FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

BIOLOGÍA Y MECANISMOS MOLECULARES DE TUMORES NEUROENDOCRINOS AGRESIVOS: CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL Y MICROCÍTICO DE PULMÓN

BIOLOGY AND MOLECULAR MECHANISMS OF AGGRESSIVE NEUROENDOCRINE TUMORS: MERKEL CELL CARCINOMA AND SMALL CELL LUNG CANCER

Autor/a: ALEJANDRA MÉNDEZ RAMOS

Director/es: JOSÉ PEDRO VAQUÉ DIEZ

Codirector/es: CARMEN GONZÁLEZ - VELA

Santander, Mayo 2023

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS ..... - 1 -
GLOSARIO ..... - 2 -
OBJETIVOS Y METODOLOGÍA ..... - 5 -
RESUMEN ..... - 6 -
ABSTRACT ..... - 6 -
1. TUMORES NEUROENDOCRINOS ..... - 7 -
1.1. INTRODUCCIÓN ..... - 7 -
1.2. BREVE HISTORIA DE LOS NETS Y LOS NETs DE PULMÓN ..... - 7 -
1.3. HISTOLOGÍA ..... - 8 -
1.4. GENÉTICA ..... - 9 -
1.5. CLÍNICA ..... - 12 -
1.6. MARCADORES TUMORALES ..... - 12 -
1.6.1. CROMOGRANINA A ..... - 14 -
1.6.2. PANCREASTATINA ..... - 14 -
1.6.3. OTRAS GRANINAS ..... - 14 -
1.6.4. SEROTONINA Y 5 – HIAA ..... - 14 -
1.6.5. ENOLASA NEURONAL ESPECÍFICA (NSE) ..... - 15 -
1.6.6. POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO ..... - 15 -
1.6.7. TAQUININAS ..... - 15 -
1.6.8. PÉPTIDO LIBERADOR DE PROGASTRINA (proGRP) ..... - 15 -
1.6.9. PÉPTIDO NATRUIRÉTICO N – TERMINAL ..... - 15 -
1.6.10. FACTOR DE CRECIMIENTO DE TEJIDO CONECTIVO (CTGF) ..... - 15 -
1.6.11. EL FUTURO DE LOS BIOMARCADORES EN LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS ..... - 16 -
1.7. MANEJO CLÍNICO ..... - 16 -
2. CARCINOMA DE MERKEL ..... - 18 -
2.1. GENERALIDADES ..... - 18 -
2.2. EPIDEMIOLOGÍA ..... - 19 -
2.2.1. INCIDENCIA ..... - 19 -
2.2.2. FACTORES DE RIESGO ..... - 19 -
2.3. DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN ..... - 19 -
2.3.1. CLÍNICA ..... - 19 -
2.3.2. TÉCNICAS CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO ..... - 22 -
2.3.3. HISTOPATOLOGÍA ..... - 22 -

2.3.4. MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS ..... - 24 -
2.3.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ..... - 24 -
2.3.6. PREVENCIÓN ..... - 25 -
2.4. MECANISMOS DE LA CARCINOGÉNESIS ..... - 26 -
2.4.1. CÉLULAS DE MERKEL ..... - 27 -
2.4.2. POLIOMAVIRUS DE CÉLULAS DE MERKEL (MCPyV) ..... - 30 -
2.5. SUBTIPOS MOLECULARES MCC ..... - 35 -
2.6. TRATAMIENTO ..... - 37 -
2.6.1. ENFERMEDAD LOCAL ..... - 37 -
2.6.2. ENFERMEDAD LOCORREGIONAL ..... - 38 -
2.6.3. ENFERMEDAD DISEMINADA - TERAPIA SISTÉMICA ..... - 39 -
3. CARCINOMA DE CÉLULA PEQUEÑA DE PULMÓN/ CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMON (SCLC – SMALL CELL LUNG CANCER) ..... - 45 -
3.1. GENERALIDADES ..... - 45 -
3.2. GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR ..... - 45 -
3.3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO ..... - 47 -
3.4. TRATAMIENTO ..... - 47 -
3.4.1. ENFERMEDAD LIMITADA DEL SCLC ..... - 47 -
3.4.2. ENFERMEDAD EXTENDIDA DEL SCLC ..... - 48 -
3.4.3. INMUNOTERAPIA ..... - 49 -
4. COMPARATIVA MCC Y SCLC. DISCUSIÓN. ..... - 49 -
5. CONCLUSIONES ..... - 51 -
6. BIBLIOGRAFÍA ..... - 53 -

AGRADECIMIENTOS

Gracias al Dr. Vaqué, por proponer este tema, y sobre todo por coger desde el principio con tanta energía y entusiasmo la realización del TFG, intentando ir siempre un paso más allá.

A mis amigos, empujándome siempre a seguir adelante aunque la vida me lo pusiera complicado, estando ahí en las buenas, en las malas y en las peores, gracias por estar ahí a distancia o cerquita, pero sobre todo por haber convertido el norte en mi segunda casa.

Gracias a mi hermana y a mi madre, por apoyarme siempre, pero sobre todo durante los tres últimos años de carrera, cuando se me hacía un poco cuesta arriba seguir adelante porque la vida decidió que lucháramos un poquito. Gracias por estar siempre ahí, por confiar en mí, y por ser ese hombro en el que he llorado cuando lo he necesitado. Gracias por la paciencia que habéis tenido conmigo.

Y sobre todo, a mi padre, a quien va dedicado este TFG y a quien un gracias se le queda corto. Gracias por haber perseguido conmigo mi sueño de entrar en Medicina, por haber llorado conmigo cuando no entré a la primera, y por haberme dado la fuerza de seguir adelante aunque te fueras hace dos años por culpa de un microcítico de pulmón. Gracias por tanto en tan poco papá, por haberme ayudado a ser la persona que soy hoy, te echaré siempre de menos.

Gracias a todos, pero en especial a las 2 personas con las que sé que siempre puedo contar y a mi angelito de la guarda, que se fue demasiado pronto.

GLOSARIO

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADH: hormona antidiurética

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BGC: biopsia del ganglio centinela

CgA: cromogranina A

CgB: cromogranina B

CgC: cromogranina C

CTGF: factor de crecimiento de tejido conectivo

EADO: asociación europea de Dermato – oncología

EBUS: ultrasonido endobronquial

ED: enfermedad diseminada/ extendida

EEUU: Estados Unidos

EORTC: organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer

EVGR: early viral gene region

FDA: administración de alimentos y medicamentos

G1 NEN: neoplasias neuroendocrinas grado 1

G2 NEN: neoplasias neuroendocrinas grado 2

G3 NEN: neoplasias neuroendocrinas grado 3

HIP1: oncoproteína huntingin - interaction

ICI: inhibidores del check - point

IFN – α: interferón alfa

IHQ: inmunohistoquímica

INSM1: insulinoma 1

LCNEC: carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón

LT: antígeno T largo

LVGR: late viral gene region

MCC: carcinoma de Merkel

MCCP: carcinoma de Merkel con poliomavirus

MCPyV: Poliomavirus de Merkel

MEN1: neoplasia endocrina múltiple tipo 1

MEN 2: neoplasia endocrina múltiple tipo 2

NETs: tumores neuroendocrinos

NCCR: noncoding control region

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NKA: neuroquinina A

NSE: enolasa neuroespecífica

NSCLC: carcinoma de células no pequeñas de pulmón

OMS: organización mundial de la salud

OS: media total de supervivencia

PAAF: aspiración por aguja fina

PET: tomografía de emisión de positrones

PFS; progresión libre de la enfermedad

PP: polipéptido pancreático

ProGRP: péptido liberador de prograstina

PRRT: terapia de radionucleotidos con receptor de péptidos

QT: quimioterapia

RB: retinoblastoma

RDT: radioterapia

RMN: resonancia magnética nuclear

RR: tasa de respuesta

SCLC: carcinoma de células pequeñas de pulmón

SIADH: secreción inadecuada de ADH

SNC: sistema nervioso central

SSA: análogos de la somatostatina

SSTR: analogue targeted peptide receptor radionuclide cytotoxic therapy

ST: antígeno T pequeño

Syn: sinaptofisina

TAC: tomografía axial computarizada

TKI: inhibidor de la tirosin quinasa

UV: ultravioleta

VEGFR: factor endotelial de crecimiento vascular

VHL: síndrome de Von Hippel – Lindau

5 – HT: serotonina

OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

El objetivo principal de este trabajo es dar una visión más amplia sobre la etiopatogenia del carcinoma de Merkel (MCC), y hacer una comparativa con el carcinoma microcítico de pulmón (SCLC), dos tumores similares por ser ambos neuroendocrinos y muy agresivos. Para ello lo primero se ha realizado una introducción general sobre los tumores neuroendocrinos explicando sus características principales, sus tipos y su forma de tratamiento, para una vez hecha esta introducción focalizarnos en el carcinoma de Merkel fundamentalmente, sobre todo desde el punto de vista molecular, explicando diferentes teorías sobre su posible origen así como marcadores que presenta que pueden ser útiles para su diagnóstico precoz y nuevas herramientas terapéuticas.

Se ha realizado una revisión bibliográfica para intentar enfocar el origen del MCC, donde hay bastante artículos y teorías en relación a cuál puede ser la célula de origen de estos tumores. Y una vez realizada una revisión en profundidad sobre el MCC, se darán unas ideas básicas del SCLC, del cual la investigación no ha llegado a un tratamiento dirigido definido como en el caso del Merkel. Una vez explicados ambos tumores se realizará luego una comparativa y discusión entre ambos tipos.

La casi totalidad de los artículos empleados para realizar esta revisión han sido obtenidos de PubMed, exceptuando algunos datos más específicos que se han obtenido a partir de páginas oficiales de oncología así como de guías clínicas terapéuticas en los puntos respectivos de tratamiento de cada uno de los tumores. También se han revisado los últimos ensayos clínicos en relación a nuevos avances sobre el tratamiento de estos tumores, habiendo mayor cantidad en relación con el MCC.

RESUMEN

El carcinoma de Merkel (**MCC**) es un tumor **neuroendocrino** de la piel muy agresivo y con un pronóstico nefasto. El origen de este tumor todavía es desconocido, hay muchas teorías sobre cuál puede ser la célula origen, pero no hay nada claro. Sí que se han establecido dos factores determinantes en el desarrollo del tumor: la radiación ultravioleta (UV) y el Poliomavirus de Merkel (**MCPyV**), siendo este último muy importante, sobre el que más estudios se han realizado y más se ha relacionado con el MCC. Por otro lado el carcinoma microcítico de pulmón (**SCLC**) es también un tumor neuroendocrino muy agresivo y con un pronóstico muy malo. Es el tumor neuroendocrino de pulmón más frecuente, pero es menos frecuente que los tumores de pulmón de célula no pequeña. Está estrechamente relacionado con el tabaco y por ello se denomina "el tumor del fumador". En ambos casos, tanto en el MCC como en el SCLC, existen diferencias y similitudes muy importantes, y es importante destacar la importancia que está adquiriendo la **inmunoterapia (IT),** sobre todo en el primero, para aumentar la esperanza de vida.

ABSTRACT

The Merkel cell carcinoma (MCC) it is a very aggressive neuroendocrine tumor of the skin with a terrible outcome. The origin of the tumor is still unknown, there are plenty of theories about the origin cell, but there is nothing clear. There are two factors that have helped stablished a probable explanation for the growth of the tumor: ultraviolet radiation (UV) and the Merkel Poliomavirus (MCPyV), this last one the most important factor, that has been very researched. On the other side, the small cell lung cancer (SCLC) it is also a neuroendocrine tumor very aggressive and with a horrible outcome. It is the most common neuroendocrine neoplasm, but it is less usual than the non - small cell lung cancer (NSCLC). It is very related with the smoke, and so is called the "smoker tumor". In both cases, MCC and SCLC, there are very important differences and similarities, and it is important to outlined the significance of the immunotherapy in these tumors, mostly on the first one, because of the life expectancy increase.

1. TUMORES NEUROENDOCRINOS

1.1. INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (NETs a partir de ahora) son un grupo de neoplasias poco frecuentes con una incidencia anual ajustada por edad de 7 casos por cada 100.000 habitantes, la cual se ha visto aumentada en los últimos 30 años. Este aumento en la incidencia se puede explicar por la mejora en las técnicas diagnósticas y en la mejor identificación de los casos (Hernando & Capdevilla, 2022). Se estima que en Estados Unidos (EEUU) se diagnostican anualmente más de 12.000 casos de NETs, con una prevalencia de 175.000 personas viviendo con esta enfermedad, (Carcinoid Cancer Foundation website, 2022) lo que la sitúa por debajo de los 200.000 que marca el umbral del estatus de enfermedad huérfana en EEUU (Oronsky et al., 2017).

Los NETs pueden localizarse en cualquier parte del organismo: SNC, tracto respiratorio, laringe, tracto gastrointestinal, tiroides, piel, mama, etc, pero su localización más frecuente de asentamiento son los pulmones y el tracto gastrointestinal (Oronsky et al., 2017). Desde el punto de vista anatomo-patológico, los NETs, tienen una histología variada y poco definida; su nombre hace referencia a que están formados por un grupo de células que expresan marcadores “neuro” y “endocrinos” con presencia de gránulos de núcleo denso (DCGs dense core granules) similares a los que encontramos en las neuronas serotoninérgicas. Además de almacenar monoaminas, estas células de los NETS, tienen la capacidad de sintetizarlas y secretarlas, como por ejemplo las catecolaminas. Más adelante, se hará referencia a los marcadores moleculares expresados por las células de los NETs.

1.2. BREVE HISTORIA DE LOS NETS Y LOS NETs DE PULMÓN

La primera referencia a los NETs fue en el siglo XX cuando el patólogo Siegfried Oberndorfer definió la palabra “carcinoide”, haciendo referencia al comportamiento benigno de tumores de intestino pequeño de morfología atípica, con células argentafines (positivas para la tinción plata). Esta acepción fue muy criticada por ser imprecisa, genérica y sobre todo por englobar a una gran diversidad de tumores independientemente de su etiología, pronóstico y tratamiento. La persistencia del uso de este término, así como la confusión que generaba probablemente residía en el desconocimiento de este tipo de tumores.

Fue en 1928 cuando Gosset y Masson denominaron a los carcinoides como NETs, basándose en sus propiedades de descarboxilación de aminas. En 1963, Williams y Sandler clasificaron los tumores carcinoides de acuerdo con sus divisiones embrionarias del tracto digestivo: superior, medio e inferior. En 1972, Arrigoni definió el tumor carcinoide atípico. En 1980, la OMS estableció el término carcinoide para referirse a todos los tumores neuroendocrinos, dejando fuera de este grupo a la patología neuroendocrina del pulmón, entonces reconocida como una entidad diferente. Esta clasificación tampoco ayudó mucho, ya que seguía creciendo la confusión entre anatomopatólogos y clínicos, puesto que los primeros aplicaban el término carcinoide a todos los tumores del sistema endocrino; mientras que los segundos lo relacionaban con el síndrome carcinoide (Oronsky et al., 2017).

En 1999 la entidad de tumores neuroendocrinos pulmonares que quedó inicialmente excluida de la definición de carcinoide se dividió en 4 subcategorías: tumores carcinoides típicos (bajo grado); tumores carcinoides atípicos (grado intermedio); carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón (LCNEC); y por último el carcinoma de células pequeñas de pulmón (SCLC), con un pronóstico nefasto para los pacientes.

Durante el siglo XXI se han seguido haciendo cambios en la nomenclatura de este grupo de tumores: en el 2015 la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomendó que se tuviera en cuenta la diferenciación tumoral, el índice mitótico y el índice Ki-67 (que es un indicador de proliferación) en el análisis de anatomía patológica. Actualmente los NETs se dividen en dos grupos, basándose en su comportamiento clínico, su histología y su índice proliferativo: tumores bien diferenciados (bajo grado – grado intermedio, haciendo referencia a su carácter agresivo), y tumores pobremente diferenciados (alto grado y más agresivos). Es relevante resaltar que no siempre el grado histológico se corresponde con el comportamiento clínico, es decir, existen NETs de bajo grado con un comportamiento propio de tumores de alto grado. Sin embargo, esta dicotomización es fundamental para el manejo clínico, ya que tiene un fuerte impacto sobre la elección terapéutica y el pronóstico (Oronsky et al., 2017).

1.3. HISTOLOGÍA

A partir de la división vista previamente, en tumores bien diferenciados y mal diferenciados, podemos establecer las características histológicas propias de cada grupo: los NETs bien diferenciados secretan gránulos que contienen entre otros componentes Cromogranina (CgA) y Sinaptofisina (Syn), los cuales además se utilizan en su caracterización y se pueden determinar mediante inmunohistoquímica (IHQ). Por otro lado, suelen presentar patrones de crecimiento trabecular, nidificante o serpenteante con células pequeñas que tienen un núcleo ovalado, un nucleolo poco visible y un patrón de cromatina granular que se describe como en “sal y pimienta”, haciendo referencia a los núcleos celulares de cromatina que al microscopio revelan la morfología granular que se puede apreciar en la imagen (ver Figura 1).

