

Sequentielle Immuncheckpoint-Inhibition beim Merkelzellkarzinom

Sequential Immune Checkpoint Inhibition in the Therapy of Merkel Cell Carcinoma

Autoren

A. Mohr¹, E. A. Langan^{1,2}, P. Terheyden¹

Institute

- 1 Klinik für Dermatologie, Universität zu Lübeck, Lübeck
- 2 Dermatological Science, University of Manchester, Manchester, UK

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1015-4218> |

Akt Dermatol 2020; 46: 45–49

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzautor

PD Dr. med. Patrick Terheyden, M.A., Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Patrick.Terheyden@uksh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist der Hauttumor mit der höchsten Mortalität. Auf eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren spricht zwar mehr als die Hälfte der metastasierten Patienten an, es ist aber nicht bekannt, wie bei Patienten, die nur unzureichend oder nicht mehr von einer PD-1- oder PD-L1-Blockade profitieren, vorzugehen ist.

Wir stellen einen 67-jährigen Patienten mit multiplen Lebermetastasen eines MCC vor. Die Erstdiagnose wurde 5 Jahre vor Auftreten der Fernmetastasierung gestellt. Nachdem es unter einer Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin als Erstlinientherapie zu einem Progress der Lebermetastasen gekommen war, wurde eine Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Avelumab (anti-PD-L1-Antikörper) eingeleitet. Unter dieser Therapie zeigte sich trotz initialen guten Ansprechens im 1. Staging nach 6 Gaben ein Progress einer Lebermetastase bei stabilem Befund weiterer Lebermetastasen. Der Patient wurde wegen der progredienten Lebermetastase hemihepatektomiert. In der Folge

bildeten sich weitere Lebermetastasen, sodass eine Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab eingeleitet wurde. Unter dieser Therapie zeigte sich nun eine über mehr als 2 Jahre anhaltende und fortbestehende komplette Remission.

Dieser Fall könnte darauf hinweisen, dass beide Moleküle unterschiedliche Wirkmechanismen haben und ein sequentielles Vorgehen eine sinnvolle Strategie sein kann. Wir empfehlen, zu dieser Frage eine gezielte klinische Studie durchzuführen.

ABSTRACT

Merkel cell carcinoma is associated with a high rate of mortality. Although more than fifty percent of patients with metastatic disease respond to immune checkpoint inhibition, the management of those who do not respond to programmed cell death protein 1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibition is unclear.

We present a 67 year old male with Merkel cell carcinoma and histologically confirmed liver metastases, which developed five years after the initial diagnosis. Following first-line chemotherapy (Paclitaxel and Carboplatin) and disease progression, treatment with the immune checkpoint inhibitor Avelumab (anti-PD-L1 antibody) was commenced. Despite an initial response, staging examinations after 6 treatment cycles revealed that one of the liver metastases had increased in size and a partial liver resection was performed. Due to the subsequent development of new liver metastases, treatment with the PD-1 inhibitor Pembrolizumab was initiated. Staging examinations confirmed complete disease remission, which has now persisted for over 2 years.

This clinical observation highlights the different mechanisms of action of PD-1 and PD-L1 inhibitors and could provide a rationale for sequential therapy in the treatment of metastatic Merkel cell carcinoma following disease progression which should be formally addressed in clinical trials.

