

Metastatický karcinóm z Merkelových buniek a možnosti jeho liečby

MUDr. Michaela Sojáková

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

Karcinóm z Merkelových buniek (MCC) je agresívna kožná malignita, ktorá postihuje prevažne starších pacientov bielej populácie. Pacienti s lokoregionálnym MCC, ktorí ukončili úvodnú terapiu, majú vysoké riziko rozvoja rekurentného alebo metastatického ochorenia, pričom väčšina z nich sa vyskytne do troch rokov od diagnózy. Recidívy sú vo všeobecnosti spojené so zlou prognózou. MCC je chemo- a rádiosenzitivne ochorenie, avšak pri pokročilom ochorení sú liečebné odpovede zriedkavo trvalé a nie sú jednoznačne spojené so zlepšeným prežívaním. Na základe niekoľkých nedávnych štúdií s inhibítormi kontrolných bodov (pembrolizumab, avelumab, nivolumab a najnovšie retifanlimab), ktoré preukázali veľmi sľubné výsledky s priaznivým bezpečnostným profilom u chemoaivných, ako aj u predliečených pacientov, sa imunoterapia stala novým štandardom starostlivosti pri pokročilom MCC.

Kľúčové slová: karcinóm z Merkelových buniek, recidíva, metastatické ochorenie, imunoterapia

Metastatic Merkel cell carcinoma and its treatment options

Merkel cell carcinoma (MCC) is an aggressive skin malignancy that predominantly affects older white patients. Patients with locoregional MCC who have completed initial therapy are at high risk of developing recurrent or metastatic disease, with most occurring within three years of diagnosis. Recurrences are generally associated with a poor prognosis. MCC is a chemosensitive and radiosensitive disease, but in advanced disease, treatment responses are rarely durable and are not clearly associated with better survival. Based on several recent trials of check point inhibitors (pembrolizumab, avelumab, nivolumab and the newest one - retifanlimab) that have shown very promising results with a safe safety profile in chemotherapy patients, immunotherapy has become the new standard of care for advanced MCC.

Key words: Merkel cell carcinoma, recurrent, metastatic disease, immunotherapy

Onkológia (Bratisl.), 2023;18(3):197-202

Úvod

Karcinóm z Merkelových buniek (MCC) je zriedkavý, agresívny, primárny kožný neuroendokrinný nádor, ktorý sa typicky prejavuje ako indurovaný uzlík na slnku exponovaných oblastiach hlavy a krku prevažne u starších dospelých pacientov so svetlým typom pleti. Medzi hlavné rizikové faktory patrí imunosupresia, vystavenie UV žiareniu a pokročilý vek. Až 80 % MCC je spojených s infekciou Merkel cell polyomavírusom. Spomedzi všetkých pacientov s MCC je v čase diagnózy menej ako desať percent so vzdialeným metastatickým ochorením (1). Miera recidív je však vysoká a celková prognóza pomerne zlá, s mierou úmrtnosti 33 % – 46 %. Pacienti s lokoregionálnym MCC, ktorí ukončili úvodnú terapiu, majú 20- až 75-percentnú pravdepodobnosť rekurentného alebo metastatického ochorenia v závislosti od štádia diagnózy, pričom väčšina z nich sa vyskytne do troch rokov od diagnózy (2, 3). MCC je chemosenzitivne ochorenie, avšak pri pokročilom ochorení sú liečebné odpovede zriedkavo trvalé a nie sú jednoznačne spojené so zlepšeným prežívaním.

Niekoľko nedávnych štúdií s inhibítormi kontrolných bodov (pembrolizumab, avelumab, nivolumab) ukázalo veľmi sľubné výsledky s priaznivým bezpečnostným profilom u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie (chemonaivných), ako aj u predliečených pacientov. V roku 2017 bol schválený avelumab na liečbu metastatického MCC – ako prvý liek na toto zriedkavé ochorenie zaradené medzi tzv. orphan diagnózy. Nedávno bol v tejto indikácii FDA (z angl. Food and drug association) schválený pembrolizumab. Imunoterapia sa preto stala novým štandardom starostlivosti v pokročilom MCC (4).

Tento článok poskytuje prehľad súčasných dôkazov a odporúčaní pre liečbu MCC a diskutuje o nedávnych terapeutických pokrokoch a ich dôsledkoch pre starostlivosť o pacientov s pokročilým ochorením.

Klinické prejavy

Diagnóza MCC závisí od klinických aj patologických faktorov. MCC sa typicky prejavuje ako rýchlo rastúci, červenofialo-

vý, pevný a nebolestivý kožný uzlík v oblastiach hlavy a krku alebo horných končatín vystavených slnku. Skratku AEIOU navrhli Heath et al. (38) ako memotechnické pravidlo na pomoc pri diagnostike. Preto asymptomatický kožný uzlík, ktorý sa rýchlo rozširuje u pacienta s oslabenou imunitou staršieho ako 50 rokov a nachádza sa v oblasti vystavenej UV žiareniu, musí byť vždy podozrivý z MCC.

