https://doi.org/10.36290/xon.2023.055

# Efekt imunoterapie a radioterapie v léčbě karcinomu z Merkelových buněk u pacienta s myelodysplastickým syndromem

**Miroslav Důra[1], Ivana Krajsová[1], Jolana Mertová[2]**
[1]Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
[2]Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Autoři prezentují případ kompletní léčebné odpovědi u pacienta léčeného pro metastazující karcinom z Merkelových buněk kombinací radioterapie a imunoterapie avelumabem. Imunoterapie byla předčasně ukončena pro relaps myelodysplastického syndromu. I přes předčasné ukončení imunoterapie trvá obraz kompletní remise onemocnění. Diskutovány jsou klinické a histopatologické vlastnosti karcinomu z Merkelových buněk a doporučený terapeutický algoritmus. Pozornost je věnována managementu léčby avelumabem.

**Klíčová slova:** karcinom z Merkelových buněk, imunoterapie, avelumab, radioterapie, myelodysplastický syndrom, lichen sclerosus.

## Effect of immunotherapy and radiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma in a patient with myelodysplastic syndrome

The authors present a case of a complete treatment response in a patient treated for metastatic Merkel cell carcinoma with a combination of radiotherapy and immunotherapy with avelumab. Immunotherapy was terminated prematurely due to relapse of myelodysplastic syndrome. Despite premature termination of immunotherapy, complete disease remission has been sustained. Clinical and histopathological properties of Merkel cell carcinoma and the recommended treatment algorithm are discussed. Attention is paid to the management of avelumab treatment.

**Key words:** Merkel cell carcinoma, immunotherapy, avelumab, radiotherapy, myelodysplastic syndrome, lichen sclerosus.

## Kazuistika

Pacientem byl 70letý muž bez významné osobní i rodinné anamnézy. U pacienta byl v dubnu 2021 diagnostikován myelodysplastický syndrom s nadbytkem blastů – subtyp 2 (MDS-EB-2 dle WHO 2016). Vstupně byla přítomna neutropenie, anémie a trombocytopenie. V rámci nově diagnostikovaného MDS bylo provedeno celkové přešetření včetně CT trupu, kde nebyla prokázána lymfadenopatie. Pacient byl zařazen do klinické studie, v níž byl léčen kombinovanou chemoterapií azacitidin + venetoclax v opakujících se 28denních intervalech.

Po čtyřech cyklech chemoterapie, v červenci 2021, se u pacienta objevil nodulus na přední straně levého bérce, v jehož centru se posléze utvořil hnisající vřed. Zprvu bylo považováno za absces a pacient byl léčen perorálními antibiotiky, v této době byl stále neutropenický. Léčba MDS nebyla přerušena, pouze byl prodloužen interval mezi cykly chemoterapie.

Po šesti cyklech léčby, v listopadu 2021, došlo k normalizaci krevního obrazu a bylo dosaženo poklesu blastů v kostní dřeni pod 5 %, nález byl hodnocen jako myelodysplastický syndrom s multilineární dysplazií (MDS-MLD dle WHO 2016). V této době si pacient nahmatal zvětšené lymfatické uzliny v levém tříse. Opět byla zvažovaná infekční příčina lymfadenomegalie a pacient byl empiricky zaléčen antibiotiky, bez efektu na velikost uzlin. V únoru 2022 bylo provedeno CT trupu s nálezem levostranné tříselné a parailické lymfadenopatie. Vzhledem k suspekci na nádorovou duplicitu byla po 10 cyklech ukončena studiová léčba azacitidin + venetoclax. Pacient měl v té době

MUDr. Miroslav Důra, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
Miroslav.Dura@vfn.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):290-294
Článek přijat redakcí: 24. 3. 2023
Článek přijat k publikaci: 16. 4. 2023

normální hodnoty krevního obrazu a v kostní dřeni byl stacionární nález MDS-MLD.

Provedena byla diagnostická exstirpace části lymfatické uzliny z levého třísla. Histopatologický nález potvrdil diagnózu metastázy karcinomu z Merkelových buněk s propagací do perinodálního tuku. Imunohistochemicky vykazovaly nádorové buňky pozitivitu CKAE1/3, chromograninu a synaptofyzinu. Imunohistochemicky byla potvrzena přítomnost MCPyV (Merkel Cell Polyomavirus). Proliferační aktivita nádoru byla vysoká, přibližně 70 %.

