



## Rak z komórek Merkla (neuroendokryny rak skóry)

Monika Dudzisz-Śledź, Marcin Zdzienicki, Piotr Rutkowski

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Rak z komórek Merkla (*Merkel cell carcinoma* – MCC) jest rzadko występującym nowotworem skóry o wysokiej złośliwości. Wywodzi się prawdopodobnie z komórek neuroendokrynych (komórek Merkla). Najczęstszą lokalizacją tego nowotworu jest skóra głowy i szyi (44–48% przypadków), następnie skóra kończyny górnej (ok. 19% przypadków) i dolnej (16–20% przypadków). Etiologia nowotworu jest nieznana, ale rolę w patogenezie przypisuje się promieniowaniu ultrafioletowemu oraz immunosupresji. Podstawą terapii w przypadkach o zaawansowaniu lokoregionalnym jest leczenie chirurgiczne, natomiast w przypadkach zaawansowanych pojawiały się możliwości efektywnego leczenia systemowego z użyciem terapii ukierunkowanych molekularnie. W artykule przedstawiono bieżące możliwości postępowania u chorych na raka z komórek Merkla.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2019; 4, 3–4: 145–150

**Słowa kluczowe:** rak z komórek Merkla, diagnostyka, leczenie chirurgiczne, leczenie systemowe

### Wstęp

Rak z komórek Merkla (*Merkel cell carcinoma* – MCC) jest rzadko występującym nowotworem skóry o wysokiej złośliwości, wywodzącym się prawdopodobnie z komórek neuroendokrynych (komórek Merkla) [1, 2].

Zapadalność na MCC jest niska, ocenia się ją na 0,25–0,32/100 000 mieszkańców rocznie. Częstość występowania jest większa u mężczyzn niż u kobiet (w stosunku 1,5:1). Nowotwór ten jest zdecydowanie bardziej powszechny u przedstawicieli rasy białej niż u osób innych ras. Ryzyko zachorowania zwiększa się z wiekiem – częstość MCC u chorych poniżej 50. roku życia jest bardzo mała. Najczęstszą lokalizacją nowotworu jest skóra głowy i szyi (44–48% przypadków), a następnie skóra kończyny górnej (ok. 19% przypadków) i dolnej (16–20% przypadków) [3, 4]. Rzadko rak z komórek Merkla może się rozwinąć w obrębie błon śluzowych. Zdarzają się także choroby, u których – przy braku wykrywalnego ogniska pierwotnego – stwierdza się przerzuty raka z komórek Merkla w węzłach chłonnych [5].

Według niektórych obserwacji takie przypadki mogą odpowiadać 10%–15% zachorowań na MCC. Badania obserwacyjne w populacji USA wydają się sugerować, że zachorowalność na raka z komórek Merkla rośnie. Może to jednak być związane ze starzeniem się populacji oraz wynikać z postępu w zakresie diagnostyki histopatologicznej [6].

### Etiologia

Etiologia nowotworu jest nieznana, niemniej istnieją dobrze zidentyfikowane czynniki predysponujące do wystąpienia MCC. Spośród nich wymienia się przede wszystkim:

- ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe (UV) – naturalne lub sztuczne, np. po leczeniu łuszczycy z użyciem fototerapii i psolarenów (*psolaren ultraviolet A* – PUVA) [7, 8];
- choroby przebiegające z upośledzeniem odporności, takie jak:
  - a) zakażenie HIV/AIDS (ryzyko zachorowania wzrasta 11-krotnie) [9],

### Jak cytować:

Dudzisz-Śledź M, Zdzienicki M, Rutkowski P. *Merkel cell carcinoma (MCC) – neuroendocrine skin cancer*. NOWOTWORY J Oncol 2019; 69: 111–116.

- b) immunosupresja po przeszczepieniu narządów (ryzyko zachorowania wzrasta 5-krotnie) [10, 11],
- c) przewlekła białaczka limfatyczna;
- niektóre infekcje wirusowe, spośród których największe znaczenie przypisuje się zakażeniu wirusem *polyoma* – odmiana charakterystyczna dla MCC: polyomawirus raka z komórek Merkla (*Merkel cell polyomavirus* – MCPyV) [12, 13]. Rola MCPyV w patogenezie MCC jest niejasna. DNA wirusa wykrywa się u 60–80% chorych. Jednocześnie u osób, u których potwierdzono obecność wirusa, obserwuje się dłuższe przeżycia całkowite w porównaniu z grupą chorych bez infekcji wirusowej [12, 14].

