

Роль авелумаба в лечении пациентов с карциномой Меркеля: обзор литературы и собственные данные

К.В. Орлова✉, ORCID: 0000-0002-0442-5917, e-mail: krisman03@gmail.com

Н.Н. Петенко, ORCID: 0000-0002-5692-0223, e-mail: n.petenko@gmail.com

В.В. Назарова, ORCID: 0000-0003-0532-6061, e-mail: jezerovel@gmail.com

Л.В. Демидов, ORCID: 0000-0002-8562-6082, e-mail: demidov.lev@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Карцинома Меркеля является редкой и агрессивной опухолью кожи, которая трудно поддается лечению даже на ранних стадиях. На этапе метастатического процесса возможности системного лечения ограничены, стандартная химиотерапия позволяет добиться краткосрочного контроля заболевания у половины пациентов без существенного влияния на общую выживаемость. Новые иммунологические препараты, ингибирующие PD-1/PD-L1, изменили прогноз этого заболевания. Авелумаб – это полностью гуманизированное моноклональное анти-PD-L1-антитело IgG1, которое блокирует взаимодействие лиганда программированной гибели-1 (PD-L1) на опухолевой клетке и рецептора программированной гибели-1 на лимфоците (PD-1), устраняя уклонение опухоли от иммунной системы.

Применение авелумаба у пациентов с метастатической/местнораспространенной неоперабельной карциномой Меркеля обеспечивает контроль болезни у 43,2% пациентов во второй и последующих линиях терапии с частотой объективных ответов (ЧОО) 33%. У 86% пациентов, ответивших на лечение, эффект сохранялся в течение ≥ 6 мес., медиана длительности ответа составила 40,5 мес. Ответы на лечение отмечались независимо от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли и наличия полиомавируса клеток Меркеля (MCPyV). Показатель 3-летней общей выживаемости достиг 32%. В первую линию терапии авелумаб более эффективен, контроль болезни отмечен у 78,6% пациентов, с ЧОО 71,5% длительностью ≥ 6 мес.

Переносимость терапии авелумабом в первую, во вторую и последующие линии была удовлетворительной с приемлемым профилем нежелательных явлений. Наиболее частыми НЯ были утомляемость, диарея и тошнота.

В России лечение авелумабом получили 7 пациентов с метастатической/местнораспространенной неоперабельной карциномой Меркеля в рамках программы расширенного доступа и общей медицинской практики.

Ключевые слова: карцинома Меркеля, авелумаб, анти-PD-L1, экспрессия PD-L1, химиотерапия

Для цитирования: Орлова К.В., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Демидов Л.В. Роль авелумаба в лечении пациентов с карциномой Меркеля: обзор литературы и собственные данные. *Медицинский совет*. 2020;(9):94–100. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-94-100.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Avelumab for the treatment of patients with Merkel cell carcinoma

Kristina V. Orlova✉, ORCID: 0000-0002-0442-5917, e-mail: krisman03@gmail.com

Natalia N. Petenko, ORCID: 0000-0002-5692-0223, e-mail: n.petenko@gmail.com

Valeria V. Nazarova, ORCID: 0000-0003-0532-6061, e-mail: jezerovel@gmail.com

Lev V. Demidov, ORCID: 0000-0002-8562-6082, e-mail: demidov.lev@gmail.com

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Merkel cell carcinoma is a rare and aggressive skin tumor that is difficult to treat even at early stages. Treatment approaches for advanced disease are limited and standard chemotherapy provides short-lived disease control in half of patients without significant impact on the overall survival. The new immunotherapy with anti-PD-1/PD-L1 inhibitors allows to improve clinical outcomes of this disease. Avelumab is a fully human IgG1 monoclonal anti-PD-L1 antibody that blocks the interaction between programmed cell death ligand 1 (PD-L1) on tumor cells and programmed cell death-1 receptor (PD-1) on T cells, thereby eliminating immunosuppression in the tumor microenvironment. Avelumab provides disease control in 43,2% of the patients with metastatic/locally advanced unresectable Merkel cell carcinoma for the second and subsequent lines treatment with the objective response rate (ORR) 33%. The response was ongoing for ≥ 6 months in 86% of patient with median duration of response 40,5 months. Responses occurred irrespectively of PD-L1 expression and presence of polyomavirus in tumor cells (MCPyV), 3-year overall survival rate reached 32%. Avelumab is more effective for the first line of treatment, providing the disease control in 78,6% the patients with ORR 71,5% lasting for ≥ 6 months. Treatment is well tolerated for the first, second and subsequent lines, demonstrating the adequate safety profile. The most common adverse events were fatigue, diarrhea and nausea. There were 7 patients in Russia treated with avelumab for metastatic/locally advanced unresectable Merkel cell carcinoma.

Keywords: Merkel cell carcinoma, avelumab, anti-PD-L1, PD-L1 expression, chemotherapy

For citation: Orlova K.V., Petenko N.N., Nazarova V.V., Demidov L.V. Avelumab for the treatment of patients with Merkel cell carcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):94–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-94-100.

