



V SIMPOSIO
GETHI

18/19

noviembre de 2019

Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid. Aula Jiménez Díaz. Madrid

CARCINOMA DE MERKEL

PARADIGMA DE CÁNCER RARO DE ORÍGEN VÍRICO



CENTRO INTEGRAL ONCOLÓGICO
CLARA CAMPAL

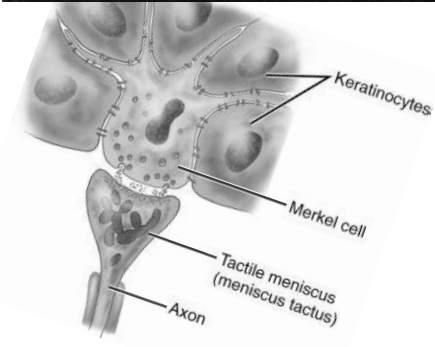
CIOCC

Juan Fco. Rodríguez Moreno, MD, PhD

*Medical Oncology Department
GU, Gyn & Skin Cancer Unit
Centro Integral Oncológico HM Clara Campal, Madrid*

V SIMPOSIO GETHI

Friedrich Sigmund Merkel



Cyril Toker



TRABECULAR CARCINOMA OF THE SKIN *An Ultrastructural Study*

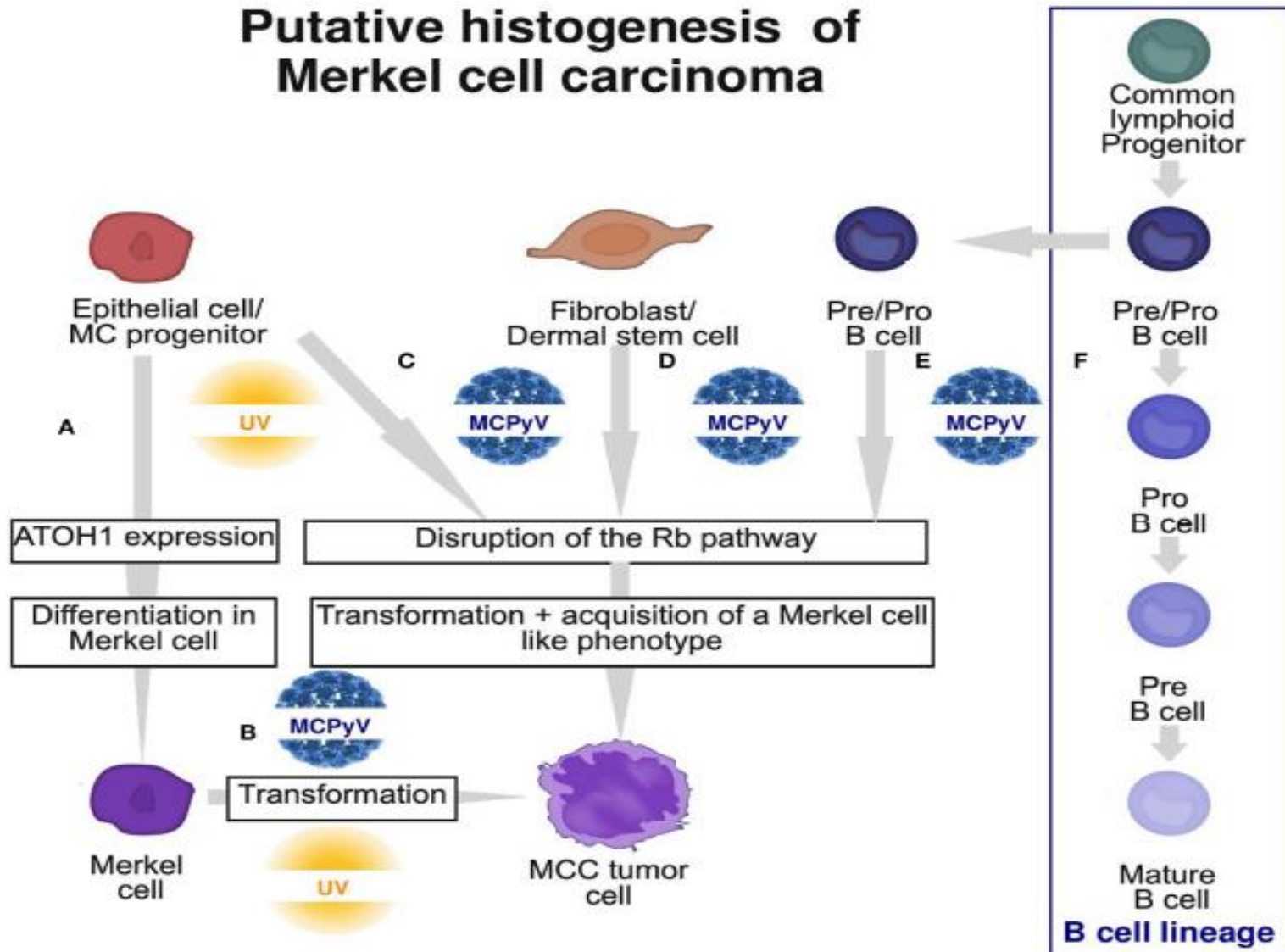
CHIK-KWUN TANG, MB, AND CYRIL TOKER, MD

Arch Dermatol. 1972 Jan;105(1):107-10.
Merkel FS. (1875). Archiv für mikroskopische Anatomie, 11: 636-652.

GENERALIDADES

- Aumento en incidencia
- 0.1-0.88/100000/año
- Más frecuente en varones
- Fuerte asociación con radiación ultravioleta
 - Raza blanca, Australia, ...
- Edad media al diagnóstico 74 años
- Pacientes inmunosuprimidos
 - Transplantados riesgo 23.8 más alto que inmunocompetentes
 - VIH mayor riesgo, LLC

Putative histogenesis of Merkel cell carcinoma



MCPyV positivos

- Mejor pronóstico
- 80% de los casos
- Regresiones espontáneas

- Codifica 2 antígenos que son requeridos para supervivencia y proliferación

1. Large T antigen (LT) → **RB**
2. Small T antigen (ST) → Puede promover tumorigénesis *in vivo*

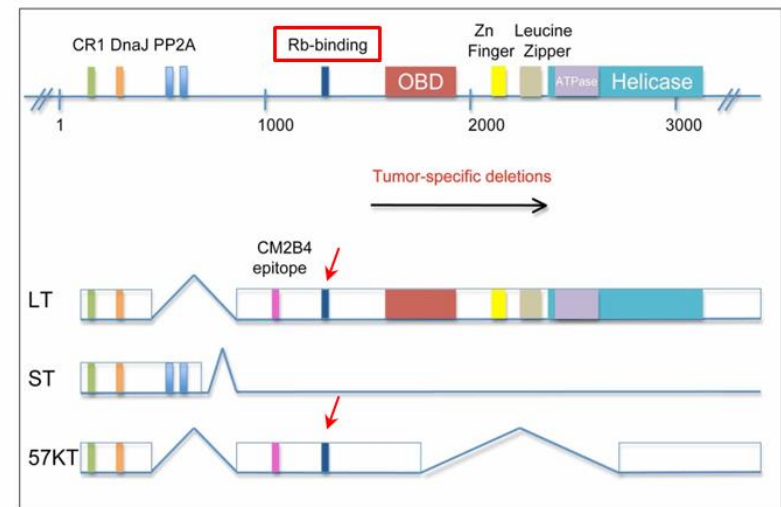
Shuda M, *et al.* The Journal of Clinical Investigation 2011
Verhaegen ME, *et al.* Cancer Research, 2017

Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma

Huichen Feng, Masahiro Shuda, Yuan Chang,* Patrick S. Moore*

Science 2008

MCV T antigen locus



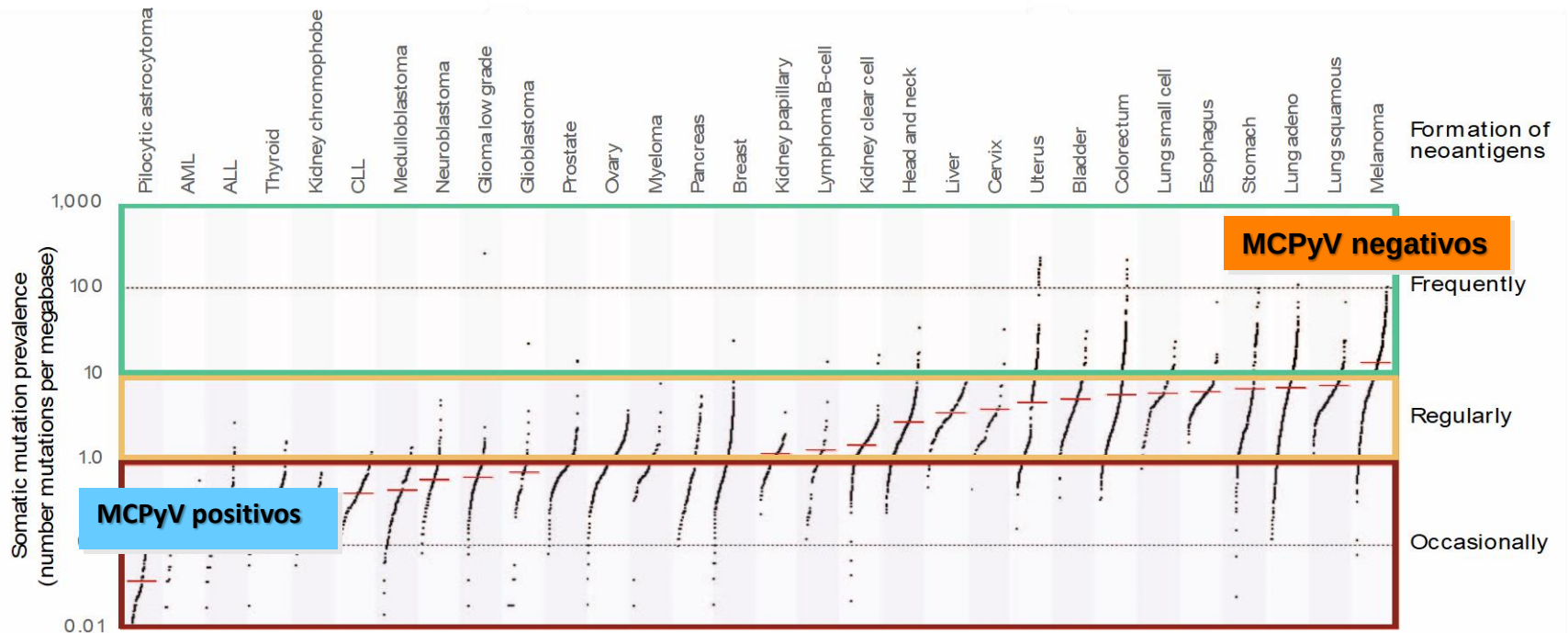
V SIMPOSIO GETHI

MCPyV negativos

- Baja expresión antígenos MCPyV
- Mutaciones en p53 y Rb1

Radiación ultravioleta

- Más frecuente áreas expuestas y piel clara
Heath M, *et al.* J Am Acad Dermatol 2008
- Mayor índice mutaciones (más en MCPyV +)
Goh G, *et al.* Oncotarget. 2016
- También influye en los positivos
Harms PW, *et al.* Cancer Res. 2015



Alexandrov, *et al.* Nature 2013

V SIMPOSIO GETHI

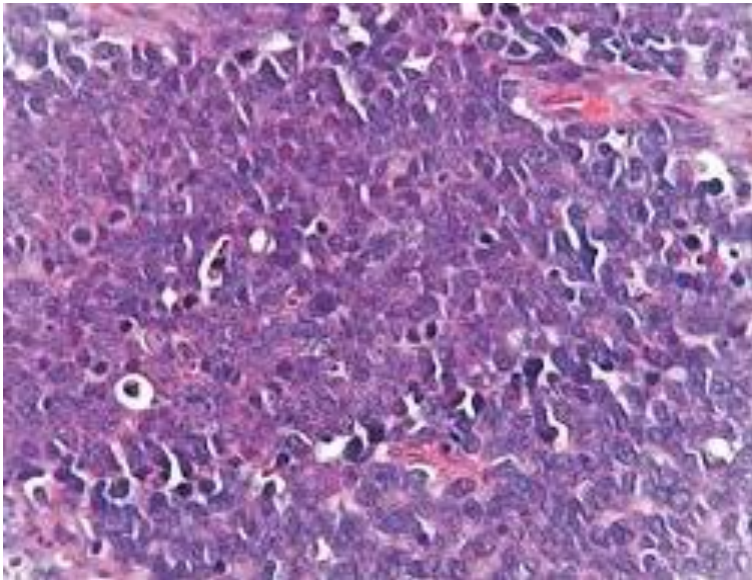


Table 1. Typical clinical presentation of Merkel-cell carcinoma: AEIOU criteria.

Pneumonic	Clinical feature
A	Asymptomatic; the typical presentation is a flesh- to red/blue-colored nodule arising in or just under the skin
E	Expanding lesion; most tumors expand rapidly and this is when they typically come to clinical attention
I	Immune suppression; patients who are immune suppressed for any reason, such as those with organ allografts, have a higher incidence of MCC and should have routine skin surveillance
O	Older; 90% of MCC cases occur in patients over the age of 50
U	Ultraviolet radiation; most MCC tumors are associated with UV radiation, and tend to occur on areas of intense sun exposure, such as the face and extremities, and arise in areas of actinic skin damage

MCC: Merkel-cell carcinoma.

V SIMPOSIO GETHI



3 subtipos histológicos

1. Tipo intermedio → más frecuente, células basófilas, y alto índice mitótico
2. Células pequeñas → subtipo indiferenciado
3. Trabecular → bien diferenciado, menos frecuente

Jaeger T, et al. J Skin Cancer 2012

	MCC	B-cell lymphoma	Melanoma	Small-cell lung cancer
CK20	+ ^a	—	—	—
Vimentin	—	+	+	—
Neurofilaments	+ ^b	—	—	—
Chromogranin A (CgA)	+/-	—	—	—
Neuron-specific enolase (NSE)	+	—	—	+/-
S100	—	—	+	—
Leukocyte common antigen (LCA)	—	+	—	—
Thyroid transcription factor 1 (TTF-1)	—	—	—	+

^aPlaques.

^bIn the majority of cases.

Marcadores IHQ epiteliales + neuroendocrinos
+ Enolasa, CK20+, TTF1* perinuclear
Expresión Ag T MCPyV

Diagnóstico diferencial → Sarcoma Ewing, carcinoma microcítico pulmón, melanoma células pequeñas

Becker JC, et al. Annals Of Oncology 2010

V SIMPOSIO GETHI

Factores pronósticos		
Clínicos	Inmunosupresión, edad avanzada, género masculino Mayor riesgo neoplasias hematológicas y segundas neoplasias	↓
Histológicos	TILS (CD8) Expresión proteína Rb1 Positivos LT (ag MCPyV)* Estadio patológico Profundidad M1 Regionales al diagnóstico	↑ ↑ ↑ ↓ ↓ ↓
Infección MCPyV	Aumento títulos anticuerpos	↑
Status inmune	Inmunosupresión**	↓

