Kutane Malignome unter Ruxolitinib bei Polycythaemia vera – Grunderkrankung oder Therapieassoziation?
- drei Fallberichte -

Judith Geßner [1], Nessr Abu Rached [1], Hasan Bayrak [1], Cristina Calderaro [1], Victoria Stirn [1], Onur Aydemir[1], Katharina Kadovic [1], Verena Pfitzner [1], Julia Kalthöfer [1], Steven Brozmann[1], Jasmin Halm, Katharina Kreutzer [1], Gertrud Grundmann[1] , Selma Ugurel [1]

1 Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Klinikum Bielefeld Rosenhöhe,
Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld

Hintergrund:
Ruxolitinib ist ein oraler JAK1/2-Inhibitor, der bei Polycythaemia vera (PV) als Zweitlinientherapie bei Resistenz oder Intoleranz gegenüber Hydroxycarbamid eingesetzt wird. Unter Ruxolitinib wurde ein erhöhtes Risiko für kutane Malignome, insbesondere nicht-melanozytäre Hauttumoren, beschrieben. Gleichzeitig weisen Patienten mit PV unabhängig von der Therapie ein erhöhtes Risiko für Zweitmalignome auf.
Anhand dreier Fälle diskutieren wir die mögliche Bedeutung der Grunderkrankung und der JAK1/2-Inhibition bei der Entstehung kutaner Malignome.

Fall 1: Bei einer 81-jährigen Patientin mit PV unter Ruxolitinib (10 mg/d, seit 3 Jahren) wurde ein 2cm großes Merkelzellkarzinom der rechten Unterlippe diagnostiziert und mittels R0-Resektion entfernt (pT1). Das Staging ergab keinen Hinweis auf Metastasierung. Anamnestisch bestanden bereits mehrere Plattenepithelkarzinome, ein Morbus Bowen und ein Basalzellkarzinom. Nach interdisziplinärer Rücksprache mit der Hämatologie wurde Ruxolitinib pausiert.



Abbildung 1: Merkelzellkarzinom, rechte Unterlippe (Fall 1)

Fall 2: Bei einer 51-jährigen Patientin mit PV wurde nach 6-monatiger Ruxolitinibtherapie (10mg/d) ein superfiziell spreitendes malignes Melanom der rechten Wade mit einer Tumordicke von 2,2 mm ohne Ulzeration diagnostiziert. Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie zeigte sich tumorfrei (0+/2 LK). Eine hämatologische Reevaluation der Ruxolitinibtherapie wurde empfohlen.



Abbildung 2: Nachexzision bei malignem Melanom, rechter Unterschenkel (Fall 2)

Fall 3:
Bei einer 85-jährigen Patientin mit PV und sekundärer Myelofibrose, die seit 1,5 Jahren mit Ruxolitinib behandelt wurde, zeigte sich ein ulzeriertes malignes Melanom des Kapillitiums mit einer Tumordicke von 3,8 mm (pT3b). Ruxolitinib wurde abgesetzt