Staging MCC je podľa posledného ôsmeho vydania TNM AJCC (American Joint Committee on Cancer) štádiovacieho systému z roku 2017 a má význam pre manažment a prognózu pacientov. V prípade, že je prítomné metastatické postihnutie mimo regionálnych lymfatických uzlín, choroba sa považuje za IV. klinické štádium. Najčastejšími miestami metastáz sú vzdialená koža a lymfatické uzliny, kosti a pečeň. Päťročná miera prežívania sa pohybuje od viac ako 60 % u pacientov s ochorením v štádiu I až po 13 % u pacientov s ochorením v štádiu IV podľa nedávnej štúdie, ktorá analyzovala vplyv štádia ochorenia na celkové prežívanie (tabuľka 1) (5).

Neexistuje jasný konsenzus o tom, aké zobrazovacie techniky by sa mali vykonávať pri počiatočnom stagingu alebo následnom sledovaní pacientov s MCC. Avšak pre ich agresívne správanie je opodstatnené vykonať doplnkové rádiologické vyšetrenie, ako sú počítačová tomografia (CT) alebo pozitronová emisná tomografia-CT (PET-CT), aby sa vylúčili vzdialené metastázy.

Možnosti liečby – chemoterapia

Hoci sa MCC považuje za chemosenzitívne ochorenie a cytotoxická chemoterapia sa používa pri liečbe metastatického MCC, jej prínos zostáva neistý. V súčasnosti chemoterapia predstavuje jednu z možností liečby metastatického MCC a je väčšinou indikovaná na zmierňovanie symptómov. Malé retrospektívne štúdie dokumentovali mieru liečebnej odpovede 29 % – 75 % (tabuľka 2) pri liečbe cytotoxickými látkami ako platina, etopozid, cyklofosfamid, vinkristín, doxorubicín a topotekán, buď samostatne, alebo v kombinácii. Dosiahnuté odpovede sú však vo všeobecnosti krátkodobé, s mediánom PFS 3 – 4 mesiace a mediánom OS menej ako 10 mesiacov. Súčasný dostupný údaj nie sú dostatočné na posúdenie, či chemoterapia zlepšuje PFS alebo OS u pacientov s pokročilým MCC. Okrem toho je chemoterapia spojená s významnou toxicitou a existujú určité obavy týkajúce sa jej potenciálu následne zhoršiť liečebnú odpoveď na imunoterapiu (6). Z tohto dôvodu a vzhľadom na aktuálny významný klinický benefit inhibítorov kontrolných bodov (ICI) v liečbe MCC sa chemoterapia pravdepodobne vyhradí pre pacientov, ktorí nie sú kandidátmi na imunoterapiu (t. j. príjemcovia transplantovaných orgánov) alebo pre tých, ktorí progredovali počas imunoterapie.

Imunoterapia

Imunoterapia s anti-PD-1 a anti-PD-L1 protilátkami sa ukázala ako jedna z najslubnejších terapií pre MCC (tabuľka 3). U pacientov s pokročilým alebo metastatickým MCC je preferovaná iniciálna liečba jednozložkovou imunoterapiou (t. j. inhibítormi kontrolných bodov, z angl. check point inhibitors – ICI) oproti chemoterapii (algoritmus 1). Jednozložková

Tabuľka 1. Vplyv štádia ochorenia na celkové prežívanie pacientov s MCC

Štádium	Primárny tumor veľkosť	Nodálny status/postihnutie lymfatických uzlín (LU)	Metastázy	5-ročný OS (%)
I	≤ 2 cm	negatívne	neprítomné	63
IIA	> 2 cm	negatívne	neprítomné	55
IIB	hlboká tkanivová invázia (fascia, sval, chrupka, kosť)		neprítomné	35
IIIA	akékoľvek	detegované iba SLNB alebo disekciou LU, nie klinicky al. rádiologicky	neprítomné	40
IIIB	akékoľvek	klinicky al. rádiologicky detegované, potvrdené patológom. - tiež in-tranzitná choroba, s/bez postihnutia LU	neprítomné	27
IV	akékoľvek	mimo regionálnych LU	mimo/ďalej než regionálnych LU	14

SLNB – biopsia sentinelovej uzliny, sentinel lymph node biopsy

Tabuľka 2. Retrospektívne štúdie hodnotiace efekt chemoterapie u pacientov s MCC

Autori	Dizajn štúdie	N	Línia liečby	RR (%)	PFS (mesiace)	OS (mesiace)
Cowe et al. (7)	retrospektívna	67	prvá	29	4,6	NR
		20	druhá	29	2,2	NR
Becker et al. (8)	retrospektívna	29	druhá	10	3,0	5,3
Iyer et al. (9)	retrospektívna	62	prvá	55	3,1	9,5
Iyer et al. (9)	retrospektívna	30	druhá	23	2,0	5,7
Voog et al. (10)	retrospektívna	72	prvá	57	NR	9,0
Tai et al. (11)	retrospektívna	37 CAV/CEV	NR	76	NR	NR
		25 (EP)	NR	60	NR	NR

CAV/CEV – cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín/cyklofosfamid, epirubicín, vinkristín; EP – etopozid a cisplatina/karboplatina; NR – not reported – nehodnotené; OS – overall survival – celkové prežívanie; PFS – progression-free survival – prežívanie bez progresie; RR – response rate – miera odpovedí

