

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 křečička čínské.

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 přerušena 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 odpovědi, potvrzená dle radiologických kritérií RECIST (Response Evaluation Criteria in

Solid Tumors). Dalšími hodnocenými ukazateli bylo trvání léčebné odpovědi, přežití bez progresu 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 progresu onemocnění (která je verifikovaná opakovaným CT vyšetřením v odstavu 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 zachytu 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 hypotyreoidismus (v 5,7%)

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

Nejllepší 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 %

a kožní toxicita ve formě exantému, erytému či pruritu. Pouze jednotlivé případy popsaly elevaci jaterních enzymů, kolitidu či nefritidu.

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 hematologickým 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 hematologickým onemocněním a bez něj (7). Pacienty s MCC a současným hematologickým 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 progresu 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.