

# CASE REPORT



Copyright Georg Thieme Verlag 2021

## Cemiplimab (Libtayo®)

Die erste zugelassene Therapie beim metastasierten  
oder lokal fortgeschrittenen kutanen  
Plattenepithelkarzinom

## Case Report

Cemiplimab (Libtayo®)  
Mai 2021  
ISSN 1611-7875

Dieser Case Report ist den Zeitschriften Onkologische Welt, Aktuelle Dermatologie, Geriatrie Up2date und Allgemein- u. Viszeralchirurgie beigelegt. Diese Ausgabe des Case Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin.

**Diese Publikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeberschaft der Onkologische Welt, Aktuelle Dermatologie und Allgemein- u. Viszeralchirurgie.**

## Herausgeber

Prof. Dr. med. Carola Berking  
Universitätsklinikum Erlangen, Hautklinik  
Ulmenweg 18, 91054 Erlangen  
E-Mail: carola.berking@uk-erlangen.de

## Autoren

Falk Niklas Artz  
Universitätsklinikum Leipzig  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie  
Philipp-Rosenthal-Straße 23, Haus 10  
04103 Leipzig  
E-Mail: Niklas.Artz@medizin.uni-leipzig.de

Dr. med. Michael Erdmann  
Universitätsklinikum Erlangen  
Hautklinik, Hautkrebszentrum, Comprehensive  
Cancer Center Erlangen-EMN, Deutsches  
Zentrum für Immuntherapie  
Ulmenweg 18, 91054 Erlangen  
E-Mail: Michael.Erdmann@uk-erlangen.de

Dr. med. Michael Fluck  
Hauttumorzentrum Hornheide-Münster  
Dorbaumstraße 300, 48157 Münster  
E-Mail: michael.fluck@fachklinik-hornheide.de

Univ.-Prof. Dr. med. Christoffer Gebhardt  
Klinik und Poliklinik für  
Dermatologie und Venerologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg  
E-Mail: ch.gebhardt@uke.de

Dr. med. Anja Gesierich  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie  
Josef-Schneider-Straße 2, Haus D8  
97080 Würzburg  
E-Mail: Gesierich\_A@ukw.de

Dr. med. Valerie Glutsch  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie  
Josef-Schneider-Straße 2, Haus D8  
97080 Würzburg  
E-Mail: Glutsch\_V@ukw.de

PD Dr. Dr. Stefan Hartmann  
Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische  
Gesichtschirurgie  
Universitätsklinikum Würzburg  
Pleicherwall 2, 97070 Würzburg  
E-Mail: hartmann\_s2@ukw.de

Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter  
Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische  
Gesichtschirurgie  
Universitätsklinikum Würzburg  
Pleicherwall 2, 97070 Würzburg  
E-Mail: mueller\_u2@ukw.de

PD Dr. med. habil. Mirjana Ziemer  
Universitätsklinikum Leipzig  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie  
Philipp-Rosenthal-Straße 23, Haus 10  
04103 Leipzig  
E-Mail: mirjana.ziemer@uniklinik-leipzig.de

## Für den Verlag

Joachim Ortleb, Maren Kraus  
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

## Redaktionelle Mitarbeit

Dr. Anja Lütke, Ratekau

## Vertrieb

Malik Zighmi  
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

## Satz

Fotosatz Buck, Kumhausen  
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

## Titelbild

© SciePro / stock.adobe.com

## Verlag

© 2021. Thieme. All rights reserved.  
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart  
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart  
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98  
www.thieme.de

## Druck

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,  
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart

## Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

## Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

## Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

## Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

## Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

# CASE REPORT

2	Impressum	10	<b>Fall 2</b>
3	Editorial	12	<b>Fall 3</b>
4	<b>PD-1-Inhibition als Therapieprinzip beim fortgeschrittenen CSCC</b>	14	<b>Fall 4</b>
8	<b>Fall 1</b>	16	<b>Fall 5</b>
		18	<b>Fall 6</b>



Prof. Dr. med. Carola Berking, Erlangen

## PD-1-Inhibition: Neuer Standard beim fortgeschrittenen CSCC

Während frühzeitig diagnostizierte kutane Plattenepithelkarzinome (cutaneous squamous epithelial carcinoma, CSCC) nach chirurgischer Exzision eine gute Prognose haben [1], besteht bei lokal fortgeschrittener (locally advanced CSCC, laCSCC) oder metastasierter (metastatic CSCC, mCSCC) Erkrankung ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Die Tumoren, die sich oft in der Kopf-Hals-Region befinden, können nach operativen und/oder strahlentherapeutischen Eingriffen zu ausgeprägten Entstellungen und funktionellen Problemen führen [2]. Bei regionaler Lymphknotenbeteiligung sinkt die 10-Jahres-Überlebensrate auf weniger als 20 % und bei Fernmetastasierung auf unter 10 % [3]. Der Einsatz einer systemischen Chemotherapie ist bei den meist älteren und multimorbiden Patienten oft limitiert und wirkt nur begrenzt und nicht anhaltend [4]. Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor-Inhibitoren (EGFR-Inhibitoren), die in der Behandlung von HNSCC (Head and Neck SCC) untersucht wurden, sind zwar weniger toxisch, aber auch hier ist die Ansprechdauer eher kurz [4, 5].

Lange Zeit gab es für das fortgeschrittene CSCC weder einen systemischen Therapiestandard noch zugelassene Arzneimittel. Dies hat sich seit Juli 2019 geändert: Mit dem Anti-PD-1-Antikörper Cemiplimab (PD-1: programmed cell death 1) wurde erstmals in der EU eine systemische Therapie für das laCSCC und mCSCC zugelassen [6]. Die Ansprechraten mit der Immuntherapie sind mit etwa 46 % hoch und der Therapieeffekt nachhaltig [7–11]. Die aktualisierten europäischen Leitlinien gehen davon aus, dass die PD-1-Inhibition zukünftiger Therapiestandard für die große Mehrheit der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung sein wird – sie empfehlen Cemiplimab als Erstlinientherapie, wenn eine kurative Operation oder Strahlentherapie beim mCSCC oder laCSCC nicht in Betracht kommt [12].

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit dieses PD-1-Inhibitors wurde in klinischen Studien gut belegt. Aus dem Behandlungsalltag gibt es bislang noch wenig Daten. In diesem Case Report wird anhand mehrerer Patientenfälle von praktischen Anwendungserfahrungen mit Cemiplimab berichtet.

# PD-1-Inhibition als Therapieprinzip beim fortgeschrittenen CSCC

Mit Cemiplimab lassen sich hohe Ansprechraten und eine lange Ansprechdauer erreichen

## ZUSAMMENFASSUNG

Cemiplimab ist die erste und derzeit einzige zugelassene systemische Therapie für Patienten mit mCSCC oder laCSCC. Die Substanz wurde in der bislang größten klinischen Studie beim laCSCC untersucht und lieferte hier vielversprechende Daten [7, 8]: Insgesamt 46,1 % der Patienten erzielten mit Cemiplimab eine Komplettremission (CR) oder eine partielle Remission (PR). Der Patientenanteil mit anhaltendem Therapieansprechen lag nach 12 Monaten bei 87,8 %

[8]. Ein historischer Vergleich zu konventioneller Chemotherapie oder zur Behandlung mit EGFR-Inhibitoren deutet darauf hin, dass sich mit dem PD-1-Inhibitor längere Ansprechdauern und ein längeres Gesamtüberleben (OS) erreichen lassen [8, 17]. Cemiplimab zeigt ein insgesamt gutes Verträglichkeitsprofil. Die Nebenwirkungen entsprechen jenen von anderen PD-1-Inhibitoren [7–11].

Das CSCC ist nach dem Basalzellkarzinom (BZK) der zweithäufigste Hauttumor. Die altersstandardisierte Inzidenzrate beträgt rund 80–100 pro 100 000 Einwohner [4]. In den letzten 30 Jahren ist die Inzidenz des CSCC in Deutschland schätzungsweise um das 4-fache angestiegen [13]. Eine hohe Dunkelziffer wird vermutet [4]. Das CSCC ist v. a. eine Erkrankung älterer Menschen und wurde in Deutschland im Jahr 2016 bei mehr als 20 % der über 65-Jährigen diagnostiziert [13].

Die Therapie der ersten Wahl beim Primärtumor ist die chirurgische Exzision mit dem Ziel einer R0-Resektion [4]. Bei Lymphknotenmetastasen wird zu einer regionären Lymphknotendisektion geraten. Eine Radiotherapie kommt bei nicht in sano resezierbaren Tumoren als adjuvante Behandlung bzw. bei nicht kurativ operablen Patienten oder bei Metastasen zum Einsatz. Ziel ist eine lokale Wachstumsbegrenzung. Bei Vorliegen von Risikofaktoren für ein lokales oder lokoregionäres Rezidiv (z. B. Exzisionsrand < 2 mm, Infiltration der Perineuralscheide) kann ebenfalls eine adjuvante Radiatio erwogen werden. Gegebenenfalls wird die Radiotherapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie kombiniert [4]. Falls keine kurativen chirurgischen oder strahlentherapeutischen Optionen zur Verfügung stehen, sollte die Möglichkeit einer Systemtherapie in einem Tumorboard geprüft werden [4, 14].

