Artículo de revisión
Dermatol Rev Mex 2020; 64 (5): 535-555.

Dermatología
Revista mexicana

Reunión multidisciplinaria sobre carcinoma de células de Merkel

Multidisciplinary meeting on Merkel cell carcinoma.

Miguel Ángel Álvarez-Avitia,[1] Leticia Boeta-Ángeles,[2] Fernando Candanedo-González,[3] Dulce María De la Torre-Trueba,[4] Jaime Arturo Guel-Pañola,[5] Magdalena López-Ibarra,[6] Otoniel López-Riverol,[7] Patricia Mercadillo-Pérez,[8] Miguel Quintana-Quintana,[9] Ricardo Quiñones-Venegas,[10] Elisa Vega-Memije,[11] Joan Erick Gómez-Miranda,[12] Jorge Antonio Aldrete-Velasco,[13] Benjamín Camacho-Silva,[14] Orlando Mondragón-Benítez[14]

Resumen

El carcinoma de células de Merkel es un tumor cutáneo de origen desconocido, descrito por primera vez por Cyril Toker en 1972. Existen varios factores de riesgo para su aparición, entre ellos están la exposición a la luz ultravioleta y la existencia de poliomavirus. Su prevalencia es muy baja; sin embargo, la mortalidad es alta tiene mayor incidencia entre la séptima y octava décadas de vida. Se distingue por ser una neoformación en el cuello o en la cabeza de aspecto nodular, única, firme, bien definida, de color eritematoso. Su diagnóstico es por medio de la nemotecnia AEIOU y biopsia con inmunohistoquímica junto con pruebas de imagen para valorar la extensión y establecer el estadio de la enfermedad. Aún no existe un protocolo estandarizado para su tratamiento, pero se basa en escisión quirúrgica, radioterapia y quimioterapia. Recientemente se ha prescrito inmunoterapia con avelumab. El objetivo de esta guía es realizar una revisión de la bibliografía científica disponible y actualizada del carcinoma de células de Merkel con la participación de especialistas en dermatología y oncología, un bibliotecario y un experto en metodología. Se concluyó que el carcinoma de células de Merkel es un tumor con alto nivel de mortalidad y baja prevalencia, por ello, la detección oportuna es importante para comenzar el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de células de Merkel; poliomavirus; avelumab; radiación ultravioleta.

Abstract

Merkel cell carcinoma (MCC) is a cutaneous tumor of unknown origin at the dermal level, described by Cyril Toker in 1972. There are several risk factors, such as ultraviolet light exposure and the presence of polyomavirus. The prevalence is very low; however, mortality is high, with a higher incidence in the seventh and eighth decade of life. The Merkel cell carcinoma is characterized by being a neoformation in the neck or head of nodular appearance, unique, firm, well defined and erythematous. The diagnosis is through AEIOU nemotechnics and immunohistochemical biopsy along with imaging tests to assess the extent and establish the stage of the disease. There is not yet a standardized protocol for its treatment, but it is based on surgical excision, radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy with avelumab. The objective of this guide is to review the available and updated scientific literature on Merkel cell carcinoma. For the preparation of this guide, there was the participation of specialists in dermatology and oncology, a librarian and an expert in methodology, concluding that the Merkel cell carcinoma is a tumor with a high level of mortality and low prevalence, this is why early detection is important to begin treatment.

KEYWORDS: *Merkel cell carcinoma; Polyomavirus; Avelumab; Ultraviolet radiation.*

[1] Oncólogo médico. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.
[2] Dermatooncóloga. Centro Médico ABC, Ciudad de México.
[3] Médico patólogo. Centro Médico Naval Secretaría de Marina, Ciudad de México.
[4] Dermatólogo cosmético. Práctica privada.
[5] Oncólogo médico. Práctica privada.
[6] Dermatóloga. Práctica privada.
[7] Internista, oncólogo. Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México.
[8] Dermatóloga. Hospital General de México, Ciudad de México.
[9] Oncólogo médico. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México.
[10] Dermatólogo. Torre Médica Providencia, Guadalajara, Jalisco, México.
[11] Dermatóloga, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.
[12] Cirujano general. Secretaría de Salud.
[13] Internista. Investigador y editor en Paracelsus SA de CV.
[14] Médico general. Paracelsus SA de CV.

Recibido: octubre 2019

Aceptado: enero 2020

Correspondencia
Jorge Antonio Aldrete Velasco
doctoraldretej@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Álvarez-Avitia MA, Boeta-Ángeles L, Candanedo-González F, De la Torre-Trueba DM y col. Reunión multidisciplinaria sobre carcinoma de células de Merkel. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (5): 535-555.

ANTECEDENTES

El carcinoma de células de Merkel es un tumor cutáneo de probable origen neuroendocrino sumamente agresivo y de poca prevalencia (menos de 1% de los tumores cutáneos). Su origen no está claro, aunque se ha descrito que probablemente proceda de las células madre pluripotenciales, de los mecanorreceptores de la piel o, incluso, de las células linfoides.[1,2]

Fue descrito por primera vez en 1972 por Cyril Toker como *carcinoma trabecular de la piel*. El nombre fue cambiado a carcinoma de células de Merkel porque las células neoplásicas recuerdan a las células de Merkel, que están presentes en la capa basal de la epidermis.[4] Se han identificado varios factores de riesgo de padecer esta enfermedad, entre ellos la edad avanzada, la inmunosupresión y la exposición a la luz ultravioleta (UV); además, se ha demostrado relación entre carcinoma de células de Merkel y la infección por poliomavirus.[2]

La información epidemiológica de esta enfermedad es escasa. La incidencia del carcinoma de células de Merkel es muy baja en comparación con la de otras neoplasias cutáneas malignas (es 40 veces menos común que el melanoma maligno cutáneo). Sin embargo, en los últimos años se ha observado aumento en el número de pacientes con esta enfermedad.[5] Después del melanoma maligno, es la segunda causa de muerte por cáncer de piel, porque tiene alto grado de mortalidad, superior a 50% a los 10 años.[6] Su incidencia se relaciona con la edad y se manifiesta con más frecuencia entre la séptima y la octava décadas de la vida y sólo 4% ocurre en menores de 49 años. Rara vez ocurre en niños. Se distribuye equitativamente en ambos sexos y existe predominio de la incidencia en los pacientes de raza blanca.[6]

En Estados Unidos tuvo incidencia de 0.6 casos por cada 100,000 habitantes por año en 2009.[5] Sin embargo, se ha observado que la incidencia varía de 0.1 a 0.88 casos por cada 100,000 personas por año de acuerdo con la región.[2] Los rangos más altos de incidencia se han reportado en Nueva Zelanda y Australia y los más bajos en Francia y Escocia.[2] La incidencia del carcinoma de células de Merkel en México y Latinoamérica es prácticamente desconocida.

Históricamente se pensaba que las células de Merkel daban origen a los tumores, las cuales son células mecanorreceptoras localizadas en el estrato basal de la epidermis y que expresan la citoqueratina 20 (CK20), un marcador inmunohistoquímico que se ha observado también en los tumores. Asimismo, el carcinoma de células de Merkel expresa ciertos marcadores, como c-kit, CD171 y CD24, que no se expresan en las células de Merkel. La nueva evidencia sugiere que el carcinoma de células de Merkel no deriva de células de Merkel maduras. Por ejemplo, las células de Merkel son posmitóticas y no tienen actividad proliferativa, lo que las hace menos probables de tener potencial tumorigénico. Además, las células de Merkel derivan a nivel tisular de la epidermis, mientras que los carcinomas de células de Merkel se desarrollan en su mayor parte dentro de la dermis y el tejido subcutáneo sin aparente conexión con la epidermis. Lo anterior podría sugerir que las células de Merkel no son las células de origen del carcinoma de células de Merkel.[7,8] Probablemente proceda de células madre pluripotenciales.[2]

OBJETIVO

La Reunión Multidisciplinaria sobre el carcinoma de células de Merkel tuvo como objetivo realizar una revisión de la bibliografía científica disponible y actualizada de esta enfermedad y ser un marco de referencia para la toma de decisiones respecto al diagnóstico y tratamiento del paciente con carcinoma de células de Merkel. Entre sus principales objetivos se encontraban:

- Realizar una revisión bibliográfica de la bibliografía científica actualizada sobre el carcinoma de células de Merkel.
- Describir los nuevos hallazgos en cuanto a la fisiopatología y el diagnóstico de esta enfermedad.
- Mostrar la importancia de la aplicación de medidas preventivas y de educación en salud como parte de un manejo integral del paciente con antecedente de carcinoma de células de Merkel o posibilidad de padecerlo.
- Analizar las nuevas terapias disponibles para el tratamiento del carcinoma de células de Merkel.

METODOLOGÍA

Conformación del grupo de trabajo

Para el desarrollo de la reunión se invitó a participar a médicos especialistas y expertos en el tema provenientes de diferentes ciudades de la República Mexicana. En la elaboración final del manuscrito participaron 13 médicos especialistas en dermatología, oncología, dermatooncología, patología, dermatopatología, medicina interna, un bibliotecario y un experto en metodología para la elaboración de guías.

Delimitación del enfoque y alcances

Los integrantes del grupo de trabajo definieron que los principales aspectos a abordar por la reunión son el diagnóstico y el tratamiento del carcinoma de células de Merkel en el primer, segundo y tercer niveles de atención médica.

Población objetivo

Adultos mayores de 18 años de edad, de uno y otro sexo, con sospecha o diagnóstico de carcinoma de células de Merkel.

Usuarios

La actualización basada en evidencias que se realizó tras la Reunión Multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de células de Merkel está dirigida a médicos generales, internistas, dermatólogos, oncólogos, dermatooncólogos, patólogos y a cualquier proveedor de salud que esté implicado en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de células de Merkel.

