



FORO DE RESIDENTES

FR -Inmunoterapia en el carcinoma de células de Merkel

RF- Immunotherapy in Merkel Cell Carcinoma

Q1 M.F. García-Gil*, M. Ramírez-Lluch y M.A. Concellón-Doñate

Servicio de Dermatología y Venerología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, Zaragoza, España

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de células de Merkel;
Tratamiento;
Inmunoterapia;
Molécula de muerte programada 1 (PD-1);
Ligando de la molécula de muerte programada 1 (PD-L1);
Antígeno citotóxico de los linfocitos T (CTLA-4)

KEYWORD

Merkel cell carcinoma;
Treatment;
Immunotherapy;
Programmed cell death protein 1 (PD-1);
Programmed cell death ligand 1 (PD-L1);
Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4)

Q2 El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un carcinoma neuroendocrino agresivo que desarrolla frecuentemente metástasis y tiene una tasa alta de mortalidad.

En el tratamiento de primera línea de las formas avanzadas se han empleado distintos regímenes de quimioterapia

con unas tasas de respuesta inicial de hasta el 55%, pero de duración corta (tres meses de mediana) y una toxicidad alta.

El panorama terapéutico del CCM avanzado ha presentado una evolución rápida con la aparición de los inhibidores de los puntos reguladores de la inmunidad. Estos fármacos han abierto el campo de la inmuno-oncología en este tumor y han mostrado resultados prometedores con unas tasas de respuesta elevadas de entre 56% y 71%, y una mediana libre de progresión de nueve meses en los pacientes que no han sido tratados previamente con quimioterapia^{1,3,4} además de una mejor tolerancia en comparación con la quimioterapia.

No obstante, estos fármacos igualmente presentan múltiples reacciones adversas; entre las más habituales se encuentran: fatiga, alteraciones analíticas, reacciones relacionadas con la perfusión o reacciones adversas de origen inmunitario, como el hipotiroidismo, la colitis, la miositis, o la diabetes mellitus insulino-dependiente, entre otras.

Actualmente, las dianas terapéuticas más estudiadas y prometedoras en el CCM se dirigen a bloquear al receptor de la molécula de muerte programada 1 (PD-1) o a su ligando (ligando de la molécula de muerte programada 1 [PD-L1]), ambos implicados en una vía de señalización que participa en los mecanismos de evasión inmune o de resistencia adaptativa tumoral.

El pembrolizumab fue el primer anticuerpo monoclonal que demostró una regresión tumoral en pacientes con CCM en un estudio multicéntrico realizado por Nghiem y col, en el que objetivaron una respuesta terapéutica tanto en tumores poliomavirus positivos como negativos, con unas tasas de respuesta del 44% y del 62%, respectivamente, y una mediana de supervivencia libre de progresión de nueve meses¹ (tabla 1).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguelgarciagil@outlook.com (M.F. García-Gil).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.07.020>

0001-7310/© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: M.F. García-Gil, M. Ramírez-Lluch and M.A. Concellón-Doñate, FR -Inmunoterapia en el carcinoma de células de Merkel, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.07.020>

Tabla 1 Datos de los principales ensayos clínicos contra PD1/PD-L1 en CCM avanzado

Fármaco (Ensayo clínico)	Diana	Dosis	N	Tasa de respuesta objetiva	Tipo de respuesta N (porcentaje)	Quimioterapia previa (N.º terapias)	Mediana de seguimiento	Mediana SLP	R
Pembrolizumab (CITN-09)	PD1	2 mg/kg IV cada 3 semanas	26	56% (IC 95%, 35%-76%)	RC 4 (16%) RP 10 (40%) EE 1 (4%) PE 9 (36%)	NO	7,6 meses	9 meses	1
Avelumab (JAVELIN Merkel 200 trial A)	PD-L1	10 mg/kg IV cada 2 semanas	88	33.0% (IC 95%, 23.3%-43.8%)	RC 10 (11.4%) RP 19 (21.6%) EE 9 (10.2%) PE 32 (36.4%)	SÍ (1-4)	16,4 meses	2,7 meses	2
Avelumab (JAVELIN Merkel 200 trial B)	PD-L1	10 mg/kg IV cada 2 semanas	29	62.1% (IC 95%, 42.3%-79.3%)	RC 4 (13.8%) RP 14 (48.3%) EE 3 (10.3%) PE 7 (24.1%)	NO	5,1 meses	9,1 meses	3
Nivolumab (CheckMate 358)	PD1	240 mg IV cada 2 semanas	14	71% (IC 95%, 42%-92%)	RC 3 (21%) RP 7 (50%) EE 3 (21%) PE 1 (7%)	NO	5,9 meses	-	4
			8	63% (IC 95%, 25%-92%)	RC 0 (0%) RP 5 (63%) EE 1 (13%) PE 2 (25%)	SÍ (1-2)			

