

## Therapie epithelialer Hauttumoren

# Checkpoint-Blockade setzt sich beim hellen Hautkrebs durch

In der öffentlichen Wahrnehmung spielen sie gegenüber den pigmentierten Krebsformen ein Schattendasein – dennoch können Formen von hellem Hautkrebs für die Betroffenen eine erschreckende Gestalt annehmen. Immer mehr kommen deshalb die Checkpoint-Inhibitoren bei besonders schweren und therapieresistenten Formen des hellen Hautkrebses zum Einsatz.

Beim kutanen Plattenepithelkarzinom ist in der S3-Leitlinie der Hochrisikotumor nach klaren Kriterien definiert (1):

- ▲ Tumordicke > 6 mm
- ▲ horizontaler Durchmesser > 2 cm
- ▲ Grading nach Broders  $\geq$  G3
- ▲ Desmoplasie (reaktive Bindegewebsvermehrung um den Tumorherd)
- ▲ perineurales Wachstum
- ▲ Lokalisation an Unterlippe oder Ohr
- ▲ Immunsuppression bei den Betroffenen.

Bei der Aktualisierung der S3-Leitlinie «Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut» sei der Algorithmus für die Therapie im resektablen Stadium überarbeitet worden (2), berichtete Prof. Carola Berking aus Erlangen an den Dermatologischen Fortbildungstagen (FOBI) in München. Darin wird zwischen dem Plattenepithelkarzinom (PEK) mit und ohne bekannte klinische Risikofaktoren unterschieden. Als klinische Risikofaktoren gelten dabei besondere Lokalisationen (Ohr, Lippe, Schläfe), ein Lokalrezidiv, ein Tumordurchmesser > 2 cm, Immunsuppression (insbesondere nach Organtransplantation) und keine Verschieblichkeit gegen den Untergrund. Wenn ein klinischer Risikofaktor (ausser Immunsuppression) bekannt ist, sollte direkt eine mikroskopisch kontrollierte chirurgische Exzision (MKC) erfolgen.

Wenn eine Immunsuppression der einzige klinische Risikofaktor ist oder keine klinischen Risikofaktoren bekannt sind, sollte eine Exzision erfolgen und in Abhängigkeit von der Histologie behandelt werden – als solche Risikofaktoren gelten eine Eindringtiefe > 6 mm, eine Desmoplasie, eine perineurale Invasion (PNI), ein Überschreiten der Subkutis und eine schlechte Differenzierung des Gewebes (G3). Ohne das Vorliegen eines dieser Risikofaktoren wird eine Exzision bis R0 empfohlen. Bei Vorliegen der histologischen Risikofaktoren sollte eine lückenlose Schnitttrandkontrolle garantiert sein (2).

Eine Entfernung des Wächterlymphknotens ist beim PEK nicht gefordert, denn laut der aktualisierten Leitlinie gibt es weiterhin keine validen Daten zur prognostischen und therapeutischen Wertigkeit. Man

könne sie aber bei Hochrisikotumoren in Erwägung ziehen, berichtete Berking. Was allerdings auf alle Fälle unterbleiben sollte, ist eine prophylaktische Lymphadenektomie (2).

Nur etwa 5 Prozent aller Plattenepithelkarzinome der Haut sind lokal fortgeschritten oder metastasiert. In diesen Fällen solle eine interdisziplinäre Tumorboard-Vorstellung erfolgen, unter Beteiligung von Dermatologen, Chirurgen, Onkologen und eventuell weiteren Disziplinen, betonte Berking: «Das ist wirklich wichtig, um dann über die optimale Therapie gemeinsam zu entscheiden.»

