

## · 研究进展 ·

# Avelumab 治疗罕见 Merkel 细胞癌的作用机制及安全性研究

兰芝荟<sup>1</sup>, 闫丰元<sup>2</sup> (1. 兰州市第一人民医院, 兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院西固区医院, 兰州 730050)

**摘要:** Merkel细胞癌(MCC)是一种罕见的、起源于神经内分泌细胞的具有侵袭性的皮肤恶性肿瘤。Avelumab是一种人源化的IgG<sub>1</sub>单克隆抗体,通过阻断程序性死亡受体-配体1(PD-L1)的活性抑制肿瘤生长。Avelumab是获准用于治疗转移性Merkel细胞癌(MCC)的药物。本文就avelumab的作用机制、临床研究及药物安全性等方面进行简述,为临床使用提供参考。

**关键词:** BAVENCIO注射液; 单克隆抗体; Merkel细胞癌; 程序性死亡受体-配体1

中图分类号: R739.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)05-0620-04  
doi:10.16153/j.1002-7777.2018.05.008

## Mechanism of Action and Safety Evaluation of Avelumab for the Treatment of Rare Merkel Cell Carcinoma

Lan Zhihui<sup>1</sup>, Yan Fengyuan<sup>2</sup> (1. The First People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730000, China; 2. Xigu Hospital of Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730050, China)

**Abstract:** Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare and invasive skin malignant tumor originated from neuroendocrine cells. Avelumab is a humanized IgG<sub>1</sub> monoclonal antibody, inhibiting tumor growth by blocking the activity of programmed death-ligand 1 (PD-L1) and was firstly approved for the treatment of metastatic MCC by U. S. Food and Drug Administration in March, 2017. In this paper, mechanism of action, clinical study, and drug safety evaluation were described in order to provide references for the clinical use.

**Keywords:** avelumab; monoclonal antibody; merkel cell carcinoma; programmed death-ligand 1(PD-L1)

Merkel细胞癌(MCC)是一种罕见的、起源于神经内分泌细胞的具有侵袭性的皮肤恶性肿瘤,发生率为每年每百万人中6人发生,多发于老年人,主要表现为日光曝晒后皮肤上的无痛单一肿块,多发部位为头颈部、四肢或躯干<sup>[1-2]</sup>。与黑色素瘤(3.8%)相比,MCC具有较高的复发率(30%),且40%的患者出现远处转移<sup>[3-4]</sup>。早期的MCC可以通过手术或手术联合放疗来治疗,但是,对于是否提高生存率目前尚无定论<sup>[5]</sup>。对于晚期MCC主要以

化疗为主,一线的治疗方案通常是卡铂/顺铂联合依托泊苷治疗,除此之外,环磷酰胺、阿霉素和长春新碱也可以考虑<sup>[6]</sup>。不幸的是,所有的化疗方案均未显示出明显的生存优势<sup>[7]</sup>,因此,新的治疗药物或方法的发现显得尤为重要。

程序化死亡受体-1/程序化死亡受体-配体1(PD-1/PD-L1)免疫疗法是当前备受瞩目的新一类肿瘤免疫疗法,旨在利用人体自身的免疫系统抵御癌症,通过阻断PD-1/PD-L1信号通路使癌细胞

死亡, 具有治疗多种类型肿瘤的潜力, 有望实质性改善肿瘤患者总生存期。虽然近年来国外不断研制并上市了新的PD-1/PD-L1抑制剂, 但是, 对于治疗MCC的药物仍然空白。avelumab (商品名: Bavencio) 是人源化的IgG<sub>1</sub>单克隆抗体, 该药与PD-L1结合, 抑制PD-L1与PD-1的结合, 从而起到抗肿瘤的作用。2017年3月, 美国FDA快速批准用于治疗成人和12岁以上儿童患者转移性MCC<sup>[8]</sup>, 成为第一个采用免疫疗法治疗MCC的药物。

### 1 作用机制

正常情形下免疫系统会对聚集在淋巴结或脾脏的外来抗原产生反应, 促进具有抗原特异性的T细胞增生。而PD-1与PD-L1结合, 可以传导抑制性的信号, 减低T细胞的增生。肿瘤细胞逃避T细胞摧毁的一种途径是通过在它表面产生PD-L1, 当免疫细胞T细胞表面的PD-1识别PD-L1后, 可以传导抑制信号, T细胞就不能发现肿瘤细胞并向肿瘤细胞发出攻击信号<sup>[9-10]</sup>。研究显示, PD-1和PD-L1的免疫逃避是导致MCC治疗失败因素之一<sup>[11-12]</sup>。avelumab与PD-L1结合, 阻断PD-L1与其受体PD-1相互作用, 释放PD-1对T细胞的活化作用, 激活免疫系统, 从而发挥抗肿瘤作用。同时, 体外研究显示avelumab也可诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC); 同系小鼠肿瘤模型研究中, avelumab可阻断PD-L1的活性导致肿瘤的生长速度减慢<sup>[8]</sup>。

