

Monika Dudzisz-Śledź, Piotr Rutkowski

Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Immunoterapia w leczeniu chorych na niebarwnikowe nowotwory skóry

Immunotherapy in the treatment of patients with non-melanoma skin cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Monika Dudzisz-Śledź
 Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków
 Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 e-mail: Monika.Dudzisz-Sledz@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Raki skóry to najczęstsze nowotwory złośliwe. Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem i w ciągu całego życia jest duże. Postaci zaawansowane miejscowo, niekwalifikujące się do zabiegowego leczenia miejscowego i radioterapii, stwierdzane są stosunkowo rzadko, ale w związku z ich częstą lokalizacją w odsłoniętych okolicach ciała (w szczególności na twarzy) oraz u często obciążonych schorzeniami współistniejącymi osób w starszym wieku, ich leczenie stanowi szczególne wyzwanie. Jeszcze niedawno brak było skutecznych metod leczenia systemowego tych nowotworów, w przypadku braku możliwości leczenia miejscowego. Od niecałych 10 lat w leczeniu raka podstawnomórkowego dostępne są leki ukierunkowane molekularnie — inhibitory szlaku Hedgehog. Od tego czasu przeprowadzono liczne badania kliniczne, które udowodniły skuteczność immunoterapii w leczeniu niebarwnikowych nowotworów skóry, w tym raka podstawnomórkowego, raka kolczystokomórkowego oraz raka z komórek Merkla. W poniższej pracy przedstawiono wyniki najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem immunoterapii w niebarwnikowych nowotworach złośliwych skóry, zarejestrowane wskazania i aktualne możliwości refundacyjne w Polsce a także perspektywy immunoterapii w tych wskazaniach.

Słowa kluczowe: rak podstawnomórkowy, rak kolczystokomórkowy, rak z komórek Merkla, wismodegib, cemiplimab, awelumab, pembrolizumab, BCC, CSCC, MCC, inhibitor PD-L1, inhibitor PD-1

ABSTRACT

Skin cancers are the most common malignant neoplasms. The risk of developing the disease increases with age and is high throughout life. Locally advanced cancers not eligible for surgical local treatment and radiation therapy are found relatively rarely, but due to their frequent location in exposed areas of the body, in particular on the face, and in elderly people who are often burdened with comorbidities, their treatment is a particular challenge. Until recently, there were no effective systemic therapy for patients not eligible for local treatment. Molecularly targeted therapy with hedgehog pathway inhibitors have been available for the treatment of basal cell carcinoma for less than 10 years. Since then, numerous clinical trials have proven the effectiveness of immunotherapy in the treatment of non-melanoma skin cancers, including basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and Merkel cell carcinoma. The following paper presents the results of the most important clinical trials with the use of immunotherapy in non-melanoma skin cancers, registered indications and current reimbursement possibilities in Poland, as well as the perspectives of immunotherapy in these indications.

Key words: basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, Merkel cell carcinoma, wismodegib, cemiplimab, awelumab, pembrolizumab, BCC, CSCC, MCC, PD-L1 inhibitor, PD-1 inhibitor

Wstęp

Raki skóry to najczęściej występujące nowotwory złośliwe skóry i nowotwory złośliwe u człowieka. Stanowią one — odpowiednio — około 97% nowotworów skóry i 75% wszystkich rozpoznawanych nowotworów złośliwych. Ryzyko zachorowania na niebarwnikowe nowotwory skóry u osób rasy kaukaskiej w ciągu całego życia wynosi ponad 20% i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozpoznawanym złośliwym nowotworem skóry jest rak podstawnokomórkowy (BCC, *basal cell carcinoma*; 80%), następnie rak kolczystokomórkowy, czyli płaskonabłonkowy rak skóry (CSCC, *cutaneous squamous cell cancer*; około 20%). Raki BCC i CSCC zazwyczaj rosną powoli. Nowotwory te rzadko dają przerzuty odległe. Częstość występowania innych niebarwnikowych nowotworów złośliwych skóry jest mała. Należy do nich rak z komórek Merkla (MCC, *Merkel cell carcinoma*), który jest nowotworem o agresywnym przebiegu i dużej skłonności do nawrotów po leczeniu radykalnym. Sporadycznie niebarwnikowe nowotwory skóry ulegają samoistnej regresji. Złośliwe nowotwory skóry stosunkowo często rozwijają się u osób z obniżoną odpornością oraz poddawanych leczeniu immunosupresyjnym. Standardem postępowania w niebarwnikowych nowotworach skóry jest leczenie chirurgiczne. W przypadku resekcji radykalnych wskaźnik wyleczeń sięga 99%, a wskaźnik nawrotów po wycięciu BCC wynosi około 20%. Nowotwory skóry charakteryzują się bardzo wysokim obciążeniem mutacyjnym (TMB, *tumor mutational burden*), co wskazuje na ich potencjalną wrażliwość na immunoterapię. Zaobserwowano, że skupiska komórek BCC i CSCC często otoczone są różnego stopnia naciekiem komórek jednojądrzastych, co może wskazywać na ich dużą immunogenność i potencjalną podatność na leczenie immunologiczne [1–6]. W leczeniu tych chorób znalazły już zastosowanie inhibitory punktów kontrolnych. Aktualnie w Europie leki z tej grupy zarejestrowane są do leczenia CSCC (cemiplimab) oraz MCC (awelumab), w Stanach Zjednoczonych dodatkową rejestrację do leczenia chorych na MCC i CSCC ma pembrolizumab. Do stosowania w BCC cemiplimab został zarejestrowany w lutym 2021 roku w Stanach Zjednoczonych i w lipcu 2021 roku w Europie. Obecnie prowadzone są liczne badania kliniczne poświęcone ocenie skuteczności immunoterapii w leczeniu chorych na niebarwnikowe złośliwe nowotwory skóry.

Rak podstawnokomórkowy skóry

Leczenie systemowe BCC opiera się na inhibitorach szlaku Hedgehog (np. wismodegib), co wiąże się z zaburzeniami molekularnymi występującymi w tym szlaku u około 90% chorych na BCC. Niestety w trakcie tej terapii obserwuje się oporność zarówno pierwotną, jak i wtórną.

Biorąc pod uwagę potencjalną dużą immunogenność tego nowotworu, podejmowano próby stosowania inhibitorów punktów kontrolnych w jego leczeniu i opisano przypadki skutecznego leczenia BCC lekami z tej grupy [7–12]. Przeprowadzono badania kliniczne, które potwierdziły skuteczność takiej terapii.

W badaniu II fazy oceniano skuteczność i tolerancję leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego BCC (laBCC, *locally advanced BCC*) i chorych na BCC z przerzutami (mBCC, *metastatic BCC*) cemiplimabem w monoterapii. Cemiplimab (REGN2810) to ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG4 o wysokim powinowactwie, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci (PD-1, *programmed death receptor 1*) i blokuje jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Lek ten nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) ani cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC, *complement-dependent cytotoxicity*) [13, 14]. W badaniu uczestniczyli chorzy wcześniej leczeni inhibitorami Hedgehog (Hh), chorzy nietolerujący tych leków oraz pacjenci, u których w ciągu 9 miesięcy terapii nie uzyskano lepszej odpowiedzi niż stabilizacja choroby (SD, *stable disease*) (n = 112) (NCT03132636) [15–18]. Chorzy otrzymywali cemiplimab w dawce 350 mg co 3 tygodnie do 93 tygodni, momentu wystąpienia progresji choroby lub toksyczności niemożliwej do zaakceptowania. U pacjentów z chorobą z przerzutami bez widocznych zmian klinicznych odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie kryteriów RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), u chorych z widocznymi zmianami skórnymi odpowiedź oceniano zaś jako złożony punkt końcowy oparty na radiologicznej ocenie zmian (kryteria RECIST 1.1) oraz ocenę za pomocą fotografii cyfrowej [kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)]. W badaniu uczestniczyło 28 chorych na mBCC (25%) oraz 84 chorych na laBCC (75%). W grupie chorych na laBCC mediana okresu obserwacji wyniosła 15 miesięcy, odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) wyniósł 29% (n = 24), u 5 chorych stwierdzono odpowiedź całkowitą (CR, *complete response*) (6%), a u 19 odpowiedź częściową (PR, *partial response*) (23%) [17, 18]. W grupie chorych na mBCC ORR wyniósł 21% (n = 6), u żadnego z chorych nie stwierdzono CR, natomiast u 6 uczestników badania (21%) stwierdzono PR. W obu grupach nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*). Odpowiedzi na leczenie obserwowano niezależnie od wartości TMB [16, 18]. W grupie chorych na laBCC zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAE, *treatment emergent adverse events*) w stopniu G3-G4 wystąpiły u 48% chorych (40 z 84). Do najczęstszych należały nadciśnienie (n = 4) i zapalenie jelit (n = 4). Ciężkie zdarzenia niepożądane zaraportowano u 35% chorych (29 z 84). Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem [17]. W grupie

chorych na mBCC najczęściej raportowanymi TEAE były zmęczenie (u 50% chorych), biegunka (38%) oraz zaparcia (25%) i świąd (25%). TEAE prowadzące do zgonu wystąpiły u 1 chorego, u którego zgon spowodowany był zapaleniem płuc wywołanym przez gronkowce [16]. Jakość życia chorych na laCSCC w tym badaniu utrzymywała się na stałym poziomie lub uległa poprawie w trakcie leczenia cemiplimabem [19].