### In Monotherapie, in Kombination und neuerdings intraläsional

Diese optimale Therapie besteht, nach den neuesten Studiendaten und Zulassungen, beim nicht resektablen und/oder metastasiertem PEK aus einer Immuncheckpoint-Blockade in der Erstlinie. Sollte diese Therapie nicht funktionieren, sollten die Betroffenen in eine Studie aufgenommen werden oder, falls das nicht möglich ist, eine Chemotherapie mit oder ohne Cetuximab erhalten. In einer auf dem diesjährigen ASCO-Kongress präsentierten Studie wurde gezeigt, dass Cetuximab in dieser Indikation auch zusammen mit einem Checkpoint-Hemmer funktioniert (3). Patienten (n = 21), die nicht auf eine Pembrolizumab-Monotherapie ansprachen, erhielten eine Dualtherapie aus Pembrolizumab und Cetuximab. Immerhin 8 Patienten (38%) sprachen nun auf die Therapie an, davon erreichten 3 eine Komplettremission (CR) und 5 eine partielle Remission (PR) (3).

Als weitere Option in der Erstlinie beim lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem kutanem PEK steht der PD-1-Inhibitor Cemiplimab (Libtayo®) zur Verfügung. Die Ansprechraten liegen bei etwa 50 Prozent, die mediane Ansprechdauer liegt bei 18 Monaten (4). In einer Phase-II-Studie, in der Cemiplimab gewichtsadaptiert dosiert wurde (3 mg/kg KG, alle 2 Wochen über maximal 96 Wochen), lag die objektive Ansprechrate (ORR) bei 44 Prozent, davon wurde bei 13 Prozent ein vollständiges Ansprechen, bei 31 Prozent ein partielles Ansprechen registriert. Bei weiteren 36 Prozent kam es unter Cemiplimab zu einer

Stabilisierung der Erkrankung (5). Somit liege man mit dieser Therapie bei einer Krankheitskontrollrate von 80 Prozent, auch mit einem nachhaltigen Ansprechen, betonte Berking. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen könnten in der Regel gut angegangen werde. In der präsentierten Studie lag die Rate an nebenwirkungsbedingten Behandlungsabbrüchen bei 8 Prozent (5).

Auch andere PD-1-Blocker haben ihre Wirksamkeit beim fortgeschrittenen kutanen PEK gezeigt – als Beispiel nannte Berking die Phase-II-Studie KEYNOTE-629, mit Pembrolizumab (Keytruda®, 200 mg alle 3 Wochen). In dieser Studie, in der auch Patienten in der Zweitlinie behandelt wurden, lag die ORR bei 34 Prozent, zusätzlich erreichten 30 Prozent eine Stabilisierung der Erkrankung (6). Bei alleiniger Betrachtung der Patienten in der Erstlinie lag die ORR bei 50 Prozent (6). Allerdings ist dieser Checkpoint-Hemmer nicht überall für diese Indikation zugelassen, so auch in der Schweiz nicht. Ein neuer Ansatz ist die intraläsionale Applikation eines Checkpoint-Hemmers. Hierzu lägen, wie Berking berichtete, bereits erste vielversprechende Daten vor.

### Hohe Ansprechraten im neoadjuvanten Setting

Die neoadjuvante Therapie, die sich beim malignen Melanom bereits etabliert hat, wurde ebenfalls beim PEK versucht. Innerhalb der 6 Wochen zwischen Indikationsstellung und Operation erhielten 20 Patienten mit kutanem PEK im Stadium III bis IV jeweils 2 Zyklen Cemiplimab (350 mg i.v.), anschliessend folgte die chirurgische Tumorentfernung (7). Bei 14 dieser Patienten (70%) wurde ein komplettes pathologisches Ansprechen (pCR, n = 11) oder ein überwiegendes pathologisches Ansprechen (MPR, n = 3) erzielt, bei dem definitionsgemäss nur noch 10 Prozent der Tumorzellen lebensfähig waren. Bei denjenigen mit pCR wurde auf eine adjuvante Radiotherapie nach der Tumorentfernung verzichtet. Eine weitere Auswertung, die auf dem ASCO-Kongress 2022 präsentiert wurde, zeigte, dass die Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, langfristig von der Therapie profitierten und in der Auswertung nach einem medianen Follow-up von 34,5 Monaten zu 100 Prozent ein rezidivfreies Überleben aufwiesen (8).