## Diagnostyka

Rak z komórek Merkla najczęściej ma postać dość szybko rosnącego guza lub twardego nacieku skóry, często w kolorze od czerwonego do fioletowego. Owrzodzenie występuje rzadko. Niekiedy dochodzi do szybkiego szerzenia się nowotworu drogą lokalnych naczyń chłonnych, co prowadzi do powstania ognisk satelitarnych. Guzowi zwykle nie towarzyszą inne dolegliwości – w większości przypadków jest on niebolesny [15]. Niecharakterystyczny obraz kliniczny powoduje, że podejrzenie MCC rzadko ustala się przed uzyskaniem wyniku badania histopatologicznego z biopsji wycinającej lub wycinka.

W anglosaskim piśmiennictwie zaproponowano mnemotechniczny akronim mający ułatwić diagnostykę MCC – AEIOU:

- A** – *asymptomatic* (bezoobjawowy);
- E** – *expanding rapidly* (szybko rosnący);
- I** – *immunes uppressed* (bez towarzyszącego stanu zapalnego);
- O** – *older than 50 years* (w wieku >50 lat);
- U** – *UV-exposed skin* (na skórze ekspozowanej na ultrafiolet).

Jedynie około 7% chorych na MCC spełnia wszystkie powyższe kryteria, ale u około 90% można potwierdzić obecność co najmniej 3 spośród nich [15].

Obraz kliniczny oraz krótki wywiad, które mogą sugerować złośliwy charakter zmiany, powinny stanowić wskazanie do biopsji wycinającej, wykonanej zgodnie z powszechnie obowiązującymi zasadami. Mikroskopowe badanie wyciętego guza pozwala ustalić rozpoznanie. W rozpoznaniu patologicznym pomocne są badania immunohistochemiczne. W obrazie histopatologicznym jest to nowotwór drobnokomórkowy [często stwierdza się ekspresję cytokeratyny 20 i markery neuroendokrynne oraz brak ekspresji TTF-1 charakterystycznego dla raka drobnokomórkowego płuca (*small cell lung cancer* – SCLC); ekspresja PD-L1 występuje w około 50% przypadków].

W razie stwierdzenia utkania raka z komórek Merkla, aby ocenić stopień jego zaawansowania, wskazane jest wykonanie badania przedmiotowego i badań obrazowych. W zależności od indywidualnych wskazań znajdują tu zastosowanie badania radiologiczne (RTG), tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR) połączone z ewentualną diagnostyką patologiczną lub cytologiczną (aspiracyjna biopsja cienkoigłowa) podejrzanych ognisk.

W niektórych przypadkach, gdy histopatologiczne rozpoznanie jest wątpliwe i podejrzewa się istnienie pozaskórnego ogniska pierwotnego nowotworu (rozszew w skórze nowotworów neuroendokrynnych innych niż MCC, np. SCLC), mogą zaistnieć wskazania do poszerzenia diagnostyki o badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron-emission tomography* – PET) w połączeniu z TK.

## Stopnie zaawansowania klinicznego, rokowanie

Obecnie stosuje się opracowaną w 2017 roku ósmą edycję klasyfikacji nowotworów przygotowaną przez Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (American Joint Committee on Cancer – AJCC). Opiera się ona na typowych kryteriach TNM (*tumor-node-metastases* — guz-węzeł-przerzut) (tabela I i II) [5, 16–18]. Wydaje się jednak, że do czynników o największej rokowniczej wartości należą wielkość pierwotnego guza, obecność przerzutów w chwili rozpoznania oraz zakres obecności przerzutów w węzłach chłonnych.