Einleitung

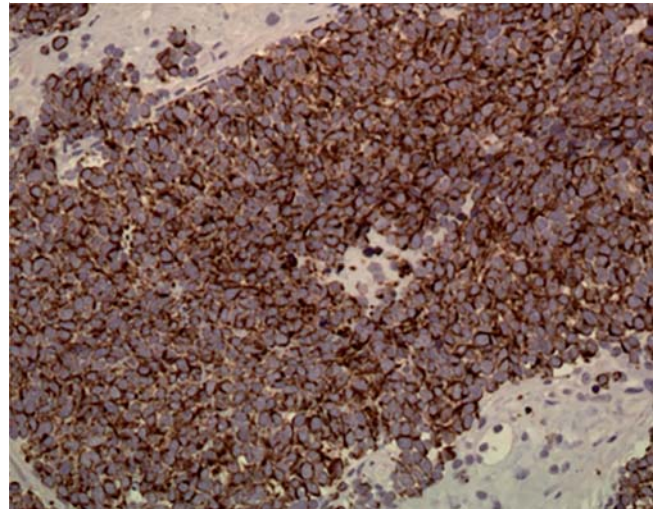
Das Merkelzellkarzinom (MCC) ist ein seltener neuroendokriner Hauttumor, der als sehr aggressiv gilt und mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist. Die Hälfte der Patienten weist bei Diagnosestellung bereits lokale oder Fernmetastasen auf, oder die Betroffenen erleiden im Verlauf meist innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv [1]. Die MCC-spezifische Sterblichkeit wird mit 40% angegeben [2]. Die Behandlungsmöglichkeiten für fortgeschrittene inoperable Stadien haben sich in den letzten Jahren mit Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren verbessert. Durch die Therapie mit Inhibitoren, die gegen den *programmed death* (PD)-1-Rezeptor sowie dessen Liganden PD-L1 gerichtet sind, konnten langfristige Remissionen auch in höheren Tumorstadien beobachtet werden [3]. In Phase-II-Studien wurden Ansprechraten von über 50% bei der Erstlinientherapie und über 30% bei Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten, erzielt [3–5]. Dabei waren 74% der ansprechenden Patienten nach einem Jahr noch Rezidiv-frei [3]. Die 2-Jahres-Überlebensrate unter den Immuncheckpoint-Inhibitoren betrug 36% [7]. Bei Immuntherapieresistenz, also dem unzureichenden oder nur passageren Ansprechen in der ersten Therapielinie, blieb bisher häufig nur die systemische Chemotherapie. Die Chemotherapie ist beim metastasierten MCC bisher nicht in prospektiven Studien untersucht worden, in retrospektiven Analysen konnte jedoch keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden, vielmehr wurden progressionsfreie Überlebenszeiten von lediglich 2–3 Monaten im Median beschrieben [4, 6].

Neben der Verwendung von anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren wie dem nebenwirkungsreichen CTLA-Inhibitor Ipilimumab außerhalb der Zulassung könnte ein neuer Therapieansatz sein, bei anti-PD-L1-refraktären MCC-Patienten eine anti-PD-1-Therapie anzuschließen (und umgekehrt). Der PD-1-Antikörper Pembrolizumab ist von der FDA bereits für die Therapie des MCC zugelassen. Der vorliegende Fall zeigt einen Patienten, bei dem nach Progress unter PD-L1-Blockade eine komplette Remission unter PD-1-Inhibition erzielt werden konnte.

Falldarstellung

Dem 67-jährigen Patienten war 5 Jahre zuvor ein MCC an der linken Wange in unserer Klinik mit einem Sicherheitsabstand von 1 cm exzidiert worden. Bei der Wächterlymphknotenbiopsie wurden 3 Lymphknoten entnommen, von denen alle tumorfrei waren. Im Stadium IA fand eine adjuvante Radiotherapie der Primärtumorregion sowie der linksseitig zervikalen Lymphknotenstationen mit 50 Gy statt. Die regelmäßig erfolgte Nachsorge war stets unauffällig. Nun zeigten sich bei der im Rahmen der Nachsorge erfolgten Abdomensonografie und anschließend im MRT bestätigt mehrere metastasensuspikte Leberläsionen.

Die größte Raumforderung maß 55 mm × 43 mm. Nach Entnahme einer Stanzbiopsie einer der Läsionen in der Leber zeigten sich histologisch ausgedehnte Infiltrate von Tumorzellen mit deutlich vermehrten Mitosen. Immunhistochemisch exprimierten diese Chromogranin und Zytokeratin-20, sodass sich



► **Abb. 1** Stanzbiopsie der Leberläsion mit ausgedehnten Infiltraten atypischer epithelialer Zellen mit sehr spärlichem Zytoplasma. Die Tumorzellen exprimieren CK20 (20×).

die Läsionen zweifelsfrei als Metastasen des vorbekannten MCC identifizieren ließen (► **Abb. 1**).

