

# Imunoterapie nemelanomových nádorů kůže

**Miroslav Důra**

Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Protinádorová imunoterapie je zlatým standardem moderní léčby v rostoucím počtu metastazujících či lokálně pokročilých solidních nádorů. Tato léčba dosahuje signifikantních a trvalých léčebných odpovědí a přináší prodloužení doby do progresu a prodloužení celkového přežití za současného zlepšení kvality života.

V oblasti maligních kožních nádorů je dobře znám léčebný efekt imunoterapie u metastazujícího melanomu, u něhož se imunoterapie stala standardem moderní systémové léčby. Efekt imunoterapeutik byl však prokázán i u metastazujících a lokálně pokročilých nemelanomových nádorů kůže, konkrétně u dlaždicobuněčného karcinomu, bazocelulárního karcinomu a karcinomu z Merkelových buněk. V současné době jsou v našich podmínkách k dispozici v léčbě nemelanomových kožních nádorů dvě monoklonální protilátky s prokázaným protinádorovým efektem, konkrétně jsou jimi cemiplimab a avelumab.

Článek předkládá přehled informací o těchto protinádorových léčích, zabývá se jejich účinností, managementem léčby, mechanismem účinku a nežádoucími účinky.

**Klíčová slova:** imunoterapie, cemiplimab, avelumab, dlaždicobuněčný karcinom, bazocelulární karcinom, karcinom z Merkelových buněk.

## Immunotherapy in non-melanoma skin cancer

Antitumoral immunotherapy is a golden standard in modern therapy in the increasing number of metastatic or locally advanced solid tumors. This treatment achieves significant and long-lasting treatment responses and reveals prolongation of progression free survival, overall survival, together with quality-of-life improvement.

In the field of malignant cutaneous tumors, the therapeutic effect of immunotherapy is well-known in metastatic melanoma, in which the immunotherapy became a standard of the modern systemic treatment. The effect of the immunotherapeutic drugs was also established in metastatic and locally advanced non-melanoma skin cancer, namely squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and Merkel cell carcinoma.

Currently, two monoclonal antibodies with confirmed antitumoral effect in the treatment of non-melanoma skin cancer are available in our conditions, namely cemiplimab and avelumab.

The article presents an overview of these antitumoral drugs and deals with their therapeutic effect, treatment management, mechanism of action and the adverse effects.

**Key words:** immunotherapy, cemiplimab, avelumab, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, Merkel cell carcinoma.

## Úvod

Imunoterapie maligních kožních nádorů zaznamenává svůj terapeutický úspěch nikoli pouze u metastazujícího melanomu, ale recentně i u metastazujících a lokálně pokročilých nemelanomových nádorů kůže. Jedná se o dlaždicobuněčný a bazocelulární karcinom a karcinom z Merkelových buněk.

V léčbě těchto nádorů jsou v klinických hodnoceních zkoušena imunoterapeutika, která již prokázala svůj efekt v léčbě metastazujícího melanomu, konkrétně je jím především pembrolizumab. Vyvinuty byly i další molekuly na bázi protinádorové imunoterapie, které se v současné době uplatňují v terapii těchto nádorů, jsou jimi cemiplimab a avelumab.

Cemiplimab prokázal efekt v léčbě metastazujícího a lokálně pokročilého dlaždicobuněčného karcinomu kůže. Zároveň byl prokázán efekt cemiplimabu v léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího bazocelulárního karcinomu. Avelumab prokázal efekt v léčbě metastazujícího karcinomu z Merkelových buněk. Následující text se bu-

de soustředit na charakteristiku těchto nádorů a léčbu těmito monoklonálními protilátkami.

## Charakteristika maligních nemelanomových nádorů kůže

**Dlaždicobuněčný karcinom** (squamous cell carcinoma, SCC) je po bazocelulárním karcinomu druhým nejčastějším zhoubným kožním nádorem. Biologické chování SCC se odvíjí od jeho rizikových faktorů, mezi něž patří makroskopická velikost nádoru nad 2 cm, lokalita na spánku, ušním boltci či rtu, vysoký histopatologický grading (tzn. nízká diferenciace), invaze do koria hloubky více než 6 mm, perineurální šíření, desmoplazie a z celkových rizikových faktorů pak imunosuprese. SCC s těmito vlastnostmi je klasifikován jako vysoce rizikový (high risk), v opačném případě pak jako nízké rizikový (low risk) (1).