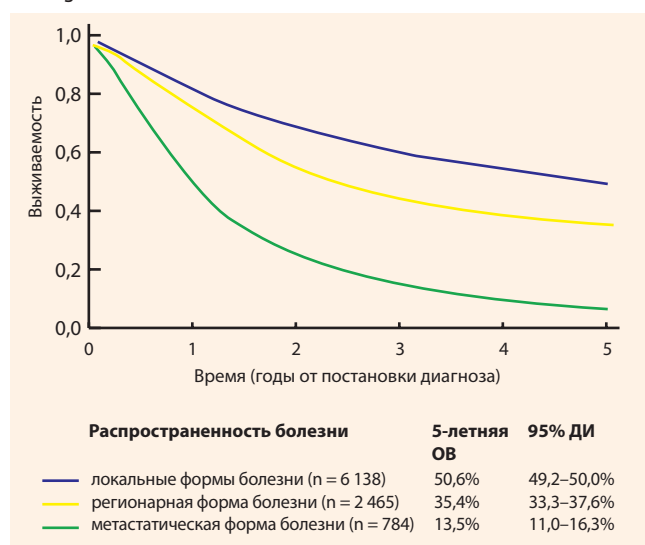
Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Карцинома Меркеля (КМ) – это редкая первичная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой, впервые описанная Toker в 1972 г. Отмечается ежегодный прирост заболеваемости: например, в США заболеваемость КМ удвоилась в период между 2000 и 2013 гг. [1–5]. В настоящее время в США регистрируется около 2500 новых случаев КМ ежегодно [5]. Ожидается, что к 2025 г. заболеваемость КМ превысит 3000 случаев в год, аналогичный рост заболеваемости также ожидается в Австралии и многих странах Европейского союза [3–5]. Рост заболеваемости может быть обусловлен увеличением продолжительности жизни людей (старение населения), а также улучшением диагностики этой редкой опухоли. Считается, что в 80% случаев КМ является полиомавирус-ассоциированной (МCPyV) опухолью, в остальных случаях (20%) – связана с воздействием УФ-излучения и мутациями, обусловленными этим воздействием [6–8]. КМ характеризуется частым развитием местных рецидивов, метастазированием, а также высокой смертностью. Так, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) варьирует от 13,5% для IV стадии заболевания (метастатическая форма) до 51% для I стадии заболевания (локальная форма) в зависимости от распространенности болезни на момент постановки диагноза (рис. 1) [9].

● **Рисунок 1.** Общая выживаемость пациентов с карциномой Меркеля в зависимости от распространенности болезни на момент постановки диагноза

● **Figure 1.** Overall survival of patients with Merkel cell carcinoma stratified by local, nodal, and distant metastatic disease at the time of diagnosis



Традиционно лечение распространенных форм (метастатической и местнораспространенной неоперабельной) карциномы Меркеля ограничивалось проведением химиотерапии, которая в зависимости от клинической ситуации дополнялась лучевой терапией. Химиотерапия, которую обычно использовали в качестве терапии первой линии, включала в себя препараты платины и этопо-

зида, в качестве второй и последующих линий – циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и др. Частота объективного ответа (ЧОО) на фоне химиотерапии первой линии, как правило, более 50% (варьирует от 53 до 61%) при медиане выживаемости без прогрессирования 3,1 мес. [10]. Режимы на основе препаратов платины чаще приводят к объективным ответам: 21% vs 17% полных ответов и 29% vs 17% частичных ответов по сравнению с режимами, не содержащими препараты платины, соответственно. Эффективность химиотерапии в качестве терапии второй и последующих линий приводит к меньшей ЧОО (от 8 до 23%) и показателям выживаемости без прогрессирования менее 3 мес. Сводные данные по эффективности химиотерапии представлены в табл. 1. Отсутствие значимого влияния химиотерапии на общую продолжительность жизни пациентов способствовало постоянному поиску новых, более эффективных вариантов лекарственной терапии [10–14].

● **Таблица 1.** Сводные данные эффективности химиотерапии
● **Table 1.** Chemotherapy efficacy summary

Автор, год	Тип исследования	Количество пациентов	Результат
Cowe, 2017 [11]	Ретроспективное	20 (2L+)	ЧОО – 20% Медиана ДО – 1,7 мес. Медиана ВБП – 2,1 мес. 6 мес. ВБП – 0 Медиана ОВ – 4,4 мес.
		67 (1L)	ЧОО – 31,3% Медиана ДО – 5,7 мес. Медиана ВБП – 4,6 мес. 6 мес. ВБП – 44,8% 12 мес. ВБП – 21,8% Медиана ОВ – 10,2 мес.
Becker, 2016 [13, 14]	Ретроспективное	34 (2L)	ЧОО – 8,8% Медиана ВБП – 3,0 мес. Медиана ОВ – 5,3 мес. Медиана ДО – 1,9 мес. 6 мес. ДО – 0 6 мес. ВБП – 2,9%
Iyer, 2016 [12]	Ретроспективное	62 (1L и 2L+)	ЧОО на 1L ХТ – 55% Медиана ВБП – 3,1 мес. Медиана ОВ – 9,5 мес. ЧОО на 2L ХТ – 23%