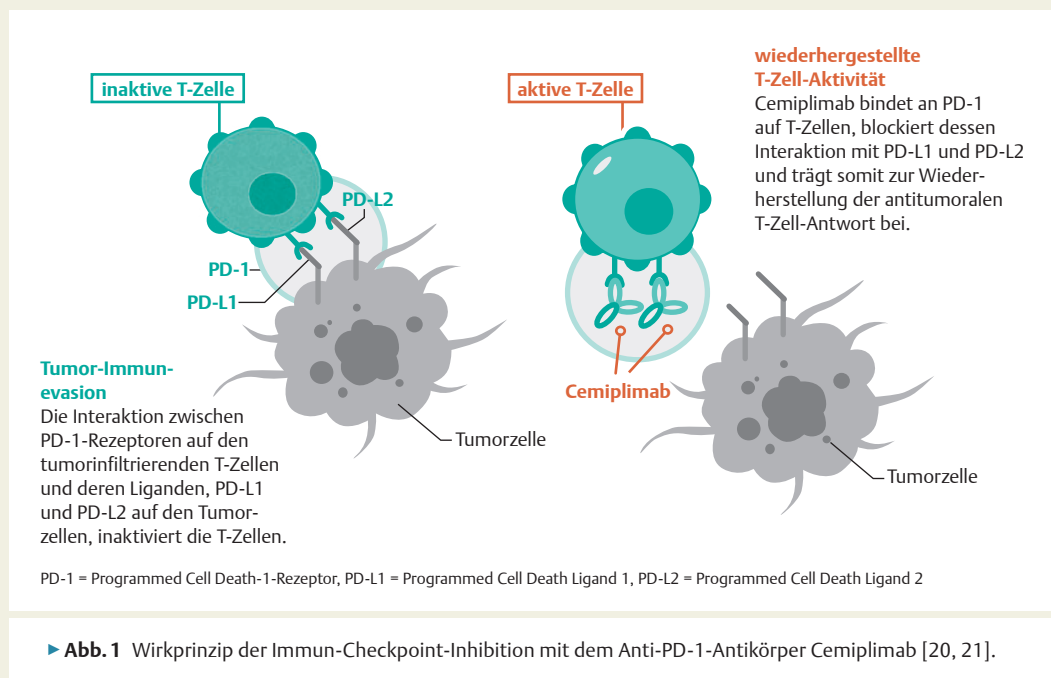
Bei frühzeitiger Diagnose und Behandlung hat das CSCC eine gute Prognose. Ist es hingegen fortgeschritten und wächst lokal destruierend, kann dies eine erhebliche Krankheitsbelastung für den Patienten bedeuten, v. a. bei Tumormanifestationen im sichtbaren Bereich wie der Kopf-Hals-Region [2]. Metastasierungen des CSCC, d. h. eine lokoregionale Ausbreitung,

nodale Metastasen oder/und Fernmetastasen, werden in den meisten Fällen innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung beobachtet [15]. Liegen Fernmetastasen vor, ist die Prognose schlecht, mit einer medianen Überlebenszeit von weniger als 2 Jahren [16]. Traditionell wurde bei fortgeschrittener Krankheit eine Platin-basierte Therapie als Behandlungsoption in Betracht gezogen. Diese zeigt bis zu einem gewissen Grad Wirksamkeit, bei allerdings kurzer Ansprechdauer [4]. Durch die hohe Toxizität der Therapie ist die Anwendbarkeit bei den meist älteren und multimorbiden Patienten zudem eingeschränkt [4].

Eine retrospektive Beobachtungsstudie bei 82 Patienten mit nicht resezierbarem laCSCC oder mCSCC lieferte Ergebnisse zur Erstlinienbehandlung mit einer konventionellen Chemotherapie oder mit einem EGFR-Inhibitor [17]. Die mediane Beobachtungsdauer in der Untersuchung betrug 10,1 Monate. Am häufigsten wurden Carboplatin + Paclitaxel (27 %) oder eine Cetuximab-Monotherapie (24 %) eingesetzt. Die Wirksamkeit dieser Behandlungen erwies sich als eher gering: Die Ansprechraten lag über alle eingesetzten systemischen Therapien bei 17,6 % für das laCSCC und bei 18,5 % für das mCSCC. Das mediane OS ab Beginn der Erstlinienbehandlung betrug 16,2 Monate (laCSCC) bzw. 15,3 Monate (mCSCC). Dies ist vermutlich der bisher größte retrospektive Datensatz für Patienten mit laCSCC oder mCSCC vor Zulassung des PD-1-Inhibitors Cemiplimab. Die Ergebnisse liefern einen historischen Benchmark zur Wirksamkeit bisheriger systemischer Therapien bei Patienten mit fortgeschrittenem CSCC [17].

## DER ANTI-PD-1-ANTIKÖRPER CEMIPIMAB IST EIN „CHECKPOINT-INHIBITOR“ FÜR PATIENTEN MIT FORTGESCHRITTENEM CSCC

Als Immun-Checkpoints werden verschiedene Rezeptoren auf der Oberfläche von Zellen des Immunsystems bezeichnet, dazu gehört u. a. der PD-1-Rezeptor. Immun-Checkpoints spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulation einer adäquaten T-Zell-Immunantwort gegen körperfremde Pathogene: Durch die Interaktion mit Liganden (z. B. PD-L1 und PD-L2) verhindern sie eine überschießende Autoimmunantwort und deren Folgen, wie z. B. den Abbau von Gewebe. Krebszellen verschiedener maligner Erkrankungen machen sich Immun-Checkpoints zunutze, indem sie sich mit diesen „tarnen“, um der Immunantwort des Körpers zu entgehen. Solche Krebszellen können den Rezeptor PD-1 vermehrt auf ihrer Zelloberfläche exprimieren. Auf diese Weise entziehen sich die Tumorzellen einer effektiven Immunantwort und proliferieren ungehemmt weiter [20]. Cemiplimab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper vom Typ IgG4 (Immunglobulin G4), der an den Immun-Checkpoint PD-1 bindet. Hierdurch verhindert der Antikörper, dass die Liganden PD-L1 und PD-L2 an PD-1 andocken und die T-Zell-Funktion hemmen (► **Abb. 1**). Auf diese Weise verstärkt Cemiplimab die T-Zell-Antwort und reaktiviert die körpereigene Immunüberwachung [6, 21].



## Erster zugelassener PD-1-Inhibitor: Cemiplimab

Es gibt eine wachsende Evidenz, dass CSCC aufgrund der Akkumulation von DNA-Schäden durch Sonnenexposition eine hohe Mutationslast aufweisen. Tumoren mit hoher Mutationslast produzieren vermehrt mutierte Neoantigene, wodurch sich ihre Immunogenität erhöhen kann [18, 19]. Vor diesem Hintergrund wird bei hoher Mutationslast ein gutes Ansprechen auf eine Immuntherapie mit PD-1-Inhibitoren erwartet [4, 18]. Tatsächlich konnten mit der Anwendung der PD-1-Inhibition beim fortgeschrittenen CSCC in jüngerer Zeit relevante Fortschritte für betroffene Patienten erzielt werden [4, 12, 14]: Anti-PD-1-Antikörper scheinen gegenüber EGFR-Inhibitoren höhere Ansprech-

raten und im Vergleich sowohl zur Chemotherapie als auch zu EGFR-Inhibitoren eine längere Ansprechdauer zu erreichen [13, 16]. Zudem ist davon auszugehen, dass das Nebenwirkungsprofil von Anti-PD-1-Antikörpern günstiger ist als unter einer Chemotherapie [14].

Der 1. und bislang einzige zugelassene PD-1-Inhibitor beim mCSCC oder laCSCC ist Cemiplimab. Der monoklonale Anti-PD-1-Antikörper wurde im Juni 2019 in der EU zugelassen. Die Anwendung erfolgt als Monotherapie in der Dosierung 350 mg i. v. alle 3 Wochen, wenn eine kurative operative Entfernung des Tumors oder eine kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen. Eine Testung des PD-L1-Expressionsstatus des Tumors vor Anwendung von Cemiplimab ist nicht



erforderlich. Die Behandlung kann bis zum Auftreten von Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden [4, 12].

## Evaluation in bislang größter Studienpopulation beim fortgeschrittenen CSCC

Der PD-1-Inhibitor Cemiplimab wurde zugelassen auf Basis der offenen, multizentrischen Phase-II-Studie EMPOWER-CSCC-1, die 193 Patienten mit mCSCC (nodal oder fernmetastasiert) oder laCSCC einschloss. Bei den Teilnehmern kam eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht [4, 7]. Das mediane Alter der Patienten lag bei 72 Jahren (Bereich: 38–96 Jahre). 59,6% hatten ein mCSCC und 40,4% ein laCSCC [7, 8]. 33,7% der Studienteilnehmer waren bereits mit anderen systemischen Therapien vorbehandelt. Die 193 Patienten verteilten sich auf 3 Therapiegruppen: die Gruppen 1 und 2 (Patienten mit mCSCC bzw. laCSCC) erhielten Cemiplimab alle 2 Wochen (Q2 W) in der Dosierung 3 mg/kg. In Gruppe 3 (Patienten mit mCSCC) wurde Cemiplimab alle 3 Wochen (Q3 W) als fixe Dosis von 350 mg i. v. angewendet. Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate, d. h. der Patientenanteil mit einer CR oder PR, der gemäß der Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1-Kriterien erhoben wurde [7, 8].