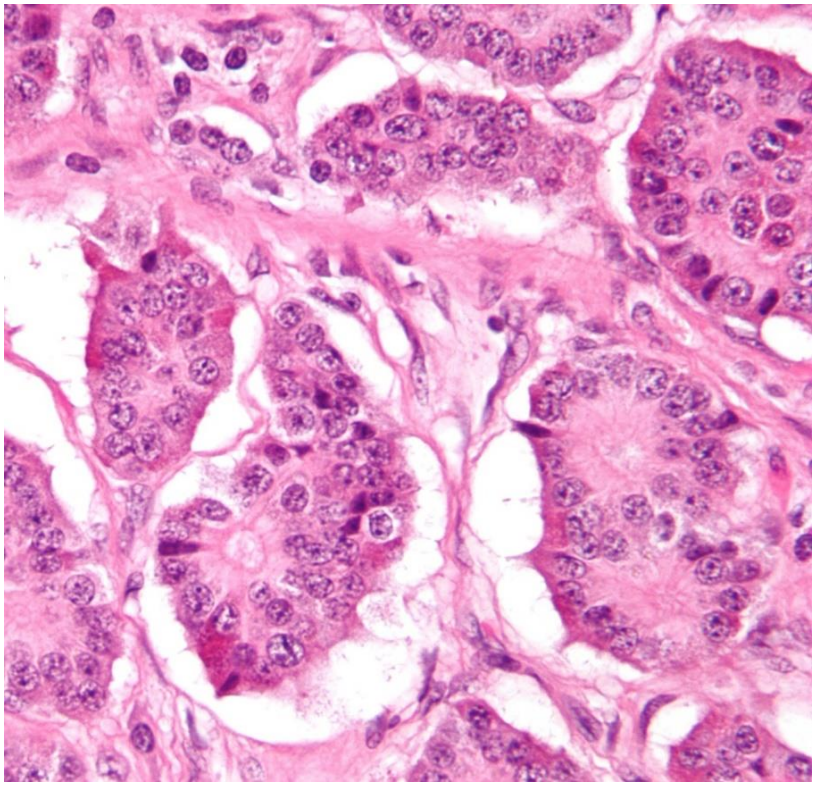

Figura 1. Tumor neuroendocrino del intestino delgado con cromatina en patrón sal y pimienta, revelada mediante tinción hematoxilina - eosina.

En el caso de los NET de alto grado, que tienen una proliferación de células pequeñas con una distribución "sheetlike" o difusa, núcleos irregulares, un alto índice mitótico y menor secreción granular, las técnicas de inmunohistoquímica no detectan muchos marcadores neuroendocrinos, al contrario de lo que pasa en los tumores bien diferenciados, donde todos ellos son positivos para estos marcadores. Hasta un 40% de los tumores de este grupo contienen elementos histológicos no neuroendocrinos.

Por definición, para poder definir a un tumor como neuroendocrino, este tiene que tener al menos un 30% de componente neuroendocrino, si no es así, se denomina carcinoma adenoneuroendocrino.

1.4. GENÉTICA

La mayoría de NETs son de aparición esporádica, pero existen casos asociados a síndromes hereditarios que predisponen a su desarrollo como son: MEN - 1, MEN - 2, Síndrome de Von Hippel – Lindau (VHL), neurofibromatosis y esclerosis tuberosa. (Oronsky et al., 2017).

En general, son muy importantes y frecuentes las alteraciones de TP53 y RB1 en los NETs, destacándolas en: MCC- MCPyV- (76% TP53 y 45% RB1 (Goh et al., n.d.)), SCLC (90% TP53 y 65% RB1 (George et al., 2015)) y NSCLC (25% TP53 (Arroyo Varela et al., 2015)). Además, se han

descubierto otras alteraciones genéticas propias en algunos de los tumores neuroendocrinos que afectan a genes específicos, como por ejemplo:

- **Tumores neuroendocrinos pancreáticos** se asocian a una alteración en la vía Pi3K-mTOR. La mutación de esta vía está presente en el 15% de los tumores pancreáticos neuroendocrinos, y su activación mediada por un número aberrante de receptores de tirosin – quinasa (Wolin, 2013).
- **Tumores neuroendocrinos pulmonares**:
    - FGF2 en el carcinoma de célula grande
    - cKIT, PTEN, HNF1A y SMO en el carcinoide atípicos
    - SMAD4 en el carcinoide típico
    - JAK3, NRAS, RB1 y VHL1 en el carcinoma de célula pequeña (SCLC): la transdiferenciación está claramente puesta de manifiesto en este tipo de tumor, un carcinoma neuroendocrino de alto grado, con mutaciones coexistentes de RB1 y TP53. En condiciones normales RB1 y TP53 son responsables de la regulación del ciclo celular, por lo que su supresión inhibe su control y se produce una desregulación continua del ciclo. En un estudio realizado se observó que la mutación coexistente de RB1/TP53, es más común que la mutación única de RB1; es más, se vio que la mutación coexistente de RB1/TP53 era habitual en el SCLC (Ver Figura 2), además de en otros tumores como en el cáncer de vejiga. Pero a pesar de la presencia de esta mutación coexistente en varios casos, no se puede calcular su importancia estadística por el pequeño tamaño muestral (Cai et al., 2022).

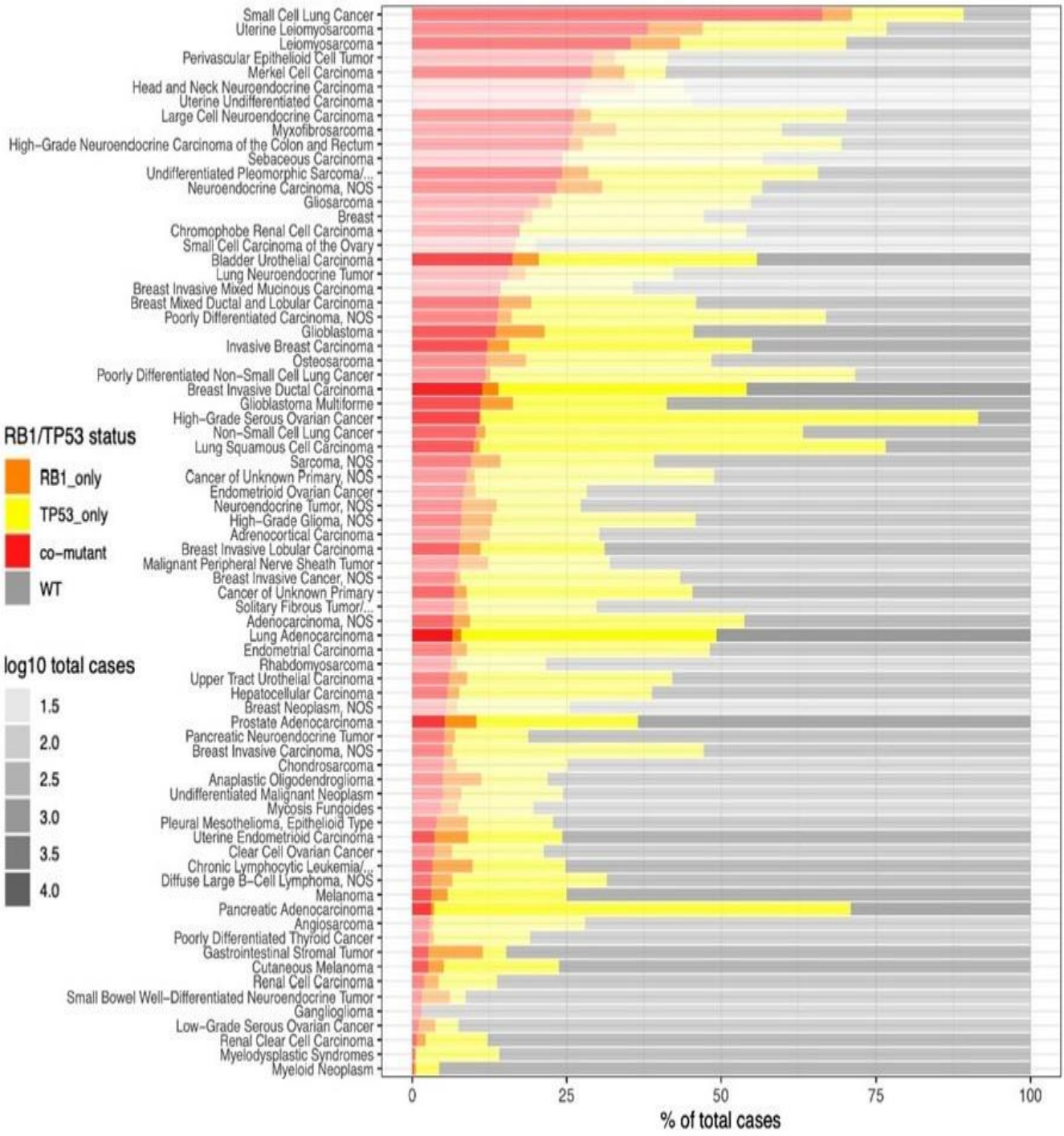

Figura 2. Mutaciones de RB1 y TP53. Podemos ver el número de casos que contienen la co - mutación (RB1 y TP53) o la mutación única de RB1 o TP53. Destacar que casi un 75% de los casos de SCLC presentan la co - mutación de RB1 y TP53. Imagen tomada de (Cai et al., 2022).

1.5. CLÍNICA

Los NETs son tumores que aparecen entre la quinta y sexta década de la vida, y normalmente son hallazgos casuales que presentan una clínica bastante inespecífica, como el dolor abdominal, bastante difuso. También varía mucho en función del tipo de tumor del que hablemos, si es un tumor pancreático, del tracto gastrointestinal, colorrectal, pulmonar… la clínica será distinta. Por ejemplo, en el caso del páncreas se describen diferentes tipos de tumores que dan una sintomatología muy variada: úlceras pépticas recurrentes (gastrinoma), hipoglucemias nocturnas o después de comer (insulinoma), diabetes mellitus (glucagonoma), diarrea acuosa con hipopotasemia y aclorhidria (vipoma); en el caso del tracto gastrointestinal es habitual el dolor abdominal y las alteraciones del ritmo intestinal, entre otros.

A nivel pulmonar, por ejemplo, la clínica varía en función de si el tumor se encuentra en una localización periférica (normalmente asintomáticos), como es el caso de los carcinoides atípicos; o bien en una localización central (infecciones, dolor torácico, tos, estornudos, disnea, etc), como es el caso de los carcinoides típicos. También en el pulmón cabe destacar el carcinoma microcítico de pulmón, que clínicamente suele debutar con fatiga, tos, disnea, disminución del apetito, pérdida de peso, dolor, hemoptisis, etc, siendo además muy frecuentes los síndromes paraneoplásicos (Sd. Eaton Lambert, secreción inadecuada de ADH (SIADH), hipercalcemia maligna, etc).

En los NET a nivel global es muy característico el síndrome carcinoide, resultado de la hipersecreción de monoaminas que en muchas ocasiones facilita el diagnóstico. Clínicamente se caracteriza por una diarrea acuosa, enrojecimiento, broncoespasmo, hipotensión y fallo cardiaco derecho, lo cual se correlaciona con la hipersecreción de serotonina, que produce vasodilatación, broncoconstricción y contracción del músculo liso, lo que explica la clínica asociada al síndrome.

1.6. MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales más utilizados en los NET son la Cromogranina (CgA) y el 5 – HIAA (metabolito de la serotonina).

La CgA es más sensible que la 5 – HIAA, y como sus niveles no dependen de la serotonina, se prefiere su medición para los tumores rectales y bronquiales, ya que estos no generan serotonina. Además, la CgA, se correlaciona con la masa tumoral, la diferenciación y la actividad secretora del tumor, lo cual puede ser útil para predecir la respuesta al tratamiento y consecuencia de ello la supervivencia global (niveles elevados de CgA indican peor pronóstico). Uno de los problemas fundamentales de este tipo de tumores es el diagnóstico tardío, por lo que normalmente se diagnostican en estadios metastásicos. La eficacia del tratamiento depende en gran medida del diagnóstico precoz, por lo que su detección temprana debería ser una prioridad.

Aunque los biomarcadores se han considerado siempre útiles para establecer el diagnóstico, no son considerados obligatorios para definir un NET. A día de hoy, algunos biomarcadores que se miden son: cromogranina (CgA), pancreastatina, neuroquinina A (NKA), enolasa nueroespecífica (NSE), pre-progastrina, polipéptido pancreático (PP), serotonina (5 – HT), niveles urinarios o plasmáticos de 5 – HIAA, pero todos ellos son considerados insuficientes para identificar el lugar de origen de un TNE.

Diferenciamos dos tipos de mediciones de biomarcadores:

Single – analyte unidimensional biomarkers: se basa en la identificación de una proteína o de un transcrito (mRNA o miRNA) cuyo nivel es representativo de una enfermedad y se puede juzgar basándose en una determinada escala. Como resultado de esto obtenemos una serie de valores de sensibilidad y especificidad para cada uno de los biomarcadores. Uno de los problemas principales de esta medición es que no hay unas medidas estandarizadas, lo cual limita el test y su uso en la práctica clínica por la dificultad de su reproducibilidad, ya que varía.

Biomarker	***Sensitivity***	***Specificity***
Substance P	**32%**	**85%**
Pancreatic Polypeptide	**50-80%**	**no data**
Pancreastatin	**64%**	**58-100%**
Neuron-Specific Enolase	**33%**	**Up to 100%**
Neurokinin A*	**88%**	**no data**
CgB	**99%**	**no data**
ProGRP	**99%**	**43%**
NT-BNP**	**87%**	**80%**
CTGF***	**88%**	**69%**
Chromogranin A (CgA)	**43-100%**	**10-96%**
u5-HIAA	**35%**	**Up to 100%**

Figura 3. Biomarcadores actuales de los TNE. *Tumores del intestino delgado; **en la enfermedad carcinoide del corazón; *** para la disfunción ventricular derecha (medición en plasma) (Sánchez-López et al., 2009).

Multi – analyte assays with algorithm analyses: este análisis se basa en correlacionar y analizar diferentes variables propias de una enfermedad, mejorando así la sensibilidad y especificidad de las pruebas, lo cual era bastante deficiente en el estudio anterior que acabamos de ver. Esta estrategia de estudio ha aumentado cada vez más su uso, y se está viendo la gran relevancia que tiene en muchas enfermedades.

Hasta ahora, elegir un biomarcador neuroendocrino u otro se ha basado en los síntomas de la enfermedad (síndrome carcinoide) y en los productos de secreción de las diferentes células neuroendocrinas. En el siguiente aparado, se explican algunos de los biomarcadores que se han usado/utilizan para el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos:

1.6.1. CROMOGRANINA A

Ha sido el biomarcador más usado, pero a raíz de las limitaciones que han ido surgiendo se ha terminado definiendo como poco eficaz para el diagnóstico de primera línea de los NET. Sus niveles se correlacionan con la carga tumoral, pero sobre todo presenta niveles elevados en los casos de cáncer metastásico, principalmente en el cáncer hepático. Además, puede encontrarse elevado en otro tumores o incluso en enfermedades no tumorales (fracaso renal o enfermedad inflamatoria). Su medición puede verse también alterada con algunas comidas y por el uso de inhibidores de la bomba de protones.

1.6.2. PANCREASTATINA

Es un derivado de la Cromogranina A. Se encuentra elevado en un 58-81% de los NET. A pesar de derivar del biomarcador anterior, su concentración no se ve influenciada por el uso de los inhibidores de la bomba de protones. Aunque se ha visto que tiene mejor sensibilidad y especificidad que la CgA, no ha ayudado a resolver la caracterización de estos tumores. Su concentración no se correlaciona con la localización del tumor, ni con la funcionalidad tumoral, ni con la agresividad o supervivencia del paciente. Además, medicaciones y ciertos alimentos pueden alterar su concentración, así como la diabetes e hipertiroidismo eleva sus niveles.

1.6.3. OTRAS GRANINAS

Cromogranina B (CgB) y Cromogranina C (CgC) son otro tipo de graninas cuya fiabilidad en el diagnóstico de los NET es inferior al de la CgA. Tienen poco impacto clínico en este momento.

1.6.4. SEROTONINA Y 5 – HIAA

En un principio la serotonina y su metabolito fueron los biomarcadores más usados debido a que los NET se consideraban carcinoides cuyo producto principal de secreción era la serotonina, por lo que se convirtió en el primer biomarcador propuesto para caracterizar los NET. Lo malo de

este biomarcador era por un lado la necesidad de recoger numerosas muestras de orina, y por otro lado las interacciones con ciertos fármacos, que producen falsas elevaciones de sus niveles.

1.6.5. ENOLASA NEURONAL ESPECÍFICA (NSE)

Es una enolasa que se encuentra en neuronas y en tumores neuroendocrinos. No permite diferenciar subtipos de tumores. Fue útil en la identificación de tumores pobremente diferenciados. A día de hoy no se usa porque no presenta ventajas sobre la Cromogranina A.

1.6.6. POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

Producido por células neuroendocrinas del páncreas y del colon. Se considera que tiene un papel en la autorregulación de la secreción. No es un biomarcador específico de los TNE.

1.6.7. TAQUININAS

A este grupo pertenece la Neuroquinina A (NKA) y la sustancia P, que son usados como biomarcadores circulantes de los NETs. La NKA es un indicador de respuesta terapéutica a los SSA (análogos de somatostatina) aunque con una utilidad limitada como predictor de supervivencia ya que rara vez se aumenta (Tran et al., 2021). La Sustancia P tiene una pobre sensibilidad y una especificidad no muy alta, por lo que no tiene una utilidad clínica relevante.

1.6.8. PÉPTIDO LIBERADOR DE PROGASTRINA (proGRP)

Es un biomarcador propuesto para el cáncer de pulmón, específicamente para el SCLC. Tiene una especificidad del 99% y una sensibilidad del 43% y está muy asociado con la supervivencia. No es muy usado pero puede haber algún caso individualizado en el que se use junto con marcadores de citoqueratina. (Molina et al., 2004)

1.6.9. PÉPTIDO NATRUIRÉTICO N – TERMINAL

Es un indicador del fallo ventricular izquierdo, y por ello se ha asociado con la enfermedad carcinoide cardiaca con función pronóstica.

1.6.10. FACTOR DE CRECIMIENTO DE TEJIDO CONECTIVO (CTGF)

En relación con la fibrosis. Funciona como predictor de la función ventricular derecha, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 69%.

1.6.11. EL FUTURO DE LOS BIOMARCADORES EN LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

El problema fundamental a día de hoy es que no hay biomarcadores disponibles para el tratamiento de los NET. La búsqueda de biomarcadores para definir el estado de la enfermedad y la eficacia terapéutica es fundamental.

Los biomarcadores más innovadores se basan en el multianálisis de marcadores en sangre como por ejemplo NSE, CgA, 5-HIAA, etc, lo cual se ha visto que tiene especial relevancia en el caso de los tumores gastrointestinales. Por otro lado, es posible que una caracterización del tejido tumoral e incluso de la sangre, permita la cuantificación molecular comparada entre varios genes y/o proteínas (p.e. anticuerpos multiplexados medidos por FACS, ELISA u otros o mediante el uso de técnicas de cuantificación transcriptómica como Nanostring). Aunque este es el paso más grande que se ha dado, se está de acuerdo en que encontrar biomarcadores unianalíticos debería ser una prioridad, pero también se reconoce que sería menos efectivo que los anteriores.