Примечание. L – линия терапии, ХТ – химиотерапия, ЧОО – частота объективного ответа, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ДО – длительность ответа.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Лиганд программированной гибели-1 (PD-L1) экспрессируется на поверхности опухолевых клеток КМ, а также на клетках микроокружения опухоли, предполагая возможность применения ингибиторов PD-1 и PD-L1 в лечении данной патологии [15, 16], что было подтверждено данными ряда клинических исследований [17–21]. В данной статье мы представляем обзор данных об эффективности применения анти-PD-L1 моноклонального антитела авелумаб для лечения пациентов с распространенными формами КМ и собственные клинические наблюдения.

Авелумаб – это полностью гуманизированное моноклональное анти-PD-L1 IgG1 антитело, которое было ускоренно одобрено в марте 2017 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA)¹ для лечения пациентов (взрослых и детей ≥ 12 лет) с метастатической карциномой Меркеля. Препарат одобрен как у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне предшествующей химиотерапии, так и у пациентов, которые ранее не получали системную терапию по поводу метастатической и/или местнораспространенной неоперабельной формы карциномы Меркеля^{2,3}. Далее препарат получил одобрение EMA⁴ в странах Европейского союза и Министерства здравоохранения Российской Федерации⁵.

Ранее по показанию «карцинома Меркеля» FDA присвоило авелумабу статус орфанного препарата, то есть фармацевтического лекарственного средства, разработанного для лечения редких заболеваний, а также статус принципиально нового лекарственного средства, или «прорывной терапии». Помимо этого, авелумабу был присвоен статус приоритетного рассмотрения на одобрение. Обязательным условием ускоренного одобрения препарата являются предварительные данные, свидетельствующие о том, что он потенциально может продемонстрировать преимущество над существующими режимами терапии по одной или более клинически значимым конечным точкам исследования. Принятое FDA решение основано на результатах открытого многоцентрового клинического исследования 2-й фазы JAVELIN Merkel 200. Его основной целью было оценить частоту и длительность объективного ответа (ЧОО) у пациентов с метастатической карциномой Меркеля с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии. Всем участникам исследования назначался авелумаб в дозе 10 мг/кг в/в каждые 2 недели. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациента от участия в исследовании. В соответствии с полученными результатами ЧОО составила 33% (95% ДИ 23,3–43,8%). Полный и частичный ответы были зарегистрированы у 11 и 22% пациентов соответственно. Среди 29 пациентов, которые ответили на терапию, длительность ответа составила от 2,8 до 23,3+ мес. и у 86% пациентов она сохранялась в течение ≥ 6 мес. Ответы на терапию наблюдались независимо от экспрессии PD-L1 и полиомавируса клеток Меркеля (MCPyV) [19].

Исследование JAVELIN Merkel 200 – это международное многоцентровое открытое одностороннее исследование II фазы, разделенное на 2 части (А и В).

Часть А – включает 88 пациентов с метастатической и/или местнораспространенной неоперабельной карциномой Меркеля, у которых было отмечено прогрессирование заболевания на фоне предшествующей химиотерапии (2L+) [19, 20, 22].

Часть В – на момент публикации (2018 г.) включает 39 пациентов с метастатической и/или местнораспространенной неоперабельной карциномой Меркеля, ранее не получавших лекарственную терапию (1L) [21].

Период набора в **часть А** исследования JAVELIN Merkel 200 составил с 25 июля 2014 г. по 3 сентября 2015 г., когда было включено 88 пациентов, ранее получавших 1 или более линий системной противоопухолевой терапии. При периоде наблюдения 36 мес. и более (data cut-off 14 сентября 2018 г.) медиана времени наблюдения составила 40,8 мес. (36,4–49,7). Медиана продолжительности терапии составила 3,9 мес. (0,5–47,9 мес.); 6 пациентов (6,8%) получали терапию более 3 лет. Спустя 44 мес. наблюдения (проводилась оценка только ОВ и последующего лечения, data cut-off 2 мая 2019 г.) 3 пациента (3,4%) продолжают получать терапию авелумабом. Основной целью данного исследования была оценка частоты объективного ответа (ЧОО) по данным независимой оценки в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1. Дополнительно оценивались такие параметры, как длительность ответа, ВБП, ОВ, безопасность, а также был проведен анализ биомаркеров.

