

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-49-52

**Цитирование:** Владимирова Л. Ю., Алькина А. К. Карцинома меркеля. Современные возможности лекарственной терапии. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 49–52.

## КАРЦИНОМА МЕРКЕЛЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Л.Ю. Владимирова, А.К. Алькина

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Для корреспонденции: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru)

Карцинома Меркеля (КМ) — редкая и агрессивная немеланомная опухоль кожи. Пациенты с данной патологией имеют крайне неблагоприятный прогноз и низкие показатели 5-летней выживаемости. На сегодняшний день основными методами лечения являются хирургическое вмешательство, лучевая терапия и лекарственная терапия. Развитие новых опций иммунотерапии и значительно увеличивает показатели ОВ и ВБП. На данном этапе активно применяется использование пембролизумаба, авелумаба, ниволумаба в лечении распространенной и метастатической КМ. Также, ведутся исследования ниволумаба в неоадъювантном и адъювантном режимах у пациентов с КМ, которые уже демонстрируют положительные результаты. Важно отметить, что исследователи не ограничиваются на изучении иммунотерапии в монорежиме, но и рассматривают ее сочетание, например, с иммуномодулирующими препаратами, онколитическими вирусами и адаптивной клеточной терапией.

**Ключевые слова:** карцинома Меркеля, иммунотерапия, МСРyV, пембролизумаб, авелумаб, ниволумаб.

### ВВЕДЕНИЕ

Карцинома Меркеля (КМ) — редкая и очень агрессивная нейроэндокринная опухоль кожи. У одной трети пациентов при выставлении первичного диагноза наблюдаются локально-регионарные метастазы (например, транзитные метастазы) или метастазы в лимфатические узлы [1]. Как правило, с КМ превалируют пациенты старше 70 лет [2]. Основными факторами риска являются: иммуносупрессия, воздействие ультрафиолетового излучения (УФ), лица с опухолями кожи в анамнезе, а также выявление в крови антител к полиомавирусу клеток Меркеля (МСРyV). Пациенты с метастатической карциномой Меркеля (мКМ) имеют неблагоприятный прогноз — 5-летняя выживаемость этой группы больных составляет примерно 14%.

В ходе канцерогенеза происходят изменения в геноме из-за воздействия УФ излучения, или интеграции генома МСРyV, или экспрессии большого и малого Т-антигенов, которые приводят к нарушениям в различных сигнальных путях. КМ с МСРyV(–) почти всегда содержит мутации в гене RB1, который регулирует клеточный цикл, в то время как большинство КМ с МСРyV(+) содержит интактный RB1 [3,4]. Существует предположение, что инактивация RB1 путем возникновения мутации в нем или связывания с ним большого Т-антигена необходимы для канцерогенеза КМ [5]. Помимо мутации в гене RB1, при КМ с МСРyV(–) имеются инактивирующие мутации или делеции гена

TP53, при КМ с МСРyV(+) обычно встречается TP53 дикий тип [6,7]. В нескольких исследованиях было отмечено, что как при КМ с МСРyV(+), так и МСРyV(–) могут быть мутации, активирующие рецепторные тирозинкиназы и нисходящий сигнальный путь роста PI3K-AKT-mTOR [8].

На сегодняшний день, хирургическое вмешательство остается стандартным методом лечения пациентов с резектабельной первичной КМ. При невозможности выполнения оперативного лечения или как этап комбинированного лечения применяется лучевая терапия (ЛТ). Ранее до появления иммунотерапии, применялась химиотерапия, что при мКМ с крайне неблагоприятным прогнозом позволяло достигнуть медианы до прогрессирования приблизительно в 3–8 месяцев. Однако в настоящее время в арсенале врача-онколога есть три иммунотерапевтических препарата для лечения КМ: авелумаб, пембролизумаб и ретифанлимаб, который был одобрен FDA совсем недавно [9–11].

### JAVELIN Merkel 200: Авелумаб при метастатической карциноме Меркеля

В исследовании JAVELIN Merkel 200 II фазы проводилась оценка эффекта авелумаба (анти-PD-L1 антитело) у пациентов с мКМ [12–14]. В этом исследовании участвовали 2 когорты больных. В часть А были включены пациенты (n = 88), получавшие авелумаб во второй линии лекарственного

лечения, в части В, оценивался авелумаб в режиме первой линии ( $n = 116$ ). В ходе исследования авелумаб в дозе 10 мг/кг вводили каждые 2 недели до прогрессирования заболевания или возникновения непереносимой токсичности. Основными конечными точками были общий ответ (ОО) в части А и продолжительность ОО в части В.

