

DOI: 10.26820/reciamuc/8.(3).sep.2024.133-143

URL: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1480>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIAMUC

ISSN: 2588-0748

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 133-143



Carcinoma de células de Merkel: enfoque integral de dermatología y cirugía general en el manejo de un tumor raro y agresivo

Merkel cell carcinoma: comprehensive approach to dermatology and general surgery in the management of a rare and aggressive tumor

Carcinoma de células de Merkel: abordagem global da dermatologia e da cirurgia geral no tratamento de um tumor raro e agressivo

Natacha Belén Andrade Cabrera¹; Carolina Estefanía Quinga Quillupangui²; Keyla Polet Rugel Llongo³; Cinthya Lorena Muñoz Galarza⁴; Shirley Abigail López Baños⁵

RECIBIDO: 20/04/2024 **ACEPTADO:** 15/08/2024 **PUBLICADO:** 08/12/2024

1. Médica; Investigadora Independiente; Cuenca, Ecuador; natacha95.andrade@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0001-6015-2458>
2. Magíster en Salud Ocupacional; Médica; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; carolinaquina05@gmail.com;  <https://orcid.org/0000-0003-1582-7601>
3. Médica General; Investigadora Independiente; Milagro, Ecuador; dra.keylarugel@outlook.es;  <https://orcid.org/0009-0002-6827-5820>
4. Médica General; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; cinthya2896@hotmail.com;  <https://orcid.org/0009-0006-3125-948X> <https://orcid.org/0009-0005-6253-8871>
5. Médico; Médico de Atención Primaria en Ayuntamiento de Madrid; Madrid, España; abyga0304@hotmail.com;  <https://orcid.org/0009-0005-6253-8871>

CORRESPONDENCIA

Natacha Belén Andrade Cabrera
natacha95.andrade@gmail.com

Cuenca, Ecuador

RESUMEN

El carcinoma de células de Merkel ha sido objeto de una investigación científica activa en los últimos años y ha surgido nueva información sobre el tema. Aunque es poco frecuente, este carcinoma neuroendocrino cutáneo primario, que suele afectar a la cabeza y el cuello de las personas mayores, tiene un mal pronóstico. En las últimas dos décadas, un aumento en la incidencia del tumor y el descubrimiento de su relación con el poliomavirus de células de Merkel han centrado la atención médica en la lesión. Los estudios resultantes han mejorado nuestra comprensión de la biología de la neoplasia y han contribuido a la atención clínica. En concreto, han salido a la luz dos subgrupos patogénicos del tumor, la mayoría debido al poliomavirus de células de Merkel y la minoría causada por el daño genético inducido por la radiación ultravioleta. Esta dicotomía conlleva implicaciones pronósticas a favor del primer subconjunto. Además, después de haber aprovechado la conocida susceptibilidad del tumor a las influencias inmunitarias, los investigadores han descubierto recientemente su capacidad de respuesta a la inhibición de los puntos de control inmunitarios. Esta revelación ha constituido un hito terapéutico a nivel clínico. En este artículo ofrecemos una visión general del tema, esbozamos las actualizaciones en el campo y hacemos hincapié en los aspectos dermatopatológicos del carcinoma de células de Merkel.

Palabras clave: Inhibidores de puntos de control inmunitario, Carcinoma de células de Merkel, Poliomavirus de células de Merkel, Carcinoma neuroendocrino.

ABSTRACT

Merkel cell carcinoma has been the subject of active scientific research in recent years and new information has emerged on the topic. Although it is rare, this primary cutaneous neuroendocrine carcinoma, which can affect the head and skin of older people, has a prognostic problem. In the last few decades, an increase in the incidence of the tumor and the discovery of its relationship with the Merkel cell polyomavirus has focused medical attention on the lesion. The resulting studies have improved our understanding of the biology of neoplasia and contributed to clinical care. In particular, there is light on the pathogenic subgroups of the tumor, the majority due to Merkel cell polyomavirus and the minority caused by genetic damage induced by ultraviolet radiation. This dichotomy contains prognostic implications in favor of the first subset. Furthermore, after having discovered the known susceptibility of the tumor to immune influences, researchers have recently discovered its capacity to respond to the inhibition of immune control points. This revelation has constituted a therapeutic success at a clinical level. In this article we offer a general overview of the topic, we outline the updates in the field and we highlight the dermatopathological aspects of Merkel cell carcinoma.

Keywords: Immune control point inhibitors, Merkel cell carcinoma, Merkel cell polyomavirus, Neuroendocrine carcinoma.

