

## Intratumorales Interleukin-2 in der Behandlung kutaner Metastasen eines Merkelzellkarzinoms nach sekundärem Wirkverlust von Avelumab

S. Janßen, J. Probst, A. Arslan, N.-P. Hoff, H. Lindhof

Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Dermatologie, Düsseldorf, Deutschland

### Hintergrund

Trotz Fortschritt in der Merkelzellkarzinomtherapie sind die Behandlungsoptionen im metastasierten Stadium eingeschränkt. Neben dem PD-L1-Inhibitor Avelumab stehen klassische Chemotherapien zur Verfügung. Die Radiotherapie wird insbesondere zur lokalen Tumorkontrolle eingesetzt. Intraläsionales Interleukin-2 (IL-2) gilt als wirksam in der Behandlung kutaner Melanometastasen und konnte zudem synergistische Effekte mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Vorliegen von Fernmetastasen des Malignen Melanoms zeigen [1,2]. In der Therapie des Merkelzellkarzinoms spielt IL-2 bislang jedoch keine etablierte Rolle.

### Fallbericht

Wir berichten über den Fall eines 74-jährigen Patienten mit einem Merkelzellkarzinom des linken Unterschenkels, welches zunächst exzidiert und adjuvant mittels Radiotherapie des Tumorbettes und der Lymphabflusswege behandelt wurde. Bei Lungen-, Knochen und mesenterialen Metastasen wurde eine Therapie mit Avelumab und Bisphosphonaten eingeleitet, worunter es zu einer *partial response* kam. Nach zwei Jahren entwickelte der Patient unter Fortführung von Avelumab multiple neue kutane und subkutane Metastasen des linken Unterschenkels sowie neue Lungen- und Leberfiliae.

Wir diskutierten den Fall in unserem Tumorboard: Neben der Umstellung auf eine Chemotherapie erwogen wir die intraläsionale Gabe von Interleukin-2, für die wir uns bei multilokulärer kutaner Metastasierung als off label use entschieden.

Daraufhin initiierten wir die Injektion Proleukin®, 6 Mio. IE an drei aufeinanderfolgenden Tagen in die subkutanen und kutanen Filiae sowie die Fortführung von Avelumab. Bereits einen Monat nach dem ersten IL-2-Zyklus zeigte sich ein lokales Ansprechen mit der vollständigen klinischen Remission aller kutanen Herde bei guter Verträglichkeit der Therapie (Abb. 1).