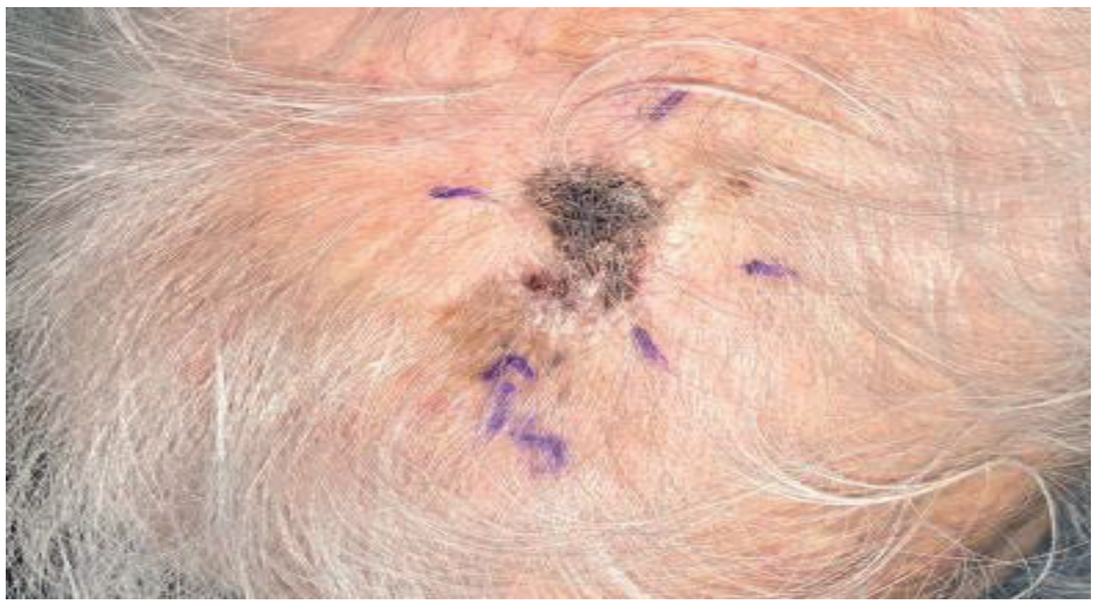


Abbildung 3: Malignes Melanom, Kapillitium (Fall 3)

Diskussion:
Eine kausale Zuordnung der Malignome zur Ruxolitinibtherapie oder zur Grunderkrankung PV ist anhand der vorliegenden Fälle nicht möglich. Denkbar ist ein synergistischer Effekt aus PV und JAK1/2-Inhibition mit einer Erhöhung des kutanen Malignomrisikos über die jeweiligen Einzelrisiken hinaus.

PV ist selbst mit einem erhöhten Zweitmalignomrisiko assoziiert. In einer Real-World-Kohorte von 20.089 Patient:innen mit PV entwickelten 8,3% ein nicht-melanozytäres Hautkarzinom und 1,4% ein Melanom.(1)

Für Ruxolitinib wurde in Kohortendaten ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytäre Hauttumoren beschrieben. Insbesondere zeigte sich ein 3,2-fach erhöhtes Risiko für kutane Plattenepithelkarzinome**.** (2) Zudem wurden seltene Fälle aggressiver Merkelzellkarzinome unter Ruxolitinib-Therapie berichtet. (3) Als möglicher Mechanismus wird eine Beeinträchtigung der antitumoralen Immunüberwachung durch die JAK1/2-Inhibition diskutiert.

Da Ruxolitinib bei PV häufig nach vorausgegangener zytoreduktiver Therapie mit Hydroxycarbamid eingesetzt wird, könnten auch Vorbehandlungen sowie die PV-assoziierte chronische Inflammation und UV-induzierte DNA-Schäden zur Entstehung kutaner Malignome beitragen. Die Hemmung JAK1/2-abhängiger Signalwege könnte durch eine Beeinträchtigung der dendritischen Zell-, T-Zell- und NK-Zell-vermittelten Immunantwort die Elimination entarteter Zellen reduzieren und dadurch die klinische Manifestation kutaner Malignome begünstigen.

Schlussfolgerung:
Die Fälle unterstreichen die Bedeutung regelmäßiger dermatologischer Ganzkörperuntersuchungen bei PV-Patient unter Therapie mit Ruxolitinib. Weitere Fallserien und prospektive Untersuchungen sind erforderlich, um den unabhängigen und potenziell synergistischen Einfluss von Grunderkrankung, Vorbehandlungen und Ruxolitinib auf das kutane Malignomrisiko zu differenzieren.

Referenzen:
1. Pemmaraju N, Markova A, Masarova L, et al. Prevalence, incidence, and risk factors of secondary malignancies in patients with polycythemia vera: a real-world study. Blood Adv. 2026.
2. Lin JQ, Li SQ, Li S, et al. A 10-year retrospective cohort study of ruxolitinib and association with nonmelanoma skin cancer in patients with polycythemia vera and myelofibrosis. J Am Acad Dermatol. 2022;86:339–344.
3. Rastrelli M, Ferrazzi B, Tropea S, Costa A, Finotto S, Marino D, Campana L, Del Fiore P, Rossi CR, Alaibac M. Aggressive Merkel Cell Carcinoma After Janus Kinase Inhibitor Ruxolitinib for Polycythemia Vera. In Vivo. 2019 Sep-Oct;33(5):1667-1669. doi: 10.21873/invivo.11653. PMID: 31471421; PMCID: PMC6754986.