Частота ответа на лечение авелумабом в части А составила 33%, а частота полного ответа — 10% [12]. Медиана длительности ответа была довольно продолжительной и составила 40 месяцев. В части В, не связанной с лечением, частота ответа составила 40%, а полный ответ — 19%, медиана длительности ответа была значительно короче и составила приблизительно 18 месяцев [13]. Необходимо отметить, что большинство ответов на лечение были отмечены довольно рано, как правило, в течение первых двух месяцев (медиана 6,1 недели).

В части А при применении авелумаба во второй линии трехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 21%, а ОВ составила 32% [12,14]. При дальнейшем наблюдении пятилетняя ОВ составила 26%, при медиане ОВ 12,6 мес [14]. В части В лечение авелумабом первой линии привело к тому, что однолетняя ВБП составила 31%, а ОВ составила 60% [13]. Медиана ВБП составила 4 мес., а медиана ОВ — 20,3 мес. На основании результатов исследования JAVELIN Merkel 200, авелумаб был одобрен для взрослых и детей в возрасте старше 12 лет с мКМ [10].

НЯ, возникающие на фоне терапии авелумабом при КМ, были аналогичными тем, которые обычно ожидаются при использовании иммунотерапевтических препаратов, при этом у большинства пациентов наблюдали управляемые НЯ [12]. Примерно у 11% пациентов были НЯ  $\geq 3$  степени. Наиболее распространенными из них были: усталость (25%), диарея (12,5%), тошнота (12,5%) и сыпь (9%).

#### **CITN-09/KEYNOTE-017: Пембролизумаб в первой линии терапии распространенной карциномы Меркеля**

Пембролизумаб — это анти-PD-1 антитело, одобренное FDA в 2018 году для лечения пациентов с рецидивирующей, местно-распространенной или метастатической КМ [9]. Основанием послужили результаты исследования II фазы KEYNOTE-017, в котором участвовали пациенты ( $n = 50$ ) с рецидивирующей, местно-распространенной или метастатической КМ [15]. В данное исследование включались пациенты, которым выполнение хирургического вмешательства и ЛТ было невозможно. Больные получали пембролизумаб в течение 2 лет с момента достижения первичной конечной точкой. ОО составил 58%, а полный ответ — 15%.

Был проведен анализ взаимосвязи между экспрессией PD-L1, статусом МСРyV и ответом на пембролизумаб, однако клинически значимой корреляции не обнаружено. В зависимости от вирусного статуса при КМ преимуществ на фоне применения иммунотерапии также не выявлено. Результаты терапии пембролизумабом были схожими

как для КМ с МСРyV(+), так и для КМ с МСРyV(-), несмотря на то, что оба подтипа имеют различные геномные профили. Поэтому в настоящее время тестирование на экспрессию PD-L1 или другие биомаркеры не влияет на принятие решения о назначении пациентам с КМ иммунотерапии.

Показатель ВБП в течение 3 лет составил 39%, в то время как медиана ВБП составила 16,8 месяцев. Показатель ОВ за 3 года был близок к 60%, однако медиана ОВ еще не достигнута. Очевидно, что использование иммунотерапии для лечения КМ дает гораздо лучшие результаты по сравнению с химиотерапией, при которой, как мы уже отмечали ранее, медиана ВБП составила 3–8 месяцев.

В этом исследовании не было отмечено новых НЯ, все НЯ были характерными для иммунотерапии. У 30% пациентов были НЯ 3 степени и выше. 16% пациентов прекратили участие в исследовании из-за НЯ, произошел 1 эпизод смерти, связанный с лечением.

#### **Ретифанлимаб в лечении карциномы Меркеля**

По результатам исследования PODIUM-201 II фазы (NCT03599713) в марте 2023 года FDA был одобрен новый анти-PD-1 ингибитор ретифанлимаб для лечения пациентов с метастатической, рецидивирующей или местно-распространенной КМ. В исследовании приняли участие 65 пациентов, не получавших химиотерапию. Больным назначали ретифанлимаб внутривенно по 500 мг каждые 4 недели в течение 24 месяцев. ОО составил 52%, но окончательные результаты исследования еще не опубликованы [11, 16].