RESUMO

O carcinoma de células de Merkel tem sido objeto de uma investigação científica ativa nos últimos anos e têm surgido novas informações sobre o tema. Embora seja raro, este carcinoma neuroendócrino cutâneo primário, que pode afetar a cabeça e a pele de pessoas idosas, tem um problema de prognóstico. Nas últimas décadas, o aumento da incidência do tumor e a descoberta da sua relação com o poliomavírus de células de Merkel centraram a atenção médica na lesão. Os estudos daí resultantes melhoraram a nossa compreensão da biologia da neoplasia e contribuíram para os cuidados clínicos. Em particular, há luz sobre os subgrupos patogénicos do tumor, a maioria devida ao poliomavírus das células de Merkel e a minoria causada por danos genéticos induzidos pela radiação ultravioleta. Esta dicotomia tem implicações prognósticas a favor do primeiro subgrupo. Além disso, após terem descoberto a conhecida suscetibilidade do tumor às influências imunitárias, os investigadores descobriram recentemente a sua capacidade de responder à inibição dos pontos de controlo imunitário. Esta revelação constituiu um sucesso terapêutico a nível clínico. Neste artigo, apresentamos uma visão geral do tema, descrevemos as actualizações no terreno e destacamos os aspectos dermatopatológicos do carcinoma de células de Merkel.

Palavras-chave: Inibidores dos pontos de controlo imunitário, Carcinoma de células de Merkel, Poliomavírus de células de Merkel, Carcinoma neuroendócrino.

Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM), un carcinoma neuroendocrino cutáneo agresivo poco frecuente, suele afectar a la piel expuesta al sol de las personas mayores. Descrito por primera vez en 1972 como "carcinoma trabecular", se pensaba que era de origen ecrino. El reconocimiento de su naturaleza neuroendocrina en la microscopía electrónica 6 años más tarde provocó un cambio en la nomenclatura a "carcinoma de células de Merkel" (1). Este epónimo honró al histopatólogo alemán que, en 1875, descubrió las células neuroendocrinas (Tastzellen) en la piel del hocico de un topo. Estos supuestos mecanorreceptores se conservan en todas las especies y en la piel humana se denominan células de Merkel. Sus similitudes con las del tumor recién descubierto sugerían que eran la fuente de la neoplasia.

Después de un período en relativa oscuridad, los avances en el campo provocaron un renovado interés en MCC. Entre ellas, (a) el descubrimiento, en 2008, de su relación con el nuevo poliomavirus de células de Merkel (MCPyV), el aumento de su incidencia en varios países desde 2000-5-8 y la reciente aparición de un hito terapéutico reflejado en la respuesta del tumor a la inhibición de puntos de control inmunitario (ICI). Se dispone de varios excelentes resúmenes sobre el tema. El objetivo de este artículo es proporcionar una actualización sobre el CCM desde la perspectiva de la dermatopatología.

Metodología

Esta investigación está dirigida al estudio del tema "El carcinoma de células de Merkel". Para realizarlo se usó una metodología descriptiva, con un enfoque documental, es decir, revisar fuentes disponibles en la red, cuyo contenido sea actual, publicados en revistas de ciencia, disponibles en Google Académico, lo más ajustadas al propósito del escrito, con contenido oportuno y relevante desde el punto de vista científico para dar respuesta a lo tratado en el presente ar-

tículo y que sirvan de inspiración para realizar otros proyectos. Las mismas pueden ser estudiadas al final, en la bibliografía.

Resultados

Epidemiología y patogenia

La incidencia mundial de CCM oscila entre 0,1 y 1,6 casos por 100 000 personas al año, siendo la más alta en Australia. En los Estados Unidos, un aumento del 95% en su incidencia entre 2000 y 2013 superó con creces al del melanoma. Se han registrado tendencias similares en Europa y Australia. Se cree que los avances en el diagnóstico, las mejoras en los registros tumorales y la mayor esperanza de vida explican el aumento de las tasas de incidencia. El CCM es más frecuente en los varones y afecta principalmente a personas de piel clara sometidas a una exposición solar crónica. La inmunosupresión (p. ej., debido a leucemia linfocítica crónica (LLC) o trasplante de órganos) y la edad avanzada (p. ej., >75 años) son factores predisponentes conocidos (2).

En 2008, se identificó MCPyV en el 80 % de una serie de 10 CCM (en contraste con el 8 % de 59 tejidos de control no seleccionados de diversas partes del cuerpo y el 16 % de 25 muestras de piel y tumores cutáneos de pacientes que no pertenecían a CCM). Su incorporación en el genoma de las células tumorales sugería que era de importancia patogénica (3). Se sabe que la exposición generalizada a este virus ubicuo ocurre temprano en la vida, pero los niveles más altos de anticuerpos en las personas mayores sugieren una reactivación viral con el aumento de la edad. De sus dos antígenos oncogénicos, T grande (LT) y T pequeño (ST), el primero ha sido estudiado más extensamente. Tras la incorporación del virus en el genoma de la célula huésped, se produce un antígeno LT truncado, con pérdida de su capacidad replicante viral pero retención de sus funciones antigénicas (IHC) y oncogénicas. Mediante la unión de LT truncada a la proteína Rb y mediante la inhibición indirecta de p53 mediada por ST, estas vías supreso-

ras de tumores se desactivan, promoviendo la oncogénesis. El MCPyV es el principal factor etiopatogénico de aproximadamente el 80% de los CCM en el hemisferio norte.