SCC se může chovat lokálně agresivně v místě svého vzniku, může však zakládat metastázy ve spádových lymfatických uzlinách a vzdálených orgánech. SCC s takovým biologickým chováním je označován jako *pokročilý SCC*, který je někdy rozdělován na *lokálně pokročilý*, *lokoregionálně metastazující* a *vzdáleně metastazující*.

**Bazocelulární karcinom** (basal cell carcinoma, BCC) je nejčastějším zhoubným nádorem kůže. Dnes je považován za nádor pocházející z kožních adnex. Rozlišováno je několik forem BCC, od nichž se odvíjí biologické chování. Za vysoce rizikové BCC jsou považovány BCC vykazující perineurální nebo perivaskulární invazi či BCC s infiltrativním typem růstu. Z celkových rizikových faktorů je to imunosuprese. Vysoce rizikové BCC mohou vykazovat invazivní růst do okolních tkání a orgánů včetně kostí, oka, chrupavky apod. Zakládání vzdálených metastáz je však extrémně vzácné. Mnohočetné BCC, v asociaci s čelistními odontogenními cystami, jsou součástí geneticky podmíněného Gorlinova-Goltzova syndromu.

**Karcinom z Merkelových buněk** (Merkel cell carcinoma, MCC) je vzácným maligním nádorem kůže, jehož původ je spatřován ve specifických mechanoreceptorech kůže (Merkelovy buňky). Skutečná histogeneze tohoto nádoru je však podle některých autorů stále nejistá. Asi v 80 % případů MCC je

prokazována přítomnost tzv. Merkel cell polyomaviru (MCPyV).

MCC se nejčastěji projevuje jako rychle rostoucí nodule barvy kůže, který může zůstat klinicky nepovšimnut. Vyšší výskyt MCC je zaznamenán u mužů vyššího věku, prokázaný vliv má imunosuprese. MCC se vyznačuje agresivním biologickým chováním, primárně metastazuje do spádových lymfatických uzlin a následně i do vzdálených orgánů. MCC je radiosenzitivním nádorem, radioterapie má dosud v léčbě MCC důležitou úlohu, ať už v adjuvantním či paliativním užití (2).

## Charakteristika imunoterapeutik v terapii nemelanomových nádorů kůže

### Cemiplimab

Cemiplimab je plně humánní monoklonální protilátka namířená proti receptoru PD-1. Průběh léčebné odpovědi a spektrum nežádoucích účinků cemiplimabu jsou analogické jiným imunoterapeutikům ze skupiny anti-PD-1 protilátek.

Cemiplimab byl v indikaci kožního SCC schválen FDA (Food and Drug Administration) v září 2018. V České republice je cemiplimab dle indikačního omezení SÚKL (informace k březnu 2022) hrazen v monoterapii v první linii léčby u dospělých pacientů starších 18 let s lokálně pokročilým nebo metastazujícím dlaždicobuněčným karcinomem kůže, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro kurativní operační zákrok či radioterapii (3). Pacienti musí splnit obecné podmínky, jako je výkonostní status, příznivé výsledky laboratorního vyšetření, absence autoimunitního onemocnění a nepřítomnost klinické symptomatologie mozkových metastáz či jejich předchozí ošetření. Tyto podmínky jsou analogické užití jiných imunoterapeutik.

Léčba cemiplimabem je hrazena do progresse onemocnění (která je verifikována opakovaným CT vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu vyloučení tzv. pseudoprogrese) a/ nebo neakceptovatelné toxicity, maximálně však po dobu **2 let**. Při klinicky viditelném postižení je doporučována pravidelná fotodokumentace.

Cemiplimab se aplikuje v plošné dávce 350 mg v intravenózní infuzi trvající 30 min

každé 3 týdny. Premedikace před aplikací cemiplimabu není nutná. Při terapii cemiplimabem je nutná monitorace jaterních a renálních funkcí, krevního obrazu včetně diferenciálního počtu, hormonů štítné žlázy a ranního kortizolu k časnému zachytu případné toxicity.

Cemiplimab byl schválen FDA v únoru 2021 i pro léčbu lokálně pokročilého či metastazujícího bazocelulárního karcinomu u pacientů, u kterých došlo k progresi při terapii inhibitory signální kaskády Hedgehog (např. vismodegib), či nebyla tato terapie tolerována. Tato indikace však nemá v současné době (informace k březnu 2022) v České republice schválenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

### Avelumab

Avelumab je plně humánní monoklonální protilátka namířená proti ligandu receptoru PD-1, tzn. proti antigenu PD-L1. Průběh léčebné odpovědi a spektrum nežádoucích účinků avelumabu jsou opět analogické jiným imunoterapeutikům, které blokují signální kaskádu PD-1/PD-L1.

