



ГОДИНА III • юни | 2021

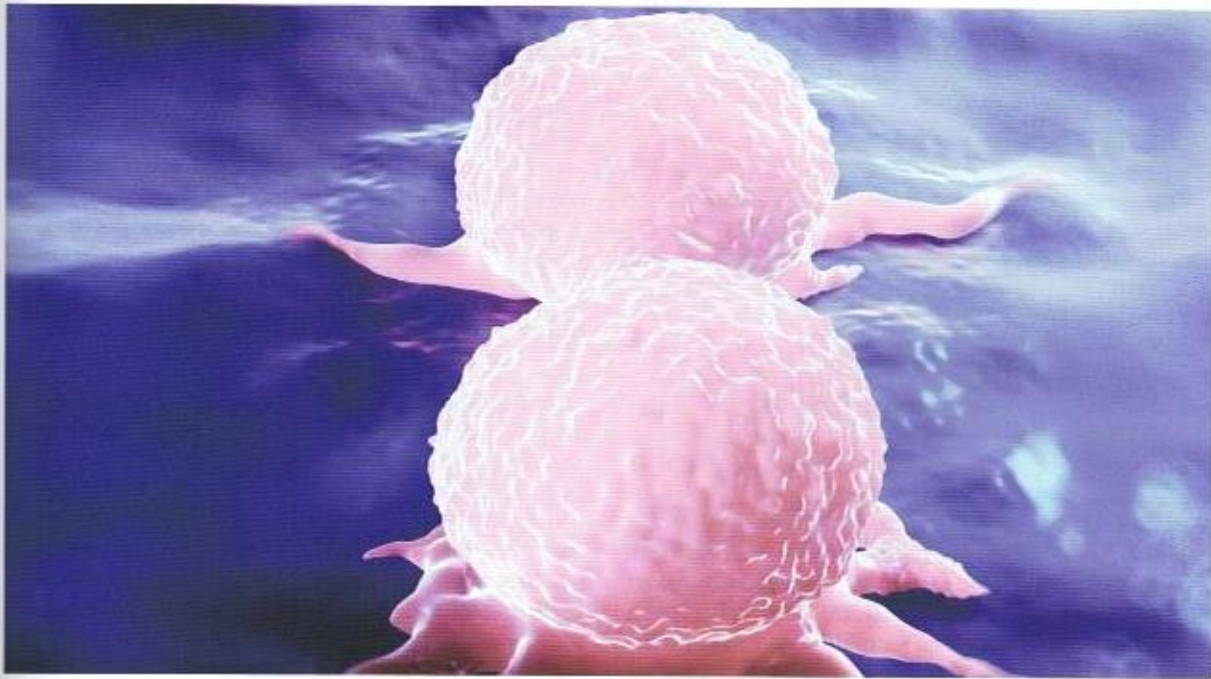
ОНКОЛОГИЯ ХЕМАТОЛОГИЯ

Броят е посветен на
XI научна конференция
на УСБАЛ по онкология



ИНТЕРВЮ

„Пациентите с хематологични заболявания
имат достъп до широк спектър съвременни
терапевтични средства“



Възможности за съвременно лечение на Меркел-клетъчен карцином

Ива Гаврилова

Клиника по онкодерматология, УСБАЛ по онкология - София

Резюме: Меркел-клетъчният карцином (МКК) е рядък и изключително агресивен злокачествен кожен тумор със склонност към ранно метастазиране и лоша прогноза. Пациентите с МКК достигат 5-годишна преживяемост в 78% от случаите с локализирано заболяване, 52% при засягане на регионални лимфни възли и едва 19% при хематогенни метастази.

Приблизително една трета от пациентите с МКК загиват от болестта в рамките на 5 години, което представлява най-високата смъртност сред кожните неоплазми, включително малигнения меланом. Avelumab е първото моноклонално антитяло, одобрено от FDA за лечение на метастатичен МКК въз основа на резултатите от клиничното изпитване JAVELIN Merkel 200. В изпитването SPEAR-Merkel на Асоциацията на онкологичните практики в САЩ е изследван отговор на пациенти с локално авансирал и метастатичен МКК при първа линия лечение с avelumab в реалната клинична практика. Процентът на отговор в SPEAR-Merkel е сравним между пациентите с локално авансирал и метастатичен МКК. Проучването доказва ползите от прилагане на avelumab като първа линия по отношение на преживяемостта, които са подобни на тези при пациентите в проучването JAVELIN Merkel 200 (част Б) и други проучвания от реалната клинична практика.