El estímulo oncogénico que subyace a las CCM negativas a MCPyV es el daño genético inducido por la radiación ultravioleta (UV). La tumor génesis en estos casos también implica la interrupción de las vías supresoras tumorales Rb y p53, pero por diferentes medios. En este caso, las mutaciones inactivadoras recurrentes en los genes TP53 y RB1 promueven la oncogénesis.

Se desconoce la célula de origen del CCM. Las células de Merkel normales, al estar diferenciadas terminalmente, ya no se consideran la fuente de la neoplasia. La patogenia dual del tumor ha dado lugar a hipótesis divergentes. Las fuentes putativas de CCM positivos para MCPyV incluyen linfocitos pro-B/pre-B, fibroblastos, células madre mesenquimales dérmicas y células epiteliales. Un resumen detallado de todos estos conceptos está más allá del alcance de esta revisión, pero los argumentos a favor del linaje de células pro-B/pre-B incluyen la expresión de IHC de marcadores de células B (p. ej., PAX-5, TdT) e inmunoglobulinas por MCC positivos para virus, así como la demostración de IgH e Igk en algunos casos. Además, se ha documentado la regresión del CCM tras el tratamiento con idelalisib (utilizado en el tratamiento del linfoma de células B y la leucemia) (4). Se cree que los tumores MCPyV negativos vinculados patogénica y a veces morfológicamente al carcinoma de células escamosas surgen a través de la transformación maligna anómala de las queratinocias (p. ej., a partir de células madre tumorales capaces de diferenciación multidireccional o debido a "golpes" genéticos acumulativos que causan la transformación de un fenotipo escamoso a un fenotipo neuroendocrino de alto grado).

Características clínicas

El CCM generalmente ocurre en la piel dañada por el sol de la cabeza/cuello de un paciente caucásico de edad avanzada (Figura

1A). Sin embargo, no es raro que involucre sitios protegidos por el sol, como el tronco y las extremidades (Figura 1B). Las superficies mucosas rara vez se ven afectadas. Clínicamente, el CCM se manifiesta por un nódulo o placa eritematosa/violácea de rápido crecimiento, indoloro (5). El acrónimo AEIOU recoge estas características: A = asintomático, E = expansión rápida, I = inmunosupresión, O = mayor de 50 años y U = sitio expuesto a los rayos UV. El tumor desafía la identificación clínica, requiriendo una evaluación microscópica para el diagnóstico. En la mayoría de los pacientes, la neoplasia se limita al sitio primario en el momento de la presentación, pero hay metástasis ganglionares sincrónicas o sistémicas en aproximadamente un tercio de los casos (6).

En raras ocasiones, el CCM se presenta como un ganglio linfático agrandado, sin una lesión cutánea primaria identificable. Se ha propuesto una metástasis de un tumor primario en regresión para explicar esto. Otras posibilidades incluyen la diseminación del tumor después de la obliteración local (p. ej., cauterización, nitrógeno líquido, legrado) de una lesión primaria no reconocida o de un CCM combinado (escamoso y neuroendocrino), interpretado erróneamente como un carcinoma de células escamosas. Los carcinomas neuroendocrinos intraparotídicos, cuyo origen ha sido controvertido, ahora se consideran metástasis de MCC cutáneos, gracias a su firma genética UV recientemente descubierta.

Características histopatológicas

Microscópicamente, el CCM se caracteriza por un "pequeño tumor de células redondas azules" en la dermis y/o el subcutis (Figura 2). La afectación de la epidermis es poco frecuente. Los CCM predominante o exclusivamente intraepidérmicos son excepcionales. Las células tumorales exhiben una alta relación nuclear: citoplasmática con un patrón de cromatina nuclear de "sal y pimienta" y nucléolos indistintos. Se disponen principalmente en sábanas y nidos. A pesar de la de-

signación previa de "carcinoma trabecular", un patrón trabecular es raro y, si está presente, suele ser focal. Algunos casos muestran las llamadas pseudorosetas tipo Homer-Wright. Se observan numerosas figuras mitóticas, células apoptóticas dispersas y, en ocasiones, zonas de necrosis geográfica.

La afectación de los linfáticos intratumorales y/o peritumorales es frecuente y los complejos intralinfáticos de células neoplásicas pueden observarse lejos de la lesión primaria. Ocasionalmente, los émbolos de células tumorales ocupan venas cercanas a la masa principal. No es infrecuente el esparcimiento de las células neoplásicas individualmente o en grupos entre los haces de colágeno dérmico fuera del tumor (5). Esto presenta un desafío en la evaluación de los márgenes quirúrgicos que puede mitigarse mediante el uso de la inmunohistoquímica. Las células MCC, al igual que los linfocitos blastoides, son sensibles a los artefactos quirúrgicos (trituration o secado) en biopsias pequeñas. La inmunohistoquímica puede proporcionar claridad en tales circunstancias, pero se requiere una interpretación cautelosa.