Zum jüngsten Datenschnitt im Oktober 2019 betrug die mediane Expositionsdauer mit Cemiplimab in der

Studie 51,1 Wochen (Bereich: 2–109,3 Wochen). Im Median hatten die Teilnehmer 18 Cemiplimab-Dosen erhalten (Bereich: 1–48 Dosen) [8]. Unter der Therapie mit dem PD-1-Inhibitor erreichten die Patienten eine Gesamtansprechrate (ORR) von 46,1% [8]. Die Rate der CR betrug 16,1% und die mediane Zeit bis zum Erreichen einer CR 11,2 Monate [8]. Mit zunehmender Behandlungsdauer vertiefte sich das Ansprechen auf Cemiplimab weiter [7, 9]. Bei Patienten mit ORR (CR oder PR) lag die Rate mit anhaltendem Therapieansprechen nach 12 Monaten bei 87,8% (► **Tab. 1**). Die mediane Ansprechdauer (DOR) und das mediane OS waren nach einem Follow-up von im Median 15,7 Monaten noch nicht erreicht [8].

Cemiplimab erwies sich insgesamt als gut verträglich und zeigte ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie andere PD-1-Inhibitoren [6–11]. Die häufigsten behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisse (therapy-induced adverse events, TEAE) unter der Therapie mit Cemiplimab waren Müdigkeit, Hautausschlag, Diarrhö, Übelkeit und Pruritus [7, 8]. TEAE vom Grad  $\geq 3$  wurden bei 33/193 Patienten (17,1%) berichtet, darunter Pneumonitis, autoimmune Hepatitis, Anämie, Colitis und Diarrhö [8]. Die Therapieabbruchrate aufgrund immunvermittelter Nebenwirkungen war mit 9,8% gering [8].

Seit der Zulassung von Cemiplimab für das fortgeschrittene CSCC wird der Antikörper in der Erstlinie regelhaft in den Hauttumorzentren und Kopf-Halszentren eingesetzt. Dies erfolgt i. d. R. auf Beschluss

► **Tab. 1** Tumoransprechraten unter Cemiplimab-Therapie in der Phase-II-Studie EMPOWER-CSCC-1, gemessen durch eine unabhängige zentrale Prüfung (Independent Central Review, ICR) [8].

Wirksamkeitsendpunkte	Gruppe 1: metastasiert 3 mg/kg Q2W (n = 59), %	Gruppe 2: lokal fortgeschritten 3 mg/kg Q2W (n = 78), %	Gruppe 3: metastasiert 350 mg Q3W (n = 56), %	gesamt (n = 193), %
	med. Follow-up 18,5 Monate	med. Follow-up 15,5 Monate	med. Follow-up 17,3 Monate	med. Follow-up 15,7 Monate
<b>objektive Ansprechrate, ORR (CR + PR)</b>				
ORR, % (95%-Konfidenzintervall [95%-KI])	50,8 (37,5–64,1)	44,9 (33,6–56,6)	42,9 (29,7–56,8)	46,1 (38,9–53,4)
CR, %	20,3	12,8	16,1	16,1
PR, %	30,5	32,1	26,8	30,1
<b>Rate mit anhaltendem Therapieansprechen</b>				
12 Monate, % (95%-KI)	89,5 (70,9–96,5)	83,2 (64,1–92,7)	91,7 (70,6–97,8)	87,8 (78,5–93,3)

einer interdisziplinären Tumorkonferenz von Chirurgen, Dermatologen, Strahlentherapeuten, Onkologen, Radiologen usw. Im Behandlungsalltag stellen sich neue Fragen, die bislang nicht über klinische prospektive Studien beantwortet sind. Ist der Einsatz z. B. auch möglich bei Patienten mit multiplen Komorbiditäten oder unter Immunsuppression? Wie lange soll die Therapie appliziert werden bei Ansprechen und ist eine Wiederaufnahme der Therapie erfolgversprechend nach Auftreten eines Tumorrezidivs? Innerhalb welcher Zeit ist mit einer klinisch bedeutsamen Tumorregression zu rechnen? Kann trotz Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen die Immuntherapie fortgeführt werden? Sprechen auch die Vorstufen, die aktinischen Keratosen und die ausgeprägte Feldkanzerisierung, auf die Therapie an?

Zur Beantwortung dieser und weiterer Fragen dienen Fallberichte, die anhand von Beispielen aus dem Klinikalltag die Möglichkeiten und Herausforderungen der Immuncheckpoint-Blockade veranschaulichen. Im Folgenden werden 6 Fälle aus verschiedenen Hauttumorzentren vorgestellt und diskutiert.

## Literatur

- [1] Hillen U, Leiter U, Haase S et al. *Eur J Cancer* 2018; 96: 34–43
- [2] Alam M, Armstrong A, Baum C et al. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 560–578
- [3] Ogata D, Tsuchida T. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20: 30
- [4] Leiter U, Heppt MV, Steeb T et al. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 400–413
- [5] Keeping S, Xu Y, Chen CI et al. *Future Oncol* 2021; 17: 611–627
- [6] Fachinformation Libtayo® (Cemiplimab); Stand: März 2021
- [7] Migden MR, Rischin D, Schmults CD et al. *N Engl J Med* 2018; 379: 341–351
- [8] Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD et al. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl. 15): Abstract 10018. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.10018
- [9] Rishin D, Khushalani NI, Schmults CD et al. Poster-Präsentation während virtuellem Treffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020, 29.–31.05.2020; Board #367
- [10] Rischin D, Migden MR, Lim AM et al. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e000775
- [11] Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS et al. *Lancet Oncol* 2020; 21: 294–305
- [12] Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C et al. *Eur J Cancer* 2020; 128: 83–102
- [13] Leiter U, Keim U, Eigentler T et al. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 1860–1867
- [14] Gellrich FF, Hüning S, Beissert S et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33 (Suppl. 8): 38–43
- [15] Martinez JC, Cook JL. *Dermatol Surg* 2007; 33: 410–420
- [16] Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B et al. *Lancet Oncol* 2008; 9: 713–720
- [17] Cowey CL, Robert NJ, Espirito JL et al. *Cancer Med* 2020; 9: 7381–7387
- [18] Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D et al. *Genome Med* 2017; 9: 34
- [19] Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ et al. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 6582–6592
- [20] Wei SC, Duffy CR, Allison JP. *Cancer Discov* 2018; 8: 1069–1086
- [21] Burova E, Hermann A, Waite J et al. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 861–870

## Fall 1

### Erfolgreiche Re-Induktion einer Cemiplimab-Therapie bei einer 90-jährigen Patientin mit mCSCC

#### ZUSAMMENFASSUNG

Bei einer 90-jährigen Patientin mit mCSCC wurde 2017 – zunächst im Rahmen einer klinischen Studie – eine Therapie mit Cemiplimab eingeleitet. Die Dosierung betrug 350 mg i. v. alle 3 Wochen. Darunter erreichte die Patientin eine PR. Die Behandlung mit dem Anti-PD-1-Antikörper wurde von der Patientin gut toleriert, dann aber im Juni 2018 auf eigenen Wunsch beendet. Gründe waren eine eingeschränkte Mobilität und ein weiter Anreiseweg für die Infusion

im Studienzentrum. Die unter den insgesamt 8 Cemiplimab-Gaben im Jahr 2017 bzw. 2018 erzielte PR hielt nach Therapieende über weitere 18 Monate an. Im Dezember 2019 wurde ein Rezidiv der Erkrankung bei der Patientin festgestellt. Dieses ließ sich erneut erfolgreich und anhaltend (Stand: März 2021) mit dem zwischenzeitlich zugelassenen Cemiplimab behandeln.

#### Anamnese, Befund, Operation

Die 90-jährige Patientin (Gewicht: 73 kg) stellte sich im März 2017 mit einem Hauttumor an der Stirn linksseitig in unserer Klinik vor. Die histologische Untersuchung ergab ein hochgradig differenziertes CSCC mit einer Tumordicke von 6,8 mm (histopathologisches Grading: G1). Als Vorerkrankungen waren ein Vorhofflimmern und eine Hypothyreose bekannt, die mit Apixaban und L-Thyroxin behandelt wurden.

Nach der Diagnose unterzog sich die Patientin noch im gleichen Monat einer operativen Entfernung des CSCC. Sechs Monate nach der Operation wurde eine Lymphknotenmetastase im linken Kieferwinkel histologisch gesichert. Zudem wurden radiologisch multiple Lymphknotenmetastasen linksseitig buccal, in der Glandula parotis und submandibulär festgestellt (Stadium IV, T2 N2b M1 AJCC 2017). Die Patientin wies zu diesem Zeitpunkt einen ECOG-Status 1 auf. Aufgrund

der inakzeptablen Alternativen einer ausgedehnten, funktionell und ästhetisch beeinträchtigenden Operation oder einer nebenwirkungsreichen Kombinations-Chemotherapie wurde der hochbetagten Patientin die Teilnahme an einer klinischen Studie mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab (R2810-ONC-154) angeboten.