**Tabela I.** Klasyfikacja stopni zaawansowania MCC (2017 r.)

Guz pierwotny (T)	
TX	Pierwotny guz poza możliwością oceny
T0	Bez obecności pierwotnego guza (np. przerzuty węzłowe o nieznanym ognisku pierwotnym)
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Maksymalna średnica guza do 2 cm
T2	Średnica guza w przedziale powyżej 2 cm i do 5 cm włącznie
T3	Maksymalna średnica guza ponad 5 cm
T4	Naciek nowotworu na kości, mięśnie, powięzi lub chrząstkę
Regionalne węzły chłonne (N)	
NX	Regionalne węzły chłonne poza możliwością oceny
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzle regionalnym/węzłach regionalnych
N1a (sn)	Mikroprzerzuty (wykryte w biopsji węzła wartowniczego)
N1a	Klinicznie niewyczuwalny przerzut stwierdzony w limfadenektomii
N1b	Makroprzerzuty (wykryte w badaniu klinicznym lub radiologicznym), potwierdzone mikroskopowo
N2	Przerzuty <i>in transit</i> bez przerzutów w węzłach chłonnych
N3	Przerzuty <i>in transit</i> z przerzutami w węzłach chłonnych
Przerzuty w odległych narządach (M)	
M0	Brak przerzutów
M1	Przerzuty w odległych narządach (inne niż w regionalnych węzłach chłonnych)
M1a	Przerzuty w skórze, tkance podskórnej, węzłach chłonnych
M1b	Przerzuty w płucu
M1c	Pozostałe lokalizacje przerzutów

**Tabela II.** Stopnie zaawansowania patologicznego/grupy prognostyczne

Stopień zaawansowania	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T2–T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T0	N1b	M0
IIIA	Każde T	N1a (sn)/ N1a	M0
IIIB	Każde T	N1b–N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Dziesięcioletnie całkowite przeżycie u chorych na MCC szacuje się na około 65% u kobiet i 50,5% u mężczyzn (średnio ok. 57% dla wszystkich chorych). W zależności od wielkości guza pierwotnego przeżycia 10-letnie wynoszą dla zmian:

- o średnicy 2 cm lub mniejszych – 61%,
- większych niż 2 cm – tylko 39% [5].

Przeżycia 5-letnie wynoszą:

- 37% – dla chorych o zaawansowaniu lokoregionalnym (stopień IIIB),
- 16% – dla chorych, u których stwierdzono przerzuty odległe [19].

## Leczenie

Podstawą terapii w przypadkach o zaawansowaniu lokoregionalnym jest leczenie chirurgiczne. Leczenie MCC powinno być prowadzone w ośrodkach wysokospecjalistycznych [17, 20, 21].

### I i II stopień zaawansowania klinicznego

W przypadku braku wykrywalnych przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych należy rozważyć biopsję węzła wartowniczego oraz szerokie (do uzyskania marginesu co najmniej 1–2 cm) wycięcie blizny. Wynika to z obserwacji, że przerzuty w wartowniczych węzłach chłonnych występują u 25–35% chorych mimo braku klinicznych objawów przerzutów. Ryzyko powstania mikroprzerzutów wzrasta znacząco u chorych z pierwotnym ogniskiem o średnicy ponad 1 cm [22, 23].

Większość rekomendacji zaleca, by miejscowe leczenie chirurgiczne skojarzyć z radioterapią, chociaż skuteczność takiego postępowania nie została potwierdzona w badaniach z randomizacją. Jednak opublikowane ostatnio wyniki metaanalizy dostępnych obserwacji sugerują, że radioterapia nieznacznie poprawia czas przeżyć całkowitych oraz znacząco wpływa na kontrolę lokoregionalną nowotworu. Wyniki metaanalizy wskazują, że korzyść ze skojarzenia chirurgii z radioterapią odnosią chorzy na MCC o zaawansowaniu miejscowym co najmniej T2 [24].

### III stopień zaawansowania klinicznego

Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (zarówno mikro-, jak i makroprzerzutów; stopień zaawanso-

wania III) stanowi wskazanie do wycięcia regionalnych węzłów chłonnych.

Pomimo braku dowodów z badań z losowym doбором chorych większość prac retrospektywnych wskazuje na poprawę kontroli lokoregionalnej i przeżyć chorych po zastosowaniu uzupełniającej radioterapii na łożę powstałą po usunięciu regionalnych węzłów chłonnych (w dawce 50–60 Gy) [25, 26].