* SG 5 años→ 45% vs. 13%

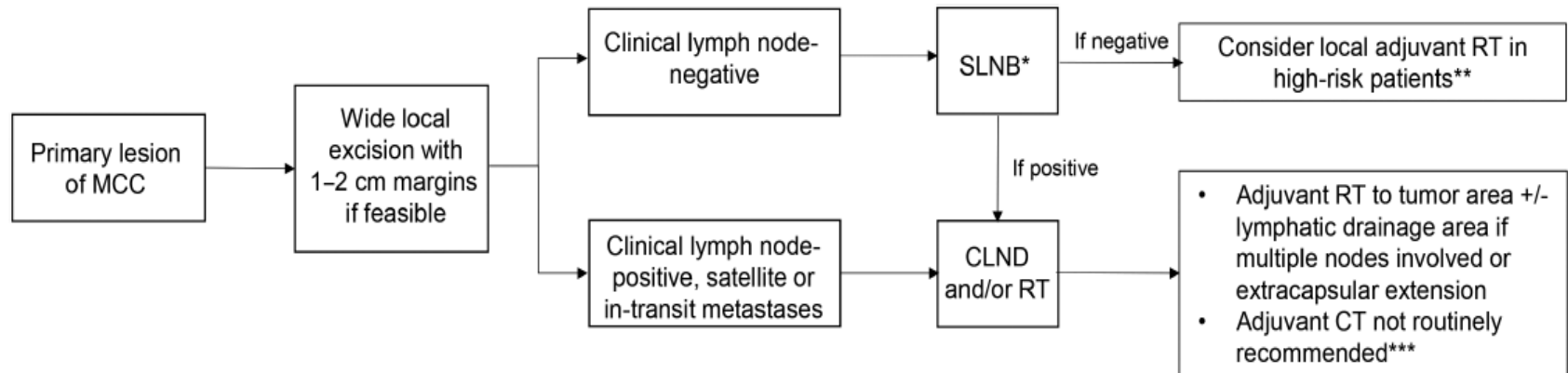
** SG 3 años→ 44% vs. 68%

V SIMPOSIO GETHI

Carcinoma células Merkel

**Localizado
(65%)**

**Localmente avanzado
(25%)**

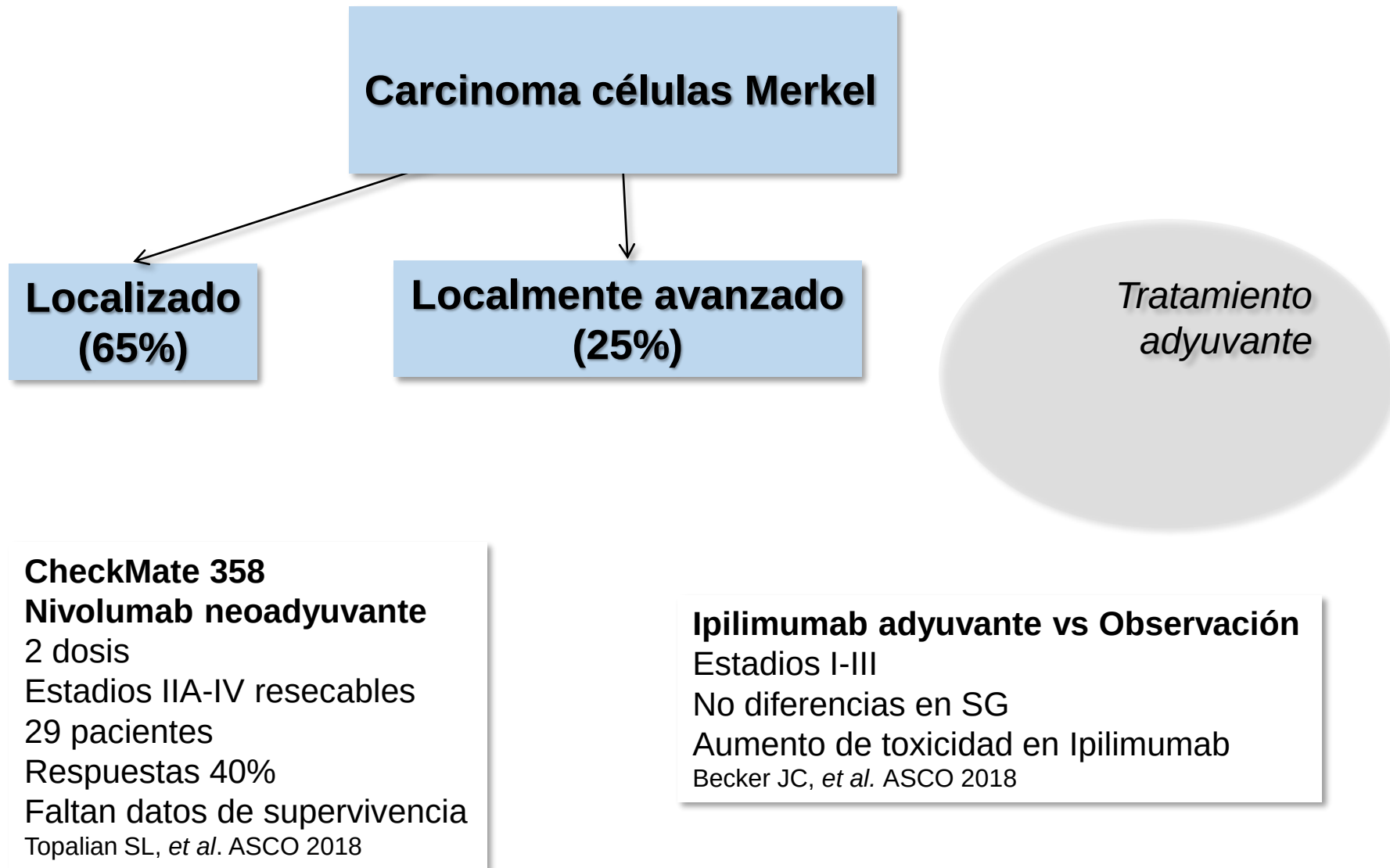


* Si GC no factible → considerar RT profiláctica o linfadenectomía

** Tumor > 1cm, localización ca y cu, invasión linfovascular o inmunosupresión

*** QT en pacientes seleccionados

V SIMPOSIO GETHI



V SIMPOSIO GETHI

Carcinoma células Merkel

**Localizado
(65%)**

**Localmente avanzado
(25%)**

*Tratamiento
adyuvante*

Adjuvant Avelumab in Merkel (ADAM)

- First ever Phase 3 RCT in MCC; NCT#03271372
- N=100; Avelumab versus Placebo (1:1)
- Very high-risk MCC (clinically-detected LN mets)
- RFS is the primary endpoint
- PPFV occurred in 12/2017



Investigator-initiated (PI: Bhatia)
Funding Sponsor: EMD-Serono
Multi-center; 10 centers in the US

Adjuvant Therapy of MCC with ICIs (ADMEC-O)

- Phase 2; NCT02196961
- N=177; Several centers in Germany (PI: Jürgen Becker, Dirk Schadendorf)
- Observation vs Nivolumab (1-year)
- Resected MCC; all stages
- DFS is the primary endpoint

EA6174: An ECOG-ACRIN adjuvant MCC trial

- NCT03712605; activated in October 2018
- PI – Brian Gastman/Charles Hsu
- Stages I (no SLNB)-III
- Pembrolizumab vs observation
- N=500; Phase 3

ENFERMEDAD AVANZADA: Quimioterapia

- Aproximadamente 10% al debut. 50% Recaídas
- 53 – 61% Respuestas a quimioterapia pero de escasa duración
- No impacto en Supervivencia Global

Cancer Medicine

Open Access

ORIGINAL RESEARCH

Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma

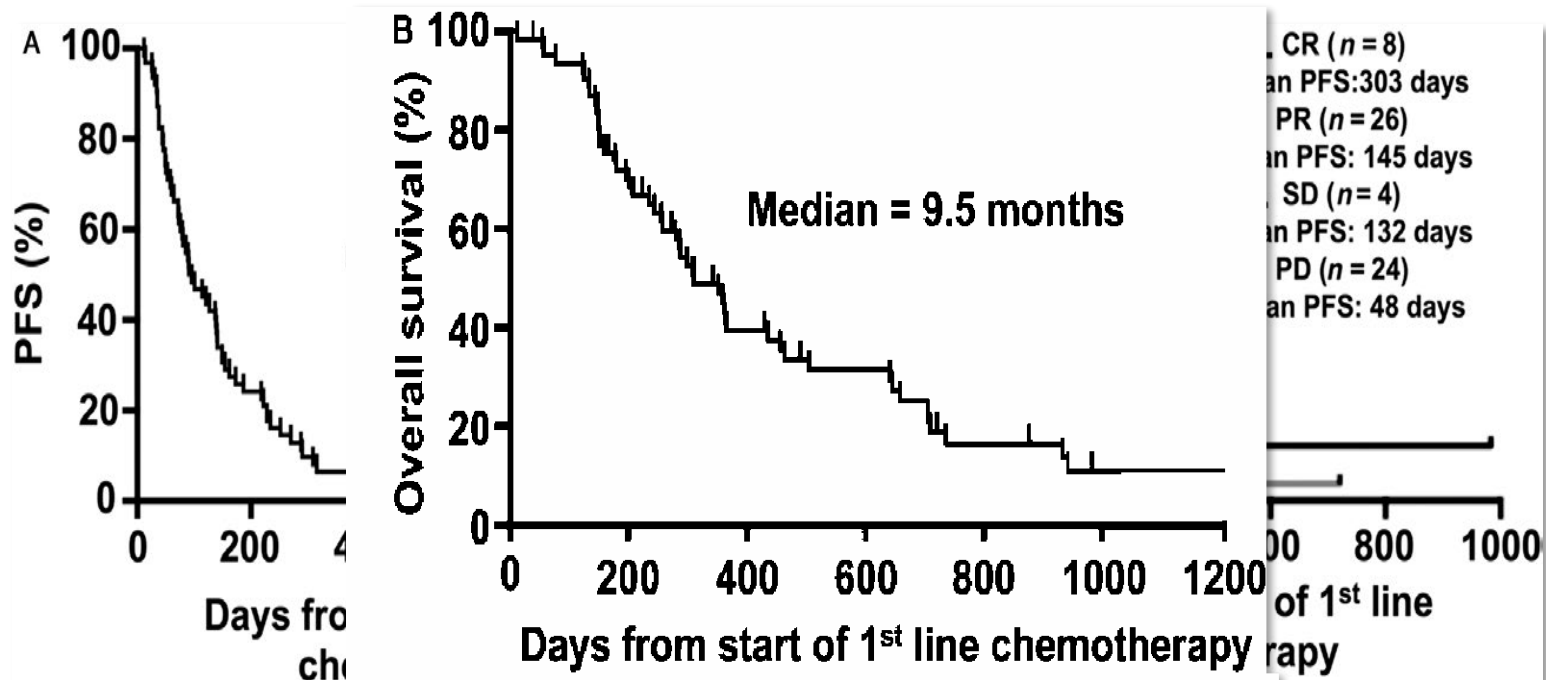
Jayasri G. Iyer¹, Astrid Blom¹, Ryan Doumani¹, Christopher Lewis¹, Erica S. Tarabadkar¹, Austin Anderson¹, Christine Ma¹, Amy Bestick¹, Upendra Parvathaneni², Shailender Bhatia³ & Paul Nghiem¹

¹Department of Medicine/Dermatology, University of Washington, Seattle, Washington

²Department of Radiation Oncology, University of Washington, Seattle, Washington

³Department of Medicine/Medical Oncology, University of Washington, Seattle, Washington