Tabuľka 3. Klinické štúdie imunoterapie v liečbe metastatického MCC

Liek	Fáza	N	Línia liečby	RR %	PFS mesiace	OS mesiace
Avelumab D'Angelo et al. 2018 (13)	II	88	≥ druhá	33	2,7	12,6
		112 (29 analyzovaných)	prvá	62	9,1	NR
Pembrolizumab Nghiem et al. 2016 (16)	II	50	prvá	56	16,8	NR
Nivolumab Topalian et al. 2017 (20)	I/II	25 (22 analyzovaných)	≥ prvá	68	NR	NR
Retifanlimab Grignani et al. 2021 (19)	II	65	prvá	52	NR	NR

MCC – karcinóm z Merkelových buniek, N – počet pacientov, RR – miera odpovedí, PFS – prežívanie bez progresie, OS – celkové prežívanie

imunoterapia je zvyčajne lepšie tolerovaná ako väčšina chemoterapeutických režimov a môže indukovať klinicky významné, trvalé odpovede u pacientov s metastatickým MCC. Avšak pre vybraných pacientov s rozsiahlym metastatickým a symptomatickým ochorením niektorí odborníci ponúkajú krátky priebeh (až dva cykly) chemoterapie na zníženie nádorovej záťaže pred začatím liečby ICI.

Avelumab je plne humanizovaná IgG1 anti-PD-L1 protilátka, ktorá zachováva protilátkami sprostredkovanú cytotoxicitu (12). Účinnosť avelumabu sa skúmala v štúdií JAVELIN Merkel 200 fázy II, ktorá má dve hlavné časti (A a B). Časť A zahŕňala 88 pacientov s metastatickým MCC, ktorí podstúpili aspoň jednu predchádzajúcu líniu chemoterapie a mali očakávanú dĺžku života aspoň tri

mesiace. Pacienti zaradení do tejto štúdie dostávali v priemere sedem dávok avelumabu (10 mg/kg) každé dva týždne až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo akéhokoľvek iného kritéria na vysadenie lieku. Pri mediáne sledovania 29,2 mesiaca (rozsah: 24,8 – 38,1 mesiaca) dosiahlo 33 % pacientov objektívnu odpoveď vrátane 10 kompletných odpovedí (11 %) a 19 čiastočných odpovedí (22 %). Medián času do odpovede bol 6 týždňov a medián trvania odpovede sa ešte nedosiahol. Odpovede boli trvalé, pričom 93 % trvalo viac ako 6 mesiacov, 74 % viac ako 1 rok a 67 % viac ako dva roky. Dvojočné miery PFS a OS boli 26 % (29 % po 1 roku) a 36 % (50 % po 1 roku). Medián PFS bol 2,7 mesiaca a medián OS bol 12,6 mesiaca, čo je veľmi priaznivé pre pacientov v tomto nastavení vzhľadom na historické údaje o chemoterapii (tabuľka 2). Trvalá protinádorová účinnosť bola pozorovaná vo všetkých podskupinách pacientov (MCPyV-pozitívni, MCPyV-negatívni, PD-L1-pozitívni a PD-L1-negatívni pacienti), hoci u pacientov s PD-L1 pozitívnymi nádormi bol trend k vyššej miere dosiahnutých odpovedí (response rate) v porovnaní s PD-L1-negatívnymi nádormi (36 % vs. 19 %).

Časť B štúdie JAVELIN Merkel 200 fázy II bola naplánovaná tak, aby zahŕňala 112 pacientov s metastatickým MCC, ktorí nedostali predchádzajúcu systémovú liečbu pri pokročilom ochorení. V nedávnej predbežnej analýze bolo hodnotených 39 pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku avelumabu (13). Pri mediáne sledovania 5,1 mesiaca (rozsah: 0,3 – 11,3 mesiaca) pacienti dostali v priemere 6 dávok avelumabu (rozsah: 1 – 22). Predbežná účinnosť bola analyzovaná u 29 pacientov s najmenej trojmesačným sledovaním. V tejto populácii bola celková miera odpovede 62 % (95 % CI 42 – 79), so štyrmi úplnými odpoveďami a 14 čiastočnými odpoveďami. Keď sa analýza účinnosti vykonala u 14 pacientov, ktorí mali najmenej 6 mesiacov sledovania, celková miera odpovede sa zvýšila na 71 % (95 % CI 42 – 92). Medián trvania odpovede sa ešte nedosiahol a medián PFS bol 9,1 mesiaca, hoci tieto výsledky sú stále nezrelé z dôvodu obmedzeného sledovania a analýzy pacientov. Časť B JAVELIN Merkel 200 nedávno ukončila nábor pacientov.

Bezpečnostný profil avelumabu v monoterapii bol rozsiahle hodnotený v súhrnnej analýze štúdie JAVELIN fázy I, ktorá zahŕňala 1 650 pacientov s rôznymi solídnyimi nádormi, a štúdie JAVELIN Merkel 200 fázy II s 88 pacientmi s pokročilým MCC (14). Osobitný záujem bol venovaný imunitne súvisiacim nežiaducim účinkom (NÚ, z angl. immune related adverse events – IR AE) a reakcie súvisiace s infúziou (z angl. Infuse related reactions – IRR), ktoré sa vyskytli v deň infúzie lieku alebo 1 deň po ňom. V čase analýzy dostávalo 1 738 analyzovaných pacientov v priemere 6 dávok avelumabu (rozsah: 1 – 63), z ktorých 287 pacientov (17 %) stále podstupovalo liečbu, zatiaľ čo 1 451 pacientov (83 %) štúdiu prerušilo z dôvodu progresie ochorenia (59 %), NÚ (11 %), úmrtia (5 %), odvolania súhlasu (5 %) alebo iných dôvodov (3 %). NÚ súvisiace s liečbou, ktoré viedli k prerušeniu liečby, sa pozorovali u 107 pacientov (6 %) a dve najčastejšie boli IRR (32 pacientov, 2 %) a zvýšenie transamináz (7 pacientov, ~0 %). Závažné NÚ súvisiace s liečbou sa vyskytli u 108 pacientov (6 %), pričom najčastejšie boli IRR (15 pacientov, 1 %), pneumonitída (11 pacientov, 1 %) a adrenálna insuficiencia (5 pacientov, ~0 %). IR AE 3. alebo vyššieho stupňa sa pozorovali u 39 pacientov (2 %), pričom najčastejšími boli hepatitída (13 pacientov), kolitída (7 pacientov) a pneumonitída (7 pacientov). Štyria pacienti mali podľa skúšajúceho úmrtie súvisiace s liečbou v dôsledku autoimunitnej hepatitídy, akútneho zlyhania pečene, respiračných ťažkostí a pneumonitídy. Ak sa zameriame na populáciu MCC (n = 88), NÚ súvisiace s liečbou (z angl. treatment related adverse events – TRAE) sa vyskytli u 70 % pacientov; najčastejšie boli únava (24 %) a reakcie súvisiace s infúziou (17 %). Päť TRAE 3. stupňa bolo hlásených u štyroch (5 %) pacientov a zahŕňali dvoch pacientov s lymfopéniou a troch pacientov s laboratórnymi abnormalitami (zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, cholesterol a pečeneňová aminotransferáza). Nevyskytli sa žiadne TRAE 4. stupňa ani úmrtia súvisiace s liečbou, hoci boli hlásené tri úmrtia neznámej primárnej príčiny. Dospelo sa k záveru, že avelumab má zvládnuteľný bezpečnostný profil a pozorované IRR aj IR AE

boli vo všeobecnosti nízkeho stupňa, reverzibilné a zriedkavo si vyžadovali trvalé prerušenie štúdie.

Okrem toho boli nedávno hlásené reálne skúsenosti s avelumabom v rámci druhej línie liečby pacientov s metastatickým MCC v globálnom programe rozšíreného prístupu (z angl. Global expanded access program – EAP). Je zaujímavé, že na rozdiel od štúdie JAVELIN Merkel 200 (JM 200) mohli mať pacienti zaradení do tejto štúdie výkonnostný stav skupiny Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) \geq 2, metastázy v mozgu alebo imunosupresívne stavy. Z 272 potenciálne hodnotiteľných pacientov bolo poskytnutých 157 pacientov (58 %). Celková miera odpovede bola 52 % vrátane 25 % úplných odpovedí (tri z nich u pacientov s oslabenou imunitou). Trvalé odpovede boli pozorované u imunokompetentných pacientov aj u imunokompromitovaných pacientov. V prostredí tzv. reálnych dát (z angl. real-world setting) avelumab preukázal bezpečnosť a účinnosť v súlade s JM 200 (15).

Na základe týchto povzbudivých výsledkov americký Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (z angl. Food and Drug Association – FDA) udelil zrýchlené schválenie (marec 2017) avelumabu na liečbu pacientov vo veku 12 rokov a starších s metastázami MCC. Čoskoro potom Európska lieková agentúra (september 2017) a niekoľko regulačných agentúr z iných krajín (t. j. Japonsko, Kanada, Izrael, Austrália) tiež schválili použitie avelumabu ako monoterapie na liečbu dospelých pacientov s metastatickým MCC. Ide o prvý liek schválený na liečbu tohto typu nádoru. Následne v decembri 2018 FDA tiež udelila zrýchlené schválenie pembrolizumabu pre dospelých a pediatrických pacientov s rekurentným lokálne pokročilým alebo metastatickým MCC.

Pembrolizumab, humanizovaná imunoglobulínová (Ig)G4 monoklonálna anti-PD-1 protilátka, taktiež preukázal v liečbe metastatického MCC trvajúce liečebné odpovede. Bol testovaný u pacientov s metastatickým alebo rekurentným lokoregionálnym MCC v štúdiu fázy II (NCT02267603). Do tejto štúdie bolo zaradených 26 pacientov, ktorí predtým nedostali žiadnu chemoterapiu.

piu (16). Objektívne nádorové odpovede boli pozorované u 56 % pacientov a 16 % z nich boli úplné odpovede. Po 6 mesiacoch nemalo 67 % pacientov žiadnu progresiu (95 % CI 49 – 86). Medián PFS bol 9 mesiacov (95 % CI 5 mesiacov do nedosiahnutia). Nebol pozorovaný žiadny rozdiel v miere odpovede na základe expresie PD-L1. U MCPyV-pozitívnych pacientov (62 %) bol trend smerom k lepšej miere dosiahnutej odpovede v porovnaní s MCPyV-negatívnymi pacientmi (44 %), ale vzhľadom na malú veľkosť vzorky nemožno vyvodit' žiadne definitívne závery. Nežiaduce udalosti (AE) súvisiace s liekom 3. alebo 4. stupňa boli pozorované u 15 % pacientov (16). V novšej aktualizácii so zahrnutými 50 pacientmi a mediánom sledovania 14,9 mesiaca boli liečebné odpovede pozorované u 56 % pacientov, z ktorých 24 % dosiahli úplné odpovede. Miera dosiahnutej odpovede bola veľmi podobná u MCPyV-pozitívnych pacientov (59 %) aj MCPyV-negatívnych pacientov (53 %). Medián PFS bol 16,8 mesiaca (95 % CI 5 mesiacov do nedosiahnutia) a medián OS ešte nebol dosiahnutý (17).

V otvorenom klinickom skúšaní fázy II (KEYNOTE-017) bolo 50 pacientov s pokročilým neresekovateľným MCC, ktorí doteraz neužívali systémovú liečbu, liečených pembrolizumabom (2 mg/kg každé tri týždne) až dva roky (18). Štyridsať pacientov (86 %) malo ochorenie v štádiu IV a sedem pacientov (14 %) malo ochorenie v štádiu IIIB. Väčšina pacientov podstúpila predchádzajúci chirurgický zákrok (84 %) alebo RT (70 %). Pri mediáne sledovania 32 mesiacov bola ORR 58 % vrátane úplnej a čiastočnej odpovede 30 % a 28 %. Spomedzi pacientov s odpoveďou na liečbu malo 73 % stále trvalú odpoveď po troch rokoch. Trojročné PFS a OS boli 39 a 54 %. Stupeň toxicity ≥ 3 bol 30 % (18).

FDA schválila pembrolizumab na liečbu dospelých a pediatrických pacientov s rekurentným, lokálne pokročilým alebo metastatickým MCC v decembri 2018.

Retifanlimab, inhibítor PD-1, je účinný s trvalými odpoveďami pri metastatickom MCC bez predchádzajúcej liečby. Hoci je retifanlimab v tejto populácii jednou z dostupných možností počiatočnej liečby so súhlasom regulačných orgánov, nepatrí medzi naše preferované

látky z dôvodu krátkeho času sledovania štúdie, obmedzených skúseností s touto látkou a dostupnosti iných terapií.

Retifanlimab bol hodnotený v otvorenej štúdií fázy II (PODIUM-201) so 65 pacientmi s rekurentným lokálne pokročilým alebo metastatickým MCC, ktorí neboli predliečení systémovou liečbou (19). Pacientom bola umožnená predchádzajúca operácia (72 %) alebo rádioterapia (38 %). Do štúdie neboli zaradení pacienti s aktívnym autoimunitným ochorením alebo pacienti so zdravotným stavom vyžadujúcim imunosupresiu, ale umožnila zaradiť pacientov žijúcich s HIV, ktorých ochorenie bolo kontrolované antiretrovírusovou liečbou. Retifanlimab sa podával v dávke 500 mg IV každé štyri týždne až do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity alebo až do dvoch rokov. Podľa predbežných výsledkov pri mediáne sledovania približne osem mesiacov bola miera objektívnej odpovede 52 % vrátane miery úplnej a čiastočnej odpovede 18 a 34 % (19). Medzi 34 pacientmi s objektívnou odpoveďou, medián trvania odpovede sa pohyboval od 1 do viac ako 25 mesiacov; trvalé odpovede trvajúce jeden rok alebo dlhšie sa pozorovali u 21 pacientov (62 %). Medzi najčastejšie toxicity patrili únava, muskuloskeletálna bolesť, pruritus, hnačka, vyrážka, pyrexia a nauzea.

Na základe týchto údajov FDA udelila zrýchlené schválenie retifanlimabu na liečbu dospelých pacientov s rekurentným lokálne pokročilým alebo metastatickým MCC v marci tohto roku.

Nivolumab je jednou z dostupných možností počiatočnej liečby u pacientov s doteraz neliečeným metastatickým MCC, ale nepatrí medzi naše preferované látky, pretože údaje o trvanlivosti liečby sú obmedzené a sú dostupné iné účinné liečby.

V predbežných výsledkoch štúdie fázy I/II (CheckMate 358) bolo 25 pacientov s pokročilým MCC, ktorí podstúpili ≤ 2 predchádzajúce systémové chemoterapie, liečených nivolumabom (240 mg IV každé dva týždne) (20). Pri mediáne sledovania 26 týždňov medzi 22 pacientmi, u ktorých sa dala vyhodnotiť odpoveď, bola ORR 68 %, s pokračujúcou odpoveďou u 13 z 15 pacientov (87 %). ORR u pacientov bez predchádzajúcej

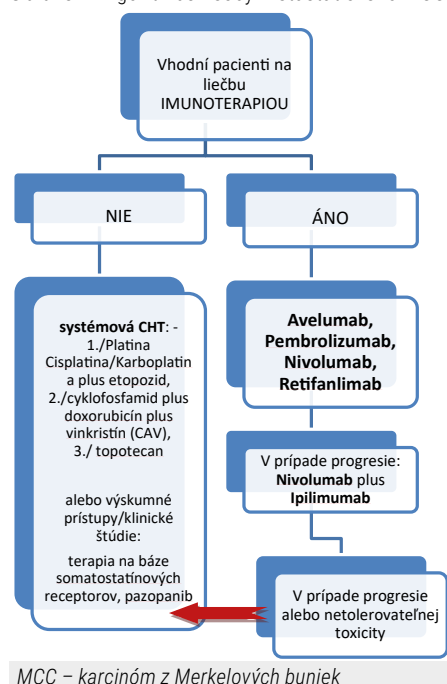
liečby v porovnaní s pacientmi s jednou až dvoma predchádzajúcimi systémovými terapiami boli 71 a 63 %. Po troch mesiacoch bolo PFS 82 % a OS 92 %. Stupeň toxicity ≥ 3 bol 20 %.

Nasledujúca línia liečby

Nivolumab plus ipilimumab – u pacientov s metastatickým MCC, ktorí progredujú pri jednozložkovej imunoterapii, odporúčame radšej nivolumab plus ipilimumab než chemoterapiu. Počiatočné pozorovacie údaje boli zmiešané pre aktivitu nivolumabu a ipilimumabu pri metastatickom MCC, u ktorých došlo k progresii predchádzajúcej jednozložkovej imunoterapie, pričom niektoré štúdie poukazujú na účinnú a trvalú odpoveď (21-23), zatiaľ čo iné naznačujú minimálny prínos (24).

Následná randomizovaná, otvorená štúdia fázy II hodnotiaca nivolumab plus ipilimumab (s alebo bez RT) naznačila ORR približne 40 % u pacientov s ochorením refraktérnym na monoterapiu imunoterapiou (25). V tejto štúdií bolo 50 pacientov s pokročilým MCC randomizovaných buď na liečbu nivolumab (240 mg IV každé dva týždne) plus nízka dávka ipilimumabu (1 mg/kg IV počas šiestich týždňov), alebo nivolumab plus ipilimumab a SBRT podávané v dávke 24 Gy v troch frakcie na ≥ 1 miesto nádoru. Do štúdie bolo zaradených 24 pacientov bez predchádzajúcej systémovej terapie (13 na samotnú imunoterapiu a 11 na imunoterapiu plus RT) a 26 pacientov, ktorí predtým dostávali jednozložkovú imunoterapiu (12 na samotnú imunoterapiu a 14 na imunoterapiu plus RT). Spomedzi týchto 26 pacientov 21 progredovalo počas počiatočnej imunoterapie, dvaja progredovali po prerušení počiatočnej imunoterapie s odpoveďou a traja dostávali ICI (inhibítory kontrolných bodov, z angl. immune check point inhibitors) ako adjuvantnú liečbu.

Výsledky štúdie: Pri mediáne sledovania 15 mesiacov pridanie SBRT k nivolumabu s ipilimumabom síce signifikantne nezlepšilo ORR (52 % oproti 72 %, $p = 0,26$) (26). Avšak medzi 26 pacientmi, ktorí predtým dostávali mono-imunoterapiu, nivolumab plus ipilimumab (s alebo bez RT), viedli k ORR a kompletnej odpovedi (CRR) v 31 a 15 % v uvedenom poradí.

Obrázok. Algoritmus liečby metastatického MCC

V podskupine 12 pacientov liečených nivolumabom plus ipilimumabom samotným (bez RT), ktorí podstúpili predchádzajúcu liečbu ICI, boli ORR a CRR 42 a 25 %. V podskupine 14 pacientov liečených nivolumabom plus ipilimumabom a RT, boli ORR a CRR 21 a 7 %. Z pacientov bez predchádzajúcej ICI malo 22 (100 %) z 22 (95 % CI 82-100) objektívnu odpoveď vrátane deviatich (41 % [95% CI 21-63]) s úplnou odpoveďou. Stupeň toxicity ≥ 3 pre nivolumab plus ipilimumab bol 36 %.

Kombinovaná imunoterapia nivolumab plus ipilimumab v prvej línii u pacientov s pokročilým karcinómom z Merkelových buniek vykazovala vysokú ORR s trvalými odpoveďami a očakávaným bezpečnostným profilom. Taktiež táto kombinácia ICI preukázala klinický prínos u pacientov s predchádzajúcou liečbou anti-PD-1 a PD-L1. Pridanie SBRT nezlepšilo účinnosť kombinovaného nivolumabu a ipilimumabu. Sú však potrebné ďalšie údaje o dĺžke trvania liečebnej odpovede a OS. Algoritmus liečby metastatického karcinómu z Merkelových buniek uvádza obrázok.

Lokoregionálna terapia

Pre pacientov s metastatickým ochorením, ktoré je symptomatické alebo nereaguje na systémovú liečbu, ďalšie terapeutické možnosti zahŕňajú lokálnu liečbu symptomatického primár-

neho nádoru a/alebo regionálnych uzlín pomocou chirurgického zákroku alebo rádioterapie (RT). Ak je kedykoľvek počas liečby podozrenie na hroziace poškodenie orgánov (napr. kompresia miechy alebo obštrukcia hornej dutej žily), RT sa má začať okamžite.

RT je obzvlášť účinný spôsob paliácie, pretože MCC je veľmi rádiosenzitívny nádor. Dávka sa typicky podáva vo viacerých (medzi 5 a 20) frakciách. Jednozložková RT je jednou z dobre tolerovaných možností pre pacientov so symptomatickými nádorovými masami. V retrospektívnej analýze 93 nádorov liečených jednozložkovou rádioterapiou bola ORR 94 percent vrátane miery kompletnej odpovede 45 percent (27). Medzi ďalšie možnosti paliatívnej RT patrí brachyterapia (28).

Inovatívne/experimentálne liečebné prístupy

Existuje dopyt po vývoji nových terapií na liečbu pokročilého a metastatického ochorenia. Pacienti, ktorí majú záujem o tieto liečby, by mali byť zaradení do klinických štúdií, ak sú dostupné.

Terapia založená na **somatostatínových receptoroch**, ako je rádionuklidová terapia peptidových receptorov a analógy somatostatínu, bola skúmaná pri pokročilých a metastatických MCC. Podobne ako iné neuroendokrinné nádory, aj MCC má receptory pre somatostatín. Tieto receptory možno preukázať *in vivo* diagnostickým zobrazovaním založeným na somatostatínových receptoroch (jednofotónová emisná počítačová tomografia indium-111 pentetreotid (OctreoScan) alebo skenovanie pozitronovou emisnou tomografiou Gárium Ga-68 DOTATATE) (29, 30).

Lutécium Lu-177 dotatate – rádionuklidová terapia peptidových receptorov s Lutécium Lu-177 dotatate sa používa na úspešnú liečbu metastatického MCC (31). Napríklad u pacientov s progresiou ochorenia na avelumabe preukázal Lu-177 v kombinácii s imunoterapiou, ako je pembrolizumab (32) alebo nivolumab plus ipilimumab (33) významné liečebné odpovede.

Analógy somatostatínu – oktreotid a lanreotid boli tiež študované v MCC (29). Jednotlivé kazuistiky preukázali ob-

jektívne odpovede a trvalé prežívanie bez progresie (PFS) s týmito látkami (30, 34).

Pazopanib – je aktívny pri metastatickom MCC. V štúdií fázy II (UKMCC-01) so 16 pacientmi s metastatickým MCC preukázal pazopanib mieru klinického prínosu u deviatich pacientov (56 %) vrátane troch s čiastočnou odpoveďou a šiestich so stabilným ochorením (35).

Intratumorálny talimogén laherparepvec (T-VEC) je skúmaná liečebná alternatíva, ktorú možno použiť, ak nie sú dostupné iné liečebné možnosti. V observačných štúdiách T-VEC preukázal úplnú odpoveď u pacientov bez predchádzajúcej liečby a u pacientov s recidivujúcim ochorením (36, 37).

Záver

Pacienti s MCC majú vysoký sklon k rozvoju lokoregionálne recidivujúceho alebo metastatického ochorenia. Pri pokročilom alebo metastatickom MCC sa odporúča mono-imunoterapia pred chemoterapiou, pretože imunoterapia je lepšie tolerovaná a môže vyvolať klinicky významné, trvalé odpovede. Preferované ICI sú buď avelumab, alebo pembrolizumab, pričom obidva majú trvalú odpoveď v dlhodobých štúdiách sledovania a sú schválené FDA na liečbu MCC. Ďalšie prijateľné alternatívy imunoterapie zahŕňajú retifanlimab a nivolumab. Pacientom, ktorí nie sú vhodní na imunoterapiu alebo ju nedokážu tolerovať, sa môže ponúknuť počiatočná liečba chemoterapiou alebo zaradenie do klinických štúdií, ak sú tieto dostupné. Kombinácia nivolumabu a ipilimumabu predstavuje novú prvú líniiu a záchranú terapeutickú možnosť pre pokročilý karcinóm z Merkelových buniek. Pre pacientov s metastatickým ochorením, ktoré je symptomatické alebo nereaguje na systémovú liečbu, ďalšie terapeutické možnosti zahŕňajú lokálnu liečbu symptomatického primárneho nádoru a/alebo regionálnych uzlín pomocou chirurgického zákroku alebo RT.

Pokrok dosiahnutý v chápaní patogenézy MCC a imunologického pozadia viedol k rozšíreniu liečebného armamentária pre pacientov s MCC. Údaje z jednotlivých štúdií sú však stále nezrelé a je potrebné ďalšie sledovanie, aby sa primeranejšie definovali dlhodobé prínosy týchto nových terapeutických možností.

Nové stratégie na kombináciu inhibítorov kontrolných bodov s rôznymi liečebnými modalitami, ako je rádioterapia, chemoterapia alebo iné imunomodulačné látky, sú tiež predmetom intenzívneho výskumu rakoviny a v súčasnosti sa o nich uvažuje aj v liečbe MCC.

Autorka vyhlasuje, že nemá potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3564-3571.
- Merkel cell disease recurrence. <https://www.merkelcell.org/prognosis/disease-recurrence/> (Accessed on September 06, 2021).
- McEvoy AM, Lachance K, Hippe DS, et al. Recurrence and Mortality Risk of Merkel Cell Carcinoma by Cancer Stage and Time From Diagnosis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(4):382-389.
- Garcia-Carbonero R, Marquez-Rodas I, de la Cruz-Merino L, et al. Recent Therapeutic Advances and Change in Treatment Paradigm of Patients with Merkel Cell Carcinoma, *The Oncologist.* 2019;24(10): 1375-1383.
- Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3564-3571.
- Colunga A, Pulliam T, Nghiem P. Merkel Cell Carcinoma in the Age of Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2018;24(9):2035-2043.
- Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharma M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol.* 2017;13(19):1699-1710.
- Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget.* 2017;8(45):79731-79741. Published 2017 Jul 13.
- 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(9):2294-2301.
- Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 1999;85(12):2589-2595.
- Tai PT, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol.* 2000;18(12):2493-2499.
- 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(10):1148-1157.
- 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 Oncol.* 2018, 4:e180077.
- Kelly K, Infante JR, Taylor MH et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A JAVELIN pooled analysis of phase 1 and 2 data. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (suppl 15): 3059a.
- Walker J, Kasturi V, Lebbe C et al. Second-line avelumab treatment of patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Experience from a global expanded access program (EAP). *J Clin Oncol* 2018;36(suppl 15):9537a.
- Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2542-2552.
- 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. *J Clin Oncol.* 2019;37(9):693-702.
- Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2021;9(4):e002478.
- Grignani G, Rutkowski P, Lebbe C. 545 A phase 2 study of retifanlimab in patients with advanced or metastatic merkel cell carcinoma (MCC) (POD1UM-201). *J Immunother Cancer.* 2021;9:2S.
- Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, et al. Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Res.* 2017;77S:AACR #CT074.
- 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(1):170.
- Glutsch V, Kneitz H, Gesierich A, et al. Activity of ipilimumab plus nivolumab in avelumab-refractory Merkel cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(7):2087-2093.
- Khaddour K, Rosman IS, Dehdashti F, Ansstas G. Durable remission after rechallenge with ipilimumab and nivolumab in metastatic Merkel cell carcinoma refractory to avelumab: Any role for sequential immunotherapy?. *J Dermatol.* 2021;48(2):e80-e81.
- Shalhout SZ, Emerick KS, Kaufman HL, Silk AW, Thakuria M, Miller DM. A Retrospective Study of Ipilimumab Plus Nivolumab in Anti-PD-L1/PD-1 Refractory Merkel Cell Carcinoma. *J Immunother.* 2022;45(7):299-302.
- Kim S, Wuthrick E, Blakaj D, et al. Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel cell carcinoma: a randomised, open label, phase 2 trial. *Lancet.* 2022;400(10357):1008-1019.
- Kim S, Wuthrick E, Blakaj D, et al. Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel cell carcinoma: a randomised, open label, phase 2 trial. *Lancet.* 2022;400(10357):1008-1019.
- Iyer JG, Parvathaneni U, Gooley T, et al. Single-fraction radiation therapy in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med.* 2015;4(8):1161-1170.
- Garibyan L, Cotter SE, Hansen JL, et al. Palliative treatment for in-transit cutaneous metastases of Merkel cell carcinoma using surface-mold computer-optimized high-dose-rate brachytherapy. *Cancer J.* 2013;19(4):283-287.
- Salavati A, Prasad V, Schneider CP, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of Merkel cell carcinoma using (177)lutetium-labeled somatostatin analogs in combination with radio-sensitizing chemotherapy: a potential novel treatment based on molecular pathology. *Ann Nucl Med.* 2012;26(4):365-369.
- Meier G, Waldherr C, Herrmann R, et al. Successful targeted radiotherapy with 90Y-DOTATOC in a patient with Merkel cell carcinoma. *A Case Report. Oncology.* 2004;66(2):160-163.
- Basu S, Ranade R. Favorable Response of Metastatic Merkel Cell Carcinoma to Targeted 177Lu-DOTATATE Therapy: Will PRRT Evolve to Become an Important Approach in Receptor-Positive Cases?. *J Nucl Med Technol.* 2016;44(2):85-87.
- Aicher A, Sindrilaru A, Crisan D, et al. Short-Interval, Low-Dose Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Combination with PD-1 Checkpoint Immunotherapy Induces Remission in Immunocompromised Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Pharmaceutics.* 2022;14(7):1466.
- Ferdinandus J, Fendler WP, Lueckerath K, et al. Response to Combined Peptide Receptor Radionuclide Therapy and Checkpoint Immunotherapy with Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *J Nucl Med.* 2022;63(3):396-398.
- Fakiha M, Leterre P, Vuillez JP, Lebeau J. Remission of Merkel cell tumor after somatostatin analog treatment. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(3):382-384.
- Nathan PD, Gaunt P, Wheatley K, et al. UKMCC-01: A phase II study of pazopanib (PAZ) in metastatic Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2016;34S:ASCO #9542.
- Hirotsu KE, Hua V, Tran AT, et al. Complete remission from intralesional talimogene laherparepvec for regionally advanced Merkel cell carcinoma in an immunocompromised solid organ transplant patient. *JAAD Case Rep.* 2021;13:144-146.
- Casale F, Tchanque-Fossuo C, Stepanaskie S, Durkin J. Complete response of Merkel cell carcinoma with talimogene laherparepvec (TVEC) monotherapy. *Dermatol Online J.* 2022;28(1):10.5070/D328157059.
- Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):375-381.

MUDr. Michaela Sojáková
II. onkologická klinika LF UK a NOÚ
Klenová 1, 831 01 Bratislava
michaela.sojakova@nou.sk