При продолжительности наблюдения 36 мес. и более подтвержденные объективные ответы были зарегистрированы у 29 из 88 пациентов, что составило 33% (95% ДИ 23,3–43,8%), включая полный ответ (ПО) у 10 пациентов (11,4%). При сравнении пациентов, которые ранее получали 1-ю линию предшествующей терапии ($n = 52$), по сравнению с теми, кто получил 2-ю и более линий предшествующей терапии ($n = 36$), ЧОО составила 40,4% (95% ДИ 27,0–54,9%) и 22,2% (95% ДИ 10,1–39,2%) соответственно. У пациентов с наличием висцеральных метастазов ($n = 47$) или без висцеральных метастазов ($n = 41$) на момент начала терапии ЧОО составила 34,0% (95% ДИ 20,9–49,3%) и 31,7% (95% ДИ 4,0–45,6%) соответственно. Также был проведен анализ экспрессии PD-L1 и MCPyV. ЧОО у пациентов с PD-L1+ ($n = 57$) или PD-L1– ($n = 16$) составила 36,8% (95% ДИ 24,4–50,7%) и 18,8% (95% ДИ 4,0–45,6%) соответственно. ЧОО среди MCPyV+ ($n = 46$) составила 28,3% (95% ДИ 16,0–43,5%) и 35,5% (95% ДИ 19,2–54,6%). Объективные ответы сохранялись у 17 из 29 пациентов (58,6%) при последней оценке, включая 5 пациентов с ПО. Сводные данные представлены в *табл. 2*. Медиана длительности ответа составила 40,5 мес. (95% ДИ 18,0 мес. – не достигнута). Время до ответа и его длительность для каждого пациента представлены на *рис. 2*. Длительные ответы (более 3 лет) наблюдались как среди PD-L+ пациентов, так и среди PD-L– пациентов. Показатели 24 и 36 мес. ВБП составили 26% (95% ДИ 17–36%) и 21% (95% ДИ 12–32%) соответственно. Анализ общей выживаемости, проведенный спустя ≥ 44 мес. наблюдения, продемонстрировал медиану ОВ – 12,6 мес. (95% ДИ 7,5–17,1 мес.) с 36 и 42 мес. ОВ 32% (95% ДИ 23–42%) и 31% (95% ДИ 22–41%) соответственно (*рис. 3*).

¹ FDA drug approvals and database. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/avelumab-bavencio>.

² RUSSCO, новости онкологии. Режим доступа: <https://rosoncology.ru/news/oncology/2017/03/27-1/>.

³ МЕЛАНОМА.ПРО, специалистам. Режим доступа: <https://melanomapro.ru/blog/post/29>.

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio>.

⁵ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2adff0fa-21d9-476b-a603-46a4deb9c7f9&t=.

● **Таблица 2.** Объективный ответ на фоне терапии авелумабом в рамках 2-й и более линии терапии спустя ≥ 36 мес. наблюдения

● **Table 2.** Objective responses to avelumab as second and subsequent lines of therapy after ≥ 36 months of follow-up

Ответ (n = 88)	
Подтвержденная общая частота наилучшего ответа	n (%)
Полный ответ	10 (11,4)
Частичный ответ	19 (21,6)
Стабилизация болезни	9 (10,2)
Прогрессирование болезни	32 (36,4)
Не оценено	18 (20,5)
Частота объективного ответа (95% ДИ), %	33,0 (23,3–43,8)
Частота контроля заболевания, %	43,2
Продолжительность ответа (n = 29)	
Медиана длительности ответа (95% ДИ), мес.	40,5 (18,0 – не достигнуто)
Пациенты, у которых ответ сохраняется (95% ДИ), %	
≥ 6 мес.	93 (75–98)
≥ 1 года	71 (51–85)
≥ 2 лет	67 (47–82)
≥ 3 лет	52 (26–73)

Промежуточные результаты исследования JAVELIN Merkel 200 **часть В** были опубликованы в 2018 г. [21]. В скрининг части В было включено 52 пациента, из которых 39 пациентов соответствовали всем критериям и получили 1 и более введений авелумаба (был проведен анализ переносимости терапии), средний возраст пациентов составил 75 лет (47–88 лет) с медианой наблюдения 5,1 мес. (0,3–11,3 мес.). Заранее спланированный анализ эффективности был проведен среди 29 из 39 пациентов, период наблюдения за которыми составил по крайней мере 3 мес. Медиана продолжительности терапии составила 12 нед. (от 2,0 до 49,9 нед.). Лечение продолжалось у 24 пациентов (61,5%), и 15 пациентов (38,5%) завершили лечение по разным причинам (7 пациентов – прогрессирование болезни, 6 пациентов – нежелательные явления и у 2 пациентов наступил летальный исход). В рамках данного запланированного анализа была проведена оценка переносимости лечения среди всех 39 пациентов, включенных в часть В исследования, а также оценка эффективности при сроке наблюдения минимум 3 мес. (29 пациентов) и 6 мес. (14 пациентов). Сводные данные по частоте и продолжительности объективных ответов, полученных в рамках первой линии терапии, представлены в *табл. 3* [21].