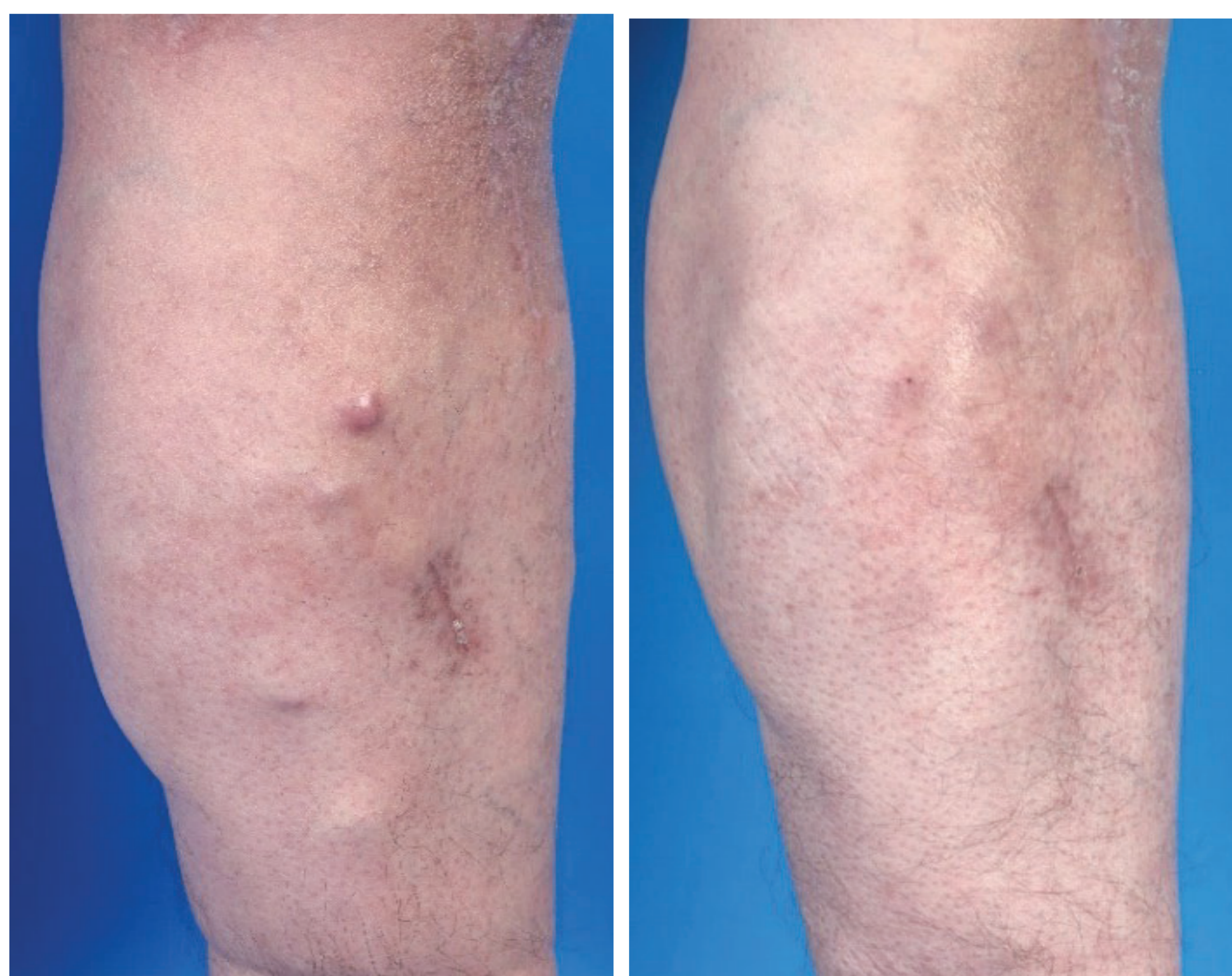


Abb. 1: Linker Unterschenkel vor (links) und einen Monat nach (rechts) Einleitung einer intraläsionalen IL-2-Therapie.

Ein PET/CT nach zwei Zyklen der IL-2 Therapie zeigte eine Regredienz der Lebermetastasen (Abb. 2). Nach drei weiteren Monaten zeigte sich ein Therapieansprechen in allen (sub)kutanen und viszerale Metastasen. Die Dignität einer langsam progrediente Raumforderung der rechten Nebenniere konnte bislang nicht abschließend geklärt werden.