Wyniki tego badania wskazują na istotną aktywność immunoterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego BCC, nawet po progresji podczas stosowania inhibitorów Hh. Immunoterapia cemiplimabem będzie prawdopodobnie w najbliższej przyszłości stanowić kolejną opcję terapeutyczną dla tych pacjentów. Lek został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w lutym 2021 roku do leczenia chorych na BCC w stadium zaawansowanym miejscowo i z przerzutami, wcześniej leczonych inhibitorami Hh oraz tych, u których leczenie inhibitorami Hh nie okazało się odpowiednie [18]. W lipcu 2021 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) dopuściła cemiplimab do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na laBCC lub mBCC, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję inhibitora szlaku Hh [14].

Rak kolczystokomórkowy skóry

W CSCC niekwalifikującym się do radioterapii i leczenia chirurgicznego zastosowanie znalazł cemiplimab, który na wczesnym etapie był badany w otwartym, wielośrodkowym badaniu I fazy (NCT02383212), z fazą eskalacji dawki oraz fazą ekspansji, u chorych na zaawansowane nowotwory lite. Profil tolerancji cemiplimabu w tym badaniu był zbliżony do profilu tolerancji innych leków z grupy anty-PD-1 [20, 21]. Nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki (MTD, *maximum tolerated dose*) i nie stwierdzono przypadków toksyczności ograniczającej dawkę (DLT, *dose limiting toxicity*). TEAE wszystkich stopni nasilenia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wystąpiły u prawie wszystkich uczestników badania (96,7%). Najczęściej były to zmęczenie, nudności i wymioty, przy czym u 50% chorych miały one nasilenie w stopniu co najmniej G3, a u 25% były to ciężkie TEAE. Do zaburzeń laboratoryjnych obserwowanych w trakcie leczenia w stopniu co najmniej G3 należały: limfopenia, niedokrwistość, hiperbilirubinemia, podwyższona aktywność transaminazy asparaginianowej, podwyższona aktywność transaminazy alaninowej, hiponatremia, podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej, hiperglikemia. Z powodu TEAE leczenie zakończyło 2 uczestników badania. Zdarzenia niepożądane związane z mechanizmem immunologicznym (irAE, *immune related adverse event*)

zostały zareportowane u 32 pacjentów. Najczęściej obserwowanymi irAE były artralgia, osutka plamisto-grudkowa oraz niedoczynność tarczycy. Obecność przeciwciał przeciwko cemiplimabowi (ADA, *anti-drug antibodies*) stwierdzono u 1 spośród 49 chorych, u których wykonano ich oznaczenie [21]. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 15% u wszystkich chorych oraz 22,2% u chorych otrzymujących cemiplimab w monoterapii i 20,8% w grupie leczonej cemiplimabem w skojarzeniu z radioterapią. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS, *progression free survival*) wyniosła 3,6 miesiąca, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) — 23,5 miesiąca. W uczestniczącej w tym badaniu grupie chorych na zaawansowanego CSCC (n = 26) ORR wyniósł 50% a wskaźnik kontroli choroby (DCR, *disease control rate*) — 73% [22]. U jednego z tych chorych, z nawrotowym CSCC policzka, po wcześniejszych licznych operacjach, kilku liniach leczenia systemowego i radioterapii, uzyskano długotrwałą odpowiedź na leczenie [23].

Również w badaniu II fazy (NCT02760498) wykazano aktywność cemiplimabu w miejscowo zaawansowanym CSCC (laCSCC, *locally advanced CSCC*) i CSCC z przerzutami (mCSCC, *metastatic CSCC*). W badaniu tym uczestniczyło 78 chorych dorosłych w dobrym stanie sprawności [ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) 0–1], z medianą wieku 71 lat. Chorzy byli przydzielani do jednej z trzech grup. Do grupy pierwszej włączano chorych na mCSCC, którzy otrzymywali cemiplimab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. W drugiej grupie chorzy na laCSCC otrzymywali cemiplimab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Do trzeciej grupy włączano chorych na mCSCC leczonych cemiplimabem w dawce 350 mg co 3 tygodnie. Lek podawano we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Leczenie prowadzono do 96 tygodni, z oceną skuteczności co 8 tygodni. Pierwszorzędnym punktem końcowym był ORR [24, 25].

W 2018 roku opublikowano zbiorczą analizę wyników leczenia chorych na laCSCC i mCSCC, którzy uczestniczyli w fazie ekspansji w badaniu I fazy (n = 26) oraz chorych na mCSCC, którzy uczestniczyli w badaniu II fazy (n = 59) (NCT02383212, NCT02760498). Skuteczność cemiplimabu wśród chorych na laCSCC i mCSCC była zbliżona. W grupie chorych na mCSCC w badaniu II fazy (n = 85) wskaźnik odpowiedzi wyniósł 47%, natomiast wśród chorych na CSCC w badaniu I fazy — 50% [22].

W grupie chorych na mCSCC otrzymujących cemiplimab w dawce 3 mg/kg mc. (n = 59) po dłuższym okresie obserwacji z medianą 16,5 miesiąca ORR na podstawie oceny centralnej wyniósł 49,2%. U 10 chorych uzyskano CR, a u 19 kolejnych — PR. Mediana PFS wyniosła 18,4 miesiąca, nie osiągnięto mediany OS ani mediany DOR [24].

W analizie wyników leczenia cemiplimabem w dawce 3 mg/kg mc. chorych na laCSCC (n = 78) z medianą czasu obserwacji 9,3 miesiąca ORR wyniósł 44%. U 10 pacjentów uzyskano CR, a u 24 — PR. Nie osiągnięto median PFS i OS [26].

W kolejnej analizie wyników badania II fazy, w której uwzględniono chorych na mCSCC leczonych cemiplimabem w dawce 3 mg/kg mc. oraz chorych leczonych cemiplimabem w stałej dawce 350 mg, ORR wyniósł 45,2% w ocenie centralnej oraz 50,4% w ocenie badaczy [27].

W 2020 roku opublikowano zaktualizowaną analizę wyników leczenia cemiplimabem wszystkich chorych na zaawansowanego CSCC uczestniczących w badaniu II fazy (n = 193) W grupie chorych wcześniej nieleczonych systemowo (n = 128) ORR na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy wyniósł 57,8%. W grupie chorych, którzy przed włączeniem do badania otrzymali leczenie przeciwnowotworowe (n = 65), ORR wyniósł 47,7%. Nie osiągnięto mediany OS. Wskaźnik przeżyć po 24 miesiącach wyniósł 73,3% [28]. Wyniki ORR w poszczególnych grupach uczestniczących w badaniu podsumowano w tabeli 1 [29].

Eksplozatywna analiza jakości życia chorych uczestniczących w badaniu I fazy (NCT02760498) wykazała, że w trakcie leczenia jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQL, *health-related quality of life*) u większości chorych uległa poprawie lub utrzymywała się na stabilnym poziomie. Do 5. cyklu leczenia obserwowano istotną poprawę w zakresie bólu oraz stabilizację lub trend w kierunku poprawy w zakresie: ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania społecznego, zmęczenia i bezsenności, duszności, nudności i wymiotów, biegunki, zaparcia, utraty apetytu [28].

