

ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ НЕМЕЛАНОМНИ КОЖНИ ТУМОРИ

НЕМЕЛАНОМНИТЕ КОЖНИ ТУМОРИ (НМКТ) са най-честите малигнени образувания в света. От тях 99% представляват базоцелуларен карцином (БЦК) и сквамозелуларен (плоскоклетъчен) карцином (ПКК) на кожата. НМКТ се считат в основни линии за лечимо заболяване, но представляват глобален проблем за здравеопазването поради повишаващата се заболеваемост. Това води до поставяне на акцент върху профилактиката и до развитие на различни програми за превенция на кожния рак по света. В ранните стадии основни методи на лечение са конвенционалната хирургия и лъчелечението, но при локално авансирани и метастазирани тумори средство на избор е системната лекарствена терапия. Въпреки регистрирането на няколко класа таргетни агенти през последните 10 години, ефективната системна терапия при кератиноцитните карциноми остава област с непосредствени клинични нужди. По-доброто разбиране на молекулярната и имунната патогенеза, лежащи в основата на туморния растеж и развитие, е ключово за постигането на напредък в областта и е приоритет на научните изследвания.



**г-р Ахмед
Контилев^{1,2},
г-р Владимир
Милов¹**

¹Аджибадем Сити
Клиник УМБАЛ
Токуда, Отделение по
медицинска онкология

²Българска асоциация
по дермато-
онкология

Немеланомните кожни тумори (НМКТ), познати още като кератиноцитни карциноми, са най-честите малигнени заболявания в света^[1]. Заболеваемостта е най-висока в Австралия с над 1000 на 100 000 случая на година, последвано от Европа – с 98 на 100 000 случая годишно^[1-3]. Броят на хората с НМКТ се е увеличил от 2.4 на 3.3 млн. от 2006 до 2012 г. в САЩ^[4]. Базалноклетъчният карцином и кожният плоскоклетъчен карцином съставлява до 99% от всички НМКТ, като базалноклетъчният е 3 до 5 пъти по-често срещан от плоскоклетъчния вариант^[4]. Други много по-редки варианти на НМКТ са: Меркел-клетъчен карцином (МКК), първичен кожен В-клетъчен лимфом, сарком на Капоши, карциносарком, дерматофибросарком и ангиосарком^[5]. Въпреки че НМКТ по принцип се смятат за лечими заболявания, те представляват огромен проблем за здравеопазването в световен мащаб поради увеличаващата се заболеваемост, в основата на която са фактори като застаряването на населението, повишената експозиция на ултравио-

летова радиация, повишаващият се брой на имunosупресирани индивиди и вероятно повишената бдителност и по-ранна диагноза^[6,7]. Хирургичното лечение е терапевтичният златен стандарт за повечето кератиноцитни карциноми, като радиотерапията играе също значителна роля в рутинната клинична практика. Въпреки това фактори, свързани с тумора или пациента, могат да направят някои тумори неподходящи за хирургия или радиотерапия след мултидисциплинарно обсъждане. Например пациентите с локално авансирало или метастатично заболяване могат да имат сигнификантен риск от функционален и/или козметичен дефицит след хирургично и/или лъчелечение^[8]. В допълнение, конвенционалното лечение може да бъде предизвикателство при някои пациенти с висок риск от мултиплени тумори и/или тумори с по-лоша прогноза (като например имunosупресирани пациенти, пациенти с хематологични малигнени заболявания, HIV, генодерматози като синдром на Горлин или ксеродерма пигментозум). Други фактори, зависими от

пациента като коморбидитет, индивидуални предпочитания на пациента и предходно лечение, могат също да повлияят върху избора на терапевтичен подход. В тези случаи се обмисля приложение на системна терапия. Такива групи пациенти обикновено са в по-напреднала възраст и често със сериозен коморбидитет, като при тях лекарствената токсичност често е лимитиращ фактор, особено за някои групи високорискови пациенти^[9]. В подкрепа на това са данните от ретроспективно проучване на 190 пациенти с локално авансирал и метастатичен кожен ПКК, лекувани в Германия и Австрия в периода 2010-2011: 59% от пациентите с локално авансирал ПКК не са получили никаква активна интервенция, а по-малко от 20% са получили системна противотуморна терапия^[10]. Въпреки че напоследък има окуражаващи данни за промяна на тази ситуация, най-вече с постигнатия напредък в имунотерапията, лечението на напредналите кератиноцитни тумори си остава все още ненапълно посрещната клинична нужда.

