

COMUNICACIÓN BREVE

Avelumab en el tratamiento del carcinoma de células de Merkel: experiencia en vida real en un centro monográfico oncológico

E. Ríos-Viñuela^{a,b,*}, M. García-Vázquez^b, M.J. Juan^c, E. Nagore^b, C. Requena^b, O. Sanmartín^b y B. Llombart^b

^a Escuela de Doctorado, Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, Valencia, España

^b Servicio de Dermatología, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^c Servicio de Oncología Médica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de células de Merkel;
Inmunoterapia;
Avelumab;
Proteína PD-1;
Receptor PD-1;
Índice neutrófilo-linfocito

KEYWORDS

Merkel cell carcinoma;
Immunotherapy;
Avelumab;
PD1 protein;
PD1 receptor;
Neutrophil-to-lymphocyte ratio

Resumen La introducción de la inmunoterapia ha supuesto un gran avance en el manejo de los pacientes con carcinoma de células de Merkel (CCM) metastásico. Realizamos un estudio observacional retrospectivo de 14 casos de CCM metastásico tratados con avelumab. La tasa de respuesta fue de 57%, con una completa de 29% y otra parcial de 29%. El fármaco fue efectivo en 83% (5/6) de los sujetos que presentaron una única localización metastásica, pero la enfermedad progresó en 75% (3/4) de aquellos con metástasis óseas. No se detectaron efectos adversos graves en ninguno. No se relacionaron la expresión de PD1-L, la presencia de poliovirus del CCM (MCPyV), ni la alteración del índice neutrófilo-linfocito (INL) con la respuesta al tratamiento. El avelumab es efectivo y seguro en el CCM en estadios avanzados, con una posible influencia del número y la localización de las metástasis en su efectividad.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Avelumab to treat Merkel cell carcinoma: real-life experience in a dedicated oncology center

Abstract The arrival of immunotherapy has revolutionized the management of patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). We conducted an observational, retrospective study of 14 cases treated with avelumab. The response rate was 57%: complete response was reached in 29% of patients, and partial responses in 29%. The drug proved effective in 83% (5/6) of the patients with a single metastatic site. However, the disease progressed in 75% (3/4) of the patients with bone metastases. PD1-L expression, MCC polyomavirus (MCPyV) positivity, and an

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elisariosvi@hotmail.com (E. Ríos-Viñuela).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.01.023>

0001-7310/© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

impaired neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) could not be associated with responses to the therapy. Avelumab is an effective and safe drug for the management of advanced MCC, and its effectiveness appears to be impacted by the number and location of metastases.

© 2024 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEDV. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una neoplasia agresiva y poco frecuente que afecta principalmente a pacientes ancianos y/o inmunodeprimidos¹. A pesar de representar menos de 1% de los tumores cutáneos malignos, el CCM constituye la tercera causa de muerte por cáncer de piel, por detrás del melanoma y del carcinoma epidermoide^{2,3}. Los ensayos clínicos con los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) han mostrado actividad clínica y respuesta duraderas en sujetos con CCM avanzado⁴⁻⁶. El avelumab, un anticuerpo monoclonal humano anti PD-L1, es actualmente el único fármaco inmunoterápico aprobado por la agencia europea del medicamento (EMA) para el tratamiento del CCM metastásico^{4,6}. A pesar de los buenos resultados de los ensayos, la experiencia en práctica clínica real es aún limitada, y muchos de los factores predictores de respuesta son todavía desconocidos⁷. El índice neutrófilo-linfocito (INL), cuyo valor predictivo es conocido en otros tumores, se ha identificado como un factor pronóstico independiente en el CCM⁸. Este se asoció a la respuesta a la inmunoterapia en el trabajo de Zaragoza et al., y parece que su modificación tras el inicio de esta sería también pronóstica en otros tumores⁸⁻¹⁰. Realizamos el presente estudio con el objetivo de describir la experiencia en vida real del uso de avelumab en el tratamiento del CCM metastásico en un centro monográfico oncológico.