Avelumab byl v indikaci MCC schválen FDA v březnu 2017. V České republice je avelumab dle aktuálního indikačního omezení SÚKL (informace k březnu 2022) hrazen v monoterapii v první linii léčby u dospělých pacientů starších 18 let s metastazujícím karcinomem z Merkelových buněk (klinického stadia IV) (4). Pacienti musí i v tomto případě splnit obecné podmínky (viz výše), které jsou analogické podmínkám pro užití jiných imunoterapeutik.

Léčba je hrazena do progresse onemocnění (která je verifikována opakovaným CT vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu vyloučení pseudoprogrese) a/ nebo neakceptovatelné toxicity. Maximální doba terapie avelumabem není stanovena.

Avelumab se aplikuje v plošné dávce 800 mg v intravenózní infuzi trvající 60 min každé 2 týdny. Premedikace před aplikací avelumabu užitím perorálního antihistaminika a paracetamolu je dle SPC vyžadována u prvních 4 dávek. V případě absence reakce v souvislosti s podáním infuze není premedikace u dalších dávek avelumabu požadována a její potřeba je možno individuálně zvážit.

Při terapii avelumabem, analogicky jako v případě cemiplimabu, je nutná monitorace

**Tab. 1.** Výsledky účinnosti cemiplimabu v klinickém hodnocení R2810-ONC-1540 (5)

| N = 193                               | Skupina 1 (n = 59)<br>metastazující SCC<br>cemiplimab 3 mg/kg Q2W | Skupina 2 (n = 78)<br>lokálně agresivní SCC<br>cemiplimab 3 mg/kg Q2W | Skupina 3 (n = 56)<br>metastazující SCC<br>cemiplimab 350 mg Q3W |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Celková četnost odpovědí (ORR)</b> |                                                                   |                                                                       |                                                                  |
| potvrzené ORR                         | 49,2 %                                                            | 43,6 %                                                                | 41,4 %                                                           |
| kompletní odpověď                     | 16,9 %                                                            | 12,8 %                                                                | 5,4 %                                                            |
| částečná odpověď                      | 32,2 %                                                            | 30,8 %                                                                | 35,7 %                                                           |
| stabilizace onemocnění                | 15,3 %                                                            | 35,9 %                                                                | 14,3 %                                                           |
| progresivní onemocnění                | 16,9 %                                                            | 11,5 %                                                                | 25,0 %                                                           |
| <b>Trvání odpovědi</b>                |                                                                   |                                                                       |                                                                  |
| medián                                | nedosaženo                                                        | nedosaženo                                                            | nedosaženo                                                       |
| rozpětí (v měsících)                  | 2,8–21,6+                                                         | 1,9–24,2+                                                             | 2,1–11,1+                                                        |
| trvání ≥ 6 měsíců                     | 93,1 %                                                            | 67,6 %                                                                | 65,2 %                                                           |
| <b>Doba do odpovědi</b>               |                                                                   |                                                                       |                                                                  |
| medián (v měsících)                   | 1,9                                                               | 1,9                                                                   | 2,1                                                              |
| rozpětí (v měsících)                  | 1,7–9,1                                                           | 1,8–8,8                                                               | 2,0–8,3                                                          |
| <b>Přežití bez progresu</b>           |                                                                   |                                                                       |                                                                  |
| 6 měsíců                              | 65,8 %                                                            | 71,5 %                                                                | 59,3 %                                                           |
| 12 měsíců                             | 52,9 %                                                            | 58,1 %                                                                | 47,4 %                                                           |
| <b>Celkové přežití</b>                |                                                                   |                                                                       |                                                                  |
| 12 měsíců                             | 81,3 %                                                            | 93,2 %                                                                | 76,1 %                                                           |

ORR – Overall Response Rate, celková četnost odpovědí

jaterních a renálních funkcí, krevního obrazu včetně diferenciálního počtu, hormonů štítné žlázy a ranního kortizolu k časnému zachytu případné toxicity.

## Pembrolizumab

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka namířená proti receptoru PD-1, která prokázala protinádorový efekt u metastazujícího melanomu. V červnu 2020 byl pembrolizumab schválen FDA pro léčbu rekurentního či metastazujícího SCC kůže u pacientů, kteří nebyli vhodnými kandidáty pro kurativní operační zákrok či radioterapii.

V prosinci 2018 byl pembrolizumab schválen FDA i pro dospělé a pediatrické pacienty s rekurentním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím MCC.