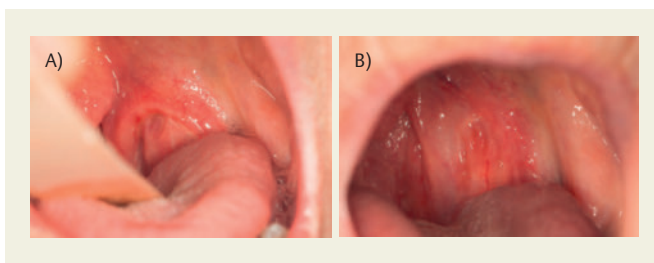
#### Therapie und Verlauf mit Cemiplimab

Ab November 2017 erfolgten insgesamt 8 Gaben einer Immuntherapie mit Cemiplimab in der Dosierung 350 mg i. v. alle 3 Wochen. Die Behandlung wurde in einem externen Hautkrebszentrum durchgeführt. Unter der Therapie mit dem PD-1-Inhibitor erreichte die Patientin eine PR der zervikalen Lymphknotenmetastasen.

Im Juni 2018 entschied sich die Patientin zur Beendigung der systemischen Therapie. Grund war ein weiter Anreiseweg für die Cemiplimab-Infusion bei eingeschränkter Mobilität. In der Folgezeit erfolgte an unserer Klinik eine engmaschige Nachsorge, einschließlich Computertomografie (CT). Eine von der Krankenkasse genehmigte Fortführung der Immuntherapie mit dem bereits verfügbaren PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (Off-label-Einsatz beim CSCC) wurde von der Patientin abgelehnt.

#### Re-Induktion der Therapie mit Cemiplimab

18 Monate nach der letzten Gabe von Cemiplimab und längerfristig stabiler residueller Erkrankung wurden im Dezember 2019 Metastasen am linksseitigen Zungengrund in der Tonsillenloge (► **Abb. 1A**) sowie



► **Abb. 1** A) Metastase in der Tonsillenloge vor Re-Induktion mit Cemiplimab im Dezember 2019. Quelle: Fotoabteilung, Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen. B) Tonsillenloge 6 Monate nach Re-Induktion mit Cemiplimab im Juni 2020. Quelle: Fotoabteilung, Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen.



## DISKUSSION

Der Anti-PD-1-Antikörper Cemiplimab ist beim mCSCC oder laCSCC zugelassen und weist Ansprechraten von fast 50 % auf. Die häufig älteren Patienten leiden oft an zusätzlichen (ggf. immunsupprimierenden) Erkrankungen mit entsprechender Begleitmedikation. Daher müssen potenziell mit kurativer Zielsetzung ausgerichtete, ausgedehnte Operationen sowie Bestrahlungen und insbesondere auch palliative Chemotherapien mit hohem Interaktions- und Nebenwirkungspotenzial kritisch und patientenindividuell abgewogen werden. Im Vordergrund der Gespräche zur Therapieplanung mit den oft multimorbiden Patienten und ihren Angehörigen steht im Regelfall der Wunsch nach einer nebenwirkungsarmen, die Lebensqualität nicht zusätzlich beeinträchtigenden Therapie. Oftmals wird auch die Erläuterung des zu erwartenden Krankheitsverlaufs ohne Therapie gewünscht.

Eine längerfristige Fortsetzung der systemischen Therapie mit regelmäßigen Infusionen wird von diesen Patienten selbst bei klinischem Ansprechen häufig kritischer bewertet, als wir es in der Dermato-Onkologie z. B. bei Patienten mit metastasiertem Melanom kennen. Entsprechend wünschte unsere Patientin eine Beendigung der Therapie bei stabiler Erkrankung im Juni 2018. Sie lehnte zudem die heimatnahe Fortsetzung einer Immuntherapie außerhalb der klinischen Studie ab.

Erkenntnisreich und auch optimistisch stimmend war, dass sich die Erkrankung 18 Monate nach der letzten Infusion zwar erneut manifestierte, jedoch eine Re-Induktion mit dem zwischenzeitlich zugelassenen Antikörper Cemiplimab ein weiteres Mal Erfolg zeigte. Anhand eines Fallberichts lässt sich keine generelle Aussage über die erforderliche Therapiedauer der PD-1-Inhibition beim metastasierten Plattenepithelkarzinom oder über die Wirksamkeit bei Re-Induktion der Behandlung treffen. Allerdings bietet das vorliegende Beispiel eine wertvolle Orientierungshilfe für individuelle Therapiegespräche und Behandlungsentscheidungen mit betroffenen Patienten und deren Angehörigen.

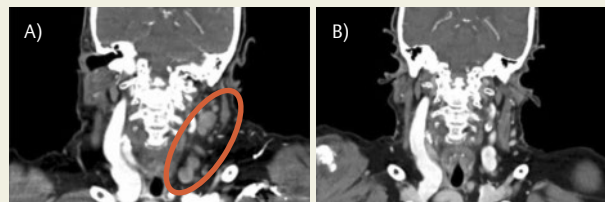
Lymphknotenmetastasen zervikal links (► **Abb. 2A**) bei der Patientin festgestellt. Vor dem Hintergrund der vormals guten Verträglichkeit und Wirksamkeit von Cemiplimab entschieden wir uns für eine Re-Induktion der Therapie mit dem zwischenzeitlich zugelassenen PD-1-Inhibitor. Unter der Dosierung 350 mg i. v. alle 3 Wochen erreichte die Patientin bis März 2020 erneut eine PR, die sich auch in den Folgemonaten stabil zeigte (Letzter Stand: März 2021) (► **Abb. 1B + 2B**). Abgesehen von initial vermehrtem Juckreiz und Müdigkeit an den Folgetagen der Infusionen wurde die Therapie mit Cemiplimab von der Patientin auch bei der Re-Induktion gut toleriert.

Autorinnen/Autoren



**Dr. med. Michael Erdmann**

Universitätsklinikum Erlangen  
Hautklinik, Hautkrebszentrum, Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN,  
Deutsches Zentrum für Immuntherapie  
Ulmenweg 18, 91054 Erlangen



► **Abb. 2** A) CT vom Hals vor Re-Induktion mit Cemiplimab im Dezember 2019: Sichtbar sind multiple linkszervikale Lymphknotenmetastasen. Quelle: Radiologisches Institut und Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen. B) CT vom Hals im März 2020: Nach 3-monatiger Therapie mit Cemiplimab sind die linkszervikalen Lymphknotenmetastasen regredient. Quelle: Hautklinik und Radiologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen.

## FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Auch bei Patienten im hohen Lebensalter, bei denen ein mCSCC vorliegt, stellt die systemische Behandlung mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab sowohl als Erstlinientherapie als auch in der Re-Induktion nach vormaligem Ansprechen und Therapiepause eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption dar.

## Fall 2

### Schnelle Remission eines fortgeschrittenen CSCC bei einem 82-jährigen pflegebedürftigen Patienten

#### ZUSAMMENFASSUNG

Bei einem 82-jährigen pflegebedürftigen Patienten, der sich mit einem inoperablen, fortgeschrittenen CSCC im Schläfenbereich vorstellte, wurde eine systemische Immuntherapie mit Cemiplimab eingeleitet. Bereits nach 2 Zyklen (6 Wochen) hatte sich der ulzerierte, nässende und übelriechende Tumor klinisch deutlich sichtbar zurückgebildet. Nach 9 Zyklen (rund 7 Monate) zeigte sich im

ehemaligen Tumorareal noch eine Narbe ohne klinisch erkennbare Tumorreste. Ein Metastasen-verdächtiger Rundherd in der Lunge war unter Cemiplimab ebenfalls regredient. Die Therapie wurde vom Patienten insgesamt gut vertragen. Ein mildes Exanthem, das im dritten Therapiezyklus auftrat, konnte mit Prednicarbat-Creme beherrscht werden.

#### Anamnese und Befund

Im Sommer 2019 stellte sich in unserer Klinik ein 82-jähriger männlicher Patient mit auffälligen Hautveränderungen an der linken Schläfe vor. Er berichtete eine seit vielen Jahren bestehende Kruste in diesem Bereich. Vor 2 Monaten sei der Befund „explodiert“. Bei Vorstellung imponierte ein indurierter, erythematöser, ulzerierter, sezernierender und übelriechender Tumor mit einer Größenausdehnung von 80 × 50 mm (► **Abb. 1**). Zum Vorstellungszeitpunkt wies der Patient einen ECOG-Status 3 auf. Er lebte allein und wurde täglich von seinen Kindern und einem ambulanten Pflegedienst versorgt.



► **Abb. 1** Fortgeschrittenes CSCC im Schläfenbereich linksseitig: Hautbefund vor Therapiebeginn mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab. Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Leipzig.

Die weitere Diagnostik ergab ein ulzeriertes mäßig differenziertes CSCC. Der M. temporalis und die Kopfschwarte waren infiltriert. Der bioptische Befund, der nur oberflächliche Tumoranteile erfasste, zeigte eine Eindringtiefe von mind. Clark-Level IV sowie eine Tumordicke von mind. 4,5 mm.

Im Tumorboard wurde das fortgeschrittene CSCC als inoperabel eingestuft und die Entscheidung für eine systemische Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab getroffen. Im Falle eines unzureichenden Ansprechens auf die Immuntherapie sollte zudem eine Radiatio durchgeführt werden.

