Multimodale Salvage-Therapie bei kutan und lymphogen metastasiertem Merkelzellkarzinom

R-S. Mozaffari Rad, R. A. Gadow, B. Homey, H. Lindhof, S. Biermann

Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Dermatologie

Hintergrund

Trotz der modernen immunonkologischen Therapien stellt die Behandlung des fortgeschrittenen Merkelzellkarzinoms bei einem Progress unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie eine große Herausforderung dar. Neben dem Anti-PD-L1-Antikörper Avelumab ist seit 2026 auch der Anti-PD-1-Antikörper Retifanlimab für das fortgeschrittene Stadium in Deutschland zugelassen. Eine ergänzende Radiotherapie kutaner, lymphonodaler oder viszeraler Metastasen stellt bei Progress unter Immuncheckpoint-Inhibition eine mögliche Salvage-Strategie dar und kann das krankheitsspezifische Überleben verbessern [1].

Fallvorstellung

Wir präsentieren den Fall einer 85-jährigen Patientin mit einem inoperablem Merkelzellkarzinom des linken Unterschenkels mit multiplen kutanen Metastasen.

Aufgrund der ausgeprägten und großflächigen Tumormanifestation und nach Diskussion im Tumorboard wurde eine systemische Therapie mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Avelumab eingeleitet.

Hierunter kam es zu einem Progress mit zunehmenden Ulzerationen und Blutungen der kutanen Filiae. Die Patientin entwickelte tumorassoziierten Schmerzen, die zu einer erheblichen Einschränkung der Mobilität führten. Eine ergänzend durchgeführte intraläsionale Interleukin-2 Therapie konnte kein ausreichendes Ansprechen erzielen. Das im weiteren Verlauf durchgeführte PET/CT bestätigte den Progress der kutanen und subkutanen Tumormanifestationen und zeigte erstmals neu aufgetretene links inguinale Lymphknotenmetastasen.

Daraufhin wurde die systemische Therapie auf Retifanlimab umgestellt. Parallel erfolgte eine palliative Radiotherapie der kutanen Filiae sowie der inguinalen Lymphknotenmetastasen mit einer Gesamtdosis von 20 Gy in 5 Fraktionen a 4 Gy. Unter der Kombinationstherapie aus Retifanlimab und Radiatio zeigte sich eine deutliche klinische Regredienz mit Rückgang der Tumormasse, Ulzerationen sowie der Schmerzen. Die PET/CT Kontrolle nach drei Monaten zeigte eine vollständige Remission der kutanen Filiae und der inguinalen Lymphknotenmetastasen (Abb. 1, 2).