### 2 药动学

1629名患者每2周静脉输注avelumab (剂量范围为10~20 mg·kg<sup>-1</sup>) 治疗<sup>[8]</sup>, 结果显示重复给药约4~6周(2~3个循环)后达到稳态血药浓度(C<sub>ss</sub>), 且全身累积量约为1.25倍。受试者静脉输注avelumab (20 mg·kg<sup>-1</sup>) 达C<sub>ss</sub>后几何平均体积分布容积为4.72 L。

实体瘤患者群体药代动力学(PPK)研究显示<sup>[8]</sup>, avelumab的一级消除为蛋白降解, 患者静脉输注avelumab (10 mg·kg<sup>-1</sup>) 时, 全身总清除率为0.59 L·d<sup>-1</sup>, 终末半衰期为6.1 d。

在PK研究中发现<sup>[8]</sup>, avelumab的全身总清除率与体重呈正相关, 与年龄、性别、种族、PD-L1状态、肿瘤负荷、轻-重度肾功能损害及轻-中度肝功能损伤无关。严重肝损害患者avelumab的药动学数据较少, 因此, 此部分患者静脉输注avelumab的

药动学参数是未知的。

### 3 临床评价及安全性

2013年Heery等人<sup>[13]</sup>开展了一项开放性、单中心、剂量逐渐递增的I a期临床试验, 评估了53名转移或局部晚期实体肿瘤患者(年龄≥18岁)静脉输注avelumab (每2周静脉输注一次, 每次静脉输注1 h)的安全性和药代动力学。研究中采用4个avelumab剂量(1 mg·kg<sup>-1</sup>, 3 mg·kg<sup>-1</sup>, 10 mg·kg<sup>-1</sup>, 20 mg·kg<sup>-1</sup>), 剂量限制性毒性是初步的评估终点, 剂量升级患者的安全性(治疗相关的不良事件)、药物代谢动力学及药效学为第二评估终点。研究结果显示: 参与剂量限制性毒性分析的18名患者中1名患者(20 mg·kg<sup>-1</sup>)出现了剂量限制性毒性。参与安全性分析的53名患者中常见治疗相关性不良事件的发生率为10%, 主要表现为疲劳、流感样症状、发烧及发冷; 17%患者出现3~4级的治疗相关性不良事件, 主要表现为自身免疫障碍、磷酸激酶及转氨酶升高; 严重的治疗相关性不良事件发生率为11%, 表现为自身免疫障碍、下腹部疼痛、疲劳、流感样症状等。同时, 该研究综合考虑该药的药代动力学、靶区占有率和免疫学分析, 最终认为10 mg·kg<sup>-1</sup>, 每2周一次静脉输注为最佳治疗剂量。

Howard和Cordes等<sup>[14-15]</sup>报告了一项开放性单臂多中心II期临床试验。参加此次临床试验88名患者均为组织学证实的疾病进展或化疗后远处转移的转移性MCC患者(平均年龄为73岁, 74%为男性, 92%为白种人, 且ECOG评分为0~1分)。患者每周2次接受静脉输注avelumab (10 mg·kg<sup>-1</sup>, 每次输注时间超过60min)直到疾病进展或产生不可耐受的毒性反应。根据实体瘤的反应评价标准(RECIST v1.1), 对其整体回应率(ORR)进行评估。实验过程中每6周进行一次肿瘤反应评估, 最后一名患者完成了12个月的随访后进行疗效分析。研究结果显示: 患者随访中位时间为10.4个月, 其中28名(31.8%)患者显示出客观反应(其中8名完全有效, 20名部分有效)。其中29名患者持续响应, 持续响应时间≥6个月的患者为86%(25), 持续响应时间≥12个月的患者为45%(13), 5名(5%)患者出现3级治疗相关性不良反应(表现为淋巴细胞减少、血肌酸激酶、转氨酶、血胆固醇增加), 未见4级治疗相关性不良反

应及死亡事件。4名(6%)患者出现严重的治疗相关性不良反应(主要表现为肠炎、输液相关的反应、转氨酶升高、软骨钙化、滑膜炎和间质性肾炎)。

该药是目前唯一可以治疗MCC的药物,美国FDA快速审批通过,因此后续的临床试验研究仍需进一步完善。

avelumab可引起免疫性相关疾病<sup>[8]</sup>,如免疫介导性肺炎、免疫介导性肝炎、免疫介导性肠炎、免疫介导性内分泌疾病及免疫性肾炎及肾功能不全等。参与实验的1738名患者中,1.2%发生免疫介导性肺炎,其中0.3%的患者导致永久停药;0.9%发生免疫介导性肺炎,其中0.5%的患者导致永久停药;1.5%发生免疫介导性肠炎,其中0.5%的患者导致永久停药;0.1%发生免疫性肾炎及肾功能不全。avelumab引起的免疫介导性内分泌疾病包括肾上腺机能不全(0.5%)、甲状腺功能减退/亢进(6%)及1型糖尿病(0.1%)。

#### 4 用法与用量

avelumab推荐用量为 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,0.9%或0.45%氯化钠注射液250 mL稀释,静脉滴注,每2周1次(病情进展或无法耐受药物毒性时可停药),输注时间应大于60 min<sup>[8]</sup>。

avelumab用前4次接受该药治疗时,每次治疗前应提前给予对乙酰氨基酚和抗组胺药物,随后根据情况决定是否给予对乙酰氨基酚和抗组胺药物<sup>[8]</sup>。

