



PD-1-Blockade bei metastasiertem Merkelzellkarzinom und HIV

F. Gellrich, M. Garzarolli, S. Blum, S. Beisert, P. Spornraft-Ragaller, U. Boashie, F. Meier, R. Rauschenberg





Merkelzellkarzinom

- Seltener, aggressiver Hauttumor (neuroendokriner Ursprung)
- Inzidenz, Mortalität steigend
 - 1986 – Inzidenz und Mortalität per 100.000: 0.22 und 0.03
 - 2011 – Inzidenz und Mortalität per 100.000: 0.79 und 0.43

Fitzgerald TL et al, Am Surg 2015; 5:211

Merkelzellkarzinom

- Risiko: Alter, UV-Strahlung, Immunsuppression
- Mittleres Erkrankungsalter: ca. 70 Jahre
- Lokalisation: Kopf / Hals (UV)
- Pathogenese: Merkel cell polyoma virus
Mutation durch UV-Licht

Schadendorf D et al, EJC 2017

Merkelzellkarzinom

Prognose

- Rezidiv – bei bis zu 48% der Pat.
- Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs – 9 Monate
- 5-Jahres-Überlebensrate
 - Ohne Metastasen: 64%
 - Mit Lymphknotenmetastasen: 39%
 - Mit Fernmetastasen: 0 bis 18%

Terheyden P & Becker J, Current Opinion 2017

Kasuistik

- 57- jähriger Patient
- Merkelzellkarzinom (pT1 V1 R1), Unterarm rechts, ED 2014
- 01/2015: Nachexzision + SLNE (SLNB 0 +/-2)
- 03/2015: Adjuvante Bestrahlung (GD 60,0Gy in 32d)
- 10/2015: ED Sarkoidose, histologisch gesichert mittels EBUS

Kasuistik

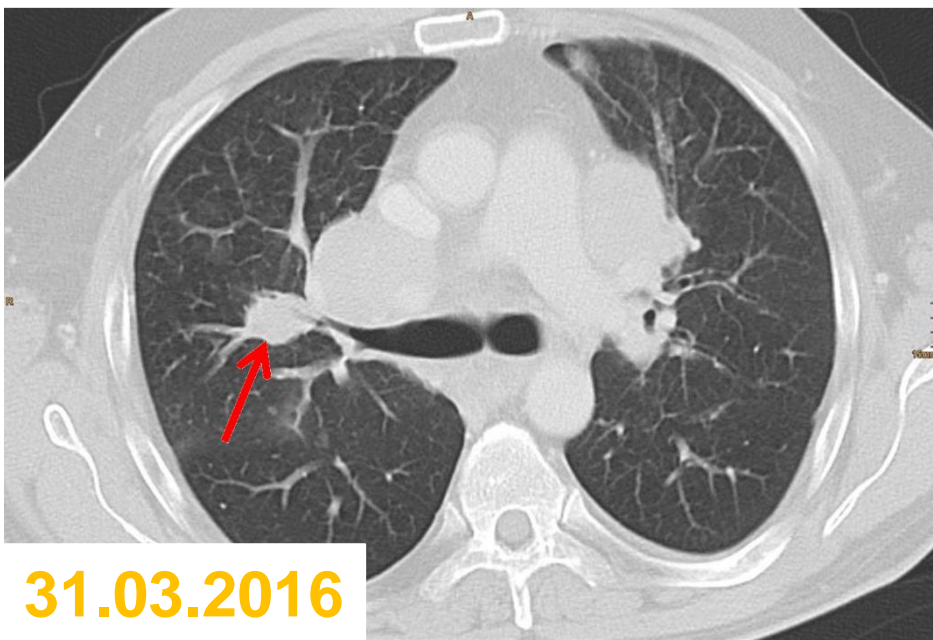
- 09/2015: Exzision in-transit-Metastasen, Ellenbogen rechts, Oberarm rechts
- 11/2015: erneute Radiatio Oberarm und axillär rechts (GD 60,0Gy in 47d)
- 12/2015: Diagnose HIV Stadium A3 nach CDC
 - Ausgangs-Viruslast 127 000 Kop/ml, CD4: 14/μl = 10%
 - Antiretrovirale Therapie (ART) mit Emtricitabin, Tenofovir und Dolutegravir