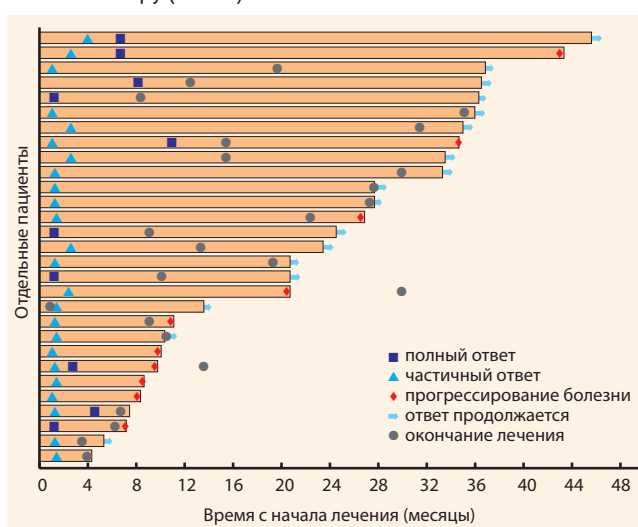
Переносимость терапии авелумабом как среди пациентов, получающих лечение во вторую и последующие линии, так и среди пациентов, которые получали авелумаб в первую линию терапии, была удовлетворительной с приемлемым профилем нежелательных явлений (НЯ). В части А и части В исследования JAVELIN Merkel 200 было зарегистрировано 77,3 и 71,8% НЯ, связанных с лечением любой степени, соответственно. При этом не было зарегистрировано ни одного НЯ 4-й степени. Наиболее частыми НЯ были утомляемость (n = 22, 25%), диарея (n = 11, 12,5%) и тошнота (n = 11, 12,5%) (часть А). У 19 пациентов (21,6%) были отмечены иммуноопосредо-

ванные НЯ любой степени (≥ 3 -й степени у 4 (4,5%) пациентов: гипотиреоз, повышение уровня трансаминаз). Частота НЯ, которые привели к отмене терапии, составила 9,1% (8 пациентов). В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного летального исхода, связанного с лечением авелумабом.

В 2020 г. в журнале «Иммунотерапия рака» (Journal for ImmunoTherapy of Cancer) вышла публикация резуль-

● **Рисунок 2.** Время до развития ответа и длительность ответа среди пациентов, получающих авелумаб во 2-й и более линии (n = 29)

● **Figure 2.** Time to response and duration of response among patients receiving avelumab as second-line and as subsequent lines of therapy (n = 29)



● **Таблица 3.** Ответ на фоне терапии авелумабом в рамках первой линии терапии (n = 29, данные запланированного анализа)

● **Table 3.** Patients outcomes to avelumab as first line therapy (n = 29, planned analysis data)

Исходы (n = 29)	Период наблюдения, пациенты	
	≥ 3 мес. (n = 29)	≥ 6 мес. (n = 14)
Зарегистрированный ответ (по критериям RECIST 1.1)		
Полный ответ	4 (13,8)	4 (28,6)
Частичный ответ	14 (48,3)	6 (42,9)
Стабилизация болезни	3 (10,3)	1 (7,1)
Прогрессирование болезни	7 (24,1)	2 (14,3)
Не оценено*	1 (3,4)	1 (7,1)
Частота объективного ответа (95% ДИ), %	62,1 (42,3–79,3)	71,4 (41,9–91,6)
Продолжительность ответа (n = 18)	≥ 3 мес. (n = 18)	≥ 6 мес. (n = 10)
Медиана длительности ответа (95% ДИ), мес.	Не достигнута (4,0–НД)	Не достигнута (4,0–НД)
Пациенты, у которых ответ сохраняется (95% ДИ), %		
≥ 3 мес.	93 (61–99)	100 (НО)
≥ 6 мес.	83 (46–96)	89 (43–98)

* У пациента наступил летальный исход до оценки из-за нежелательного явления, не связанного с терапией авелумабом. НО – не оценено; НД – не достигнуто.