Skuteczność cemiplimabu w leczeniu CSCC została potwierdzona w praktyce klinicznej. W 2020 roku opublikowano wyniki analizy retrospektywnej, w której uwzględniono 247 chorych na laCSCC/mCSCC z 45 ośrodków we Francji. U większości badanych choroba była w stadium zaawansowania regionalnego lub miejscowego (73%). Mediana okresu obserwacji wyniosła 12 miesięcy.

Wśród 188 chorych, którzy otrzymali więcej niż jedną dawkę cemiplimabu, wskaźnik odpowiedzi wyniósł 50% (95% CI 43–57). Odpowiedź całkowitą uzyskano u 40 chorych, a częściową — u 54 osób. Wskaźnik długotrwałej kontroli choroby wyniósł 60%. Mediana PFS wyniosła 11 miesięcy, natomiast median OS i DOR nie osiągnięto. Aż 26% uczestników badania stanowiły osoby z obniżoną odpornością [30].

W badaniu II fazy (NCT02760498) działania niepożądane oceniono u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę cemiplimabu. W pierwszej analizie wyników badania II fazy, obejmującej chorych na mCSCC, u 100% chorych obserwowano AE, przy czym u 42% były one w stopniu co najmniej G3. Do najczęstszych AE należały: biegunka (27% chorych), zmęczenie (24%), nudności (17%), zaparcia (15%) oraz osutka (15%). Ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 21 osób, przy czym u 17 były one w stopniu nasilenia co najmniej G3. Zdarzenia niepożądane były powodem zakończenia leczenia u 4 chorych, natomiast AE związane ze zgonem — u 3 [22].

Wyniki tolerancji terapii w grupie chorych na laCSCC (n = 78) leczonych cemiplimabem w dawce 3 mg/kg mc. potwierdziły dotychczas poznany profil tolerancji tego leku. U 99% chorych stwierdzono TEAE w stopniu G1–G2, u 42% w stopniu G3, u 5% w stopniu G4, a u 3% w stopniu G5. Do najczęściej występujących należały: zmęczenie, biegunka, świąd, kaszel, ból brzucha, osutka, wymioty. U 44% chorych zaraportowano TEAE w stopniu G3–G4, przy czym najczęstszymi były nadciśnienie tętnicze i zapalenie płuc. Z powodu AE związanych z leczeniem terapię zakończyło 6 osób. Ciężkie TEAE zgłoszono u 23 chorych, u 7 spośród nich uznano ich związek z badanym lekiem. Najczęstszym ciężkim TEAE było zapalenie płuc (n = 3). Zdarzenia niepożądane związane z mechanizmem immunologicznym w stopniu co najmniej G3 wystąpiły u 8 chorych (10%). W trakcie leczenia zmarło 2 chorych, przy czym jeden zgon spowodowany był infekcyjnym zapaleniem płuc, które uznano za niezwiązane ze stosowanym leczeniem, drugi zaś nastąpił 10 dni po rozpoznaniu aspiracyjnego zapalenia płuc i został oceniony jako związany z badanym lekiem [26].

Tabela 1. Wyniki skuteczności cemiplimabu w badaniu II fazy w poszczególnych grupach chorych na płaskonabłonkowego raka skóry [29]

Grupa chorych	Mediana okresu obserwacji (miesiące)	ORR (wg oceny badaczy)
Wszyscy chorzy (n = 193)	15,7 (0,6–36,1)	54,4% (95% CI 47,1–61,6)
Chorzy na mCSCC otrzymujący cemiplimab w dawce 3 mg/kg mc. (n = 59)	18,5 (1,1–36,1)	50,8% (95% CI 37,5–64,1)
Chorzy na laCSCC leczeni cemiplimabem w dawce 3 mg/kg mc. (n = 78)	15,5 (0,8–35,0)	56,4% (95% CI 44,7–67,6)
Chorzy na mCSCC otrzymujący cemiplimab w dawce 350 mg (n = 56)	17,3 (0,6–26,3)	55,4% (95% CI 41,5–68,7)

n — liczba chorych; CI (*confidence interval*) — przedział ufności, ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi, mCSCC — rak płaskonabłonkowy skóry z przerzutami; laCSCC — miejscowo zaawansowany rak płaskonabłonkowy skóry

Wyniki bezpieczeństwa leczenia po dłuższej obserwacji (mediana 15,7 miesiąca) dla wszystkich uczestników badania II fazy były ogólnie spójne z wcześniej opublikowanymi. Łącznie u 192 (99,5%) chorych odnotowano co najmniej jedno TEAE. Najczęściej zgłaszanymi TEAE były zmęczenie (34,7% chorych), biegunka (27,5%) oraz nudności (23,8%). U 48,7% uczestników badania zareportowano TEAE w stopniu co najmniej G3. Najczęściej obserwowanymi TEAE w stopniu co najmniej G3 były nadciśnienie tętnicze (4,7%), niedokrwistość (4,1%) i zapalenie tkanki podskórnej (4,1%). Dziewiętnastu chorych zakończyło leczenie z powodu jego toksyczności. U 33 uczestników badania zaobserwowano związane z leczeniem AE w stopniu co najmniej G3 (17,1%). Najczęściej były to: zapalenie płuc (5 chorych), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (3 chorych), biegunka (2 chorych), niedokrwistość (2 chorych), zapalenie jelita grubego (2 chorych). Nie stwierdzono nowych AE prowadzących do zgonu w porównaniu z danymi wcześniej opublikowanymi [29].

Cemiplimab wydaje się bezpieczny i skuteczny u chorych na zaawansowanego CSCC z obniżoną odpornością oraz w trakcie leczenia immunosupresyjnego, co wykazano w analizie przeprowadzonej na podstawie badania C.A.S.E. (NCT03836105) [31]. Ma to szczególne znaczenie w związku z faktem, że pacjenci z obniżoną odpornością oraz otrzymujący leki immunosupresyjne cechują się istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia złośliwych nowotworów skóry. Do badania włączono 121 chorych na zaawansowanego CSCC, spośród których 26 osób miało upośledzoną odporność lub otrzymywało leczenie immunosupresyjne (6 osób po przeszczepieniu narządów, 11 osób z chorobami autoimmunologicznymi, 9 chorych na nowotwory hematologiczne). Mediana czasu leczenia cemiplimabem u tych chorych wyniosła 14 miesięcy. Spośród 19 chorych z tej grupy ORR określony na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy wyniósł 47%, przy czym u 1 osoby uzyskano CR, a u 8 — PR. U 1 z chorych zaobserwowano SAE związane z leczeniem, polegające na odrzuceniu przeszczepu. Jeden chory zakończył terapię z powodu niezwiązanego z leczeniem wzrostu aktywności transaminazy alaninowej. Zdarzenia niepożądane związane z mechanizmem immunologicznym wystąpiły u 23% chorych. Nie raportowano zgonów związanych z leczeniem.

U chorych na laCSCC i mCSCC oceniano również skuteczność innych inhibitorów punktów kontrolnych, tj. pembrolizumabu i niwolumabu, zarówno w małych grupach chorych, jak i w badaniach klinicznych [32–37]. Na podstawie wyników badania II fazy KEYNOTE-629 (NCT03284424) pembrolizumab został w czerwcu 2020 roku zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych do leczenia chorych na nawrotowego CSCC lub przerzutowego CSCC, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii. Zaktualizowane wyniki badania,

opublikowane w 2021 roku, potwierdziły skuteczność pembrolizumabu w tym wskazaniu [38]. Do badania włączono 159 chorych na laSCC (n = 54) i nawrotowego/przerzutowego CSCC (n = 104), którzy otrzymywali lek w dawce 200 mg co 3 tygodnie do maksymalnie 35 podań lub spełnienia kryteriów wyłączenia zgodnych z protokołem badania. 22,2% chorych na laCSCC oraz 86,7% chorych na nawrotowego/przerzutowego CSCC było wcześniej leczonych systemowo. ORR i DCR wyniosły — odpowiednio — 50,0% i 64,8% w grupie chorych na laCSCC oraz 35,2% i 52,4% w grupie chorych na nawrotowego/przerzutowego CSCC. Odpowiedzi całkowite stwierdzono u 9 chorych na laCSCC i 11 chorych na nawrotowego/przerzutowego CSCC. W grupie chorych na laCSCC nie osiągnięto median PFS i OS, w grupie chorych na nawrotowego/przerzutowego CSCC wyniosły one — odpowiednio — 5,7 miesiąca i 23,8 miesiąca. W obu grupach nie osiągnięto mediany DOR. Związane z leczeniem AE w stopniu G3–G5 zaobserwowano u 11,9% chorych, natomiast irAE w stopniu G3–G5 — u 8,2% chorych [39]. Zbliżone wyniki uzyskano we francuskim badaniu II fazy CARSKIN, w którym chorzy na nieresekcyjnego CSCC otrzymywali pembrolizumab w ramach leczenia pierwszej linii (NCT02883556) [40].