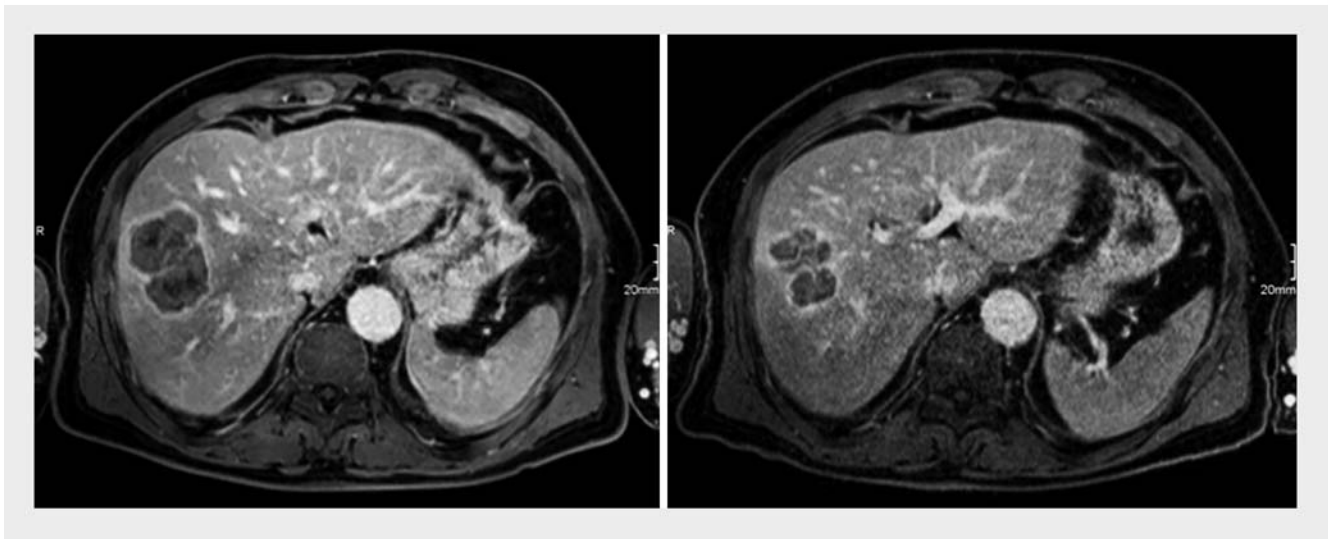
Nach Feststellung der Fernmetastasierung wurde eine systemische Chemotherapie mit jeweils 200 mg/m² Paclitaxel und Carboplatin alle 3 Wochen begonnen. Nach 3 Zyklen wurde die Therapie bei Progress abgebrochen, und die erste Immuntherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Avelumab (10 mg/kg alle 2 Wochen) eingeleitet. Die Infusionen wurden stets gut vertragen, der Patient äußerte keine Nebenwirkungen. Bereits im ersten Staging 6 Wochen nach Erstgabe zeigte sich eine partielle Remission der Lebermetastasen (► **Abb. 2**).

Im 2. Staging 12 Wochen nach Therapieeinleitung wurde nur noch ein gemischtes Ansprechen beobachtet (► **Abb. 3**): nur die große Metastase im rechten Leberlappen war progredient. Der Patient wurde rechtsseitig hemihepatektomiert; im darauffolgenden Staging zeigten sich keine neuen Metastasen, sodass dem Patienten zunächst ein abwartendes Beobachten empfohlen wurde.

6 Monate nach der Hemihepatektomie wurden hepatische Residuen und neue Metastasen sowie neue Lymphknotenmetastasen festgestellt. Es wurden alle 3 Wochen 2 mg/kg des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab verabreicht. Leider musste diese Therapie frühzeitig nach nur 2 Gaben aufgrund einer schweren Autoimmunkolitis abgebrochen werden. Seitdem wurde keine neue Therapie begonnen. Der Patient befindet sich in einer kompletten Remission (► **Abb. 4**), die seit mehr als 2 Jahren anhält.

Diskussion

Immuncheckpoint-Inhibitoren haben die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms revolutioniert [7]. Das Immuncheckpoint-Molekül PD-L1 wird auf MCC-Tumorzellen exprimiert; die Blockade der Interaktion von PD-1 und PD-L1 durch monoklonale Antikörper stellt einen Angriffspunkt in der Tu-



► **Abb. 2** a Lebermetastasierung vor Avelumabgabe. b Partielle Remission der Lebermetastasen 6 Wochen nach Erstgabe Avelumab.



► **Abb. 3** Mixed Response der Lebermetastasen nach 12 Wochen (sum of targets <20% Zunahme).