Niektórzy autorzy postulują, by u pacjentów z masywnym zajęciem węzłów chłonnych rozważyć chemioterapię. Nie ustalono jednak typowego systemowego leczenia w tej grupie chorych – leczenie może być przeprowadzone jako przedoperacyjne lub pooperacyjne. W niektórych ośrodkach limfadenektomię u tych chorych wykonuje się pomiędzy cyklami chemioterapii. Dane dostępne w piśmiennictwie nie pozwalają jednak na jednoznaczne określenie, czy w tej grupie chorych leczenie systemowe wpływa na poprawę całkowitych przeżyć [26–28].

Zachęcające natomiast są wstępne wyniki zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu przedoperacyjnym MCC. W 2018 roku opublikowano wyniki badania I/II fazy z zastosowaniem niwolumabu w leczeniu neoadiuwantowym chorych na MCC w stopniu zaawansowania IIa–IV (CheckMate 358). Do badania włączono 29 dorosłych chorych, którzy wcześniej nie byli poddani leczeniu systemowemu z powodu MCC. U większości chorych stwierdzono obecność wirusa *polyoma* (MCPyV; 71,4%). Ekspresję PD-L1 oceniono u 20 chorych, u 30% z nich ekspresja była na poziomie co najmniej 1%. Chorzy otrzymywali wlew niwolumabu w dawce 240 mg w dniu 1. i 15. (licząc od rozpoczęcia leczenia), następnie w dniu 29. wykonywano zabieg operacyjny. Spośród 27 chorych, u których wykonano operację, 9 zostało poddanych pooperacyjnej radioterapii oraz 1 chory przez rok otrzymywał niwolumab z powodu progresji choroby. Po okresie obserwacji 67,1 tygodnia (mediana) u 40% spośród 25 chorych stwierdzono w ocenie radiologicznej zmniejszenie zmian o ponad 30%. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy odpowiedzią na leczenie a statusem MCPyV i ekspresją PD-L1. Pomimo iż w ocenie radiologicznej stwierdzono tylko jedną całkowitą odpowiedź, to w ocenie patologicznej całkowitą odpowiedź patologiczną uzyskano u 47% chorych, a większą odpowiedź patologiczną ( $\leq 10\%$  żywych komórek nowotworowych) u 18% chorych. U niektórych chorych uzyskana odpowiedź pozwoliła na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego o mniejszym zakresie. Nie osiągnięto natomiast mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (*progression free survival* – PFS) ani mediany czasu przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS). Wskaźniki przeżycia wolnego od progresji po 6 i 12 miesiącach wyniosły odpowiednio 92,1 i 72,6%. Wskaźniki przeżycia po 18 i 24 miesiącach wyniosły odpowiednio 100 i 75%. U żadnego spośród chorych, którzy uzyskali całkowitą lub większą odpowiedź, nie stwierdzono wznowy choroby.

Profil bezpieczeństwa leku był zgodny ze znanym z innych badań klinicznych. Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych

w stopniu 5. ani ciężkich zdarzeń niepożądanych. U żadnego chorego zakwalifikowanego do zabiegu operacyjnego nie było konieczne odroczenie zabiegu z powodu złej tolerancji leczenia systemowego [29].

Aktualnie prowadzone jest wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo, poświęcone ocenie skuteczności awelumabu w leczeniu uzupełniającym u chorych po leczeniu operacyjnym (z radioterapią lub bez) MCC z klinicznie stwierdzonymi przerzutami w węzłach chłonnych (NCT03271372). Chorzy są przydzielani w sposób losowy (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej awelumab w dawce 10 mg/kg. mc. lub do grupy przyjmującej placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym jest czas wolny od nawrotu choroby [30].

#### IV stopień zaawansowania klinicznego

W przypadkach zaawansowanej choroby leczenie ma z założenia charakter paliatywny. U chorych w zadowalającym stanie ogólnym można rozważyć rozpoczęcie paliatywnej chemioterapii, choć nie ma danych, które potwierdzałyby wpływ takiego leczenia na całkowity czas przeżycia. Powinno się również ocenić zasadność podjęcia immunoterapii [17, 31] – jeśli jest dostępna – bowiem istnieją dane wskazujące na jej efektywność. W związku z wysoką aktywnością inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (anty-PD-1 i anty-PD-L1) w leczeniu przerzutowego MCC (co potwierdzają badania kliniczne II fazy) obecne rekomendacje zalecają stosowanie tych leków z wyboru [32].