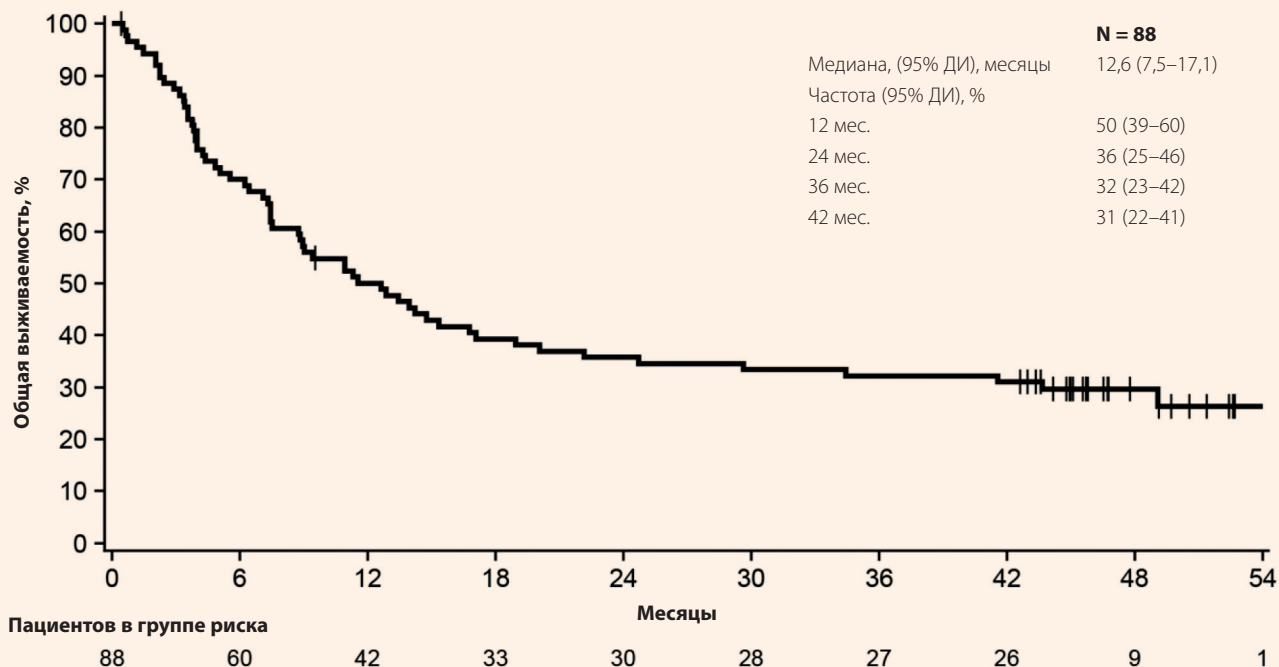
татов эффективности и безопасности авелумаба в рамках глобальной программы раннего доступа [25]. В период с 15 декабря 2015 г. по 4 марта 2019 г. было одобрено 558 из 620 запросов от врачей из 38 стран на участие пациентов в данной программе. Основными критериями для участия были наличие метастатической/

местнораспространенной неоперабельной карциномы Меркеля и прогрессирование заболевания на фоне предшествующей химиотерапии, а также пациенты, которые не могли быть кандидатами для участия в клинических исследованиях по поводу метастатической КМ в связи с наличием сопутствующих заболеваний и состояний.

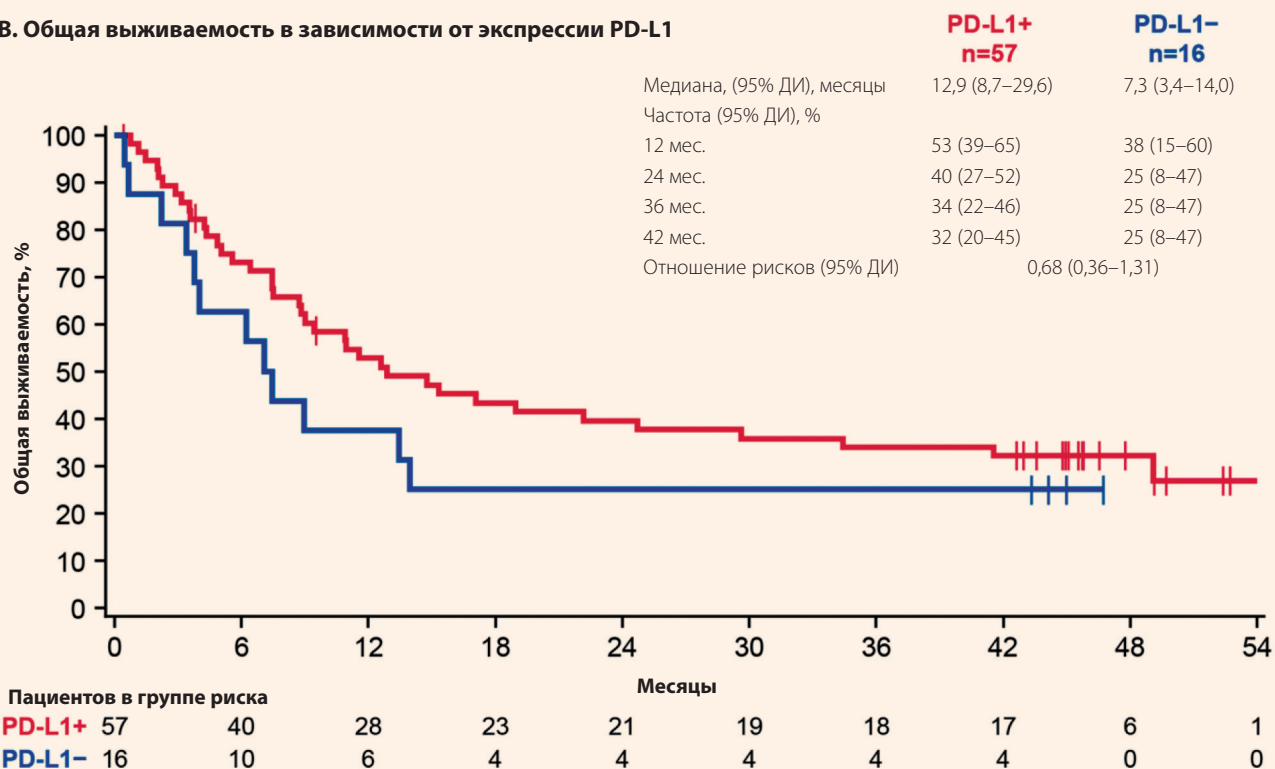
● **Рисунок 3.** Общая выживаемость пациентов, получающих авелумаб в качестве терапии 2-й и более линии