Es gebe Bestrebungen, die Checkpoint-Blockade beim PEK noch früher einzusetzen, also in der «echten» adjuvanten Situation, berichtete Berking: «Also: Haben wir es mit einem Hochrisikosetting zu tun? Bringt dann ein Jahr Monotherapie vielleicht, dass der Patient niemals Metastasen entwickelt?» In dieser Situation sei die klinische Forschung beim PEK noch längst nicht so weit wie beim malignen Melanom. Zur adjuvanten Therapie beim PEK liefen inzwischen erste Studien, sowohl mit Cemiplimab als auch mit Pembrolizumab, deren Ergebnisse mit Spannung erwartet würden.

### Checkpoint-Blockade beim Basalzellkarzinom

Neu ist die Möglichkeit, Basalzellkarzinome (BCC) mit Cemiplimab zu behandeln. Denn wie andere kutane Malignome, gehört das Basalzellkarzinom UV-bedingt zu den Tumoren mit der höchsten Mutationslast, die heute als Indikator für die Effektivität der Checkpoint-Blockade angesehen wird. Goldstandard beim Basalzellkarzinom bleibt die chirurgische Tumorentfernung, darüber hinaus können auch photodynamische Therapie (PDT), Imiquimod oder ein Hedgehog-Hemmer zum Einsatz kommen. In der aktuellen Leitlinie wird als weitere Option bei einem hohen Rezidivrisiko und fehlender Möglichkeit für eine operative Versorgung unter anderem der Einsatz eines Checkpoint-Inhibitors empfohlen (9). Das sei allerdings nur angebracht, wenn ein Hedgehog-Inhibitor bereits eingesetzt worden sei oder nicht eingesetzt werden könne, sagte Berking. Dessen Einsatz wird häufig durch die Toxizität und damit durch die Nebenwirkungen limitiert, darüber hinaus werden auch Resistenzenentwicklungen gegen die Hedgehog-Blockade beobachtet. In einer unverblindeten, einarmigen Phase-II-Studie wurde in einer Kohorte von 84 Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC, die alle mit Hedgehog-Inhibitoren vorbehandelt waren, die Effektivität von Cemiplimab (350 mg alle 3 Wochen) gezeigt (10). Die Krankheitskontrollrate lag bei 80 Prozent, das progressionsfreie Überleben lag im Median bei 19 Monaten. In der EU ist Cemiplimab seit Juni 2021 auch für die BCC-Therapie nach erfolgloser Hedgehog-Inhibition zugelassen. ▲

### Adela Žatecky

Quelle: 28. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie (FOBI), 12. bis 16. Juli 2022 in München.

#### Referenzen:

1. Leiter U et al.: S3-Leitlinie «Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut» – Kurzfassung, Teil 2: Epidemiologie, chirurgische und systemische Therapie des Plattenepithelkarzinoms, Nachsorge, Prävention und Berufskrankheit. J Dtsch Dermatol Ges. 2020;18(4):400-413.
2. S3-Leitlinie «Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut». AWMF 032-0220L; Konsultationsfassung auf <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de> (zuletzt besucht am 18.08.2022)
3. Bossi P et al.: Immunotherapy followed by cetuximab in locally advanced/metastatic (LA/M) cutaneous squamous cell carcinomas (cSCC): The I-TACKLE trial. ASCO 2022; Abstract 9520.
4. Migden MR et al.: Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379(4):341-351.
5. Migden MR et al.: Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2020;21(2):294-305.
6. Grob JJ et al.: Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629). J Clin Oncol. 2020;38(25):2916-2925.
7. Ferrarotto R et al.: Pilot Phase II Trial of Neoadjuvant Immunotherapy in Locoregionally Advanced, Resectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Clin Cancer Res. 2021;27(16):4557-4565.
8. Gross ND et al.: Long-term outcomes of a phase II trial of neoadjuvant immunotherapy for advanced, resectable cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck (CSCC-HN). ASCO 2022; Abstract 9519.
9. Lang BM et al.: S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma – Part 1: Epidemiology, Genetics and Diagnosis. J Dtsch Dermatol Ges. 2019;17(1):94-103.
10. Stratigos AJ et al.: Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):848-857.