La subcategorización histórica de la CCM como variantes de células trabeculares, intermedias y pequeñas es ahora obsoleta, pero una citomorfología de células más grandes se ha relacionado con la negatividad de MCPyV, al igual que la presencia ocasional de células pleomórficas y/o claras. La mayoría de los CCM presentan un fenotipo neuroendocrino puro (CCM puros), pero un subconjunto de casos exhibe otros elementos carcinomatosos y/o sarcomatosos mezclados. Estos se denominan "CCM combinados". La diferenciación escamosa es el elemento "divergente" más frecuente observado. Las apariencias incluyen: (i) contigüidad entre (y/o entremezcla) un pequeño tumor neuroendocrino de células redondas azules con un carcinoma de células escamosas intraepitelial o invasivo, (ii) un pequeño tumor neuroendocrino de células redondas azules con focos de diferenciación escamosa y, en raras ocasiones, (iii) una proliferación intraepidérmica de células neuroendocrinas malignas en el contexto de la enfermedad de Bowen (7). El epidermotropismo y el adnexotropismo se observan con mayor frecuencia en los CCM combinados que en los puros (8).

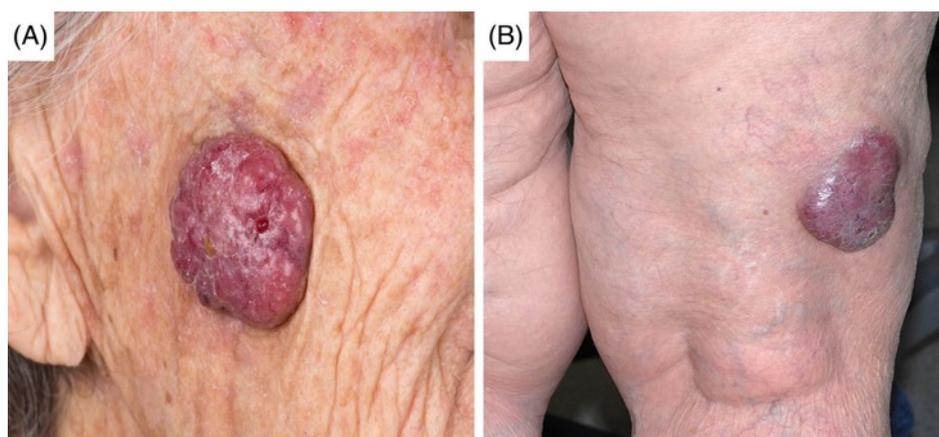


Figura 1. Imágenes clínicas de dos carcinomas de células de Merkel en mujeres ancianas, uno en la piel facial dañada por el sol, A, y el otro en la piel protegida contra el sol, superolateral a la fosa poplítea, B. Ambos se manifiestan por nódulos violáceos

Características inmunohistoquímicas

La inmunohistoquímica (IHQ) es esencial para distinguir el CCM de sus imitadores. Históricamente, se utilizó una combinación de marcadores neuroendocrinos y epiteliales básicos (queratinas de amplio espectro [p. ej., AE1/AE3, CAM 5.2, pan-citoqueratina], Ber-EP4 y antígeno de membrana epitelial) para realizar el diagnóstico. En este contexto, un patrón de puntos paranucleares de positividad para AE1/AE3 ayudó a distinguir el CCM de otros carcinomas neuroendocrinos. En la actualidad se dispone de un panel de diagnóstico más específico de las manchas. Característicamente, el tumor expresa CK 20, marcadores neuroendocrinos (cromogranina A, sinaptofisina, CD 56), neurofilamento (NF), proteína especial de unión a secuencia rica en AT-2 (SATB2) y (a menudo) MCPyV. La norma es un patrón de puntos paranucleares de positividad para CK 20 (a menudo mezclado con tinción citoplasmática circunferencial) y NF. En la experiencia de los autores, la recuperación óptima del antígeno de CK 20 da lugar a un patrón intracitoplasmático más difuso. Existen variaciones en el perfil clásico de MCC y los casos negativos de CK 20 son bien reconocidos. Recientemente, se ha demostrado que la proteína 1 asociada al insulinooma (INSM1) es un marcador nuclear sensible del CCM (9). Si bien esto es útil en la evaluación de los ganglios linfáticos centinela, no discrimina entre el CCM y otros tumores neuroendocrinos.