Cancer Medicine 2016; 5(9):2294–2301

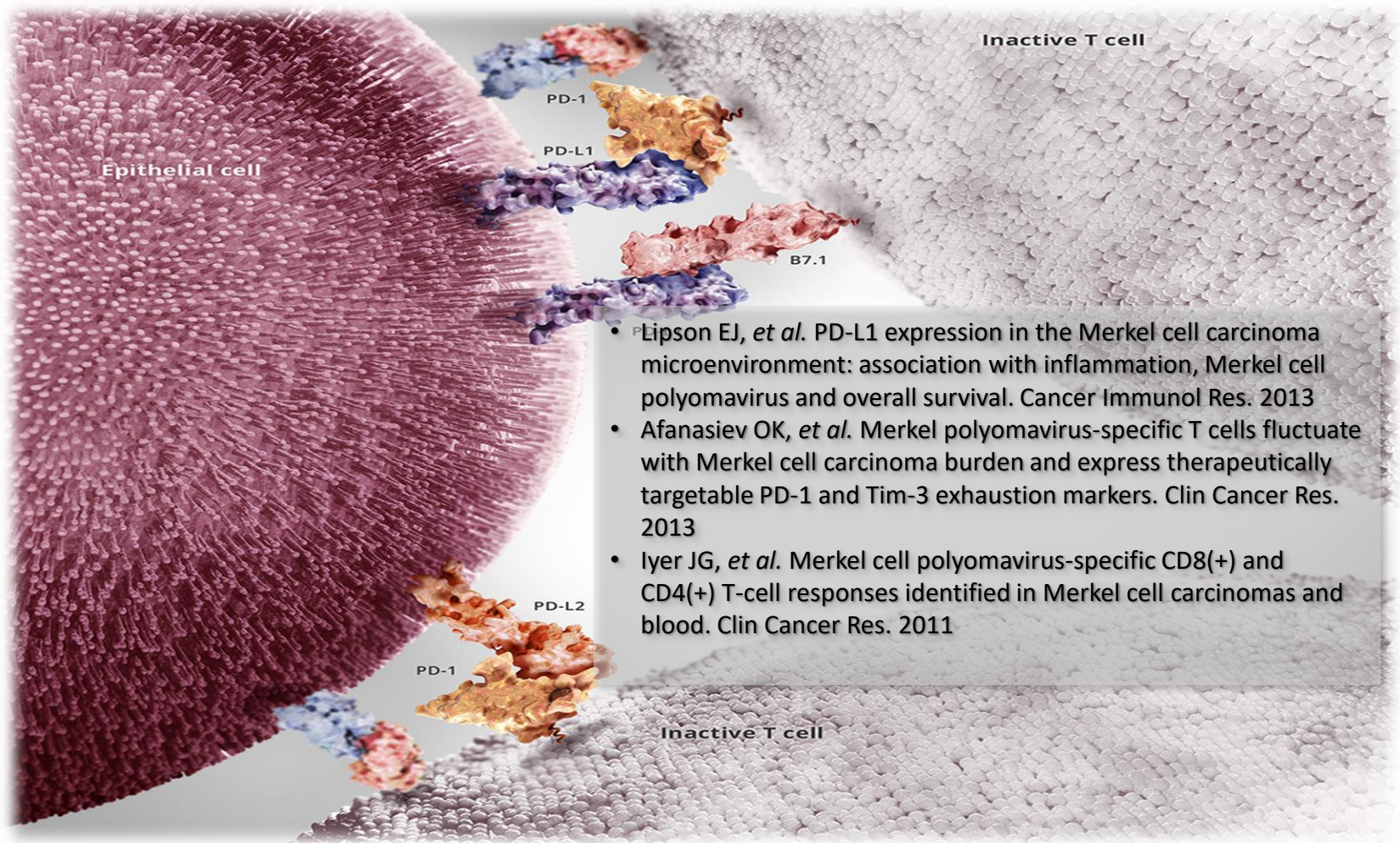


ENFERMEDAD AVANZADA: Quimioterapia 2L

Eficacia	1 (N=20)	2 (N=34)	3 (N=30)
Respuestas globales (%)	20	8.8	23
Respuestas $\geq$ 12 meses (%)	0	0	NA
Duración respuesta (meses)	1.7	1.9	3.3
Mediana supervivencia global	4.4	5.3	5.7
Supervivencia global 12 meses (%)	0	0	NA

1. Cowey et al. Future oncology 2017
2. Becker et al. Oncotarget 2017
3. Iyer et al. Cancer Medicine 2016

V SIMPOSIO GETHI



**Less Toxic, More Effective Treatment—A Win-Win
for Patients With Merkel Cell Carcinoma**

JAMA Dermatology 2019

Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial

JAVELIN 200, parte A

Prof. Howard L Kaufman, MD, Jeffery Russell, MD, Omid Hamid, MD, Shailender Bhatia,

Estudio Fase II

Pacientes con carcinoma de Merkel estadio IV*, ECOG 0-1

Refractarios a quimioterapia

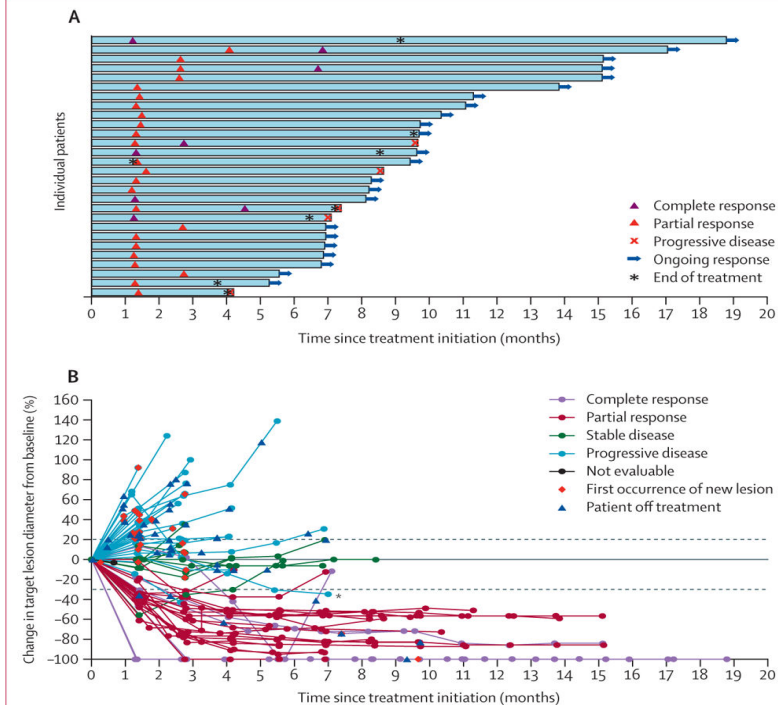
**No selección por estatus PD-L1 o infección por
poliomavirus**

Avelumab 10 mg/Kg/2 semanas

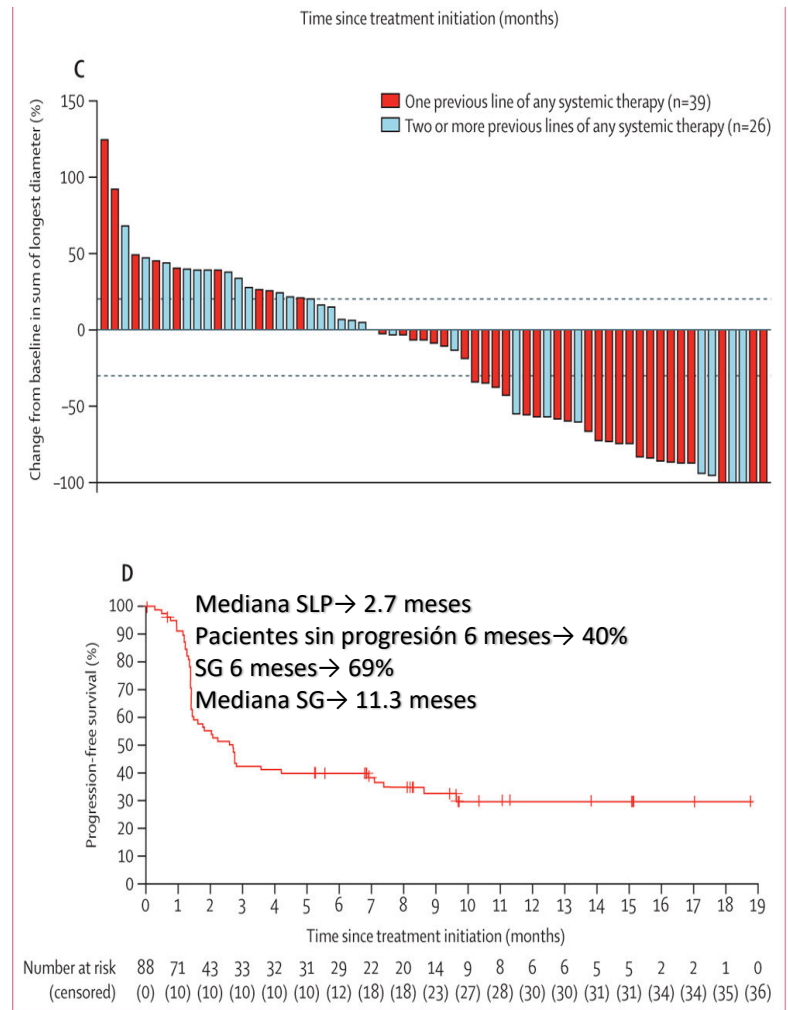
Objetivo primario → Tasa de respuestas

**Objetivo secundarios → Duración respuestas, SLP,
respuestas 6 y 12 meses, seguridad, farmacocinética,
inmunogenicidad**

V SIMPOSIO GETHI



Respuestas	N=88
Respuestas globales (%)	31.8
Respuesta completa (%)	9
Respuesta parcial (%)	23
Enfermedad estable (%)	10
Progresión (%)	36



Respuesta duraderas 6 meses (análisis pos-hoc) → 29%
 Mediana duración respuesta no alcanzada

SHORT REPORT

Open Access

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



Howard L. Kaufman^{1,2*}, Jeffery S. Russell^{3,4}, Omid Hamid⁵, Shailender Bhatia⁶, Patrick Terheyden⁷, Sandra P. D'Angelo⁸, Kent C. Shih⁹, Céleste Lebbé¹⁰, Michele Milella¹¹, Isaac Brownell¹², Karl D. Lewis¹³, Jochen H. Lorch¹⁴, Anja von Heydebreck¹⁵, Meliessa Hennessy¹⁶ and Paul Nghiem¹⁷

Mediana seguimiento → 16 meses

21.6% pacientes → Seguían en tratamiento

78.4% pacientes → Habían discontinuado (64% por progresión y 10% por toxicidad)

V SIMPOSIO GETHI

Respuestas	N=88 ≥ 6 meses seguimiento	N=88 ≥ 12 meses seguimiento
Respuestas globales (%)	31.8	33
Respuesta completa (%)	9	11.4
Respuesta parcial (%)	23	21.6
Enfermedad estable (%)	10	10.2
Progresión (%)	36	32
Duración respuesta (Mediana, meses)	NR	NR
Respuestas mantenidas a 6 meses (%)	29.1	30.6
Proporción respuestas con duración ≥ 6 meses (%)	92	93
Proporción respuestas con duración ≥ 1 año (%)	NA	74
Proporción de pacientes en respuesta al año (%)	NA	23.9