**Obr. 1.** *PET/CT v březnu 2022 před zahájením imunoterapie prokazující nádorovou lymfadenopatii v retroperitoneu, parailicky vlevo, v levém třísle a přítomnost kostních metastáz*

Další hematologická léčba nebyla vzhledem k potvrzené nádorové duplicitě indikována.

Následné celotělové PET/CT v březnu 2022 prokázalo retroperitoneální, levostrannou parailickou a tříselnou lymfadenopatii a zároveň i patologickou akumulaci FDG (fluorodeoxy-glukózy) v lopatě levé kosti kyčelní a v pravém humeru (Obr. 1).

Při klinickém vyšetření dominovala výrazná prominující tuhá levostranná tříselná lymfadenopatie způsobující sekundární lymfedém celé levé dolní končetiny. Na přední straně levého bérce byla pouze naznačena makulopapula růžové barvy bez ulcerace v terénu známek chronické žilní insuficience (Obr. 2). Vzhledem k velmi pravděpodobné spontánní regresi primárního nádoru nebyl již tento projev excidován.

Iniciována byla zevní radioterapie prominující tříselné lymfadenopatie, aplikováno bylo na přelomu dubna a května 2022 celkově 16 frakcí po 2,5 Gy, bez komplikací. Klinicky došlo k částečné regresi lymfadenopatie se současnou částečnou regresí sekundárního lymfedému.

Vzhledem k přetrvávajícím metastatickým ložiskům v kostech byla následně v květnu 2022 zahájena imunoterapie avelumabem v plošné dávce 800 mg každé 2 týdny. Pro prohlubující se leukopenii (neutropenii a lymfopenii) byla léčba avelumabem po 4 dávkách přerušena.

Na restagingovém celotělovém PET/CT v červenci 2022 (tedy 2 měsíce od zahájení imunoterapie) byl potvrzen obraz kompletní remise onemocnění (Obr. 3), který přetrvává i na dalších restagingových vyšetřeních (Obr. 4). Imunoterapie avelumabem již nebyla reiniciována. Celkově tedy byly aplikovány pouze 4 dávky avelumabu.

V srpnu 2022 byla punkcí kostní dřeně potvrzena progrese z MDS-MLD do MDS-EB-2 a byla iniciována léčba nízkodávkovaným cytosinarabinosidem ve 28denních intervalech.

V listopadu 2022, po dvou cyklech nízkodávkovaného cytosinarabinosidu, bylo opět dosaženo regrese počtu blastů v kostní dřeni pod 5 % (MDS-MLD dle WHO 2016) a zlepšení krevního obrazu bez nutnosti podání substituce erytrocytů a trombocytů.

V průběhu imunoterapie, během roku 2022, se u pacienta objevila na penisu ložiska

**Obr. 2.** *Levý bérec s naznačenou růžovou makulopapulou (šipka) jakožto pravděpodobné reziduum spontánně regredovaného primárního nádoru*

lichen sclerosus et atrophicus. Klinicky se projevovala difuzně fibrotizovaným preputiem způsobující těsnou progredující fimózu. Lokální kortikosteroidní terapie betametazon-dipropionátem po dobu téměř 2 měsíců byla zcela bez efektu. V únoru 2023 proto byla provedena totální cirkumcize bez komplikací.

Aktuálně pokračuje léčba MDS nízkodávkovaným cytosinarabinosidem v cyklech. Pacient má uspokojivé hodnoty krevního obrazu bez nutnosti substituční a jiné podpůrné léčby a nemá, kromě mírného lymfedému levé dolní končetiny, žádné subjektivní stesky.

## Diskuze

Karcinom z Merkelových buněk (Merkel Cell Carcinoma, MCC) je vzácným maligním nádorem kůže, který zaujímá méně než 1 % všech maligních kožních nádorů. Jedná se o agresivní malignitu, jejíž pětileté přežití se pohybuje mezi 48 a 63 % (4). MCC primárně metastazuje do spádových lymfatických uzlin. Metastatické onemocnění se může rozvinout i v případě klinické absence primárního nádoru v souvislosti s jeho možnou spontánní regresí (6).