Método

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo incluyendo a todos los pacientes con CCM metastásico tratados con avelumab en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO), desde el 1 de enero de 2018 hasta el 15 de marzo de 2023, incluyéndose un total de 14. El avelumab se administró por vía intravenosa a la dosis de 10 mg/kg cada dos semanas, manteniéndose hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (efectos adversos graves y permanentes)⁴. Durante el tratamiento se llevó a cabo seguimiento clínico y de laboratorio incluyendo recuento y análisis bioquímico cada dos semanas, así como estudios radiológicos periódicos (tomografía axial computarizada [TAC] y/o tomografía por emisión de positrones [PET/TC]) cada tres a cinco meses. Se definió la respuesta según los criterios de evaluación del hallazgo en tumores sólidos RECIST versión 1.1 (Anexo 1)⁵. El resto de los parámetros evaluados incluyó la supervivencia global (SG), los efectos adversos y el análisis de biomarcadores (poliomavirus de células de Merkel [MCPyV], PD-L1, INL). Se calculó el INL previo al inicio de la inmunoterapia

y seis semanas después, siguiendo el trabajo de Suh et al.¹⁰ y utilizando como referencia los valores de estudios previos ($INL \geq 4$)⁸. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos con el programa IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 25.0, así como un análisis inferencial univariado mediante la *f* de Fisher (fig. 1).

Resultados

Se incluyó un total de 14 sujetos (13 varones y una mujer) con una mediana de edad de 70 años. Solo la paciente presentaba antecedentes de inmunosupresión (leucemia linfática crónica). Las principales características clínicas y los datos del tratamiento se encuentran reflejados en la tabla 1. La localización más frecuente del tumor primario fueron la cabeza (seis) y los miembros inferiores (seis), siendo la mediana de tamaño tumoral de 3,75 cm. La mayoría debutaron con estadio IIIB (afectación ganglionar macroscópica; ocho) y todos desarrollaron metástasis en menos de dos años tras el diagnóstico. La localización más frecuente de las metástasis fue la ganglionar (13), seguida de la cutánea (cinco).

Todos los pacientes recibieron avelumab como tratamiento de primera línea. Se les administró una mediana de 12,5 ciclos (de cuatro a 101). Un total de ocho (57%) respondieron al avelumab, cuatro de ellos (29%) alcanzaron la respuesta completa de las lesiones, y en los otros cuatro (29%) esta fue parcial. Los sujetos respondedores recibieron una mediana de 33 ciclos. Actualmente, todos los respondedores continúan en tratamiento con avelumab, salvo el caso del cuarto, a quien se le retiró la medicación tras 16 ciclos por progresión de la enfermedad (el paciente ha recibido posteriormente seis periodos de quimioterapia con cisplatino-etopósido, con buena tolerancia y alcanzando una respuesta completa duradera con el esquema citotóxico, manteniéndose libre de enfermedad cuatro años y seis meses después del diagnóstico del tumor primario). El fármaco se suspendió ante la progresión tumoral durante el tratamiento en los otros seis sujetos: todos fallecieron a consecuencia de la enfermedad. La mediana de SG fue de 9,5 meses (rango 2-46), y en los respondedores esta fue de 19.

De los pacientes que recibieron avelumab, 50% no presentaron ninguna reacción adversa, y la mayoría de las que aparecieron fueron leves (G1) (tabla 1). Los efectos secundarios más comunes fueron la astenia, el prurito y la diarrea. Solo uno tuvo que suspender la terapia debido a una colitis inmunomediada tras 16 ciclos (G2), resuelta después de tratamiento con corticoides orales, con posterior reintroducción y tolerancia de este.