#### Therapie und Verlauf unter Cemiplimab

Zwei Monate nach der Primärdiagnose erfolgte die 1. Gabe von Cemiplimab in der Dosierung von 350 mg i. v. alle 3 Wochen. Eine Gesamtkörper-CT-Untersuchung 3 Wochen nach Einleitung der Cemiplimab-Therapie identifizierte einen solitären metastasenverdächtigen Rundherd in der Lunge zentral im rechten Unterlappen, der eine Größe von 16 × 15 mm aufwies (► **Abb. 3A**). Aufgrund der direkt epiphrenischen Lage und der möglichen Biopsie-Risiken wurde auf eine CT-gestützte Biopsie verzichtet und CT-Verlaufskontrollen empfohlen.

Nach 2 Behandlungszyklen mit dem Anti-PD-1-Antikörper zeigte der Patient bereits 6 Wochen später einen deutlich rückläufigen Befund an der Schläfe (► **Abb. 2**). Die initial in Erwägung gezogene additive Radiatio wurde aufgrund des raschen An-

## FACHKOLLEGEN-KOMMENTAR



Dr. med. Michael Erdmann,  
Erlangen

Dieser klinische Fall demonstriert eindrucksvoll wie ein betagter Patient mit inoperablem CSCC von der Therapie mit Cemiplimab hinsichtlich der für ihn und das versorgende Umfeld im Vordergrund stehenden lokalen Kontrolle des Primärtumors profitiert.

sprechens auf die systemische Therapie nicht durchgeführt.

Nach 9 Zyklen Cemiplimab und rund 7 Monaten Therapie verblieb nur noch eine Narbe mit kleiner Serumkruste. Tumorreste waren nicht mehr erkennbar (► **Abb. 2**). Eine Thorax-CT-Untersuchung zu diesem Zeitpunkt zeigte zudem, dass sich der pulmonale Rundherd auf eine Größe von 10 × 4 mm verkleinert hatte (► **Abb. 3B**).

Die Behandlung mit dem PD-1-Inhibitor wurde insgesamt sehr gut vertragen. Als Nebenwirkung der Immuntherapie entwickelte der Patient im dritten Zyklus mit Cemiplimab ein mildes makulopapulöses erythematöses Exanthem an den Armen Schweregrad 1 nach CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events]). Nach Anwendung einer topischen Therapie mit Prednicarbat-Creme 2 × täglich war das Exanthem bis zum Beginn des 4. Cemiplimab-Zyklus nahezu vollständig regredient.

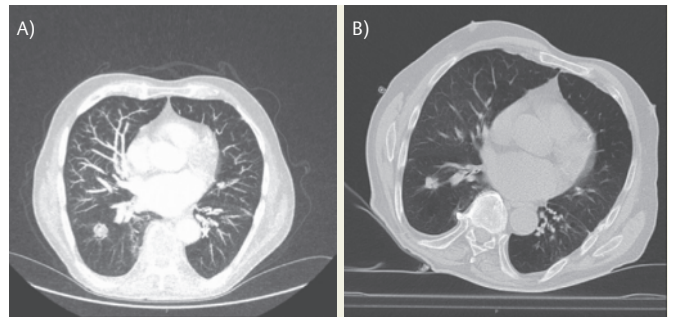
Ein Jahr nach Behandlungsbeginn zeigte sich im CT in der Lunge lediglich ein kleiner Restbefund von 5 × 3 mm. Auf Wunsch des Patienten, nach gemein-

## FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Die Immuntherapie mit Cemiplimab bei einem inoperablen CSCC zeigte im vorliegenden Fall ein hervorragendes und rasches Therapieansprechen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Diese systemische Therapieoption ist auch für ältere Patienten geeignet und sollte bei der Entscheidungsfindung des Tumorboards im Falle eines fortgeschrittenen CSCC berücksichtigt werden.



► **Abb. 2** Klinischer Verlauf des CSCC nach Beginn der Cemiplimab-Therapie im Oktober 2020: Nach 7-monatiger Behandlung mit dem Anti-PD-1-Antikörper zeigte sich im Mai 2020 klinisch nur noch eine Narbe mit kleiner Serumkruste und ohne Tumorreste. Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Leipzig.



► **Abb. 3** A) CT-Untersuchung im Oktober 2019: Sichtbar ist ein solitärer Rundherd (16 × 15 mm) zentral im rechten Lungen-Unterenlappen. Verdachtsdiagnose: pulmonale Metastase eines CSCC. B) CT-Untersuchung im Mai 2020: Größenregredienz des pulmonalen Rundherds (10 × 04 mm) nach mehr als 7-monatiger Therapie mit Cemiplimab. Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Leipzig.

samer Abwägung und nach bioptisch gesicherter Tumorfreiheit des primären Befundes erhielt der Patient die 14. und vorerst letzte Gabe von Cemiplimab. Eine klinische Kontrolluntersuchung und CT-Verlaufskontrolle ist nach 3 Monaten geplant.

## Autorinnen/Autoren



PD Dr. med. habil. Mirjana Ziemer  
Universitätsklinikum Leipzig  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie  
Philipp-Rosenthal-Straße 23, Haus 10  
04103 Leipzig



Falk Niklas Artz  
Universitätsklinikum Leipzig  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie  
Philipp-Rosenthal-Straße 23, Haus 10  
04103 Leipzig

## Fall 3

### CR einer submandibulären Hautkarzinom-Metastase bei einer älteren Patientin mit relevanten Komorbiditäten

#### ZUSAMMENFASSUNG

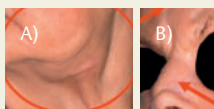
Eine 81-jährige Patientin mit submandibulärer, tief infiltrierender Metastase eines CSCC erhielt eine Immuntherapie mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab in palliativer Intention vor dem Hintergrund einer inoperablen Situation. Nach 3 Zyklen Cemiplimab in der Dosierung 350 mg i. v. alle 3 Wochen zeigte das Re-Staging eine CR

mit fraglichen Restbefunden in den lokoregionären Lymphknoten. Bis auf einen Pruritus Grad 1 wurde die systemische Therapie mit dem PD-1-Inhibitor von der Patientin, die relevante Komorbiditäten aufwies, sehr gut vertragen. Arzneimittelnebenwirkungen traten nicht auf.

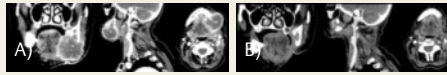
#### Anamnese und Befund

2019 stellte sich die 81-jährige Patientin (Gewicht: 54 kg) mit einer submandibulären Schwellung linksseitig in unserer Klinik vor (► **Abb. 1**). Sie berichtete, dass die Schwellung vor etwa 5 Tagen aufgetreten sei, nachdem sie sich vor 10 Tagen einer Extraktion der Zähne 36 und 37 unterzogen hatte. Die Anamnese der Patientin ergab die Resektion eines Hautkarzinoms an der Nase vor 3 Jahren und Rekonstruktion der betroffenen Region mittels paramedianem Stirnlappen. An weiteren relevanten Vorerkrankungen wies die Patientin einen AV-Block 3. Grades (mit Herzschrittmacher versorgt), eine Struma nodosa und einen Diabetes mellitus Typ 2 auf. Vor 5 Jahren hatte die Patientin eine Virusinfektion, die mit einer Lungenembolie einherging und eine Reanimation sowie eine Tracheostomie erforderte. Zudem waren 2 Apoplex-Ereignisse aus der Vergangenheit bekannt. Im Tastbefund zeigte sich die submandibuläre Raumforderung derb und nicht verschieblich. Klinisch bestand der Verdacht auf einen Abszess und sonografisch, aufgrund der minderperfundierte Binnenstruktur, auf ein superinfiziertes Hämatom nach Zahnentfernung. Die laborchemische Untersuchung ergab ein normwertiges C-reaktives Protein (<0,10 mg/dl) sowie eine leichte Leukopenie. Aufgrund der Inkongruenz der Befunde erfolgte die Exploration der Schwellung unter

stationären Bedingungen in Allgemeinnarkose. Hierbei zeigte sich eine solide Raumforderung ohne Hinweis auf einen Abszess oder ein Hämatom. Die histopathologische Untersuchung des exstirpierten Knotens ergab Anteile eines mäßig differenzierten (histopathologisches Grading: G2), verhornenden Plattenepithelkarzinoms. Das Tumorgewebe infiltrierte bereits die Muskulatur und das ebenfalls erfasste Speicheldrüsengewebe. Zudem wurde lymphatisches Gewebe als Hinweis auf eine Lymphknotenmetastase identifiziert. Klinisch fand sich kein Primarius, sodass zunächst die Diagnose einer metastasierten Erkrankung mit unbekanntem Primärtumor (Cancer of unknown primary, CUP) gestellt wurde. Bei einer weiteren Sonografie der Kopf-Hals-Region und einer kombinierten PET/CT-Untersuchung ließen sich keine zusätzlichen Foci oder Metastasen identifizieren. Auffällig war lediglich ein Hypermetabolismus im Bereich der Schilddrüse bei bekannter Struma nodosa. Ein Tonsillenkarzinom konnte nach einer HNO-ärztlichen Untersuchung ausgeschlossen werden, zumal sich die Patientin vor rund 50 Jahren einer Tonsillektomie unterzogen hatte. Nach diesen Staging-Untersuchungen wurde bei der Patientin eine radikale Tumoresektion einschließlich ipsilateraler supra-omohyoidaler Neck-Dissection (Robbins-Level I–III) durchgeführt. Die Lymphknotenmetastase zeigte eine ausgedehnte Infiltration in das perinodale Fettgewebe (extrakapsuläres Wachstum). Das Tumorgewebe wies keine Assoziation mit humanen Papillomviren (HPV) auf (p16-negativ). Unter Annahme eines CSCC lautete das Tumorstadium TxN2aPn1G2M0 (Stadium IV). Als Primarius wurde das ehemalige Plattenepithelkarzinom der Nasenhaut angesehen. Im interdisziplinären Tumorboard wurden die postoperativen Befunde diskutiert und eine adjuvante Radiotherapie empfohlen. Die Patientin lehnte eine Strahlentherapie ab und wurde in die ambulante Nachsorge mit Anbindung an die Tumorsprechstunde entlassen. Die



► **Abb. 1** A) Primärtumor: Klinischer Aspekt zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Submandibulär links imponiert eine Schwellung. B) Ebenso deutlich lässt sich das Operationsgebiet im Bereich der Nase und die Lappen-Entnahmestelle an der Stirn identifizieren. Quelle: Prof. Dr. Dr. Müller-Richter, Würzburg. Eigene Befunde.