Kasuistik

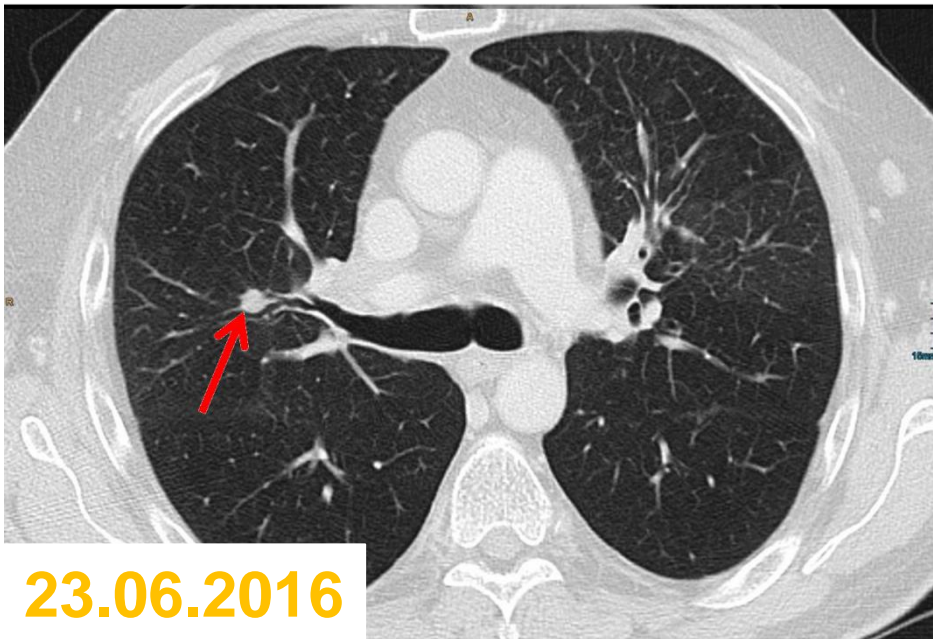
- 03/2016: neue LK-Metastasen Mediastinum und Hilusregion
 - Radiatio (GD: 30,0Gy in 15d)
 - Chemotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (Caelyx® 20mg/m² KOF)

Kasuistik

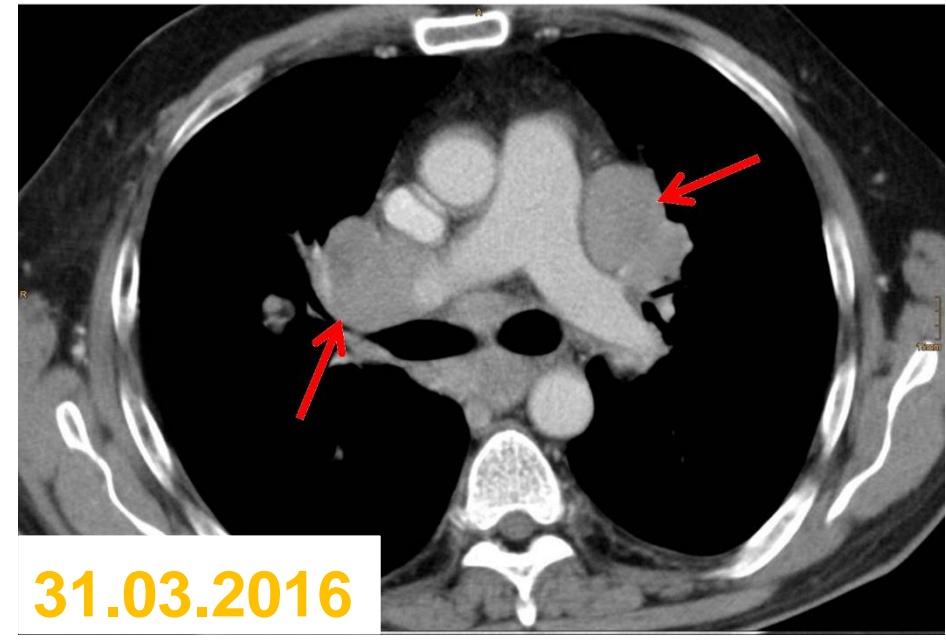
- 06/2016: Umstellung auf Pembrolizumab (off-label-use)
- 09/2016: Regress der Lymphknotenmetastasen im CT
- 09/2016: radiogene Pneumonitis mit beginnender Lungenfibrose
 - Therapie mit Prednisolon 1 mg/kg KG
- 12/2016: Komplettremission mediastinaler und pulmonaler Metastasen nach 6 Monaten
- Besserung CD4-Zahl und Viruslast unter Pembrolizumab und ART



