



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DE RESIDENTES

FR -Inmunoterapia en el carcinoma de células de Merkel

RF- Immunotherapy in Merkel Cell Carcinoma

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

Servicio de Dermatología y Venereología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, 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)

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 alta¹.

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 quimioterapia²⁻⁴ 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 meses² (tabla 1).

* Autor para correspondencia.

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

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	2
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	3
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	4
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	-	5
			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.

Con respecto a avelumab, se dispone de datos de eficacia procedentes de dos ensayos clínicos; el primero de ellos evaluó la respuesta terapéutica en pacientes que habían fracasado a la quimioterapia convencional con tasas de respuesta objetivas del 33%,³ mientras que el segundo ensayo clínico mostró mejores resultados en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa, con unas tasas de respuesta objetiva del 62,1%⁴. Como consecuencia de estos resultados, avelumab consiguió su aprobación en 2017 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de primera línea del CCM metastásico.

El nivolumab es otra terapia dirigida que está en fase de evaluación en un ensayo clínico fase 1/2. Los resultados preliminares son esperanzadores tanto en pacientes que recibieron quimioterapia previa como en los que no, con unas tasas de respuesta objetiva del 63% y del 71%, respectivamente, y una mediana de respuesta de dos meses⁵ (tabla 1).

Existen otras dianas terapéuticas emergentes, como el bloqueo selectivo de la señal inhibitoria del antígeno citotóxico de los linfocitos T (CTLA-4) con fármacos como el ipilimumab. Con este fármaco existen ensayos clínicos en marcha tanto en adyuvancia tras la extirpación tumoral, como para la enfermedad metastásica, tanto en monoterapia como en combinación junto a inhibidores de PD-1 como el nivolumab, aunque todavía no se dispone de resultados preliminares.

Recientemente también está aumentando el interés por nuevas dianas dirigidas contra la angiogénesis tumoral, ya que el CCM expresa factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factores de crecimiento derivados de plaquetas y c-kit. Pese a ello, respecto a estas vías solo disponemos de datos de series de casos con fármacos como pazopanib o cabozantinib, con los que se ha descrito una estabilización de la enfermedad metastásica entre 5 y 41 meses, y respuesta completa en un caso⁶.

En conclusión, la inmunoterapia ha demostrado unas tasas de respuesta objetiva elevadas en pacientes

inmunocompetentes; no obstante, hay pocos estudios que hayan evaluado la respuesta en pacientes inmunodeprimidos o que hayan recibido quimioterapia previa, condiciones habituales en estos pacientes. Asimismo, a pesar de los importantes avances logrados, se han comunicado distintos efectos adversos a la inmunoterapia, falta de respuesta y progresión de la enfermedad después de la respuesta inicial, por tanto creemos que se hace necesaria la identificación de nuevas estrategias terapéuticas en el CCM.

Bibliografía

1. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabdkar ES, Anderson A, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Medicine*. 2016;5:2294–301.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Tarabdkar 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.