1.7. MANEJO CLÍNICO

El tratamiento de los tumores neuroendocrinos es multidisciplinar (ver figura 4). Ante una sospecha de NET lo primero es hacer un diagnóstico basándose en la analítica, biomarcadores y pruebas de imagen, y en función del estadio decidiremos el tratamiento a seguir. Se valora la opción curativa con cirugía en estadios con enfermedad limitada, mientras que en el caso del estadio metastásico se valoran diferentes opciones terapéuticas (quimioterapia, radioterapia, terapia ablativa, ensayos experimentales, etc)

En el caso de los tumores de grado bajo – intermedio el tratamiento de elección es la cirugía con intención curativa, mientras que el tratamiento adyuvante está cuestionado. En los tumores en estadio avanzado donde no es opción la resección quirúrgica, el tratamiento médico crónico está indicado, para aliviar los síntomas del paciente y para suprimir el crecimiento tumoral y su extensión. Aunque en algunos casos la cirugía también se puede usar con intención paliativa.

Los tratamientos sistémicos aprobados para este grupo de tumores de grado bajo – intermedio son:

- **Análogos de la somatostatina (SSA):** fue aprobado para los tumores del tracto gastrointestinal, usándose como primera línea en los casos de bajo grado. El tratamiento de la recidiva tras la primera línea con este grupo no está definido.
- **Terapia de radionucleidos con receptor de péptidos (PRRT)**
- **Interferón alfa (IFN – α):** en combinación con los SSA se ha visto un aumento de la esperanza de vida de cinco años.
- **Everolimus**: se ha visto que la vía MTOR puede ser una buena diana terapéutica
- **Sunitinib**: usado en los tumores metastásicos
- **Bevacizumab:** se está estudiando su asociación con Everolimus

- **Agentes citotóxicos:** el uso de la quimioterapia en los NET bien diferenciados se encuentra en debate, sin un protocolo de tratamiento establecido. Lo que se ha visto es que los tumores de bajo grado responden a la quimioterapia peor que los de alto grado, ya que las células de los primeros se dividen mucho más lentamente que las de los tumores de alto grado.

En el caso de los tumores extrapulmonares de alto grado, el tratamiento de elección es la quimioterapia, por su agresividad y rápido crecimiento. En los tumores metastásicos la primera línea de tratamiento se basa en el uso del platino, y la segunda línea en el uso del Temozolomide.

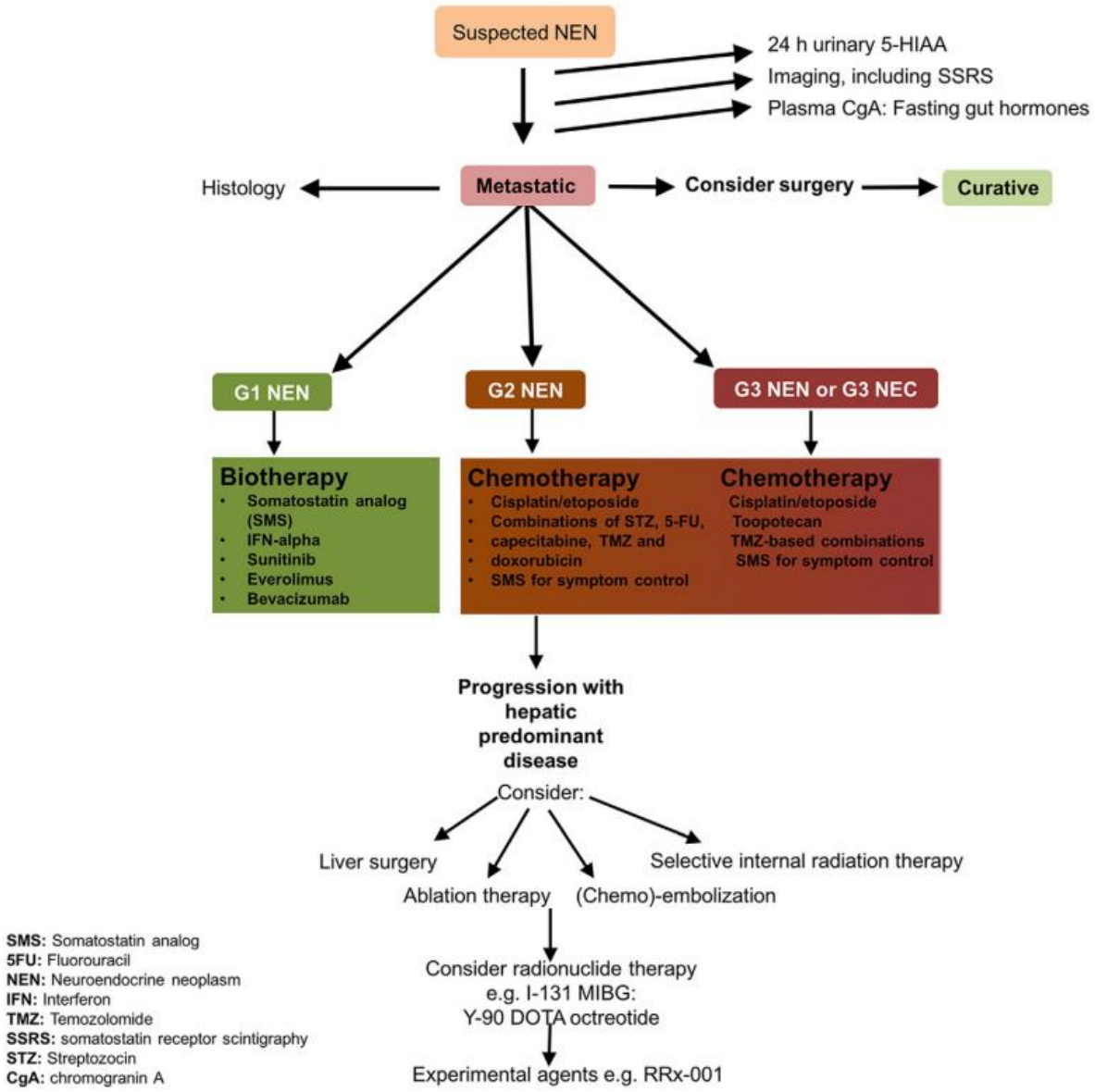

Figura 4. Algoritmo para la investigación y tratamiento de los TNE. G1 NEN: neoplasias neuroendocrinas grado 1. G2 NEN: neoplasias neuroendocrinas grado 2. G3 NEN: neoplasias neuroendocrinas grado 3. (Oronsky et al., 2017)

2. CARCINOMA DE MERKEL

2.1. GENERALIDADES

El carcinoma de Merkel (MCC) es un tumor neuroendocrino maligno de la piel descrito en 1972 por Cyril Toker como un carcinoma trabecular con propiedades carcinoides. Más adelante se vio que presentaba gránulos de neurosecreción en las propias células tumorales. Esta característica le hacía indistinguible de otras células cancerígenas que se originaban en la cresta neural (p.e. carcinoma medular de tiroides, ganglioneruoma, neuroblastoma, melanoma y feocromocitoma) y que además coincide con la morfología de las células de Merkel normales. Por ello el nombre del tumor se cambió a carcinoma de Merkel, por la similitud que tenía con las células del mismo nombre.

Las células de Merkel son un tipo celular que se encuentra en la piel, y que funcionan como mecanorreceptores. Se caracterizan por expresar marcadores neuroendocrinos tales como cromogranina A, sinaptofisina, y otros (Modlin et al., 2016).

El MCC se presenta como una tumoración de rápido crecimiento en la piel, típicamente se detecta en personas de edad avanzada, y con un historial de exposición a radiación UV largo, por ello se encuentran habitualmente en zonas fotoexpuestas. También se ha visto que los países que se localizan más cerca del ecuador tienen una incidencia mayor en los hombres de Norte América que en las mujeres, esto se debe posiblemente a las tareas ocupacionales que se ven influidas por la exposición solar (Stang et al., 2018). Alrededor de un tercio de los pacientes con MCC presentan metástasis en el momento del diagnóstico y por ello son los cánceres de piel con mayor mortalidad (>40%) (Ramahi et al., 2013). Estas lesiones metastáticas se localizan con frecuencia a nivel linfático y también en órganos distales que incluyen hígado, hueso, páncreas, pulmones y cerebro (DeCaprio, 2021). En la población de riesgo se incluye: edad avanzada, inmunodeprimidos, neoplasias hematológicas e historia de tumores cutáneos.

La carcinogénesis del MCC se explica en la actualidad a través de dos etiología diferentes: la inserción genómica del Poliomavirus de Merkel (MCPyV) y la adquisición de mutaciones genéticas tipo C>T y CC>TT (transiciones) por exposición crónica a la luz ultravioleta (González-Vela et al., 2017).

Estos cánceres carecían de terapia dirigida efectiva, no responden de forma duradera a la quimioterapia y hasta 2016, con la aparición de la inmunoterapia (anticuerpos PD1 y PDL1 que se utilizan en estadios avanzados), no había ningún tratamiento que aumentara la supervivencia de los pacientes con un MCC en estadio metastásico, no susceptibles de ser tratadas con cirugía y/o radioterapia. La cirugía y la radioterapia se emplean como medida curativa en la enfermedad limitada, mientras que la terapia sistémica (cisplatino y etopósido) se emplea en la enfermedad extendida, metastásica y en la recurrente (Becker et al., 2017), mismo tratamiento empleado en la primera línea del carcinoma microcítico de pulmón (SCLC) (Ramón Donado & Paz – Ares, 2007).

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

2.2.1. INCIDENCIA

Se conoce poco sobre la epidemiología de este tumor. Recientemente se ha documentado un aumento de la incidencia en Suecia, Holanda y Estados Unidos, lo que probablemente se debe a las mejoras en el diagnóstico y a la caracterización inmunohistoquímica (Harms et al., 2016).

En 2009, la incidencia en EEUU era de 0,6 por cada 100.000 habitantes, siendo la edad media de afectados entre los 75 – 80 años, típicamente inmunodeprimidos. En un análisis de la AJCC (American Joint Committe on Cancer) se estableció que la edad media eran los 76 años, con solo un 12% de pacientes por debajo de los 60 años. Un 65% de los pacientes debutaban con enfermedad localizada, mientras que un 26% y 8% con afectación ganglionar y metastásica respectivamente. La supervivencia a los 5 años de estas formas de enfermedad se estimó en 51%, 35% y 14% (para la forma local, ganglionar y metastásica) (Harms et al., 2016).

2.2.2. FACTORES DE RIESGO

Como se ha mencionado previamente, hay dos factores de riesgo fundamentales en la carcinogénesis del MCC: Poliomavirus de Merkel y la radiación crónica ultravioleta, estando esta última muy bien documentada, además de que muchos pacientes tienen antecedentes de tumores cutáneos asociados a la exposición solar. Importante destacar que la pigmentación de la piel puede proteger frente al desarrollo del MCC, como los negros, asiáticos e hispánicos, que se considera que tienen menor riesgo de desarrollo de este tipo de cáncer (Becker et al., 2017). Otros factores que también se han asociado con el desarrollo del MCC son las enfermedades crónicas inflamatorias, como es el caso de la artritis reumatoide, y también la exposición a arsénico, pero estos dos últimos en menor medida.

2.3. DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN

2.3.1. CLÍNICA

El carcinoma de Merkel es un tumor de crecimiento rápido, solitario, y puede ser cutáneo o subcutáneo, fundamentalmente localizado en áreas fotoexpuestas, principalmente en la cabeza y en el cuello, y con menos frecuencia en las extremidades y glúteos. Las lesiones tienden a ser asintomáticas, apareciendo como unos nódulo rojizos – violáceos (ver figura 5), que pueden ser confundidos con lesiones benignas (infecciones inflamatorias o infecciosas) o con lesiones malignas (carcinoma escamoso de la piel, linfoma o metástasis). La ulceración no es una

característica clínica habitual. Es raro que sean lesiones múltiples distribuidas por diferentes partes del organismo.

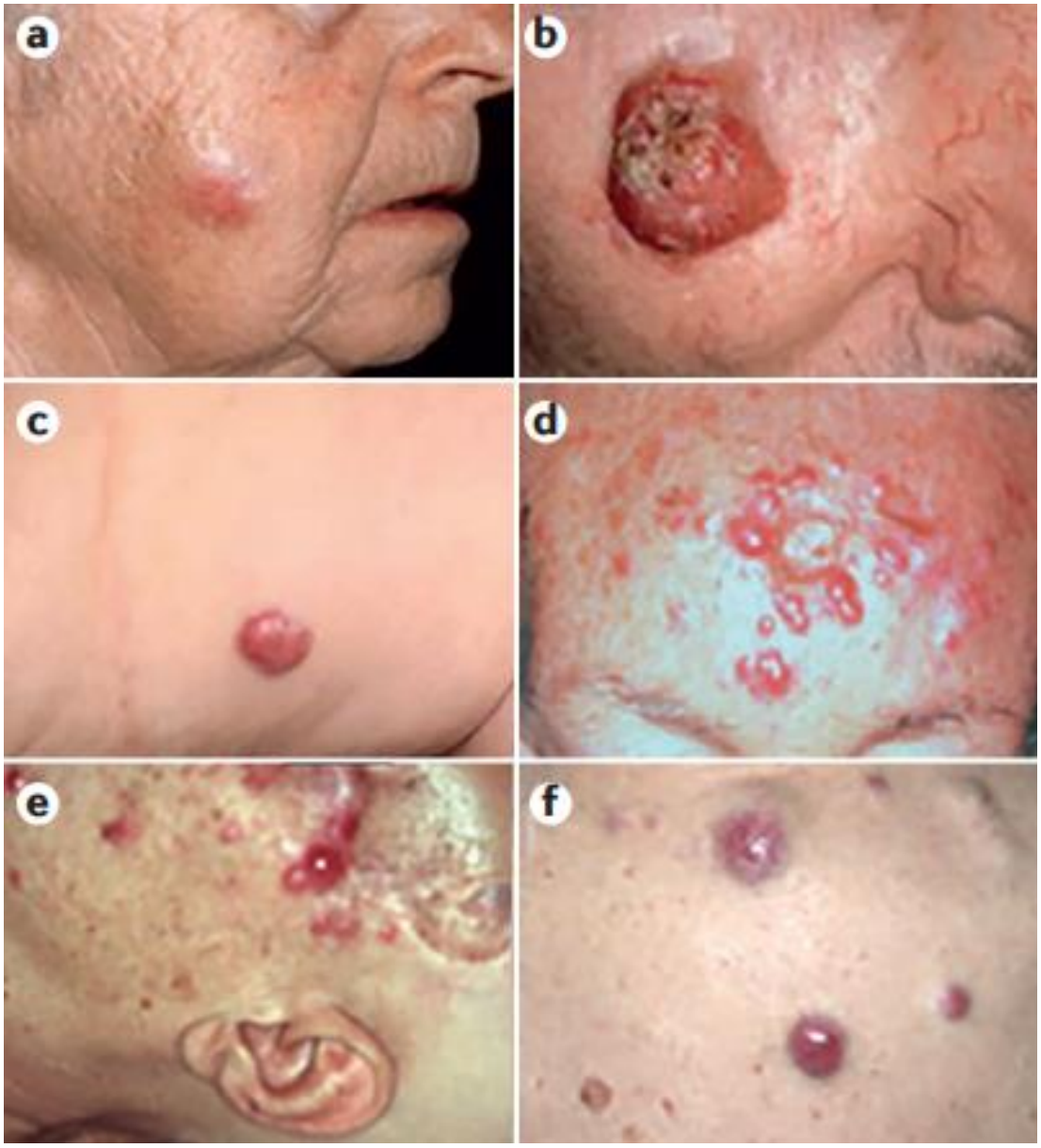

Figura 5. Presentación clínica del MCC. a) Nódulo cutáneo - subcutáneo en zonas de piel fotoexpuesta en una mujer anciana. b) Tumoración ulcerada en zona de piel fotoexpuesta de un hombre anciano. c) Tumor cutáneo pequeño en la pierna de una mujer inmunodeprimida. d) Metástasis satélite en la frente de una mujer anciana. e) Metástasis en tránsito en la cara de una mujer inmunodeprimida. f) Múltiples metástasis cutáneas en la espalda de una mujer. (Becker et al., 2017).

Al tener una presentación tan poco específica con frecuencia, el diagnóstico clínico es tardío. Se emplea el acrónimo **AEIOU** para hacer referencia a ciertos aspectos clínicos propios del tumor: **A**sintomáticos, **E**xpansión rápida, **I**nmunodeprimidos, mayores (**O**ver) de 50 años y radiación **U**ltravioleta. Dado que la presentación clínica es inespecífica en cuanto a localización, morfología y factores de riego, el análisis histopatológico es necesario para el diagnóstico.

Habitualmente, los MCC que diseminan a través de los nódulos linfáticos, y por ello la biopsia del ganglio centinela (BGC) tiene un papel diferencial en el estadiaje. En el último sistema de estadiaje de la AJCC (2018) se establecen 4 estadios diferentes (Verhaegen et al., 2017): estadio 0 (in situ); estadio I (enfermedad localizada, lesión primaria < 2cm); estadio II (enfermedad localizada, lesión primaria > 2cm), estadio III (extensión linfática) y estadio IV (enfermedad metastásica más allá de los nódulos linfáticos), (ver figura 6). La supervivencia depende del estadio en el que se encuentre el paciente: en los estadios I la supervivencia a los 5 años es del 62,8%; en el estadio II entre 24,8% y 54,6%; en el estadio III entre el 26,8% y 40,3% y en por último en el estadio IV un 13,5%. Debido a la importancia que ha empezado a adquirir este tumor en los últimos años, muchos de los diagnósticos se dan en estadios iniciales (estadio I y II). Puede haber recurrencias locales o a distancia sobre todo en los primeros 2 – 3 años; por otro lado, pacientes que no han tenido ni una sola recaída en 3 años, tienen un riesgo de recurrencia prácticamente despreciable.