● **Figure 3.** Overall survival of patients receiving avelumab as second-line and as subsequent lines of therapy

А. Среди всех пациентов, включенных в исследование (n = 88)



В. Общая выживаемость в зависимости от экспрессии PD-L1



После одобрения глобальной команды пациентов включали в программу, и для каждого пациента исходно предоставлялся авелумаб на первые 3 мес. терапии с дальнейшей оценкой эффективности и переносимости терапии. В случае достижения объективного ответа (полный ответ или частичный), стабилизации заболевания или наличия клинической пользы, по мнению лечащего врача, лечение было продолжено в прежнем режиме: авелумаб в дозе 10 мг/кг в/в каждые 2 недели. Всего лечение авелумабом получили 494 пациента. На момент проведения анализа были доступны данные для оценки ответа у 240 пациентов. Частота объективного ответа – 46,7% (включая 22,9% полных ответов), частота контроля заболевания составила 71,2%. Достигнутые в рамках программы раннего доступа показатели ЧОО и контроля болезни даже выше полученных в ходе исследования JAVELIN Merkel 200 части A, несмотря на значительное увеличение количества пациентов, а также наличие пациентов в состоянии иммуносупрессии (наличие ВИЧ-инфекции, состояние после трансплантации органа, пациенты, получающие высокие дозы стероидов и др.).

Программы раннего доступа позволяют пациентам с ограниченными возможностями лечения получить доступ к современной терапии, которую они вряд ли бы смогли получить при отсутствии такой программы. Насколько нам известно, данная программа раннего доступа является самой крупной и единственной программой доступа к анти-PD1/PD-L1 терапии при этом редком заболевании.

По данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России лечение авелумабом в России получили 6 пациентов в рамках программы раннего доступа, а также 1 пациент в рамках общей клинической практики после регистрации авелумаба в России. Подробные результаты лечения пациентов будут представлены при достаточном сроке наблюдения (ориентировочно конец 2020 г. – начало 2021 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности химиотерапии в лечении пациентов с неоперабельной и/или метастатической карциномой Меркеля ограничены короткими периодами ремиссии, а также низкой ЧОО при использовании во вторую и последующие линии терапии. Высокая эффективность иммунотерапии авелумабом среди пациентов с неоперабельной и/или метастатической карциномой Меркеля была показана как в первую, так и во вторую и последующие линии терапии. Следует отметить, что, согласно литературным данным, во вторую и последующие линии терапии авелумаб менее эффективен, чем в первую линию, однако достигнутые ответы на лечение продолжительные, что впервые позволило контролировать это агрессивное заболевание на протяжении длительного времени. Также необходимо подчеркнуть, что авелумаб был изучен на большом числе пациентов, которые были включены и в исследование JAVELIN Merkel 200 ($n = 88$ и $n = 39$), и в программу раннего доступа ($n = 494$). Подтвердил свою эффективность в рамках общей клинической практики, а также среди тех пациентов, которые не могли быть кандидатами для участия в клинических исследованиях (пациенты в состоянии иммуносупрессии и с наличием сопутствующей терапии высокими дозами стероидов).

Использование авелумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели внутривенно капельно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности при лечении пациентов с неоперабельной и/или метастатической карциномой Меркеля является новым стандартом терапии⁶ на сегодняшний день [23, 24] и представляет собой наиболее изученный, высокоэффективный вариант лечения при удовлетворительной переносимости.

Поступила / Received 13.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2020
Принята в печать / Accepted 08.06.2020

⁶ Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/730> (дата обращения: 30.05.2020).