Tabla 1 Principales características clínicas y del tratamiento

Paciente	Edad	Sexo	MCPyV	PD-L1	CK20	Localización	Tamaño (mm)	Tto previo	Localización metástasis previa a IT	Núm. de ciclos IT	INL basal	INL a las 6 semanas	Efectos secundarios IT	Respuesta tto	Núm. de ciclos hasta primera respuesta	Seguimiento tras inicio del avelumab (meses)	Exitus
1	59	M	Negativo	Negativo	-	Infraclavicular izquierda	20	Cirugía local, LFT, RTL	Ganglionares; óseas	4	2,08	2,73	Fiebre	Enf. progresa (+ hígado)	No respuesta Progresa tras 4 ciclos	7	Sí
2	60	M	Negativo	Positivo	-	Cuero cabelludo	150	RTL, LFT	Ganglionares	90	1,59	1,65	No	Respuesta completa	3	37	No
3	68	M	Negativo	Positivo	+	Pantorrilla derecha	50	Cirugía local, LFT, RTL	Ganglionares; óseas; pulmón, páncreas	5	7,05	13*	No	Enf. progresa (+ hígado)	No respuesta	3	Sí
4	74	M	Positivo	Positivo	++	Supraescapular derecha	25	Cirugía local, LFT, RTL	Ganglionares	16	1,82	1,62	Fiebre; Escalofríos; Astenia; Prurito	Respuesta parcial	6	45	No
5	69	M	Positivo	Positivo	+++	Muslo izdo	60	Cirugía local	Ganglionares; cutáneas	101	3,42	2,64	Astenia; Prurito; Estreñimiento; HTA	Respuesta completa	Inmunoterapia administrada en otro centro	45	No
6	71	M	Negativo	Negativo	+++	Frente izda	20	Cirugía local (x2), RTL	Cutáneas	38	1,94	3,14	Astenia; Prurito	Respuesta completa	3	19	No
7	78	F	Negativo	Negativo	+++	Glúteo izdo	45	RTL	Ganglionares	5	0,09***	0,26***	No	Enf. progresa	No respuesta	3	Sí
8	60	M	Negativo	Negativo	+++	Cuero cabelludo	45	Cirugía local, RTL, LFT	Ganglionares; Vesícula biliar	52	3,31	3,30	Astenia; Mareo; Diarrea	Respuesta completa	3	26	No
9	82	M	Negativo	Positivo	++	Cuero cabelludo	20	Cirugía local, RTL	Ganglionares; óseas; Cutáneas	5	7,09	7,5	No	Enf. progresa	No respuesta	5	Sí
10	54	M	Positivo	Positivo	+++	Glúteo derecho	120	RTL	Ganglionares; Páncreas	11	1,25	4,78	No	Enf. Progresa	3	13	Sí
11	74	M	Positivo	Positivo	+++	Cara anterior pierna izquierda	30	RTL	Ganglionares; Cutáneas	14	3,26	5,79	Gastroenteritis	Respuesta parcial	3	8	No
12	84	M	Negativo	Negativo	+++	Frente supraciliar derecha	60	RTL	Ganglionares	11	8,02	11,42	Xerosis	Respuesta parcial	2	8	No
13	81	M	Negativo	Negativo	+	Hélix auricular derecha	30	Cirugía local, LFT, RTL	Ganglionares; Óseas	32	1,46	-	No	Respuesta parcial	Inmunoterapia administrada en otro centro	11	No
14	69	M	Positivo	Positivo	+	Cara anterior muslo izquierdo	20	Cirugía local, RTL, LFT	Ganglionares; Cutáneas	4	1,87	2,55	No	Enf. progresa	No respuesta	2	Sí

CK20: citoqueratina 20; Enf.: enfermedad; F: femenino; IT: inmunoterapia; LFT: linfadenectomía; M: masculino; MCPyV: poliovirus de células de Merkel; tto: tratamiento; RTL/RTL: radioterapia local/locorregional; -: negativa; +: débil, ++: moderada; +++: intensa.

* La medición a las seis semanas corresponde a un episodio de infección del tracto urinario, lo cual ha sin duda alterado el INL.

*** La paciente presentaba una leucemia linfática crónica con linfocitosis en sangre periférica, lo cual ha sin duda alterado el INL.