Невроендокринният карцином на кожата, добил популярност повече като тумор от клетките на Меркел (Меркел-клетъчен карцином – МКК), е рядко злокачествено заболяване на кожата. Въпреки че се приема за невроендокринен тумор, произходът на туморните клетки е спорен, като се предполага, че може да е от епидермалните стволови клетки. След 1980 г., с въвеждането на антителата срещу цитокератин 20 (СК20), улесняващо диагностиката му, заболяемостта се покачва значително, което се отнася за възможността за по-прецизната му хистологична

верификация. Туморът се отличава с агресивно протичане, като над 37% от случаите в световен мащаб са със засягане на лимфни възли при поставяне на диагнозата, а 6-12% дебютират с далечни метастази (1-4). От друга страна, при пациентите с локорегионална форма на заболяването има честота на рецидивите в диапазона от 43 до 48% (1, 4). 5-годишната преживяемост достига 78% при локализирано заболяване, 52% – при разпространение на тумора в регионални лимфни възли, и едва 19% при локално напреднало или метастатично заболяване (1). МКК е тумор с висока



смъртност – между 33 и 46%, и сред пациентите с кожни злокачествени тумори заема челно място като причина за смърт дори пред малигнения меланом (1, 6).

МКК се среща по-често при имунокомпрометирани пациенти: по-конкретно тези, които са претърпели трансплантация на органи, с HIV инфекция, с лимфопролиферативни злокачествени заболявания или провеждащи лечение с имunosupресори. Други доказани рискови фактори са прекомерно излагане на ултравиолетови лъчи, някои генетични аномалии и интеграция на полиомавирус в клетките на Меркел (MCPyV), която се установява в близо 80% от случаите (1-4). Проявява се предимно по фото-експонирани телесни зони и при възрастни пациенти над 70 години, като болните под 50 години са рядкост, а появата в детска възраст – казуистика. Засяга предимно хора със светла кожа, като мъжкият пол преобладава (1-3, 6). Лоши прогностични фактори са възраст над 60 години, мъжки пол, първична лезия над 2 cm и липса на агювантно лъчелечение. Дебелината на тумора е значителен рисков фактор за 5-годишна преживяемост: пациенти с тумор, по-дебел от 10 mm, имат 18% оцеляване срещу 69% при тумор, по-тънък от 10 mm (4-7). Туморът метастазира обикновено през първите три години със засягане най-често на лимфните възли от регионалния басейн, следван по честота от далечни кожни метастази, засягане на бял гроб, централна нервна система, кости и черен гроб (6).

Водещо лечение при локализирано заболяване е оперативното, в обем широка ексцизия на първичен тумор (5, 16). В 32% от случаите при първичния клиничен преглед регионалните лимфни възли са негативни, но се откриват микроскопски метастази в тях. Именно затова точното стадирание изисква задължително провеждане на сентинелна биопсия на регионалните лимфните възли. 5-годишната преживяемост при хистологично верифицирани негативни лимфни възли достига 76%, докато при пациентите с клинично негативни такива, при които не е проведена стадираща сентинелна биопсия, тя е 59% (4-7). Меркел-клетъчният карцином е лъчечувствителен тумор и радиотерапията е неизменен елемент от неговото лечение според съответните индикации.

Системното лечение при неоперабилен локално авансирал (лаМКК) и метастатичен Меркел-клетъчен карцином (мМКК) преди получаване на одобрение за употреба на препарата avelumab от FDA беше химиотерапията. МКК като цяло е чувствителен на химиотерапия тумор, но положителният ефект от нея рядко е продължителен. Въпреки че процентът на обективен отговор (ORR) е висок – 52-61%, продължителността на отговора (DOR) е ниска – 2-4 месеца, и е свързана с токсични ефекти като миелосупресия и неутропения (7-10). Такива нежелани лекарствени реакции са особено безпокоителни при популацията с мМКК, която включва голям брой пациенти на възраст ≥ 65

години, повечето имунокомпрометирани, води до влошаване качеството им на живот и значително повишаване на болестността.

Стандартно използваните режими с полихимиотерапия са препоръчителни само в метастатичен IV стадий, само като втора линия при липса на алтернатива и предимно за палиативно повлияване на симптомите. Утвърдена е схемата etoposide и topotecan в комбинация с carboplatin или cisplatin, като може да се обсъжда и комбинацията от cyclophosphamide, vincristine и doxorubicin (7-10).

Данните за значимата роля на имunosupресията в патогенезата на МКК и неговата висока имуногенност дават основание за използването на терапия, които стимулират противотуморните имунни отговори: по-специално антители, насочени срещу PD-L1 и неговия рецептор PD-1. Свързването на PD-L1 с PD-1 инхибира сигналните пътища на Т-клетките, които играят роля в оцеляването, пролиферацията и цитотоксичната активност на тези клетки (11). Одобрението на FDA за употреба на първото моноклонално анти-PD-L1 анти тяло avelumab от 2017 г. при мМКК се основава на резултатите от част А на изпитването JAVELIN Merkel 200 (ClinicalTrials.gov: NCT02155647). В част А са изследвани 88 пациенти с прогресия на заболяването на фона на предходна химиотерапия за мМКК. След 1 година на проследяване процентът на постигане на обективен отговор е 33,0%, като 74% от постигнатите отговори се задържат повече от година, а средната обща преживяемост (OS) е 12,9 месеца (11, 12). В част Б на JAVELIN Merkel 200 са включени пациенти, които не са получавали предходна системна терапия за мМКК. При анализ на данните, които включват ≥ 15 месеца проследяване на 116 пациенти, процентът на постигане на обективен отговор от ≥ 6 месеца е наблюдаван при 39,7%, средната продължителност на отговора е 18,2 месеца, медианата на OS е 20,3 месеца, а 12-месечната честота на OS е 60% (11-14). Нежелани лекарствени реакции от степен ≥ 3 са наблюдавани при 21 пациенти и не са настъпили смъртни случаи, свързани с лечението. Впоследствие avelumab е одобрен за лечение на мМКК в различни страни по света, включително в Европа (14,15). От 2018 г. в насоките на Националната онкологична мрежа на САЩ (NCCN) се препоръчва терапия с avelumab като първа линия лечение за мМКК (13-16).