Stage		Primary tumour	Lymph node	Metastasis
0	NA	*In situ* (within epidermis only)	No regional lymph node metastasis	No distant metastasis
I	Clinical*	≤2 cm maximum tumour dimension	Nodes negative by clinical exam (no pathological exam performed)	No distant metastasis
I	Pathological‡	≤2 cm maximum tumour dimension	Nodes negative by pathological exam	No distant metastasis
IIA	Clinical	>2 cm tumour dimension	Nodes negative by clinical exam (no pathological exam performed)	No distant metastasis
IIA	Pathological	>2 cm tumour dimension	Nodes negative by pathological exam	No distant metastasis
IIB	Clinical	Primary tumour invasion of bone, muscle, fascia or cartilage	Nodes negative by clinical exam (no pathological exam performed)	No distant metastasis
IIB	Pathological	Primary tumour invasion of bone, muscle, fascia or cartilage	Nodes negative by pathological exam	No distant metastasis
III	Clinical	Tumour of any size or depth	Nodes positive by clinical exam (no pathological exam performed)	No distant metastasis
IIIA	Pathological	Tumour of any size or depth	Nodes positive by pathological exam only (nodal disease not apparent on clinical exam)	No distant metastasis
		Not detected (unknown primary)	Nodes positive by clinical exam and confirmed via pathological exam	No distant metastasis
IIIB	Pathological	Tumour of any size or depth	Nodes positive by clinical exam, and confirmed via pathological exam or in-transit metastasis	No distant metastasis
IV	Clinical	Any	With or without regional nodal involvement	Distant metastasis detected via clinical exam
IV	Pathological	Any	With or without regional nodal involvement	Distant metastasis confirmed via pathological exam

Figura 6. Estadiaje del MCC. Estadiaje de acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer (AJCC) 8º edición. NA: not applicable. *La detección clínica de afectación ganglionar o enfermedad metastásica puede ser por inspección, palpación y/o imagen.

En un 10% de los casos, el diagnóstico se completa a través de la resección de nódulos linfáticos con mayor tamaño que posteriormente se analizan histopatológicamente. A veces, estas lesiones nodulares no tienen asociada una lesión primaria cutánea evidente, en estos casos el pronóstico es más favorable que en los carcinomas cutáneos de Merkel con metástasis de nódulos linfáticos; se vio en un análisis que los pacientes con una lesión oculta tienen una reducción de la mortalidad del 70%, y una reducción del 69% en el riesgo de recidiva (Foote et al., 2012).

Aparte de los ganglios linfáticos, es común tener afectación a nivel de la piel, pulmones, glándula suprarrenal, hígado, cerebro y huesos.

Finalmente, se han documentado casos en los que el MCC regresa espontáneamente, así como también se han documentado en otros tumores neuroectodérmicos como por ejemplo el caso del neuroblastoma (Balaguer & Castel, 2008). Esta regresión en el caso del MCC se ha asociado con buen pronóstico, y se cree que está mediada probablemente por mecanismos inmunológicos y por la apoptosis de células malignas, aunque no se ha podido descubrir nada que apoye esta hipótesis (Walsh, 2016).

2.3.2. TÉCNICAS CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO

Como hemos mencionado previamente el análisis histopatológico es fundamental para el diagnóstico de la enfermedad, y además, los pacientes deben ser estudiados para buscar enfermedad más allá de la lesión cutánea. Para este estudio de extensión la técnica de elección es el PET – TAC, que lleva asociado un cambio del estadiaje del 33% y un cambio en el tratamiento en el 43% de los pacientes.

El estudio de los nódulos se hace fundamentalmente con ultrasonografía, y en muchos centros también se usan el TAC y la RM, pero han sido sustituidos por lo general por el PET – TAC.

2.3.3. HISTOPATOLOGÍA

El estudio histopatológico y los marcadores inmunohistoquímicos son suficientes para el diagnóstico definitivo. Podemos observar que puede ir desde un patrón histológico puro de neuroendocrino hasta una variante de histología mixta.

El MCC pertenece a un grupo de tumores denominados: *small – blue – rounded – cell tumors* (por la tinción de hematoxilina – eosina), y está compuesto por lo general de nódulos dérmicos y/o subcutáneos monomórficos con un nucleolo vesicular múltiple y no muy prominente, citoplasma escaso, núcleo con patrón en sal y pimienta de la cromatina que indica el alto índice proliferativo de la célula, y características necróticas microscópicas individuales, muy típicas.

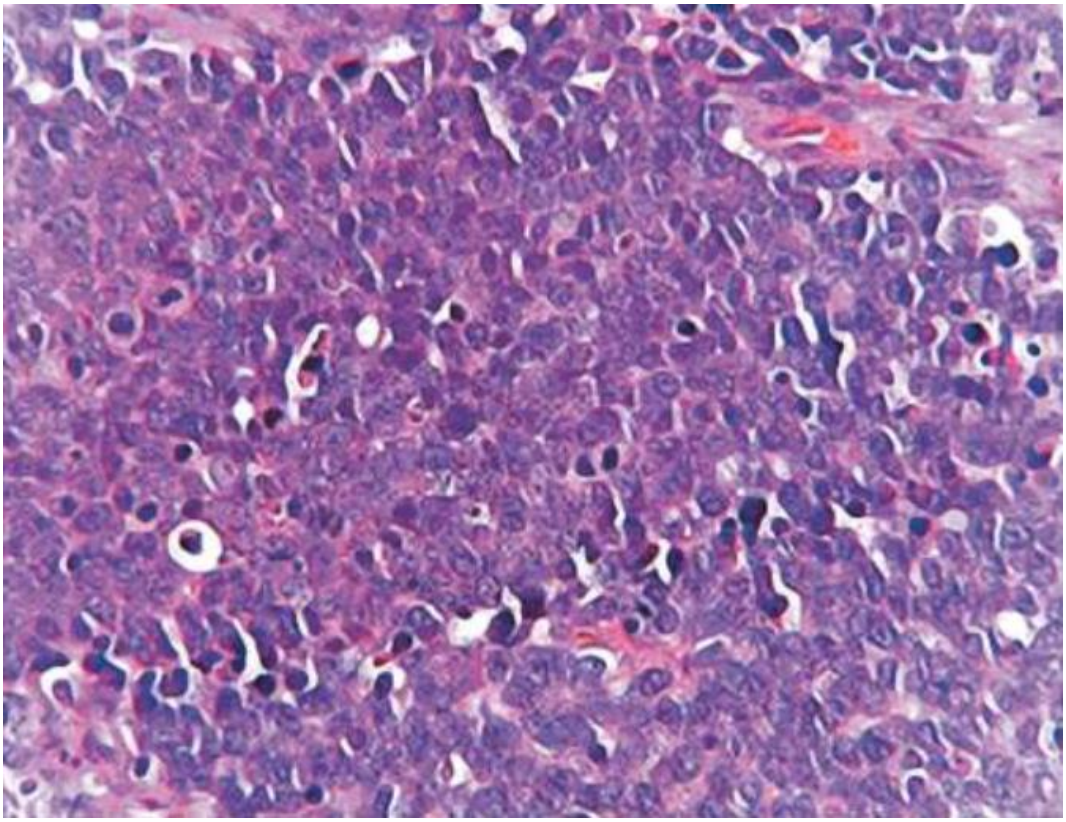

Figura 7. Carcinoma de células de Merkel. Se observa núcleos prominentes, cromatina dispersa y alto grado de mitosis (hematoxilina eosina 400 x)

Histológicamente de acuerdo con lo que se observa en la microscopía diferenciamos tres patrones histológicos: el patrón trabecular, el intermedio y el de célula pequeña. A pesar de existir estos tres patrones la realidad es que lo más habitual es encontrar formas mixtas entre los tres, pero esta clasificación no tiene implicaciones pronósticas.

Por otro lado, el grosor del tumor, el índice de proliferación (ki67) alto, el patrón de infiltración y la invasión linfovascular se han asociado con un mayor riesgo de metástasis linfáticas microscópicas y con un peor pronóstico, pero a pesar de eso ninguno de estos factores se ha usado en la clínica con propósitos pronósticos (Verhaegen et al., 2017)

Se ha observado epidermotropismo (invasión de la epidermis por células tumorales) en un 10% de los casos. La invasión linfática es común, y la presencia de células tumorales aisladas a distancia de la masa tumoral principal también es un hallazgo habitual. Ambas pueden ser responsables de las recurrencias.

El MCC se ha asociado a otras enfermedades malignas de la piel, principalmente el carcinoma de células escamosas o la enfermedad de Bowen. La asociación frecuente entre el MCC y el carcinoma de células escamosas puede estar en el origen de ambas neoplasias en una célula madre común multipotente, la diferenciación divergente de células neoplásicas o en el crecimiento simultáneo de dos tumores malignos no relacionados (tumores combinados)

2.3.4. MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS

El MCC tiene un perfil inmunohistoquímico característico definido por ciertos marcadores. A pesar de que estos marcadores son importantes para el diagnóstico, no existe evidencia que apoye el uso de estos para predecir el pronóstico o la respuesta al tratamiento. Es más, aparte del epítopo del virus MCPyV utilizado para caracterización IHQ de los casos, no se ha encontrado por el momento ningún otro marcador que distinga el MCC viral y no viral. Esto pone de manifiesto que a pesar de tener dos etiologías muy diferentes, los MCC pueden constituir una entidad molecular uniforme.

Las células del MCC expresan muchas citoqueratinas de tipo I o tipo II, principalmente **CK20**, pero también CK8, CK18 y CK19. A parte de estas también hay marcadores neuroendocrinos como las **sinaptofisinas**, **Cromogranina A y B, neurofilamento** y **CD56**. También se ha visto la positividad en la oncoproteína huntingin – interaction protein **(HIP1)** en la mayoría de los casos. Solo un pequeño porcentaje de MCC (<10%) son negativos para CK20, estos casos por lo general tienen una carga mutacional muy alta y generalmente son MCPyV – MCCs. También es de utilidad conocer qué marcadores son negativos en estos tumores: TFF1, ASH1, vimentina, S100B, CD45 y CK7. Aunque el primero y el último (TFF1 y CK7), en algunos casos puede ser positivo, pero esto es más raro. En algunos casos se han encontrado linfocitos T citotóxicos infiltrativos en el estroma, cuya presencia se puede asociar con buen pronóstico (DeCaprio, 2021).

En algunos casos se han visto tumores con una histología mixta que muestran un componente neuroendocrino y de otros orígenes tumorales, como en el caso del carcinoma escamoso. Por ello se ha propuesto que estos tumores pueden tener su origen a partir de la colisión de dos tumores de distinto origen. Muchos estudios muestran que hay ciertas mutaciones y marcadores histológicos comunes entre ambos componentes, lo que sugiere que el MCC se desarrolle a partir de una neoplasia preexistente (Narisawa et al., 2015). En un estudio se concluyó que hay cierta relación entre el MCC y el carcinoma de células escamosas por su perfil genético, por un déficit de RB1, el cual se puedo suponer que es la base del desarrollo del carcinoma de células escamosas y puede servir como fuente fenotípica para el desarrollo del MCC. (DeCoste et al., 2022).

2.3.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se ha comentado antes, este grupo tumoral presenta una morfología de small – blue – round – cell, que se puede encontrar en diferentes tumores. En la mayoría de los casos las características morfológicas, la positividad para CK20, los marcadores neuroendocrinos, la negatividad para TTF1, CK7 y marcadores linfoides, es suficiente para confirmar el diagnóstico del MCC.

Importante destacar que en el caso del microcítico de pulmón (SCLC), este raramente da positivo para CK20, pero sí que da positivo para CK7 y TTF1; mientras que el MCC raramente da positivo para TFF1 o negativo para CK20 (o ambos a la vez); en estos casos, habría que usar todos

los marcadores para llegar a un diagnóstico preciso, ya que el MCC y el SCLC comparten características histopatológicas y un curso clínico agresivo.

La ausencia de MCPyV en otros tumores neuroendocrinos es muy frecuente (incluido en el SCLC), y por ello el estudio del MCPyV podría ser una herramienta potencial para diferenciar el MCC de otros tumores neuroendocrinos, aunque su negatividad no tiene valor diferencial.

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

[a]Plaques.
[b]In the majority of cases.

Figura 8. Marcadores tumorales expresados en relación con el MCC. En esta tabla podemos ver la importancia del CK20 y TTF-1 para diferenciar entre el MCC y el SCLC, ya que son dos tumores histopatológicamente muy similares y ambos con un curso clínico muy agresivo.

2.3.6. PREVENCIÓN

Debido a la baja incidencia del MCC, los programas de screening no están justificados, además de por la falta de evidencia que justique que el beneficio de hacerlo es mayor que los riesgos de un cáncer de piel.

El screening dermatológico en aquellos pacientes con riesgo representa un papel fundamental en el manejo de los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en aquellos que han recibido un trasplante y en pacientes con una leucemia linfocítica B crónica. En estos grupos de

pacientes de alto riesgo, la biopsia de lesiones cutáneas sospechosas no se debería posponer (Becker et al., 2017).

La vigilancia en estos pacientes es importante por varios motivos: la mortalidad del MCC excede al del melanoma maligno y además la aparición de la inmunoterapia con inhibidores del checkpoint inmune puede ser más efectivo en las formas menos avanzadas de la enfermedad.

La vigilancia para evitar la recurrencia del MCC requiere de una exploración física adecuada (incluyendo una evaluación completa de la piel y de los nódulos linfáticos) cada 3 – 6 meses durante los dos primeros años, y después cada 6 – 12 meses. Las guías actuales recomiendan la realización de pruebas de imagen según se indique clínicamente, siendo por ello más frecuente en pacientes con alto riesgo (pacientes inmunodeprimidos o aquellos con una enfermedad más avanzada). Algunos estudios han demostrado que es más eficaz el PET – TAC, pero si este no está disponible se puede usar el TAC o la RM con contraste. También se pueden hacer análisis de sangre con biomarcadores, ya que se pueden repetir de forma seriada y ver así la evolución clínica de los pacientes. Los títulos de anticuerpos contra el MCPyV (presentes en el 52% de los pacientes) se correlacionan con la enfermedad. (DeCaprio, 2021)

La radiación UV se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar MCC y con una menor supervivencia, siendo este el factor de riesgo más fácilmente prevenible, aunque la eficacia de estas estrategias no se ha demostrado del todo. Es más, hay cierta controversia en cuanto a las medidas de protección de radiación UV, sobre teniendo en cuenta el papel que tiene la radiación UV en la síntesis de vitamina D y la asociación establecida entre el uso de protección solar y los bajos niveles de vitamina D, sobre todo en la población mayor (Stang et al., 2018)

2.4. MECANISMOS DE LA CARCINOGÉNESIS

A pesar del nombre que recibe el MCC, es poco probable que las células de Merkel que encontramos en la piel sean las responsables de originar este tumor, ya que son células que están completamente diferenciadas y no pasan por ningún proceso de división celular, pero a pesar de ello su estudio ha ayudado mucho en la comprensión de este tipo de tumor.

La carcinogénesis del MCC puede estar iniciada fundamentalmente por la integración del genoma del Poliomavirus de Merkel o bien por el daño producido por la radiación ultravioleta sobre el ADN, este último induce la expresión de mediadores inflamatorios y alteraciones funcionales en las células presentadoras de antígeno, que da lugar a una cascada que modula la sensibilidad inmunitaria. Es importante destacar que en la patogénesis molecular de los MCC la inhibición a través de proteínas virales (casos MCPyV+) y/o a través de mutaciones inactivantes o truncadoras de las mismas (MCPyV-) de TP53 y RB constituyen un elemento esencial. En este sentido los MCC comparten este mecanismo con otros tumores neuroendocrinos fatales como el SCLC (Chen et al., 2019).

2.4.1. CÉLULAS DE MERKEL

Las células de Merkel fueron descritas por primera vez en 1875 por Friedrich Sigmund Merkel. Descubrió que estas células tenían una asociación clara con las terminaciones nerviosas, y por ello propuso su papel como posibles mecanorreceptores. Estas células se encuentran en la capa basal de la epidermis, rodeada por folículos.

En estudios realizados en ratones transgénicos se han encontrado factores de transcripción esenciales para el desarrollo de estas células: en concreto, la expresión de ATOH1 inducida por el promotor K5 produce la expresión de SOX2 (es fundamental para el desarrollo embrionario y tiene un papel fundamental en el desarrollo de ciertos grupos celulares. Importante destacar que su desregulación se asocia con múltiples tumores (Novak et al., 2020)) y KRT8, que se expresa en células de Merkel, y KRT20 cuya expresión es específica en MCCs, pero no produce tumores. (Verhaegen et al., 2017).