Rak z komórek Merkla

W leczeniu MCC badano skuteczność inhibitorów anty-PD-L1 (awelumab) i anty-PD-1 (pembrolizumab, niwolumab).

Skuteczność awelumabu (inhibitor anty-PD-L1) w leczeniu MCC przerzutowego (mMCC, *metastatic* MCC) wykazano w jednoramiennym badaniu klinicznym II fazy Javelin Merkel 200 (NCT02155647). Awelumab (MSB0010718C) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 skierowanym przeciwko PD-L1. Awelumab wiąże się z PD-L1 i blokuje interakcję między PD-L1 a PD-1 i receptorami B7.1. Pobudza także lizę pierwotnych komórek guza z udziałem komórek NK (*natural killers*) w mechanizmie ADCC [41]. Chorzy na mMCC uczestniczący w badaniu Javelin Merkel 200 otrzymywali lek w dawce 10 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Byli to pacjenci dorośli, w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1), z rozpoznaniem MCC potwierdzonym badaniem histopatologicznym. W badaniu uczestniczyli zarówno chorzy, u których doszło do niepowodzenia wcześniejszego leczenia systemowego (część A badania), jak i pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu choroby w stadium z przerzutami (część B badania). Pierwszorzędownym punktem końcowym był ORR określany w niezależnej ocenie dokonywanej na podstawie kryteriów RECIST 1.1. W grupie chorych po niepowodzeniu leczenia systemowego (część A badania)

ORR wyniósł 31,8%, stwierdzono 8 CR (9%) i 20 PR (23%). Dodatkowo u 9 chorych (10%) obserwowano SD. Odpowiedzi na leczenie były trwałe i utrzymywały się u 23 (82%) chorych. Długość trwania odpowiedzi u 92% chorych wyniosła co najmniej 6 miesięcy. Mediana PFS wyniosła 2,7 miesiąca, krzywa PFS osiągnęła *plateau*. Mediana OS wyniosła 11,3 miesiąca, a odsetek przeżyć po 6 miesiącach wyniósł 69%. Odpowiedź na leczenie była częstsza u chorych, którzy otrzymali tylko jedną linię wcześniejszego leczenia. Obiektywne odpowiedzi uzyskano u 34,5% chorych ze stwierdzoną ekspresją PD-L1, u 18,8% chorych bez ekspresji PD-L1, u 26,1% z obecnością wirusa polioma (MCPyV, *Merkel cell polyomavirus*) oraz u 35,5% chorych bez obecności tego wirusa. Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 70% chorych, przy czym AE związane z leczeniem w stopniu nasilenia G3 stwierdzono u 4 chorych. Były to limfopenia, wzrost aktywności kinazy kreatynowej, wzrost stężenia cholesterolu we krwi. Nie obserwowano AE związanych z leczeniem w stopniu G4 ani nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. U 5 chorych zaraportowano SAE, takie jak: zapalenie jelit, reakcja na wlew, wzrost aktywności aminotransferaz, zapalenie błony maziowej, śródmiąższowe zapalenie nerek [42]. Kolejne, zaktualizowane wyniki z części A badania z medianą obserwacji 18 i 24 miesięcy potwierdziły skuteczność awelumabu w leczeniu chorych na mMCC (n = 88). Mediana czasu leczenia wyniosła 3,9 miesiąca (zakres 0,5–36,3 miesiąca). Mediana OS wyniosła 12,6 miesiąca, a wskaźniki przeżycia roku i 2 lat — odpowiednio — 50% i 36%. ORR wyniósł 33,0%, przy czym u 11,4% chorych stwierdzono CR. Pozostające na zbliżonym poziomie wartości wskaźnika PFS po roku, 1,5 roku i 2 latach obserwacji (odpowiednio — 29%, 29% i 26%) wskazują na utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie. Skuteczność leczenia była niezależna od statusu ekspresji PD-L1 i obecności MCPyV. Również profil tolerancji leku był zgodny z wcześniej obserwowanym. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 76,1% chorych, przy czym AE w stopniu co najmniej G3 występowały u 11,4% uczestników badania. Zdarzenia niepożądane związane z mechanizmem immunologicznym odnotowano u 20 chorych (22,7%). Nie zaraportowano zgonów związanych z leczeniem [43, 44]. Opublikowana w 2020 roku analiza z okresem obserwacji 40,8 miesiąca również potwierdziła wcześniej uzyskane wyniki: ORR wyniósł 33,0%, CR stwierdzono u 11,4% chorych (n = 10). Mediana DOR wyniosła 40,5 miesiąca. Mediana OS wyniosła 12,6 miesiąca, a wskaźnik OS po 42 miesiącach wyniósł 31%. Analiza ta potwierdziła profil tolerancji leku, nie zaraportowano nowych, nieoczekiwanych AE, nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem [45]. Kolejna aktualizacja wyników po ponad 5-letnim

okresie obserwacji (mediana 65,1 miesiąca) potwierdziła utrzymującą się skuteczność leczenia. Wskaźniki przeżyć po 48 i 60 miesiącach wyniosły — odpowiednio — 30% i 26% [46].

W badaniu II fazy Javelin Merkel 200 wykazano również skuteczność awelumabu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego MCC (część B badania). Pierwsze wyniki opublikowane dla tej grupy chorych w 2018 roku wskazywały na stosunkowo wysokie wskaźniki przeżyć rocznych i 5-letnich (odpowiednio — 66% i 23%) oraz średnią długość czasu przeżycia wynoszącą 49,9 miesiąca [47]. Po okresie obserwacji wynoszącym co najmniej 3 miesiące (n = 16) ORR wyniósł 62,5%, przy czym stwierdzono 3 CR i 7 PR [48]. Kolejna aktualizacja wyników części B badania Javelin Merkel 200 (n = 18) wykazała, że 77,8% odpowiedzi na leczenie utrzymywało się w momencie przeprowadzania analizy. U 83% chorych DOR przekroczył 6 miesięcy [49].

W 2019 roku zaprezentowano wyniki ponad 15-miesięcznej obserwacji chorych leczonych awelumabem w badaniu Javelin Merkel 200 w ramach pierwszej linii (część B) (n = 116). Mediana obserwacji wyniosła 21,1 miesiąca, a mediana czasu leczenia — 5,5 miesiąca. ORR wyniósł 39,7%, przy czym u 19 chorych uzyskano CR, a u 27 — PR. U 35 chorych odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez co najmniej 6 miesięcy. U chorych z ekspresją PD-L1 i chorych bez ekspresji PD-L1 wskaźniki ORR wyniosły — odpowiednio — 61,9% i 33,3%. Mediana DOR w całej grupie chorych uczestniczących w badaniu wyniosła 18,2 miesiąca, mediana OS — 20,3 miesiąca, a wskaźniki 6- i 12-miesięcznych PFS wyniosły — odpowiednio — 41% i 31% [50]. Dotąd nie ustalono jednoznacznych czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie awelumabem chorych na MCC. Pierwsza analiza bezpieczeństwa awelumabu z części B badania, opublikowana w 2017 roku, obejmowała wyniki bezpieczeństwa u 29 chorych. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu co najmniej G3 stwierdzono u 5 chorych. Były one powodem zakończenia leczenia u tych pacjentów [48]. W kolejnej opublikowanej analizie opisano osiem związanych z leczeniem AE w stopniu co najmniej G3 [49]. Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia w grupie chorych uczestniczących w części B badania Javelin Merkel 200 wystąpiły u 81% chorych, w tym w stopniu co najmniej G3 u 18,1%. Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem [50].