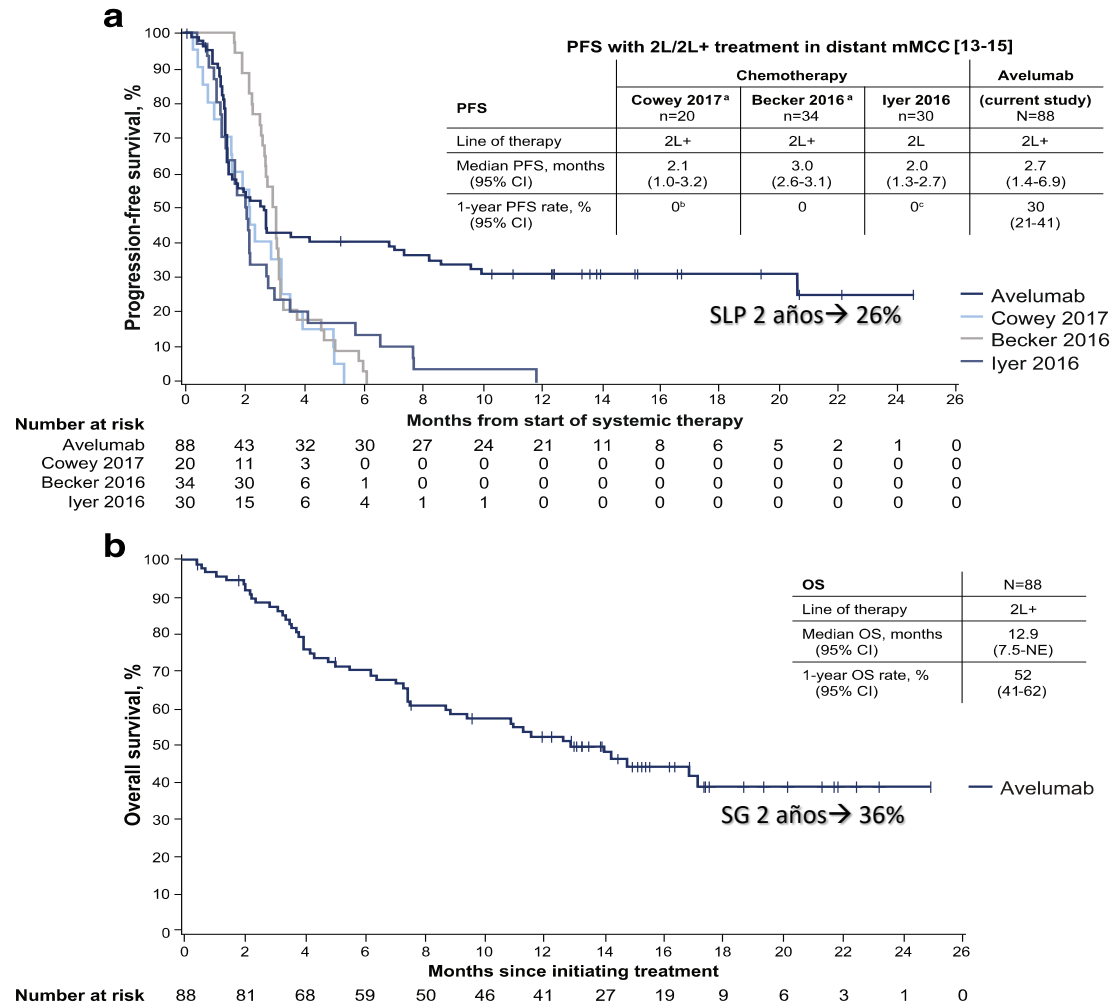


Fig. 2 Survival outcomes in patients with mMCC receiving avelumab. Kaplan-Meier estimates of (a) progression-free survival (PFS) and (b) overall survival (OS). Vertical lines indicate censored events. Also depicted in (a) are Kaplan-Meier estimates of PFS for recent retrospective studies of second-line (2 L) or second-line and later (2 L+) chemotherapy in patients with mMCC [13-15]. NE, not estimable. ^a Includes both immunocompetent and immunocompromised patients. All patients progressed; therefore, none were censored. ^b PFS rate at 6 months was 0%. ^c One patient with PB had PFS lasting 354 days; 95% of patients receiving second-line chemotherapy had progressed at 230 days

Kadman et al. *Journal for Immunotherapy of Cancer* (2018) 6:7
DOI: 10.1186/s40425-017-0310-x

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

Sandra P. D'Angelo, MD; Jeffery Russell, MD, PhD; Céleste Lebbé, MD, PhD; Bartosz Chmielowski, MD, PhD; Thilo Gambichler, MD;
Jean-Jacques Grob, MD; Felix Kiecker, MD; Guilherme Rabinowits, MD; Patrick Terheyden, MD; Isabella Zwiener, PhD; Marcis Bajars, MD;
Meliessa Hennessy, MPH; Howard L. Kaufman, MD

- ✓ **Parte B JAVELIN Merkel 200 trial** (*Mediana Seguimiento: 5,1 m*)
- ✓ **Estadio IV, 1ª línea de tratamiento**

112
EGOG 0,1



Avelumab 10 mg/Kg cada 2 semanas

- Hasta progresión, toxicidad o retirada voluntaria
- Revaluación cada 8 semanas
- Enfermedades autoinmunes → No incluibles

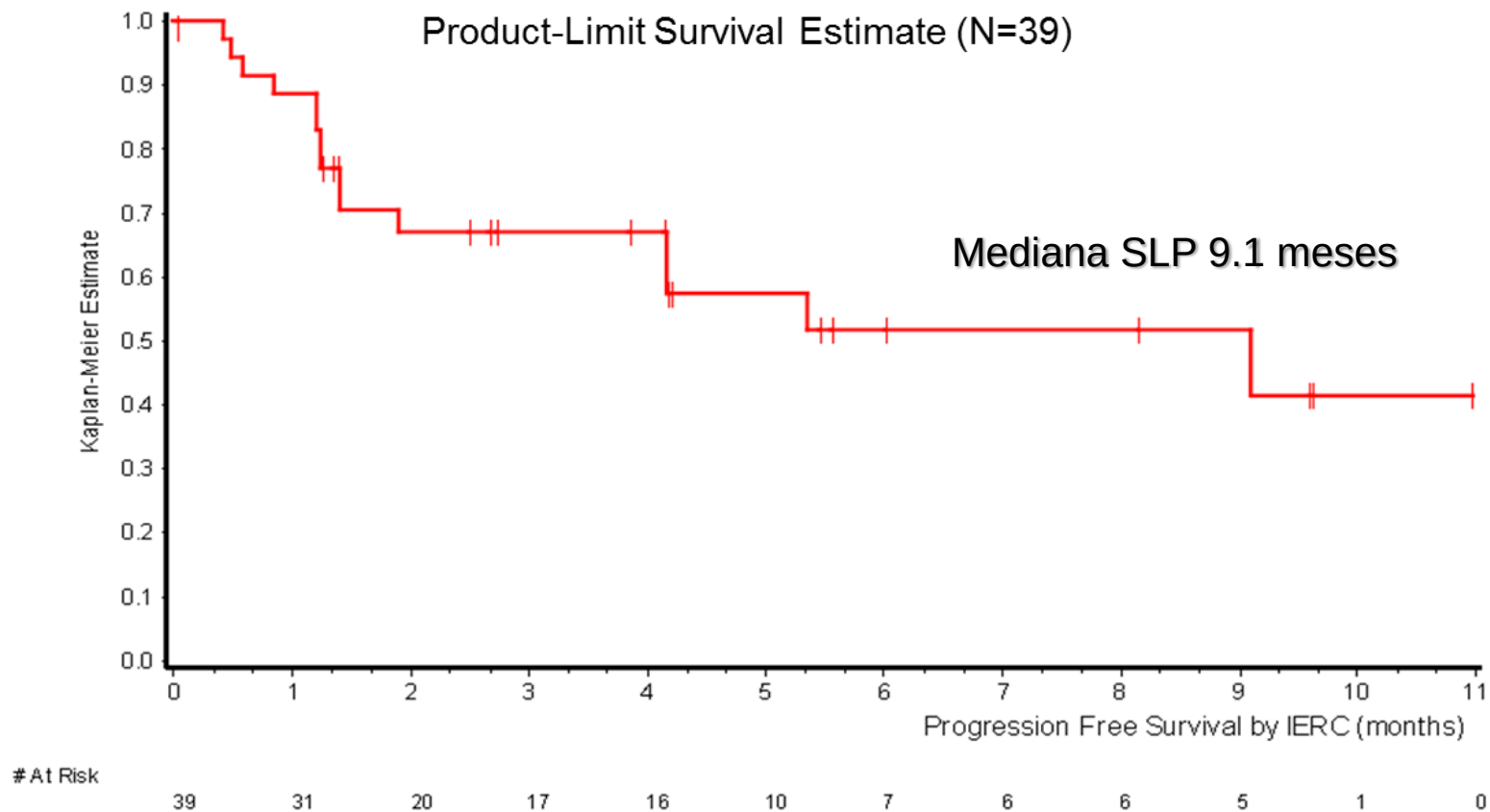
Objetivo primario → Respuestas duraderas (al menos 6 meses)

Objetivos secundarios → Respuestas, duración respuestas, SLP, seguridad

V SIMPOSIO GETHI

Resultados	Seguimiento ≥ 3 meses	Seguimiento ≥ 6 meses
Respuestas		
• Respuestas confirmadas (%)	62.1	71.4
• Respuesta completa (%)	13.8	28.6
• Respuesta parcial (%)	48.3	42.9
• Enfermedad estable (%)	10.3	7.1
• Progresión (%)	24.1	14.3
• No evaluable (%)	3.4	7.1
Duración respuestas		
• Mediana duración (meses)	NE	NE
• Respuestas ≥ 3 meses (%)	93	100
• Respuestas ≥ 6 meses (%)	83	89

V SIMPOSIO GETHI



V SIMPOSIO GETHI

Reacciones Adversas (cualquier grado $\geq 7,5\%$ o cualquier grado ≥ 3)	Cualquier grado, n (%)	Grado ≥ 3 , n (%)
Cualquier TRAE	28 (71.8)	8 (20.5)
Fatiga	9 (23.1)	0
IRR*	9 (23.1)	1 (2.6)
Astenia	3 (7.7)	0
Elevación de lipasa	3 (7.7)	1 (2.6)
Elevación ALT	3 (7.7)	1 (2.6)
Elevación CPK en sangre	2 (5.1)	1 (2.6)
Nefritis autoinmune	1 (2.6)	1 (2.6)
Colangitis	1 (2.6)	1 (2.6)
Elevación AST	1 (2.6)	1 (2.6)
Trastornos de la marcha	1 (2.6)	1 (2.6)
Encefalomiелitis paraneoplásica	1 (2.6)	1 (2.6)
Polineuropatía asociada a enfermedades malignas	1 (2.6)	1 (2.6)
Síndrome paraneoplásico	1 (2.6)	1 (2.6)
Elevación troponina		1 (2.6)