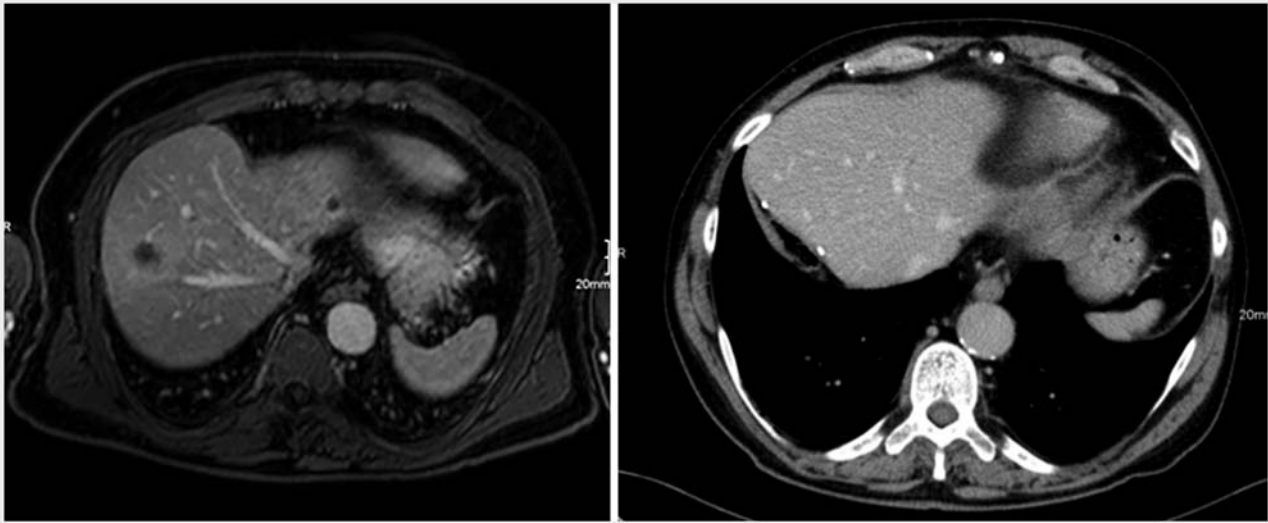
morthérapie dar. Das MCC tritt vorwiegend bei älteren und/oder immunsupprimierten Menschen auf und wird zu einem Teil durch eine Infektion mit dem Merkelzellpolyomavirus (MCPyV), zum anderen durch somatische Mutationen als Resultat von lebenslanger kumulativer UV-Strahlung verursacht. Interessant ist, dass sowohl MCPyV-positive als auch -negative Tumoren immunogen sind und auf eine PD-1- bzw. PD-L1-Blockade ansprechen [8].

Während die Inhibitoren des PD-1 Moleküls seit 2015 für das Melanom verfügbar sind, ist Avelumab als PD-L1-Inhibitor als einzige Substanz für das MCC erst seit 2017 zugelassen.

► **Tab. 1** gibt einen Überblick über die Studienlage zu PD- und PD-L1-Inhibitoren beim metastasierten MCC. Obwohl in Studien hohe objektive Ansprechraten nachgewiesen werden konnten, sind Resistenzen gegen diese Immuntherapie doch ein häufig beobachtetes Problem. Die genauen Mechanismen

der Resistenzbildung sind noch unklar, mögliche Erklärungen sind ein Verlust der MHC-Klasse I-Expression sowie ein insuffizienter Einstrom von CD8-positiven T-Zellen in das Tumorgebilde [9].

Im Falle einer Immuntherapieresistenz konnten Kliniker betroffenen Patienten bisher nur eine systemische Chemotherapie oder Best Supportive Care als Alternativen anbieten. Der geschilderte Fall zeigt allerdings, dass ein Progress unter Therapie mit PD-L1-Inhibition nicht gleich bedeutet, dass der Tumor auch auf eine anti-PD-1-Therapie nicht anspricht. Obwohl das Wirkprinzip der PD-1- und PD-L1-blockierenden Antikörper zwar ähnlich ist und beide in denselben immunoregulatorischen Pathway eingreifen, gibt es doch Unterschiede im Wirkmechanismus [10]. PD-1 ist ein Rezeptor, der vorrangig von T-Zellen exprimiert wird; PD-L1, sein Ligand, wird auf Tumorzellen und dem Tumormikroenvironment exprimiert. Eine Blockade der Interaktion durch entweder anti-PD1 oder anti-PD-L1 führt zu der Induktion einer Immunantwort gegen Tumorzellen [11]. Während die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L2 bei PD-L1-Blockade unberührt bleibt, wird sie durch PD-1-blockierende Antikörper unterbrochen. PD-L1-blockierende Antikörper inhibieren hingegen nicht nur die PD1-PD-L1-Interaktion, sondern auch die Bindung von PD-L1 an das Oberflächenprotein B7-1, welches maßgeblich an der T-Zell-Aktivierung und Zytokinproduktion beteiligt ist. [12] Ein weiterer Unterschied zwischen anti-PD-L1-Antikörper Avelumab und den anti-PD-1-Antikörpern Pembrolizumab und Nivolumab besteht in ihrer Fähigkeit der antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC). Während der IgG1-Antikörper Avelumab diese Zytotoxizität triggern kann, fehlt den IgG4-Antikörpern Pembrolizumab und Nivolumab die Fähigkeit dazu [13, 14]. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass der Patient keine Nebenwirkungen unter der PD-L1-Inhibition hatte, wohl aber eine schwere Therapie-induzierte Kolitis unter dem PD-1-Inhibitor entwickelte, die letztlich zum Therapieabbruch führte.



