



# Behandeling van inoperabel, gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de huid (mCSCC) met cemiplimab

C.M.L. van Herpen

Het plaveiselcelcarcinoom van de huid ontstaat vaak onder invloed van chronische blootstelling aan zonlicht en een gevoelige huid voor ultraviolet licht bij een oudere patiëntenpopulatie of bij patiënten met immunosuppressie als gevolg van transplantatie. [1] Over het algemeen is plaveiselcelcarcinoom goed behandelbaar met een resectie, soms gevolgd door radiotherapie. Echter bij een klein deel van de patiënten ontwikkelt het zich tot een ongeneselijke ziekte door metastasering, een niet-operabele tumor of beide. [2] Dit betreft ongeveer 90 patiënten per jaar in Nederland die uiteindelijk aan de gevolgen van deze aandoening overlijden. [3]

In ongeveer 80% betreft dit patiënten waarbij het plaveiselcelcarcinoom van de huid in het hoofd-halsgebied is gelegen. Deze patiënten zijn reeds onder behandeling van gespecialiseerde Hoofd-halscentra. In 20% betreft het patiënten met plaveiselcelcarcinoom op de romp of extremiteiten. Deze patiënten worden via de dermatoloog en/of chirurg behandeld. Vanuit multidisciplinaire teams zijn gespecialiseerde oncologen al in een vroeger stadium betrokken bij de behandeling van deze patiënten. Bij het bereiken van het stadium van inoperabel, gevorderd plaveiselcelcarcinoom bestond tot voor kort geen mogelijkheid tot een goede behandeling. Palliatieve chemotherapie is nauwelijks effectief en heeft vaak een negatief effect op kwaliteit van leven bij deze vaak oudere patiënten.

Gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de huid heeft de klinische en moleculaire kenmerken van een tumor die goed op immunotherapie kan reageren, waaronder een hoge tumor mutational burden (TMB) als gevolg van DNA-schade door zonlicht. [4,5] Bij patiënten met een tumor met een hoge TMB en verhoogde neoantigeen expressie zijn deze gevoeliger voor immunotherapie zoals met een checkpoint remmer, waaronder een PD-1 remmer (*Programmed Death*-remmer). [6-8] Er is een significant verband tussen de TMB en de responskans (ORR) op behandeling met checkpointremmers, waarbij het plaveiselcelcarcinoom van de huid de hoogste score (TMB) toont (>50%) en waarbij een hoge kans op respons wordt gevonden. De correlatie tussen tumor mutatiegraad en ORR met anti-PD-1 of Anti-PD-L1 behandeling is elders fraai weergegeven in een figuur. [9]

## CEMIPLIMAB

Cemiplimab is het eerste geregistreerde monoklonale PD-1 antilichaam voor de behandeling van inoperabel, gevorderd

plaveiselcelcarcinoom van de huid. In een fase 2 klinische registratiestudie werden 3 groepen patiënten behandeld met 3mg/kg cemiplimab iedere 2 weken (groep 1&2) of 350 mg cemiplimab iedere 3 weken (groep 3), waarbij de patiënten in groepen 1&3 gemetastaseerde ziekte hadden en patiënten in groep 2 lokaal gevorderde ziekte. [10,11]

## Effectiviteit

De ORR voor cemiplimab circa 50% te zijn, waarvan 11-13% van de patiënten een complete respons liet zien. De mediane progressievrije overleving was 18,4 (7,3 NE) maanden voor groep 1 en 10,4 maanden (3,6 NE) voor groep 3 (beide patiënten met gemetastaseerde ziekte) en was nog niet bereikt voor patiënten met lokaal gevorderde ziekte (groep 2).

De resultaten van de interimanalyse van de fase 2 registratiestudie toonden dat na 6 maanden 63,6 tot 93,1% van de patiënten nog een respons had en dat 66,0% in groep 1 en 59,3% in groep 3 nog progressievrij was. [10,11]

## Bijwerkingen

Cemiplimab heeft een bijwerkingenprofiel dat overeenkomt met dat van andere PD-1 remmers. Immune-gerelateerde bijwerkingen kwamen voor bij 20,1% van de patiënten, waaronder graad 5 (0,7%), graad 4 (1,2%) en graad 3 (6,1%). Bij 4,4% van de patiënten leidde immune-gerelateerde reacties tot het staken van behandeling. De meest voorkomende immune-gerelateerde effecten waren: hypothyroïdie (7,1%), pneumonitis (3,7%), huidreacties (2,1%), hyperthyroïdie (1,9%) en hepatitis (1,9%). De meeste immune-gerelateerde reacties verdwenen door ondersteunende zorg of het staken van cemiplimab behandeling.

Afdelingshoofd Medische oncologie, Radboudumc, Nijmegen

Cemiplimab is door de FDA en EMA geregistreerd voor de behandeling van het inoperabel, gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de huid.

In Nederland kan cemiplimab gegeven worden aan patiënten in het DRUG access programma, waarin vijf ziekenhuizen participeren. Hierbij worden data verzameld met betrekking tot effectiviteit en bijwerkingen.

## LITERATUUR

1. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51:1989-2007.
2. Kauvar AN, Arpey CJ, Hruza G, et al. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment, part II: squamous cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg*. 2015; 41:1214-40.
3. IKNL data, NKR database <https://www.iknl.nl/nkr-cijfers>.
4. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:6582-92.
5. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017;9:34.
6. McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science*. 2016;351:1463-9.
7. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology: mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348:124-8.
8. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357:409-13.
9. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *NEJM*. 2017;377(25):2500-2501.
10. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *NEJM* 2018
11. Migden MR, Khushalani NI, Chang LA, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):294-305.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Carla van Herpen

E-mail: [carla.vanherpen@radboudumc.nl](mailto:carla.vanherpen@radboudumc.nl)