Todos los CCM combinados y una minoría de CCM puros son MCPyV- negativos (10). De acuerdo con los vínculos conocidos entre los subgrupos negativos para el virus y su distinción de los casos positivos para el virus, se han observado diferentes tendencias en la expresión de IHQ de Rb y p53. La positividad para Rb generalmente se correlaciona con un estado positivo para MCPyV, mientras que generalmente se pierde en los casos negativos para el virus. Lo contrario es cierto para la expresión p53. Estos perfiles reflejan los diferen-

tes mecanismos de interferencia con estas vías supresoras de tumores, en función de la etiopatogenia (11).

La evaluación de la IHQ de un posible CCM requiere la consideración de (a) el contexto clínico del caso, (b) la superposición inmunofenotípica entre el CCM y algunos imitadores morfológicos (p. ej., CD99, como en el sarcoma de Ewing; PAX-5 y TdT, como en los linfomas), (c) el hecho de que los subconjuntos de CCM puedan producir perfiles de IHQ aberrantes (p. ej., los CCM negativos para MCPyV pueden compartir perfiles de IHQ en común con el carcinoma de pulmón metastásico de células pequeñas [CPC]), (d) la especificidad relativa de las tinciones de IHQ (p. ej., la superioridad de NF y SATB2 en la identificación de CCM), y (e) las limitaciones de la IHQ en este contexto (p. ej., los sarcomas de Ewing y similares a Ewing requieren confirmación genética) (8). En el análisis final, es necesaria la integración de los factores clínicos, los estudios de imagen y las características patológicas del tumor para establecer un diagnóstico final.

Características genéticas

La secuenciación de nueva generación (NGS) y la secuenciación del exoma completo (WES) han facilitado el perfil molecular exhaustivo de los CCM, revelando una distribución bimodal con respecto a la carga mutacional tumoral (TMB). El subconjunto TMB-high se alinea con las firmas mutacionales UV, las mutaciones recurrentes en los genes TP53 y RB1 y la ausencia de ADN genómico MCPyV. Por el contrario, el subconjunto TMB-low se alinea con la presencia de ADN genómico MCPyV y la ausencia de mutaciones recurrentes (5). En general, los tumores con un TMB alto (p. ej., melanoma) tienen abundantes neoantígenos y tienden a generar una respuesta inmunitaria antitumoral energética mediada por el huésped. Se considera que las inmunoterapias que desencadenan esta respuesta (p. ej., ICI) tienen una mayor probabilidad de éxito en estos tumores que en las neoplasias

con TMB bajo. Esta regla no se aplica en el contexto de la MCC, ya que se ha demostrado una respuesta comparable a la ICI en los casos de TMB bajo (MCPyV positivo) y

en casos de TMB alto (MCPyV negativo) (9). Parece que la antigenicidad viral coincide con la de los neoantígenos mutantes abundantes en este contexto.

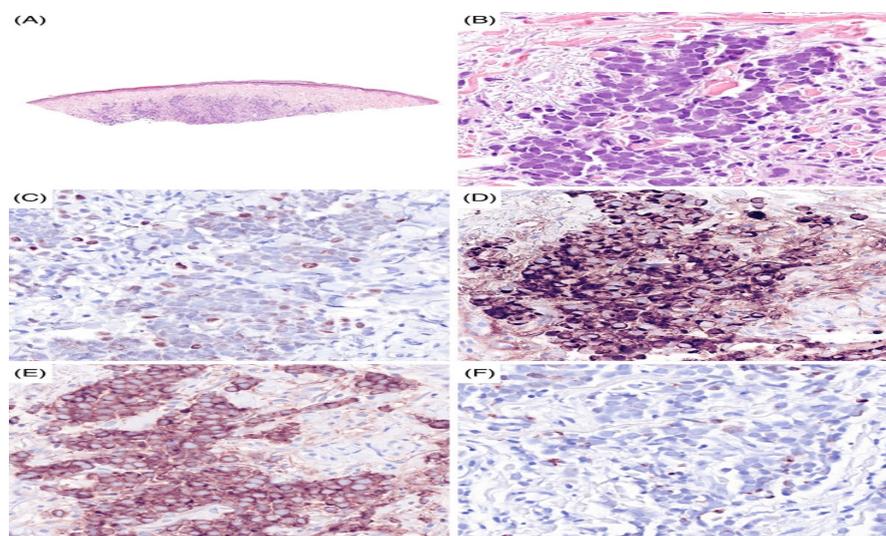


Figura 2. Biopsia por raspado de piel que muestra un carcinoma de células de Merkel con morfología neuroendocrina pura a escaneo, A, y aumento, alto, B. Las pequeñas células redondas azules neoplásicas exhiben positividad nuclear irregular para el poliomavirus de células de Merkel, C, y positividad citoplasmática para CK20 (punto paranuclear y circunferencial) D, sinaptofisina (difuso patrón citoplasmático), E y neurofilamento (patrón en forma de punto escaso), F