V SIMPOSIO GETHI

Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy

Paul Nghiem, MD, PhD¹; Shailender Bhatia, MD¹; Evan J. Lipson, MD²; William H. Sharfman, MD²; Ragini R. Kudchadkar, MD³; Andrew S. Brohl, MD⁴; Phillip A. Friedlander, MD⁵; Adil Daud, MD⁶; Harriet M. Kluger, MD⁷; Sunil A. Reddy, MD⁸; Brian C. Boultmay, MD⁹; Adam I. Riker, MD⁹; Melissa A. Burgess, MD¹⁰; Brent A. Hanks, MD, PhD¹¹; Thomas Olencki, DO¹²; Kim Margolin, MD¹³; Lisa M. Lundgren, MS¹⁴; Abha Soni, DO²; Nirasha Ramchurren, PhD¹⁴; Candice Church, PhD¹⁵; Song Y. Park, MD¹⁵; Michi M. Shinohara, MD¹⁵; Bob Salim, PhD¹⁶; Janis M. Taube, MD²; Steven R. Bird, MS¹⁷; Nageatte Ibrahim, MD¹⁷; Steven P. Fling, PhD¹⁴; Blanca Homet Moreno, MD, PhD¹⁷; Elad Sharon, MD, MPH¹⁸; Martin A. Cheever, MD¹⁴; and Suzanne L. Topalian, MD²

JCO 2019

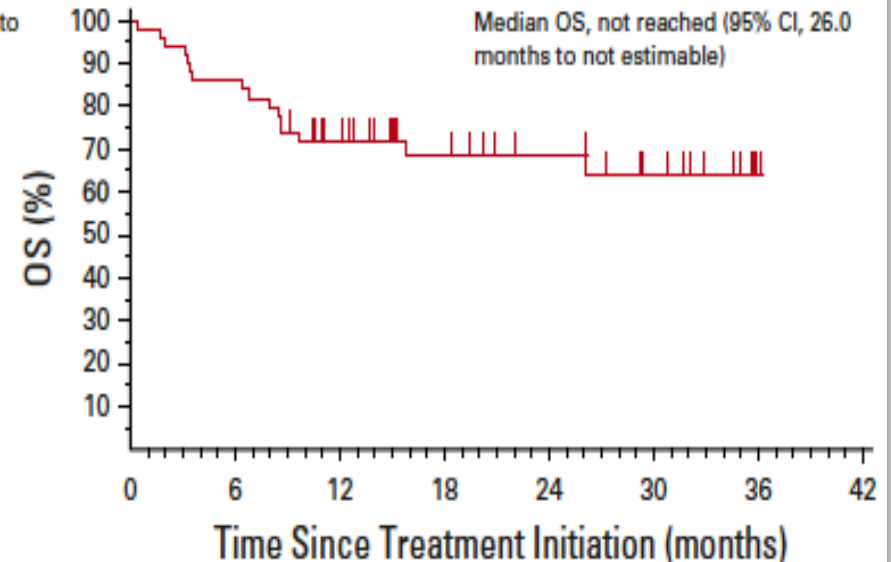
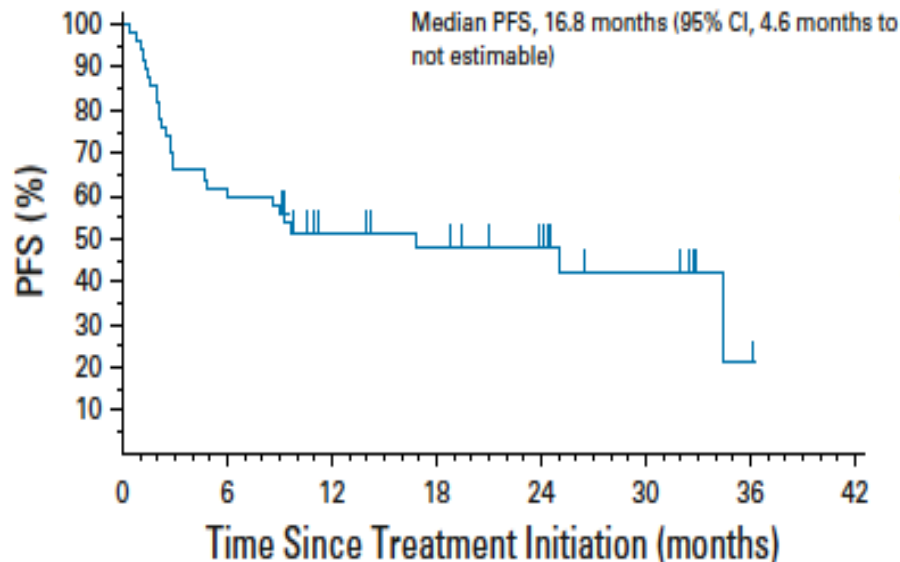
Estudio fase II, 1ª línea tratamiento

- Pembrolizumab 2 mg/Kg/ 3 semanas
- Hasta 2 años, toxicidad o progresión

Characteristic	All Patients (N = 50), No. (%) ^a
Age at enrollment, years	
< 65	10 (20)
≥ 65	40 (80)
Mean (SD)	70.1 (8.6)
Median (range)	70.5 (46-91)
Sex	
Female	16 (32)
Male	34 (68)
AJCC disease stage at study entry	
IIIB, unresectable	7 (14)
IV	43 (86)
ECOG performance status [†]	
0	24 (48)
1	26 (52)
Baseline extent of disease, mm (n = 47) [‡]	
Mean (SD)	64.3 (48.4)
Median (range)	56 (15-284)
Tumor Merkel cell polyomavirus status [§]	
Positive	32 (64)
Negative	18 (36)
PD-L1 expression on tumor cells [§]	47
Positive	23 (49)
Negative	24 (51)
PD-L1 expression on immune cells [§]	47
Positive	41 (87)
Negative	6 (13)
PD-L1 expression on tumor and immune cells [§]	47
Positive	41 (87)
Negative	6 (13)

V SIMPOSIO GETHI

Respuestas (%)	Nº pacientes (N=50)	%	IC 95% (%)
Respuesta completa	12	24	13.1 a 38.2
Respuestas parcial	16	32	19.5 a 46.7
Respuestas	28	56	41.3 a 70
Enfermedad estable	5	10	3.3 a 21.8
Progresión	16	32	19.5 a 46.7
No diferencias en respuestas según status viral→ (59% virus + y 53% virus -)			



V SIMPOSIO GETHI

LoPiccolo et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2019) 7:170
<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0661-6>

Journal for ImmunoTherapy
of Cancer

SHORT REPORT

Open Access

Rescue therapy for patients with anti-PD-1-refractory Merkel cell carcinoma: a multicenter, retrospective case series



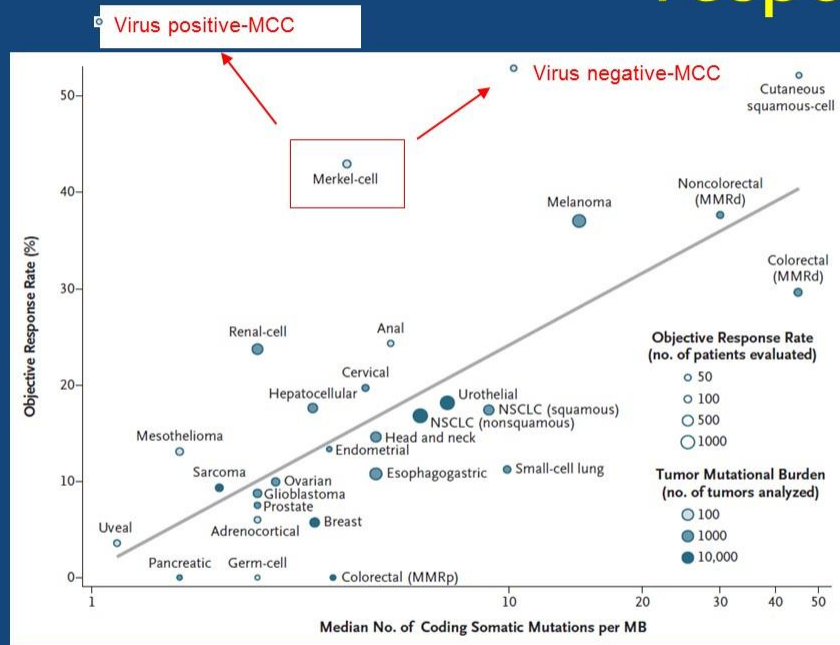
13 pacientes refractarios anti-PD1
Ipilimumab +/- Nivolumab
Respuestas 31%

Title: Breaking Avelumab Resistance with combined Ipilimumab and Nivolumab in Metastatic Merkel Cell Carcinoma?