► **Abb. 4** **a** Mixed Response 12 Wochen nach Einleitung Avelumab: neue hepatische Rundherde. **b** Komplette Remission 12 Monate nach 2-maliger Pembrolizumab-Gabe.

► **Tab. 1.** Studienergebnisse aus klinischen Prüfungen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren beim metastasierten MCC.

	Avelumab	Avelumab	Pembrolizumab	Nivolumab
Target	PD-L1	PD-L1	PD-1	PD-1
Mediane Nachbeobachtungszeit	29,2 Monate	5,1 Monate	14,9 Monate	12 Monate
Zahl der Vortherapien	≥ 1 (Part A)	0 (Part B)	0	0
Patienten	88	29	50	25
Medianes Alter	72,5 Jahre	75 Jahre	70,5 Jahre	66 Jahre
Stadium	IV	IV	IIIB/IV	III/IV
Objektive Ansprechrate (Komplette Remission)	33 % (11 %) 1 Vorth. 40 % ≥ 2 Vorth. 22 %	62 % (19 %)	56 % (24 %)	64 % (32 %) 0 Vorth. 73 % 1 – 2 Vorth. 50 %
24-Monats-PFS	26 %	Nicht berichtet	48,3 %	Nicht berichtet
24-Monats-OS	36 %	Nicht berichtet	68,7 %	Nicht berichtet
Referenz	[3, 5]	[16]	[17]	[18]

In einem aktuellen Fallbericht wird ein Patient mit metastasiertem MCC beschrieben, bei dem nach einem Progress unter Pembrolizumab eine über 12 Monate andauernde partielle Remission unter einer Avelumabtherapie erzielt werden konnte [10]. LoPiccolo et al. beschreiben in einer größeren Fallserie die Möglichkeit, das metastasierte MCC mit einer Kombinationstherapie bestehend aus 4 Zyklen 3 mg/kg Nivolumab und 1 mg/kg Ipilimumab und einer anschließenden Nivolumab-Monotherapie (3 mg/kg) als „Rescue Therapie“ zu behandeln, aber auch andere Dosierungen der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurden beschrieben. Auch eine Ergänzung einer bereits begonnenen Immuncheckpoint-Inhibition mit Pembrolizumab durch niedrigdosiertes Ipilimumab (0,5 mg/kg) konnte in einem Fall zu einer langanhaltenden partiellen Remission führen, obwohl zu-

vor unter Pembrolizumab-Monotherapie ein Krankheitsprogress festgestellt worden war [10]. Ein rezenter Fallbericht mit einer Vergleichbarkeit zu unserem Fall beschrieb einen Patienten mit einem Progress unter Avelumab, der zunächst auch operativ behandelt wurde und über eine längere Zeit eine anschließende komplette Remission unter Ipilimumab 1 mg/kg und Nivolumab 3 mg/kg zeigte. Letztlich ist die Frage unbeantwortet, ob nicht auch die Reinduktion von Avelumab hier zielführend gewesen wäre.

Allen Fallberichten ist gemeinsam, dass die Intervalle zwischen den 2. Immuntherapien unterschiedlich waren und die Patienten ein unterschiedliches initiales Ansprechverhalten zeigten. Insgesamt ist die Frage der besten Fortsetzungsbehandlung noch nicht zu beantworten. Unser Fall zeigt jedoch

eindrucksvoll, dass durch die 2. Immuntherapie eine komplette Remission dauerhaft induziert werden konnte. Einen alternativen Ansatz wählt eine geplante Studie, die den Einfluss der epigenetischen Modulation durch einen HDAC-Inhibitor für die PD-1/PD-L1-refraktäre Situation unter Fortsetzung der Immuncheckpoint-Blockade untersucht.