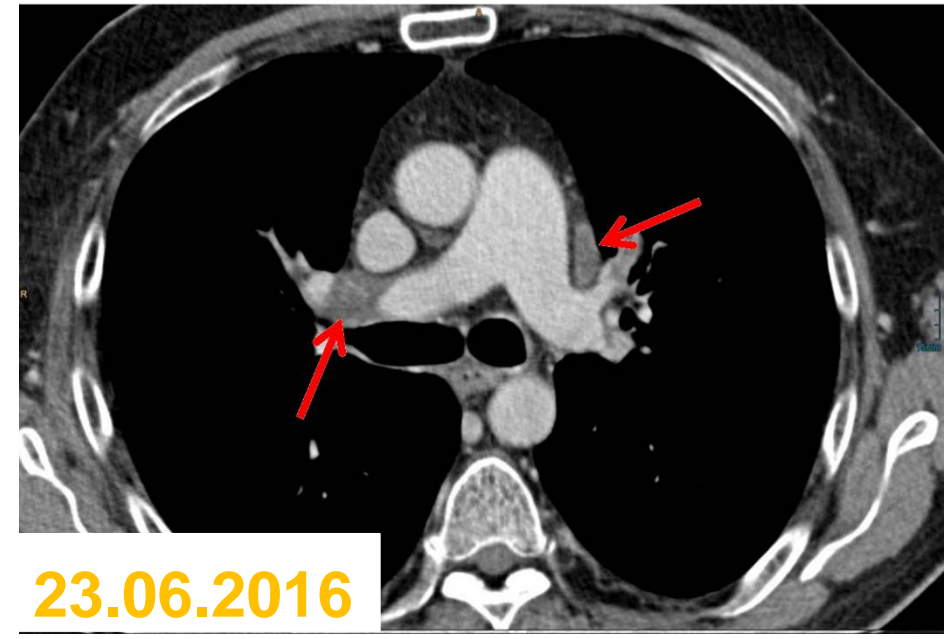
31.03.2016



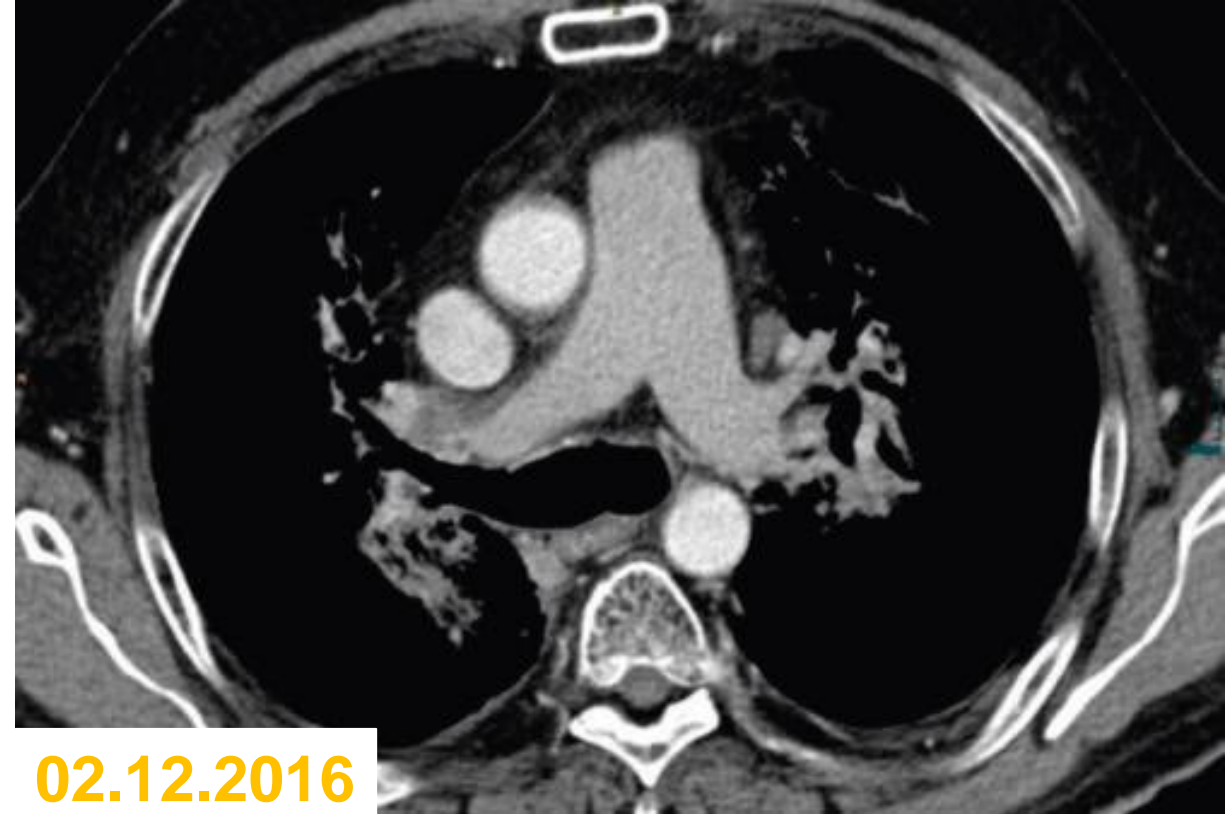