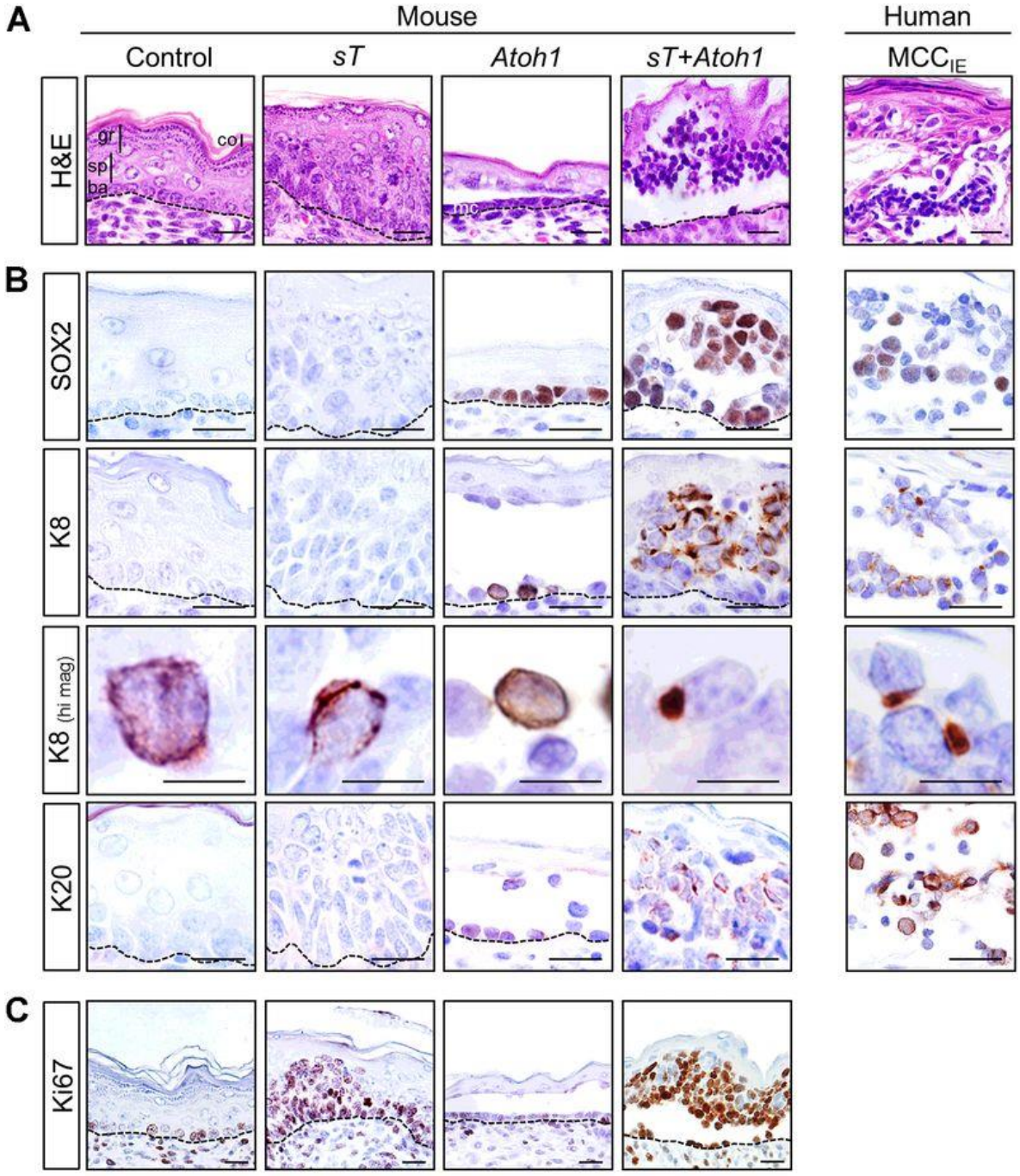

Figura 9. La expresión del sT MCPyV en las células ectópicas de Merkel es responsable del desarrollo del MCC en ratones. A: podemos ver la diferencia histológica entre la epidermis de control y la epidermis de ratones transgénicos que expresan MCPyV sT, ATOH1, o sT + ATOH1 a partir del promotor K5, con la muestra intraepidérmica humana del MCC. La epidermis de control contiene una única capa de células basales con diferentes capas de espinoso, granular o córneo. La expresión única de sT conlleva a una hiperplasia y displasia epidérmica; la expresión única de ATOH1 lleva a las células de Merkel ectópicas a una hipoplasia de la epidermis; y por último la expresión de sT y ATOH1, lleva al desarrollo del tumor del MCC. **B:** muestras inmunohistoquímicas de las células de Merkel y de MCC, con marcadores: SOX2, K8 y K20. Las muestras tumorales se pueden ver a partir de la agregación de las células y del patrón paranuclear en puntos de K8 que se observa únicamente en el ratón que expresa sT + ATOH1. **C:** La muestra de Ki67 muestra el alto índice proliferativo en las múltiples capas de epidermis que expresan únicamente sT en el ratón. (Verhaegen et al., 2017).

ATOH1 es un factor de transcripción implicado en la expresión de genes neuronales. En este sentido parece esencial para la formación de células de Merkel. Datos derivados de un modelo murino en el que se inhibe la expresión de ATOH1 en células CK14+ derivadas de piel (epitelio estratificado) demuestran, en este contexto, que las células de Merkel pueden derivar de este compartimento y no de la cresta neural. Esto se explica funcionalmente porque en ausencia de ATOH1 desaparecen (transgénico K14-CRE; ATOH1-LOX) (Morrison et al., 2009). En este sentido, las células de Merkel también expresan diferentes citoqueratinas: CK8, CK18, CK19 y CK20, propias de células epidérmicas. Pero también expresan marcadores neuroendocrinos: enolasa neuroespecífica (NSE), Sinaptofisina, Cromogranina A (CgA), CD56 e Insulinoma 1 (INSM1). Por otro lado también expresan también el PIEZO2, que funciona como un canal iónico que convierte estímulos mecánicos en señales eléctricas y que por lo tanto es necesario para la función mecanorreceptora de Merkel.

Existen varias rutas de señalización que se han descrito en el desarrollo de las células de Merkel: la señal NOTCH antagoniza a ATOH1 a partir de la activación de la familia HES, que compite con ATOH1 para unirse al ADN, por lo que si bloqueamos HES1 o el coactivador de NOTCH, RBP, podemos tener un incremento en el número de células de Merkel; PRC1 y PRC2 también detienen el desarrollo de las células de Merkel en tejido neonatal, por lo que una pérdida de la actividad catalítica de PRC1 resulta también en un aumento del número de células de Merkel.

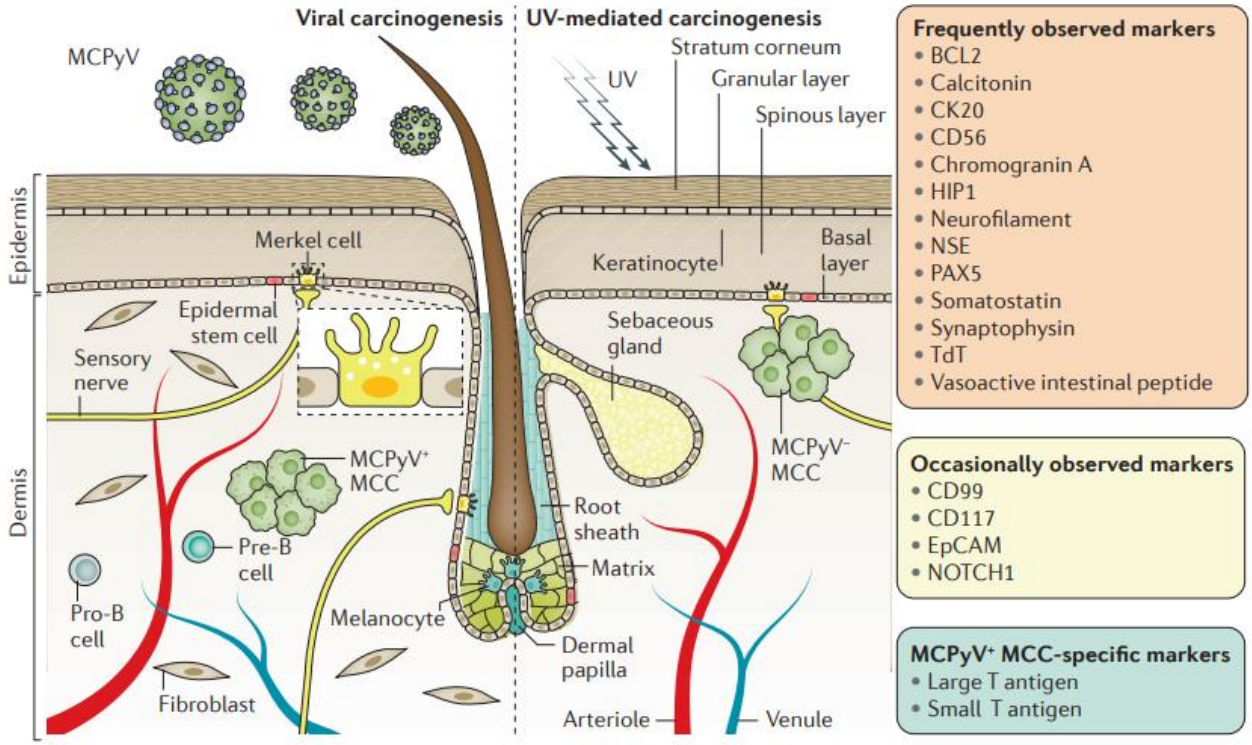

Figura 10. Hipótesis sobre el origen celular y principales características genómicas del MCC. La célula de origen del MCC no ha sido aún identificada. Entre las posibles células que se plantea que puedan ser responsables de su origen se encuentran: células de la epidermis, queratinocitos, fibroblastos dérmicos, células pro-B o células pre-B. Las tres últimas se encuentran localizadas en la dermis, que no está expuesto a cantidades importantes de radiación ultravioleta (UV), por lo que es poco probable que se relacionen con la carcinogénesis relacionada con la radiación

UV. Las células de Merkel son células post – mitóticas, y por ello es poco probable que sean responsables del origen del MCC. Se encuentran en la capa basal de la epidermis y probablemente son derivadas de la epidermis o de las células de los folículos. Las células de Merkel funcionan como mecanorreceptores asociados a los nervios sensitivos. El MCPyV es un componente común de la microbiota de la piel, pero no se sabe cuál es el subtipo de célula que preferentemente infecta a la piel. En países con baja exposición a la radiación UV, la mayoría de los MCC son MCPyV +, mientras que en los países con alto índice de radiación, la asociación del MCPyV es menos frecuente, en estos casos son frecuentes las mutaciones del ADN inducidas por la radiación UV. Los dos tipos de tumores MCC son fenotípicamente similares. Los marcadores que se pueden ver en cada uno de los tumores o en ambos a la vez se pueden ver en imagen. BCL2, apoptosis regulator BCL2; CK20, cytokeratin 20; CD56, neural cell adhesion molecule 1; CD99, CD99 antigen; CD117, mast/stem cell growth factor receptor Kit; EpCAM, epithelial cell adhesion molecule; HIP1, hun (Becker et al., 2017).

2.4.2. POLIOMAVIRUS DE CÉLULAS DE MERKEL (MCPyV)

El MCPyV fue el quinto poliomavirus en identificarse, pertenece a la familia de los Poliomaviridae. Existen a día de hoy trece poliomavirus conocidos. Su ADN se puede ver en la piel de personas sanas, aunque algunas de las células de la piel específicas para su replicación viral no se conocen. Se describió a partir de un transcriptoma, después de realizar una secuenciación completa del genoma viral en el MCC, es entonces cuando se vio que el ADN viral del MCPyV estaba integrado en 8 de cada 10 muestras tumorales estudiadas (DeCaprio, 2021).

Se ha visto que el MCC típicamente se presenta en zonas de pelo, lo cual podría explicar que su replicación se diera en los folículos, a pesar de que hay casos de MCC en la mucosa, por lo general son MCPyV – MCC.

La primoinfección del MCPyV no causa ningún síntoma ni signo característico. Normalmente se adquiere durante la infancia, y se puede detectar en la piel de individuos sanos. La seropositividad indica infección crónica, y es muy común en la población general. Se han encontrado anticuerpos contra el MCPyV a título alto en la sangre de recién nacidos, probablemente derivados de la madre, y responsables de que les proteja frente a la primoinfección, pero a los 16 meses estos títulos ya han caído a cifras indetectables. Por ello a los 18 meses los anticuerpos maternos ya no están presentes y los niños pasan a ser susceptibles a la infección de novo y capaces de crear una respuesta inmunitaria con anticuerpos propios, de modo que el 80% de los niños a los 5 años son seropositivos.

Todo esto pone de manifiesto que es probable que el MCPyV forme parte de la flora microbiana de la piel, pero a pesar de ello pocas personas desarrollarán MCC. Cabe destacar que el MCPyV no se ha encontrado en el MCC asociado al carcinoma de células escamosas, demostrando que no tiene un papel relevante en la combinación de estos dos tumores cutáneos. Se llevó a cabo un análisis en el que se estudiaron diferentes casos de MCC y se vieron dos grupos: aquellos con propiedades puras de neuroendocrino (MCC puro) y aquellos con propiedades neuroendocrinas y no neuroendocrinas (MCC combinado), el cual se puede correlacionar con el carcinoma de células escamosas, como se ha comentado previamente. Lo que se objetivó es que el primer grupo tiende a tener la integración viral del MCPyV, mientras que en el segundo grupo era más habitual su ausencia (Ly et al., 2012).

Las personas con tratamientos de inmunosupresión, o bien con deficiencias inmunológicas tienen mayor riesgo de desarrollar el MCC. Se ha visto en diferentes estudios que el ADN viral del MCPyV estaba integrado en el genoma de las células del carcinoma de Merkel, razón por la cual se presupone que este virus está asociado a su carcinogénesis. Desde el punto de vista genómico, el MCPyV tiene un genoma circular de doble cadena de ADN, constituido por 5,4 kb, el cual se puede dividir en tres regiones: early viral gene region (EVGR) que codifica proteínas que se expresan previamente a la replicación del ADN; late viral region (LVGR) que codifica proteínas que se expresan después de la replicación del ADN; y la noncoding control region (NCCR), que se corresponde con la región reguladora y contiene el origen viral de la replicación (Becker et al., 2017).

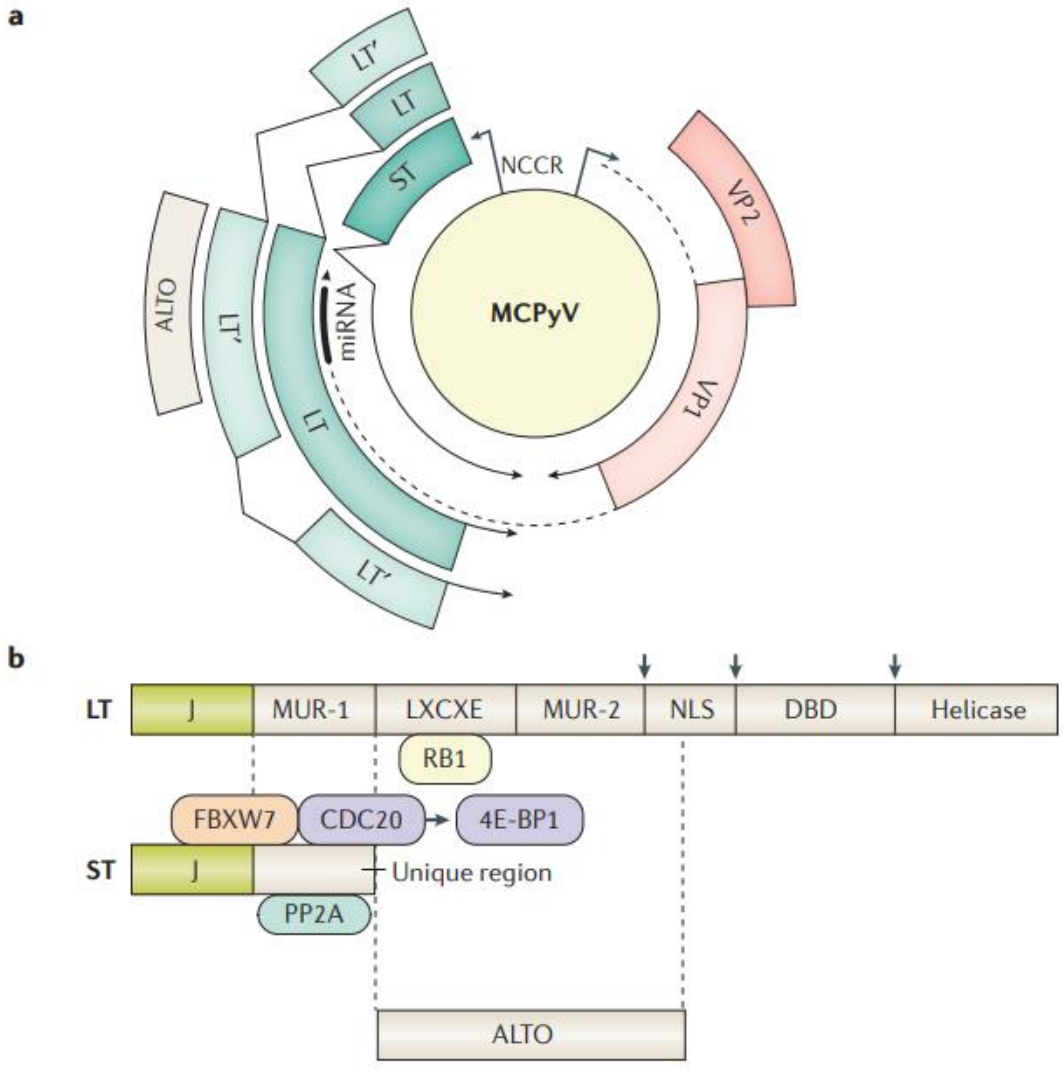

Figura 11. Mapa circular y lineal de los genes del MCPyV. A. El MCPyV tiene un ADN circular de doble cadena de 5,387bp con dos unidades de transcripción, las regiones temprana y tardía. La primera codifica para cuatro proteínas: antígeno T largo (LT), su forma de splicing (LT'), antígeno S corto (ST) y el ALTO. Mientras que la segunda codifica para dos proteínas virales, VP1 y VP2, y una secuencia de microRNA. **B**. LT contiene un dominio J N – terminal, MCPyV – unique región (MUR-1) y MUR-2, LXCXE (donde se une RB1), NLS, un dominio de unión de origen (DBD) y un dominio de helicasa. En el MCC, las mutaciones que se ven en el MCPyV resultan típicamente en alteraciones del antígeno LT. ST contiene un dominio J N - terminal y un único dominio que no se comparte con LT. El dominio de ST se puede unir a unidades catalíticas reguladoras de la fosfatasa 2A (PP2A). (Becker et al., 2017)

El EVGR codifica para el LT (large T antigen), el ST (small T antigen), y una región que se ha obtenido por splicing del LT que se denomina 57kT (ALTO); y por otro lado LVGR codifica para el VP1, el VP2 y el microRNAs.

Una de las características más importantes del MCPyV+ MCC es que el tumor es capaz de mantener la expresión de ciertas proteínas virales: LT y ST. La supresión de estas proteínas puede provocar la muerte celular, y por ello muchas veces se hace referencia a ellas como oncoproteínas virales. Volviendo a los datos generados en ratones transgénicos, se ha demostrado que la combinación de la expresión de ST y/o LT con ATOH1 en células K5 puede reproducir el proceso de tumorogénesis (Verhaegen et al., 2017) mientras que la expresión de ST en estas células produce una hiperproliferación en las células de la epidermis (con un marcaje alto de Ki67), la expresión de ATOH1 ya se ha comentado que induce expresión de genes específicos de las células de Merkel (K8 y K29 y SOX2; ver arriba). Un paso más consiste en la expresión conjunta de ST y ATOH1 que se asocia con un fenotipo compatible con MCC en estos ratones (ver Figura 9). Finalmente, la co-expresión de ST y ATOH1 en células K5 produce tumores mMCC cuya morfología y componente genómico (expresión de mRNA) es comparable al de tumores MCPyV+ y MCPyV- humanos (Verhaegen et al., 2022). Estos datos pueden sugerir que la actividad de las proteínas virales LT y ST junto con la de factores de transcripción con capacidad de inducir expresión genética neural diferencial, pueden provocar la aparición de un tumor con características neuroendocrinas a partir de células epiteliales de la piel (K5 y/o K14 positivas).