Desarrollo de la guía

Se realizó una revisión exhaustiva de la bibliografía disponible sobre el carcinoma de células de Merkel en la *US National Library of Medicine – National Institute of Health* (PubMed).[3] Se buscaron de forma extensa guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos controlados, revisiones y reportes de casos sobre el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de células de Merkel en adultos mayores de 18 años, de cualquier sexo, en idioma inglés o español. En el caso de las nuevas moléculas disponibles para el tratamiento, se descartaron los estudios que no estaban enfocados en el tratamiento del carcinoma de células de Merkel. A los médicos participantes se les enviaron los artículos de referencias encontrados con tres semanas de anticipación, así como un tema específico a cada uno para que realizara su revisión. Esta guía se desarrolló de abril de 2019 a septiembre de 2019.

Tipo de actualización: parcial. Esta guía será actualizada en un plazo de cinco años o antes en caso de que exista nueva evidencia científica relevante para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Conflicto de interés: los médicos no declararon conflicto de interés para su contribución a la guía.

Factores de riesgo

La asociación entre carcinoma de células de Merkel y la exposición a la radiación ultravioleta (UV) está bien documentada, en especial en la radiación con rayos UV-B. La mayor parte de los carcinoma de células de Merkel se localizan en las zonas de la piel expuestas a la luz solar. De hecho, la cabeza, el cuello y las extremidades son las regiones que, en su conjunto, suman 70 a 90% de los casos de carcinoma de células de Merkel.[9]

Se ha documentado la edad relacionada con el incremento del riesgo de carcinoma de células de Merkel, en poblaciones entre 60 y 64 años la incidencia es de un caso por cada 100,000 personas, mientras que para los mayores de 85 años la incidencia aumenta hasta 9.8 casos por cada 100,000 personas.[10] La pigmentación de la piel es un factor protector contra este tipo de cáncer. Los pacientes negros, latinos o asiáticos se consideran con bajo riesgo de esta enfermedad.[4] El carcinoma de células de Merkel es más común en los pacientes caucásicos (94.9%) que en la población no caucásica (4.1%).[2]

La inmunosupresión juega un papel en la etiopatogenia del carcinoma de células de Merkel, en pacientes más jóvenes se ha asociado con el trasplante de órganos, especialmente de corazón y de riñón. En este mismo contexto, los pacientes VIH positivos que se encuentran en tratamiento inmunosupresor con azatioprina, ciclosporina e inhibidores del mTOR también están en mayor riesgo de padecer carcinoma de células de Merkel, que evoluciona de forma más agresiva.[2,11]

De manera ocasional, el carcinoma de células de Merkel se ha asociado con afecciones hematológicas (leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple), con tumores sólidos (de pulmón, páncreas, próstata, mama o colon) y con enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria intestinal). De todas ellas, la que más se ha asociado con carcinoma de células de Merkel ha sido la leucemia linfocítica crónica.[11] El descubrimiento más reciente respecto a la fisiopatología del carcinoma de células de Merkel es que el ADN del poliomavirus de las células de Merkel puede detectarse en más de 80% de los casos usando técnicas moleculares y en 97% usando un anticuerpo anti-antígeno T largo (LTAg).[1]

Fisiopatología

Importancia del poliomavirus en el carcinoma de células de Merkel

Un factor clave en la aparición del carcinoma de células de Merkel es el poliomavirus de las células de Merkel (MCPyV, por sus siglas en inglés), que es identificado en 80% de los pacientes con carcinoma de células de Merkel y que no se había identificado en este proceso hasta 2008.[12] El MCPyV es uno de los 13 poliomavirus que pueden infectar al humano y es el único implicado en tumorogénesis porque es un agente biológico carcinogénico del grupo 2.[13,14] Es un virus pequeño, circular, con doble cadena de ADN, de la familia *Polyomaviridae*. Las secuencias del MCPyV muestran poca variabilidad genética, incluidas cinco variantes principales que se han detectado en los distintos continentes.[15] Sin embargo, el carcinoma de células de Merkel se ha reportado por lo general en poblaciones caucásicas de Estados Unidos y Europa, con poco frecuencia en países asiáticos y de manera excepcional en África.

La infección por MCPyV en la población humana es común y la piel es la localización asintomática más frecuente. La infección por este virus usualmente se adquiere en la infancia y se integra a sí mismo en el genoma del hospedero. Más de 80% de la población adulta tiene anticuerpos

séricos contra la proteína principal de la cápside VP1.[12,15] Como se mencionó anteriormente, no todos los pacientes con carcinoma de células de Merkel tienen anticuerpos contra MCPyV, por lo que pacientes con esta enfermedad se dividen en MCPyV positivos y negativos, lo que tiene distintas implicaciones fisiopatológicas e incluso de pronóstico (**Figura 1**).

El genoma del MCPyV es similar a otros poliomavirus humanos porque incluye regiones genéticas denominadas tempranas y tardías que expresan antígenos T largos (LTAg y STAg) y cortos (VP1, VP2 y VP3).[13,16-18] Los antígenos de poliomavirus LTAg y STAg recuerdan a las oncoproteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano (VPH) debido a que participan en la transformación oncogénica y desregulan vías que controlan el ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis (**Figura 2**). Además, pueden inactivar proteínas de supresión tumoral, como la p53 y la pRb.[15,19] Según la clasificación taxonómica más reciente

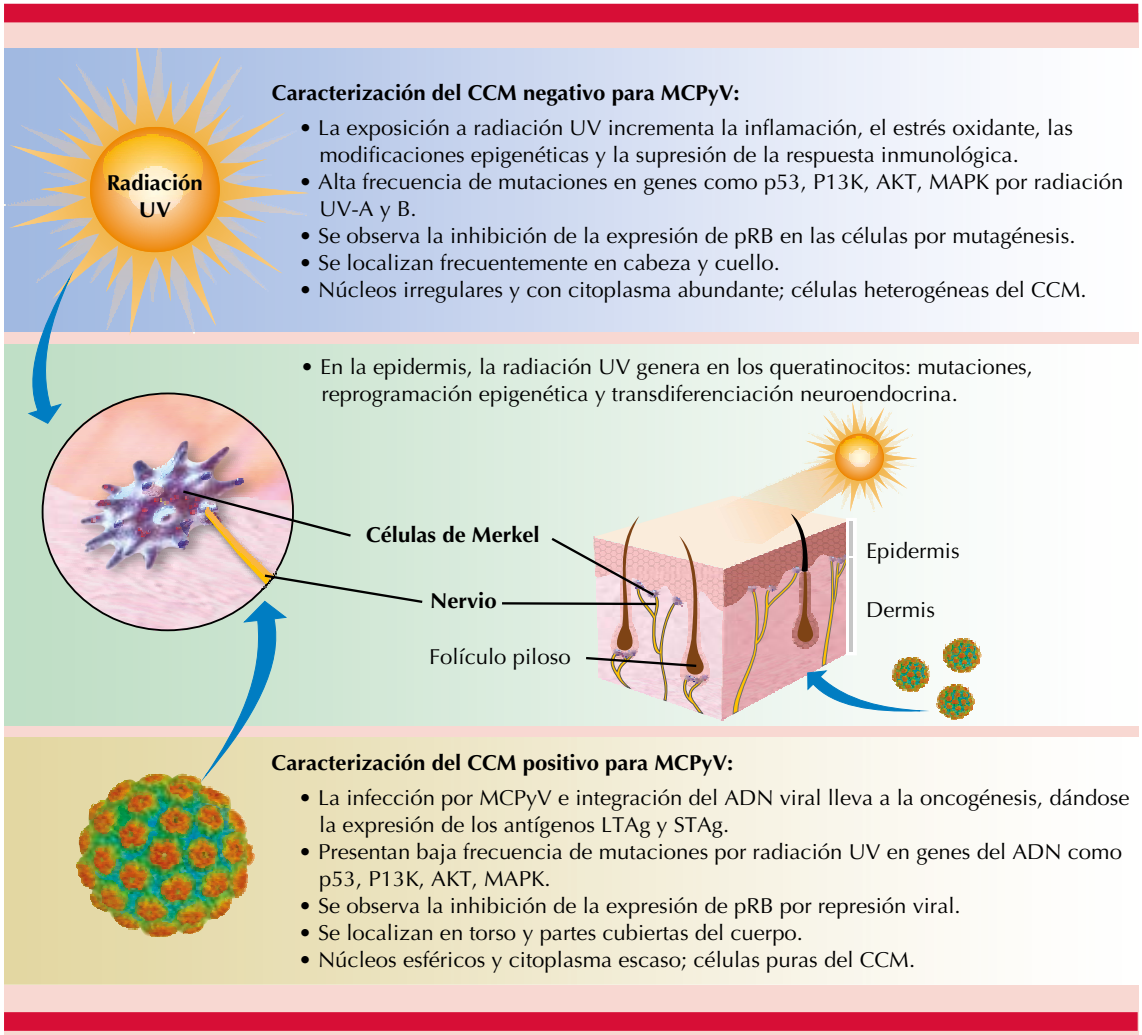

Figura 1. Esquema del modelo de desarrollo convergente del carcinoma de células de Merkel (CCM) por infección positiva y negativa por poliomavirus (MCPyV).

y revisada de la familia *Polyomaviridae*, MCPyV ahora se clasifica dentro del género *Orthopolyomavirus* designado para las especies de virus de mamíferos que comparten alta similitud en la secuencia de nucleótidos, lo que se correlaciona con la poca variabilidad genética previamente mencionada.[16,19,20]

La separación entre las regiones de transcripción tempranas y tardías promueve una cascada de expresión regulada en etapas específicas.[21] Al inicio, los genes tempranos y sus productos, los antígenos T, se expresan inmediatamente al momento de la infección y participan en la replicación del ADN viral. Después de este paso, los genes de la región tardía se activan para expresar proteínas utilizadas para la formación de la cápside viral y contribuyen con la producción de progenie viral durante la fase tardía de la infección.[22] Esto es importante porque los productos de transcripción tempranos modifican la regulación del ciclo celular y los procesos de supresión tumoral.[23-26] Estos productos, considerados antígenos tumorales, se sintetizan de una región genética denominada locus de antígeno T, que expresa las tres variantes principales LTAg, STAg y 57kT (**Figura 2**).[16,17,27]