Skuteczność awelumabu w leczeniu chorych na MCC w codziennej praktyce klinicznej oceniano w programie rozszerzonego dostępu. W ramach tego programu leczenia byli chorzy po niepowodzeniu wcześniejszych terapii oraz chorzy wcześniej nieleczeni systemowo, jak również pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii ani do udziału w badaniach klinicznych. W programie mogli uczestniczyć chorzy w stanie sprawności ECOG 0–2,

chorzy z zaburzeniami odporności, a także pacjenci ze stabilnymi po leczeniu przerzutami w mózgowiu. Leczenie otrzymało 494 chorych. Dozwolona była kontynuacja terapii po progresji radiologicznej w przypadku braku istotnego pogorszenia stanu pacjenta oraz na podstawie decyzji badacza. Mediana czasu leczenia wyniosła 7,9 miesiąca, ORR — 46,7%, przy czym u 22,9% chorych uzyskano CR, a u 23,8% — PR [51].

Immunoterapia pozwala uzyskać wysokie wskaźniki odpowiedzi na leczenie u chorych na MCC. Niewiele wiadomo natomiast na temat optymalnego czasu trwania terapii, utrzymywania się odpowiedzi po jej zakończeniu oraz ponownych odpowiedzi w przypadku powrotu do leczenia po jego przerwaniu. Dotychczas opublikowane dane mogą wskazywać, że stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych w MCC powinno być kontynuowane nawet po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie. Wyniki uzyskane u 40 chorych na mMCC, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę immunoterapii, a następnie leczenie zostało u nich przerwane na okres co najmniej 12 tygodni, bez progresji choroby, wskazują, że w przypadku MCC odpowiedzi po przerwaniu leczenia nie utrzymują się długotrwale. W badaniu tym analizowano wyniki leczenia 40 chorych na MCC otrzymujących immunoterapię, z medianą leczenia 13,5 miesiąca i medianą czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi 4,5 miesiąca oraz medianą leczenia po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi wynoszącą 8 miesięcy. Spośród 40 chorych 25 osób przerwało leczenie z powodu uzyskania CR lub PR (62%), 9 — z powodu toksyczności (23%), a 6 (15%) — z innych powodów. W momencie przerwania leczenia u 30 chorych stwierdzono CR, u 8 — PR, a u 2 — SD. Po przerwaniu leczenia i obserwacji z medianą 12 miesięcy u 35% chorych doszło do PD [progresji choroby; progressive disease], mediana czasu do wystąpienia PD wyniosła 5,5 miesiąca. U 4 chorych wystąpiły przerzuty w mózgowiu. Chorzy, u których przy zakończeniu terapii stwierdzono CR, cechowali się mniejszym ryzykiem progresji choroby, jednak również w tej grupie było ono istotne. Znaczenie miał też czas trwania leczenia przed jego

przerwaniem; chorzy, u których wystąpiła PD, otrzymali mniej cykli immunoterapii przed przerwaniem leczenia. Czynniki, które nie wiązały się z ryzykiem PD w tej analizie, były wyjściowa charakterystyka choroby, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czas leczenia po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi. U 8 chorych spośród tych, u których wystąpiła PD, powrócono do immunoterapii. Wskaźnik odpowiedzi po powrocie do leczenia wyniósł 75%, a mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi — 3 miesiące [52].

W badaniu klinicznym II fazy wykazano skuteczność pembrolizumabu w leczeniu chorych na MCC w stopniu IIIB–IV, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego [53]. Do tego wieloośrodkowego badania (Cancer Immunotherapy Trials Network-09/KEYNOTE-017) włączono 50 chorych na zaawansowanego MCC. Uczestnicy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie do 2 lat. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Mediana obserwacji wyniosła 14,9 miesiąca. ORR wyniósł 56% (CR — 24%, PR — 32%), ORR u chorych z obecnością MCPyV wyniósł 59%, a u chorych, u których nie stwierdzono tego wirusa — 53%. Mediana PFS wyniosła 16,8 miesiąca, a mediana OS nie została osiągnięta. Obecność MCPyV nie korelowała z ORR, PFS i OS. Stwierdzono trend w kierunku lepszych wyników w zakresie PFS i OS u chorych z ekspresją PD-L1. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu co najmniej G3 stwierdzono u 28% chorych. U 14% chorych AE były powodem zakończenia terapii. Stwierdzono jeden zgon związany z leczeniem [54].

Opublikowano także wstępne wyniki badania I/II fazy z zastosowaniem niwolumabu u chorych na MCC (n = 22). Po 26-tygodniowej obserwacji ORR wyniósł 68% i był nieco większy u chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni systemowo [55].

Podsumowanie wyników badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego w leczeniu chorych na zaawansowanego MCC przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Podsumowanie wyników badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego w leczeniu chorych na zaawansowanego raka z komórek Merkla

Lek (badanie)	Linia leczenia	Liczba chorych	ORR	Mediana PFS	Mediana OS
Pembrolizumab (NCT02267603)	I	50	56%	16,8 mies.	Nie osiągnięto
Awelumab (NCT02155647) JAVE-LIN Merkel 200, część B	I	116	39,7%	4,1 mies.	20,3 mies.
Awelumab (NCT02155647) JAVE-LIN Merkel 200, część A	Co najmniej II	88	33%	2,7 mies.	12,6 mies.
Niwolumab (NCT02488759) CheckMate 358	I II	14 8	71% 63%	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto

ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji

Obecnie immunoterapia anty-PD-1/anty-PD-L1, zgodnie z zaleceniami polskimi i międzynarodowymi, stanowi standard leczenia systemowego chorych na neresekcyjnego/przerzutowego MCC [3, 5]. Zarówno w badaniu z awelumabem, jak i w badaniach z niwolumabem i pembolizumabem obserwowano tendencję w kierunku większego odsetka odpowiedzi na leczenie u chorych, którzy otrzymali mniej linii leczenia systemowego przed zastosowaniem immunoterapii. Immunoterapia w MCC powinna być stosowana z wyboru w pierwszej linii terapii. W odróżnieniu od immunoterapii chorych na inne nowotwory wydaje się, że w przypadku chorych na MCC terapia ta nie powinna być przerywana pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Zarejestrowane wskazania i refundacja w Polsce

W marcu 2017 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła awelumab do leczenia dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z mMCC, niezależnie od wcześniejszej terapii. We wrześniu 2017 roku EMA zatwierdziła awelumab jako monoterapię do leczenia dorosłych chorych z mMCC. Zalecana dawka awelumabu w monoterapii wynosi 800 mg w 60-minutowym wlewie dożylnym co 2 tygodnie. Leczenie należy kontynuować zgodnie z zalecanym schematem aż do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Przed pierwszymi czterema podaniami leku należy zastosować premedykację lekiem przeciwhistaminowym i paracetamolem. Jeśli po pierwszych czterech wlewach nie wystąpi reakcja na wlew, premedykacja przed podaniem kolejnych dawek należy do decyzji lekarza. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. Ze względu na indywidualne bezpieczeństwo i tolerancję wymagane może być opóźnienie dawkowania lub przerwanie podawania leku. Szczegółowe informacje na temat postępowania w przypadku wystąpienia irAE, w tym reakcji związanych z infuzją, opisano w charakterystyce produktu leczniczego. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u chorych w starszym wieku, w przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz u chorych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Bezpieczeństwo i skuteczność awelumabu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat nie zostały określone.

Aktualnie w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia awelumab jest refundowany w leczeniu MCC w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. W ramach programu dopuszczalne jest kontynuowanie leczenia po progresji choroby u chorych, u których wystąpi radiologiczna progresja choroby niezwiązana z ciężkim pogorszeniem stanu klinicznego, definiowa-

nym jako wystąpienie nowych objawów lub nasilenie obecnie występujących, u których nie obserwuje się zmiany w stopniu sprawności przez okres dłuższy niż 2 tygodnie i u których nie ma konieczności zastosowania leczenia ratującego życie.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi polskimi i światowymi, w związku z większą skutecznością immunoterapii w MCC w pierwszej linii leczenia, terapię tę należy zastosować w chorobie z przerzutami w pierwszej linii. Jedynie w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii należy zastosować chemioterapię. U chorych, u których wystąpi progresja w trakcie leczenia awelumabem, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii. Kolejną opcją dla chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem z komórek Merkla pozostają badania kliniczne.