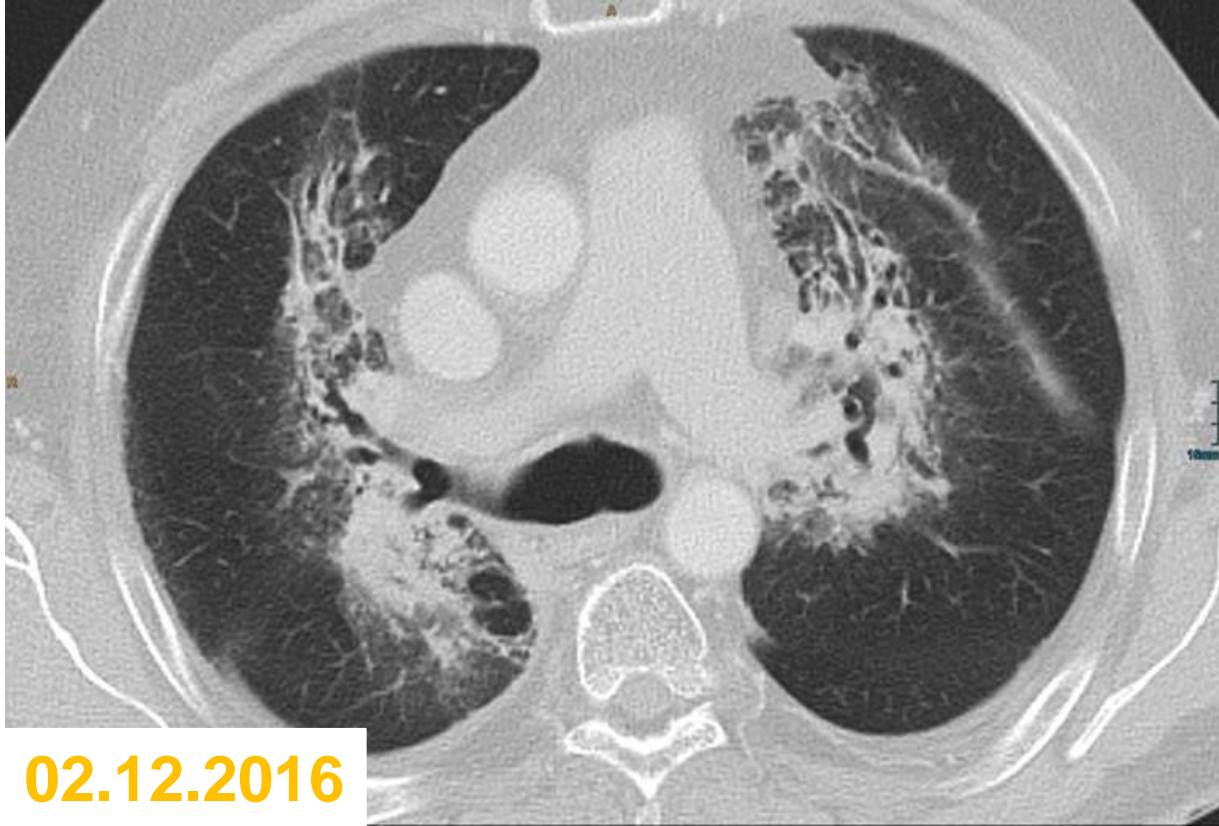
23.06.2016