Список литературы / References

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972;105(1):107–110. doi: 10.1001/archderm.1972.01620040075020.
2. Fitzgerald T.L., Dennis S., Kachare S.D., Vohra N.A., Wong J.H., Zervos E.E. Dramatic increase in the incidence and mortality from Merkel cell carcinoma in the United States. *Am Surg.* 2015;81(8):802e6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215243/>.
3. Youlten D.R., Soyer H.P., Youl P.H., Fritschl L., Baade P.D. Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia. *JAMA Dermatol.* 2014;150(8):864e72. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.124.
4. Zaar O., Gillstedt M., Lindelöf B., Wennberg-Larkö A.M., Paoli J. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(10):1708–1713. doi: 10.1111/jdv.13698.
5. Paulson K.G., Park S.Y., Vandeven N.A., Lachance K., Thomas H., Chapuis A.G. et al. Merkel cell carcinoma: current U.S. incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):457–632. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.028.
6. Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008;319(5866):1096–1100. doi: 10.1126/science.1152586.
7. Wong S.Q., Waldeck K., Vergara I.A., Schroder J., Madore J., Wilmott J.S. et al. UV associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Res.* 2015;75(24):5228–5234. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1877.
8. Becker J.C., Strang A., DeCaprio J.A., Cerroni L., Lebbe C., Veness M., Nghiem P. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17077. doi: 10.1038/nrdp.2017.77.
9. Harms K.L., Healy M.A., Nghiem P., Sober A.J., Johnson T.M., Bichakjian C.K., Wong S.L. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3564–3571. doi: 10.1245/s10434-016-5266-4.
10. Nghiem P., Kaufman H.L., Bharmal M., Mahnke L., Phatak H., Becker J.C. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol.* 2017;13(14):1263–1279. doi: 10.2217/fon-2017-0072.
11. Cowey C.L., 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.* 2017;13(19):1699–1710. doi: 10.2217/fon-2017-0187.
12. Iyer J.G., Blom A., Doumani R., Lewis C., Tarabadkar E.S., Anderson A. et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med.* 2016;5(9):2294e301. doi: 10.1002/cam4.815.
13. Becker J., Lorenz E., Ugurel S., Eigentler T.K., Kiecker F., Pfohler C. et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget.* 2017;8(45):79731–79741. doi: 10.18632/oncotarget.19218.

14. Becker J., Lorenz E., Haas G., Helwig C., Oksen D., Mahnke L., Bharmal M. Evaluation of real world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) following second line chemotherapy. *Ann Oncol.* 2016;27(6):379–400. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2016/Evaluation-of-real-world-treatment-outcomes-in-patients-with-metastatic-merkel-cell-carcinoma-MCC-following-second-line-chemotherapy>.
15. Lipson E.J., Vincent J.G., Loyo M., Kagohara L.T., Lubner B.S., Wang H. et al. PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival. *Cancer Immunol Res.* 2013;1(1):54–63. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0034.
16. Schadendorf D., Nghiem P., Bhatia S., Hauschild A., Saiag P., Mahnke L. et al. Immune evasion mechanisms and immune-checkpoint inhibition in advanced Merkel cell carcinoma. *Oncoimmunology.* 2017;6(10):e1338237. doi: 10.1080/2162402X.2017.1338237.
17. Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J., Kudchadkar R.R., Miller N.J., Annamalai L. 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.
18. Topalian S.L., Bhatia S., Hollebecque A., Awada A., Boer J.P.D., Kudchadkar R.R. 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 Res.* 2017;77(13):CT074. doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-CT074.
19. Kaufman H.L., Russell J., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P. 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.
20. Kaufman H.L., Russell J.S., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P. 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.
21. D'Angelo S.P., Russell J., Lebbe C., Chmielowski B., Gambichler T., Grob J.J. 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.
22. D'Angelo S.P., Bhatia S., Brohl A.S., Hamid O., Mehner J.M., Terheyden P. 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. doi: 10.1136/jitc-2020-000674.
23. Naseri S., Steiniche T., Ladekarl M., Bonnellykke-Behrndtz M.L., Holmich L.R., Langer S.W. et al. Management recommendations for Merkel cell carcinoma – a Danish perspective. *Cancers.* 2020;12(3):554. doi: 10.3390/cancers12030554.
24. Schmults C., Blitza R., Aasi S., Alam M., Andersen J., Bordeaux J. et al. *Merkel cell carcinoma. NCCN Clinical practice guidelines in oncology.* 2020;(1). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#mcc.
25. Walker J.W., Lebbe C., Grinani G., Nathan P., Dirix L., Fening E. et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *Journal for Immunotherapy of Cancer.* 2020;8:e000313. doi: 10.1136/jitc-2019-000313.

Информация об авторах:

Орлова Кристина Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник, отделение онкодерматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; Scopus Author ID: 54380558000; e-mail: krisman03@gmail.com

Наталья Николаевна Петенко, к.м.н., врач-онколог, отделение онкодерматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: n.petenko@gmail.com

Валерия Витальевна Назарова, к.м.н., врач-онколог, отделение онкодерматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: jezerovel@gmail.com

Лев Вадимович Демидов, д.м.н., профессор, руководитель отделения онкодерматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: demidov.lev@gmail.com

Information about the authors:

Kristina V. Orlova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Oncodermatology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Scopus Author ID: 54380558000; e-mail: krisman03@gmail.com

Natalia N. Petenko, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Oncodermatology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: n.petenko@gmail.com

Valeria V. Nazarova, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Oncodermatology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: jezerovel@gmail.com

Lev V. Demidov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Oncodermatology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: demidov.lev@gmail.com