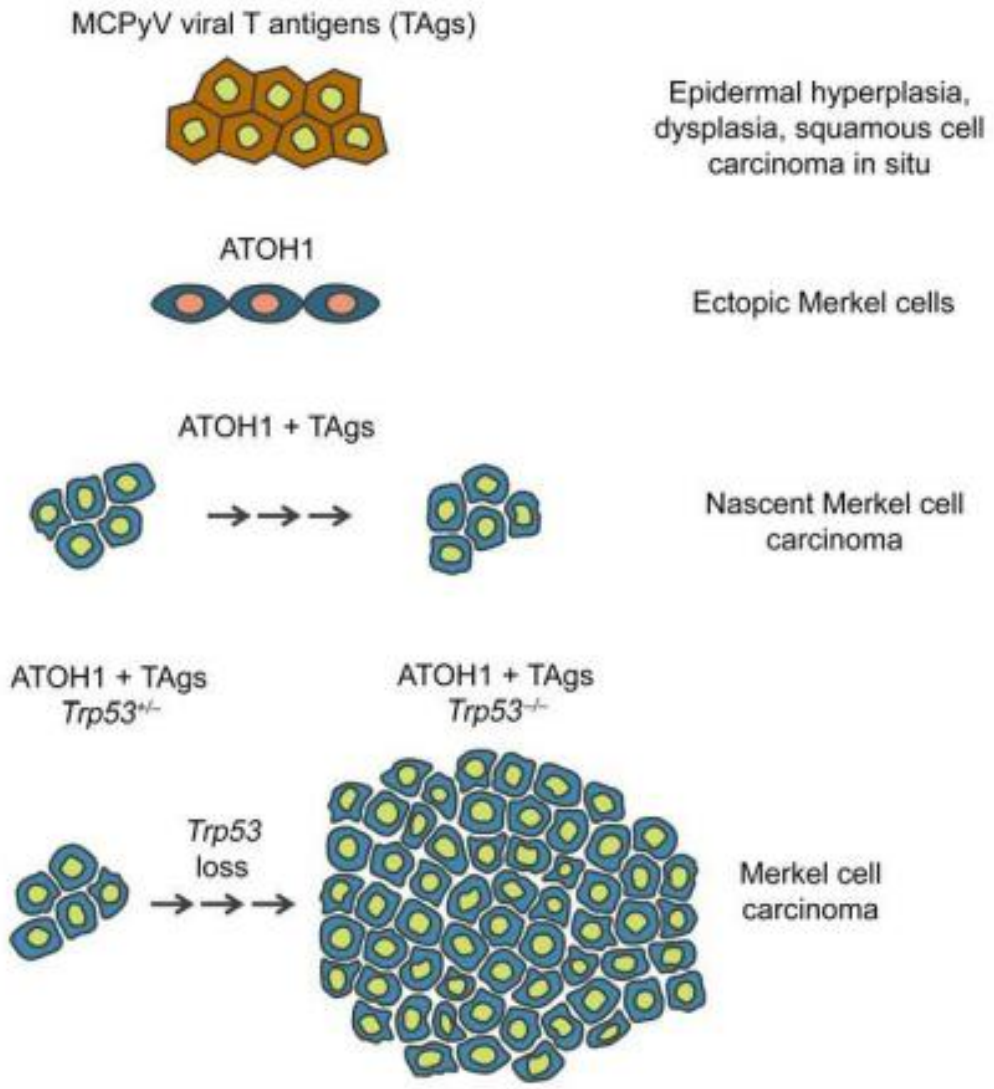

Figura 12. Biología y desarrollo de los MCCs inducidos en ratones transgénicos. En función de las proteínas expresadas en las células la diferenciación es diferente hacia células Merkel ectópicas; nacimiento de un carcinoma de Merkel; y finalmente, el carcinoma de Merkel.(Ly et al., 2012)

En cuanto a las proteínas virales, la expresión del antígeno LT en el carcinoma de Merkel MCPyV+ produce un daño específico en el ADN, lo cual parece ser que es producido por la unión del LT al origen de replicación en el MCPyV. Es importante y característico que el potencial oncogénico de LT en MCC deriva de la unión y bloqueo de RB1 (al dominio LXCXE). Los MCC MCPyV+ también expresan el antígeno ST, aunque sus funciones moleculares no son del todo conocidas sí se sabe que tiene una actividad oncogénica muy fuerte. Se ha visto en el laboratorio que el antígeno ST puede transformar fibroblastos in vitro, y además puede ayudar al antígeno LT a transformar los fibroblastos humanos in vitro; por ello el antígeno ST puede inducir la formación tumoral aunque se desconoce el mecanismo de acción. (Becker et al., 2017)

2.4.2.1. INTEGRACIÓN VIRAL

La integración viral del MCPyV+ en el genoma del MCC es un requisito para la formación de este tumor (los casos MCPyV+) y esto no forma parte de su ciclo viral, es más, cuando el ADN se ha integrado, ya no puedo producir ninguna copia viable del virus. Otro requisito importante en la tumorogénesis mediada por el MCPyV, es que muta cuando se integra en el MCC. La región NCCR (ver figura 11) y al menos parte de la EVGR se mantienen normales, incluyendo esta última el gen que codifica la proteína ST intacta y una forma mutada del gen que codifica una proteína truncada en C-terminal. Teniendo en cuenta esto se puede presuponer que la región NCCR se conserva con el objetivo de promover la expresión de ST y de LT, aunque probablemente presente alguna función oncogénica desconocida (DeCaprio, 2021).

2.4.2.1.1. MCPyV ANTÍGENO LT

El antígeno LT codifica a una proteína de 817 residuos, y aparte, como se ha mencionado previamente, existe una región derivada del splicing del LT denominada 57kT, cuya función es desconocida.

La proteína LT se une específicamente al retinoblastoma supresor de tumores (RB) para inactivarlo y de esta manera activar a los reguladores del ciclo celular E2F. El RB es importante en el ciclo celular porque restringe su progresión, a partir de la unión y freno de la transcripción de los factores de la familia E2F. El dominio LXCXE es el lugar de unión del RB y es fundamental para la actividad del LT.

Un estudio demostró que el MCCP y una línea celular derivada (LoKe) presentaban una deleción del gen RB1, y la expresión continuada de LT no se requería entonces para la proliferación de esta línea celular. Este resultado indicaba que la unión de LT y la inactivación del RB eran necesarios para mantener la proliferación del tumor MCCP. Es posible que LT tenga otras funciones oncogénicas, pero no son tan esenciales como las anteriores (DeCaprio, 2021).

2.4.2.1.2. MCPyV ANTÍGENO ST

Tiene un papel esencial en el desarrollo del MCC, y normalmente está intacto. Contiene 186 residuos y comparte 79 residuos del N – terminal con LT. Este antígeno tiene capacidad de unirse a la proteína fosfatasa 2A, aunque no se sabe si esta unión tiene algún papel en el potencial transformador hacia el MCC. El antígeno ST se une al MYC para formar un complejo, el cual recluta al EP400, y se forma un complejo que tiene capacidad de acetilación de histonas y actividad de remodelado de la cromatina que van a participar en las respuestas al daño de ADN.

2.5. SUBTIPOS MOLECULARES MCC

Normalmente las células del MCPyV+ MCC contienen muy pocas mutaciones, variaciones en el número de copias o daño UV. Por el contrario, las células del MCPyV- MCC muestran una alta frecuencia de mutaciones de ADN asociadas al daño ultravioleta, que son también típicas en otros cánceres de piel asociados a la exposición solar, como el melanoma, carcinoma basocelular o carcinoma de células escamosas (Becker et al., 2017).

A partir de lo que hemos visto, los estudios anatomopatológicos dividen las muestras del MCC en 2 categorías: aquellas que presentan numerosas mutaciones por el daño ultravioleta al ADN y otras que tienen DNA del MCPyV integrado, pocas mutaciones somáticas y poco daño de la radiación UV *(*ver figura 12*).*

Los tumores que no tienen expresado el Poliomavirus (MCPyV- MCC) casi siempre tienen mutaciones que afectan al RB1, el cual regula el ciclo celular; mientras que los tumores que presentan el Poliomavirus (MCC MCPyV+) tienen el RB1 intacto. Es más, a partir de esta información se ha supuesto que la inactivación del RB1 tiene un papel importante en la carcinogénesis del MCC (Becker et al., 2017).

Cuando RB1 está mutado, o bien el antígeno LT está presente, el primero no es capaz de reprimir al factor de transcripción E2F, y las células progresan hacia la fase S (síntesis de DNA) del ciclo celular, por lo tanto se estima que el objetivo de la mutación del antígeno LT MCPyV es el RB1.

En el caso de la ausencia del poliomavirus, normalmente hay mutaciones de inactivación o bien deleciones del TP53, mientras que los MCPyV+ sí que contienen al TP53, aunque puede tener su actividad reducida. Lo que se ha observado es que casi siempre, RB1 y TP53, están mutados en el MCC MCPyV- e intactos en el MCC MCPyV+.

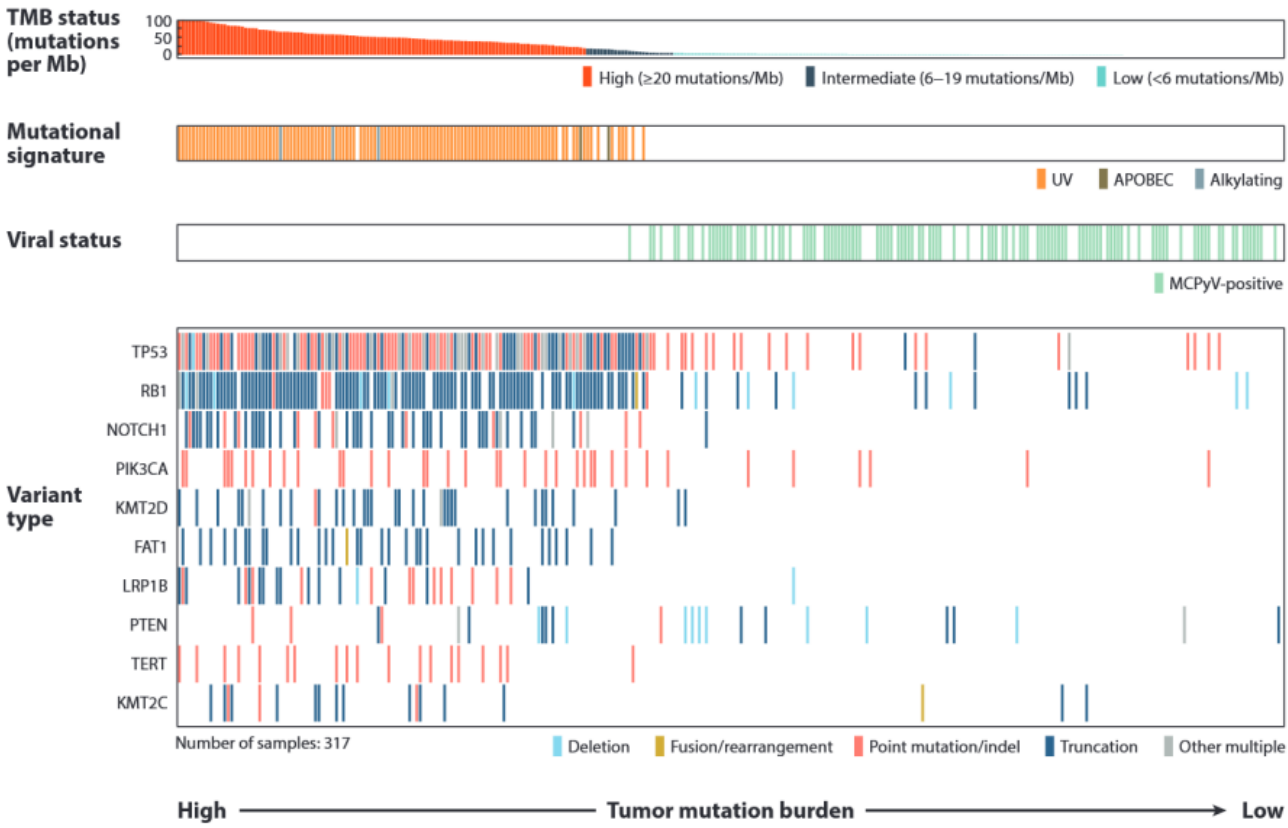

Figura 13. Subtipos moleculares MCC. Podemos ver como algunos MCC tienden a tener una alta carga oncogénica asociada a alteraciones genéticas. Cada una de las columnas se corresponde con un único tipo de MCC.

También se ha encontrado algo de relación con las mutaciones en NOTCH1 y NOTCH2 en el MCC MCPyV-.

Muchos estudios además han demostrado que ambos tipos de MCC, tanto MCPyV + y -, tienen mutaciones que activan receptores de tirosina kinasas (RTKs) tales como EGFRs, FGFRs, TRKs, etc y la inactivación de la ruta de PI3K – AKT – mTOR.

A parte de la pérdida de supresores de tumores que acabamos de ver, también se puede observar en algunos casos la amplificación de MYC (MYCL) en los MCPyV – MCC. MYCL se describió por primera vez en un grupo de muestras del SCLC, que se parece fenotípica y molecularmente al MCC, siendo frecuente la amplificación del MYC, MYCN y MYCL, lo que refuerza su función oncogénica en estos tumores.

A partir de todo lo que hemos visto se puede determinar que la inmunogenicidad de este carcinoma está basada en la presencia del MCPyV o en las mutaciones por el daño UV. La inmunidad celular es mediada por los linfocitos T CD8+, que tienen como objetivo los epítopos de los antígenos LT y ST. Además, la infiltración intratumoral de los linfocitos T CD8+ se ha asociado con un mejor pronóstico de la enfermedad, aunque esto es bastante raro que se dé, ya que ocurre en menos del 20% de los casos (Jing et al., 2020). Cuando no hay esta infiltración tumoral de

linfocitos T, podría haber diferentes rutas de escape inmunológicas: inhibición de la respuesta celular inmune a través de la vía de muerte celular programada (PD1) y PD1 ligando (PDL1), o bien por defectos en el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (HLA).

A partir de todo lo visto se ha llegado a la idea de que los MPCyV – MCC tienen un posible origen en un precursor de queratinocitos o bien en un precursor epidérmico que ha sido mutado por la radiación UV. Mientras que en los MCC MCPyV +, no se conoce su origen, pero se presupone que puede ser a partir de fibroblastos dérmicos, pre o pro linfocitos B o precursores epidérmicos (DeCaprio, 2021) .

2.6. TRATAMIENTO

En la actualidad, no existe un consenso establecido en forma de un único algoritmo terapéutico para MCC. En 2009 NCCN (USA), publicó varias guías sobre el manejo de estos tumores, aunque el tratamiento con cirugía, radiación y/o terapia sistémica, varía en función de la institución y de la experiencia del equipo médico. Las guías más recientes establecen que el algoritmo terapéutico a seguir va a depender del debut de la enfermedad en el paciente en forma de enfermedad local, locorregional o diseminada, que además es la clasificación establecida por la NCCN y la AJCC (Bichakjian et al., 2018). Es importante resaltar que a día de hoy, la cirugía es el principal abordaje terapéutico, además de necesario para establecer el estadiaje del tumor.

Analizando el número creciente y las múltiples posibilidades terapéuticas que están siendo exploradas en la actualidad, incluidas y discutidas en este apartado, se puede afirmar, que el manejo del MCC carece de terapias dirigidas efectivas si no es por el uso de inhibidores del checkpoint inmune, que como en otros tumores (quizás con la excepción del NSCLC con PD-1/PD-L1), carecen de marcadores predictores de respuesta.

2.6.1. ENFERMEDAD LOCAL

La **escisión** amplia, la cual consiste en quitar la lesión con márgenes, es el tratamiento standard, con el objetivo de eliminar de forma radical la enfermedad. A pesar de que este abordaje se utiliza con frecuencia, no siempre es posible. Esto es debido a la localización de la lesión, ya que en el 40 – 50% de los casos se encuentra en la cabeza o en el cuello; o por las repercusiones funcionales o estéticas que este procedimiento puede conllevar. Aparte de la escisión, independientemente del método empleado para la cirugía, se realiza también una biopsia del ganglio centinela (**BGC**), con el fin de estadificar la enfermedad. Esta cirugía no es de elección en pacientes de riesgo donde la anestesia general y el postoperatorio puedan tener complicaciones.

Las guías de la Asociación Europea de Dermato – Oncología (EADO) y la Organización Europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (EORTC) recomiendan una escisión con márgenes de 1 – 2 cm de profundidad hasta la fascia muscular o el pericráneo (membrana que externamente cubre el cráneo), independientemente del tamaño del tumor. No hay una forma

apropiada de evaluar los márgenes de escisión y el riesgo de recurrencia. Aunque sí se ha visto que el riesgo de recurrencia es mayor con pequeñas incisiones y sobre todo en el caso de márgenes quirúrgicos positivos.

Se puede realizar una inspección histológica de los márgenes para confirmar la resección completa del tumor (cirugía de Mohs, cirugía modificada de Mohs, CCPDMA). Es Importante destacar, que la seguridad de los márgenes tiene por intención eliminar metástasis satélites microscópicas más que asegurar márgenes de resección limpios del tumor primario. Cualquier reconstrucción que implique mover tejido requiere la negativización de los márgenes del tumor primario comprobado por la BGC. Las técnicas quirúrgicas de reconstrucción de los defectos que hayan quedado en la piel, deben de tener en cuenta los tratamientos de radioterapia adyuvante. El tratamiento quirúrgico de las recurrencias no está bien establecido.