31.03.2016

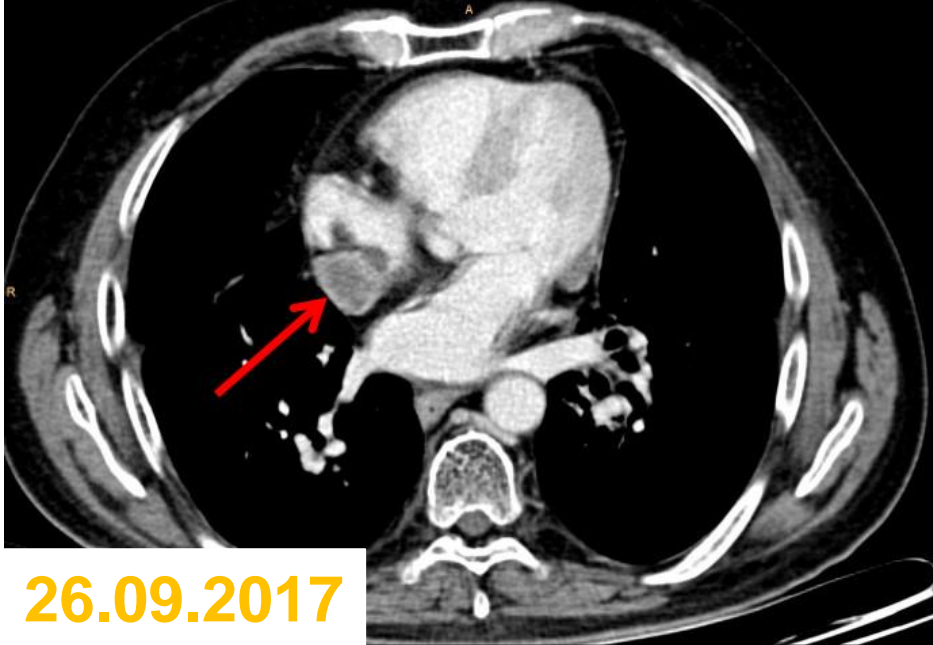


23.06.2016

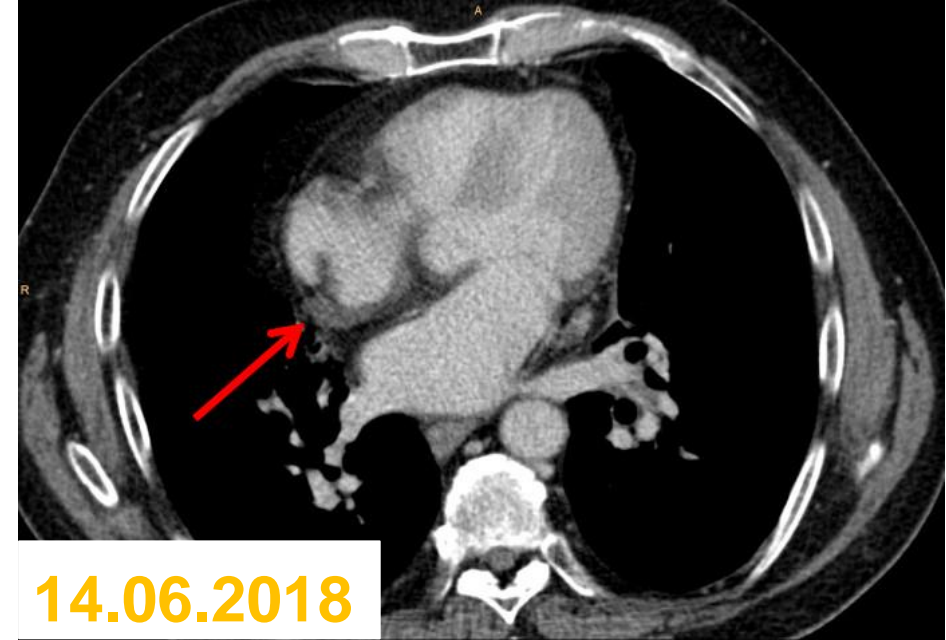


Kasuistik

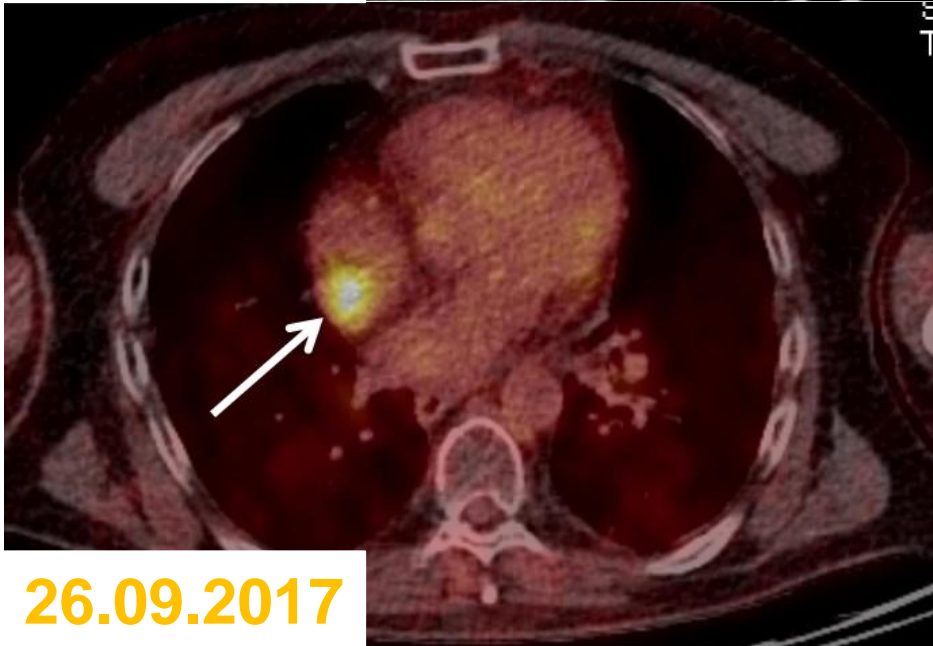
- 09/2017: solitäre LK-Metastase am rechten Vorhof
 - Lokalablative, stereotaktische Radiatio (GD 30,0 Gy)
- 12/2017: Umstellung auf Avelumab (Erstzulassung)
 - Gutes Therapieansprechen, Regredienz der parakardialen LK-MET
- Keine Progredienz der Lungensarkoidose



26.09.2017



14.06.2018



26.09.2017



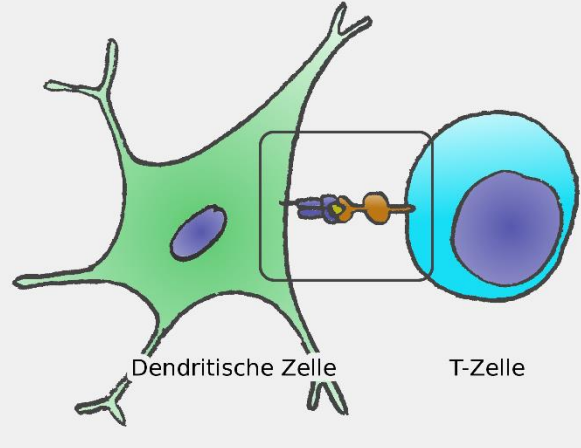
Diskussion

Lip. Doxorubicin und Radiatio

■ Lip. Doxorubicin + Radiatio:

- Schnelles Ansprechen im Sinne einer partiellen Remission
- Gute Verträglichkeit
- Erneuter Progress häufig nach 2 Monaten

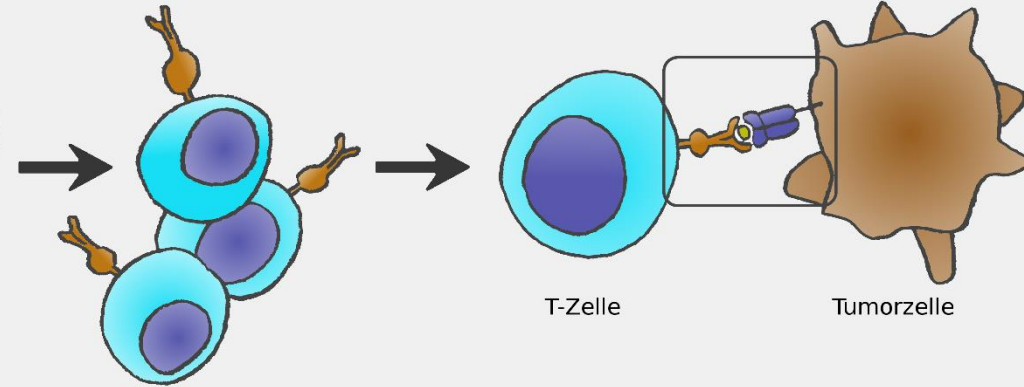
Priming Phase



Dendritische Zelle

T-Zelle

Effektor Phase



T-Zelle

Tumorzelle

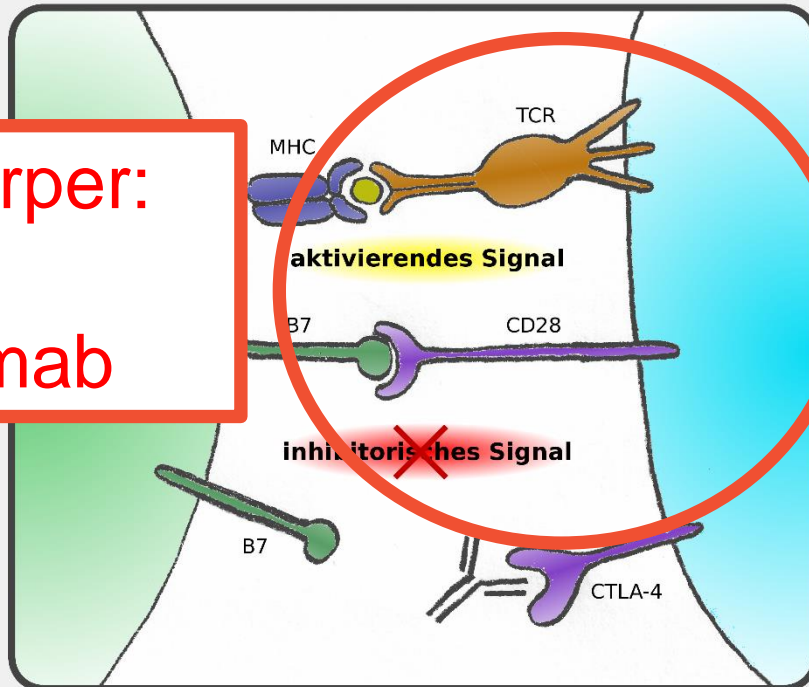
T-Zelle

Lymphknoten

peripheres Gewebe Tumorzelle

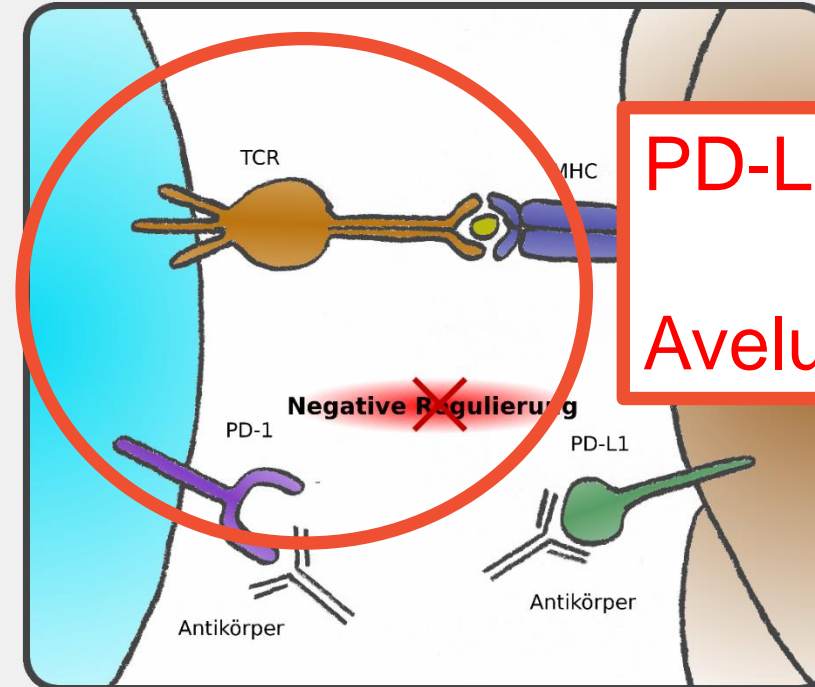
PD-1-Antikörper:

Pembrolizumab



PD-L1-Antikörper:

Avelumab



Diskussion

Pembrolizumab

Multi-center, single arm, open label, Phase II trial

- 50 Patienten erhielten min. 1 Dosis Pembrolizumab
- Medianes Follow-up: 14,9 Monate
- Gesamtansprechen (ORR): 56%
- Mediane Zeit bis zum Ansprechen: 2,8 Monate

Presented By Paul Nghiem at 2018 ASCO Meeting

Diskussion

Pembrolizumab

Multi-center, single arm, open label, Phase II trial

- Progressionsfreies Überleben (mPFS): 17 Mo
- Mittleres Gesamtüberleben (mOS): bisher mit 17 Monaten nicht erreicht
- Nebenwirkungen (jeder Grad): 96%
- Therapieabbrüche: 14%
- Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen: 28%

Presented By Paul Nghiem at 2018 ASCO Meeting

Diskussion

Avelumab

Prospective, single arm, open label, Phase II trial

- 88 Patienten
- Follow-up: 12 Monate
- Gesamtansprechen (ORR): 33%
- Ansprechdauer über 1 Jahr: 74%

Kaufman HL et al. J. Immunother. Cancer, Bd. 6, Nr. 1, S. 7, Jan. 2018