Ключови думи:

PD-1 инхибитори,
PD-L1 инхибитори,
немеланомни
кожни карциноми,
базалноклетъчен
карцином, кожен
плоскоклетъчен
карцином

Меркел-клетъчен карцином (МКК)

Меркел-клетъчният карцином (МКК) е рядък и агресивен кожен тумор и в много случаи се причинява от Меркел-клетъчния полиомавирус или в страните с висока слънчева ирадиация от излагането на УВ-светлина^[11]. Лечението се базира на хирургична ексцизия и химиотерапия с последваща адювантна лъчетерапия; при нерезектабилен метастатичен МКК моно- или полухимиотерапията постига висока степен на ремисия, но отговорът обикновено е краткотраен^[11]. PD1/PD-L1 сигналният път е често свърхактивиран при МКК и метастатичният МКК отговаря на PD-1 блокада. Понастоящем данните подкрепят използването на имунни чекпойнт инхибитори като най-добрата опция в лечението на авансирал МКК^[12]. Във фаза I/II проучването CheckMate 358, PD-1 инхибиторът Ниволумаб се прилага в неоадювантен аспект 4 седмици преди хирургична ексцизия при 25 пациенти с резектабилен МКК (от които 44% са позитивни за Меркел-клетъчен полиомавирус и 30% са PD-L1 позитивни). Сред 17 анализирани резекции 65% имат висок патологичен отговор, включително и 8 пълни отговора (47%)^[13]. В разширено фаза II клинично изпитване са постигнати продължителна туморна регресия и увеличена обща преживяемост при пациенти с напреднал МКК след лечение с Пембролизумаб на първа линия^[14]. Степената на обективен отговор (ORR) в изпитването е била 56%^[15]. В клиничното изпитване JAVELIN Merkel 200 част А, анти-PD-L1 антитялото Авелумаб демонстрира ефикасност на втора или последваща линия при пациенти с метастатичен МКК. В част В на същото проучване се оценява ефикасността и безопасността на Авелумаб като първа линия на лечение за пациенти с МКК с далечни метастази. Пациентите не са селектирани

според PD-L1 експресията или Меркел-клетъчен полиомавирусния статус. В предварителен анализ ефикасността е оценена при 29 пациенти след най-малко тримесечно проследяване; потвърдената степен на обективен отговор е 62.1% (95% CI: 42.3-79.3%), като 14/18 от отговорите (77.8%) са продължаващи към момента на анализа. При отговарящите пациенти продължителност на отговора (DOR) за най-малко 3 месеца е отчетено при 93% (95% CI: 61-99%); а с продължителност на отговора най-малко 6 месеца са били 83% (95% CI: 46-96%) от пациентите^[16]. Първичният анализ за част В от проучването JAVELIN Merkel 200 след повече от 15 месеца на проследяване в пълната пациентска популация показва, че медианата на общата преживяемост е 20.3 месеца (95% CI: 12.4 месеца – не е достигната), а дялът на постигнатата обща преживяемост от 12 месеца е 60% (95% CI: 50-68%)^[16]. Базирайки се на тези данни, се утвърди нов стандарт за лечение на МКК^[17].

Базалноклетъчен карцином (БКК)

БКК е най-честият НМКТ, като съставлява 75-80% от всички случаи^[18]. Той произлиза от изложени на слънчева светлина участъци от кожата, основно във възрастта след 40 год. Въпреки че повечето БКК са успешно лекувани хирургично, няма ефективна терапия за локално авансирало или метастатично заболяване.