Una característica particular del dominio genético del LTAg en MCPyV y que se ha observado en pacientes positivos a la infección, es la formación de dominios C-terminales truncos a partir de polimorfismos genéticos asociados con tumores, mientras que la región de unión a Rb permanece intacta (esto ocurre al momento de la integración del genoma viral dentro de las células de Merkel, generalmente dentro del cromosoma 5). Esto es importante porque, a pesar de darse la expresión de una versión funcional de LT sin mutaciones derivadas de polimorfismos, esta expresión puede, a su vez, generar en las células una respuesta por daño al ADN o DDR (del inglés *DNA Damage Response*), activando ATRp53, induciendo la detención en el ciclo celular, disminución en la proliferación y finalmente la muerte celular (**Figura 2**). Al contrario, una versión trunca puede inactivar la función supresora tumoral de la pRb (proteína de retinoblastoma), mientras que la secuencia codificadora de STAg permanece intacta. Estas mutaciones inhiben la capacidad de replicación viral, pero preservan la función oncogénica por la inducción de la proliferación celular descontrolada.[11] Otra característica de los tumores MCPyV positivos es que se encuentran con mayor frecuencia en pacientes del sexo femenino y están asociados con estadios más tempranos y con mejor pronóstico.[18,21,28]

Asimismo, los pacientes MCPyV negativos se asocian con mayor número de mutaciones en el ADN secundarias al daño por exposición a la luz UV, por lo que son más comunes en la cabeza y el cuello. Además, se asocian con peor pronóstico (**Figura 1**).[15] Mediante captura dirigida y secuenciación masiva paralela de ADN, se ha observado que los tumores positivos para MCPyV tienen baja tasa de mutaciones, pero en los MCPyV negativos se ha observado una tasa de mutaciones más elevada asociada con daño al ADN inducido por UV. Aunque esta radiación UV representa sólo una pequeña fracción de la luz solar, se ha visto que es responsable de la mayor parte de las patogénesis de las enfermedades de la piel, incluida la actividad carcinogénica. La radiación UV-B induce mayor daño que la UV-A porque la fracción UV-B es absorbida por la parte epidérmica de la piel. La exposición aguda o crónica de la piel a la radiación UV da como resultado inflamación, estrés oxidativo, daño al ADN, cambios epigenéticos en las células de la piel y supresión de la respuesta inmunitaria. Todos los tumores MCPyV negativos tienen mutaciones en el gen RB1 (el gen encargado de producir la pRb), TP53 y alta frecuencia de mutaciones en los genes NOTCH1 y FAT1. Además, otros genes

Dermatología
Revista mexicana

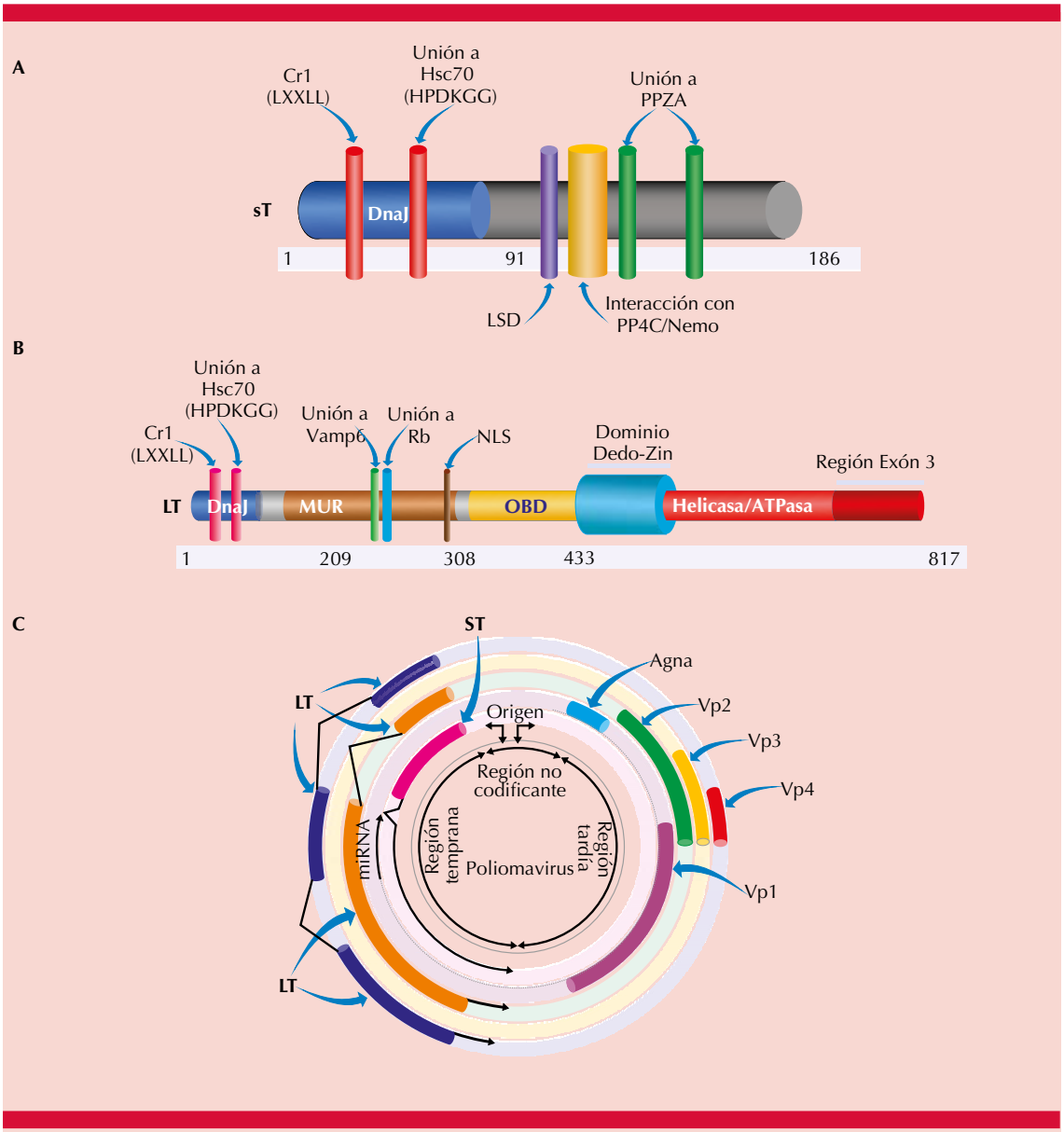

Figura 2. Esquema representativo del poliomavirus (MCPyV) y de las regiones genéticas para antígenos LT y ST. **A.** Las funciones primarias de los antígenos ST se enfocan en modificar la vía AKT-mTOR a través de la proteína fosfatasa alcalina 2A (PP2A), alterando la supervivencia, diferenciación y proliferación en carcinoma de células de Merkel. Esta transformación oncogénica puede ser independiente de la expresión de la región LT. **B.** La región codificante para antígenos LT contiene información importante para fortalecer la infección viral, algunos de estos elementos son clave para inhibir las vías de supresión tumoral, como las reguladas por las proteínas pRb y p53. La región de unión de Rb se mantiene constante aun al ocurrir polimorfismos en la región C-terminal de la región LT. La región única de MCPyV o MUR, LXCXC, Hsc70 y Vamp6 son regiones genéticas que, en conjunto, son claves para la desregulación del factor E2F, que regula la fase de síntesis del ADN durante la replicación celular. **C.** La estructura genética circular del MCPyV incluye las regiones tempranas (LT y ST) y tardías (AGNO, VP1, VP2, VP3 y VP4), que se expresan de manera sincronizada para inducir la infección y subsecuente oncogénesis viral.

de cáncer mutados o amplificados incluyen PI3K (PIK3CA, AKT1, PIK3CG) y miembros de la vía MAPK (HRAS, NF1) y al receptor de la tirosin cinasa FGFR2.[30,31] Sin embargo, la desregulación de RB1 es un evento necesario en todos los tumores del carcinoma de células de Merkel, ya sea a través de mutaciones o como consecuencia de los antígenos T virales, y es una característica distintiva de otros cánceres de piel diferentes del melanoma (**Figura 1**).[30]

Inmunogenicidad y escape inmunitario

La existencia de anticuerpos contra los antígenos T del MCPyV que parecen correlacionarse con la carga tumoral de pacientes con carcinoma de células de Merkel sugiere la expresión constante de las proteínas virales en las células tumorales y el reconocimiento de éstas por parte del sistema inmunitario.[32] La respuesta inmunitaria mediada por las células T CD8+, cuyo blanco son los epítopos derivados de los LTAg y SLAg, se ha observado en la mayoría de los pacientes con MCPyV positivo. De hecho, la infiltración intratumoral de células T CD8+ se asocia con mejor pronóstico. Además, el infiltrado de células T usualmente se distingue por un fenotipo "agotado" (un proceso en el que las células T pierden sus funciones de manera progresiva). La falta de un infiltrado de células T podría reflejar distintas estrategias de escape inmunitario de las células del carcinoma de células de Merkel, como la inhibición de la proteína 1 de muerte programada (PD1) de la vía de la respuesta inmunitaria celular y la señalización del ligando 1 de la PD1 (PD-L1) o, bien, defectos en los antígenos de histocompatibilidad de clase 1 (HLA, por sus siglas en inglés). La disminución de estos antígenos en la superficie de las células puede explicar parcialmente las resistencias primaria o secundaria del carcinoma de células de Merkel a la terapia de inhibición de los PD1-PD-L1.[4,29]

PREGUNTAS CLÍNICAS: DIAGNÓSTICO

¿Cuáles son las características clínicas de las lesiones sospechosas del carcinoma de células de Merkel?