► **Abb. 2** A) CT zum Zeitpunkt des Rezidivs: Die Raumforderung imponiert deutlich größer als der Primärbefund, der operativ entfernt wurde. Die Metastase ist sowohl in den Unterkiefer als auch in die Zungenmuskulatur eingewachsen. Im Randbereich zeigt sich ein sehr starkes Kontrastmittel-Enhancement. Quelle: Prof. Dr. Müller-Richter aus Würzburg. B) Re-Staging nach 3 Therapiezyklen mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab: Im CT ist keine Raumforderung sichtbar (CR) mit ggf. kleine Residuen im Bereich der Lymphknoten in der Gefäß-Nerven-Scheide. Die Mandibula ist arrodiiert, ohne eindeutige Progredienz zur Voruntersuchung. Quelle: Prof. Dr. Müller-Richter aus Würzburg.

dortigen Termine wurden von der betagten Patientin, die einen Anfahrtsweg von mehr als 100 km hatte, nicht wahrgenommen. Anfang 2020 stellte sich die Patientin mit einer erneuten Raumforderung submandibulär links vor. Bei Rezidiv-Verdacht wurde ein CT des Halses und des Thorax durchgeführt. Der Befund ergab eine 4,9 × 4,7 × 4,4 cm große Raumforderung mit Infiltration der Mandibula, der Zunge und der Wangenschleimhaut (► **Abb. 2A**). Die Mm. pterygoideus medialis und genio-glossus erschienen ebenfalls infiltriert. Es zeigten sich zudem weitere auffällige Lymphknoten auf der linken Halsseite. Aufgrund des ausgedehnten Befundes hätte eine anzustrebende R0-Resektion einen erheblichen Rekonstruktionsbedarf mit Lappenplastiken (z. B. M. pectoralis- oder M. Latissimus-dorsi-Lappen) mit sich gebracht. Die Patientin lehnte weitere operative Eingriffe ab. Ihr ECOG-Status hatte sich zwischenzeitlich von 0 auf 1 verschlechtert. Nach Einschätzung der beteiligten Kollegen der Strahlenklinik war eine Radiatio vor dem Hintergrund des Tumorumfanges nicht zielführend und schied somit ebenfalls als potenzielle Therapieoption aus. In Zusammenschau dieser Befunde wurde die Indikation zur Therapie mit Cemiplimab bei Vorliegen eines mCSCC ohne lokal kurative Therapiemöglichkeit gestellt.

## Therapie und Verlauf unter Cemiplimab

Eine Woche nach Vorstellung mit dem ausgedehnten Rezidiv-Befund erfolgte im Februar 2020 die erste Gabe des PD-1-Inhibitors Cemiplimab. Dieser wurde in der Dosierung 350 mg i. v. alle 3 Wochen verabreicht. Bei einem Re-Staging im Mai 2020 nach 3 Zyklen mit der Immuntherapie zeigte die Patientin ein gutes klinisches Ansprechen. Der CT-Befund ergab eine signifikante Regredienz der bekannten Tumormanifestation linksseitig submandibulär ohne messbaren Resttumor (► **Abb. 2B**). Ein identifizierter ossärer Defekt entsprach der vorbeschriebenen Destruktion der ipsilateralen Mandibula. Die filiasuspekten Lymphknoten submental und submandibulär rechts sowie im linken Kieferwinkel waren regredient mit kleinen Restbefunden. Zervikal beidseits konnten keine neuen metastasenverdächtigen Lymphknoten festgestellt werden. Der Befund nach lediglich 3 Therapiezyklen mit Cemiplimab entsprach somit einer CR mit fraglichen Tumor-Restbefunden in den lokoregionären Lymphknoten. Vor dem Hintergrund dieser po-

**FACHKOLLEGEN-KOMMENTAR VON PD DR. MED. HABIL. MIRJANA ZIEMER UND FALK NIKLAS ARTZ**

Der vorgestellte Fall spiegelt den klinischen Alltag hinsichtlich der oft erschwerten Ausgangssituation bei betagten, multimorbiden Patienten wider bis hin zur bestmöglichen patientenorientierten Therapieauswahl. Die Therapie mit Cemiplimab ermöglicht die Behandlung von CSCC-Metastasen und einen schnellen Wirkeintritt sowie eine zeitnahe Beschwerdelinderung, wenn nicht sogar Symptombefreiung, was die Lebensqualität erheblich verbessert.

**FAZIT FÜR DIE PRAXIS**

Mit immunonkologischen Wirkstoffen lassen sich z. T. beeindruckende Therapieerfolge erzielen. Gerade bei älteren Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand kann die medikamentöse Tumortherapie somit eine geeignete Alternative sein, wenn eine chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlung nicht in Betracht kommt. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil dieses PD-1-Inhibitors erscheint günstig. Trotzdem dürfen potenzielle Arzneimittelnebenwirkungen nicht unterschätzt werden. Verträglichkeits- und Sicherheitsaspekte sollten daher bei jeder Patientenvorstellung aktiv abgefragt werden. Ebenso empfiehlt sich ein Labor-Monitoring unter der laufenden Therapie.

sitiven Ergebnisse wurde die Therapie mit Cemiplimab bis dato (Stand: Juli 2020) fortgeführt. Die bisherigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen beschränkten sich auf einen Pruritus Grad 1 und wurden von der Patientin ohne wesentliche Einschränkung der Lebensqualität gut toleriert.

### Autorinnen/Autoren

**Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter**  
 Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie,  
 Universitätsklinikum Würzburg  
 Pleicherwall 2, 97070 Würzburg

**PD Dr. Dr. Stefan Hartmann**  
 Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie,  
 Universitätsklinikum Würzburg  
 Pleicherwall 2, 97070 Würzburg



## Fall 4

### Stabile Remission eines laCSCC bei einem 87-jährigen Patienten

#### ZUSAMMENFASSUNG

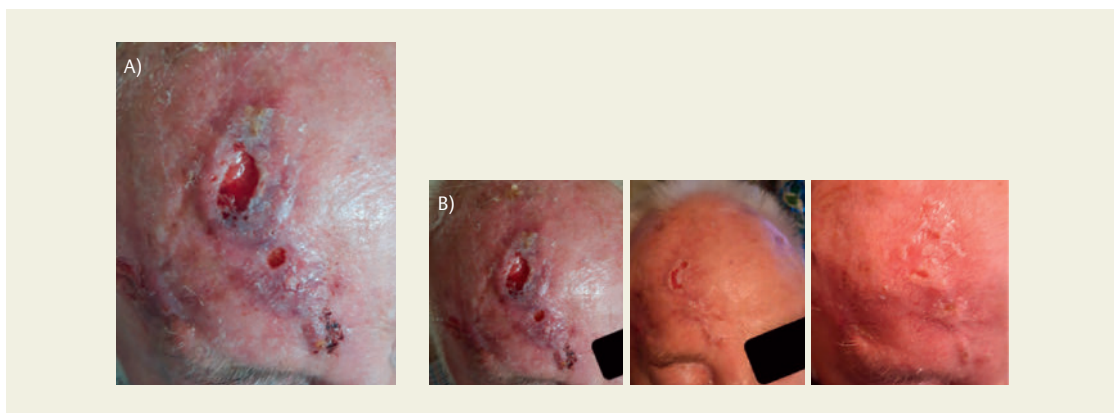
Bei einem 87-jährigen Patienten mit einem CSCC oberhalb der Augenbraue ließ sich trotz chirurgischer Exzision und zweimaliger Nachresektion keine R0-Resektion erreichen. Nach dem 3. chirurgischen Eingriff wurde eine extrakonale intraorbitale Tumordinfiltration festgestellt. Einen radikalen operativen Eingriff einschließlich

Ausräumung der betroffenen Augenhöhle lehnte der Patient ab. Unter der daraufhin eingeleiteten Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab zeigten die Hautareale eine stabile kontinuierliche Abheilung bei gleichzeitiger Teilremission des intraorbitalen Befundes.