Wiele obserwacji wskazuje również na chemiowrażliwość MCC (choć z reguły odpowiedzi nie przekraczają 8–10 miesięcy, a odsetki długotrwałych przeżyć całkowitych wynoszą 0–18%). Najczęściej stosowane schematy terapeutyczne obejmują wielolekową chemioterapię z użyciem cisplatyny, dokсорubicyny i winkrystyny lub etopozydu, jak również 5-fluorouracylu czy cyklofosfamidu. W uzasadnionych przypadkach można także stosować paliatywne zabiegi chirurgiczne i/lub radioterapię.

W 2019 roku opublikowano wyniki retrospektywnej analizy schematów leczenia stosowanych u chorych na nowo rozpoznanego MCC, leczonych w okresie od października 2013 do stycznia 2018 roku. Spośród 120 chorych leczonych systemowo w ramach 1. linii leczenia odpowiednio 17%, 45% i 38% chorych było leczonych inhibitorami punktów kontrolnych, poddawanych chemioterapii rekomendowanej w wytycznych NCCN lub innej chemioterapii. Najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii były karboplatyna z etopozydem i cisplatyna z etopozydem. Tylko 33% chorych leczonych systemowo w 1. linii rozpoczęło leczenie kolejnej linii [33].

Opublikowano ponadto wyniki badań klinicznych z zastosowaniem awelumabu, pembrolizumabu i niwolumabu w leczeniu zaawansowanego MCC.

W jednoramiennym badaniu klinicznym II fazy Javelin Merkel 200 wykazano skuteczność awelumabu podawanego

w dawce 10 mg/kg mc. dożylnie co 2 tygodnie do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności w leczeniu MCC z przerzutami po niepowodzeniu chemioterapii systemowej. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (*objective response rate* – ORR) wyniósł 31,8% (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI]: 21,9–43,1%; 28 chorych), w tym obserwowano 8 całkowitych odpowiedzi (9%) i 20 częściowych odpowiedzi (23%). Dodatkowo u 9 chorych (10%) obserwowano stabilizację choroby [34]. Odpowiedzi na leczenie były trwałe i w chwili analizy utrzymywały się u 23 (82%) chorych. Długość trwania odpowiedzi wynosiła co najmniej 6 miesięcy w 92% przypadków. Mediana PFS wyniosła 2,7 miesiąca (95% CI: 1,4–6,9), a odsetek chorych wolnych od progresji choroby po 6 miesiącach wyniósł 40%. Krzywa PFS osiągnęła *plateau*. Odsetek przeżyć po 6 miesiącach wyniósł 69% (95% CI: 58–78), a mediana OS 11,3 miesiąca (95% CI: 7,5–14,0). Obiektywne odpowiedzi uzyskano u:

- 20 z 58 chorych (34,5%) z ekspresją PD-L1,
- 3 z 16 chorych (18,8%) PD-L1 (–),
- 12 z 46 (26,1%) MCPyV (+),
- 11 z 31 (35,5%) MCPyV (–).

Więcej odpowiedzi uzyskano u chorych, którzy wcześniej przebyli jedynie jedną linię leczenia. Leczenie awelumabem było generalnie dobrze tolerowane. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 62 (70%) z 88 chorych. Zaktualizowane wyniki z medianą obserwacji 18 miesięcy i 24 miesiące opublikowane w 2018 roku potwierdzają skuteczność awelumabu w tym wskazaniu. Na podstawie analizy danych uzyskanych od 88 chorych, których poddano obserwacji z medianą 29,2 miesiąca (24,8–38,1) stwierdzono, iż mediana OS to 12,6 miesiąca (95% CI: 7,5–17,1), wskaźnik przeżyć 2 lat wyniósł 36% (50% przeżyć po 1 roku i 39% po 1,5 roku). Mediana czasu leczenia wyniosła 3,9 miesiąca (0,5–36,3). Odnotowano wskaźnik potwierdzonych ORR 33,0% (95% CI: 23,3–43,8; CR obserwowano u 11,4% chorych) i pozostał on na takim samym poziomie jak w przypadku analiz przeprowadzonych po roku i po 1,5 roku obserwacji. Mediana czasu odpowiedzi nie została osiągnięta (2,8–31,8 miesiąca; 95% CI: 18,0–nie osiągnięto). Długotrwałe odpowiedzi na leczenie awelumabem warunkują stabilne wartości PFS w ocenie po 1 roku obserwacji (29%), po 1,5 roku (29%) i po 2 latach obserwacji (26%). Aktywność kliniczna utrzymywała się niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 i obecności wirusa *polyoma*. Profil tolerancji awelumabu był zgodny z dotychczas znanym. U 67 chorych (76,1%) obserwowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, przy czym u 10 chorych (11,4%) miały one nasilenie co najmniej 3. stopnia. U 20 chorych (22,7%) obserwowano zdarzenia niepożądane związane z immunologicznym mechanizmem działania awelumabu. Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem [35, 36].