2.6.2. ENFERMEDAD LOCORREGIONAL

La BGC se considera la herramienta más fiable para identificar afectación nodal subclínica, y por ello se recomienda en todos los pacientes que se vayan a intervenir quirúrgicamente que tengan nódulos linfáticos clínicamente negativos. Aunque la BGC es muy importante en el estadiaje, la realidad es que a nivel pronóstico no se tiene muy clara su repercusión (Bichakjian et al., 2018). Se recomienda que la biopsia se realice antes de la escisión del tumor primario, con mucho cuidado sobre todo en las zonas de cabeza y cuello por el drenaje linfático, ya que puede resultar en una muestra no válida; a diferencia de otros tumores cutáneos en los que la biopsia se realiza a la vez que se hace la escisión.

En el caso de que tengamos ganglios linfáticos clínicamente positivos (palpables), en vez de una BGC se realizará una aspiración por aguja fina (PAAF), para confirmar que se trata de un MCC extendido. Se puede recurrir a hacer una biopsia abierta en el caso de que la PAAF haya sido negativa y tengamos indicios de que la enfermedad está extendida. En el caso de que resulten positivos, está indicada la realización de más pruebas de imagen (estudio de extensión). Al haber una información muy limitada, no hay un consenso en el tratamiento óptimo en el caso de detección de micrometástasis. Pero entre las opciones de tratamiento se encuentran: **resección nodal y/o radioterapia**.

Por normal general los pacientes van a requerir de radioterapia adyuvante en la localización del tumor primario, y por ello muchas veces se valora la radioterapia locorregional para reducir el riesgo de diseminación linfática o recurrencias. En un estudio se vio que el tratamiento con radioterapia tenía más beneficios que la resección linfática, y después de 2 años no había diferencias en recurrencias regionales (Fang et al., 2010). La **radioterapia (RDT)** en muchos casos se recomienda como adyuvancia, aunque los estudios realizados sobre ello no obtienen resultados claros, en algunos se muestra una mejora en la supervivencia si se combina cirugía + RDT, mientras que en otros no hay diferencia si se realiza únicamente cirugía. Es posible que la disconformidad entre los resultados de estos estudios se deba a que los pacientes presentan diferentes estadios del tumor, no se distingue entre casos primarios o recidivas del

mismo, el empleo de diferentes estrategias quirúrgicas, y/o el uso de RDT en cada uno de los pacientes (Fang et al., 2010).

Los efectos adversos por lo general son limitados, sobre todo por el uso de radioterapia dirigida. La mayoría de los pacientes va a requerir 4 – 5 semanas de tratamiento, y podrán experimentar: descamación cutánea, fatiga y problemas específicos derivados del sitio afecto. En general, el MCC responde muy bien a la radioterapia, por ello muchas veces se puede considerar como única opción de tratamiento en aquellos pacientes que no se pueden operar.

Por otro lado, el empleo de la quimioterapia como terapia adyuvante no mejora al tratamiento de la enfermedad diseminada (ver más abajo), por lo que no se asociaba con un beneficio en la supervivencia de los pacientes con afectación local o nodal en el MCC. (Bichakjian et al., 2018). También se vio que el uso concomitante de quimiorradioterapia como adyuvancia postquirúrgica no tenía ningún beneficio frente al uso aislado de radioterapia adyuvante. (Bichakjian et al., 2018)

2.6.3. ENFERMEDAD DISEMINADA - TERAPIA SISTÉMICA

2.6.3.1. QUIMIOTERAPIA

Se consideró el tratamiento de elección en pacientes con MCC metastásico no operables antes de la aparición de la inmunoterapia. Los regímenes de quimioterapia empleados eran los mismos que los usados en carcinomas de células pequeña (pulmón, ovario, etc): platino, etopósido, taxanos y antraciclinas, o bien solos o combinados. La respuesta al tratamiento era igual que en otros tumores de célula pequeña: a corto plazo.

Varios estudios muestran que la tasa de respuesta varía entre el 20 – 60%, siendo superior en primera línea de tratamiento, pero la duración de la respuesta es corta en todas las líneas. Un estudio retrospectivo mostró, que en pacientes con MCC metastásico tratados en primera línea con cisplatino + etopósido, se obtuvo una tasa de respuesta (RR) del 55%, una media de progresión libre de enfermedad (PFS) de 94 días y una media total de supervivencia (OS) de 9,5 meses. En el caso de pacientes que recibieron la quimioterapia en segunda línea, la RR fue del 23%, con una PFS de 61 días, y una OS de 5,7 meses. (Iyer et al., 2016). Los resultados de este estudio muestran un posible desarrollo de quimiorresistencia por parte de las células tumorales al tratamiento sistémico empleado, lo cual se puede emplear para comparar con los mejores resultados de la inmunoterapia que hoy en día está empezando a ser más usado.

2.6.3.2. INMUNOTERAPIA DEL CHECKPOINT INMUNE

Existen datos clínicos y científicos que ponen de manifiesto que el MCC es un tumor sólido inmunosensible. Uno de los datos que apoya esta afirmación es que, como se ha comentado previamente, tiene tendencia a desarrollarse en pacientes inmunodeficientes. Tanto los casos

MCPyV - (con alta tasa mutacional asociada a la radiación ultravioleta, (UV)), como los MCPyV + (con expresión de antígenos virales), pueden explicar el reconocimiento inmune del MCC, a través de mecanismos diferentes. Aproximadamente el 50% de las células tumorales expresan PD-L1, mientras que los linfocitos infiltrantes y los linfocitos T MCPyV específicos, expresan PD-1. Esta ruta PD-L1/PD-1 interfiere con el correcto funcionamiento de los linfocitos T en la fase efectora, no solo en MCC, sino en otros muchos tipos tumorales. Los inhibidores de esta ruta contribuyen a la activación de las células T y favorecen a su vez el ratio CD8/Treg en el tumor.

El uso de la inmunoterapia de PD-L1/PD-1 en varios ensayos clínicos en fase III han demostrado excelentes tasas de respuestas que además son duraderas en MCCs sobre todo si las comparamos con las anteriormente descritas para la quimioterapia.

En el primer ensayo que se estudió el bloqueo del PD-L1/PD-1 en pacientes con MCC en estadio avanzado la tasa de respuesta fue del 56%, con una tasa de progresión libre de la enfermedad de 6 meses del 67%, comparado con un 24% en el caso de la quimioterapia. Se trata de un ensayo en fase II de MCC metastásico sin uso previo de terapia sistémica, que iba a recibir Pembrolizumab (anti – PD-1). Es muy importante destacar, que la eficacia de esta terapia, era independiente de la expresión de PD-L1 y del estatus viral del tumor, determinado por la serología y la inmunohistoquímica. De los 26 pacientes que entraron en el ensayo, 16 de ellos eran MCPyV +, respondiendo al tratamiento 10 de ellos (62%), mientras que eran 9 MCPyV -, respondiendo al tratamiento 4 (44%). Además, era un tratamiento con buena tolerancia ya que reacciones adversas de grado 3 – 4 solo aparecieron en el 15% de los pacientes. (Nghiem et al., 2016).

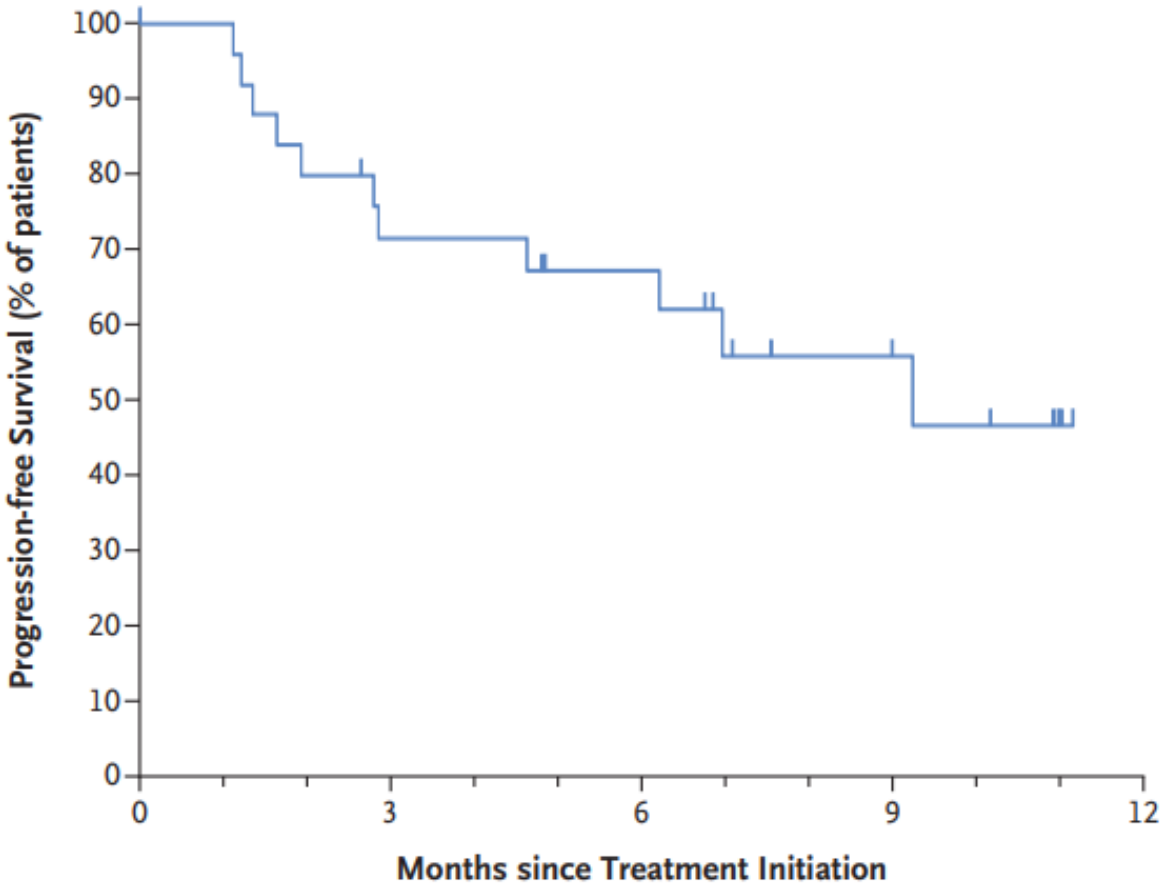

Figura 14. Curva de Kaplan - Meier que nos muestra la progresión libre de enfermedad en los 26 pacientes con MCC que han recibido Pembrolizumab. La progresión libre de enfermedad en relación con la supervivencia se mide desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o muerte del paciente, lo que ocurriera primero. La tasa estimada de progresión libre de la enfermedad a los 6 meses era del 67%. La mediana de progresión era de 9 meses. *Imagen tomada de* (Nghiem et al., 2016)

Estos resultados llevaron a la inclusión del Pembrolizumab (anti – PD1) como tratamiento sistémico para los casos de enfermedad diseminada en las guías terapéuticas de 2018 de la NCCN para el tratamiento del MCC.

Hubo un segundo estudio, con Avelumab (anti – PDL1), como segunda línea de tratamiento, en pacientes que progresaron después del uso de quimioterapia en una o varias líneas previas. En este ensayo los pacientes tuvieron un seguimiento post-randomización de 10,4 meses, donde se objetivó respuesta en un 31.8% y con un 82% de los pacientes que seguían vivos y en tratamiento (figura 15). (Kaufman et al., 2016). La buena respuesta a este tratamiento llevó a la FDA a aceptar su uso en Marzo de 2017.

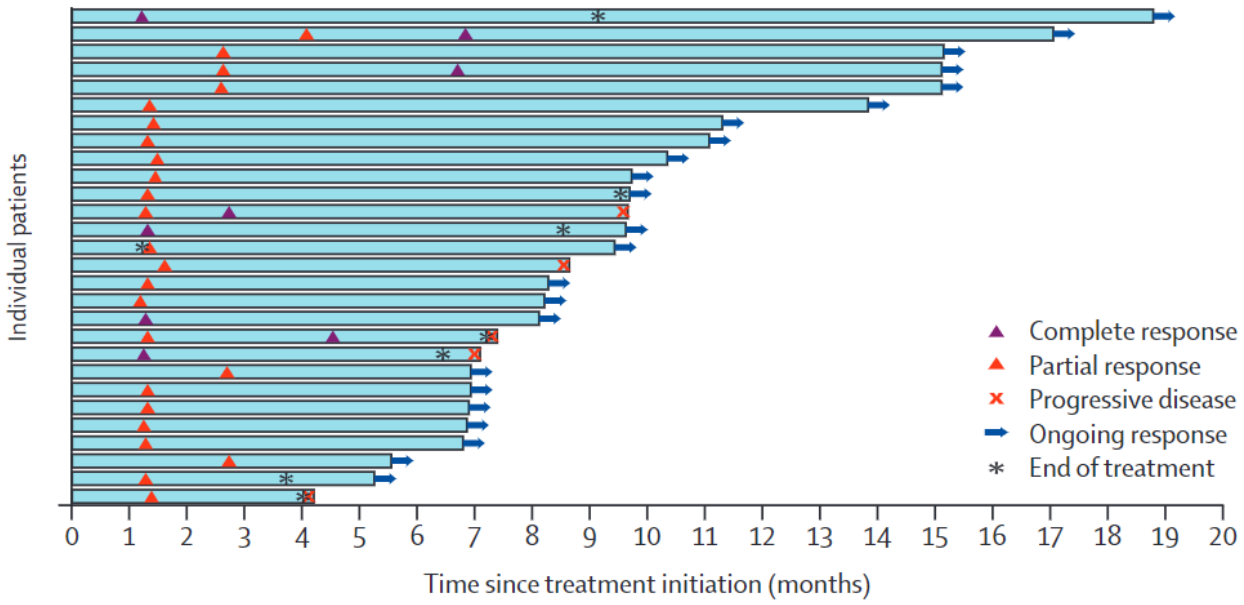

Figura 15. Tiempo de respuesta, duración del tratamiento, y la duración de la respuesta con Avelumab en 28 pacientes con una respuesta confirmada. (Kaufman et al., 2016)

Un resumen de los principales resultados obtenidos en diferentes estudios utilizando este abordaje terapéutico se muestra en la figura 16 y 17-A, -B. Se puede observar que las tasas de respuesta cuando la terapia se utiliza en primera línea obtienen mejores resultados (figura 16 y 17B). Además se constata que la inmunoterapia ofrece un beneficio clínico notable y mayor que la quimioterapia (figura 17-A y -B).

Trial	Pembrolizumab [136]	Avelumab [135] *updated in SITC2019*	Nivolumab [138]	Avelumab [134] *Updated in ASCO2021*
N	50	116	25	88
Line	1st	1st	1st, 2nd and 3rd	>2nd
ORR (CR)	56% (24%)	39.7 (16.4%)	68% (14%)	33.0% (11.4%)
Median PFS (months) (95%CI)	16.8 (4.6 – NR)	4.1 (1.4–6.1)	NA	2.7 (1.4,6.9)
Median OS (months) (95%CI)	NR (26-NR)	20 (12.4-NR)	NA	12.6 (7.5–17.1)
1-year OS %, (95%CI)	~73 (NA)	60 (50–68)	NA	50 (39–60)
2-year OS %, (95%CI)	68.7% (NA)	NA	NA	36 (26–46)
3-year OS %, (95%CI	NA	NA	NA	32 (23–42)
5-year OS % (95%CI)	NA	NA	NA	26 (17–36)
Follow-up (months) (range)	14.9 (0.4–36.4+)	21.2 (14.9–36.6)	6.5 (1.3–8.8)	65.1 (60.8–74.1)

Figura 16. Resumen de los 4 ensayos clínicos de fase II anti PD1/PDL1. (Gauci et al., 2022)

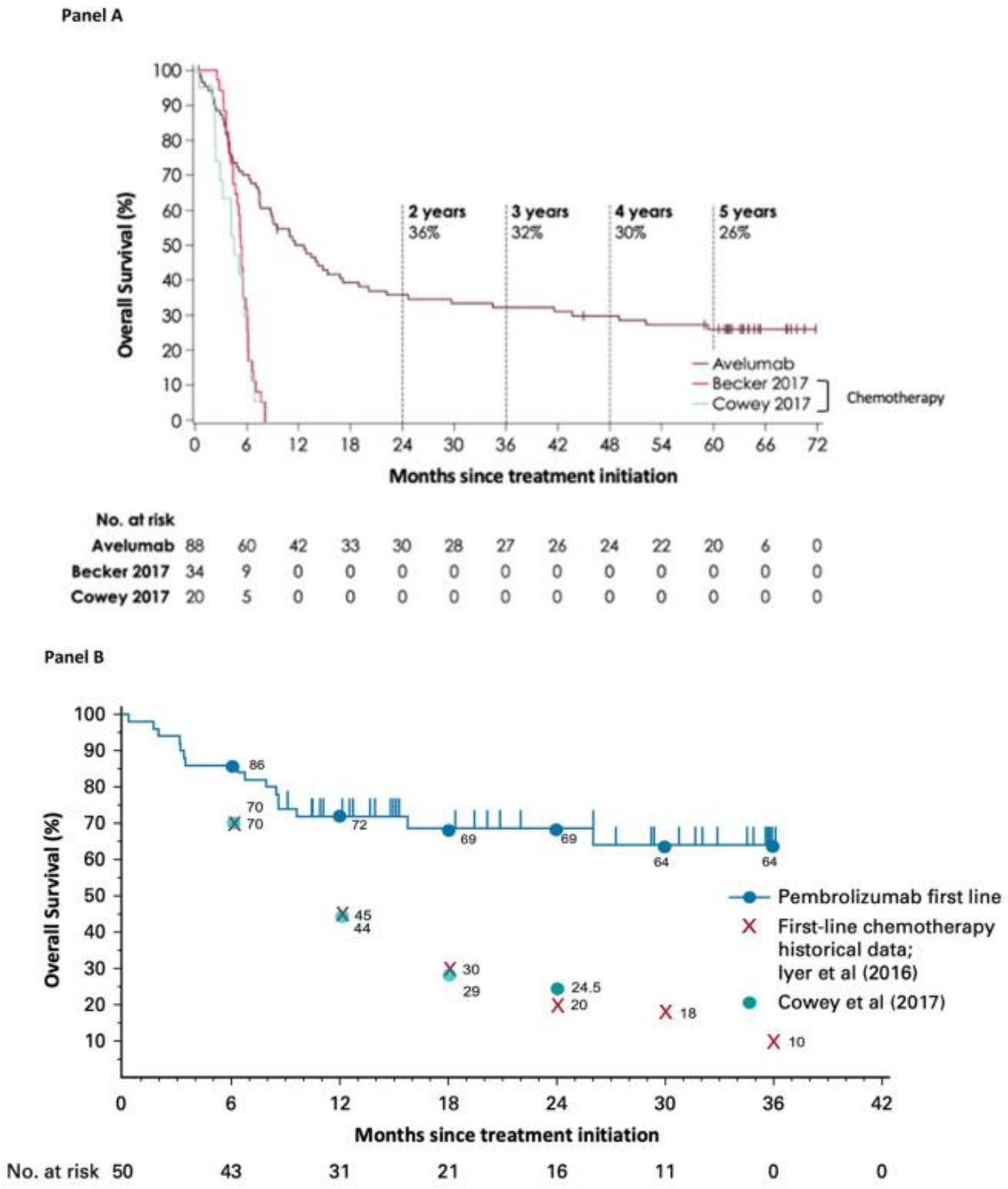

Figura 17. Curva de Kaplan - Meier de pacientes con MCC que han sido tratados con inmunoterapia, comparado con una cohorte de datos de pacientes tratados con QT. En el panel A vemos la comparativa en la supervivencia entre el tratamiento con Avelumab (línea granate) y las dos cohortes de quimioterapia (Becker 2017 y Cowey 2017). En el panel B vemos la comparativa con pacientes tratados en primera línea con Pembrolizumab con cohortes de pacientes tratados con quimioterapia. (Akaike & Nghiem, 2022)