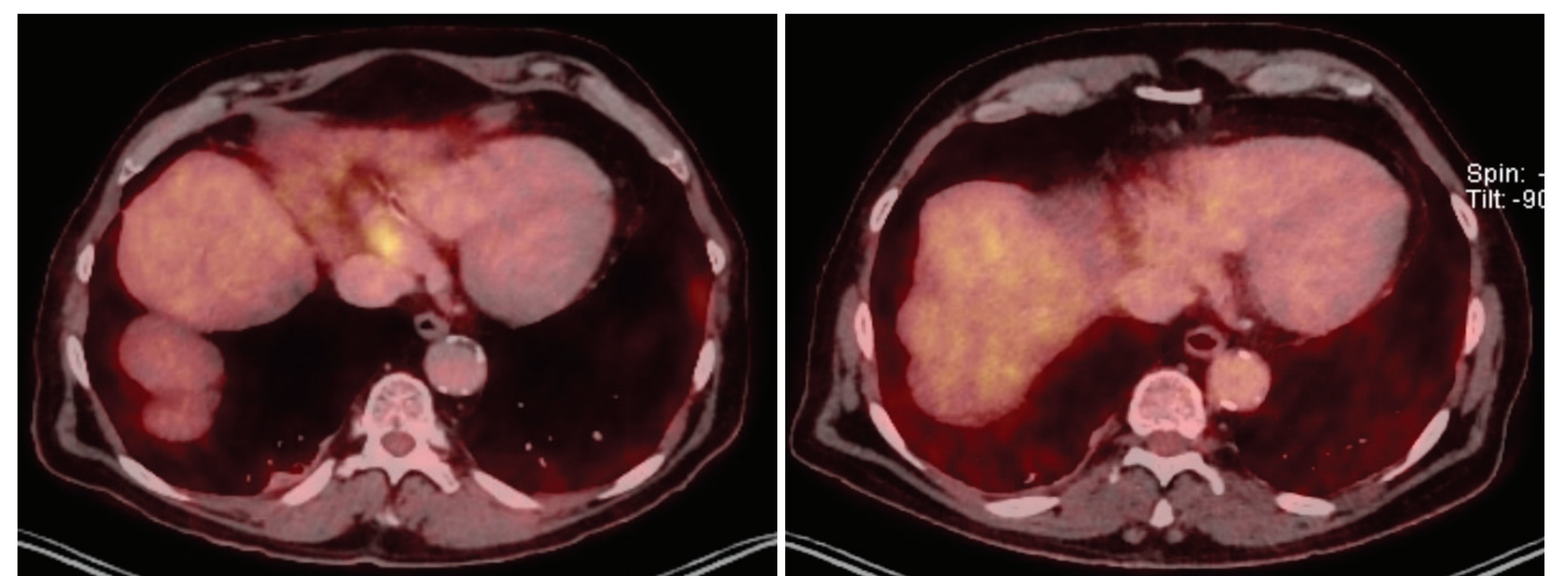


Abb. 2: FDG-PET/CT: Lebermetastase vor (links) und nach zwei Zyklen (rechts) intraläsionaler IL-2-Therapie.

### Diskussion & Fazit

Dies ist der erste Fall einer erfolgreichen intratumoralen Injektion von Interleukin-2 bei einem metastasierten Merkelzellkarzinom in Kombination mit Avelumab. Generell sind Intraläsionale Therapien für das Merkelzellkarzinom nicht etabliert, die Strahlentherapie stellt bei lokal nicht resezierbaren kutanen Metastasen den Therapiestandard dar.

Es liegen einzelne Fallberichte oder -serien über den Einsatz der onkolytischen Virustherapie mit Talimogen-Laherparepvec (T-VEC) [3,4] vor. Andere onkolytische Viren, wie z.B. das RP-1, ebenfalls eine Variante des Herpes-simplex-Virus Typ 1, werden aktuell in Studien untersucht.

Durch die zusätzliche Gabe von IL-2 konnten wir in unserem Fall nicht nur lokal eine Tumorkontrolle erreichen, sondern auch den sekundären Wirkverlust von Avelumab überwinden und ein erneutes systemisches Ansprechen herbeiführen.

Synergistische Effekte von intraläsionalen Therapien in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren sind nicht nur beim malignen Melanom sondern auch bei seltenen Hauttumoren vielversprechend.

- Weide B, Eigentler TK, Pflugfelder A, Leiter U, Meier F, Bauer J, Schmidt D, Radny P, Pföhler C, Garbe C. Survival after intratumoral interleukin-2 treatment of 72 melanoma patients and response upon the first chemotherapy during follow-up. *Cancer Immunol Immunother.* 2011 Apr;60(4):487-93.
- Rafei-Shamsabadi D, Lehr S, Behrens M, Meiss F. Additive Intraläsional Interleukin-2 Improves Progression-Free Survival in a Distinct Subgroup of Melanoma Patients with Prior Progression under Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 21;14(3):540.
- Westbrook BC, Norwood TG, Terry NLJ, McKee SB, Conry RM. Talimogene laherparepvec induces durable response of regionally advanced Merkel cell carcinoma in 4 consecutive patients. *JAAD Case Rep.* 2019 5:782-786.
- Knackstedt R, Sussman TA, McCahon L, Song JM, Funchain P, Gastman B (2019) Pre-treated anti-PD-1 refractory Merkel cell carcinoma successfully treated with the combination of PD-1/PD-L1 axis inhibitors and TVEC: a report of two cases. *Ann Oncol* 30:1399-1400