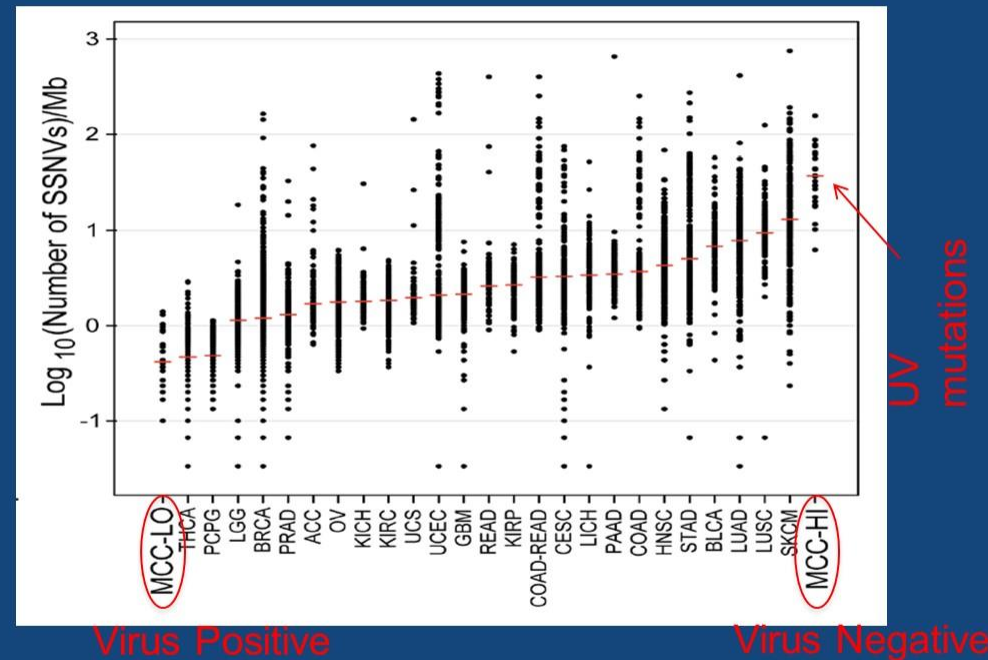
Authors' list: V. Glutsch¹, H. Kneitz¹, M. Goebeler¹, A. Gesierich¹, B. Schilling¹

1. Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany

MCPyV status and TMB don't predict MCC response to ICIs



Yarchoan, et al, NEJM 2017
Harms, et al, CA Res, 2015
Paulson, et al, unpublished

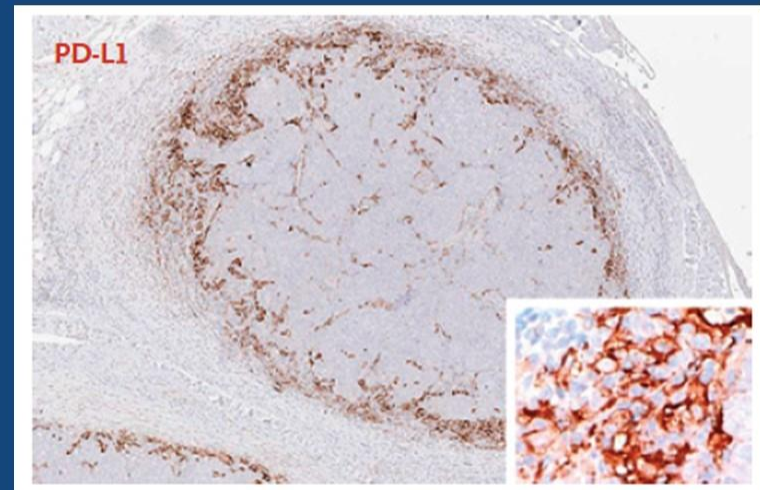
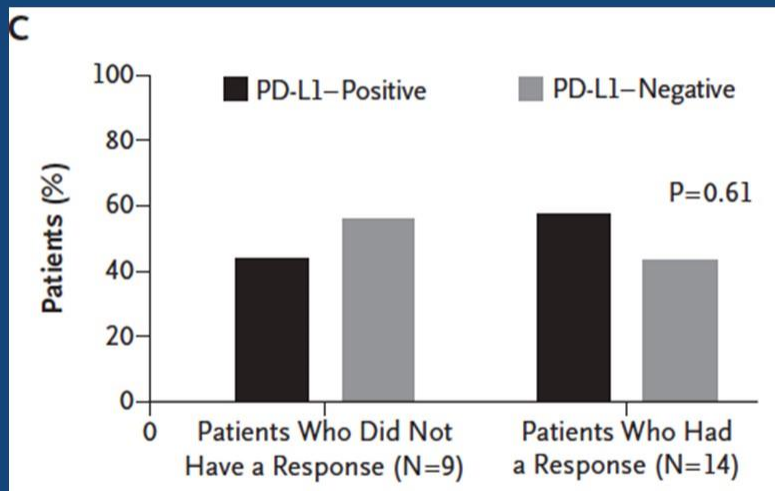


Virus Positive

Virus Negative

Goh et al. Oncotarget 2015.

PDL-1 expression and CD 8 TIL scores are imperfect predictors of response to ICIs



Most commonly, PDL-1 expression was associated with immune cells at the margin (11 Of 14 tumors; 69%)

{Nghiem P, Bhatia S et al. 2016 *NEJM*}

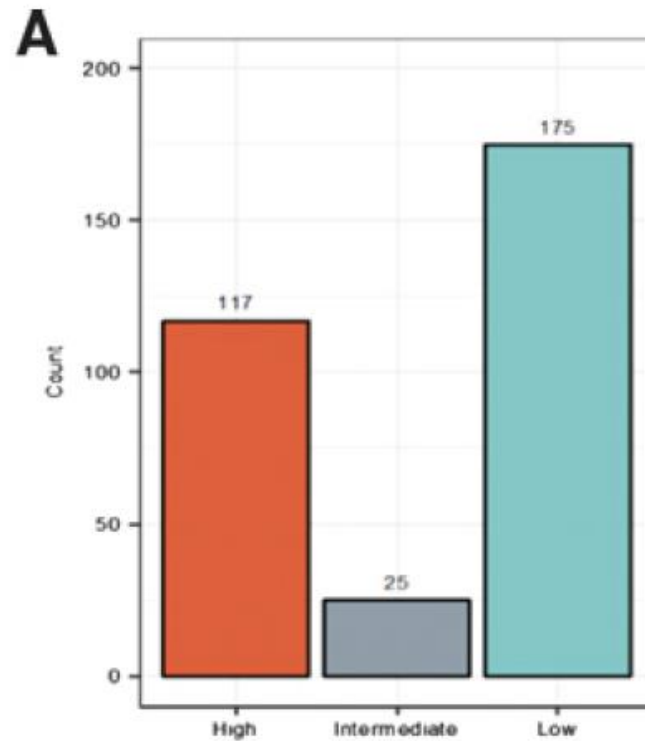
The Genomic Landscape of Merkel Cell Carcinoma and Clinicogenomic Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy

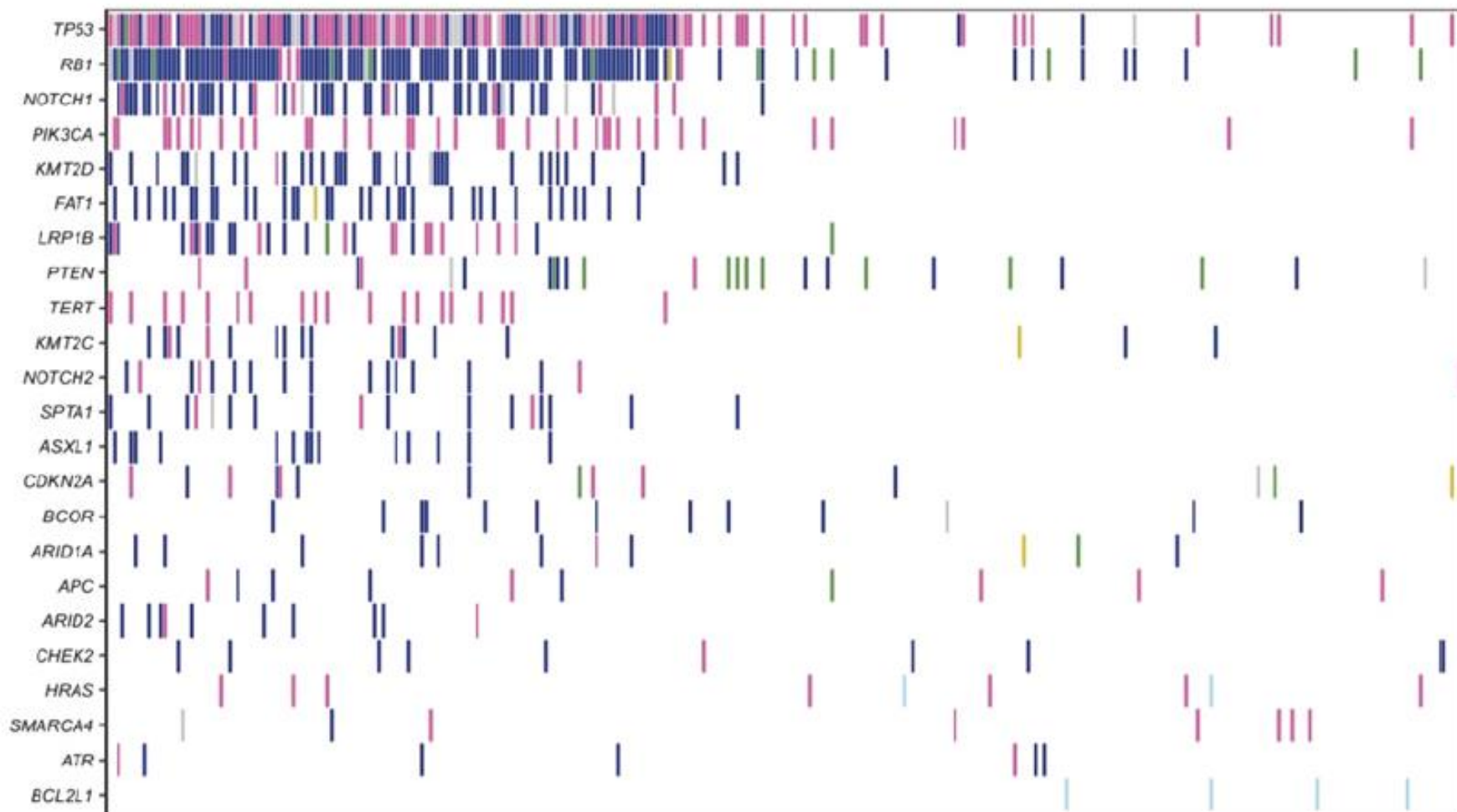
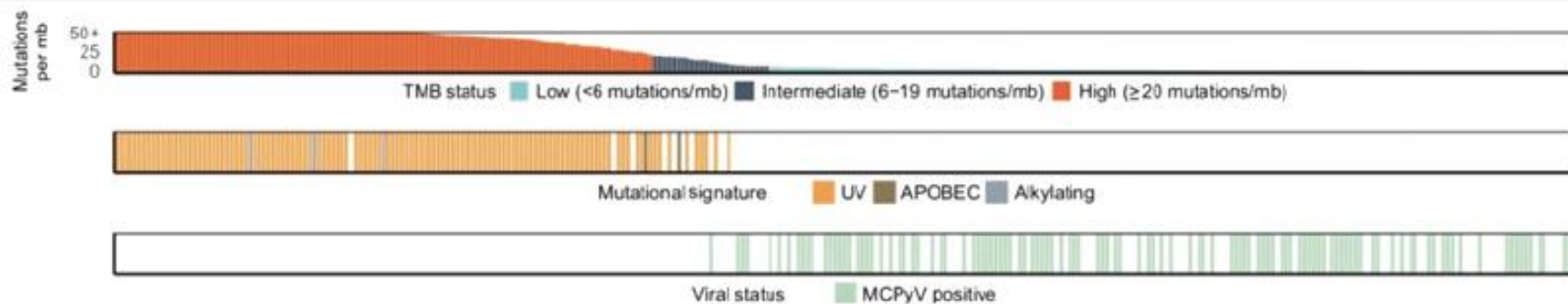