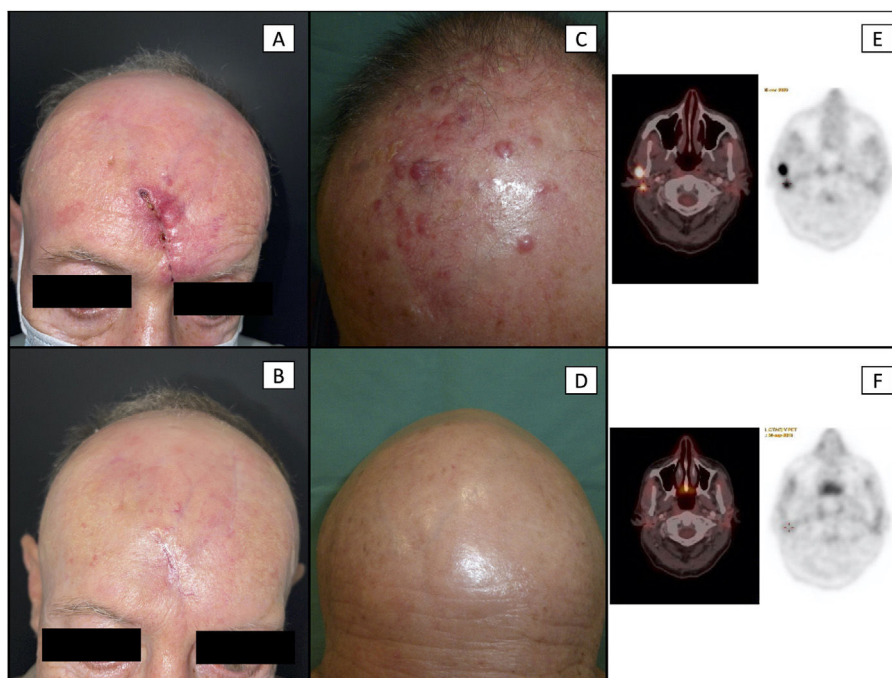


Figura 1 Paciente 6 (a-b): recidiva local en el área de la cicatriz de CCM intervenido quirúrgicamente previamente. En la imagen A se observa una piel de aspecto infiltrado, de color eritematoso en los alrededores de la cicatriz (el sujeto también presentó afectación ganglionar loco-regional). La recidiva fue confirmada histológicamente. En la imagen B se observa la desaparición total de las lesiones previas, con cierre completo de la cicatriz y ausencia de lesiones de CCM, tras el tratamiento de cinco ciclos de avelumab.

Paciente 2 (c-d): recidiva loco-regional en forma de satelitosis múltiples en paciente con antecedente de CCM primario localizado en el cuero cabelludo. En la imagen C se observan múltiples pápulas y nódulos eritematovioláceos correspondientes a metástasis cutáneas locorregionales (también presentó afectación ganglionar locorregional). En la imagen D se observa la desaparición total de todas las lesiones cutáneas, tras el tratamiento con siete ciclos de avelumab acompañado de radioterapia loco-regional adyuvante. Paciente 2 (e-f): comparativas de cortes axiales de imágenes PET/TC a nivel cervical. En la imagen E se aprecian dos lesiones nodulares, hipermetabólicas en la imagen PET, correspondientes a adenopatías metastásicas. En la imagen F se observa la desaparición de dichas lesiones, tras el tratamiento con siete ciclos de avelumab.

CCM: carcinoma de células de Merkel; PET/TC: tomografía por emisión de positrones.

La expresión inmunohistoquímica del MCPyV fue positiva en cinco casos, y la de PD-L1 en ocho. Ninguno de los dos parámetros pareció guardar relación con la respuesta al tratamiento. Finalmente, tres pacientes tuvieron un INL elevado: dos de ellos mostraron enfermedad rápidamente progresiva, sin respuesta al avelumab. El tercero presentó, por ahora, una respuesta parcial al fármaco. Ninguno de los sujetos con respuesta completa tuvo un INL alterado. No se pudo relacionar de manera estadísticamente significativa la presencia de un INL alterado y la ausencia de respuesta al tratamiento. No se encontraron variaciones significativas entre el INL basal y a las seis semanas de inicio de la terapia (tabla 1).