Проучването SPEAR-Merkel (Study Informing Treatment Pathway Decisions in Merkel Cell Carcinoma) стартира в голяма мрежа от онкологични практики в САЩ с цел оценка на настоящите подходи на лечение и клинични резултати в реалната клинична практика сред пациентите с лаМКК или мМКК, които са започнали лечение с avelumab като първа линия (16). Данните за използването и резултатите от avelumab като първа линия на лечение в условията на неклинично проучване разширяват познанията от реалната клинична практика, в го-



пълнение към резултатите от основните изпитвания или публикуваните проспективни проучвания, и предоставят допълнителна практическа информация в полза на клиницистите. SPEAR-Merkel е ретроспективно, обсервационно, дескриптивно проучване на 148 пациенти с лаМКК или мМКК, започнали първа линия лечение с avelumab между 1 март 2017 г. и 31 март 2019 г. (период на идентификация на пациента) в Американската онкологична мрежа (USON) и проследени до 30 септември 2019 г. (16). Резултатите от SPEAR-Merkel допълват данните, получени в клиничните изпитвания, тъй като са включени пациенти, които обикновено не отговарят на условията и не са подходящи за клинично проучване (напр. пациенти с лош функционален статус). Медианите на общата преживяемост и преживяемостта без прогресия не са достигнати при пациентите с лаМКК и са съот-

ветно 20,2 и 10,0 месеца при пациентите с мМКК. Честотата на постигане на отговор е сравнима в кохортите лаМКК и мМКК (съответно 66,7% и 63,2%)(16). SPEAR-Merkel е първото проучване, което изследва резултатите и показва клинични ползи от лечението с avelumab като първа линия при пациенти с лаМКК, както и такива с мМКК в онкологичната мрежа от практику в САЩ. Резултатите от SPEAR-Merkel са в съответствие с тези, наблюдавани в основните данни от изпитванията от програмата за клинични проучвания JAVELIN Merkel и дори показват клинични ползи откъдето получените в JAVELIN, по-точно при пациенти с лаМКК в популация от реалната клинична практика, като изглеждат подобни на тези на пациентите с мМКК. Данните от SPEAR-Merkel допълват настоящите познания за използването на здравните ресурси при пациенти с лаМКК или мМКК, получаващи avelumab в реалната клинична практика (13-16).

Библиография:

1. Heath M, Jaimes N, Lemos B et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J. Am. Acad. Dermatol.* 58 (3), 375-381 (2008).
2. Koljonen V. Merkel cell carcinoma. *World J. Surg. Oncol.* 4, 7 (2006).
3. American Cancer Society. Survival rates for Merkel cell carcinoma. (2020). <https://www.cancer.org/cancer/merkel-cell-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
4. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J. Clin. Oncol.* 23 (10), 2300-2309 (2005).
5. Tai P. A practical update of surgical management of Merkel cell carcinoma of the skin. 2013 ISRN.
6. Schadendorf D, Lebbe C, Zur Hausen A et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur. J. Cancer.* 71, 53-69 (2017).
7. Iyer JG, Blom A, Doumani R et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med.* 5(9), 2294-2301 (2016).
8. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol.* 13(19), 1699-1710 (2017).
9. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol.* 13(14), 1263-1279 (2017).
10. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget* 8 (45), 79731-79741 (2017).
11. Bavencio (avelumab) Summary of product characteristics. Merck KGaA, Darmstadt, Germany; 2020.
12. Walker JW, Lebbe 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* 8 (1), e000313 (2020).
13. 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* 6 (1), 7 (2018).
14. D'Angelo SP, Lebbe C, Mortier L et al. 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 Congress, November 6-10, 2019 National Harbor, MD, USA (2019).
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel cell carcinoma. V1(2020). (2020). https://merkelcell.org/wp-content/uploads/2017/10/MCC_v.2.2019-2.pdf NCCN Treatment guidelines for MCC. V1 2020.
16. Cowey CL et al. Real-world clinical outcomes with first-line avelumab in locally advanced/metastatic Merkel cell carcinoma in the USA: SPEAR-Merkel *Future Oncol.* 2021 Mar 12.