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de un tumor de "células pequeñas y redondas azules" en la piel o el subcutis incluye las neoplasias cutáneas primarias y las metástasis. Además del CCM, la primera categoría incluye (a) el carcinoma indiferenciado de células pequeñas no neuroendocrino, (b) el melanoma de células pequeñas, (c) el linfoma cutáneo y (d) el sarcoma indiferenciado de células pequeñas y redondas (p. ej., sarcomas de Ewing y similares a Ewing, como se describe hábilmente en un editorial reciente en esta revista) (5). La capacidad de algunos angiosarcomas pobremente diferenciados para expresar marcadores neuroendocrinos merece reconocimiento en este contexto. Los tumores metastásicos en el diagnóstico diferencial incluyen CPCP (u

otros órganos), sarcomas indiferenciados y neoplasias hematológicas sistémicas con afectación cutánea. En la práctica, la enfermedad metastásica de un tumor pulmonar primario presenta el desafío diagnóstico más común. Es importante destacar que la distinción entre una metástasis de un CPCP y un carcinóide atípico de origen pulmonar (con diferentes implicaciones pronósticas) depende de la característica del tumor primario. Como es el caso de todas las entidades en el diagnóstico diferencial de la CMM, la aplicación de un panel completo de IHQ es de vital importancia para establecer el diagnóstico correcto. Este punto queda bien ilustrado por el hecho de que la expresión conocida de marcadores de células B (PAX-5 y TdT) por parte de la CCM podría conducir a un diagnóstico erróneo

de linfoma linfoblástico B si no se tienen en cuenta simultáneamente los resultados de

los marcadores neuroendocrinos, epiteliales y otros linfocitos (2).

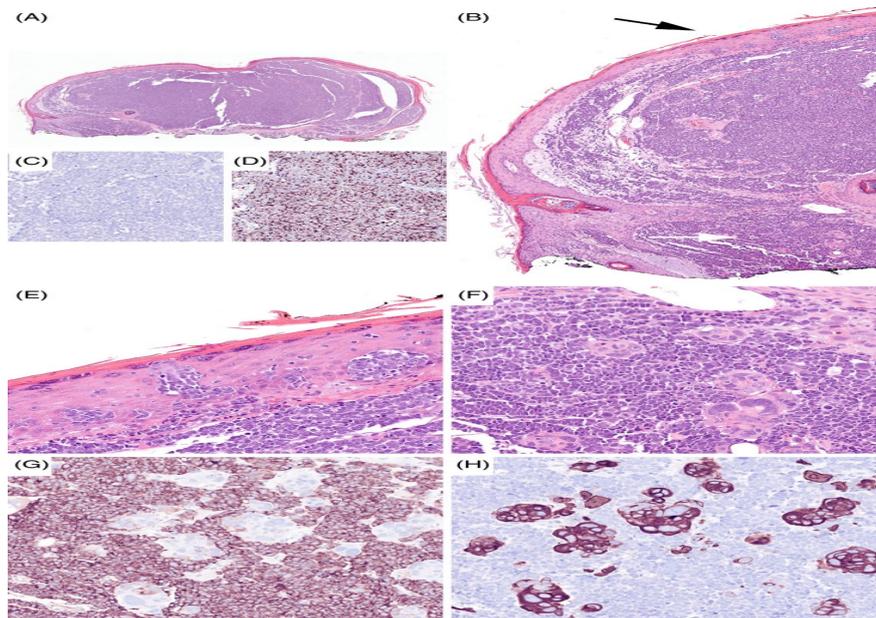


Figura 3. Biopsia por rastras de piel que muestra un carcinoma de células de Merkel combinado con un aumento de gammagrafía A y B medio. Las células tumorales carecen de expresión de MCPyV, C, y muestran positividad para CK20, D. El área denotada por la flecha negra en (B) se muestra con gran aumento en (E) e ilustra el epidermotropismo. El área denotada por la flecha blanca en (B) se muestra con alta magnificación en (F) e ilustra células tumorales grandes atípicas con citoplasma eosinófilo mezclado con la población de células pequeñas. Las células grandes carecen de sinaptofisina, G, y se tiñen positivamente para CK5/6, H, de acuerdo con la diferenciación escamosa

A excepción del CCM, las neoplasias cutáneas con características neuroendocrinas generalmente no entran en el diagnóstico diferencial de un tumor de "células redondas azules pequeñas". Entre ellos se encuentran el carcinoma basocelular, el carcinoma apenexial apocrino con diferenciación neuroendocrina, el carcinoma de glándulas sudoríparas productor de mucina endocrina, el carcinoma neuroendocrino de células grandes (LCNEC) indiferenciado de origen anexial y los carcinoides (12). Podrían producirse posibles dificultades diagnósticas en el contexto de una biopsia deficiente de un CCB o mediante una interpretación errónea de una LCNEC como una variante del CCM.