Discusión

El CCM es uno de los tumores cutáneos más agresivos, con unas tasas de SG a los cinco años que oscilan entre 40 y 60% en los pacientes con afectación nodal, y entre 10 y 20% en aquellos con enfermedad metastásica visceral^{11,12}. Antes del desarrollo de la inmunoterapia, el tratamiento de esta patología se fundamentaba en la quimioterapia basada

en platinos^{6,7,13}. A pesar de unas tasas de respuesta objetiva (ORR) a la quimioterapia como tratamiento de primera línea relativamente altas (entre 50-70%), estas eran de corta duración, siendo la mediana de duración de la respuesta de entre tres y ocho meses, sin demostrar beneficio en la SG^{5,11,13-15}.

En los ensayos clínicos que condujeron a su aprobación, el avelumab demostró una ORR de 33% cuando se utilizó como tratamiento de segunda línea después de quimioterapia^{5,14}, y de 39,7% cuando se empleó como primera línea¹⁵. Tras la aprobación del fármaco, se inició un programa de acceso ampliado en 38 países, que confirmó los datos de eficacia y seguridad del ensayo JAVELIN 200, con una ORR de 47%, sin nuevos eventos de seguridad detectables¹⁶. Además de los resultados de este programa ampliado, las publicaciones del uso de avelumab en práctica clínica real son aún escasas y consisten en cohortes de unas decenas de pacientes. Cowey et al.¹⁷ objetivaron una ORR de 64% como tratamiento de primera línea. Levy et al.¹⁸ encontraron una ORR de 57% en una cohorte de los Países Bajos, en la cual la mayoría recibieron avelumab como terapia de primera línea. Por último, Averbuch et al.¹⁹ obtuvieron una ORR de 59%, también en una mayoría de pacientes *naïve*. Tanto en los estudios de

vida real como en los clínicos, las respuestas se produjeron rápido, entre las siete y 10 semanas^{4,19}. En nuestra serie, estas comenzaron a objetivarse entre los dos y seis primeros ciclos de tratamiento (es decir, cuatro y 12 semanas tras el inicio del tratamiento).

En nuestra serie, la ORR fue 57% similar a la del resto de cohortes de práctica clínica real, siendo en todos los casos superior a los resultados arrojados inicialmente por los estudios pivotaes, habiéndose demostrado tanto en unos como en otros, tasas de respuesta a avelumab superiores cuando el fármaco es empleado en primera línea del escenario metastásico. Esto subraya la importancia de emplear la inmunoterapia como primera línea de tratamiento^{4,14,20}. En los ensayos clínicos, la mediana de SG se situó entre 12 y 20 meses^{4,15}, mientras que en las cohortes de práctica clínica real lo hizo entre 10 y 25¹⁷⁻¹⁹. En nuestra serie, la mediana de SG fue de 8,5 meses, destacando una de 22,5 en los pacientes respondedores. Estos datos son significativamente superiores a los de la quimioterapia convencional^{13,20}.

Los efectos adversos más frecuentemente descritos en todas las publicaciones han sido grado 1-2, con una baja incidencia de efectos adversos graves (G3 y G4), que motivasen la suspensión del tratamiento^{4,14,15,17-21}. En nuestra serie, el efecto adverso de mayor incidencia fue la astenia, que también está descrito como uno de los más frecuentes en la literatura^{7,21}.