N: número de pacientes; IV: intravenoso; SLP: supervivencia libre de progresión; R: referencia bibliográfica; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; PE: progresión de la enfermedad.

47 Con respecto a avelumab, se dispone de datos de efi- 83
48 cacia procedentes de dos ensayos clínicos; el primero de 84
49 ellos evaluó la respuesta terapéutica en pacientes que 85
50 habían fracasado a la quimioterapia convencional con tasas 86
51 de respuesta objetivas del 33%,² mientras que el segundo 87
52 ensayo clínico mostró mejores resultados en pacientes que 88
53 no habían recibido quimioterapia previa, con unas tasas de 89
54 respuesta objetiva del 62,1%.³ Como consecuencia de estos 90
55 resultados, avelumab consiguió su aprobación en 2017 por 91
56 la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Euro- 92
57 pea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de primera 93
58 línea del CCM metastásico.

59 El nivolumab es otra terapia dirigida que está en fase 94
60 de evaluación en un ensayo clínico fase 1/2. Los resulta- 95
61 dos preliminares son esperanzadores tanto en pacientes que 96
62 recibieron quimioterapia previa como en los que no, con 97
63 unas tasas de respuesta objetiva del 63% y del 71%, respec- 98
64 tivamente, y una mediana de respuesta de dos meses⁴ (tabla 99
65 1).

66 Existen otras dianas terapéuticas emergentes, como el 100
67 bloqueo selectivo de la señal inhibitoria del antígeno cito- 101
68 tóxico de los linfocitos T (CTLA-4) con fármacos como el 102
69 ipilimumab. Con este fármaco existen ensayos clínicos en 103
70 marcha tanto en adyuvancia tras la extirpación tumoral, 104
71 como para la enfermedad metastásica, tanto en monoterapia 105
72 como en combinación junto a inhibidores de PD-1 como 106
73 el nivolumab, aunque todavía no se dispone de resultados 107
74 preliminares.

75 Recientemente también está aumentando el interés por 108
76 nuevas dianas dirigidas contra la angiogénesis tumoral, 109
77 ya que el CCM expresa factores de crecimiento endotelial 110
78 vascular (VEGF), factores de crecimiento derivados de 111
79 plaquetas y C-kit. Pese a ello, respecto a estas vías solo dis- 112
80 ponemos de datos de series de casos con fármacos como 113
81 pazopanib o cabozantinib, con los que se ha descrito una 114
82 estabilización de la enfermedad metastásica entre 5 y 41 115
meses, y respuesta completa en un caso⁵. 116
117

En conclusión, la inmunoterapia ha demostrado unas 83
tasas de respuesta objetiva elevadas en pacientes immuno- 84
competentes; no obstante, hay pocos estudios que hayan 85
evaluado la respuesta en pacientes inmunodeprimidos o que 86
hayan recibido quimioterapia previa, condiciones habituales 87
en estos pacientes. Asimismo, a pesar de los importan- 88
tes avances logrados, se han comunicado distintos efectos 89
adversos a la inmunoterapia, falta de respuesta y progresión 90
de la enfermedad después de la respuesta inicial, por tanto 91
creemos que se hace necesaria la identificación de nuevas 92
estrategias terapéuticas en el CCM. 93

Bibliografía 94

1. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016;374:2542-52. 95
2. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, 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;6:7. 96
3. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, 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:e180077. 97
4. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, Awada A, De Boer JP, Kudchadkar RR, 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 Suppl. 98
5. Tarabackar ES, Thomas H, Blom A, Parvathaneni U, Olencki T, Nghiem P. Clinical Benefit from Tyrosine Kinase Inhibitors in Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Case Series of 5 Patients. *Am J Case Rep*. 2018;19:505-11. 99