Pronóstico

El estadio clínico del tumor es el principal determinante del pronóstico. La octava edición del sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para el CCM se basa en la dimensión clínica máxima del tumor, la presencia o ausencia de invasión de estructuras subcutáneas y el grado de diseminación ganglionar y/o sistémica. Se recomienda la evaluación de los ganglios linfáticos centinela, con IHQ, para fines de estadificación precisos. En el momento de la presentación, el 65 % de los pacientes exhibe enfermedad local, el 26 % tiene compromiso ganglionar y el 8 % tiene metásta-

sis sistémicas, con tasas de supervivencia a 5 años de 51 %, 35 % y 14 %, respectivamente. Los pacientes inmunodeprimidos, en particular aquellos con CLL o trasplantes de órganos, que desarrollan CCM tienen un pronóstico más precario que sus contrapartes inmunocompetentes. Otros factores que han demostrado influir negativamente en la supervivencia son el sexo masculino y la localización del tumor primario en la cabeza/cuello (13). Los pacientes que presentan CCM ganglionar en ausencia de un tumor primario identificable tienen un pronóstico más favorable que aquellos con una lesión primaria conocida (10).

Ahora se sabe que los tumores positivos para MCPyV tienen un mejor pronóstico que sus contrapartes negativos para el virus. Los diferentes métodos de detección del virus en el MCC (PCR, RNA o hibridación in situ de ADN, NGS e IHC) han arrojado diferentes sensibilidades y especificidades. En la actualidad, la IHC (anticuerpo CM2B4) se utiliza de forma amplia y fiable para este fin. La distribución e intensidad de la tinción varía entre tumores, pero cualquier expresión nuclear del antígeno refleja un resultado positivo.

Se sabe que los linfocitos infiltrantes tumorales enérgicos (TILS) y los recuentos altos de linfocitos colaboradores/supresores asociados al tumor (CD8+) influyen favorablemente en el resultado (14). Otros estudios han invocado el grosor de Breslow, la invasión linfovascular, el patrón de crecimiento tumoral, los recuentos altos de mastocitos y la densidad vascular como factores pronósticos, pero, a excepción de la afectación linfovascular, estos parámetros no se emplean ampliamente.

La expresión de p63 por las células MCC, como indicador de la modulación del ciclo celular en lugar del linaje, se ha relacionado con un resultado deficiente por la mayoría de los investigadores, pero no por todos. Una revisión sistemática reciente que analiza la evidencia acumulada hasta la fecha ha demostrado que este parámetro tiene

implicaciones pronósticas adversas significativas y se asocia con un estado negativo para MCPyV (15).

Existen datos contradictorios en cuanto a si p63 es una variable pronóstica independiente en MCC. Por lo tanto, es necesario seguir trabajando para resolver este asunto. Paradójicamente, de las dos principales isoformas proteicas marcadas por p63 (TAp63, con propiedades de tipo supresor de tumores y Δ p63, con propiedades oncogénicas), TAp63 predomina en el CCM. Si bien es discutible la necesidad de registrar el estado de p63 de los CCM en la práctica habitual, algunos autores favorecen la documentación de este parámetro en interés de una mayor generación de datos y análisis adicionales. Es importante destacar que la tinción mínima para p63 (es decir, la puntuación de Hall \geq 10, como se describió anteriormente) representa positividad; por lo tanto, su interpretación debería emular la del estado de los receptores de estrógenos en el cáncer de mama (16).

Tratamiento

El tratamiento adecuado del CCM se basa en la notificación exhaustiva y en la estadificación clínica precisa del caso. La escisión local amplia y la linfadenectomía regional, con radioterapia adyuvante (para reducir las recurrencias locales frecuentes), son las estrategias de elección para la enfermedad locorregional. La quimioterapia citotóxica para pacientes con enfermedad avanzada ha sido suplantada por el uso de ICI. Basándose en la conocida susceptibilidad inmunitaria de la CCM, la ICI se ha convertido en un hito en el tratamiento de este tumor. En concreto, se ha demostrado que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 (utilizando anticuerpos contra el receptor PD-1 en una célula inmunitaria o el ligando PD-L1 en una célula tumoral) desencadena inmunidad antitumoral, lo que da lugar a respuestas favorables y sostenidas de los pacientes. Los ensayos clínicos han demostrado su eficacia en la enfermedad avanzada quimio-

refractaria (tasa de respuesta objetiva del 32%) y como tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad metastásica (tasa de respuesta objetiva del 56%) (17). Se ha validado el mayor impacto de los inhibidores de la CI en este último contexto. En la actualidad, representan una terapia óptima de primera línea para el CCM avanzado y han sido aprobados por los organismos reguladores de varios países para este fin.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con CCM avanzado no responden a la ICI (13). Este hecho, los efectos secundarios del tratamiento y las contraindicaciones para su uso en individuos inmunodeprimidos (particularmente receptores de trasplantes de órganos) y en aquellos con enfermedades autoinmunes exigen una mejor orientación terapéutica. A diferencia de los melanomas y los cánceres de pulmón de células no pequeñas, en los que la cuantificación de la expresión de PD-L1 por parte de las células tumorales en IHQ predice la respuesta a la ICI, no ocurre lo mismo con el CCM. Los esfuerzos para identificar biomarcadores predictivos de respuesta están en curso y recientemente la expresión de PD-1 en el microambiente tumoral se ha mostrado prometedora en este sentido (17). Para mitigar las deficiencias de la ICI, se continúan explorando activamente las terapias combinadas, las inmunoterapias alternativas y las dianas terapéuticas genéticas (16).