Hasta la fecha, los factores predictores de respuesta a la con fármacos anti PD1/PD-L1 son mayoritariamente desconocidos²²⁻²⁴. Algunos estudios parecen indicar que la expresión de PD-L1 se asociaría a un mayor porcentaje de respuesta, pero esto no ha podido ser validado por otros trabajos^{1,4,6,15}. Tanto los CCM MCPyV + como los MCPyV parecen responder de manera similar a estos fármacos^{1,6,19,24}. Ninguno de estos dos factores se asoció a una mayor respuesta a avelumab en nuestra serie, encontrándose distribuidos de manera similar tanto en los pacientes respondedores como en los no respondedores. Por otro lado, el INL es un marcador interesante que, aunque se ha relacionado a un peor pronóstico en el CCM, no se lo ha hecho aún a su respuesta a la inmunoterapia²⁴. No obstante, sí hay estudios que asocian este índice con la respuesta a la inmunoterapia en otros tumores sólidos⁸⁻¹⁰. En el presente trabajo no encontramos correspondencia entre la alteración de este índice y la respuesta a la inmunoterapia, aunque destaca que ninguno de los cuatro pacientes que mostraron una completa, y solo uno de los que la presentaron parcial, tuvieron un INL alterado (tabla 1). Probablemente, el pequeño tamaño muestral limite la posibilidad de encontrar una asociación estadística en esta serie. Tampoco hallamos variaciones significativas que pudieran relacionarse a la respuesta en el INL basal frente al calculado a las seis semanas.

Tres de los cuatro pacientes con metástasis óseas de nuestra serie no respondieron al fármaco, lo cual podría relacionar esta localización metastásica con una peor respuesta al tratamiento. Por otro lado, cinco de los seis con localización metastásica única respondieron al fármaco (todos salvo el caso del séptimo paciente, una mujer inmunodeprimida). En un estudio multicéntrico reciente, se identificaron la ausencia de inmunosupresión y la presencia de metástasis única como factores predictores de respuesta a avelumab, pero, hasta la fecha, ningún trabajo ha relacionado las

metástasis óseas con una menor respuesta, a pesar de que estas sí se asocian a un peor pronóstico en otros tumores sólidos²². Por último, algunos estudios han relacionado la presencia de efectos adversos con una mayor probabilidad de respuesta, hecho que no hemos podido corroborar en nuestra serie⁶.

Las principales limitaciones de nuestra investigación, más allá de las inherentes a un estudio retrospectivo, son la falta de grupo control y el pequeño tamaño muestral.

Conclusión

En el presente estudio observacional de vida real, el avelumab demostró ser efectivo y seguro para el tratamiento del CCM en la práctica clínica, y parece superar los datos de eficacia y seguridad presentados previamente en los ensayos clínicos. Aunque algunos trabajos sugieren la ausencia de inmunosupresión, la localización metastásica única, y la presencia de PDL-1 como factores predictores de respuesta a la inmunoterapia, ninguno de ellos se ha demostrado fehacientemente. En nuestra serie, la existencia de metástasis óseas, y de localización metastásica múltiple se asoció a una peor respuesta al tratamiento.

Financiación

No se recibió ninguna fuente de financiación para realizar este trabajo.

Conflicto de intereses

BLLC declara haber trabajado como consultor y haber recibido honorarios de Merck Amgen, Sanofi, Sunpharma y Roche.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2024.01.023](https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.01.023).

Bibliografía

1. Walsh NM, Cerroni L. Merkel cell carcinoma: A review. *J Cutan Pathol*. 2021;48:411-21, <http://dx.doi.org/10.1111/cup.13910>.
2. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, Cerroni L, Lebbé C, Veness M, et al. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17077, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.77>.
3. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:318-28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.12.008>.
4. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, Brohl AS, Fazio N, Grob JJ, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer*. 2021;9:e002646, <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-002646>.
5. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory

- metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1374–85, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3).
6. Gauci ML, Aristei C, Becker JC, Blom A, Bataille V, Dreno B, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022;171:203–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.043>.
 7. Garza-Davila VF, Valdespino-Valdes J, Barrera FJ, Ocampo-Candiani J, Garza-Rodríguez V. Clinical impact of immunotherapy in Merkel cell carcinoma patients: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87:121–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.04.024>.
 8. Zaragoza J, Kervarrec T, Touzé A, Avenel-Audran M, Beneton N, Esteve E, et al. A high neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential marker of mortality in patients with Merkel cell carcinoma: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:712–21.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.045>.
 9. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, Sharfman WH, Kudchadkar RR, Brohl AS, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002478, <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-002478>.
 10. Suh KJ, Kim SH, Kim YJ, Kim M, Keam B, Kim TM, et al. Post-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio at week 6 is prognostic in patients with advanced non-small cell lung cancers treated with anti-PD-1 antibody. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67:459–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-017-2092-x>.
 11. Tello TL, Cogshall K, Yom SS, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review: Current and future therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:445–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.004>.
 12. Ríos-Martín JJ, Rodríguez-Salas N, Vázquez-Doval FJ, Llombart B, Rojas-Ferrer N, González-Vela MC, et al. Clinical and pathological features of Merkel cell carcinoma: A 4-year follow-up observational retrospective study in Spain. *Cancer Epidemiol.* 2022;76:102081, <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2021.102081>.
 13. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol.* 2017;13:1263–79, <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2017-0072>.
 14. 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, <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-017-0310-x>.
 15. 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, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0077>.
 16. Walker JW, Lebbé C, Grignani G, Nathan P, Dirix L, Fenig E, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *J Immunother Cancer.* 2020;8:e000313, <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2019-000313>.
 17. Cowey CL, Liu FX, Kim R, Boyd M, Fulcher N, Krulwicz S, et al. Real-world clinical outcomes with first-line avelumab in locally advanced/metastatic Merkel cell carcinoma in the USA: SPEAR-Merkel. *Future Oncol.* 2021;17:2339–50, <http://dx.doi.org/10.2217/fon-2020-1250>.
 18. Levy S, Aarts MJB, Eskens FALM, Keymeulen KBMI, Been LB, Grünhagen D, et al. Avelumab for advanced Merkel cell carcinoma in the Netherlands: a real-world cohort. *J Immunother Cancer.* 2020;8:e001076, <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2020-001076>.
 19. Averbuch I, Stoff R, Miodovnik M, Fennig S, Bar-Sela G, Yakobson A, et al. Avelumab for the treatment of locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma—A multicenter real-world experience in Israel. *Cancer Med.* 2023;12:12065–70, <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.5890>.
 20. Bhanegaonkar A, Liu FX, Boyd M, Fulcher N, Kim R, Krulwicz S, et al. Real-World Clinical Outcomes in Patients with Locally Advanced or Metastatic Merkel Cell Carcinoma Treated in U.S. Oncology Clinical Practices: Results from SPEAR-Merkel. *Oncologist.* 2021;26:e1633–43, <http://dx.doi.org/10.1002/onco.13845>.
 21. Bhatia S, Nghiem P, Veeranki SP, Vanegas A, Lachance K, Tachiki L, et al. Real-world clinical outcomes with avelumab in patients with Merkel cell carcinoma treated in the USA: a multicenter chart review study. *J Immunother Cancer.* 2022;10:e004904, <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2022-004904>.
 22. Spassova I, Ugurel S, Kubat L, Zimmer L, Terheyden P, Mohr A, et al. Clinical and molecular characteristics associated with response to therapeutic PD-1/PD-L1 inhibition in advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2022;10:e003198, <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-003198>.
 23. Incorvaia L, Dimino A, Algeri L, Brando C, Magrin L, De Luca I, et al. Body mass index and baseline platelet count as predictive factors in Merkel cell carcinoma patients treated with avelumab. *Front Oncol.* 2023;13:1141500, <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1141500>.
 24. Fojnica A, Ljuca K, Akhtar S, Gatalica Z, Vranic S. An Updated Review of the Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Merkel Cell Carcinoma: Merkel Cell Carcinoma and Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2023;15:5084, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15205084>.