V České republice v současné době (informace k březnu 2022) není pembrolizumab schválen pro terapii maligních nemelanomových nádorů kůže.

## Účinnost cemiplimabu v léčbě dlaždicobuněčného karcinomu kůže

Terapeutický efekt a bezpečnost cemiplimabu u pacientů s metastazujícím a lokálně agresivním dlaždicobuněčným karcinomem kůže, kteří nebyli kandidáty pro kurativní operační řešení či radioterapii, byl hodnocen

v klinickém hodnocení R2810-ONC-1540 (5). Jednalo se o otevřenou, multicentrickou studii fáze II, do níž bylo zařazeno 193 pacientů s metastazujícím (115 pacientů) a lokálně agresivním kožním SCC (78 pacientů). Průměrný věk pacientů byl 72 let (od 38 do 96 let), výrazně převažovali muži (83,4 %).

Pacienti byli rozděleni do tří skupin – pacienti s metastazujícím SCC s dávkováním 3 mg/kg každé 2 týdny (Q2W); pacienti s lokálně agresivním SCC s týměž dávkováním; pacienti s metastazujícím SCC s plošným dávkováním 350 mg každé 3 týdny (Q3W).

Léčba cemiplimabem pokračovala do progresu onemocnění, nezvladatelné toxicity či do dokončení dávkovacího schématu (3 mg/kg Q2W po dobu 96 týdnů; 350 mg Q3W po dobu 54 týdnů).

Výsledným primárním ukazatelem byla celková četnost odpovědí, klíčovým sekundárním ukazatelem byla doba trvání léčebné odpovědi. Stran předchozí terapie SCC obdrželo 33,7 % pacientů minimálně jednu protinádorovou systémovou léčbu, 90,2 % pacientů bylo před vstupem do studie léčeno chirurgicky a 67,9 % pacientů absolvovalo předchozí radioterapii. Mezi pacienty s metastazujícím SCC mělo 76,5 % z nich vzdálené metastázy a 22,6 % pouze uzlinové metastázy.

Výsledky klinického hodnocení prezentuje **tabulka 1**. U všech tří skupin pacientů bylo

dosaženo celkové četnosti odpovědí více než 40 %, nejčastěji se jednalo o částečnou odpověď. Trvání odpovědi ≥ 6 měsíců vykázalo napříč všemi skupinami více než 65 % pacientů. Doba do nástupu terapeutické odpovědi se pohybovala kolem 2 měsíců.

## Účinnost avelumabu v léčbě karcinomu z Merkelových buněk

Terapeutický efekt a bezpečnost avelumabu u pacientů s metastazujícím MCC, kteří vyvinuli progresi při předchozí chemoterapii, byl hodnocen v klinickém hodnocení JAVELIN Merkel 200 (6).

Jednalo se o otevřenou, multicentrickou studii fáze II, do níž bylo zařazeno 88 pacientů. Průměrný věk pacientů byl 72,5 roku (od 33 do 88 let) i v této studii převažovali muži (73,9 %). Z celkového počtu 88 pacientů mělo 67 z nich primární lokalizaci MCC na kůži, zbytek pacientů měl lokalitu mimo kůži či neznámou. Stran předchozí terapie mělo 52 pacientů jednu předchozí systémovou terapii, 25 pacientů dvě předchozí linie systémové léčby a zbytek pacientů minimálně tři linie systémové léčby.

Klinické hodnocení mělo pouze jedno rameno, v němž byli pacienti léčeni avelumabem v dávce 10 mg/kg každé dva týdny. Primárním výsledným ukazatelem byla celko-

**INZERCE**

**INZERCE**

vá četnost odpovědí, konfirmovaná dle RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Dalším ukazatelem bylo trvání léčebné odpovědi, přežití bez progresu a celková přežití.

Výsledky klinického hodnocení prezentuje **tabulka 2**. Celková objektivní četnost léčebných odpovědí dosáhla 33 %, avšak více než třetina pacientů (36,4 %) vykázala progresivní onemocnění. Léčba avelumabem prokázala signifikantní schopnost udržení léčebných odpovědí, naprostá většina pacientů (93 %) si udržela léčebný efekt po dobu více než 6 měsíců.

### Mechanismus účinku a farmakologické vlastnosti cemiplimabu a avelumabu

Cemiplimab i avelumab jsou plně humánní protilátky, které jsou vyráběny technologií rekombinantní DNA v suspenzní kultuře ovariálních buněk křeččíka čínského. Jejich rozdílností je cílový antigen. V případě cemiplimabu je to receptor PD-1 (Programmed cell Death protein 1), v případě avelumabu je to jeho ligand PD-L1. Oba léky tedy blokují tutéž signální kaskádu PD-1/PD-L1.