Cemiplimab w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na mCSCC lub laCSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii oraz w leczeniu dorosłych chorych na laBCC lub mBCC, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hh [14]. Lek został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych we wrześniu 2018 roku i w Europie w lipcu 2019 roku do leczenia chorych na CSCC oraz w lutym 2021 roku w Stanach Zjednoczonych i w lipcu 2021 roku w Europie do stosowania w BCC. Zalecana dawka to 350 mg co 3 tygodnie w 30-minutowym wlewie dożylnym. Leczenie można kontynuować do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Premedykacja nie jest wymagana. Nie zaleca się redukcji dawki. Ze względu na indywidualne bezpieczeństwo i tolerancję wymagane może być opóźnienie lub przerwanie podawania leku. Szczegółowe zalecenia dotyczące opóźnienia lub przerwania podawania leku zawarte są w charakterystyce produktu leczniczego. Nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku osób w starszym wieku, chorych z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Cemiplimab nie był badany u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie oceniano jego bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat [14].

Cemiplimab w leczeniu chorych na CSCC i BCC może być obecnie stosowany w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Cemiplimab jest rekomendowaną opcją leczenia u chorych na laCSCC w przypadku braku możliwości zastosowania radioterapii i/lub leczenia chirurgicznego oraz u chorych na mCSCC [3].

Perspektywy immunoterapii w niebarwnikowych nowotworach skóry

Nowotwory skóry to nowotwory o bardzo TMB, co wskazuje na ich potencjalną wrażliwość na immunote-

rapię. Skuteczność immunoterapii w leczeniu tych nowotworów została już wykazana i poszukiwane są nowe opcje jej wykorzystania w ramach badań klinicznych. Perspektywy dotyczą badania nowych cząsteczek oraz badania inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu okołoperacyjnym lub w skojarzeniu z innymi lekami.

W BCC badano i nadal się bada skuteczność i tolerancję inhibitorów punktów kontrolnych. Oprócz skuteczności cemiplimabu, który został zarejestrowany do leczenia BCC, wykazano skuteczność innych inhibitorów punktów kontrolnych. Pembrolizumab był badany w leczeniu chorych na BCC w małym badaniu, w którym uczestniczyło 16 chorych na zaawansowanego BCC [56]. Dziewięcioro chorych otrzymywało pembrolizumab w monoterapii (200 mg co 3 tygodnie), a 7 chorych było leczonych pembrolizumabem (200 mg co 3 tygodnie) z wismodegibem (150 mg dziennie). W całej grupie chorych ORR wyniósł 38%. Po 18 tygodniach terapii ORR wyniósł w grupie otrzymującej monoterapię 44%, a w grupie leczonej dwoma lekami — 29%. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 10,4 tygodnia, mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi — 67,3 tygodnia.

W MCC wstępne wyniki badań z zastosowaniem immunoterapii w leczeniu przedoperacyjnym są obiecujące i chociaż leczenie neoadiuwantowe nie jest jeszcze standardem postępowania, być może w nieodległej przyszłości zostanie wprowadzone do praktyki klinicznej. Obecnie leczenie to nie powinno być stosowane poza badaniami klinicznymi. Aktywność niwolumabu oceniano w leczeniu przedoperacyjnym w badaniu fazy I/II CheckMate 358 (NCT02488759). Do badania włączono 39 chorych na MCC w stadiach zaawansowania IA–IV. Chorzy otrzymywali niwolumab w dawce 240 mg w 1. i 15. dniu, a następnie byli operowani w dniu 29. Leczenie operacyjne przeprowadzono u 36 uczestników badania, trzech nie zostało poddanych operacji z powodu zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby. U 17 chorych osiągnięto całkowitą odpowiedź patologiczną na leczenie przedoperacyjne, u 18 chorych uzyskano co najmniej 30-procentowe zmniejszenie wielkości guza w ocenie radiologicznej. U chorych, u których uzyskano CR, nie obserwowano nawrotu choroby. Po okresie obserwacji z medianą 20,3 miesiąca nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, *recurrence-free survival*) ani mediany OS [57, 58]. Obecnie badane są możliwości wykorzystania immunoterapii uzupełniającej u chorych po leczeniu operacyjnym, i to zarówno w stadiach I–II, jak i u chorych po resekcji przerzutów do węzłów chłonnych (stadium III). Przykładem takiego badania jest badanie III fazy STAMP (NCT03712605), poświęcone ocenie skuteczności pembrolizumabu w zakresie OS, RFS i przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS, *distant metastasis-free survival*) oraz bezpieczeństwa u chorych po radykalnej

resekcji MCC w stadiach I–IIIB w porównaniu z postępowaniem standardowym. Chorzy mogą otrzymać radioterapię w ciągu 14 dni od dnia 1. cyklu 1. W badaniu oceniany będzie również wpływ radioterapii na wyniki leczenia (OS, RFS, DMFS) [59]. Trwa też kontrolowane placebo badanie II fazy z zastosowaniem awelumabu przez 6 miesięcy (I-MAT; NCT04291885) u chorych po leczeniu MCC w stadiach I–III (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) [60]. Pierwszorzędowym punktem końcowym jest RFS, natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi są: OS, przeżycie związane z chorobą (DSS, *disease-specific survival*), przeżycie wolne od nawrotów loko-regionalnych (LRFSS, *loco-regional failure free survival*), DMFS, ocena bezpieczeństwa i jakości życia. W kolejnym badaniu III fazy ADAM (NCT03271372) ocenia się skuteczność awelumabu w odniesieniu do placebo u chorych po leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii z powodu MCC w stadium III, czyli z przerzutami do węzłów chłonnych. Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania jest DFS, natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi są: DSS, DMFS, OS i bezpieczeństwo [61]. Prowadzone jest także randomizowane badanie III fazy ADMEC-O (NCT02196961) oceniające skuteczność niwolumabu w dawce 480 mg co 4 tygodnie stosowanego do 12 miesięcy u chorych na MCC (wszystkie stopnie zaawansowania) w leczeniu uzupełniającym. Pierwszorzędowym punktem końcowym jest RFS [62].

W leczeniu zaawansowanego MCC bada się również nowe inhibitory punktów kontrolnych. Przykładem może być badanie POD1UM-201 z zastosowaniem retifanlimabu, inhibitora PD-1 [63]. Na podstawie wstępnej analizy wyników leczenia 27 chorych wskaźnik ORR został określony na 56%. Kolejną opcją wydaje się kojarzenie immunoterapii z innymi cząsteczkami, w szczególności u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami punktów kontrolnych w monoterapii. Przykładem jest badanie II fazy Merklin 2 (NCT04393753), w którym chorzy na zaawansowanego MCC/mMCC po niepowodzeniu immunoterapii otrzymują awelumab w skojarzeniu z doustnie podawanym domatinostatem (inhibitor deacetylazy histonów) [64]. Schemat tego badania opiera się na danych przedklinicznych, na podstawie których wiadomo, że inhibitory deacetylazy histonowej mogą pozwolić przełamać oporność na inhibitory punktów kontrolnych [65].

Zachęcające są wyniki badania fazy Ib/II (NCT03684785) z zastosowaniem inhibitora receptora *toll-like* 9 (cavrotolimod), stosowanego miejscowo w skojarzeniu z pembrolizumabem lub cemiplimabem w leczeniu chorych na MCC, CSCC i inne nowotwory lite, po niepowodzeniu immunoterapii. Do fazy Ib włączono łącznie 20 chorych, w tym 10 — na czerniaka, 5 — na MCC, 2 — na CSCC, 2 — na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, 1 — na mięsaka gładkokomórkowego. U 85% chorych przed włączeniem do badania stwier-

dzono progresję choroby w trakcie leczenia anty-PD-1. ORR wyniósł 21%. Odpowiedzi zaobserwowano u chorych na czerniaki, MCC i CSCC [66]. Faza II tego badania nadal trwa. Na podstawie wyników fazy Ib FDA przyznało w Stanach Zjednoczonych status szybkiej ścieżki rekrutacji do leczenia chorych na niebarwnikowe nowotwory złośliwe skóry: w skojarzeniu z inhibitorem anty-PD-1 w opornym na wcześniejsze leczenie anty-PD-1 laMCC i mMCC oraz w skojarzeniu z inhibitorem anty-PD-1/anty-PD-L1 w opornym na wcześniejsze leczenie anty-PD-1/anty-PD-L1 laCSCC i mCSCC.

