



Carcinoma de células de Merkel en la piel

Merkel cell carcinoma



Recibido
29/11/2022

Corregido
13/02/2023

Aceptado
20/03/2023

¹ **Dr. Diego Francisco Solís Ramírez**

Hospital Dr. Enrique Baltodano Briceño, Guanacaste, Costa Rica.

 <https://orcid.org/0000-0002-8175-2014>

² **Dra. Adriana Baltodano Acuña**

Hospital Metropolitano, San José, Costa Rica.

 <https://orcid.org/0000-0002-6557-465X>

RESUMEN

El carcinoma de células de Merkel (MCC) es un cáncer de piel raro pero muy agresivo con características neuroendocrinas. La patogenia del MCC se asocia con la presencia del poliomavirus de células de Merkel o la exposición crónica a la luz ultravioleta (UV). La incidencia está aumentando debido al envejecimiento de la población, la mayor exposición solar y el uso de medicamentos que inhiben el sistema inmunológico. A diferencia de la mayoría de los otros cánceres de piel, el MCC crece rápidamente y forma metástasis con facilidad. Desde hace unos años, se sabe muy poco sobre esta enfermedad y la quimioterapia ha sido el tratamiento estándar. En la actualidad, los nuevos descubrimientos sobre la fisiopatología de esta neoplasia y la introducción de la inmunoterapia permitieron reescribir por completo la historia de estos pacientes. En esta revisión, se brinda un resumen de los cambios más importantes en el manejo del carcinoma de células de Merkel, con un enfoque en la inmunoterapia y un panorama de futuras estrategias de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de células de Merkel; inmunoterapia; poliomavirus de células de Merkel; glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; inhibidor del punto de control inmunitario.

ABSTRACT

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare but highly aggressive skin cancer with neuroendocrine features. The pathogenesis of MCC is associated with the presence of Merkel cell polyomavirus or chronic exposure to ultraviolet (UV) light, which can cause a characteristic pattern of multiple DNA mutations. The incidence is increasing due to the aging of the population, increased sun exposure and the use of drugs that suppress the immune system. Unlike most other skin cancers, MCC grows rapidly and metastasizes easily. For a few years, very little has been known about this disease and chemotherapy has been the standard treatment. Currently, new discoveries about the pathophysiology of this neoplasm and the introduction of immunotherapy have allowed the history of these patients to be completely rewritten. In this review, we provide



a summary of the most important changes in the management of Merkel cell carcinoma, with a focus on immunotherapy and an overview of future treatment strategies.

KEY WORDS: Merkel cell carcinoma; immunotherapy; Merkel cell polyomavirus; glucose-6-phosphate dehydrogenase; immune checkpoint inhibitor.

¹ Médico general, graduado de la Universidad Latina de Costa Rica (U. Latina). Código médico: [MED14775](#). Correo: solis2487@gmail.com.

² Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED). Código médico: [MED12056](#). Correo: baltodanoadriana@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel (MCC) es un carcinoma neuroendocrino cutáneo poco frecuente y extremadamente agresivo, descrito por primera vez como un "carcinoma trabecular" en 1972 por Cyril Toker (1). El MCC se observa principalmente en la piel del rostro y las extremidades de los ancianos caucásicos y se asocia con la exposición a los rayos UV y la infección por el poliomavirus de células de Merkel (MCPyV). Más del 70% de los pacientes tienen más de 70 años en el momento del diagnóstico (2).

Este virus está asociado con aproximadamente el 80% de los MCC, también puede surgir de mutaciones inducidas por la luz ultravioleta (UV) (3,4). Lo que es más importante, el MCC está fuertemente asociado con la inmunosupresión, tanto iatrogénica como relacionada con la edad (5).

El MCC es muy agresivo y más de un tercio de los pacientes mueren a causa de la enfermedad; por lo tanto, el MCC tiene una tasa de letalidad superior a la que se observa actualmente con el melanoma (6).

Dado que varias líneas de evidencia indican la excelente inmunogenicidad de MCC, independientemente de la integración de MCPyV, las estrategias de tratamiento de inmunomodulación son particularmente atractivas. Los resultados prometedores de la terapia con inhibidores del punto de control inmunitario en primera y segunda

línea ya están disponibles, lo que amplía el arsenal de tratamiento para estos pacientes (7).

El principal objetivo del siguiente manuscrito es crear consciencia en los tratantes de la agresividad de esta patología, y lo más importante, que al presentarse frecuentemente en la población adulta mayor hay un retraso significativo en el momento de ser diagnosticado, lo cual es de relevancia importante con el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Esta revisión bibliográfica se realizó mediante una búsqueda en bases de datos de PubMed. Se usaron criterios de búsqueda como "Merkel Cell Carcinoma", "Immunotherapy in Merkel cell carcinoma", "Immune activity in Merkel cell carcinoma" y "Merkel Cell Carcinoma Treatment". Se incluyeron como referencia publicaciones recientes con fechas desde el año 2018 hasta el año 2022, escritas en idioma español o inglés, incluidos artículos de revisión, metaanálisis o revisiones sistemáticas. Se excluyeron las publicaciones con más de cinco años de antigüedad y artículos que no contuvieran información relevante o que no respondieran al objetivo de la presente revisión. Se realizó una revisión de un total de 18 artículos, de los cuales se utilizaron 15 artículos que cumplen con los criterios establecidos.

Figura 1. Carcinoma de células de Merkel primario nodular rojo en la mano izquierda.



Fuente. Naseri S, Steiniche T, Ladekarl M, et al. Management Recommendations for Merkel Cell Carcinoma—A Danish Perspective. *Cánceres (Basilea)*. 28 de febrero, 2020; 12(3):554. DOI: 10.3390/cáncer12030554

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El carcinoma de células de Merkel se presenta como un nódulo cutáneo firme, indoloro, de rápido crecimiento, de color rojo violeta con una superficie lisa. El sitio más frecuentemente afectado es la región de la cabeza y el cuello (50%), seguido del tronco (30%) y las extremidades (10%), aunque el MCC puede presentarse en cualquier sitio del cuerpo, incluidas las mucosas (7). Su superficie puede estar ulcerada o no, cubierta de costras o rodeada de telangiectasias. El diámetro en el momento del diagnóstico suele oscilar entre 1 y 2 cm, pero puede superar fácilmente los 2 cm debido a su rápida evolución. MCC surge con frecuencia en áreas expuestas a los rayos UV (cabeza y cuello, extremidades, brazos), pero es importante no excluir su posible insurgencia en áreas no expuestas (8). Los tumores se observan más comúnmente en el lado izquierdo que en el derecho. Tal observación no ha revelado ninguna correlación con la exposición a la radiación, la edad, el sexo. La explicación de

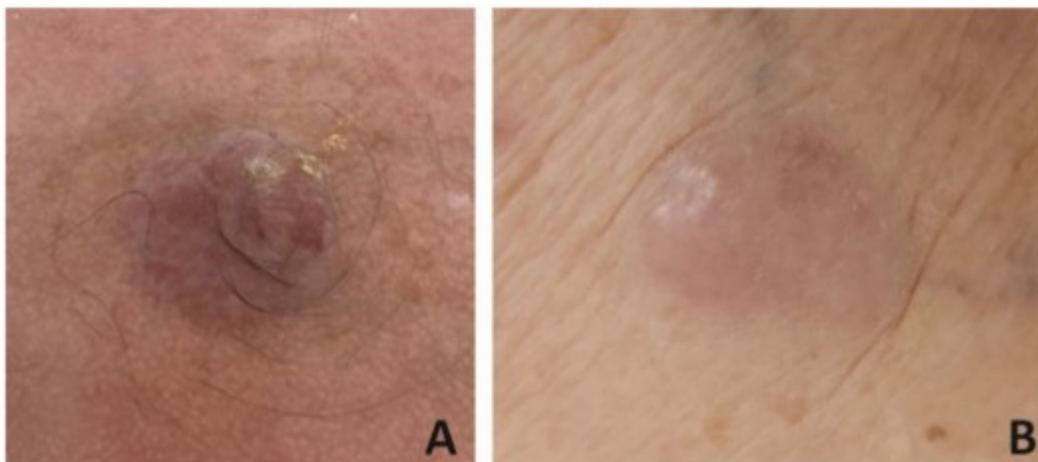
tal lateralidad de las lesiones sigue siendo indeterminada (5).

Se han informado en la literatura múltiples características morfológicas, que incluyen pápulas, placas, quistes, crecimientos pruriginosos, neoplasias pedunculadas, masas cutáneas profundas y lesiones con telangiectasias. La mayoría (70-90%) de estas lesiones tienen afinidad por la cabeza/cuello o las extremidades superiores. Las lesiones de cabeza y cuello suelen ser más pequeñas que las de otras regiones (5).

ONCOGÉNESIS

MCC a menudo se encuentra en la dermis que se extiende hacia el tejido subcutáneo. Con la apariencia de un pequeño tumor redondo de células azules, el CCM tiene muchos diagnósticos diferenciales, siendo los más importantes los carcinomas de células basales y escamosas, los carcinomas metastásicos de

Figura 2. Manifestación cutánea nodular de carcinoma de células de Merkel



Comentario. El carcinoma de células de Merkel se manifiesta como un nódulo cutáneo de 3 × 3 cm, firme, indoloro, de rápido crecimiento, de color rojo violeta, en forma de cúpula, localizado en el cuero cabelludo en un paciente de trasplante de órganos de 75 años (A). CCM que se presenta como una lesión nodular eritematosa, firme e indolora de 4 × 2 cm en la pierna en una mujer inmunocompetente de 82 años (B).

Fuente. Dellambra E, Carbone ML, Ricci F, et al. Merkel Cell Carcinoma. *Biomedicines* 2021;9,718. DOI: 10.3390/biomedicines9070718

células pequeñas de otros sitios, el melanoma, los linfomas no Hodgkin y los carcinomas anexiales anaplásicos. El MCC se expresa con mayor frecuencia marcadores epiteliales, más específicamente CK20, con una tinción en forma de punto paranuclear (9). El tumor está compuesto por hebras o nidos de células azules redondas monótonamente uniformes, que contienen grandes núcleos basófilos con cromatina dispersa en polvo y nucléolos discretos y citoplasma mínimo (10).

En 2008, se descubrió que el MCPyV estaba asociado con muchos (~80%, en ciertas distribuciones geográficas) casos. MCPyV es el único virus de poliovirus humano conocido asociado con malignidad, parece promover el cáncer integrándose clonalmente en el genoma huésped de células MCC positivas para MCPyV, pero no en otros tipos de células. Aunque, al igual que otros virus de poliovirus, MCPyV codifica antígenos de oncoproteína T grande (LT) y

T pequeña (ST), las oncoproteínas MCPyV, incluidas LT y ST, inactivan los supresores de tumores p53 y RB, entre otras funciones (11).

DIAGNÓSTICO

Las pistas diagnósticas para la identificación de MCC se pueden describir mediante el acrónimo AEIOU (A: asintomático; E: expansión rápida; I: inmunosupresión; O: mayor de 50 años; U: piel expuesta a los rayos UV). Mientras que alrededor del 90% de los pacientes con MCC cumplen al menos tres criterios, solo en el 7% de ellos se detectan los cinco (12). Si se sospecha un carcinoma de células de Merkel, se recomienda una biopsia escisional diagnóstica de todo el tumor y la biopsia por escisión se debe realizar de la misma manera que para las lesiones cutáneas sospechosas de melanoma, con un margen de 2 a 5 mm en la piel normal y con un manguito subyacente de grasa subcutánea (13).

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento depende de las características del tumor, como el estadio de presentación, la afectación de ganglios linfáticos regionales, la ubicación de la enfermedad, comorbilidades y el estado funcional del paciente (14). La cirugía sigue siendo la modalidad terapéutica principal, según lo recomendado por las pautas actuales de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN). Aunque la quimioterapia, y más recientemente la inmunoterapia, se usan en la enfermedad metastásica, la radioterapia (RT) adyuvante y definitiva se puede usar en pacientes con CCM no metastásico (15).

Dado que las opciones de tratamiento para la forma locorregional ya se han estandarizado, no existen agentes terapéuticos específicamente aprobados para el tratamiento de la forma avanzada, y la elección del a menudo se basa en los datos disponibles de series retrospectivas y ensayos controlados aleatorios prospectivos. En el entorno metastásico, la quimioterapia tiene una eficacia limitada, pero es probable que los avances en la inmunoterapia tengan un impacto importante en el manejo y los resultados del CCM (14). Los neoantígenos virales del poliomavirus, si bien desempeñan un papel importante en la oncogénesis, también pueden ayudar en la detección inmunológica temprana de la enfermedad recurrente. Los neoantígenos también pueden ser objetivos para la inmunoterapia. Los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) han establecido un papel en la terapia de primera línea además de la recurrencia del CCM metastásico. Hoy en día se recomienda como terapia de primera línea para el CCM, lo que se asocia con una mayor tasa de respuesta duradera (16).

Debido a que aproximadamente la mitad de los pacientes con MCC en estadio avanzado no responden o tienen baja sensibilidad a la inmunoterapia, el descubrimiento de nuevos biomarcadores para distinguir entre respondedores y no respondedores, y entre grupos de alto y bajo riesgo es fundamental para desarrollar nuevas terapias y métodos para aumentar la sensibilidad a la terapia. Aquí se hace énfasis en presentar una nueva clasificación habilitada por la aplicación combinada de inhibidores de puntos de control como PD-L1 y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), un biomarcador prometedor que figura como uno de los factores que se correlaciona inversamente con la actividad inmunitaria tumoral sobre la base de la secuenciación integral del ARN mediante la secuenciación de próxima generación (17).

CONCLUSIONES

A pesar de ser un tumor raro, el CCM ha despertado recientemente el interés tanto de dermatólogos como de oncólogos por su peculiar patogenia, aún no del todo esclarecida, y por la posibilidad de utilizar múltiples abordajes terapéuticos con importantes resultados positivos. Ya se han logrado avances en la comprensión de la patogénesis de CCM, y la evaluación de la capacidad de respuesta a diferentes protocolos y combinaciones terapéuticas. La historia clínica extensa y el alto índice de sospecha son las herramientas más sólidas para el diagnóstico temprano y estadio del tumor en el momento de la presentación sigue siendo el predictor de pronóstico más fiable. La inmunocinética de MCC no está del todo clara y no se han identificado biomarcadores inmunológicos definitivos como G6PD, que puede ser útil para la clasificación de MCC sobre la base de su

actividad inmune, pero se requieren más estudios de cohortes en pacientes con MCC que hayan sido tratados ver su eficacia real.

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte.

REFERENCIAS

1. Dellambra E, Carbone ML, Ricci F, et al. Merkel Cell Carcinoma. *Biomedicines*. 2021;9:718. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070718>
2. Zwijnenburg E, Lubeek S, Werner J, et al. Merkel Cell Carcinoma: New Trends. *Cancers*. 2021;13:1614. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13071614>
3. Pietropaolo V, Prezioso C, Moens U. Merkel Cell Polyomavirus and Merkel Cell Carcinoma. *Cancers*. 2020;12:1774. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12071774>
4. Topalian S, Bhatia S, Amin A, et al. Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol*. 2020, Aug 01;38(22):2476-2487. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00201>
5. Farooq Baba P, Rasool Z, Younas Khan I, et al. Merkel Cell Carcinoma: From Pathobiology to Clinical Management. *Biology*. 2021;10:1293. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology10121293>
6. Becker J, Stang A, DeCaprio J, et al. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 3:17077. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.77>
7. Hiroshi U. Merkel Cell Carcinoma: An Update and Immunotherapy. *Front. Oncol*. 8:48. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00048>
8. Tanda ET, d'Amato AL, Rossi G, et al. Merkel Cell Carcinoma: An Immunotherapy Fairy-Tale? *Front. Oncol* (2021). 11:739006. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.739006>
9. Naseri S, Steiniche T, Ladekarl M, et al. Management Recommendations for Merkel Cell Carcinoma—A Danish Perspective. *Cánceres (Basilea)*. 2020, Feb 28;12(3):554. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancer12030554>
10. Nadeem Abbasi A, Mustajab Ahmed S, Mazhar Qureshi B. Recent updates in the management of Merkel Cell Carcinoma. *J Pak Med Assoc*. 2019, Nov;69(11):1693-1699. DOI: <https://doi.org/10.5455/JPMA.286585>
11. Yusuf M, McKenzie G, Rattani A, et al. Merkel Cell Carcinoma of the Head and Neck: Epidemiology, Pathogenesis, Current State of Treatment and Future Directions. *Cancers*. 2021;13:3506. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13143506>
12. Stachyra K, Dudzisz-Sledź M, Bylina E et al. Merkel Cell Carcinoma from Molecular Pathology to Novel Therapies. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:6305. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22126305>
13. Nyrd M, Bratland A, Landrø L, et al. Merkel cell carcinoma. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.21.0693>
14. Villani A, Fabbrocini G, Costa C, et al. Merkel Cell Carcinoma: Therapeutic Update and Emerging Therapies. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9:209-222. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-019-0288-z>
15. Yaghi M, Benedetto P, Greskovich J, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, disease presentation, and current clinical practice outcomes. *Int JAAD*. 2022, Jun 17;9:128-136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2022.06.004>
16. Lydolph W, Desikan S, Wang S, et al. Advances in Immunology: A Cornerstone in Diagnosis and Therapy of Merkel Cell Carcinoma. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2022;10:1-4. DOI: <https://doi.org/10.1177/23247096221089492>
17. Nakamura M, Morita A. Immune activity in Merkel cell carcinoma. *J Dermatol*. 2022, Jan;49(1):68–74. DOI: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16232>