Receptor PD-1 je exprimován na membráně různých subtypů T lymfocytů. Za normálních podmínek dochází při navázání receptoru PD-1 na jeho ligandy PD-L1 či PD-L2, exprimované na antigen prezentujících i nádorových buňkách, k inhibici funkce T lymfocytů. Při selektivní blokaci receptoru PD-1 či jeho ligandu PD-L1 monoklonální protilátkou je tento inhibiční signál přerušen a tím dochází k posílení protinádorové aktivity imunitního systému závislé na T lymfocytech. Posilována je jejich proliferace, cytotoxická aktivita a sekrece cytokinů.

V případě avelumabu byla navíc prokázána indukce přímého rozpadu nádorových buněk prostřednictvím NK buněk na podkladě buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC – Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) (7). Schémata účinku obou imunoterapeutik uvádí **obrázky 1 a 2**.

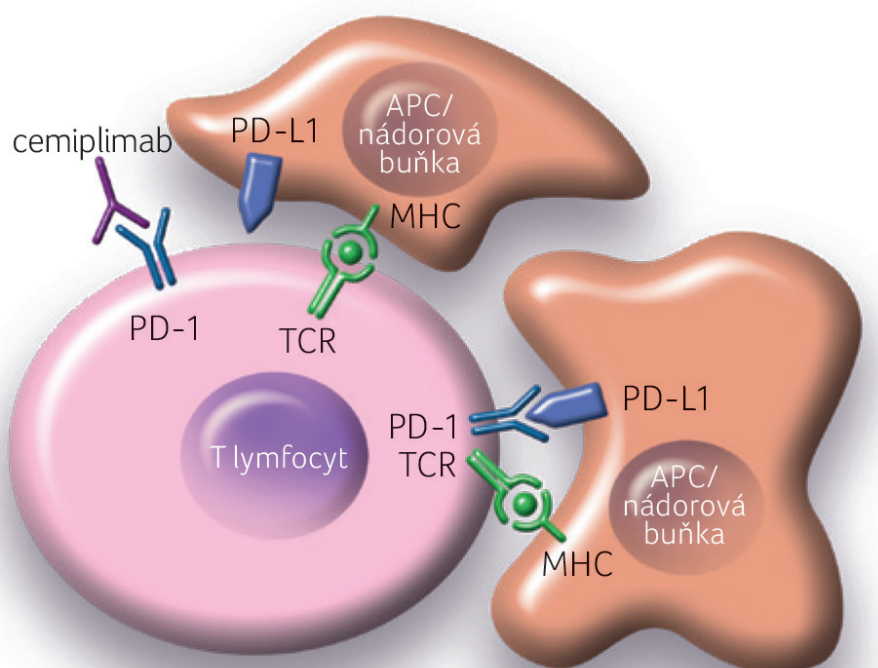
U části pacientů léčených cemiplimabem či avelumabem byl zjištěn vznik **imunogenicity**, tedy tvorby protilátek namířených proti konkrétní monoklonální protilátce. Imunogenita neovlivňovala v klinických hodnoceních léků farmakokinetické vlastnosti ani účinnost léčby (5, 7).

**Tab. 2.** Výsledky účinnosti avelumabu v klinickém hodnocení JAVELIN Merkel 200 (6)

| Nejllepší celková odpověď          | N = 88<br>procento (počet pacientů) |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| kompletní odpověď                  | 11,4 % (10)                         |
| částečná odpověď                   | 21,6 % (19)                         |
| stabilizace onemocnění             | 10,2 % (9)                          |
| progresivní onemocnění             | 36,4 % (32)                         |
| nehodnotitelné                     | 20,5 % (18)                         |
| <b>Objektivní četnost odpovědí</b> | <b>33 %</b>                         |
| <b>Trvání odpovědi</b>             | <b>n = 29</b>                       |
| medián (v měsících)                | 40,5                                |
| rozpětí (v měsících)               | 2,8–41,5                            |
| trvání ≥ 6 měsíců                  | 93 %                                |
| trvání ≥ 1 rok                     | 71 %                                |
| trvání ≥ 2 roky                    | 67 %                                |
| trvání ≥ 3 roky                    | 52 %                                |