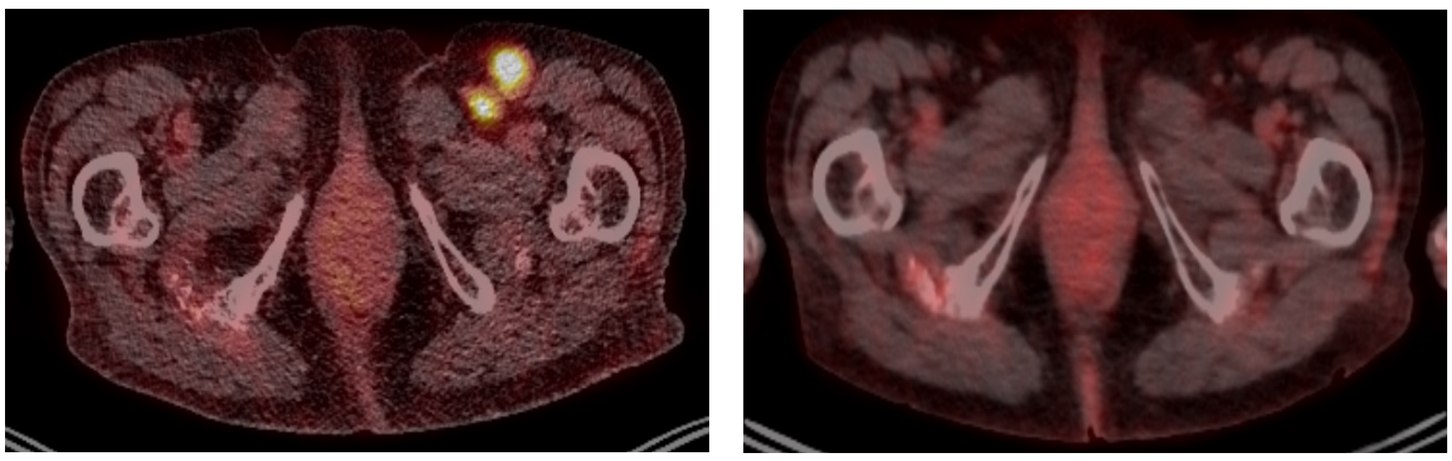


Abbildung 1: FDG-PET/CT: Komplettremission der inguinalen Lymphknotenmetastasen unter Retifanlimab + Radiatio

