
Sistemsko zdravljenje karcinoma Merkelovih celic – klinični primer bolnika

Systemic treatment of Merkel cell carcinoma – a clinical case

Maša Sever, Janja Ocvirk^{1,2,3}

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

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

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

Povzetek

Karcinom Merkelovih 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 Merkelovih celic in mutacijami povzročeni z ultravijoličnim sevanjem, obstaja logična osnova za zdravljenje z imunoterapijo oz. protitelesi, ki ciljajo PD-L1/PD-1 pot.

Ključne besede: Karcinom Merkelovih 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 Merkelovih celic (KMC) je redek, neuroendokrini kožni rak. Karcinom Merkelovih 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).

Sistemske zdravljenje napredovale bolezni je z imunoterapijo z avelumabom ali pembrolizumabom. Učinkovitost imunoterapije je bila dokazana pri MCPyV pozitivnih in MCPyV negativnih tumorjih. Preizkušana je bila v prvem, drugem in poznejših redih zdravljenja napredovalega KMC.

2. Prikaz primera

68 letni moški z več pridruženimi boleznimi; paroksizem atrijske fibrilacije, huda pljučna hipertenzija, povečana telesna teža, stanje po menjavi aortne zaklopke leta 2020 za katere ima terapijo; Xarleto, Ibrobrufen, Binoriprel, Alupurinol, je v novembru 2021 zatipal zatrdlino v levi pazduhi, ki se je hitro povečevala. Konec leta 2021 mu je zatekla leva zgornja okončina, zato se je odločil za pregled na IPP SB NM, kjer so opravili ultrazvok globokih ven leve zgornje okončine, ta pa ni pokazal znakov tromboze. Kasneje je zaradi zatrdline in otekanaja opravil še CT toraksa. Ta je pokazal tumorsko formacijov levi aksili velikosti 13 x 8,4 x 8,5 in ob leziji vidne povečana bezgavke do 13 mm. Od Januarja 2022 je bil bolnik voden na Onkološkem inštitut, kjer je bila opravljena citološka punkcija, ki je pokazala karcinom z nevroendokrino diferenciacijo, glede na rezultate reakcij karcinom Merklvih celic. Dokumentacija je bila predstavljena na multidisciplinarnem konziliju za kožne rake. Po sklepu konzilija je bila predlagana radioterapija in kasneje priključitev sistemskega zdravljenja z imunoterapijo, če bo bolnik za to sposoben. Z radioterapijo je bil zdravljen v aprilu 2022 z dozo 60 Gy. Bolnik je obsevanje dobro prenesel, poročal je le o pekočih bolečinah na mestu obsevanja. 21.4.2022 je bil na CT viden manjši regres tumorja. Po sklepu konzilija za kožne rake se je maja 2022 uvedla sistemska imunoterapija z Pembrolizumabom 200 mg i.v. Zdravljenje je prenašal brez večjih neželenih učinkov, stanje zmogljivosti ob takratnem in kasnejših pregledih pa je bilo ocenjeno z 1 po WHO. Po 5 aplikaciji pembrolizumaba je bil opravljen ponoven CT toraksa in trebušne votline, ki je pokazal regres tumorja v aksili, izmerjene velikosti 4,5 x 2,5 cm, drugih povečanih bezgavk v aksili ni bilo videti so pa bile še prisotne povečane bezgavke v mediastinumu do velikosti 13 mm. Glede na bolnikovo dobro počutje in regres tumorja je nadaljeval z zdravljenjem. Po 12. aplikaciji je bil ponovno opravljen CT toraksa in trebušne votline, ki kaže še nadaljni regres tumorja v aksili, tako da bolnik nadaljuje z zdravljenjem z imunoterapijo.

Bolnik ima dober odgovor na zdravljenje, z njim nadaljuje. Kljub vsem pridruženim boleznim večjih zapletov ali neželenih učinkov zdravljenja ni imel.

Imunoterapija je standardno zdravljenje 1. linije pri lokalno napredovalem, inoperabilnem ali metastatskem karcinomu merklvih celic, z dobro učinkovitostjo in zadovoljivim varnostnim profilom.

Viri

- M. Hocevar et al: Priporočila za obravnavo bolnikov s karcinomom Merklvih celic, Ljubljana 2019; https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_s_karcinomom_Merklovih_celic_2019.pdf
- 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
- 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>