Какова же оптимальная продолжительность лечения при КМ? Хотя окончательные результаты еще не опубликованы, в подобных исследованиях пациенты проходят лечение, как правило, в течение 2 лет. Иногда, если был достигнут полный ответ, возможно рассмотреть прекращение лечения раньше. После прекращения иммунотерапии в связи с агрессивным течением КМ и высокого риска рецидива рекомендовано тщательное наблюдение с проведением контрольного обследования каждые 3–6 месяцев. Кроме регулярного визуального осмотра кожи, необходимо обследование лимфатических узлов, при необходимости дополнительные методы исследования.

#### **Роль Ниволумаба + Ипилиумаба $\pm$ стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) при КМ: рефрактерность и ответ опухоли**

Одной из ключевых проблем при КМ являются ограниченные опции, доступные пациентам с прогрессированием на фоне анти-PD-1/PD-L1 терапии. При рефрактерности к PD-1 может быть использована химиотерапия, но, как правило, это не приводит к впечатляющим результатам. Переключение с одного анти-PD-1/PD-L1 препарата на другой обычно так же не дает преимуществ в лечении данной группы больных. Таким пациентам лучше предлагать участие в новых клинических исследованиях.

В одном из последних исследований при распространенной форме КМ изучалась комбинация ниволумаба и ипилимумаба в сочетании со СЛТ или без нее [17]. Ипилимумаб вводили по 1 мг/кг каждые 6 недель, а ниволумаб — по 240 мг каждые 2 недели. Применение обоих препаратов продолжалось в течение 2 лет на протяжении всего исследования.

В этом исследовании приняли участие две когорты, в которые было включено 50 пациентов. В одну группу вошли пациенты ( $n = 24$ ), ранее не получавшие иммунотерапию, где был продемонстрирован ОО (100%). Вторая группа состояла из пациентов ( $n = 26$ ), резистентных к предшествующей терапии анти-PD-1/PD-L1 ингибиторами, где ОО составил примерно 30%. В ходе исследования также изучалось, добавляет ли СЛТ какую-либо пользу к иммунотерапии, однако это не показало достоверных отличий.

Медиана ВБП в исследуемых группах, не получавших иммунотерапию, в этом анализе достигнута не была. У пациентов с предшествующей иммунотерапией, которые получали ниволумаб + ипилимумаб ± СЛТ медиана ВБП составила приблизительно 3–4 месяца. Таким образом, комбинация ниволумаба и ипилимумаба является возможным эффективным вариантом терапии у пациентов с КМ, особенно у тех, кто изначально рефрактерен к терапии анти-PD-1 ингибиторами.

#### **Продолжающиеся исследования в терапии карциномы Меркеля**

Продолжающиеся на сегодняшний день исследования изучают применение различных иммуномодулирующих агентов, таких как IL-12, IL-15 и IL-17, отдельно или в комбинации с иммунотерапевтическими препаратами, а также использование онколитических вирусов при КМ. Текущие испытания также направлены на исследование роли ЛТ, агонистов toll-подобных рецепторов и использование адаптивной клеточной терапии.

#### **CheckMate 358: Применение Ниволумаба в неоадъювантной терапии при резектабельной карциноме Меркеля**

Иммунотерапия также стала рассматриваться и в рамках неоадъювантной терапии при КМ. В исследовании CheckMate 358 пациентам с резектабельной КМ ( $n = 39$ ) неоадъювантно вводили до 2 доз ниволумаба [18]. При медиане наблюдения 20 месяцев частота pCR составила 47%, а медиана ВБП и показатели ОВ на момент публикации данных еще не были достигнуты. Трое пациентов не смогли перенести запланированную операцию. У одного из них до операции наблюдалось прогрессирование заболевания, а у двоих развились НЯ. С учетом полученных результатов для таких пациентов крайне важно использовать мультидисциплинарный подход с участием хирургов, радиотерапевтов и химиотерапевтов, на предмет применения неоадъювантной терапии КМ.

#### **ADMEC-O: применение адъювантной терапии Ниволумабом при карциноме Меркеля**

ADMEC-O — это исследование II фазы, в котором сравнивался год применения ниволумаба в адъювантном режиме. Было включено 179 пациентов, прооперированных по поводу КМ [19]. Через 2 года у 87% пациентов, получавших ниволумаб, не выявлено признаков заболевания, по сравнению с 74% с группой контроля, однако полученные данные статистически незначимы, и показатели ОВ на сегодня еще неизвестны.