#### 5 药物相互作用

目前,尚无研究显示avelumab与其他药物之间存在相互作用。

#### 6 结语

MCC是一种罕见的皮肤癌,其治疗方法主要以彻底手术切除为主,但该病容易复发及转移。对于复发或转移的MCC的治疗手段目前严重缺乏,avelumab是一种人源化的IgG<sub>1</sub>单克隆抗体,通过抑制PD-L1与PD-1的结合,利用人体自身的免疫系统来抵御癌症的一种新药。目前,avelumab正处于II期临床研究阶段,但初步的研究结果显示,该药物除对复发或转移的MCC有效外还对多种实体瘤具有较好的临床效果<sup>[16]</sup>,如非小细胞肺癌、膀胱癌、膀胱上皮癌等<sup>[17-18]</sup>。该药经美国FDA快速获批上市,但说明中提及了该药不良反应的警示:①该

药可引起免疫介导的相关性疾病,如免疫性肺炎、免疫性肝炎、免疫性结肠炎等,严重者可致死亡。

②使用期间可能会引起严重的或危及生命的输液反应。③基于该药的药理作用,该药可引起胎儿畸形,因此,妊娠妇女禁用。同时,该药的远期临床疗效及安全性有待进一步的验证及研究。

#### 参考文献:

- [1] Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel Cell Carcinoma Demographics, Morphology, and Survival Based on 3870 Cases: A Population Based Study[J]. *J Cutan Pathol*, 2010, 37(1): 20-27.
- [2] Cassler NM, Merrill D, Bichakjian CK, et al. Merkel Cell Carcinoma Therapeutic Update[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17: 36.
- [3] Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, et al. Local Recurrence in Malignant Melanoma: Long-term Results of the Multiinstitutional Randomized Surgical trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 1996, 3(5): 446-452.
- [4] Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, et al. Multimodality Treatment of Merkel Cell Carcinoma: Case Series and Literature Review of 1024 Cases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8(3): 204-208.
- [5] Frohm ML, Griffith KA, Harms KL, et al. Recurrence and Survival in Patients with Merkel Cell Carcinoma Undergoing Surgery without Adjuvant Radiation Therapy to the Primary Site[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(9): 1001-1007.
- [6] Tai PT, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in Neuroendocrine/Merkel Cell Carcinoma of the Skin: Case Series and Review of 204 Cases[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(12): 2493-2499.
- [7] Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, et al. Merkel Cell Carcinoma: Critical Review with Guidelines for Multidisciplinary Management[J]. *Cancer*, 2007, 110(1): 1-2.
- [8] FDA. avelumab[EB/OL]. [2017-03-23]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761049s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761049s000lbl.pdf).
- [9] Shindo Y, Yoshimura K, Kuramasu A, et al. Combination Immunotherapy with 4-1BB Activation and PD-1 Blockade Enhances Antitumor Efficacy in a Mouse Model

- of Subcutaneous Tumor[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35: 129–136.
- [10] Lee HT, Lee JY, Lim H, Lee SH, et al. Molecular Mechanism of PD-1/PD-L1 Blockade via Anti-PD-L1 Antibodies Atezolizumab and Durvalumab. 2017, 7 (1): 5532.
- [11] Paulson KG, Carter JJ, Johnson LG, et al. Antibodies to Merkel Cell Polyomavirus T Antigen Oncoproteins Reflect Tumor Burden in Merkel Cell Carcinoma Patients[J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (21): 8388–8397.
- [12] Iyer JG, Afanasiev OK, McClurkan C, et al. Merkel Cell Polyomavirus-specific CD8(+) and CD4(+) T-cell Responses Identified in Merkel Cell Carcinomas and Blood[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (21): 6671–6680.
- [13] Heery CR, O'Sullivancoyne G, Madan RA, et al. Avelumab for Metastatic or Locally Advanced Previously Treated Solid Tumours (JAVELIN Solid Tumor): a Phase 1a, Multicohort, Dose-escalation trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18 (5): 587–598.
- [14] Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in Patients with Chemotherapy-refractory Metastatic Merkel Cell Carcinoma: a Multicentre, Single-group, Open-label, Phase 2 Trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 1374–1385.
- [15] CordesLM, GulleyJL. Avelumab for the Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma[J]. *Drugs of Today*, 2017, 53 (7): 377.
- [16] [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30227-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30227-9). Avelumab, An Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody, Shows Activity in Various Tumour Types[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (5): 556–557.
- [17] Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. Avelumab for Patients with Previously Treated Metastatic or Recurrent Non-small-cell Lung Cancer (JAVELIN Solid Tumor): Dose-expansion Cohort of a Multicentre, Open-label, Phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (5): 599–610.
- [18] Andrea BA, Jeffrey RI, Ani B, et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase 1b Study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35 (35): 2117–2127.

(收稿日期 2017年5月31日 编辑 邹宇玲)