MCC vykazuje neuroendokrinní imunofenotyp, v literatuře se pro MCC užívá též synonymum primárně kožní neuroendokrinní karcinom. Dle původní představy je histogeneze MCC spatřována ve specifických mechanore-

**Obr. 3.** *Obraz kompletní remise onemocnění na restagingovém PET/CT v červenci 2022*

**Obr. 4.** *Trvající obraz kompletní remise onemocnění na restagingovém PET/CT v únoru 2023*

ceptorech kůže (Merkelovy buňky). Skutečná histogeneze tohoto nádoru je však dosud diskutovanou otázkou. Kromě Merkelových buněk je zvažován původ tohoto nádoru ve fibroblastech, epiteliálních či B-buněčných progenitorových buňkách (8). Není vyloučeno, že své typické imunofenotypické znaky získává MCC až v průběhu onkogeneze.

MCC se projevuje jako rychle rostoucí nodulus barvy kůže, vznikající nejčastěji v oblastech exponovaných slunci, který může zůstat klinicky nepovšimnut. Velmi vzácně je popisován jeho vznik i na očních víčkách (9). Vyšší výskyt MCC je zaznamenán u mužů vyššího věku, prokázaný vliv má imunosuprese včetně infekce HIV. Charakteristické vlastnosti MCC jsou v anglojazyčné literatuře shrnovány do mnemotechnické pomůcky AEIOU (A – Asymptomatic, E – Expanding rapidly, I – Immunosupression, O – Older than 50 years, U – Ultraviolet).

Popsány jsou dva subtypy MCC – MCC asociovaný s UV zářením a MCC asociovaný s tzv. Merkel Cell Polyomavirem (MCPyV), který zaujímá asi 80 % všech případů MCC (4). MCPyV+ MCC vykazuje lepší prognózu nežli MCPyV- MCC. Detekce MCPyV je možná jak molekulárně-genetickou analýzou, tak imunohistochemicky.

Histopatologicky je MCC charakterizován nádorovými noduly infiltrujícími korium a případně i podkožní tukovou tkáň (6). Vzhledem k vysokému lymfangiotropismu MCC je při histopatologickém vyšetření hojně přítomna lymfovaskulární invaze, a to i v oblastech relativně vzdálených primárnímu nádoru.

Imunohistochemicky je v buňkách MCC prokazována tečkovitá cytoplazmatická pozitivita cytokeratinů (včetně cytokeratinu 20) a markerů neuroendokrinní diferenciace (synaptofyzin, chromogranin, CD56) (6).

Na základě klinických a histopatologických charakteristik jsou MCC rozdělovány na low risk a high risk (4). Jakákoli z následujících vlastností klasifikuje MCC jakožto high risk: nádor velikosti ≥ 2 cm, lokalita na hlavě či krku, lymfovaskulární invaze, pozitivní sentinelová lymfatická uzlina, imunosuprese.

Doporučení pro léčbu pacientů s MCC a pro jejich další sledování jsou přejata z guidelines vypracovaných Evropskou asociací dermato-onkologie (European Association of Dermato-Oncology, EADO) (4).

Léčebnou metodou volby je široká excize primárního nádoru s bezpečnostním lemem přibližně 1 cm. Vzhledem k vysoké radiosenzitivitě a lymfangiotropismu MCC by měla následovat adjuvantní radioterapie oblasti jizvy v horizontu maximálně 8 týdnů po resekci. Absence klinických či radiologických známek generalizace je indikací k mapování sentinelové lymfatické uzliny. V případě její pozitivity by měla být užita adjuvantní radioterapie spádové oblasti, případně kompletní lymfadenektomie kombinovaná s radioterapií.

Při makroskopickém postižení regionálních lymfatických uzlin je doporučována kompletní lymfadenektomie. Následnou adjuvantní radioterapii je možno individuálně zvážit. Radioterapie má v léčbě MCC své postavení i v případech, kdy není chirurgické řešení z různých důvodů indikováno.

Pacienta po resekci MCC je doporučováno sledovat v prvních 3 letech každých 3 až 6 měsíců včetně sonografického vyšetření jizvy po primárním nádoru a spádových lymfatických uzlin. V dalších letech je možno kontroly plánovat v horizontu à 12 měsíců. U pacientů s vysokým rizikem (zejména po resekci onemocnění stadia III s postižením lymfatických

uzlin či imunosuprimovaných) je doporučeno intervaly kontrol individuálně zkrátit.

První volbou v léčbě metastazujícího MCC je imunoterapie avelumabem. Avelumab je plně humánní IgG1 monoklonální protilátka, která je vyráběna technologií rekombinantní DNA v suspenzní kultuře ovariálních buněk křečíka čínského.