#### **Другие клинические исследования адъювантной иммунотерапии при распространенной карциноме Меркеля**

Два продолжающихся исследования посвящены использованию адъювантной иммунотерапии при КМ. В исследовании STAMP (NCT03712605) у пациентов с полнотью резецированной КМ ± ЛТ проводилась оценка эффективности пембролизумаба в сравнении с контрольной группой. В исследовании ADAM (NCT03271372) изучалась эффективность адъювантного авелумаба по сравнению с плацебо у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство или ЛТ. Основной конечной точкой для обоих этих исследований была ВБП. Изучение роли иммунотерапии в адъювантном лечении КМ в этих исследованиях продолжается.

## **ВЫВОДЫ**

Таким образом, иммунотерапия с применением анти-PD-1/PD-L1-терапии является предпочтительным вариантом системной терапии при распространенной КМ. Для пациентов с КМ в ходе проведенных и продолжающихся исследований было зарегистрировано уже несколько опций иммунотерапии, например, FDA одобрены авелумаб, пембролизумаб и ретифанлимаб. В ходе продолжающегося исследования комбинация ниволумаба и ипилимумаба привела к повышению ОО на 31% у пациентов с предшествующим лечением ИКТ и на 100% у пациентов, не получавших ИКТ. При этом определенные перспективы имеют исследования с неоадъювантным и адъювантным подходами. Неоадъювантное лечение ниволумабом с последующим хирургическим вмешательством привело к увеличению частоты pCR на 47%. Кроме того, новые текущие исследования при КМ направлены на изучение эффективности иммунотерапии в сочетании, например, с иммуномодулирующими препаратами, онколитическими вирусами и адаптивной клеточной терапией, участие в которых пациентов с КМ является важным для поиска новых опций системной терапии такого редкого, но в тоже время агрессивного онкологического заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Becker JC, Schrama D, zur Hausen A. In: Rook's Textbook of Dermatology. 9. Ch. 145. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. Vol. 12. John Wiley & Sons, Inc.; 2016.
2. Lewis DJ, Sobanko JF, Etzkorn JR, et al. Merkel cell carcinoma. *Dermatol Clin.* 2023;41:101-115.
3. Starrett CJ, et al. Merkel cell polyomavirus exhibits dominant control of the tumor genome and transcriptome in virus-associated merkel cell carcinoma. *mBio.* 2017;8:e02079-16.
4. Cimino PJ, et al. Retinoblastoma gene mutations detected by whole exome sequencing of Merkel cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2014;27:1073-1087.
5. Borchert S, et al. High-affinity Rb binding, p53 inhibition, sub-cellular localization, and transformation by wild-type or tumor-derived shortened Merkel cell polyomavirus large T antigens. *J. Virol.* 2014;88:3144-3160.
6. Wong SQ, et al. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Res.* 2015;75:5228-5234.
7. Rodig SJ, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J. Clin. Invest.* 2012;122:4645-4653.
8. Goh G, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget.* 2016;7:3403-3415.
9. Pembrolizumab [prescribing information]. Rahway, NJ: Merck Sharp & Dohme; 2023.
10. Avelumab [prescribing information]. Rockland, MA: EMD Serono; 2022.
11. Retifanlimab [prescribing information]. Wilmington, DE. Incyte Corporation; 2023.
12. 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:e000674.
13. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002646.
14. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after >5 years of follow-up. *ESMO Open.* 2021;6:100290.
15. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002478.
16. Oncology Nursing News. FDA grants accelerated approval to retifanlimab for locally advanced Merkel cell carcinoma. [oncnursingnews.com/view/fda-grants-accelerated-approval-to-retifanlimab-for-locally-advanced-merkel-cell-carcinoma](https://oncnursingnews.com/view/fda-grants-accelerated-approval-to-retifanlimab-for-locally-advanced-merkel-cell-carcinoma). Accessed April 4, 2023.
17. Kim S, Wuthrick E, Blakaj D, et al. Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel cell carcinoma: a randomised, open label, phase 2 trial. *Lancet.* 2022;400:1008-1019.
18. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the Check-Mate 358 Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:2476-2487.
19. Becker JC, Ugurel S, Leiter-Stoppke U, et al. Adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) versus observation in completely resected Merkel cell carcinoma (MCC): disease-free survival (DFS) results from ADMEC-O, a randomized, open-label phase II trial. Presented at: ESMO Congress; September 9-13, 2022. Abstract 787O.