Сигналният път Hedgehog (Hh) регулира органогенезата по време на ембрионалното развитие и в повечето случаи е потиснат при възрастните индивиди с изключение на ролята му в поддържането на тъканите и тяхната регенерация. Няколко различни тумора при човека се свързват с дефектната реактивация на Hh-сигналния път по авто- или паракринен механизъм^[19]. Молекулярни

и генетични изследвания показват, че почти всички случаи на БКК се свързват с генетични алтерации в този сигнален път, което резултира в аберантна активация на пътя и неконтролируема пролиферация на базалните клетки. Най-често тези аберации причиняват загуба на функция на PTCH1, който нормално инхибира сигналната активност на трансмембрания протеин SMO^[20]. Висмодегиз е първият от своя клас малка молекула инхибитор на SMO, изпитван в клиничното проучване ERIVANCE BCC. Сред 33 пациенти с метастатичен БКК степената на отговор на Висмодегиз е 30% (95% CI: 16-48; p=0.001). При 63 пациенти с локално авансирал БКК степената на отговор е 43% (95% CI: 31-56; p<0.001), като пълен отговор се наблюдава при 13 пациенти (21%). Средната продължителност на отговора (DOR) е била 7.6 месеца в двете кохорти. Сериозни нежелани реакции са докладвани при 25% от пациентите; отчетени са 7 смъртни случая в резултат на нежелани реакции^[21]. След 39-месечен период на наблюдение степената на обективен отговор е била 48.5% в групата на метастатичен БКК (всички са с парциален отговор) и 60.3% в групата с локално авансирал БКК (20 пълни отговора и 18 парциални). Медианата на продължителността на отговора е била 14.8 месеца за метастатичната група и 26.2 месеца за локално авансиралата група. Медианата на общата преживяемост е 33.4 месеца за метастатичния БКК и неоценима за локално авансиралия БКК. Нежеланите събития остават в съответствие с клиничния опит. Регистрирани са общо 33 смъртни случая (31.7%), нито един от които не се свързва с Висмодегиз^[22].

Hedgehog инхибиторът Сонидегиз е изследван в рандомизирано фаза II клинично изпитване, включващо пациенти с локално авансирал или мета-

статичен БКК. Обективен отговор е наблюдаван при 36% от пациентите, получавали 200 mg Сонидезиб и при 34% от тези, получавали 800 mg от медикамента. Сериозни нежелани събития са регистрирани при 11 (14%) от 79 пациенти в рамото с 200 mg Сонидезиб и при 45 (30%) от 150^{ме} пациенти в рамото с 800 mg^[23].

Употребата на PD-1 инхибитори при болни с локално авансирал или метастатичен БКК, резистентни на Hedgehog инхибитори, е докладвана във фаза I клинично изпитване и в доклади на клинични случаи. В нерандомизирано отворено фаза 1b клинично изпитване, проведено от *Chang* и съавтори, включващо 16 болни с нерезектабилен или метастатичен БКК, рефрактен на Hedgehog инхибитори, докладваните данни показват, че Пембролизумаб е активен при пациенти с БКК^[24]. 9 пациенти (6 от тях с метастазирало заболяване) са получили фиксирана доза Пембролизумаб 200 mg на всеки 3 седмици, а 7 (3 с метастазирало заболяване) са получили Пембролизумаб 200 mg в комбинация с орален Висмодезиб 150 mg. В групата с монотерапия са докладвани 11% пълен отговор, 33% частичен отговор, 44% стабилно заболяване и при 11% е регистрирана прогресия, докато в комбинираното рамо при 29% е имало пълен отговор, 14% са били с частичен отговор и при 57% е имало стабилно заболяване. Едногодишната преживяемост без прогресия е докладвана при 70% от болните. Въпреки че двете рамена не са сравнявани помежду си, поради това че изпитването не е било рандомизирано, авторите предполагат, че комбинираното рамо не е супериорно спрямо рамото с монотерапията^[25].