Kolejne badania poświęcone są ocenie skuteczności terapii skojarzonych z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych i wirusów onkolitycznych w CSCC. Przykładem mogą być badania CERPASS oraz IGNYTE [67, 68]. W obu badaniach porównuje się skuteczność terapii anty-PD-1 i terapii anty-PD-1 skojarzonej z RP1, będącym genetycznie zmodyfikowanym wirusem opryszczki zwykłej typu 1 (HSV-1, *herpes simplex virus, type 1*) podawanym do nowotworu. Badanie II fazy CERPASS (NCT04050436) jest prowadzone u chorych na zaawansowanego CSCC. RP1 stosuje się w skojarzeniu z cemiplimabem. W badaniu fazy I/II IGNYTE (NCT03767348) RP1 jest stosowany w skojarzeniu z niwolumabem u chorych na różne nowotwory, w tym na nowotwory niebarwnikowe skóry. Innym przykładem badania poświęconego ocenie terapii skojarzonej jest badanie fazy I/II z zastosowaniem pegylowanej formy interleukiny 2 (IL-2) SAR444245 (THOR-707) w skojarzeniu z cemiplimabem (NCT04913220) u chorych na zaawansowane nowotwory skóry (kohorta A: chorzy na czerniaka w stadium nieoperacyjnym niekwalifikującym się do leczenia miejscowego lub z przerzutami, kohorta B: chorzy na CSCC w stadium nieoperacyjnym niekwalifikującym się do radioterapii bądź leczenia chirurgicznego lub z przerzutami) [69].

Cemiplimab jest również obecnie badany w leczeniu okołoperacyjnym u chorych na CSCC z grupy dużego ryzyka nawrotu (NCT04428671) w badaniu I fazy [70]. Lek podawany jest trzykrotnie przed operacją, a następnie w ciągu 2–6 tygodni od zakończenia radioterapii lub operacji, jeśli radioterapia nie była stosowana, do 18 podań, momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania jest wskaźnik odpowiedzi patologicznych, drugorzędowymi punktami końcowymi są: czas do wznowy miejscowej, czas do wznowy odległej, czas przeżycia wolnego od wznowy oraz OS.

Konflikt interesów

MD-Ś: honoraria za wykłady od firm Pierre Fabre, Merck KGaA, Sanofi Aventis, Novartis i BMS, za

udział w spotkaniach doradczych od firm Merck KGaA i Novartis oraz finansowanie udziału w konferencjach od firmy Novartis.

PR: honoraria za wykłady: firmy Novartis, Pfizer, MSD, Roche, BMS, Pierre Fabre, GSK, Amgen

Piśmiennictwo

- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012; 166(5): 1069–1080, doi: [10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x), indexed in Pubmed: [22251204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22251204/).
- Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, et al. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol.* 2015; 151(10): 1081–1086, doi: [10.1001/jamadermatol.2015.1187](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1187), indexed in Pubmed: [25928283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25928283/).
- Rutkowski P, Owczarek W, Nejcz D, et al. Raki skóry. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2020; 6(4): 203–224.
- Squamous Cell Skin Cancer. NCCN guidelines. V. 1 2021.
- Merkel Cell Carcinoma. NCCN Guidelines. V. 1 2021.
- Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol.* 2019; 30(1): 44–56, doi: [10.1093/annonc/mdy495](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy495), indexed in Pubmed: [30395155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395155/).
- Winkler JK, Schneiderbauer R, Bender C, et al. Anti-programmed cell death-1 therapy in nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2017; 176(2): 498–502, doi: [10.1111/bjd.14664](https://doi.org/10.1111/bjd.14664), indexed in Pubmed: [27061826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27061826/).
- Ikeda S, Goodman AM, Cohen PR, et al. Metastatic basal cell carcinoma with amplification of PD-L1: exceptional response to anti-PD1 therapy. *NPJ Genom Med.* 2016; 1, doi: [10.1038/npjgenmed.2016.37](https://doi.org/10.1038/npjgenmed.2016.37), indexed in Pubmed: [27942391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27942391/).
- Mohan SV, Kuo KY, Chang AL. Incidental regression of an advanced basal cell carcinoma after ipilimumab exposure for metastatic melanoma. *JAAD Case Rep.* 2016; 2(1): 13–15, doi: [10.1016/j.jocr.2015.11.007](https://doi.org/10.1016/j.jocr.2015.11.007), indexed in Pubmed: [27051815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27051815/).
- Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer.* 2016; 4: 70, doi: [10.1186/s40425-016-0176-3](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0176-3), indexed in Pubmed: [27879972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27879972/).
- Borradori L, Sutton B, Shayesteh P, et al. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases. *Br J Dermatol.* 2016; 175(6): 1382–1386, doi: [10.1111/bjd.14642](https://doi.org/10.1111/bjd.14642), indexed in Pubmed: [27059424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27059424/).
- Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer.* 2017; 5: 23, doi: [10.1186/s40425-017-0228-3](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0228-3), indexed in Pubmed: [28344809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28344809/).
- Burova E, Hermann A, Waite J, et al. Characterization of the Anti-PD-1 Antibody REGN2810 and Its Antitumor Activity in Human Knock-In Mice. *Mol Cancer Ther.* 2017; 16(5): 861–870, doi: [10.1158/1535-7163.MCT-16-0665](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0665), indexed in Pubmed: [28265006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28265006/).
- Libtayo, cemiplimab, Charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf
- Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. LBA47 Primary analysis of phase II results for cemiplimab in patients (pts) with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) who progress on or are intolerant to hedgehog inhibitors (HHIs). *Ann Oncol.* 2020; 31: S1175–S1176, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.2277](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2277).
- Lewis K, Peris K, Sekulic A, et al. 428 Interim analysis of Phase 2 results for cemiplimab in patients with metastatic basal cell carcinoma (mBCC) who progressed on or are intolerant to hedgehog inhibitors (HHIs). *J Immunother Cancer.* 2020; 8(Suppl 3): A453–A453, doi: [10.1136/jitc-2020-sitc2020.0428](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-sitc2020.0428).
- Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(6): 848–857, doi: [10.1016/S1470-2045\(21\)00126-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00126-1), indexed in Pubmed: [34000246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34000246/).
- Libtayo (cemiplimab) prescribing information.
- Stratigos A, Chen Cl, Ivanescu C, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) with locally advanced basal cell carcinoma