#### Anamnese, Befund, Operation

Im Mai 2019 stellte sich der 87-jährige Patient mit einem Hauttumor oberhalb der rechten Augenbraue erstmalig in unserer interdisziplinären Ambulanz vor. Noch im gleichen Monat wurde eine Tumoresektion durchgeführt. Die Histopathologie zeigte Anteile eines invasiv wachsenden, gut differenzierten (G1) CSCC. Das Tumorgewebe reichte bis in die retikuläre Dermis, die Tumordicke betrug 2 mm. Es folgte eine Nachresektion mit 1 cm Sicherheitsabstand. Die histopathologische Untersuchung zeigte erneut Anteile eines invasiv wachsendes CSCC (G2, Tumordicke von 7,8 mm), die bis in die mimische Muskulatur reichten. Es bestanden Zeichen eines Neurotropismus. Erneut gelang keine R0-Resektion, histologisch zeigte sich Tumorgewebe auch am Schnitttrand.

Drei Monate später wurde der Tumor (► **Abb. 1A**) zum 3. Mal lokal exzidiert. Histologisch ergab sich wiederum ein mäßig differenziertes CSCC (G2) mit einer vertikalen Dicke von 3,5 mm. Auch diesmal konnte keine R0-Resektion erreicht werden. Im Verlauf des gleichen Monats berichtete der Patient Sehstörungen und ein zunehmend herabhängendes Lid (Ptosis) des rechten Auges. Magnetresonanztomografie (MRT) der Orbitae zeigte eine extrakonale intraorbitale Tumordinfiltration in Richtung Orbitaspitze mit kontinuierlicher Ausbreitung nach subkutan bis an die Schläfe (► **Abb. 2A**). Daraufhin erfolgte eine Orbitotomie mit Tumorbiopsie an einer Universitäts-Augenklinik. Histopathologisch waren Anteile eines verhornenden Plattenepithelkarzinoms nachweisbar. Zervikale Lymphknotenmetastasen oder intrathorakale bzw. intraabdominelle Fernmetastasen ließen sich im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik mittels CT und MRT ausschließen.



► **Abb. 1** A) Fortgeschrittenes CSCC oberhalb der rechten Augenbraue: Trotz wiederholter chirurgischer Eingriffe wurde keine R0-Resektion erzielt. B) Klinischer Verlauf des CSCC unter Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab: Innerhalb von 5 Monaten kam es zu einer Abheilung der supraorbitalen Hautareale rechtsseitig. Quelle: Hauttumorzentrum Hornheide-Münster, Münster.



## FACHKOLLEGEN-KOMMENTAR



Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter



PD Dr. Dr. Stefan Hartmann

Gerade für Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter mit großen Tumoren und reduziertem Allgemeinzustand eröffnet die immunonkologische Therapie neue Behandlungsoptionen und hilft, mutilierende Eingriffe zu verhindern. Diese Therapie geht oftmals mit einer sehr guten Lebensqualität einher.

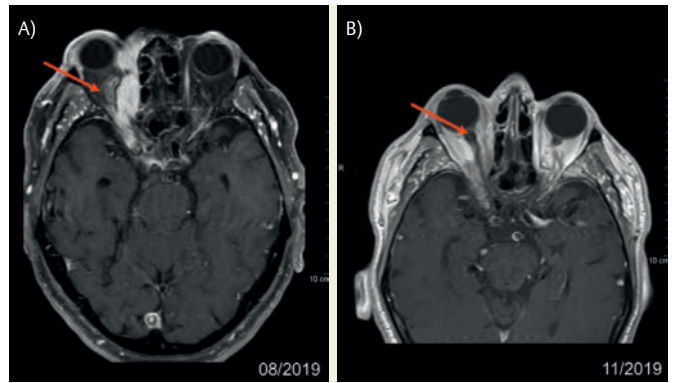
Die Option eines radikalen operativen Eingriffs mit vollständiger Tumorresektion einschließlich Ausräumung der rechten Augenhöhle (Exenteratio orbitae) und epithetischer Versorgung über die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie wurde vom Patienten abgelehnt.

## Therapie und Verlauf unter Cemiplimab

Da ein radikaler operativer Eingriff für den Patienten nicht in Betracht kam, leiteten wir eine Immuntherapie mit dem PD-1-Antikörper Cemiplimab ein. Unter dieser Maßnahme war in den folgenden Wochen und Monaten eine kontinuierliche Abheilung der Hautareale im Bereich der Tumorregion rechts supraorbital zu beobachten (► **Abb. 1B**).

Eine MRT-Untersuchung der rechten Orbita nach mehr als zweimonatiger Immuntherapie zeigte eine Teilremission der intraorbitalen Tumordinfiltration (► **Abb. 2B**). Eine Kontrolluntersuchung 2 Monate später bestätigte eine stabile Remission.

Die Verträglichkeit der Cemiplimab-Therapie erwies sich bei dem Patienten als ausgezeichnet. Es traten keinerlei Nebenwirkungen auf. Vor dem Hintergrund der positiven Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde die Therapie mit dem PD-1-Inhibitor die folgenden Monate fortgesetzt (Stand: März 2020).



► **Abb. 2** A) MRT der Orbitae von August 2019: Rechtsseitig ist eine extrakonale intraorbitale Tumordinfiltration bis in die Orbitaspitze sichtbar. B) MRT-Kontrolluntersuchung im November 2019 nach zweimonatiger Therapie mit Cemiplimab: Es zeigt sich eine Teilremission der intraorbitalen Tumordinfiltration. Quelle: Hauttumorzentrum Hornheide-Münster, Münster. Befunde von Fluck.

## FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Die operative Therapie fortgeschrittener CSCC kann mit ausgeprägten Entstellungen einhergehen und wird von vielen Patienten abgelehnt. Im vorliegenden Fall wurde durch eine systemische Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab eine stabile Remission bei gleichzeitig guter Verträglichkeit der Behandlung erreicht. Die Immuntherapie kann beim fortgeschrittenen CSCC insbesondere für ältere Patienten eine geeignete Option sein, wenn operative oder strahlentherapeutische Behandlungsmaßnahmen für den Patienten nicht infrage kommen.

## Autorinnen/Autoren



Dr. med. Michael Fluck

Hauttumorzentrum Hornheide-Münster  
Dorbaumstraße 300  
48157 Münster

## Fall 5

### PR eines CSCC im fernmetastasierten Stadium bei einer 77-jährigen Patientin

#### ZUSAMMENFASSUNG

Eine 77-jährige Patientin stellte sich mit einem ausgedehnten Lokalbefund eines Hb-relevant blutenden CSCC (Hb: Hämoglobin) am linken Unterschenkel vor. Das CT-Staging ergab eine lymphonodale und pulmonale Metastasierung. Bei mCSCC wurde nach Amputation des betroffenen Unterschenkels eine Systemtherapie mit Cemiplimab eingeleitet. Nach der ersten Gabe des PD-1-Inhibitors wies die Patientin einen deutlichen Anstieg der Leberwerte auf. Unter dem Verdacht einer immunvermittelten Hepatitis wurde

die Systemtherapie zunächst pausiert, bei hohem Therapiedruck jedoch unter wöchentlichen Laborkontrollen wieder aufgenommen. Die Leberwerte normalisierten sich im weiteren Verlauf ohne Glukokortikosteroide sowie unter Fortführung von Cemiplimab. Bereits im 1. Staging nach Einleitung der Therapie mit Cemiplimab zeigte sich eine deutliche Reduktion der Tumorlast im Sinne einer PR.



► **Abb. 1** Lokalbefund eines Hb-relevant blutenden CSCC am linken Unterschenkel. Quelle: Universitätsklinikum Würzburg. Befunde von Glutsch und Gesierich.

#### Anamnese und Befund

Eine 77-jährige Patientin (Gewicht: 43,1 kg) stellte sich Ende 2019 mit einem Hb-relevant blutenden Tumor am linken Unterschenkel in unserer Klinik vor. Der Befund imponierte als ein flächig-erosiver bzw. ulzerierter, proximal lateral über die Wade ziehender, fötider exophytischer Tumor mit einer Größe von ca. 14 × 18 cm sowie einer weiteren exophytisch wachsenden, ebenfalls fötiden und ca. 10 × 10 cm messenden Wucherung distal prätibial (► **Abb. 1**). Die Patientin berichtete von einer Verbrennung dritten Grades an dem betroffenen Unterschenkel in ihrer Kindheit. Der jetzige Tumor bestünde seit einigen Monaten.

Der ECOG-Status zum Zeitpunkt der Vorstellung betrug 2–3. Relevante Vorerkrankungen waren nicht bekannt. Der Hb-Wert lag bei 3 g/dl. Aufgrund einer Leukozytose (77 000/μl) unklarer Genese bestand der Verdacht auf eine hämatoonkologische Erkrankung.

Die histopathologische Untersuchung einer Biopsie aus dem Tumor ergab ein stellenweise verhornendes, überwiegend undifferenziertes, sarkomatoides Plattenepithelkarzinom mit Infiltration der quergestreiften Muskulatur, Fibula und Tibia sowie Perineuralscheideninfiltration. Eine CT-Untersuchung von Thorax und Abdomen zeigte außerdem multiple Lymphknotenmetastasen links inguinal und parailiakkal, die bis in das Stromgebiet der A. iliaca communis reichten. Darüber hinaus bestand der Verdacht auf eine pulmonale Metastasierung. Somit ergab sich die Verdachtsdiagnose eines CSCC im Stadium IV (pT4a cN2b cM1 L0 V0 Pn1 G4 nach TNM-Klassifikation [TNM Classification of Malignant Tumors; 8.Auflage, 2017]).