**Obr. 1.** Mechanismus účinku cemiplimabu

Monoklonální protilátka cemiplimab se selektivně váže na receptor PD-1 (Programmed cell Death 1), který je exprimován na membráně různých typů T lymfocytů. Interakce receptoru PD-1 s jeho ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány zejména na antigen prezentujících buňkách a nádorových buňkách, způsobuje utlumení funkce T lymfocytů. Blokádou této interakce cemiplimabem dochází k posílení protinádorové imunitní odpovědi závislé na T lymfocytech (schéma převzato z (8) se svolením redakce)



APC – Antigen-Presenting Cell, MHC – Major Histocompatibility Complex, TCR – T-cell Receptor

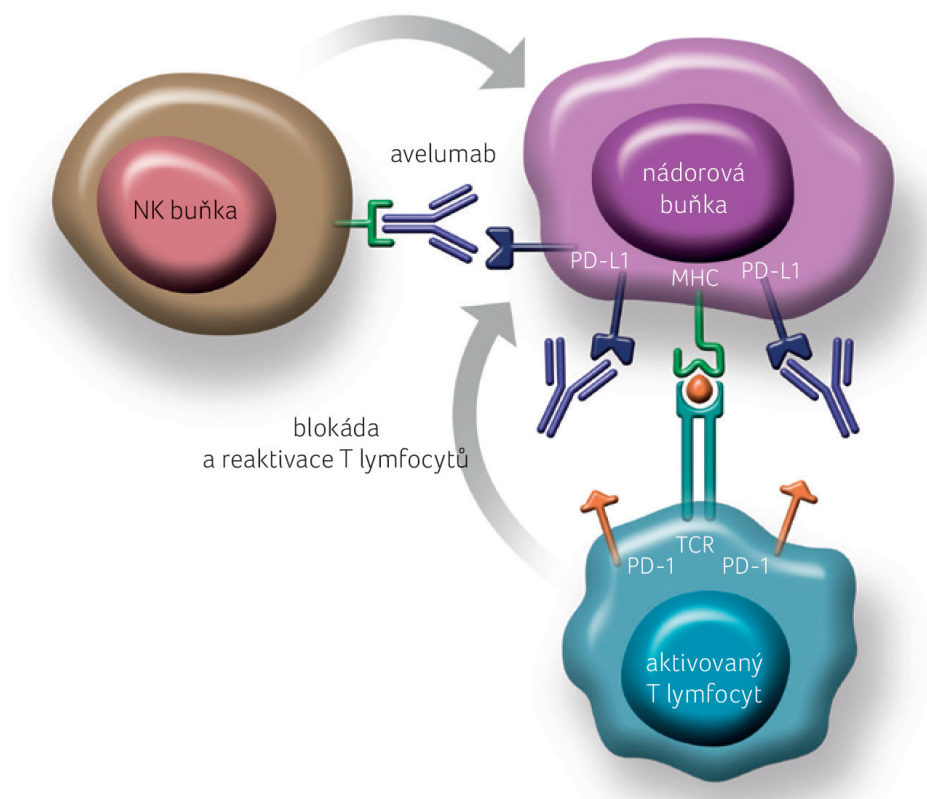
Klinicky významné interakce imunoterapeutik s běžně užívanými léky nejsou známy, a to vzhledem k tomu, že imunoterapeutika nejsou metabolizována prostřednictvím cytochromu P450 tak, jako většina běžných xenobiotik.

Vzhledem k tomu, že pro efekt imunoterapie je nutná nealterovaná funkce imunitního systému, je obecně kontraindikována dlouhodobá systémová kortikoterapie či jiná imunosupresivní terapie v průběhu immuno-

terapie. SPC imunoterapeutik obvykle explicitně udává maximální toleranci dlouhodobé kortikoterapie v dávce 10 mg prednisonu denně či jeho ekvivalentu (tj. dexametasonu 1,5 mg denně či metylprednisolonu 8 mg denně). Stejná omezení platí pro cemiplimab a avelumab. Vyšší dávka systémového kortikosteroidu může snížit farmakodynamickou aktivitu imunoterapeutika a tím i jeho efekt. Indikována je však systémová kortikosteroidní či jiná systémová imunosupresivní terapie

**Obr. 2.** Mechanismus účinku avelumabu

Monoklonální protilátka avelumab se selektivně váže na ligand receptoru PD-1 (tzn. PD-L1 – Programmed cell Death Ligand 1), který je exprimován na membráně antigen prezentujících i nádorových buněk. Efekt blokády této signální dráhy avelumabem je analogický efektu cemiplimabu. V případě avelumabu se však zároveň uplatňuje přímý cytotoxický efekt NK buněk na podkladě ADCC (schéma převzato z (9) se svolením redakce)



ADCC – Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, MHC – Major Histocompatibility Complex, NK – Natural Killer, TCR – T-cell Receptor

v průběhu imunoterapie ke zvládnutí imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků (viz dále) (5, 7).