Diskussion

Avelumab

Prospective, single arm, open label, Phase II trial

- Progressionsfreies Überleben nach 1 Jahr: 30%
- Gesamtüberleben nach 1 Jahr: 52%
- Medianes Gesamtüberleben: 12,9 Monate
- Nebenwirkungen (jeder Grad): 71,8%
- Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen: 28%

Kaufman HL et al. J. Immunother. Cancer, Bd. 6, Nr. 1, S. 7, Jan. 2018

Diskussion

Checkpointinhibitoren und HIV

- HIV-Patienten bisher von Studien ausgeschlossen
- 09/2017 Fallserie zu 10 Patienten
 - Mittlere Ansprechdauer 9 Monate
 - Progressionsfreies Überleben 3 Monate
 - Konstante CD4-Zahl
 - Keine opportunistischen Infektionen

Zusammenfassung

- Therapie mit PD-1 / PD-L1-Antikörpern wirksam und verträglich
- Therapieoption bei Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom
- Avelumab zugelassen zur Therapie des Merkelzellkarzinom
- Kein negativer Effekt auf HIV-Infektion
- Kein Progress der Sarkoidose



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Kontakt:

Frank Friedrich Gellrich

E-Mail: frankfriedrich.gellrich@uniklinikum-dresden.de

Internet: <https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/der>

Adresse:

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

an der TU Dresden AöR

Klinik und Poliklinik für Dermatologie

Haus 8

Fetscherstraße 74, 01307 Dresden