## FACHKOLLEGEN-KOMMENTAR



Dr. med. Michael Fluck

Der Fall bestätigt die gute Wirksamkeit von Cemiplimab nicht nur beim laCSCC, sondern auch beim fernmetastasierten CSCC. Leberwert-Erhöhungen unter Therapie sind nicht zwangsläufig immunassoziiert, wie dieser Fall exemplarisch zeigt. Ein primär abwartendes Vorgehen mit Laborkontrollen ist daher sinnvoll.

Aufgrund des lokal ausgedehnten und Hb-relevant blutenden Befundes unterzog sich die Patientin einer Amputation kranial des Tumors (Oberschenkelamputation links). Die Leukozyten-Werte normalisierten sich nach dem operativen Eingriff, sodass eine hämatologische Erkrankung ausgeschlossen werden konnte. In der interdisziplinären Hauttumorkonferenz wurde die Empfehlung für eine Systemtherapie mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab im Anschluss an die Rehabilitation ausgesprochen.

## Therapie und Verlauf unter Cemiplimab

Im darauffolgenden Monat erhielt die Patientin die 1. Cemiplimab-Gabe in der Dosierung von 350 mg i. v., was alle 3 Wochen wiederholt werden sollte. Aber bereits nach der 1. Anwendung der Immuntherapie zeigte sich laborchemisch eine deutliche Erhöhung der Leberwerte (Grad 3 nach CTCAE). Unter dem Verdacht einer immunvermittelten Hepatitis wurde die Therapie daraufhin pausiert. Im Folgenden zeigten sich die Leberwerte ohne Glukokortikosteroid-Therapie spontan rückläufig. Die Systemtherapie mit Cemiplimab konnte daher einen Monat später unter wöchentlichen Laborwertkontrollen wieder aufgenommen werden. Unter den fortgeführten Cemiplimab-Gaben normalisierten sich die Leberwerte. Nach 3 Gaben Cemiplimab

zeigte sich im CT von Thorax und Abdomen sowie in der Sonografie der lokoregionären Lymphknoten ein Therapieansprechen im Sinne einer PR bei insgesamt deutlich regredienter Tumorlast. Vor dem Hintergrund dieser erfreulichen Befunde wurde die Therapie mit dem PD-1-Inhibitor bis dato fortgeführt; die Patientin ist zudem mit einer Prothese versorgt und kann ihren Alltag bei einem verbesserten ECOG von 0–1 mittlerweile sehr gut meistern (Stand: Juli 2020 mit bislang 7 verabreichten Cemiplimab-Zyklen).

## FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Patienten mit einem CSCC können im inoperablen fernmetastasierten Stadium relevant von einer Immuntherapie mit Cemiplimab profitieren. Im vorliegenden Fall wurde in Kombination mit einer Amputation eine erhebliche Reduktion der Tumorlast erreicht. Trotz eines Anstiegs der Leberwerte nach der ersten Infusion des Immuntherapeutikums konnte die Therapie nach kurzer Therapiepause und unter engmaschigen Leberwertkontrollen komplikationslos fortgesetzt werden. Unter Therapie mit PD-1-Inhibitoren sind regelmäßige Kontrollen auf Anzeichen und Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen erforderlich, um eine sichere Durchführung der Therapie zu gewährleisten.

## Autorinnen/Autoren



Dr. med. Valerie Glutsch

Klinik und Poliklinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie  
Josef-Schneider-Straße 2, Haus D8  
97080 Würzburg



Dr. med. Anja Gesierich

Klinik und Poliklinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie  
Josef-Schneider-Straße 2, Haus D8  
97080 Würzburg

## Fall 6

### Regredienz von multiplen CSCC am Capillitium unter Cemiplimab bei einem 83-jährigen Patienten

#### ZUSAMMENFASSUNG

Eine mehrfach vorbehandelte (Exzisionen, photodynamische Therapie, Imiquimod-Creme) Feldkanzerose mit multiplen CSCC am Capillitium konnte erfolgreich durch eine systemische Therapie

mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab zurückgedrängt werden: Nach 3-monatiger Behandlung zeigte sich eine PR. Dieser Befund blieb im weiteren Verlauf (letzter Stand: Mai 2020) stabil.

#### Anamnese und Befund

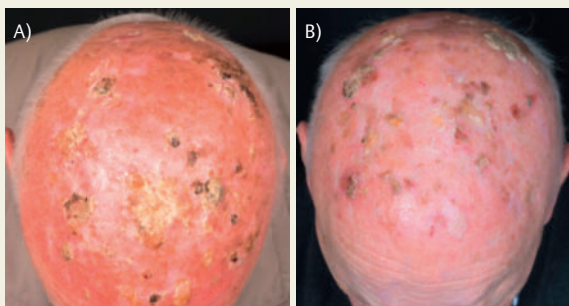
Ein 83-jähriger Patient, bei dem seit mind. 8 Jahren eine Feldkanzerose mit multiplen CSCC am Capillitium bestand, wurde in unserer Klinik betreut. An relevanten Begleiterkrankungen wies er eine arterielle Hypertonie, einen Diabetes mellitus Typ 2 und einen Z. n. Myokardinfarkt vor 15 Jahren auf.

Ein Ganzkörper-CT-Staging sowie eine Lymphknoten-Sonografie zerviko-nuchal ergab keinen Hinweis auf eine Metastasierung. Den klinischen Befund zu diesem Zeitpunkt mit nahezu das gesamte Capillitium bedeckenden, teils hypertrophen hyperkeratotischen Papeln und Plaques zeigt ▶ **Abb. 1A**. Aufgrund seiner Feldkanzerisierung am Capillitium musste sich der Patient in den zurückliegenden 8 Jahren insgesamt 21 Exzisionen von CSCCs, allesamt low-risk Karzino-

men, unterziehen. Ferner hatte er bereits mehrfach eine photodynamische Therapie (PDT) sowie eine topische Behandlung mit Imiquimod-Creme erhalten. Zwei der aktuell verdächtigen Läsionen wurden probebiopsiert und erbrachten erneut low-risk kutane Plattenepithelkarzinome. Angesichts der vielfachen Voroperationen und Lokaltherapien wurden die aktuellen Läsionen als nicht sinnvoll operabel eingestuft. Zudem lehnte der Patient weitere operative Eingriffe ab. Nach Diskussion des Patientenfalls im interdisziplinären Tumorboard fiel die Entscheidung für eine systemische Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab.

#### Therapie und Verlauf unter Cemiplimab

Wir leiteten umgehend eine Behandlung mit Cemiplimab ein. Die Dosierung betrug 350 mg i. v. alle 3 Wochen. Als therapiebedingte unerwünschte Ereignisse wurden lediglich eine wenige Wochen nach Therapiebeginn bemerkte leichte Fatigue und ein geringgradiger, stammbetonter Juckreiz beobachtet, welcher unter lokalen Steroiden vollständig, aber langsam verschwand. Die klinische Kontrolluntersuchung 3 Monate später zeigte eine PR der Hautläsionen am Capillitium. Die beiden histologisch gesicherten kutanen Plattenepithelkarzinome sowie 2 weitere auffällige Läsionen verschwanden vollständig; die vorbekannten aktinischen Keratosen erschienen dagegen nahezu unverändert. Dieser Therapieerfolg konnte stabil aufrechterhalten werden und bestätigte sich bei einer erneuten Untersuchung 4 Monate später (▶ **Abb. 1B**).



▶ **Abb. 1** A) Feldkanzerose mit multiplen, teils histologisch gesicherten CSCC am Capillitium: Befund vor Einleitung einer Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab. Quelle: Fotoabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Hamburg. B) Regredienz der Feldkanzerose unter systemischer Therapie mit Cemiplimab: Befund nach 7-monatiger Behandlung. Quelle: Fotoabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Hamburg.

## FACHKOLLEGEN-KOMMENTAR



Dr. med. Valerie Glutsch



Dr. med. Anja Geserich

Der beschriebene Fall demonstriert, dass Cemiplimab auch bei Patienten mit multiplen lokal fortgeschrittenen CSCC im Rahmen einer Feldkanzerisierung ein Therapieansprechen bewirken kann. Dagegen schienen aktinische Keratosen weniger anzusprechen. Da dieses Patientenkollektiv immer häufiger in unsere Kliniken/Praxen kommt und oft bereits die zur Verfügung stehenden Therapiealternativen ausgeschöpft sind, erweitert Cemiplimab die therapeutischen Optionen für diese Patienten.

## FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Die Immuntherapie mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab kann eine wirksame und verträgliche Option für Patienten mit multiplen CSCC sein, wenn operative Therapieoptionen ausgeschöpft sind bzw. nicht infrage kommen.

## Autorinnen/Autoren



Univ.-Prof. Dr. med. Christoffer Gebhardt  
Klinik und Poliklinik für  
Dermatologie und Venerologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
(UKE)  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg

