
Sistemsko zdravljenje karcinoma Merklvih celic Merkel cell carcinoma - systemic treatment

Janja Ocvirk^{1,2,3}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

³Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, Izola

Povzetek

Karcinom Merklvih celic (KMC) je redek, agresiven neuroendokrini kožni rak s slabo prognozo, posebej ko je v napredovalem stadiju. Incidenca na splošno narašča, čeprav podatki o incidenci kažejo na razlike med geografskimi področji. Med dejavnike tveganja štejemo starost, imunosupresijo ter izpostavljenost ultravijoličnem sevanju. Znana je povezava med MCC in okužbo s poliomavirusom, čeprav natančnega mehanizma, ki vodi v karcinogenezo še ne razumemo v celoti. Pri lokalizirani bolezni je zdravljenje izbora kirurgija (ko je to mogoče), sledi ji dopolnilno obsevanje ali obsevanje v kombinaciji s kemoterapijo. Pri razsejani bolezni že nekaj let uporabljamo imunoterapijo z zaviralci nadzornih točk, kemoterapija pa v nadaljnjih linijah, če imunoterapija ni uspešna. Imunoterapija v prvem in drugem redu zdravljenja ima dobre rezultate s sprejemljivim varnostnim profilom zdravljenja, zato je tovrstno zdravljenje postalo standardno in je nadomestilo kemoterapijo.

Glede na to, da je onkogeneza tumorja povezana z integracijo poliomavirusa Merklvih celic in mutacijami povzročeni z ultravijoličnim sevanjem, obstaja logična osnova za zdravljenje z imunoterapijo oz. protitelesi, ki ciljajo PD-L1/PD-1 pot. Novost v letu 2022 je učinkovitost nivolumaba v adjuvantnem zdravljenju. Monoterapija z avelumabom pa je pri bolnikih z metastatskim MCC, vodila v pomembno podaljšanje OS kar nadalje podpira vlogo avelumaba v zdravljenju bolnikov z napredovalim MCC.

Ključne besede: Karcinom Merklvih celic, Nemelanomski kožni rak, Razsejana bolezen, Imunoterapija, inhibitorji nadzornih točk, Avelumab, Pembrolizumab

Abstract

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare, aggressive neuroendocrine skin cancer with a poor prognosis, especially when it is in an advanced stage. Incidence is generally increasing, although incidence data show differences between geographic areas. Risk factors include age, immunosuppression and exposure to ultraviolet radiation. A link between MCC and polyomavirus infection is known, although the exact mechanism leading to carcinogenesis is not yet fully understood. For localized disease, the treatment of choice is surgery (when possible), followed by adjuvant radiation or radiation combined with chemotherapy. For disseminated disease, we have been using immunotherapy with checkpoint inhibitors for several years, and chemotherapy in further lines if immunotherapy is not successful. First-line and second-line immunotherapy has good results with an acceptable safety profile, so this type of treatment has become standard and has replaced chemotherapy.

Given that tumor oncogenesis is associated with the integration of Merkel cell polyomavirus and mutations caused by ultraviolet radiation, there is a logical basis for treatment with immunotherapy or antibodies that target the PD-L1/PD-1 pathway. New in 2022 is the effectiveness of nivolumab in adjuvant treatment. Monotherapy with avelumab in patients with metastatic MCC led to a significant prolongation of OS, which further supports the role of avelumab in the treatment of patients with advanced MCC.

Keywords: Merkel cell carcinoma, Non-melanoma skin cancer, Disseminated disease, Immunotherapy, checkpoint inhibitors, Avelumab, Pembrolizumab

1. Uvod

Karcinom Merklvih celic (KMC) je redek, neuroendokrini kožni rak, ki ga je prvič opisal Toker leta 1972. Same Merklve celice v bazalnem sloju kože pa so bile poimenovane po Friedrichu Merklju, ki jih je prvič opisal leta 1875., in sicer kot svelte celice, ki so povezane z živčnimi nitmi. Zaradi redkosti tega raka in etiologije, ki ni bila v popolnosti znana, so bile klinične raziskave redke.

KMC se pojavlja pogosteje pri starejši populaciji (srednja starost ob diagnozi je 75 let) ter v povezavi z okužbo Merklovih celic s polioma virusom, ultravijoličnim sevanjem in imunosupresijo. Incidenca in umrljivost za MCC v zadnjih 30 letih narašča. Ta redka oblika kožnega raka ima agresiven potek. Stopnja 5-letnega celokupnega preživetja bolnikov z KMC se razlikuje glede na stadij in je pri lokalizirani bolezni 51 %, pri razširjeni 35 % in le 14 % pri razsejani bolezni.

Karcinom Merklovih celic zdravimo s kirurgijo, radioterapijo, kemoterapijo in imunoterapijo. Izbira zdravljenja je odvisna od stadija bolezni, lokacije tumorja in sočasnih bolezni. V zgodnjem stadiju bolezni je primarno zdravljenje operacija z odstranitvijo primarnega tumorja in področnih bezgavk, z ali brez adjuvantne radioterapije. Radioterapija je možna izbira pri bolnikih neprimernih za operacijo, pri lokoregionalni bolezni, pa se ti dve modaliteti lahko kombinirata.

Problem predstavlja tudi visoka stopnja ponovitve bolezni, ki je celo pri bolnikih z lokalno ali regionalno boleznijo 48 %. Raziskave so pokazale, da je med bolniki s ponovitvijo bolezni čas med diagnozo in ponovitvijo le 9 mesecev (mediana).

Znani dejavniki tveganja za nastanek karcinoma Merklovih celic so starost, izpostavljenost ultravijolični svetlobi ter imunosupresija

Poznamo dva vzroka za nastanek KMC, enega posredovanega z učinki onkoproteinov enkodiranih z polioma virusom Merklovih celic (MCPyV) in drugega, ki je rezultat akumulacije mutacij povzročenih z UV sevanjem. Zgodnja opažanja, da se KMC bolj pogosto pojavlja pri imunosupresiranih bolnikih, so kazala na morebitno virusno etiologijo, kar je bilo pozneje potrjeno z odkritjem MCPyV leta 2008 .

MCPyV najdemo v približno 80 % primerov KMC in trenutno velja kot edini znani humani polyoma virus, ki povzroča raka. Ne glede na to, da je znana povezava med okužbo z MCPyV in nastankom KMC, natančnega mehanizma še ne poznamo, predvsem zaradi dejstva, da niso bile natančno znane celice inficirane z MCPyV ter nizke stopnje replikacije virusa.

Pri približno 20 % primerov KMC pa ni možno dokazati s tumorjem povezane MCPyV DNA ali onkoproteinov, kar nakazuje na drugačno etiologijo v teh primerih.

Mutacijsko breme virus-negativnega KMC je večje kot tisto pri melanomu in je, tako kot pri ostalih kožnih rakih, povezano s prekomerno izpostavljenostjo UV sevanju. Z UV sevanjem povzročene mutacije najdemo v veliko večjem deležu pri MCPyV-neg kot pri MCPyV-poz tumorji, kar kaže na ločen, ne virusni mehanizem za nastanek KMC pri katerem so se skozi dekade akumulirale genetske spremembe zaradi nepopolnega odgovora na poškodbo DNA. Sčasoma, mutacije pripeljejo do abnormalne celične proliferacije in transformacije. Transformirane celice se potem lahko izognejo imunskemu odgovoru, postanejo maligne, vdrejo v okolna tkiva in krvne žile, kar lahko vodi v nastanek oddaljenih metastaz .

Glede na to, da je onkogeneza tumorja povezana z integracijo poliomavirusa Merklovih celic in mutacijami povzročenih z ultravijoličnim sevanjem, obstaja logična osnova za zdravljenje z imunoterapijo oziroma monoklonskimi protitelesi, ki ciljajo PD-L1/PD-1 pot.

Do supresije celično posredovanega imunskega odgovora pride namreč zaradi »up-regulacije« inhibitornih receptorjev, kot so PD-1 in PD-L1.

Zadnji podatki kliničnega preizkušanja teh zdravil so pokazali, da je lahko imunski odziv bolnika proti tumorskim celicam KMC reaktiviran, s čimer je lahko zagotovljena dolgotrajna klinična aktivnost imunoterpije pri bolnikih z napredovalo boleznijo.

2. Imunoterapija

Učinkovitost imunoterapije je bila dokazana pri MCPyV pozitivnih in MCPyV negativnih tumorjih. Preizkušana je bila v prvem, drugem in poznejših redih zdravljenja napredovalega KMC.

Avelumab je humano, IgG1 monoklonsko protitelo usmerjeno proti PD1 ligandom (anti-PDL1). Kot so pokazale predklinične raziskave, zaradi divjega tip IgG1 Fc področja avelumab lahko dodatno aktivira imunski odgovor preko NK-celično posredovane, od protiteles odvisne citotoksičnosti.

V raziskavi faze 2 (NCT02155647), so imunokompetentni bolniki z oddaljenimi zasevki KMC (stadij IV), ki so imeli progres bolezni ob zdravljenju s kemoterapijo (KT), prejeli avelumeb kot drugi ali poznejši red zdravljenja. Od 88 zdravljenih bolnikov, je 9 % (n=8) imelo kompletni odgovor in 23 % (n=20) delni odgovor, kar je rezultiralo v 32 % stopnji objektivnega odgovora na zdravljenje z avelumabom. Delež odgovorov, ki so trajali najmanj 6 mesecev je bil 92 %. Delež bolnikov, ki so imeli odgovor tudi 6 mesecev po začetku zdravljenja z avelumabom pa je bil 31 %. Odgovori niso bili odvisni od izraženosti PD-L1 ali MCPyV statusa. Bolniki so avelumab dobro prenašali; 70 % (n=62) bolnikov je imelo neželene učinke zdravljenja ampak le 5 % (n=4) gradusa 3, neželnih učinko gradusa 4 ni bilo.

Zaradi ugodnega profila neželenih učinkov in dobrih, trajajočih odgovorih na zdravljenje, je avelumab nova možnost za zdravljenje napredovalega KMC. Vlogo avelumaba pri MCC podpirajo tudi preliminarni rezultati dela B študije JAVELIN Merkel 200 pri 29 predhodno nezdravljenih bolnikih. V stopnja objektivnega odziva je bila 62 odstotkov pri srednjem spremljanju 5 mesecev. Pri bolnikih, ki so se odzvali, je imelo 83 odstotkov trajen odziv vsaj šest mesecev. Ni bilo smrtnih primerov, povezanih z zdravljenjem, ali neželenih dogodkov stopnje 4.

V zadnjem letu so poročali tudi o rezultatih 5 spremljanja bolnikov z napredovalim merklovim karcinom zdravljenimi z avelumabom – raziskava JAVELIN Merkel 200. Mediana preživetja je bila 12,6 meseca [95-odstotni interval zaupanja (CI) 7,5-17,1 meseca], s 5-letno stopnjo preživetja 26 % (95-odstotni IZ 17 % do 36 %). Pri bolnikih s tumorji PD-L1 + v primerjavi s tumorji PD-L1 je bila mediana OS 12,9 meseca (95 % IZ 8,7–29,6 meseca) v primerjavi s 7,3 meseci (95 % IZ 3,4–14,0 meseca), 5-letna stopnja OS je bila 28 % (95 % IZ 17 % do 40 %) v primerjavi z 19 % (95 % IZ 5 % do 40 %) (HR 0,67; 95 % IZ 0,36–1,25). Monoterapija z avelumabom je pri bolnikih z mMCC, pri katerih je bolezen napredovala po kemoterapiji, vodila v pomembno podaljšanje OS. Ti rezultati nadalje podpirajo vlogo avelumaba kot standardnega zdravljenja bolnikov z napredovalim MCC.

Pembrolizumab je monoklonsko protitelo, ki se veže na PD-1. V študiji faze II je bilo 50 bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni s sistemsko terapijo, zdravljenih s pembrolizumabom do dve leti. Na splošno je bilo 43 v stadiju IV, sedem pa z neresektabilno bolezen stadija III. Pri mediani spremljanja 14,9 meseca so objektivne odgovore opazili pri 28 od 50 ovrednotenih bolnikov (56 odstotkov), kar je vključevalo 12 popolnih in 16 delnih odgovorov. Odgovori so bili trajni, saj je 85 odstotkov odzivajočih se ohranilo v remisiji po enem letu in 79 odstotkov v remisiji po dveh letih. Stopnje OS v enem, dveh in treh letih so bile 72, 69 oziroma 64 odstotkov. Ni bilo statistično značilne razlike v stopnji odziva ali trajanju odziva pri bolnikih, ne glede na to, ali so bili tumorji pozitivni na poliomavirus Merkelovih celic (MCPyV) ali na podlagi izražanja PD-L1.

Nivolumab je monoklonsko protitelo, ki se veže na PD-1. V študiji faze I/II je bilo 25 bolnikov, ki predhodno še niso bili zdravljeni ali so prejeli eno do dve predhodni sistemski kemoterapiji, zdravljenih z nivolumabom. Pri 22 bolnikih, ki so imeli odgovor, je bila skupna stopnja odgovora 68 odstotkov, s stalnimi odgovorom pri 13 od 15 bolnikov (87 odstotkov). Po treh mesecih je bila stopnja preživetja brez napredovanja bolezni 82 oziroma 92 odstotkov. Odgovore so beležili pri 71 odstotkih bolnikov, ki še niso bili zdravljeni, in pri 63 odstotkih bolnikov z eno do dvema predhodnima sistemskima terapijama, tako pri virusno pozitivnih kot virusno negativnih tumorjih.

Raziskava ADMEC-O je prva, ki je preskušala, učinkovitost in varnostvarnost adjuvantnega zdravljenje z imunoterapijo pri bolnikih s popolnoma reseciranim MCC, v primerjavi s sledenjem. Primarni končni cilj je bil DFS, sekundarna končna cilja pa celotno preživetje (OS) in neželeni dogodki (AE). Od 03/2017 do 08/2020 je bilo vključenih 179 bolnikov (NIVO, n=118; opazovanje, n=61) iz 20 centrov (populacija ITT; 62 % moških, 68 % ≥ 65 let, 67 % stadij III/IV), z osnovnimi značilnostmi, ki so bile dobro uravnotežene na obeh rokah. Pri tej vmesni analizi z mediano spremljanja 24,3 meseca (IQR 19,2–33,4) so vsi bolniki končali zdravljenje. Stopnje DFS pri 12 in 24 mesecih so bile naklonjene NIVO s 87,9 % proti 78,5 % oziroma 86,9 % proti 74,3 %. Srednji OS še ni bil dosežen. Zdravljenje so bolniki dobro prenašali, pri 41 % bolnikov z NIVO in 31 % bolnikov v opazovani skupini so se pojavili neželeni učinki stopnje 3/4; le 5 % zdravljenj je bilo prekinjeno zaradi neželenih dogodkov. O smrtnih primerih, povezanih z zdravljenjem, niso poročali

3. Kemoterapija

Kemoterapija ohranja vlogo pri zdravljenju bolnikov, ki se na imunoterapijo ne odzovejo ali se po njih ponovijo, ali tistih bolnikov, pri katerih je imunoterapija kontraindicirana.

Ni randomiziranih preskušanj ali prospektivnih študij kemoterapije pri bolnikih z oddaljenimi metastazami. Kemoterapijo, ki jo uporabljamo so preparati platine in etopozida. Čeprav je KMC kemosenzitivna bolezen so dolgotrajni odgovori na zdravljenje ob njej zelo redki, dobrobiti v celokupnem življenju pa niso dokazali. V NCCN smernicah, za zdravljenje razsejanega karcinoma Merklvih celic s KT navajajo, da zaradi premalo dokazov o dobrobiti KT, uporaba le te pri KMC ni dobro definirana. V nedavno objavljenei observacijski raziskavi, analize 103 bolnikov z oddaljenimi metastazami, ki so bili zdravljeni s širokim naborom kemoterapevtskih shem, so poročali o 23 % stopnji odgovora ob zdravljenju razsejanega KMC s kemoterapijo, v drugem redu zdravljenja z le 6.7 % stopnjo 6 mesecev trajajočih odgovorov na zdravljenje

Vpliv sistemske kemoterapije na preživetje pri bolnikih z metastatskim MCC ni jasen; vendar je preživetje brez recidivov v povprečju le tri mesece od začetka zdravljenja

4. Morebitni novi načini zdravljenja

Pazopanib – Zaviralec tirozin kinaze pazopanib deluj etudi proti metastatskim MCC glede na klinična poročila. V preskušanju faze II (UKMCC-01) je pazopanib pokazal klinično korist pri 9 od 16 bolnikov z metastatskim MCC (56 %), pri 3 od 16 je bil ugotovljen delni odgovor in 6 od 16 stabilna bolezn.

Imunoterapija z avelumabom ali pembrolizumabom je standardno zdravljenje 1 linije pri lokalno napredovalem inoperabilnem ali metastatskem karcinomu merklvih celic, kemoterapija je malo učinkovita in je za bolnike po napredovanju zdravljenje z imunoterapijo ali pri tistih, kjer je imunoterapija kontraindicirana. Nivolumab pa se uveljavlja v adjuvantnem zdravljenju karcinoma merklvih celic.

Viri

- Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2396–403
- Kaufman H, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1374-85.
- Nghiem PT, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016; 374(26):2542-52; PMID:27093365; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603702>
- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319(5866):1096-100; PMID:18202256; <https://doi.org/10.1126/science.1152586>.
- Becker JC, Houben R, Ugurel S, Trefzer U, Pfohler C, Schrama D. MC polyomavirus is frequently present in Merkel cell carcinoma of European patients. *J Invest Dermatol* 2009; 129(1):248-50; PMID:18633441; <https://doi.org/10.1038/jid.2008.198>
- Samimi M, Molet L, Fleury M, Laude H, Carlotti A, Gardair C, et al. Prognostic value of antibodies toMerkel cell polyomavirus T antigens and VP1 protein in patients with Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2016;174(4):813–22.
- 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; published online July 19.