Todd C. Knepper¹, Meagan Montesion², Jeffery S. Russell³, Ethan S. Sokol², Garrett M. Frampton², Vincent A. Miller², Lee A. Albacker², Howard L. McLeod¹, Zeynep Eroglu⁴, Nikhil I. Khushalani⁴, Vernon K. Sondak⁴, Jane L. Messina⁵, Michael J. Schell⁶, James A. DeCaprio⁷, Kenneth Y. Tsai^{5,8,9}, and Andrew S. Brohl^{4,10}

- 317 muestras pacientes carcinoma Merkel
- 57 pacientes tratados con inmuno-checkpoints

V SIMPOSIO GETHI





Variant type

Point mutation/Indel

Amplification

Deletion

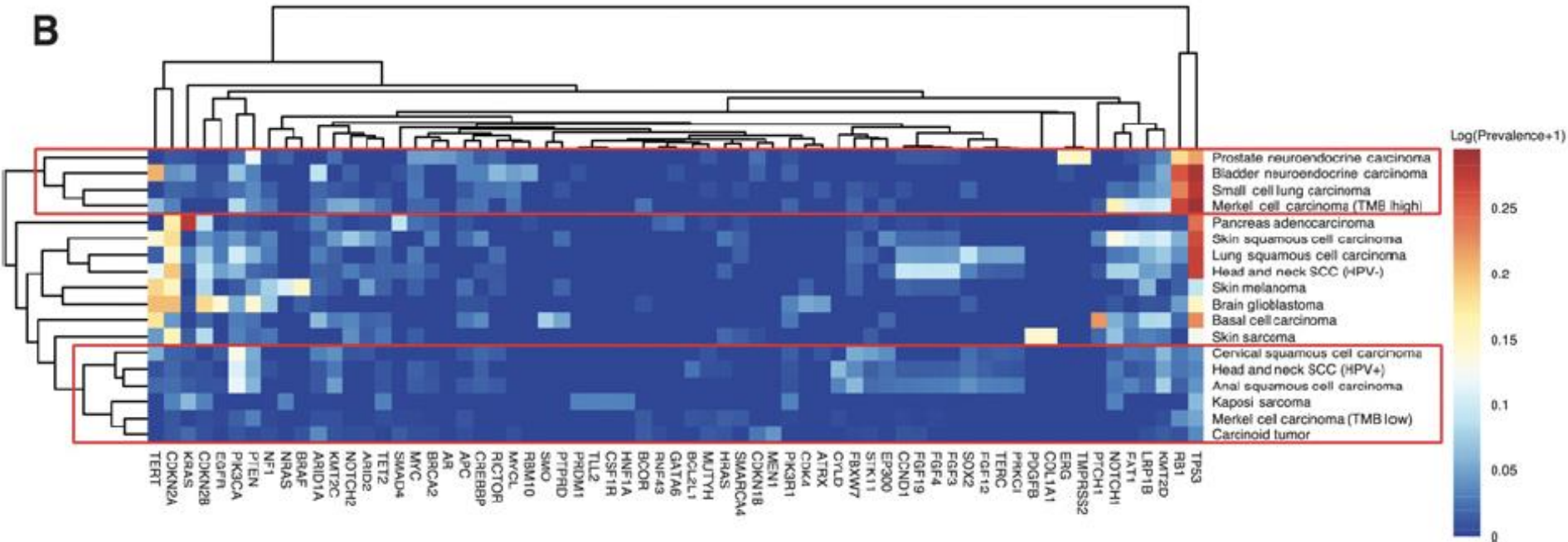
Fusion/Rearrangement

Truncation

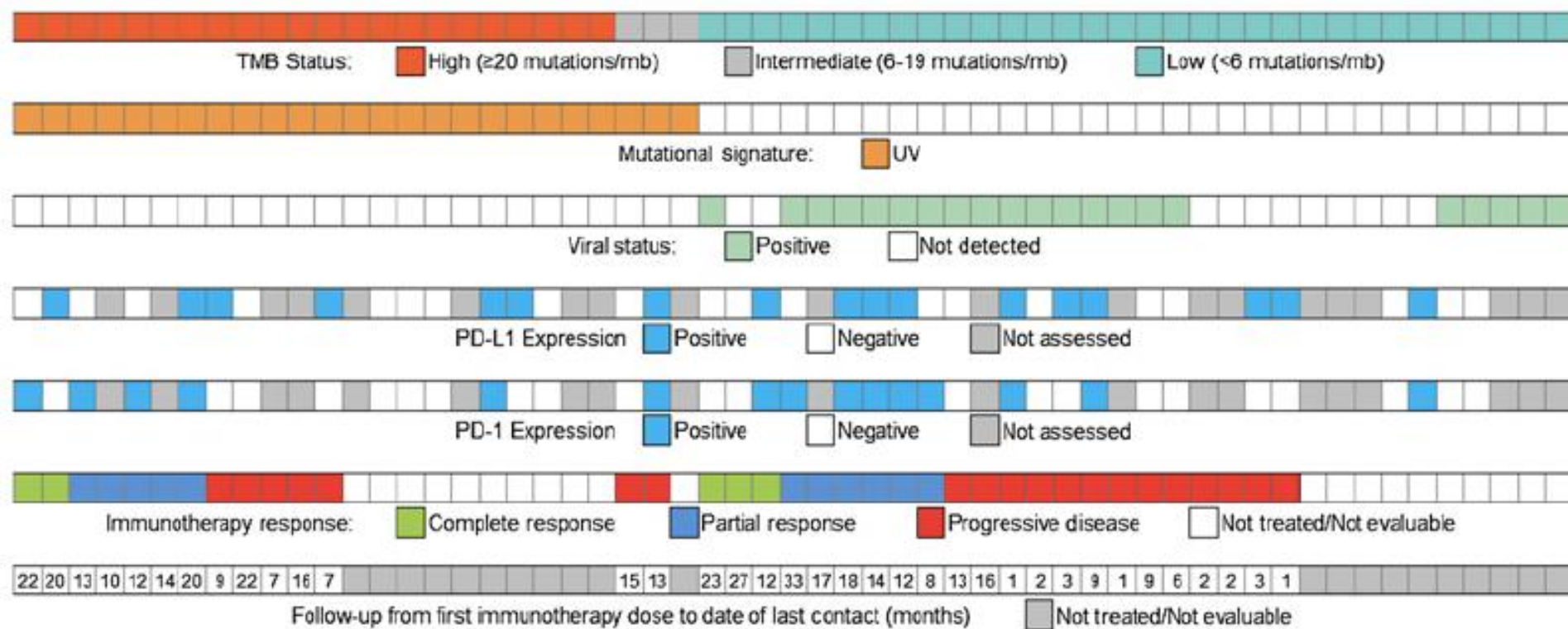
Other/Multiple

V SIMPOSIO GETHI

B



V SIMPOSIO GETHI



2. Prioritize Clinical trials for ICI-resistant MCC!!

Numerous strategies being investigated in refractory MCC (too many to summarize in this talk)

- Intra-lesional approaches [TVEC; TTI-621; STING-agonist; several TLRs]
- Cellular therapies [aNK-cells; MCPyV-TCR (ATTAC-MCC)]
- Immune-checkpoints and costimulatory agonists [CTLA-4; 41bb]
- Others [MDM2i; cytokines (NKTR-214, ALT-803); SSTR-PRRT; Radiation]

28

CONCLUSIONES

- El carcinoma de Toker y Merkel es, pese a su baja incidencia en nuestro medio, un problema de salud prioritario
- La histórica controversia respecto a su patogenia y trasfondo molecular continua abierta
- Resulta un modelo único para el estudio y desarrollo de la inmunoterapia en cáncer en todas sus formas
- De hecho, actualmente representa su tratamiento de elección en situación de enfermedad avanzada

GRACIAS POR SU ATENCIÓN

jfrodriguez@hmhospitales.com



@Juanfran_jf