Die Chemotherapie als 1. systemische Therapie war zum damaligen Zeitpunkt die einzig verfügbare Option für unseren Patienten, auch vor dem Hintergrund, dass die Ansprechraten für Chemotherapie als Erstlinientherapie signifikant höher ausfallen als bei Zweit- oder Dritttherapie [15]. Aus heutiger Sicht würde man aufgrund der in Studien gezeigten längeren Dauer des Ansprechens eine Immuntherapie als Erstlinientherapie anwenden [7]. Interessant ist jedoch die Frage, ob die Chemotherapie in der 2. Therapielinie zumindest für bestimmte therapie-refraktäre Tumoren eine gute Zweitlinientherapie ist und aus einem immunologisch „kalten Tumor“ einen „heißen Tumor“ machen kann. Wir halten die Metastasenresektion der großen hepatischen Metastase für einen wichtigen Aspekt des Ansprechens auf die spätere Immuntherapie, denn die übrigen Metastasen waren alle von kleineren Durchmesser; geringe Tumorlast ist ebenso ein Faktor für besseres Ansprechen unter Immuntherapie [3].

Zusammenfassend lässt sich durch den von uns geschilderten Fall zeigen, dass die sequentielle Immuncheckpoint-Blockade beim metastasierten MCC zu einer effektiven antitumoralen Immunität und einem Ansprechen führen kann, auch wenn eine alleinige PD-1/PD-L1-Blockade sowie eine vorangegangene Chemotherapie zuvor keinen dauerhaften Erfolg brachte. Dabei soll die Immunogenität der Tumorzellen und die Antigenpräsentation verbessert werden. Weitere Untersuchungen im Rahmen von größeren Kohorten sind nötig, um unsere Beobachtungen zu bestätigen.

Interessenkonflikt

Frau Mohr und Herr Dr. Langan geben keine Interessenkonflikte an. PD Dr. Terheyden erhielt Vortragshonorare von BMS, Novartis, Pierre-Fabre, CureVac und Roche sowie Beraterhonorare von BMS, Merck, Novartis, Pierre-Fabre, Merck Serono, Sanofi und Roche. Reisekosten und Kongressgebühren wurden für ihn erstattet von BMS, Pierre-Fabre und Roche. Ihm wurde Studienunterstützung (Drittmittel) zuteil von den Firmen BMS, Roche und Novartis.

Literatur

- [1] Asgari MM, Sokil MM, Warton EM et al. Effect of Host, Tumor, Diagnostic, and Treatment Variables on Outcomes in a Large Cohort With Merkel Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 716–723
- [2] Schadendorf D, Lebbé C, zur Hausen A et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer* 2017; 71: 53–69
- [3] Kaufman HL, Russell J, Hamid O et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1374–1385
- [4] Iyer JG, Blom A, Doumani R et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2016; 5: 2294–2301
- [5] D'Angelo SP, Russell JS, Bhatia S et al. 18 month efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A. A phase II study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2018. doi:10.1200/JCO.2018.36.5_suppl.192
- [6] Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. *J Skin Cancer* 2013; 2013: 327150
- [7] Terheyden P, Mohr A, Langan EA. Immuncheckpointinhibitoren beim Merkel-Zell-Karzinom. *Der Hautarzt* 2019; 9: 684–689
- [8] Harms PW, Harms KL, Moore PS et al. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 12763–12776
- [9] Ugurel S, Spassova I, Wolfahrt J et al. MHC class-I downregulation in PD-1/PD-L1 inhibitor refractory Merkel cell carcinoma and its potential reversal by histone deacetylase inhibition: a case series. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68: 983–990
- [10] LoPiccolo J, Schollenberger MD, Dakhil S et al. Rescue therapy for patients with anti-PD-1-refractory Merkel cell carcinoma: a multicenter, retrospective case series. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 170
- [11] Palla AR, Doll D. Immunotherapy in Merkel cell carcinoma: role of Avelumab. *Immunotargets Ther* 2018; 7: 15–19
- [12] Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 2007; 27: 111–122
- [13] Boyerinas B, Jochems C, Fantini M et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Activity of a Novel Anti-PD-L1 Antibody Avelumab (MSB0010718C) on Human Tumor Cells. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1148–1157
- [14] Wang C, Thudium KB, Han M et al. In Vitro Characterization of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab, BMS-936558, and In Vivo Toxicology in Non-Human Primates. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 846–856
- [15] Nghiem P, Kaufman HL, Bhatia M et al. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2017; 13: 1263–1279
- [16] D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA oncology* 2018; 4: 180077
- [17] Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 693–702
- [18] Topalian SL, Hodi FS, Wolchok JD et al. Nivolumab in patients with advanced melanoma: a cohort of the original ipilimumab trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 2049–2058