## Nežádoucí účinky cemiplimabu a avelumabu

Nežádoucí účinky cemiplimabu a avelumabu jsou imunitně zprostředkovanými (immune-related Adverse Events, irAEs) a svým charakterem se v principu neliší od nežádou-

cích účinků jiných imunoterapeutik inhibujících signální kaskádu PD-1/PD-L1.

Jejich grading a management se zakládá na kritériích CTCAEv5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5.0) z roku 2017. Hodnocení je pětistupňové, přičemž stupeň 5 značí fatální AE.

Četnost a závažnost nežádoucích účinků cemiplimabu byla hodnocena v nekontrolovaných klinických studiích u 591 pacientů.

Četnost a závažnost nejčastějších imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků cemiplimabu shrnuje **tabulka 3** (5).

Z hlediska četnosti byl u cemiplimabu nejčastěji identifikován hypotyreoidismus (v 7,1 %), na druhém místě pak pneumonitida (v 3,7 %) se střední dobou trvání 21,5 dne a se dvěma případy fatální pneumonitidy. U poloviny pacientů s pneumonitidou byla léčba permanentně vysazena.

Nejčastějším irAE byla hepatitida se střední dobou do vzniku jednoho měsíce, na druhém místě pak kožní toxicita se střední dobou do vzniku 1,5 měsíce.

Četnost a závažnost nežádoucích účinků avelumabu byla hodnocena ve výše zmíněném klinickém hodnocení JAVELIN Merkel 200, výsledky shrnuje **tabulka 4** (6).

Z hlediska četnosti byl u avelumabu nejčastěji identifikován hypotyreoidismus (v 5,7 %) a kožní toxicita ve formě exantému, erytému či pruritu.

Velmi vzácnými příklady irAEs zjištěnými v průběhu léčby cemiplimabem i avelumabem byla neurologická toxicita ve formě myasthenia gravis, Guillainova–Barrého syndromu či periferní neuropatie a revmatologická toxicita ve formě artralgií či artritidy (5, 7).

Vzácně byly při aplikaci imunoterapie včetně cemiplimabu a avelumabu popisovány případy **reakcí spojených s podáním infuze** (5, 7). Nejčastějšími symptomy je pyrexie, nauzea, zvracení, bolest břicha, zimnice a návaly horka.

Zvládnutí irAEs při léčbě cemiplimabem a avelumabem se v zásadě neliší od managementu irAEs při léčbě jinými imunoterapeutiky, které inhibují signální kaskádu PD-1/PD-L1.

**Tab. 3.** Četnost a závažnost nejčastějších imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků cemiplimabu (5)

| N = 591                   | Procento (počet pacientů) | Grade 3   | Grade 4   | Grade 5   | Permanentní vysazení | Střední doba do vzniku (v měsících) | Střední doba trvání (ve dnech) |
|---------------------------|---------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Pneumonitida              | 3,7 % (22)                | 1,0 % (6) | 0,3 % (2) | 0,3 % (2) | 1,9 % (11)           | 3,8                                 | 21,5                           |
| Kolitida                  | 1,2 % (7)                 | 0,3 % (2) | 0         | 0         | 0,2 % (1)            | 3,8                                 | 30                             |
| Hepatitida                | 1,9 % (11)                | 1,5 % (9) | 0,2 % (1) | 0,2 % (1) | 0,8 % (5)            | 1,0                                 | 15                             |
| Hypotyreoidismus          | 7,1 % (42)                | 0,2 % (1) | 0         | 0         | 0                    | 4,2                                 | NA                             |
| Hypertyreoidismus         | 1,9 % (11)                | 0,2 % (1) | 0         | 0         | 0                    | 1,9                                 | NA                             |
| Adrenální insuficience    | 0,5 % (3)                 | 0,2 % (1) | 0         | 0         | 0                    | 11,5                                | NA                             |
| Hypofyzitida              | 0,2 % (1)                 | 0,2 % (1) | 0         | 0         | 0                    | NA                                  | NA                             |
| Diabetes mellitus 1. typu | 0,7 % (4)                 | 0,2 % (1) | 0,5 % (3) | 0         | 0,2 % (1)            | 2,3                                 | NA                             |
| Kožní toxicita            | 2,0 % (12)                | 1,0 % (6) | 0         | 0         | 0,3 % (2)            | 1,5                                 | 132                            |
| Nefritida                 | 0,5 % (3)                 | 0,3 % (2) | 0         | 0         | 0,2 % (1)            | 1,8                                 | 18                             |