Cílovým antigenem avelumabu je ligand receptoru PD-1 (Programmed Death Ligand 1, PD-L1). Receptor PD-1 je exprimován na membráně různých subtypů T lymfocytů. Za normálních podmínek dochází při navázání receptoru PD-1 na jeho ligandy PD-L1 či PD-L2, exprimované na antigen prezentujících i nádorových buňkách, k inhibici funkce T lymfocytů. Při selektivní blokaci PD-L1 monoklonální protilátkou je tento inhibiční signál přerušen a tím dochází k posílení protinádorové aktivity imunitního systému závislé na T lymfocytech. Posilována je jejich proliferace, cytotoxická aktivita a sekrece cytokinů. V případě avelumabu byla navíc prokázána indukce přímého rozpadu nádorových buněk prostřednictvím NK buněk na podkladě buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC – Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) (2, 11). Průběh léčebné odpovědi a spektrum nežádoucích účinků avelumabu jsou do velké míry analogické jiným imunoterapeutikům, které blokují signální kaskádu PD-1/PD-L1.

Léčebný efekt a bezpečnost avelumabu u pacientů s metastazujícím MCC, u kterých došlo k progresi po předchozí chemoterapii, byly hodnoceny v klinické studii JAVELIN Merkel 200 (3). Jednalo se o otevřenou, multicentrickou studii fáze II, do níž bylo zařazeno celkově 88 pacientů. Průměrný věk pacientů byl 72,5 roku (od 33 do 88 let), výrazně převažovali muži (73,9 %). Z celkového počtu 88 pacientů mělo 67 z nich primární lokalizaci MCC na kůži, u zbytku pacientů se MCC vyskytoval mimo kůži nebo nebyl primární nádor nalezen. Stran předchozí léčby mělo 52 pacientů jednu předchozí systémovou léčbu, 25 pacientů dvě linie předchozí systémové léčby a zbytek pacientů minimálně tři linie systémové léčby. Klinické hodnocení mělo pouze jedno rameno, v němž byli pacienti léčeni avelumabem v dávce 10 mg/kg každé dva týdny. Primárním sledovaným ukazatelem byla celková četnost odpovědí, potvrzená dle radiologických kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Dalšími hodnocenými ukazateli bylo trvání léčebné odpovědi, přežití bez progrese a celkové přežití. Četnost objektivních léčebných odpovědí dosáhla 33 %. Kompletní výsledky účinnosti avelumabu shrnuje Tab. 1. Léčba avelumabem prokázala prodloužení trvání léčebných odpovědí, naprostá většina pacientů (93 %) si udržela léčebný efekt po dobu více než 6 měsíců.

Avelumab byl pro léčbu metastazujícího MCC schválen FDA (Food and Drug Administration) v březnu 2017. V Evropě schválila EMA (European Medicines Agency) avelumab v září 2017. V České republice je avelumab dle aktuálního indikačního omezení SÚKL (informace k březnu 2023) hrazen v monoterapii v první linii léčby u dospělých pacientů starších 18 let s metastazujícím karcinomem z Merkelových buněk (klinického stadia IV) (10). Pacienti musí splnit obecné podmínky, jako je výkonnostní status, příznivé výsledky laboratorního vyšetření, absence závažného aktivního autoimunitního onemocnění či intersticiální plicní choroby a nepřítomnost klinické symptomatologie mozkových metastáz či jejich adekvátní ošetření. Tato omezení jsou analogická podmínkám při podávání jiných imunoterapeutik.

Léčba avelumabem je hrazena do progrese onemocnění (která je verifikovaná opakovaným CT vyšetřením v odstupu 4–8 týdnů z důvodu vyloučení tzv. pseudoprogrese) a/nebo neakceptovatelné toxicity. Maximální doba léčby avelumabem není stanovena. Avelumab se aplikuje v plošné dávce 800 mg v intravenózní infuzi trvající 60 min. každé 2 týdny. Premedikace před aplikací avelumabu užitím perorálního antihistaminika a paracetamolu je dle SPC vyžadována u prvních 4 dávek. V případě absence reakce v souvislosti s podáním infuze není premedikace u dalších dávek avelumabu požadována a její potřebu je možno individuálně zvážit. Při léčbě avelumabem je nutná monitorace jaterních a renálních funkcí, krevního obrazu včetně diferenciálního počtu, hormonů štítné žlázy a ranního kortizolu k časnému záchytu případné toxicity.