Кожен плоскоклетъчен карцином (кПКК)

кПКК е вторият по честота НМКТ

и е с постоянно нарастваща заболеваемост^[1]. Той често произхожда от преканцерозни лезии; актиничната кератоза е често срещана лезия с риск да прогресира до кПКК приблизително при 1/1000 случая^[26]. Над 90% от кПКК могат да бъдат излекувани посредством хирургична екзцизия. Въпреки това малка част от лезиите, които заемат около 5% от пациентите, прогресират до локално авансирало или метастатично заболяване и те имат неблагоприятна прогноза^[10]. Някои критерии могат да помогнат за отсяване на случаи на високорисков кПКК: дебелината на туморното прорастване според скалите на Бреслоу и Кларк, степента на диференциация, хистологичният подтип, перинеурална или лимфноваскуларна инвазия и локализации като ухо, устна, оперативни белези или състояние на имunosупресия^[27]. Данните, докладвани от немско проучване, показват непосредствати нужди в съвременното лечение на напреднали кПКК: 59% от пациентите с локално авансирало заболяване не получават терапия, докато 92% от болните в метастатичен стадий получават системна терапия, но постигат продължителност на отговора от едва 3 месеца^[10]. В тази кохорта 75 от 152 пациенти (49%) умират по време на проучването и средната обща преживяемост е 48 месеца. Следователно към това време наличните терапевтични опции не са показали достатъчна клинична полза. Наскоро беше установено, че кПКК има висок туморен мутационен товар (ТМВ), което отваря нови перспективи за лечение. Експресията на PD-L1 е често явление при пациентите с кПКК и има позитивна корелация между степента на експресия и патологичните находки, свързани с рискови фактори за метастазирание (напр. голям диаметър, по-висок хистологичен грейдинг, дебелина на тумора)^[20].

Цемиплимаб е хуманизирано IgG4 анти-PD-1 моноклонално антитяло, което е първата одобрена системна терапия при пациенти с авансирал кПКК. Тази група пациенти включва такива с локално авансирало и метастазирало заболяване и при които не е възможно да се проведе оперативно лечение или лъчетерапия. Ефективността на интравенозната Цемиплимаб е изпитвана в две отворени мултицентрични клинични изпитвания – фаза I изпитване (NCT02383212) и фаза II изпитване (NCT02760498) – (EMPOWER-CSCC 1)^[28,29]. В кохортата пациенти с локално авансирал и метастазирал кПКК във фаза I изпитване, приложението на Цемиплимаб в доза 3 mg/kg на всеки две седмици се асоциира със степен на обективен отговор (ORR) – 50% (13/26 болни), като е отчетен пълен отговор (CR) при 7.7% (2/26 болни) и частичен отговор (PR) при 42.3% (11/26 болни)^[30]. В изпитването EMPOWER-CSCC 1 болните са рандомизирани в три рамена и получават Цемиплимаб в доза 3 mg/kg през две седмици или 350 mg веднъж на три седмици.

В първото рамо са включени пациенти с метастатичен плоскоклетъчен кожен карцином, които получават Цемиплимаб в доза 3 mg/kg на всеки две седмици, второто рамо включва пациенти с локално-авансирал плоскоклетъчен кожен карцином, които получават Цемиплимаб в доза 3 mg/kg през две седмици, а третото рамо включва метастатични пациенти, получаващи Цемиплимаб в доза 350 mg на всеки три седмици.

Първичната крайна цел на проучването е била степен на обективен отговор (ORR). При метастатични пациенти без макроскопски видими таргетни лезии са използвани RECIST 1.1 критериите, за да се оцени ORR; за локалноавансирали и метастатични пациенти с макроскопски видими

таргетни лезии ORR е оценяван комбинирано с RECIST 1.1 критериите и с медицинско фотозаграфиране (WHO критериуми)^[29]. При болните, получаващи доза Цемиплимаб 3 mg/kg през две седмици, оценката на отговора е извършвана на всеки 8 седмици, а лечението е продължило до 96 седмици или до неприемлива токсичност. При пациентите, получили доза на Цемиплимаб 350 mg през три седмици, оценката е осъществявана през 9 седмици, а лечението е продължило до 54 седмици или до неприемлива токсичност.