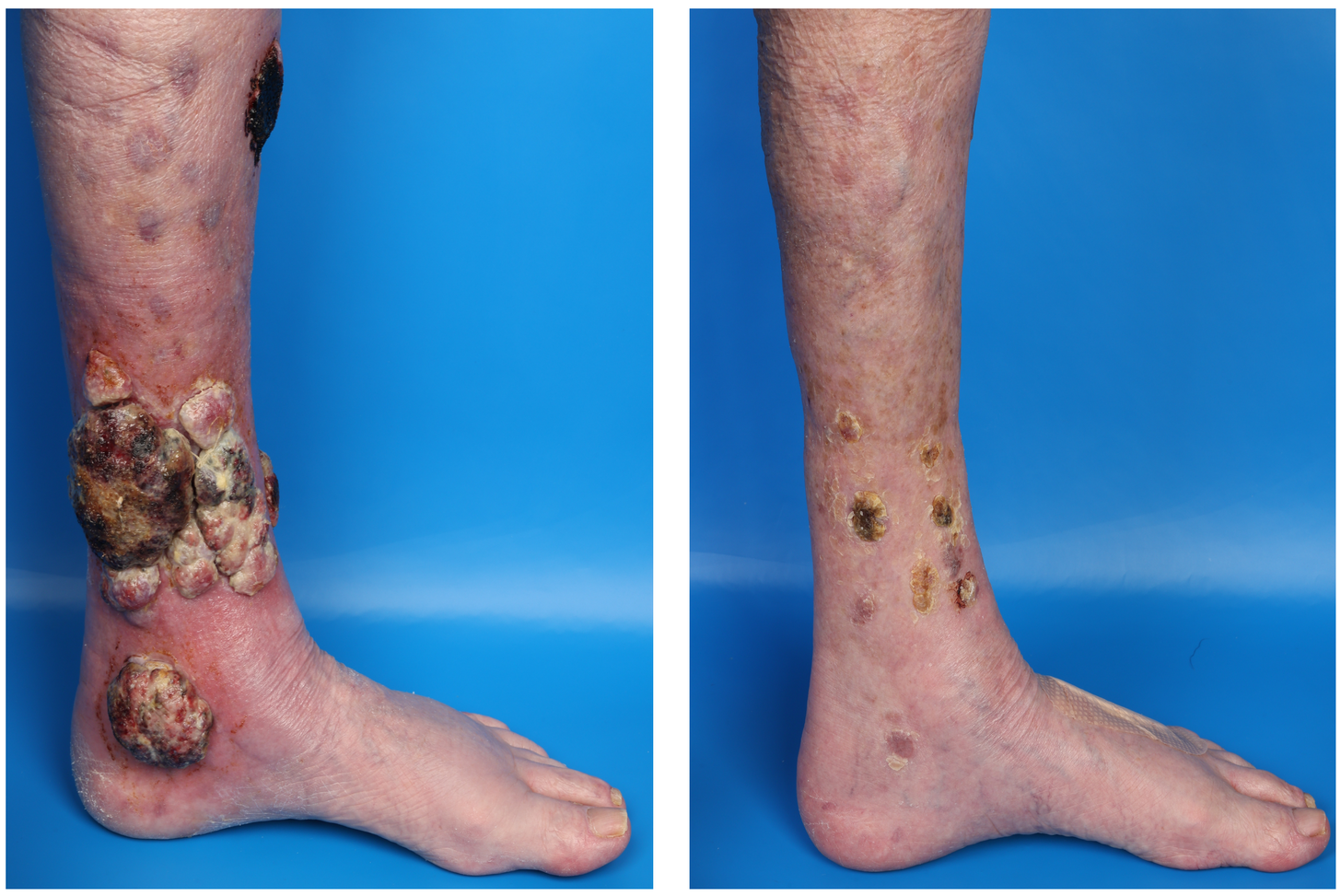


Abbildung 2: Regredienz der kutanen Metastasen unter Retifanlimab + Radiatio

Diskussion & Fazit:

Trotz der therapeutischen Fortschritte durch Immuncheckpoint-Inhibitoren stellt das Therapieversagen beim fortgeschrittenen Merkelzellkarzinom weiterhin eine Herausforderung dar. Individualisierte, multimodale Salvage-Strategien können jedoch eine längerfristige Krankheitskontrolle ermöglichen. So war die Kombination aus Immuncheckpoint-Blockade und Radiotherapie in einer retrospektiven Kohortenanalyse mit einem verbesserten krankheitsspezifischen Überleben assoziiert [1]. Darüber hinaus liegen Hinweise auf abskopale Effekte mit Regression nicht bestrahlter Tumormanifestationen beim Merkelzellkarzinom vor [2]. Der Wechsel von Avelumab auf Retifanlimab erfolgte in unserem Fall als individualisierter Therapieversuch. Eine mögliche biologische Rationale bietet die zusätzliche Blockade der PD-1/PD-L2-Interaktion durch Retifanlimab [3]. Ob dieser Antikörperwechsel allein eine bestehende Avelumab-Resistenz überwinden kann, ist jedoch nicht belegt und aufgrund der begleitenden Radiatio lässt sich der jeweilige Beitrag beider Modalitäten zur vollständigen metabolischen Remission nicht eindeutig bestimmen. Eine weitere Therapiestufe ist die Kombination von Ipilimumab mit einer Anti-PD-(L)1-Therapie, die bei einem Teil der Patienten ein Ansprechen erzielt, jedoch mit einem erhöhten Risiko schwerer Nebenwirkungen einhergeht [4]. Zusammenfassend verdeutlicht unser Fall das Potenzial individualisierter multimodaler Salvage-Konzepte und die mögliche Bedeutung der Kombination aus Immun- und Radiotherapie beim fortgeschrittenen Merkelzellkarzinom.

1. Ch'en PY et al. *Real-world outcomes of patients receiving salvage therapies for immune checkpoint inhibitor-resistant Merkel cell carcinoma: a rationale for future clinical trials.* Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2025;13:e012660.
2. Bloom BC, Augustyn A, Pezzi TA, et al. *Rescue of immunotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma with conventionally fractionated radiotherapy and concurrent pembrolizumab*. Front Oncol 2019;9:223.
3. Lee HT, Lee SH, Heo YS. *Molecular interactions of antibody drugs targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in immuno-oncology*. Molecules. 2019;24(6):1190.
4. Akaike T, Jabbour AJ, Goff PH, et al. *Merkel cell carcinoma refractory to anti- PD(L)1: utility of adding ipilimumab for salvage therapy.* J Immunother Cancer 2024;12:e009396.