Četnost a závažnost nežádoucích účinků avelumabu byla hodnocena ve výše zmíněné klinické studii JAVELIN Merkel 200 (3). Z hlediska četnosti byl u avelumabu nejčastěji identifikován hypotyroidismus (v 5,7 %) a kožní toxicita ve formě exantému, erytému či pruritu. Pouze jednotlivé případy popsaly elevaci jaterních enzymů, kolitidu či nefritidu.

**Tab. 1.** *Výsledky účinnosti avelumabu v klinické studii JAVELIN Merkel 200 (3)*

| **Nejlepší celková odpověď** | **N = 88 procento (počet pacientů)** |
|---|---|
| kompletní odpověď | 11,4 % (10) |
| částečná odpověď | 21,6 % (19) |
| stabilizace onemocnění | 10,2 % (9) |
| progresivní onemocnění | 36,4 % (32) |
| nehodnotitelné | 20,5 % (18) |
| **Objektivní četnost odpovědí** | 33 % |
| **Trvání odpovědi** | **n = 29** |
| medián (v měsících) | 40,5 |
| rozpětí (v měsících) | 2,8–41,5 |
| trvání ≥ 6 měsíců | 93 % |
| trvání ≥ 1 rok | 71 % |
| trvání ≥ 2 roky | 67 % |
| trvání ≥ 3 roky | 52 % |

V případě selhání imunoterapie avelumabem, její intolerance či kontraindikace, je ke zvážení systémová chemoterapie. Užívána je nejčastěji kombinace platinových derivátů a etoposidu (4).

Rozvoj MCC u pacientů s hematoonkologickým onemocněním je dobře dokumentovaným jevem, hlavní roli zde pravděpodobně hraje imunosuprese. Katerji et al. (2022) provedla porovnávací studii, v níž porovnávala vlastnosti MCC u pacientů s hematoonkologickým onemocněním a bez něj (7). Pacienty s MCC a současným hematoonkologickým onemocněním (nejčastěji CLL/SLL) byli častěji muži a predilekčními lokalitami vzniku MCC u těchto pacientů byla překvapivě kůže neexponovaná slunečnímu záření (např. hýždě).

O možném vlivu protinádorové imunoterapie na MDS není dosud v literatuře dostatek informací. Publikován byl izolovaný případ progrese MDS při imunoterapii pembrolizumabem (anti-PD-1 protilátkou) u pacientky s metastazujícím melanomem (5).

Vznik lichen sclerosus et atrophicus jakožto imunitně podmíněného nežádoucího účinku protinádorové imunoterapie je v literatuře velmi vzácně popisován (1). V případě avelumabu však takový případ publikován dosud nebyl a je otázkou, zda byl jeho vznik u výše popsaného pacienta podmíněn léčbou či zda se jedná o náhodnou koincidenci.

## LITERATURA

**1.** Alharbi A, Khobrani A, Noor A, et al. Risk of lichen sclerosus and lichen planus in patients receiving immune checkpoint inhibitors. Int J Environ Res Public Health. 2022;20(1):580.
**2.** Arenberger P. Karcinom z Merkelových buněk. Remedia. 2019;30.
**3.** 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):e000674.
**4.** Gauci ML, Aristei C, Becker JC, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022. Eur J Cancer. 2022;171:203-231.
**5.** Greenplate AR, Johnson DB, Roussel M, et al. Myelodysplastic syndrome revealed by systems immunology in a melanoma patient undergoing anti-PD-1 therapy. Cancer Immunol Res. 2016;4(6):474-480.
**6.** International Agency for Research on Cancer, et al. WHO Classification of Skin Tumours. Edited by D. E. Elder, 4th ed.: IARC; 2018.
**7.** Katerji R, Yigit N, Lozeau D, et al. Merkel cell carcinoma in the setting of hematologic disease is associated with unique features and potential pitfalls. Ann Diagn Pathol. 2022;56:151868.
**8.** Kervarrec T, Samimi M, Guyétant S, et al. Histogenesis of Merkel cell carcinoma: A comprehensive review. Front Oncol. 2019;9:451.
**9.** Krásný J, Šach J, Kolín V, et al. Merkelův karcinom víček (klinicko-histologická studie). Čes. a slov. Oftal. 2018;74(5):198-205.
**10.** BAVENCIO, 20MG/ML INF CNC SOL 1X10ML, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 12.03.2023]. Avaible from: https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0222464.
**11.** [online]. Copyright © [cit. 12.03.2023]. Avaible from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_en.pdf.