Conclusiones

Desde su descubrimiento en 1972, se han materializado avances significativos en nuestra comprensión de la patogénesis y la biología del CCM. Entre ellos destaca nuestro reconocimiento de que el CCM representa una vía común final de dos tumores, a saber: (a) un carcinoma neuroendocrino inducido por MCPyV ab initio y (b) un carcinoma neuroendocrino inducido por radiación UV derivado a través del "secuestro genético" de la neoplasia maligna escamosa. De mayor impacto práctico, y derivado de la conocida relación entre el CCM y el siste-

ma inmunitario, es el descubrimiento de la capacidad de respuesta del tumor a la ICI. Los esfuerzos futuros buscarán identificar la(s) célula(s) de origen del tumor, subrayar sus parámetros biológicos más importantes y personalizar el tratamiento.

Bibliografía

- Walsh NM, Cerroni L. Merkel cell carcinoma: A review. *J Cutan Pathol*. 2021;48(3):411–21.
- Pietro Paolo V, Prezioso C, Moens U. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1774.
- Rizk NI, Midan HM, Helal GK, Abulsoud AI, Elshaer SS, El-Husseiny AA, et al. The emerging role of miRNAs in Merkel cell carcinoma pathogenesis: Signaling pathway crosstalk. *Pathology-Research and Practice*. 2023;154771.
- Al-Noshokaty TM, Elballal MS, Helal GK, Abulsoud AI, Elshaer SS, El-Husseiny AA, et al. miRNAs driving diagnosis, prognosis and progression in Merkel cell carcinoma. *Pathology-Research and Practice*. 2023;154763.
- DeCaprio JA. Molecular pathogenesis of Merkel cell carcinoma. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2021;16(1):69–91.
- Patel P, Hussain K. Merkel cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(5):814–9.
- Lewis DJ, Sobanko JF, Etkorn JR, Shin TM, Giordano CN, McMurray SL, et al. Merkel cell carcinoma. *Dermatol Clin*. 2023;41(1):101–15.
- Silling S, Kreuter A, Gambichler T, Meyer T, Stockfleth E, Wieland U. Epidemiology of Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24):6176.
- Rotondo JC, Mazziotta C, Lanzillotti C, Tognon M, Martini F. Epigenetic dysregulations in merkel cell polyomavirus-driven merkel cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11464.
- 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.
- Dellambra E, Carbone ML, Ricci F, Ricci F, Di Pietro FR, Moretta G, et al. Merkel cell carcinoma. *Biomedicines*. 2021;9(7):718.

Mazziotta C, Cervellera CF, Lanzillotti C, Touzé A, Gaboriaud P, Tognon M, et al. MicroRNA dysregulations in Merkel cell carcinoma: Molecular mechanisms and clinical applications. *J Med Virol.* 2023;95(1):e28375.

Hernandez LE, Mohsin N, Yaghi M, Frech FS, Dreyfuss I, Nouri K. Merkel cell carcinoma: An updated review of pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Dermatol Ther.* 2022;35(3):e15292.

Zwijnenburg EM, Lubeek SFK, Werner JEM, Amir AL, Weijs WLJ, Takes RP, et al. Merkel cell carcinoma: New trends. *Cancers (Basel).* 2021;13(7):1614.

Mazziotta C, Lanzillotti C, Gafà R, Touzé A, Durand MA, Martini F, et al. The role of histone post-translational modifications in merkel cell carcinoma. *Front Oncol.* 2022;12:832047.

McEvoy AM, Lachance K, Hippe DS, Cahill K, Moshiri Y, Lewis CW, et al. Recurrence and mortality risk of Merkel cell carcinoma by cancer stage and time from diagnosis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(4):382–9.

Krump NA, You J. From Merkel cell polyomavirus infection to Merkel cell carcinoma oncogenesis. *Front Microbiol.* 2021;12:739695.

CITAR ESTE ARTICULO:

Andrade Cabrera, N. B. ., Quinga Quillupangui, C. E. ., Rugel Llongo, K. P. ., Muñoz Galarza, C. L. ., & López Baños, S. A. . (2024). Carcinoma de células de Merkel: enfoque integral de dermatología y cirugía general en el manejo de un tumor raro y agresivo. *RECIAMUC*, 8(3), 133-143. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.\(3\).sep.2024.133-143](https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.(3).sep.2024.133-143)



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NO-COMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.