NA – Not Applicable

**Tab. 4.** Četnost a závažnost nejčastějších imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků avelumabu v klinickém hodnocení JAVELIN Merkel 200 (6)

| N = 88                                | Procento (počet pacientů) | Grade ≥ 3 |
|---------------------------------------|---------------------------|-----------|
| irAE celkově                          | 21,6 % (19)               | 4,5 % (4) |
| hypotyreoidismus                      | 5,7 % (5)                 | 1,1 % (1) |
| exantém                               | 5,7 % (5)                 | 0         |
| průjem                                | 2,3 % (2)                 | 0         |
| erytém                                | 2,3 % (2)                 | 0         |
| abnormální thyroideální funkční testy | 1,1 % (1)                 | 0         |
| elevace ALT                           | 1,1 % (1)                 | 1,1 % (1) |
| elevace AST                           | 1,1 % (1)                 | 0         |
| autoimunitní choroba                  | 1,1 % (1)                 | 1,1 % (1) |
| autoimunitní kolitida                 | 1,1 % (1)                 | 0         |
| hemofagocytární lymfocytóza           | 1,1 % (1)                 | 0         |
| hypertyroidismus                      | 1,1 % (1)                 | 0         |
| pruritus                              | 1,1 % (1)                 | 0         |
| makulopapulózní exantém               | 1,1 % (1)                 | 0         |
| elevace transamináz                   | 1,1 % (1)                 | 1,1 % (1) |
| tubulointerstiální nefritida          | 1,1 % (1)                 | 0         |

irAE – immune-related Adverse Event

Redukce dávky monoklonální protilátky se při výskytu nežádoucího účinku nedoporučuje. Uplatňuje se přerušení léčby či úplné vysazení léku v závislosti na závažnosti nežádoucích příhod. Každý pacient by měl být vybaven příručkou a kartičkou pacienta s názvem léku a nejčastějšími imunitně zprostředkovanými nežádoucími účinky, kartičku by měl nosit stále u sebe pro případ

neočekávané potřeby. Pacienti by měli být v průběhu aplikace infuze pod dohledem personálu z důvodu možné reakce spojené s podáním infuze.

## Závěr

Počet indikací protinádorové imunoterapie neustále roste, v oblasti dermatoonkologie se imunoterapie stala již standardem systémo-

vé léčby u metastazujícího melanomu. V roce 2021 oslavila první monoklonální protilátka této skupiny léčiv – ipilimumab – desáté výročí užívání v klinické praxi.

V současné době je k dispozici několik monoklonálních protilátek, které prokázaly efekt v léčbě metastazujících či lokálně pokročilých nemelanomových nádorů kůže. Charakter léčebné odpovědi a spektrum nežádoucích účinků jsou analogické imunoterapii u melanomu.

Spolehlivým zdrojem doporučených postupů v léčbě maligních kožních nádorů, včetně jejich systémové léčby, jsou organizace EADO (European Association of Dermato Oncology) a NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a ESMO (European Society for Medical Oncology).

Podmínky úhrady v České republice podléhají vývoji, jejich aktuální znění je k dispozici na webových stránkách SÚKL.

V současné době probíhají další klinická hodnocení nových molekul a objevují se kauzistiky úspěšné léčby imunoterapeutiky i v případě vzácných maligních adnexálních nádorů kůže. Je tedy téměř jisté, že se bude počet zbraní v boji s maligními nádory kůže nadále rozrůstat.

## LITERATURA

1. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 2020;128:60-82.
2. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2396-2403.
3. LIBTAYO, 350MG INF CNC SOL 1X7ML, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 26.03.2022]. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238538&tab=info>.

4. BAVENCIO, 20MG/ML INF CNC SOL 1X10ML, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 26.03.2022]. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0222464>.
5. [online]. Copyright © [cit. 26.03.2022]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_cs.pdf).
6. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in pati-

- ents with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000674.
7. [online]. Copyright © [cit. 26.03.2022]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_cs.pdf).
8. Důra M. Cemiplimab. *Remedia*. 2021;31:455-460.
9. Arenberger P. Karcinom z Merkelových buněk. *Remedia*. 2019;29:323-325.

## INZERCE