Клиничната полза от приложението на Цемиплимаб е наблюдавана и в трите рамена на клиничното изпитване с приблизително 40-50% постигнат обективен отговор. Средното време за отговор е било 1.9 месеца за Цемиплимаб в доза 3 mg/kg през две седмици и 2.1 месеца за Цемиплимаб в доза 350 mg на три седмици. Ефективността на Цемиплимаб е потвърдена и от други основни вторични цели на изпитването – степен на пълен отговор (CR), частичен отговор (PR) и стабилно заболяване (SD): 15.3% за рамото с метастатични болни, лекувани с Цемиплимаб 3 mg/kg, 14.3% за метастатични болни, лекувани с Цемиплимаб в доза 350 mg и 35.9% за локално-авансирани болни, лекувани с Цемиплимаб в доза 3 mg/kg. Прогресиращо заболяване е докладвано при съответно 16.9% и при 26.8% от болните с метастазирало заболяване (първо и трето рамо) и при 11.5% от болните с локалноавансирало заболяване (второ рамо).

В клиничните изпитвания приложението на Цемиплимаб е свързано с приемлив токсикологичен профил, отговарящ на известните анти-PD-1 и анти-PD-L1 моноклонални антитела^[31]. В обобщен анализ при 591 болни с авансирани онкологични заболявания, включително 219 болни от из-

питването EMPOWER-CSCC 1 и фаза I изпитването NCT02760498, най-честите (над 10% честота) странични явления са били с обрив (всички степени – 23.3%, степен >3-1.4%), умора (всички степени – 21.5%, степен >3 0.9%), диария (всички степени – 13.2%, степен >3 0.5%) и сърбеж (съответно 12.3% и 0%). Най-честите степени >3 странични явления са били – пневмонит (2.3%), хепатит (1.4%) и обрив (1.4%)^[31,33]. Сигнификантни странични явления са докладвани при 8.6% от болните, а при 5.8% от пациентите се е наложило прекратяване на лечението поради странични явления. В клиничното изпитване EMPOWER-CSCC 1 са докладвани странични явления, свързани с лечението при 78.0% от 59 болни в първото рамо, при 64.3% от 56 болни в третото рамо и при 79.5% от 78 болни във второто рамо. Честотата на странични явления в степен >3 е била съответно 15.3%, 12.5% и 12.8% в трите рамена. Най-честите докладвани токсичности в степен >3 в групата с метастатични болни са били пневмонит (5.1%), анемия и диспнея (3.4%) в първото рамо и анемия (8.9%), умора (5.4%) и макуло-папулозен обрив (1.8%) в третото рамо. Във второто рамо високостепенна токсичност е наблюдавана само при един болен. Странични явления, довели до летален изход, са докладвани при 6 болни, като при един от тях се предполага, че е свързана с провежданото лечение.

Активното проучване CARSKIN изследва Пембролизумаб при пациенти с нерезектабилен кПКК. От 39 включени пациенти, 27 са били оценявани за първичната крайна точка – туморен отговор на 15^{-ма} седмица. Степента на отговор е 38.5% (15/39; 95% CI: 24-55%), а средната продължителност на отговор е 12.5 месеца (Q1-3: 10.60-17.1). Антитуморната активност е независима от PD-L1 експресията^[33].

Заклучение

Немеланомните кожни тумори са най-често диагностицираните онкологични заболявания и тяхната честота непрекъснато расте. Повече от 95% от пациентите биват излекувани чрез хирургично лечение, но въпреки това малък процент от тях прогресират до локално авансирало или метастазирало заболяване, основно поради negliжиране, коморбидност или имunosупресия. Базирано на данните от клиничните изпитвания, системната терапия при агресивните форми на НМКТ се промени значително. Опознаването на възможните терапевтични таргети откри нови перспективи, насочващи към приложението на имунотерапия. Чекпойнт инхибиторите се превърнаха в стандарт на лечение за пациентите с Меркел-клетъчен карцином, както и при локално-авансирал и метастазирал плоскоклетъчен кожен карцином, докато инхибиторите на Hedgehog сигнала пътят са стандарт на първа линия при пациенти с базалноклетъчен кожен карцином. Клиничните изпитвания с анти-PD-1 моноклонални антитела като Цемиплимаб и Пембролизумаб показаха обещаващи резултати в лечението на кПКК. На базата на тези данни ролята на новите терапевтични стратегии все повече ще нараства при пациентите с НМКТ и прогнозата за преживяемост и качество на живот на пациентите ще е значително по-добра. ■

Клинопис:

Клинописът е на разположение в редакцията!