Badanie II fazy Javelin Merkel 200 doprowadziło również do rejestracji awelumabu w 1. linii leczenia chorych na zaawansowanego MCC. Dane dotyczące przeżycia tych chorych, opubli-

owane w 2018 roku, wskazują na średnią długość przeżycia wynoszącą 49,9 miesiąca (6,3; 179,4) oraz wskaźniki przeżyć 1- i 5-letnich odpowiednio 66% i 23% [37]. Dotychczas nie ustalono czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie awelumabem chorych na MCC [38].

W 2017 roku podczas dorocznej konferencji American Society of Clinical Oncology (ASCO) zaprezentowano wstępne wyniki części badania klinicznego II fazy z zastosowaniem awelumabu (Javelin Merkel 200) w leczeniu 1. linii chorych na zaawansowanego MCC w [39]. U 16 chorych po czasie obserwacji wynoszącym przynajmniej 3 miesiące odsetek odpowiedzi wyniósł 62,5% (u 10 chorych stwierdzono 3 całkowite remisje i 7 częściowych), wszystkie odpowiedzi utrzymywały się przy ostatniej ocenie. Zaktualizowane wyniki części B tego badania potwierdziły, że 77,8% (14 z 18) odpowiedzi na leczenie utrzymywało się, a czas trwania odpowiedzi u 83% przekraczał 6 miesięcy (95% CI: 46–96%) [40]. U 29 chorych oceniono bezpieczeństwo terapii: działania niepożądane w minimum 3. stopniu toksyczności wystąpiły u 5 chorych (17,2%) i z tego powodu zakończyli oni leczenie (u 2 z nich wystąpiły reakcje związane z podaniem leku, w postaci zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej, zapalenia dróg żółciowych, zespołu paraneoplastycznego oraz zaburzeń chodu). Według zaktualizowanej niedawno analizy łącznie u 8 chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym w stopniu 3. (20,5%).

W badaniu klinicznym II fazy opublikowanym w 2016 roku wykazano aktywność pembrolizumabu (przeciwciało anti-PD-1) w leczeniu chorych na MCC w stopniu IIIB–IVC, u których wcześniej nie stosowano terapii systemowej [41]. Było to wielośrodkowe badanie kliniczne (Cancer Immunotherapy Trials Network-09/Keynote-017), do którego włączono 50 chorych na zaawansowanego MCC. Otrzymywali oni pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie do 2 lat. Mediana wieku chorych wyniosła 70,5 roku. U 64% stwierdzono nowotwór MCPyV (+). Ocenę skuteczności prowadzono na podstawie kryteriów RECIST 1.1. ORR wyniósł 56% (CR 24%, PR 32%; 95% CI: 41,3–70,0%), ORR u chorych MCPyV (+) wyniósł 59%, zaś u chorych MCPyV (–) – 53%, przy medianie obserwacji 14,9 miesiąca (zakres 0,4– 36,4 miesiąca). Wśród 28 chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie, mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres 5,9–34,5 miesiąca). Wskaźnik PFS po 24 miesiącach wyniósł 48,3% przy medianie PFS 16,8 miesiąca, natomiast wskaźnik OS po 24 miesiącach – 68,7%, przy czym mediana OS nie została osiągnięta. Obecność wirusa *polyoma* nie korelowała z ORR, PFS i OS. Obserwowano trend w kierunku lepszych wyników w zakresie PFS i OS u chorych z ekspresją PD-L1. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane w stopniu co najmniej 3. stwierdzono u 28% (14 spośród 50) chorych, u 14% (7 spośród 50) chorych wymagały one zakończenia leczenia. Stwierdzono jeden zgon związany z leczeniem [42].