Por lo general, el carcinoma de células de Merkel se manifiesta como una neoformación de aspecto nodular, única, firme, bien definida, de color eritematoso o violáceo, y móvil respecto del tejido subyacente. La superficie es suave, blanda y brillante, en raras ocasiones se ulcera. Las telangiectasias aparecen frecuentemente. El carcinoma de células de Merkel puede manifestarse como una placa dérmica o subcutánea única o como una lesión multinodular. También se han descrito lesiones multifocales, diseminadas o pediculadas (**Figura 3**).[11] Por esta razón el diagnóstico rara vez se establece de forma clínicamente efectiva.[32]

Las únicas características distintivas y en las que varios autores insisten es que el carcinoma de células de Merkel suele ser un tumor asintomático y de rápido crecimiento. En un estudio retrospectivo en el que se analizaron las características clínicas de los pacientes con carcinoma de células de Merkel, 63% de los pa-

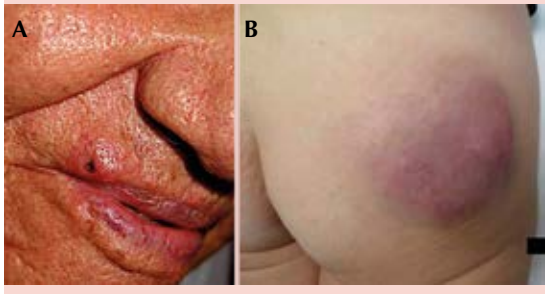

Figura 3. Aspecto clínico del carcinoma de células de Merkel. **A.** Nódulo único, firme, de aspecto eritematoso. **B.** Placa dérmica de aspecto violáceo.

cientes reportaron crecimiento veloz del tumor en tres meses.[33] El tamaño promedio del tumor al momento del diagnóstico es de 2 a 4 cm.[11]

¿Cuáles son los sitios de manifestación más comunes del carcinoma de células de Merkel?

La cabeza y el cuello son los sitios más comunes de manifestación (casi 50% de los casos). Les siguen en frecuencia las extremidades (alrededor de 40%), luego el tronco y los glúteos (10%). La manifestación periorbitaria también es común (cerca de 10%).[11]

¿Cuáles son los criterios clínicos para establecer el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel?

En la actualidad, no existen criterios diagnósticos clínicos de carcinoma de células de Merkel; sin embargo, se ha desarrollado una nemotecnia para recordar sus características clínicas: los parámetros AEIOU, que corresponden con: **A**sintomático, **E**xpansión veloz, **I**nmunosupresión, mayor de 50 años (***O****lder than 50 years*), y exposición a la luz **U**V. La existencia de tres o más criterios AEIOU sugiere la sospecha de carcinoma de células de Merkel, por lo que en la lesión debería realizarse una biopsia.[34]

Se ha descrito que un diagnóstico clínico certero sólo se ha efectuado en 1% de los casos. Se han descrito casos en que el carcinoma de células de Merkel manifiesta una regresión espontánea: a diferencia del efecto paradójico de regresión en el melanoma, que se asocia con mal pronóstico, la regresión en el carcinoma de células de Merkel generalmente tiene como resultado la curación de la enfermedad. Es probable que en el mecanismo de regresión estén implicados la respuesta inmunológica y la apoptosis de las células malignas, lo que podría ser una clave para futuros tratamientos.[4,35,36]

¿Cuáles son las técnicas de imagen de utilidad en el diagnóstico del carcinoma de células de Merkel?

El carcinoma de células de Merkel tiende a hacer metástasis en los ganglios linfáticos regionales y en 50% de los pacientes se disemina por vía hematógena a otros órganos, como el hígado, el hueso, el cerebro y el pulmón. Por ello, resulta esencial solicitar una prueba de imagen para la estadificación inicial.[37]

En pacientes con carcinoma de células de Merkel, ¿cuál es la utilidad del estudio por ultrasonido?

El ultrasonido (US) ha demostrado ser buena opción considerando el costo-beneficio. También se ha observado que en las regiones sonográficamente accesibles, como en el cuello, la diferenciación entre ganglios linfáticos malignos y benignos es precisa en 89 a 94% de los casos. A excepción de unos pocos casos publicados, la biopsia por aspiración con aguja fina guiada y no guiada por ultrasonido se ha descrito rara vez en los pacientes con carcinoma de células de Merkel. Se recomienda que en pacientes con ganglios positivos, se realice un estudio de imagen de cuerpo completo para detectar metástasis a distancia.[37]

En pacientes con carcinoma de células de Merkel, ¿cuál es la utilidad de la tomografía computada?

La tomografía computada (TC) es útil para detectar ganglios metastásicos del cuello, la cabeza, así como para metástasis nodulares en la grasa subcutánea y metástasis viscerales. Es una técnica de imagen confiable para la estadificación inicial en los pacientes con carcinoma de células de Merkel, tiene sensibilidad y especificidad de, incluso, 89.1 y 97%, respectivamente y, además, cuenta con valor predictivo positivo de 94%.[37]

En pacientes con carcinoma de células de Merkel, ¿cuál es la utilidad de la imagen por resonancia magnética?

En el caso de la imagen por resonancia magnética (IRM), permite la diferenciación de las metástasis a distancia, particularmente en las masas intramusculares y los tumores perifasciales son mejor definidos en la imagen por resonancia magnética que en la tomografía computada. La imagen por resonancia magnética en el carcinoma de células de Merkel tiene alta precisión para evaluar las metástasis en el tejido blando, así como daño del cerebro y la médula ósea.[37]

En pacientes con carcinoma de células de Merkel ¿cuál es la utilidad de la tomografía computada por emisión de positrones (PET-TC)?

La nueva generación de escáneres que combinan la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) y la tomografía computada permite la obtención de una imagen simultánea de la actividad metabólica junto con la localización anatómica de las lesiones. Esto adquiere vital importancia porque puede hacer que cambie la estadificación del paciente. Para la combinación PET-TC se han descrito sensibilidad y especificidad de 85.7 y 96.2%, respectivamente; sin embargo, la disponibilidad de este estudio es la limitante de su uso.[37,38]

¿Cuáles son las características histológicas del carcinoma de células de Merkel?

De forma macroscópica es un tumor bien delimitado, no encapsulado, firme y homogéneo. En términos microscópicos, es una lesión dérmica constituida por grupos de células redondas, basófilas, monomorfas con núcleos grandes vesiculosos con cromatina fina y granular, que se conoce como en sal y pimienta. Es frecuente observar áreas necróticas, núcleos picnóticos y abundantes figuras mitóticas (**Figura 4**).[11,39] En esta tumoración se han descrito diferentes patrones histológicos, entre los que destacan el patrón trabecular, nodular y difuso, aunque ninguno de éstos tiene implicaciones de pronóstico (**Figura 4**).[11]

- El patrón más frecuente es el nodular, que se distingue porque las células se disponen formando nódulos sólidos. El aspecto de este patrón recuerda bastante al de un linfoma.[11]
- El patrón difuso se distingue por un infiltrado de células pequeñas, en sábana, separadas por un estroma abundante. La actividad mitótica es muy alta y existen grandes áreas de necrosis.[11]
- El patrón trabecular es poco frecuente (aproximadamente 10% de los casos) y suele estar limitado a la periferia de la lesión, se distingue porque las células se organizan en trabéculas separadas por un estroma fibroso y estas célu-

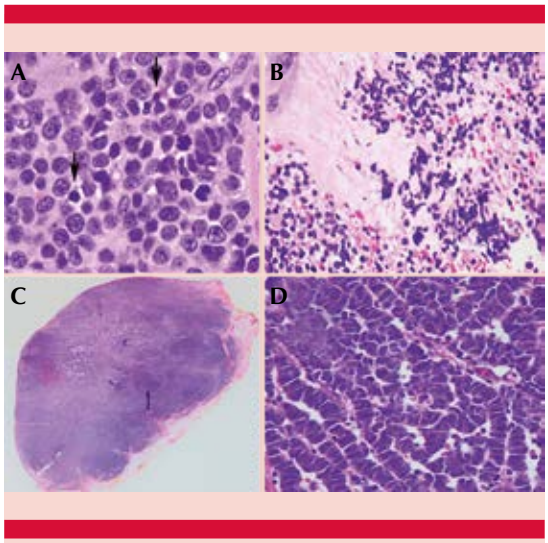

Figura 4. A. Cromatina vesicular en patrón sal y pimienta. **B.** Patrón difuso. **C.** Patrón nodular. **D.** Patrón trabecular.

las se encuentran apiladas dando un aspecto compacto, con formación de estructuras que recuerdan a glándulas y rosetas.[11,39]

¿Cuál es el papel de los marcadores inmunohistoquímicos en el carcinoma de células de Merkel?

Debido a que se trata de un carcinoma de probable origen neuroendocrino y que muestra una expresión conjunta de citoqueratinas y marcadores neuroendocrinos, el estudio inmunohistoquímico es de gran utilidad diagnóstica. Se ha reportado riesgo de error de 66% si sólo se utiliza la microscopia óptica.[11] En la mayor parte de los carcinomas de células de Merkel las citoqueratinas de bajo peso molecular (CK8, 18, 19 y 20) se marcan positivamente, mientras que las citoqueratinas de alto peso molecular (CK7) no se expresan. Por ello, aproximadamente en 90% de los casos la CK20 es positiva y la CK7 es negativa en los pacientes con carcinoma de células de Merkel. Sin embargo, la ausencia de CK20 positiva no descarta el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel.[11,39]

Existen otros marcadores, como la enolasa neuronal, la cromagranina y la sinaptofisina, que son de utilidad para establecer el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel. El diagnóstico diferencial histológico debe realizarse con otros tumores de células redondas y pequeñas, principalmente con metástasis cutánea de carcinoma de pulmón de células pequeñas. En el **Cuadro 1** se comparan los principales anticuerpos utilizados con técnicas de inmunohistoquímica para realizar los diagnósticos diferenciales. El diagnóstico definitivo de carcinoma de células de Merkel requiere negatividad para la proteína S-100, antígeno común leucocitario (LCA) y citoqueratinas de alto peso molecular.[11,39]

¿Cuál es el método de estadificación utilizado en el carcinoma de células de Merkel y cuál es su relevancia?

Realizar la estadificación de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de células de Merkel tiene gran importancia para establecer el pronóstico y el tratamiento más adecuados. En el **Cuadro 2** se reproduce la clasificación propuesta por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *Union for International Cancer Control* (UICC), utilizada internacionalmente.[40]

Además del daño de los ganglios linfáticos regionales, las metástasis pueden encontrarse en la piel, los ganglios linfáticos distantes, los pulmones, las glándulas suprarrenales, el hígado, el cerebro y el hueso. Por ello, debe complementarse la búsqueda de metástasis a distancia con tomografía computada o resonancia magnética de tórax, abdomen o pelvis. En el **Cuadro 3** se observa la correlación entre el estadio y el pronóstico.

¿Debe realizarse un tamizaje específico para el carcinoma de células de Merkel?

Debido a la baja incidencia del carcinoma de células de Merkel, es difícil justificar la realización de un programa específico de tamizaje. Además, se ha concluido que no existe evidencia suficiente para evaluar el riesgo-beneficio de realizar el tamizaje para el cáncer de piel.[4]

¿Qué papel juega la vigilancia para los pacientes con antecedente de carcinoma de células de Merkel?

La vigilancia es de vital importancia para los pacientes con antecedente de carcinoma de células de Merkel, porque la mortalidad de este cáncer es 33 a 46% mayor en comparación con el melanoma maligno. Además, 80% de las recurrencias de esta enfermedad ocurren

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial inmunohistoquímico del carcinoma de células de Merkel[11,39]

Tumor	CK	CK20	CK7	TTF-1/ MASH1	CD56/Cr	LCA	S-100	CD99
Carcinoma de Merkel	+	+	-	-	+	-	-	+/-
Carcinoma de células pequeñas de pulmón	+	-	+	+	+	-	-	+/-
Linfoma	-	-	-	-	-	+	-	-
Melanoma	-	-	-	-	+	-	+	-
Sarcoma de Ewing	-	-	-	-	+	-	-	+

+/-: el carcinoma de células de Merkel y el carcinoma de células pequeñas de pulmón expresan CD99 a nivel citoplasmático, pero no de membrana; CK: citoqueratinas (AE1/AE3); Cr: cromogranina; LCA: antígeno común leucocitario; MASH1: en humanos el gen que codifica es ASCL1 (*Mammalian Achaete Scute Homolog 1*); TTF-1: factor de transcripción del tiroides.

Cuadro 2. Estadificación del carcinoma de células de Merkel[40]

Estadio		Tumor primario	Ganglios linfáticos	Metástasis
0		*In situ* (limitado a la epidermis)	Sin diseminación a los ganglios	Sin metástasis
I	Clínico	≤ 2 cm de tamaño máximo del tumor	Ganglios negativos al examen clínico	Sin metástasis a distancia
I	Patológico*	≤ 2 cm de tamaño máximo del tumor	Ganglios negativos a la examinación patológica	Sin metástasis a distancia
IIA	Clínico	≥ 2 cm	Ganglios negativos al examen clínico	Sin metástasis a distancia
IIA	Patológico*	> 2 cm de dimensión	Ganglios negativos a la examinación patológica	Sin metástasis a distancia
IIB	Clínico	Invasión primaria del tumor a hueso, músculo, fascia o cartílago	Ganglios negativos al examen clínico	Sin metástasis a distancia
IIB	Patológico*	Invasión primaria del tumor a hueso, músculo, fascia o cartílago	Ganglios negativos al examen patológico *Afectación ganglionar regional	Sin metástasis a distancia
III	Clínico	Cualquier tamaño o profundidad	Ganglios positivos al examen clínico	Sin metástasis a distancia
IIIA	Patológico*	Cualquier tamaño o profundidad. Primario desconocido (no detección clínica)	Ganglios positivos al examen patológico Ganglios positivos al examen clínico, confirmado con positividad histopatológica	Sin metástasis a distancia
IIIB	Patológico*	Cualquier tamaño o profundidad	Ganglios positivos al examen clínico, confirmado con positividad histopatológica o metástasis en tránsito	Sin metástasis a distancia
IV	Clínico	Cualquiera	Con o sin daño ganglionar regional	Detección de metástasis a distancia por examen clínico
IV	Patológico*	Cualquiera	Con o sin daño ganglionar regional	Metástasis a distancia con confirmación histopatológica

* Detección o confirmación patológica con afectación ganglionar a través de BGS, linfadenectomía o BAAF.

Cuadro 3. Estadificación y pronóstico[1]

Estadio	Extensión	Supervivencia a cinco años
0	*In situ*	
I	Localizado, < 2 cm	62.8%
II	Localizado, > 2 cm	34.8 a 54.6%
III	Ganglios linfáticos	26.8 a 40.3%
IV	Metastásico	13.5%

dentro de los primeros dos años del diagnóstico inicial.[3] La adecuada vigilancia del carcinoma de células de Merkel implica el examen físico (incluida la evaluación de ganglios y la piel), que debe realizarse cada 3 a 6 meses en los primeros dos años y posteriormente cada 6 a 12 meses. También se recomienda realizar estudios de imagen si los datos clínicos lo indican y en los pacientes en riesgo alto (por ejemplo, en pacientes inmunosuprimidos o en sujetos con enfermedad avanzada), la PET-TC podría ser más útil que la TC o la IRM por sí solas; sin embargo, si la PET-TC no está disponible, pueden utilizarse la TC o la IRM.[4] Los títulos de los anticuerpos contra los antígenos T del MCPyV han demostrado tener correlación con la carga de la enfermedad. En un estudio prospectivo con 219 participantes, los pacientes en los que no se detectaron anticuerpos anti-ST tuvieron riesgo de recurrencia mayor a 42%.[41]

¿Qué medidas preventivas son de utilidad para el carcinoma de células de Merkel?

Debido a la alta mortalidad de esta enfermedad, es importante recomendar la prevención primaria. La exposición a la radiación UV, ya sea de la luz solar o de fuentes artificiales de luz, se ha asociado con incremento del riesgo de carcinoma de células de Merkel y es uno de los factores de riesgo más prevenibles. Entre estas estrategias se encuentran: evitar la exposición directa al sol de mediodía (entre las 10:00 y 14:00 horas), protección con ropa apropiada (la ropa de color oscuro absorbe mejor los rayos UV), usar sombreros de ala ancha, el uso de protectores solares contra la radiación UV-A y UV-B con factor de protección solar de al menos 15 a 20. Sin embargo, la eficacia de estas estrategias de prevención no se ha demostrado bien.[4,42]

PREGUNTAS CLÍNICAS: TRATAMIENTO

Después de la confirmación histológica ¿cuál es el protocolo a seguir?

No existe un protocolo estandarizado para el tratamiento de los pacientes con carcinoma de células de Merkel debido a su baja incidencia; sin embargo, se llega al acuerdo de que después de la confirmación histológica del diagnóstico de este cáncer, el paciente debe realizarse un examen físico completo tendiente a la evaluación total de la piel y los ganglios linfáticos regionales. Los estudios de imagen pueden usarse para complementar la estratificación (**Figura 4**).[1,4]

¿Cuál es el tratamiento más adecuado contra el tumor primario?

No hay una evaluación formal en la bibliografía de los márgenes que deben dejarse al momento de la escisión; sin embargo, la Sociedad Europea de Dermatooncología y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EADO/EORTC, por sus siglas en inglés) recomiendan dejar un margen quirúrgico amplio, de al menos 2 cm cuando sea posible, incluyendo la piel y el tejido celular subcutáneo, así como la fascia subyacente, y márgenes de 1 a 2 cm tomando en cuenta consideraciones funcionales en la cabeza y el cuello.[2,4,11,43]

Debe tomarse en cuenta que el margen de seguridad está más orientado a remover micrometástasis satélites que a dejar márgenes limpios del tumor primario. Se ha descrito también que

una escisión con margen menor a 3 cm se asocia con mayor incidencia de falla local.[2,4,11]

¿Cuál es la utilidad de tomar una biopsia del ganglio centinela?

La biopsia del ganglio centinela está recomendada sin importar el tamaño del tumor. Si se demuestran micrometástasis, se propone la disección terapéutica del ganglio, aunque no hay estudios prospectivos que demuestren que tiene efecto en la supervivencia.[2,4,11] Si la evaluación del ganglio centinela no puede realizarse, el seguimiento regional debe hacerse con ultrasonido y el examen clínico cada cuatro meses. La radiación coadyuvante (50 Gy) del área del drenaje linfático ha demostrado mejorar el control local de la enfermedad, aunque no mejora la supervivencia.[1]

¿Cuál es el papel de la cirugía micrográfica de Mohs en el tratamiento del tumor primario del carcinoma de células de Merkel?

La cirugía micrográfica de Mohs se ha propuesto para realizarse en regiones en las que difícilmente puede practicarse una extirpación con un margen adecuado, como ocurre en la cara y, especialmente, en el párpado. Este procedimiento ofrece algunas ventajas respecto a la cirugía convencional: el proceso histológico en la técnica de Mohs permite la evaluación de 100% de los márgenes profundos y periféricos, en contraste con la cirugía convencional en la que se examina menos de 1% de los márgenes. Por tanto, el cirujano puede tener más confianza en haber removido el tumor por completo. Además, el hecho de que pueda hacerse bajo anestesia local y en el consultorio, ofrece una gran ventaja respecto al costo de la cirugía. En un estudio con 240 pacientes, no se encontró diferencia en la supervivencia total o en las tasas de recurrencia en pacientes que fueron tratados con escisión amplia y cirugía de Mohs. Sin embargo, en otro estudio efectuado en pacientes con carcinoma de células de Merkel en la cabeza, el cuello o ambos, se observó que los pacientes sometidos a cirugía de Mohs tuvieron mejor supervivencia que los pacientes tratados con escisión estándar.[11,44-46]

¿Cuáles son las opciones terapéuticas en la enfermedad locorregional del carcinoma de células de Merkel?

Si los ganglios linfáticos son clínicamente negativos, debe considerarse la biopsia del ganglio centinela al mismo tiempo de realizar la escisión amplia, porque las micrometástasis ganglionares están presentes en alrededor de 30% de los pacientes (el carcinoma de células de Merkel ha demostrado propensión a hacer metástasis a pesar de que el tumor primario sea pequeño). La biopsia del ganglio centinela está recomendada sin importar el tamaño del tumor.[4]

Luego de la escisión quirúrgica, los pacientes con tumores de riesgo alto deben recibir una radiación coadyuvante de 50 a 66 Gy en el sitio primario. Las características de alto riesgo incluyen: tumor mayor de 1 cm, márgenes positivos o insuficientes, invasión linfovascular, localización en la cabeza y el cuello o paciente inmunodeprimido. No se recomienda la quimioterapia como coadyuvante en la enfermedad locorregional.[47,48]

La detección de metástasis de tumor oculto debe estar basada en el análisis de la positividad de la hematoxilina y eosina, además de los marcadores inmunohistoquímicos apropiados. A pesar de estas precauciones, la tasa de falsos negativos se ha estimado mayor de 4.3% y es mayor cuando el carcinoma de células de Merkel está localizado en la cabeza y el cuello.[4] No existe un consenso respecto al modo de tratar a los pacientes con micrometástasis regionales. Las opciones terapéuticas incluyen la disección ganglionar completa, la radioterapia regional de forma electiva del drenaje linfático o ambas.[4]

¿Qué papel juega la radioterapia en el carcinoma de células de Merkel?

El carcinoma de células de Merkel es un tumor radiosensible y la radioterapia coadyuvante está recomendada para evitar la recurrencia locorregional. Se ha observado que los pacientes con enfermedad locorregional se han visto beneficiados en la supervivencia global al implementarse radioterapia coadyuvante luego de la resección quirúrgica.[48] Los efectos adversos relacionados con la radioterapia pueden limitarse con el uso de estudios de imagen para determinar con precisión el área a radiar. Sin embargo, los pacientes requieren cuatro a cinco semanas de tratamiento diario y podrían experimentar descamación cutánea, fatiga y otras alteraciones del área radiada. A pesar del beneficio clínico de la radioterapia coadyuvante, no existen estudios prospectivos que la apoyen; sin embargo, las guías la siguen recomendando.[2,4,48] La modalidad de radioterapia como monoterapia puede considerarse en pacientes inoperables o irresecables. En el caso de tumores primarios o con ganglios positivos (o ambas situaciones), la radioterapia puede controlar la enfermedad en 75 a 85% de los casos.[2,4,50]

Las guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan dosis de 60 a 66 Gy para la radiación con intención curativa, con margen de tratamiento amplio (5 cm) alrededor del sitio primario. Las dosis de radiación al sitio primario luego de la resección quirúrgica deberían ser entre 50 y 60 Gy según la existencia o ausencia de márgenes microscópicos positivos.[49,50]

¿Qué utilidad tiene la quimioterapia en el carcinoma de células de Merkel?

Antes de la inmunoterapia, el tratamiento más común contra el carcinoma de células de Merkel con metástasis e inoperable era la quimioterapia. Los regímenes prescritos eran los que se administraban en el tratamiento de otros carcinomas de células pequeñas e incluían platinos (cisplatino o carboplatino), etopósido, taxanos y antraciclinas, solos o en combinación. No obstante, estos regímenes tienen alto grado de toxicidad y deben reducirse las dosis para minimizar los efectos adversos.[2,4]

Los reportes de la utilidad de la quimioterapia contra el carcinoma de células de Merkel son escasos y la mayor parte de los estudios son series o reportes de casos, en los que se observó mayor tasa de respuesta en el primer ajuste del tratamiento que en el segundo, con corta duración de la respuesta en ambos. En el análisis retrospectivo más grande de pacientes con carcinoma de células de Merkel con metástasis a distancia, se observó una respuesta objetiva de 55% en los que recibieron quimioterapia en primera línea.[2,4] Sin embargo, las tasas de respuesta a la quimioterapia de primera línea pueden ser tan altas como mayores a 70% o tan bajas como de 9 a 20%, según el estudio revisado.[41] En un estudio retrospectivo de más de 6000 casos de la Base de Datos Nacional de Estados Unidos se encontró que la quimioterapia coadyuvante no se asocia con mayor supervivencia global en pacientes con carcinoma de células de Merkel local o ganglionar.[4]

Otro problema vinculado con la terapia citotóxica es la considerable morbilidad (16% de los pacientes de 65 años o mayores que se tratan con quimioterapia por carcinoma de células de Merkel mueren de complicaciones relacionadas con ésta) y mortalidad (3%) relacionadas con el tratamiento. Entre los efectos adversos más frecuentes están la mielosupresión, sepsis, fatiga, alopecia, náusea, vómito y daño renal. Debido a la falta de beneficio de este tratamiento coadyuvante en el carcinoma de células de Merkel y el potencial daño, el papel de la quimioterapia actualmente disponible debe limitarse a la paliación.[50-52]

¿Cuáles son las nuevas opciones terapéuticas?

Los tumores del carcinoma de células de Merkel tienen carga elevada de neoantígenos, particularmente los tumores MCPyV negativos. Estas características los hacen excelentes candidatos para la inmunoterapia que se enfoca en los inhibidores de las rutas de los puntos de control de PD1/PD-L1.[2] El bloqueo del PD1 o del PD-L1 evita la inhibición de las células T y activa la respuesta contra el tumor. La eficacia de los inhibidores de PD1/PD-L1 se ha demostrado en múltiples tipos de tumores, incluido el melanoma, el carcinoma de células renales, el cáncer de vejiga y el cáncer de pulmón de células grandes, entre otros. Aproximadamente 50% de los pacientes con carcinoma de células de Merkel expresa PD-L1 y PD1 en su superficie y en las células T infiltrantes del tumor. Además, las células T CD8+ específicas para el MCPyV que circulan en la sangre en pacientes con carcinoma de células de Merkel expresan mayores concentraciones de PD1 que las células T específicas para otros tipos de virus comunes para el ser humano.[50,53,54]

Tres ensayos clínicos de fase II en los que se evalúa la terapia de anticuerpos contra PD1 o PD-L1 han demostrado mayores tasas de respuesta en comparación con los reportados con quimioterapia. El estudio en el que se utilizó el anticuerpo contra PD-L1 (avelumab) en pacientes con carcinoma de células de Merkel demostró tasa de respuesta de 82% de los participantes, que mantuvieron la respuesta después de un seguimiento de 10.4 meses. Avelumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une al PD-L1 y previene la inhibición de la respuesta de las células T a través de evitar la interacción del receptor PD1 con su ligando PD-L1. Por tanto, las células T que infiltran al tumor pueden producir citocinas proinflamatorias y enzimas (por ejemplo, perforinas, granzimas) que pueden eliminar a las células tumorales. Avelumab también contiene un componente Fc nativo que se une al CD16 (FcγRIII) en las células NK (*natural killer*), lo que dispara la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés), proceso donde los anticuerpos que se han unido a las células cancerígenas pueden reclutar a las NK para que liberen citocinas y otros factores que podrían mediar la muerte de la célula tumoral (**Figura 5**).[53] Avelumab ofrece una tasa de respuesta significativa en pacientes con carcinoma de Merkel diseminado, con más de 30% en pacientes pretratados con quimioterapia y más de 60% en pacientes en los que se usó como tratamiento de primera línea. La duración de la respuesta, la mediana de supervivencia global (casi 13 meses) y la tasa de supervivencia global al año (52%) en pacientes tratados previamente con quimioterapia es clínicamente significativa, con un perfil de seguridad manejable y similar al de otros inmunoterapéuticos instaurados en otras patrologías (**Figura 5**).[2,4,55-57]

La eficacia de avelumab en pacientes con carcinoma de células de Merkel resistente a quimioterapia y con estadio avanzado llevó a la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) a acelerar el proceso de aprobación de avelumab. La respuesta a la inmunoterapia fue independiente de si los pacientes expresaban MCPyV o PD-L1.[2,4,54]

En un análisis se usaron los datos del estudio JAVELIN Merkel 200[58] para investigar la asociación entre la respuesta del tumor y la supervivencia general en pacientes con carcinoma de células de Merkel en tratamiento con avelumab. Los resultados mostraron que las respuestas tempranas al tratamiento con avelumab (la mayor parte de las respuestas fueron parciales y ocurrieron en la séptima semana) es un predictor clínico muy relevante de la supervivencia general. Lo anterior es importante cuando se pone en el contexto de la quimioterapia en el carcinoma de células de Merkel, donde las respuestas pueden ser muy altas, pero la durabilidad es baja (media de seis meses)[59] y no tiene relación con la supervivencia.

Dermatología
Revista mexicana

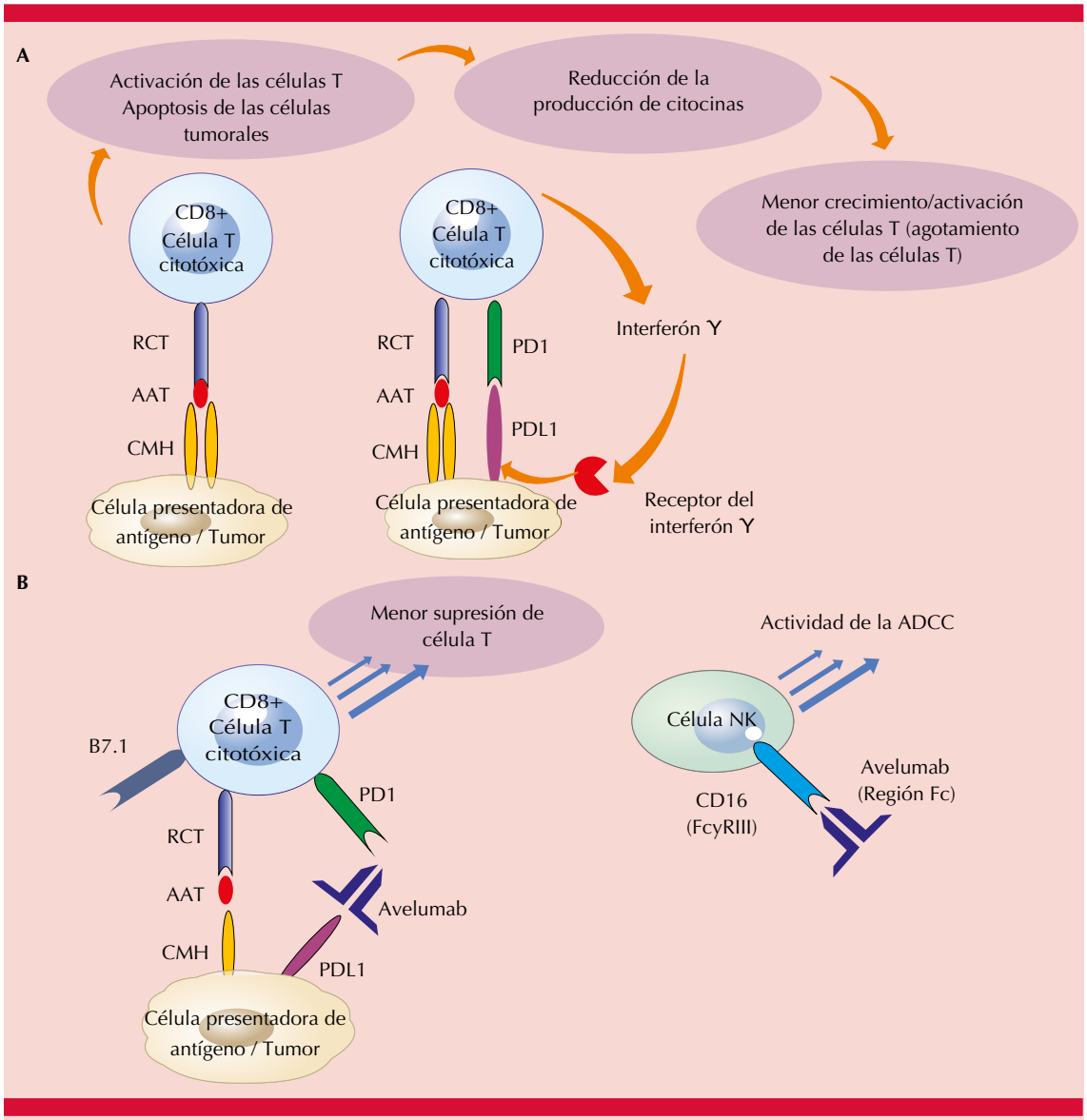

Figura 5. A. Regulación de las células T vía PD1. **B.** Mecanismo de acción de avelumab. Avelumab es un anticuerpo IgG-γ que se une al PDL1, de este modo bloquea la interacción entre el PDL1 y sus receptores blanco: PD1 y B7.1, los cuales se encuentran en las células T y las células presentadoras de antígeno. Debido a la unión del PDL1 con los receptores blanco, se ejercen efectos que inhiben la respuesta inmunitaria, la unión de avelumab al PDL1 reactiva la función citotóxica de los linfocitos T y se restaura la respuesta inmunitaria contra el tumor. Comparada con otros anticuerpos anti-PD1/PDL1 disponibles en el mercado, los cuales no tienen la capacidad de mediar la citotoxicidad celular dirigida por anticuerpos (ADCC), avelumab ha demostrado inducir la lisis de las células tumorales *in vitro* vía ADCC, pero no contra el subconjunto de células del sistema inmunitario en humanos. Tener mecanismos duales de inhibición del punto de control y la destrucción de células tumorales mediada por ADCC hacen que avelumab sea único cuando se compara con otros anticuerpos anti-PD1/PD-L1 disponibles comercialmente.
RTC: receptor de las células T; AAT: antígeno asociado con el tumor; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; NK: *natural killer*; Región Fc: región del fragmento cristalizable; ADCC: citotoxicidad celular dirigida por anticuerpos.

Otro análisis,[60] que dio seguimiento a los pacientes del estudio JAVELIN Merkel 200, demostró que el tratamiento con avelumab tuvo eficacia durable y supervivencia libre de progresión prolongada. Las tasas de respuesta objetiva fueron de 33%, lo que es mayor respecto a otras tasas de respuesta objetiva reportadas en estudios observacionales recientes donde se dio quimioterapia como tratamiento de segunda línea (de 9 a 13%). Además, aunque la supervivencia libre de progresión fue similar a la obtenida con la quimioterapia, la curva de supervivencia de Kaplan-Meier libre de progresión para avelumab alcanzó una meseta, lo que no tiene precedentes con la quimioterapia.[59]

Cuando se prescribe como tratamiento de primera línea, el tratamiento con avelumab es generalmente bien tolerado, sin muertes relacionadas con el tratamiento o efectos adversos grado 4, lo que puede ocurrir con la quimioterapia.[59,60] En el **Cuadro 4** se comparan los efectos adversos de la radioterapia, quimioterapia y la inmunoterapia con avelumab (**Figura 6**).

CONCLUSIONES

El carcinoma de células de Merkel es uno de los tumores neuroendocrinos de la piel más agresivos y de poca prevalencia. Existe poca información de la epidemiología de esta enfermedad en América Latina y, menos aún, en México. Es poco lo que se conoce de la fisiopatología de esta enfermedad; sin embargo, estudios de años recientes señalan la vía inmunitaria y la infección por poliomavirus como elementos clave para poder entender la génesis de este padecimiento.

Debido a la baja incidencia de esta enfermedad, existen pocos estudios clínicos que sean de utilidad al momento de apoyar o rechazar un tratamiento disponible. Sin embargo, se han desarrollado nuevas moléculas que han demostrado buenos resultados en pacientes con estadios tardíos y con enfermedad metastásica, por lo que la terapia inmunitaria es la nueva punta de lanza contra el carcinoma de células de Merkel.

Cuadro 4. Efectos adversos de los distintos tratamientos del carcinoma de células de Merkel[4,50,56,59,60]

Radioterapia	Descamación cutánea, fatiga, problemas específicos en los sitios de administración, por ejemplo, xerostomía, disgeusia
Quimioterapia	Se asocia con alto riesgo de toxicidad, particularmente en pacientes mayores de 65 años. Entre los más comunes son: mielosupresión, sepsis, fatiga, alopecia, náusea/vómito y daño renal. En un estudio se reporta 7.7% de muertes relacionadas con la toxicidad de la quimioterapia
Inmunoterapia	Fatiga, diarrea, anorexia, edema periférico, estreñimiento, tos y artralgias. No hubo efectos adversos grado 4 o muertes relacionadas con ésta

REFERENCIAS

1. Lebbe C, Becker JC, Grob J, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2015; 51 (16): 2396-403. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.131
2. Amaral T, Leiter U, Garbe C. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapy. Rev Endocr Metab Disord 2017; 18 (4): 517-532. doi: 10.1007/s11154-017-9433-0
3. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, et al. Merkel cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2017; 3 (17077): 1-17. doi: 10.1038/nrdp.2017.77
4. Becker JC, Stang A, Hausen AZ, et al. Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMEC. Cancer Immunol Immunother 2018; 67 (3): 341-351. doi: 10.1007/s00262-017-2099-3
5. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. J Cutan Pathol 2010; 37 (1): 20-7 doi: 10.1111/j.1600-0560.2009.01370.x
6. Sunshine JC, Jahchan NS, Sage J, Choi J. Are there multiple cells of origin of Merkel cell carcinoma? Oncogene 2018; 37 (11): 1409-1416. doi: 10.1038/s41388-017-0073-3
7. Liu W, MacDonald M, You J. Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma. Curr Opin Virol 2016; 20: 20-27. doi: 10.1016/j.coviro.2016.07.011

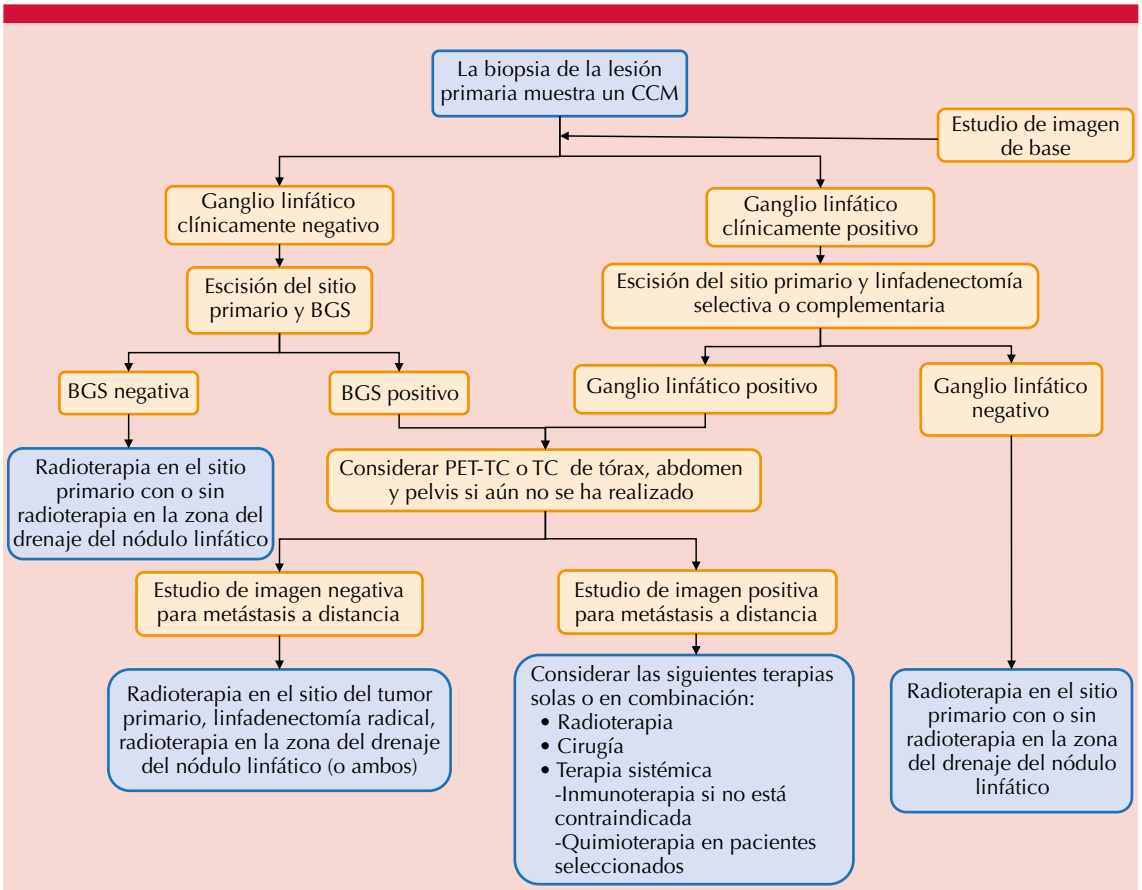

Figura 6. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel. CCM: carcinoma de células de Merkel; BGS: biopsia de ganglio centinela; PET-TC: combinación de tomografía por emisión de positrones con tomografía computada; TC: tomografía computada.

8. US National Library of Medicine–National Institute of Health (PubMed) [Internet]. Pubmed Search Engine. Rockville Pike: The association. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
9. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. Cancer 2007; 110 (1): 1-12. DOI: 10.1002/cncr.22765
10. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. J Am Acad Dermatol 2018; 78 (3): 457-463. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.028
11. Llombart B, Requena C, Cruz J. Update on Merkel cell carcinoma: Epidemiology, etiopathogenesis, clinical features, diagnosis, and staging. Actas Dermosifiliogr 2017; 108 (2): 108-119. doi: 10.1016/j.ad.2016.07.022
12. Amber K, McLeod MP, Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. Dermatol Surg 2013; 39 (2): 232-8. doi: 10.1111/dsu.12079
13. Bouvard V, Baan RA, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of malaria and of some polyomaviruses. Lancet Oncol 2012; 13 (4): 339-40. DOI: 10.1016/s1470-2045(12)70125-0
14. Minutilli E, Mulè A. Merkel cell polyomavirus and cutaneous Merkel cell carcinoma. Future Sci OA 2016; 2 (4): 2056-5623. doi: 10.1038/nrmicro2992
15. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science 2008; 319: 1096-1100. doi: 10.1126/science.1152586. doi: 10.1126/science.1152586
16. Shuda M, Feng H, Kwun HJ, et al. T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyo-

mavirus. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 16272-16277. doi: 10.1073/pnas.0806526105

17. Wendzicki JA, Moore PS, Chang Y. Large T and small T antigens of Merkel cell polyomavirus. Curr Opin Virol 2015; 11: 38-43. doi: 10.1016/j.coviro.2015.01.009
18. Johne R, Buck CB, Allander T, *et al.* Taxonomical developments in the family Polyomaviridae. Arch Virol 2011; 156: 1627-1634. doi: 10.1007/s00705-011-1008-x
19. Chang Y, Moore PS. Merkel cell carcinoma: a virus-induced human cancer. Annual Rev Pathol 2012; 7: 123-144. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130227
20. Feng H, Kwun HJ, Liu X, et al. Cellular and viral factors regulating Merkel cell polyomavirus replication. PLoS One 2011; 6: e22468. doi: 10.1371/journal.pone.0022468
21. Cole CN, Conzen SD. Polyomaviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Field's Virology. 4. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia: 2001; 2141-2174.
22. DeCaprio JA, Ludlow JW, Figge J, et al. SV40 large tumor antigen forms a specific complex with the product of the retinoblastoma susceptibility gene. Cell 1988; 54: 275-283. DOI: 10.1016/0092-8674(88)90559-4
23. Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. Nature 1979; 278: 261-263. DOI: 10.1038/278261a0
24. Linzer DI, Levine AJ. Characterization of a 54K Dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. Cell 1979; 17: 43-52. Doi: 10.1016/0092-8674(79)90293-9
25. Pallas DC, Shahrik LK, Martin BL, et al. Polyoma small and middle T antigens and SV40 small t antigen form stable complexes with protein phosphatase 2A. Cell 1990; 60: 167-176. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90726-u
26. Shuda M, Arora R, Kwun HJ, et al. Human Merkel cell polyomavirus infection I. MCV T antigen expression in Merkel cell carcinoma, lymphoid tissues and lymphoid tumors. International journal of cancer. J Int Cancer 2009; 125: 1243-1249. doi: 10.1002/ijc.24510
27. Spurgeon ME, Lambert PF. Merkel cell polyomavirus: A newly discovered human virus with oncogenic potential. Virology 2013; 435 (1): 118-130. doi: 10.1016/j.virol.2012.09.029
28. Erstad DJ, Cusack JC Jr. Mutational analysis of Merkel cell carcinoma. Cancers (Basel) 2014; 6 (4): 2116-36. doi: 10.3390/cancers6042116
29. Prasad R, Katiyar SK. Crosstalk among UV-induced inflammatory mediators, DNA damage and epigenetic regulators facilitates suppression of the immune system. *Photochem Photobiol* 2017; 93 (4): 930-936. doi: 10.1111/php.12687
30. Bhatia S, Afanasiev O, Nghiem P. Immunobiology of Merkel cell carcinoma: implications for immunotherapy of a polyomavirus-associated cancer. Curr Oncol Rep 2011; 13 (6): 488-97. doi: 10.1007/s11912-011-0197-5
31. Marcoval J, Ferreres JR, Penín RM, Pérez D, Viñals JM. Merkel cell carcinoma: differences between sun-exposed and non-sun-exposed variants--a clinical analysis of 36 cases. Dermatology 2014; 229 (3): 205-9. DOI:10.1159/000363382
32. Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, et al. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. Cancer Res 2015; 75 (24): 5228-34. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1877
33. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. J Am Acad Dermatol 2008; 58 (3): 375-81. doi: 10.1016/j.jaad.2007.11.020
34. Walsh NM. Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma (1986-2016): a 30 year perspective. J Cutan Pathol 2016; 43 (12): 1150-1154. doi: 10.1111/cup.12812
35. Terui H, Fujimura T, Kakizaki A, Furudate S, Aiba S. Merkel cell carcinoma with spontaneous regression: A case report and immunohistochemical study. Case Rep Dermatol 2016; 8 (1): 52-8. doi: 10.1159/000444317
36. Enzenhofer E, Ubl P, Czerny C, Erovic BM. Imaging in patients with Merkel cell carcinoma. J Skin Cancer 2013; 2013: 973123. doi: 10.1155/2013/973123
37. Llombart B, Kindema S, Chust B. Actualización en el carcinoma de células de Merkel: claves de las técnicas de imagen, factores pronóstico, tratamiento y seguimiento. Actas Dermosifiliogr 2017; 108 (2): 98-107. DOI: 10.1016/j.ad.2016.07.021
38. Wang TS, Byrne PJ, Jacobs LK, Taube JM. Merkel cell carcinoma: update and review. Semin Cutan Med Surg 2011; 30 (1): 48-56. doi:10.1016/j.sder.2011.02.001
39. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Form Supplement. 8th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer; 2018.
40. Paulson KG, Lewis CW, Redman MW, et al. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: A prospective validation study. Cancer 2017; 123 (8): 1464-1474. doi: 10.1002/cncr.30475
41. Martens MC, Seebode C, Lehmann J, Emmert S. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: An update. Anticancer Res 2018; 38 (2): 1153-1158. DOI: 10.21873/anticanres.12334
42. Mauzo SH, Ferrarotto R, Bell D, et al. Molecular characteristics and potential therapeutic targets in Merkel cell carcinoma. J Clin Pathol 2016; 69 (5): 382-90. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203467
43. Kline L, Coldiron B. Mohs micrographic surgery for the treatment of Merkel cell carcinoma. Dermatol Surg 2016; 42 (8): 945-51. doi: 10.1097/DSS.0000000000000801
44. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. J Am Acad Dermatol 2013; 68: 425-32. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.036

45. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. The role of adjuvant therapy in the management of head and neck Merkel cell carcinoma: an analysis of 4815 patients. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2015; 141 (2): 137-41. doi: 10.1001/jamaoto.2014.3052

46. Xue Y, Thakuria M. Merkel cell carcinoma review. Hematol Oncol Clin North Am 2019; 33 (1): 39-52. doi: 10.1016/j.hoc.2018.08.002

47. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Merkel cell carcinoma, version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2018; 16 (6): 742-774. doi: 10.6004/jnccn.2018.0055

48. Mendenhall WM, Morris CG, Kirwan JM, Amdur RJ, Shaw C, Dziegielewski PT. Management of cutaneous Merkel cell carcinoma. Acta Oncol 2018; 57 (3): 320-323. doi: 10.1080/0284186X.2017.1349926

49. Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, et al. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. JAMA Dermatol 2014; 150 (7): 716-23. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8116

50. Tello TL, Coggshall K, Yom SS, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review: Current and future therapy. J Am Acad Dermatol 2018; 78 (3): 445-454. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.004

51. Tseng J, Dhungel B, Mills JK, et al. Merkel cell carcinoma: what makes a difference? Am J Surg 2015; 209 (2): 342-6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.06.013

52. Bommareddy PK, Kaufman HL. Avelumab and other recent advances in Merkel cell carcinoma. Future Oncol 2017; 13 (30): 2771-2783. doi: 10.2217/fon-2017-0305

53. Gaiser MR, Bongiorno M, Brownell I. PD-L1 inhibition with avelumab for metastatic Merkel cell carcinoma. Expert Rev Clin Pharmacol 2018; 11 (4): 345-359. doi: 10.1080/17512433.2018.1445966

54. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, 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 (10): 1374-1385. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3

55. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de fármacos. Avelumab en el tratamiento del carcinoma de Merkel metastásico. España; 08 de octubre de 2017.

56. Joseph J, Zobniw C, Davis J, Anderson J, Trinh VA. Avelumab: A Review of its application in metastatic Merkel cell carcinoma. Ann Pharmacother 2018; 52 (9): 928-935. doi: 10.1177/1060028018768809

57. D'Angelo SP, Hunger M, Brohl AS, et al. Early objective response to avelumab treatment is associated with improved overall survival in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer Immunol Immunother 2019; 68 (4): 609-618. doi: 10.1007/s00262-018-02295-4

58. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, et al. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Future Oncol 2017; 13 (14): 1263-1279. doi: 10.2217/fon-2017-0072

59. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, 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 (1): 7. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3

60. D'Angelo SP, Lebbé C, 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 (9): e180077. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0077