- (laBCC) treated with cemiplimab: Analysis of a phase II, open-label clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39(15_suppl): 9566–9566, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9566](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9566).
20. Papadopoulos K, Owonikoko T, Johnson M, et al. REGN2810: A fully human anti-PD-1 monoclonal antibody, for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)—Initial safety and efficacy from expansion cohorts (ECs) of phase I study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15_suppl): 9503–9503, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9503](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9503).
 21. Papadopoulos KP, Johnson ML, Lockhart AC, et al. First-In-Human Study of Cemiplimab Alone or In Combination with Radiotherapy and/or Low-dose Cyclophosphamide in Patients with Advanced Malignancies. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(5): 1025–1033, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-19-2609](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2609), indexed in Pubmed: [31796520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31796520/).
 22. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379(4): 341–351, doi: [10.1056/NEJMoa1805131](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805131), indexed in Pubmed: [29863979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863979/).
 23. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer*. 2016; 4: 70, doi: [10.1186/s40425-016-0176-3](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0176-3), indexed in Pubmed: [27879972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27879972/).
 24. Guminski A, Lim A, Khushalani N, et al. Phase 2 study of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC; Group 1): 12-month follow-up. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15_suppl): 9526–9526, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9526](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9526).
 25. Migden M, Khushalani N, Chang A, et al. Primary analysis of phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (laCSCC). *J Clin Oncol*. 2019; 37(15_suppl): 6015–6015, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.6015](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.6015).
 26. Migden MR, Khushalani NI, Chang AL, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(2): 294–305, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30728-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30728-4), indexed in Pubmed: [31952975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952975/).
 27. Rischin D, Migden MR, Lim AM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(1), doi: [10.1136/jitc-2020-000775](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000775), indexed in Pubmed: [32554615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32554615/).
 28. Migden M, Rischin D, Sasane M, et al. Health-related quality of life (HRQL) in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) treated with cemiplimab: Post hoc exploratory analyses of a phase II clinical trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 10033–10033, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10033](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10033).
 29. Rischin D, Khushalani N, Schmults C, et al. Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 10018–10018, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10018](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.10018).
 30. Hober C, Fredeau L, Ledard A, et al. 1086P Cemiplimab for advanced cutaneous squamous cell carcinoma: Real life experience. *Ann Oncol*. 2020; 31: S737, doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.1210](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1210).
 31. Rabinowitz G, Park S, Ellison D, et al. Checkpoint inhibition in immunosuppressed or immunocompromised patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Data from prospective Cemiplimab-rwlc Survivorship and Epidemiology (C.A.S.E.) study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): 9547–9547, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9547](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9547).
 32. Stevenson ML, Wang CQF, Abikhair M, et al. Expression of Programmed Cell Death Ligand in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Treatment of Locally Advanced Disease With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(4): 299–303, doi: [10.1001/jamadermatol.2016.5118](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5118), indexed in Pubmed: [28259107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259107/).
 33. Borradori L, Sutton B, Shayesteh P, et al. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases. *Br J Dermatol*. 2016; 175(6): 1382–1386, doi: [10.1111/bjd.14642](https://doi.org/10.1111/bjd.14642), indexed in Pubmed: [27059424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27059424/).
 34. Tran DC, Colevas AD, Chang AL. Follow-up on Programmed Cell Death 1 Inhibitor for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(1): 92–94, doi: [10.1001/jamadermatol.2016.3884](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.3884), indexed in Pubmed: [27784038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784038/).
 35. Blum V, Müller B, Hofer S, et al. Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases. *Eur J Dermatol*. 2018; 28(1): 78–81, doi: [10.1684/ejcd.2017.3209](https://doi.org/10.1684/ejcd.2017.3209), indexed in Pubmed: [29336323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336323/).
 36. Chen A, Ali N, Boasberg P, et al. Clinical Remission of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Auricle with Cetuximab and Nivolumab. *J Clin Med*. 2018; 7(1), doi: [10.3390/jcm7010010](https://doi.org/10.3390/jcm7010010), indexed in Pubmed: [29320468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29320468/).
 37. Choi FD, Kraus CN, Elsensohn AN, et al. Programmed cell death 1 protein and programmed death-ligand 1 inhibitors in the treatment of nonmelanoma skin cancer: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(2): 440–459, doi: [10.1016/j.jaad.2019.05.077](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.077), indexed in Pubmed: [31163235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31163235/).
 38. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 Study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase 2 trial. *Ann Oncol*. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.annonc.2021.07.008](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.008), indexed in Pubmed: [34293460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34293460/).
 39. Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguín N, et al. Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol*. 2020; 38(25): 2916–2925, doi: [10.1200/JCO.19.03054](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03054), indexed in Pubmed: [32673170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673170/).
 40. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, et al. Pembrolizumab as first line therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin: Interim results of the phase 2 CARSKIN trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15_suppl): 9534–9534, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9534](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9534).
 41. Bavencio (avelumab), charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_pl.pdf.
 42. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, 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(10): 1374–1385, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3), indexed in Pubmed: [27592805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27592805/).
 43. Nghiem P, Bhatia S, Brohl A, et al. 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): 9507–9507, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9507](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9507).
 44. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 7, doi: [10.1186/s40425-017-0310-x](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0310-x), indexed in Pubmed: [29347993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29347993/).
 45. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(1), doi: [10.1136/jitc-2020-000674](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000674), indexed in Pubmed: [32414862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32414862/).
 46. Nghiem P, Bhatia S, Brohl A, et al. Avelumab in patients with previously treated Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): Updated overall survival data after more than five years of follow-up. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): 9517–9517, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9517](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9517).
 47. Bullement A, D'Angelo S, Amin A, et al. 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–e21620, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e21620](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e21620).
 48. D'Angelo S, Russell J, Hassel J, et al. 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): 9530–9530, doi: [10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9530](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.9530).
 49. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé 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(9): e180077, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.0077](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0077), indexed in Pubmed: [29566106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29566106/).
 50. D'Angelo SP. First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: primary analysis after ≥15 months of follow-up from JAVELIN Merkel 200, a registrational phase 2 trial. *SITC*. 2019: P362.
 51. Walker JW, Lebbé C, Grignani G, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(1), doi: [10.1136/jitc-2019-000313](https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000313), indexed in Pubmed: [32269140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269140/).
 52. Wepler A, Meda LD, Silva I, et al. Durability of response to immune checkpoint inhibitors (ICI) in metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC) after treatment cessation. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): 9543–9543, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9543](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9543).
 53. 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, doi: [10.1056/NEJMoa1603702](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603702), indexed in Pubmed: [27093365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27093365/).
 54. Nghiem P, Bhatia S, Lipson E, 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, doi: [10.1200/jco.18.01896](https://doi.org/10.1200/jco.18.01896).

55. Topalian S, Bhatia S, Hollebecque A, et al. 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 Research*. 2017; 77(suppl_13): CT074.
56. Chang AL, Tran DC, Cannon JGD, et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(2): 564–566, doi: [10.1016/j.jaad.2018.08.017](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.017), indexed in Pubmed: [30145186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145186/).
57. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, et al. Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(22): 2476–2487, doi: [10.1200/JCO.20.00201](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00201), indexed in Pubmed: [32324435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324435/).
58. Topalian S, Bhatia S, Kudchadkar R, et al. Nivolumab (Nivo) as neoadjuvant therapy in patients with resectable Merkel cell carcinoma (MCC) in CheckMate 358. *J Clin Oncol*. 2018; 36(15_suppl): 9505–9505, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9505](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9505).
59. Pembrolizumab Compared to Standard of Care Observation in Treating Patients With Completely Resected Stage I-III Merkel Cell Cancer, STAMP Study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03712605>.
60. Immunotherapy Adjuvant Trial in Patients With Stage I-III Merkel Cell Carcinoma (I-MAT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04291885>.
61. Adjuvant Avelumab in Merkel Cell Cancer (ADAM). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03271372>.
62. Adjuvant Therapy of Completely Resected Merkel Cell Carcinoma With Immune Checkpoint Blocking Antibodies vs Observation (ADMEC-O). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02196961>.
63. Grignani G, Burgess M, Depenni R, et al. POD1UM-201: A phase II study of retifanlimab (INCMGA00012) in advanced or metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). *ESMO*. 2020: abstr. 1089P.
64. Akkooi AV, Ascierto P, Nathan P, et al. A phase II, open-label study to investigate the efficacy and safety of domatinostat in combination with avelumab in patients with advanced unresectable/metastatic Merkel cell carcinoma progressing on anti-PD-(L)1 antibody therapy: The MERKLIN 2 study. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): TPS9592–TPS9592, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps9592](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps9592).
65. Perrier A, Didelot A, Laurent-Puig P, et al. Epigenetic Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors. *Biomolecules*. 2020; 10(7), doi: [10.3390/biom10071061](https://doi.org/10.3390/biom10071061), indexed in Pubmed: [32708698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708698/).
66. O'Day S, Perez C, Wise-Draper T, et al. 423 Safety and preliminary efficacy of intratumoral cavrotolimod (AST-008), a spherical nucleic acid TLR9 agonist, in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid tumors. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(Suppl 3): A449–A449, doi: [10.1136/jitc-2020-sitc2020.0423](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-sitc2020.0423).
67. Study Evaluating Cemiplimab Alone and Combined With RP1 in Treating Advanced Squamous Skin Cancer (CERPASS). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04050436?term=RP1&cond=Skin+Cancer&draw=2&rank=1>.
68. Study of RP1 Monotherapy and RP1 in Combination With Nivolumab (IGNYTE). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03767348?term=RP1&cond=Skin+Cancer&draw=2&rank=2>.
69. A Study of SAR444245 Combined With Cemiplimab for the Treatment of Participants With Various Advanced Skin Cancers. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04913220?term=cemiplimab&cond=Skin+Cancer&draw=2&rank=1>.
70. Lowe M, Yushak M, Delman K, et al. Winship 4851-19: A pilot study of neoadjuvant and adjuvant cemiplimab for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): TPS9593–TPS9593, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps9593](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps9593).