Podobnie w badaniu z awelumabem obserwowano tendencję w kierunku większego odsetka odpowiedzi na leczenie w sytuacji mniejszej liczby wcześniejszej linii leczenia. To pokazuje (przy uwzględnieniu wyników badań z pembrolizumabem), że immunoterapia w MCC powinna być stosowana z wyboru w 1. linii leczenia. We wszystkich przywołanych badaniach stwierdzono odpowiedzi u chorych MCPyV-dodatnich i ujemnych, jak i potwierdzono, że leczenie to można stosować również u osób w wieku podeszłym (co jest istotne w związku z tym, że na ten nowotwór zapadają głównie ludzie starsi).

Obecnie immunoterapia anti-PD-1/anti-PD-L1 zgodnie z zaleceniami polskimi i międzynarodowymi stanowi standard leczenia systemowego chorych na nieresekcyjnego/przerzutowego MCC [32,43], a awelumab zarejestrowany w tym wskazaniu w Unii Europejskiej jest dostępny w Polsce w ramach Ratunkowego Dostępu Terapii Lekowej w związku z pozytywną opinią AOTMiT.

Opublikowano również wstępne wyniki badania I/II fazy z zastosowaniem niwolumabu w grupie 22 chorych na MCC. U tych osób wskaźnik ORR wyniósł 68% po 26-tygodniowym okresie obserwacji (zakres 5–35 tygodni) i był nieco większy u chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni systemowo (71%, n = 14), w porównaniu z chorymi wcześniej leczonymi (63%, 1 lub 2 linie wcześniejszego leczenia, n = 8) [44].

## Leczenie miejscowych wznów i nawrotów w regionalnych węzłach chłonnych

Najczęstszą formą nawrotu choroby są wznowy miejscowe. Dotyczy to około 30% chorych leczonych chirurgicznie (pooperacyjna radioterapia zmniejsza ten odsetek do ok. 11%) [45].

Miejscowe wznowy mogą być leczone jak pierwotny MCC o odpowiednim stopniu klinicznego zaawansowania (I–III). Jeśli to możliwe, ogniska nowotworu powinny być wycięte z marginesem zdrowych tkanek, z uzupełniającą radioterapią, o ile nie była ona stosowana podczas leczenia ogniska pierwotnego. Nawrót choroby wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, w związku z czym należy również rozważyć uzupełniające leczenie systemowe, chociaż nie ma dowodów potwierdzających jego skuteczność.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono.

### Monika Dudzisz-Śledź

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa  
e-mail: monika.dudzisz-sledz@coi.pl

otrzymano i przyjęto do druku: 6 sierpnia 2019 r.

## Piśmiennictwo

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972; 105 (1): 107–110.
2. De Wolff-Peeters C, Marien K, Mebis J i wsp. A cutaneous APUDoma or Merkel cell tumor? A morphologically recognizable tumor with a biological and histological malignant aspect in contrast with its clinical behavior. *Cancer*, 1980; 46 (8): 1810–1816.



3. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49 (5): 832–841.
4. Reichgelt BA, Visser A. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993–2007. *Eur J Cancer*. 2010.
5. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F i wsp. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cut. Pathol*. 2010; 37 (1): 20–27.
6. Paulson G, Song Youn P, N.A. Vandeven i wsp. Merkel cell carcinoma: current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78 (3): 457–463 e2.
7. Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999; 8 (2): 153–158.
8. Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med*. 1998; 339 (17): 1247–1248.
9. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ i wsp. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*. 2002; 359 (9305): 497–498.
10. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation*. 1999; 68 (11): 1717–1721.
11. Koljonen V, Kukko H, Tukiainen E i wsp. Incidence of Merkel cell carcinoma in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transpl*. 2009; 24 (10): 3231–3235.
12. Feng H, Shuda M, Chang Y i wsp. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008; 319 (5866): 1096–1100.
13. Kassem A, Schopflin A, Diaz C i wsp. Frequent detection of Merkel cell polyomavirus in human Merkel cell carcinomas and identification of a unique deletion in the VP1 gene. *Cancer Res*. 2008; 68 (13): 5009–5013.
14. Touze A, Le Bidre E, Laude H i wsp. High levels of antibodies against merkel cell polyomavirus identify a subset of patients with merkel cell carcinoma with better clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (12): 1612–1619.
15. Heath M, Jaimes N, Lemos B, i wsp. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58 (3): 375–381.
16. Allen PJ, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg*. 1999; 229 (1): 97–105.
17. Bichakjian CK, Olencki C, Aasi SZ i wsp. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16 (6): 742–774.
18. Amin M, Edge MB, Greene F i wsp. AJCC Cancer Staging Manual. 2016. Google Scholar.
19. Steuten L, Garmo V, Phatak H i wsp. Treatment Patterns, Overall Survival, and Total Healthcare Costs of Advanced Merkel Cell Carcinoma in the USA. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019.
20. Oram CW, Bartus CL, Purcell SM. Merkel cell carcinoma: a review. *Cutis*. 2016; 97 (4): 290–295.
21. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ i wsp. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (16): 2396–2403.
22. Gupta SG, Wang LC, Peñas PF i wsp. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*. 2006; 142 (6): 685–690.
23. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP i wsp. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (10): 2300–2309.
24. Petrelli F, Ghidini A, Torchio M i wsp. Adjuvant radiotherapy for Merkel cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2019; 134: 211–219.
25. Strom T, Carr M, Zager JS, i wsp. Radiation therapy is associated with improved outcomes in Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23 (11): 3572–3578.
26. Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57 (1): 166–169.
27. Poulsen M, Rischin D, Walpole E i wsp. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study--TROG 96:07. *J Clin Oncol*. 2003; 21 (23): 4371–4376.
28. Poulsen MG, Rischin D, Porter I i wsp. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64 (1): 114–119.
29. Topalian SL, Bhatia S, Kudchadkar RR i wsp. Nivolumab (Nivo) as neoadjuvant therapy in patients with resectable Merkel cell carcinoma (MCC) in CheckMate 358. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (15-suppl): 9505.
30. Bhatia S, Brohl A, Brownell I i wsp. ADAM trial: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial of adjuvant avelumab (anti-PD-L1 antibody) in Merkel cell carcinoma patients with clinically detected lymph node metastases; NCT03271372. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (15-suppl): TPS9605.
31. Schadendorf D, Lebbe C, zur Hausen A i wsp. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. 2017; 71: 53–69.
32. Schmults C i wsp. NCCN Clinical practice guidelines in oncology for Merkel cell carcinoma. *Nat Com Cancer Net*. 2019; version 2.2019.
33. Zheng Y, Pandya S, Yu T i wsp. Emerging treatment patterns and checkpoint inhibitor (CPI) use among newly diagnosed Merkel cell carcinoma (MCC) patients in the United States veteran population. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (8-suppl): 139.
34. Kaufman HL, Russel J, Hamid O i wsp. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17 (10): 1374–1385.
35. Nghiem P, Bhatia S, Scott Brohl A i wsp. Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: a registrational study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (15-suppl): 9507.
36. Kaufman HL, Russel JS, Hamid O i wsp. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after  $\geq 1$  year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018; 6 (1): 7.
37. Bullement A, D'Angelo S, Amin A i wsp. Predicting overall survival in patients (pts) with treatment-naive metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC) treated with avelumab. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (15-suppl): e21620.
38. Georges S, Shah PK, Shapiro I i wsp. Integrative molecular analysis of metastatic Merkel cell carcinoma to identify predictive biomarkers of response to avelumab. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (15-suppl): 9569.
39. D'Angelo SP, Russel J, Hassel JC i wsp. First-line (1L) avelumab treatment in patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): preliminary data from an ongoing study. *J Clin Oncol*. 2017; 35 (15-suppl): 9530.
40. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C i wsp. 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 (9): e180077.
41. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ i wsp. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2016; 374 (26): 2542–2552.
42. Nghiem P, Bhatia S, Lipson E i wsp. 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.
43. Rutkowski P, Owczarek W. Skin carcinomas. *Oncol Clin Pract*. 2018; 14 (3): 129–147.
44. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A i wsp. Abstract CT074: 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; 77 (13-suppl): CT074.
45. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J i wsp. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8 (3): 204–208.