato la risposta completa al trattamento con la scomparsa delle lesioni secondarie polmonari con un profilo di tossicità favorevole ben tollerato dal paziente, collega medico di medicina generale, che ha sempre continuato con la propria attività lavorativa anche nei giorni dell'infusione.

Tra gli effetti collaterali da segnalare ci sono quelli cutanei come rash maculare e prurito (G1), trattati efficacemente mediante terapia antiH1 sistemica e creme lenitive ed emollienti; sonnolenza e torpore verosimilmente correlati all'ipocortico-surrenalismo (con diminuzione del cortisolo e dell'ACTH, rientrati nel range di normalità mediante terapia steroidea sistemica con prednisolone 25 mg cp/die, con riduzione a scalare nell'arco di un mese); episodi di diarrea (G1) di rapida risoluzione con l'utilizzo di loperamide.

Conclusioni

Nei casi presi in esame, tutti i nostri pazienti hanno avuto risposta precoce di malattia, entro 12 settimane, indipendentemente dai livelli di espressione di PD-L1, con assenza di effetti collaterali di rilievo e con un profilo di tossicità accettabile⁷ sostanzialmente in linea con quello dei checkpoint inhibitors usati in monoterapia; da notare che in due casi su tre si trattava di pazienti anziani con importanti comorbidità concomitanti e in politerapia farmacologica.

Come evidenziato in diversi studi, cemiplimab permette una risposta efficace in circa il 50% dei pa-

zienti affetti da carcinoma spinocellulare sia localmente avanzato sia metastatico⁸.

Come primo trattamento approvato per questa indicazione, cemiplimab rappresenta un progresso terapeutico importante per i pazienti affetti da carcinoma squamoso della cute avanzato⁵ non candidabili al trattamento chirurgico o radiante, essendo capace di migliorare in maniera sostanziale il trattamento di forme potenzialmente letali.

Dichiarazioni: questo lavoro è stato realizzato con un contributo non condizionante di Sanofi.

Conflitto di interessi: LS e PA hanno percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore, soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico. PA ha ricoperto incarichi di consulenza per BMS, Roche, Array, Novartis, Merck Serono, Pierre Fabre, Incyte, NewLink Genetics, Genmab, MedImmune, Torrimedica, AstraZeneca, Sun Pharma, Sanofi, Idera, Ultimovacs, Sresan Pharmaceuticals, Immunocore, 4SC; ha inoltre ricevuto fondi di ricerca da: BMS, Roche, Array. Gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Tongdee E, Psomadakis CE, Paka P, Marghoob N, Markowitz O. Emerging noninvasive treatments of nonmelanoma skin cancers. *Cutis* 2020; 105: 138-42; E5.
2. 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; 40: 1-10.
3. Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int J Dermatol* 2015; 54: 130-40.
4. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1989-2007.
5. Lee A, Duggan S, Deeks ED. Cemiplimab: a review in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Drugs* 2020; 80: 813-9.
6. Maubec E. Update of the management of cutaneous squamous-cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2020; Apr 28.
7. Migden MR, Khushalani NI, Lynn A, Chang S. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 294-305.
8. Migden MR, Rischin D, Schmults CD. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 341-51.