Estos ensayos ponen de manifiesto que la inmunoterapia es una nueva forma de tratamiento sistémico para los casos de MCC avanzado que es superior en términos de beneficio clínico, a cualquier otro tratamiento empleado hasta el momento. A pesar de ello, hay una pequeña proporción de pacientes con MCC que no responden a los inhibidores del PD1 – PDL1. Por ello varios ensayos clínicos se están llevando a cabo con el objetivo de utilizar estrategias diferentes de terapia. Ejemplos de esto son terapias que usan combinaciones con inhibidores de

la CTLA4, el uso del Pazopanib, que es un factor endotelial de crecimiento vascular (VEGFR) que funciona como inhibidor de la tirosin quinasa (TKI); así como la terapia con péptido radiomarcado (SSTR – analogue targeted peptide receptor radionuclide cytotoxic therapy), que se está estudiando en combinación con la inmunoterapia para ver los posibles efectos sinérgicos que puede tener esta combinación (ver figura 18):

- PAZOPANIB: se está realizando un ensayo en Reino Unido donde los datos demuestran que 9 de 16 respuestas evaluables en los pacientes presentan un control de la enfermedad (56%). La mediana de la progresión libre de enfermedad fue de 3,2 meses, con una supervivencia total de 6,4 meses. Por ello se concluye que el Pazopanib tiene actividad clínica en el MCC en estadios avanzados. ("UKMCC - 01 A Phase II Study of Pazopanib (PAZ) in Metastatic Merkel Cell Carcinoma.," 2016)

- ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA: los MCC en estadios avanzados muestran una alta expresión de receptores de somatostatina (85% de los tumores) demostrado con el Octreoscan. Este hallazgo es importante ya que permite el uso de esta medicación para evitar el crecimiento tumoral. (Akaike et al., 2021).

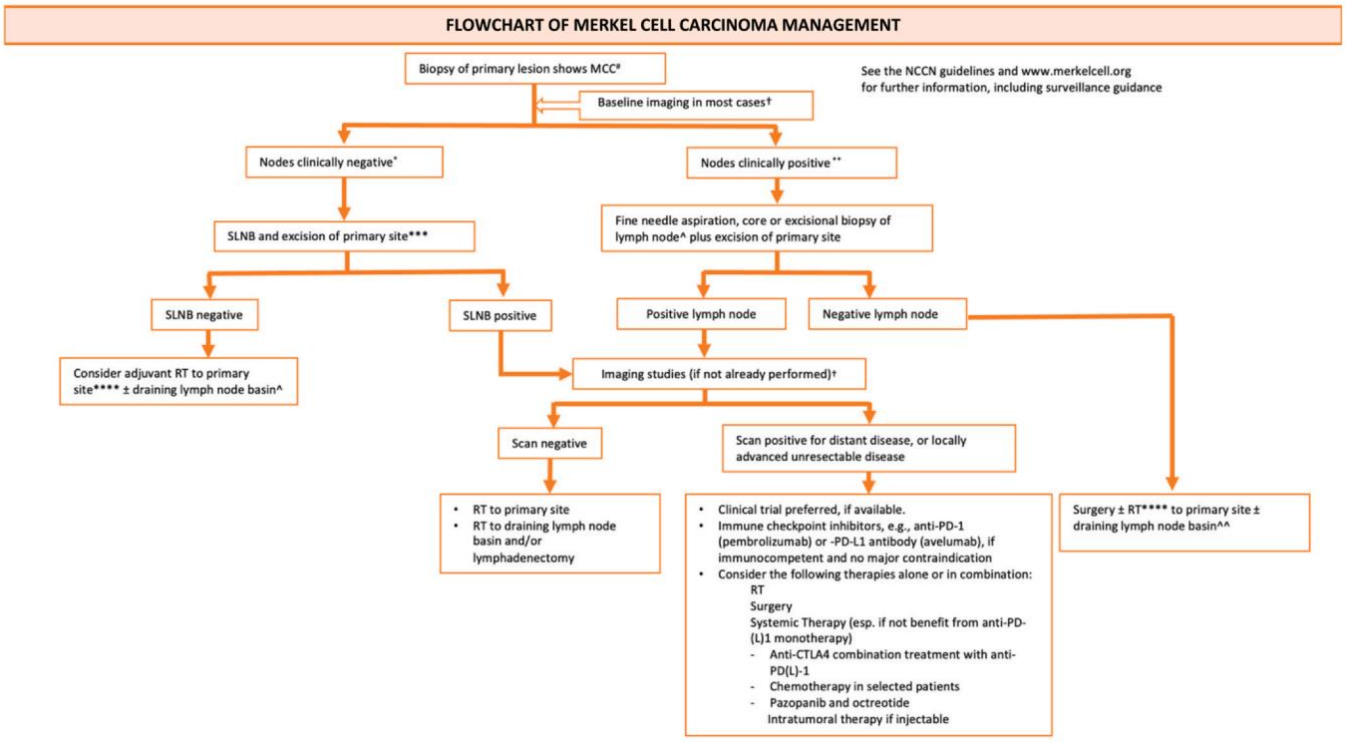

Figura 18. Manejo del carcinoma de Merkel. * No hay nódulos clínicos en el examen físico o por estudio de imagen. ** Nódulos patológicos en el examen físico o por estudio de imagen. *** BGC no está indicado si el paciente no se va a beneficiar de la información pronóstica, si no va a alterar el manejo de los ganglios regionales o si no es candidato a la cirugía. **** RDT adyuvante suele estar indicada a no ser que haya factores de bajo riesgo de seguimiento: lesión primaria < 1cm, lugar primario de la lesión en cabeza o cuello, no invasión linfovascular, márgenes patológicos negativos.

3. CARCINOMA DE CÉLULA PEQUEÑA DE PULMÓN/ CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMON (SCLC – SMALL CELL LUNG CANCER)

3.1. GENERALIDADES

El carcinoma de célula pequeña de pulmón es un tipo agresivo de cáncer de pulmón neuroendocrino responsable de aproximadamente el 14% de todos los cánceres de pulmón. En EEUU aproximadamente se diagnostican anualmente 31.000 pacientes. Importante destacar que este tipo de cáncer ha sufrido muy pocos avances en su tratamiento en los últimos años, por ello la tasa de supervivencia a los 5 años es menor del 7%, y en la mayoría de los casos los pacientes tienen una supervivencia de un año desde el diagnóstico o incluso menos. (Byers & Rudin, 2015). El factor de riesgo principal para el desarrollo de este tumor es el tabaco, y por ello muchas veces se denomina "el tumor del fumador". Esto, sumado a la frecuencia de la mutación en TP53 (>75 – 90%), da lugar a un tumor muy agresivo y complejo desde el punto de vista molecular, con una gran cantidad de mutaciones en el propio tumor.

3.2. GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

En uno de los estudios que se realizó para la caracterización de este tumor, uno de los elementos que se estudiaron fueron las características del paciente: por un lado se vio que la media de edad era de 69 años (entre los 32 y 86 años), fundamentalmente eran hombres (75,2%), diagnosticados en fase de enfermedad extendida (ED) (65,5%), el 75% eran fumadores en el momento del diagnóstico, 22,1% eran ex fumadores y solamente un 3,1% eran no fumadores. (Bordi et al., 2014).

A nivel inmunohistoquímico y molecular el análisis mostró que el 73,7% y 80% de los pacientes presentan TTF – 1 y cromogranina A, respectivamente; también se vio expresión de: CD56 (95%), Sinaptofisina (57%) y BCL2 (97,5%). Y ausente en todas las muestras estaba p63. (Bordi et al., 2014).

También se analizaron muestras en busca de: EGFR (1,8%) y c-MET (4,4%), y todas las muestras analizadas para BRAF, K-RAS, PDGFRa y cKIT, no estaban mutadas, sino que eran wild type. (Bordi et al., 2014).

IHC and molecular analysis.

TTF-1	
Positive	70 (61.9%)
Negative	18 (15.9%)
Not available	25 (22.1%)
p63	
Positive	0
Negative	83 (73.5%)
Not available	30 (26.5%)
Chromogranin	
Positive	78 (69%)
Negative	19 (16.8%)
Not available	16 (14.2%)
CD56	
Positive	102 (90.3%)
Negative	5 (4.4%)
Not available	6 (5.3%)
Synaptophysin	
Positive	61 (54%)
Negative	46 (40.7%)
Not available	6 (5.3%)
Bcl-2	
Positive	80 (70.8%)
Negative	2 (1.8%)
Not available	31 (27.4%)
EGFR	
Mutated	2 (1.8%)
Wild-type	111 (98.2%
BRAF	
Mutated	0
Wild-type	113 (100%)
c-KIT	
Mutated	0
Wild-type	82 (72.6%)
Not available	31 (27.4%)
c-MET	
Mutated	5 (4.4%)
Wild-type	108 (95.6%)
KRAS	
Mutated	0
Wild-type	82 (72.6%)
Not available	31 (27.4%)
PDGFRa	
Mutated	0
Wild-type	82 (72.6%)
Not available	31 (27.4%)

Figura 19. Análisis molecular e inmunohistoquímico de SCLC. (Bordi et al., 2014).

3.3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El SCLC como se ha comentado previamente deriva de precursores neuroendocrinos y se caracteriza por su rápido crecimiento y su desarrollo precoz de metástasis. La enfermedad suele aparecer clínicamente como una masa sintomática por afectación mediastínica. La enfermedad diseminada se encuentra presente en el 75 – 80% de los casos en el momento de diagnóstico.

Los síntomas más comunes con los que debuta la enfermedad son: tos, sibilancias, disnea, hemoptisis, y síntomas derivados de la compresión mediastínica por las adenopatías afectadas: vena cava superior (produciendo el síndrome de vena cava), o esófago (disfagia); también es habitual observar en estos pacientes un síndrome general con pérdida de peso, anorexia y astenia, así como debilidad, parálisis del nervio recurrente, dolor, fatiga y alteraciones neurológicas por las metástasis cerebrales (es el cáncer donde más frecuente es encontrar síndromes paraneoplásicos). Los lugares más frecuentes para las metástasis son: cerebro, hígado, glándulas suprarrenales y hueso.

En cuanto al diagnóstico, es importante el diagnóstico histológico de acuerdo con su morfología, así como el uso de la inmunohistoquímica con ciertos marcadores como Sinaptofisina, Cromogranina A, CD56 y MIB-1, que son útiles para confirmar el diagnóstico. El índice proliferativo Ki-67 muy elevado también ayuda para diferenciar el tumor de célula pequeña de otros tumores carcinoides. En función del lugar en el que se encuentra el tumor la obtención de la biopsia será por diferentes técnicas: broncoscopia, mediastinoscopia, ultrasonido endobronquial (EBUS) o toracoscopia si fuera necesario.

Para el estadiaje se realiza un TC con contraste torácico y abdominal, y además es fundamental realizar un TC craneal a todos los pacientes por el elevado riesgo de metástasis cerebrales que se da en este tipo de tumor, aunque es preferible realizar una RMN. Diferenciamos dos grupos: enfermedad limitada y enfermedad extendida, la diferencia en estos dos grupos viene determinada por el campo de radiación que ocupa la lesión, es decir, si la lesión está confinada a un hemitórax, con o sin afectación ganglionar, y corresponde con un único campo de radiación, hablamos entonces de enfermedad limitada. Pero esta clasificación está siendo sustituida por el estadiaje TNM, usado en la gran mayoría de tumores.

3.4. TRATAMIENTO

El tratamiento actual del SCLC es complicado por su agresividad y por las comorbilidades asociadas al tabaco que presentan los pacientes.

3.4.1. ENFERMEDAD LIMITADA DEL SCLC

Aproximadamente 1/3 de los pacientes diagnosticados con el SCLC presentan una enfermedad en estadio limitado, donde puede considerarse realizar una cirugía radical con el

objetivo de curar la enfermedad en caso de que no haya afectación nodal, pero no es muy frecuente por la agresividad del tumor y el riesgo de recidiva que tiene. Por ello, el tratamiento de elección es una combinación de radioterapia y quimioterapia. La quimioterapia recomendada en este caso es etopósido con cisplatino, administrado de forma concomitante con la radiación torácica.

3.4.2. ENFERMEDAD EXTENDIDA DEL SCLC

Entre un 60 – 70% de los pacientes diagnosticados de SCLC es en este estadio, con una enfermedad extendida. El tratamiento de elección es la quimioterapia, como en el caso de la enfermedad limitada se combina platino con etopósido, con respuestas en un 40 – 70% de los casos, con una supervivencia a los 2 años inferior al 5%, y a los 5 años inferior al 2%.

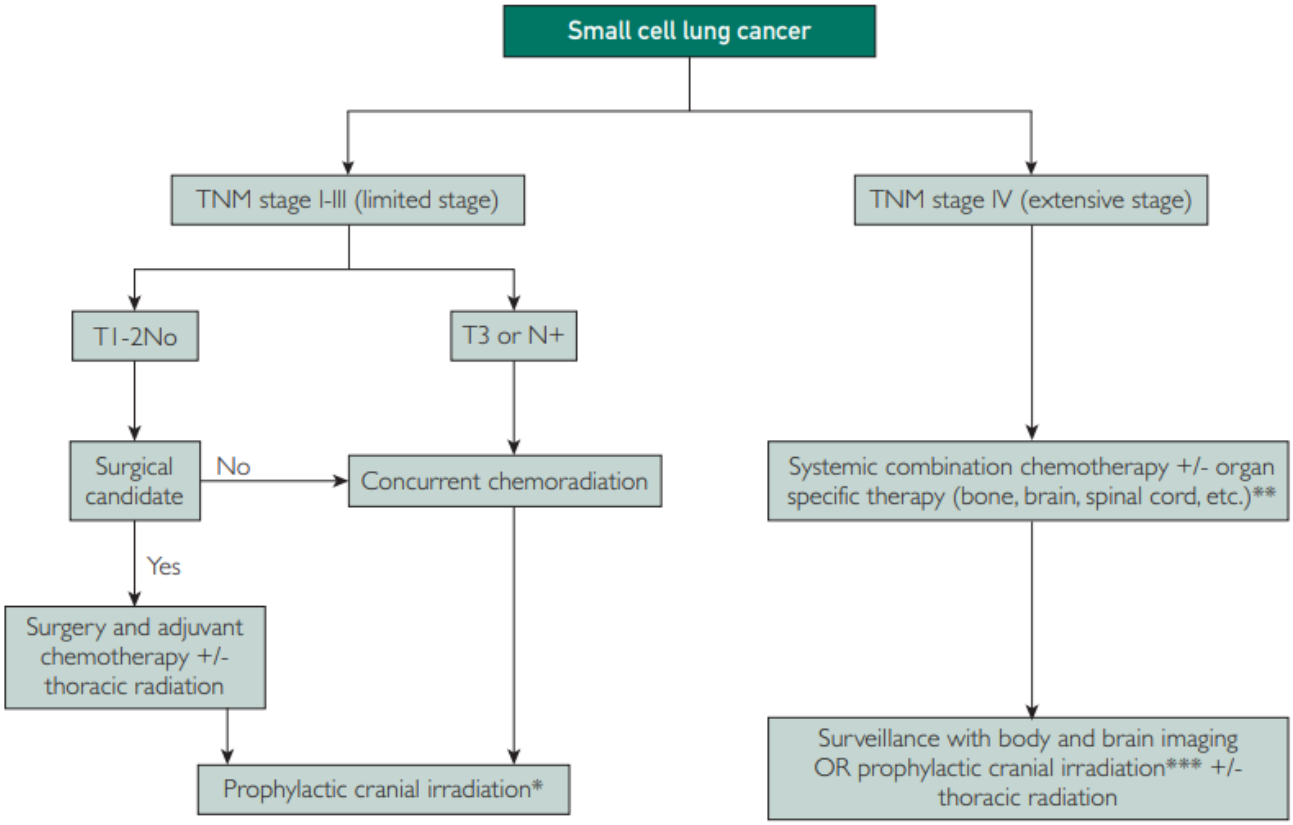

Figura 20. Algoritmo terapéutico del SCLC. El tratamiento a seguir dependerá de si nos encontramos en una enfermedad limitada o en una enfermedad extendida. En el primer caso se puede valorar la cirugía si la enfermedad no ha salido del pulmón, en caso contrario la quimioterapia será de elección y se valorará si se puede añadir radioterapia en función de las lesiones que presente el paciente. (Wang et al., 2019)

3.4.3. INMUNOTERAPIA

El SCLC tiene una fuerte asociación con el tabaco, por ello es un tumor que tiene una gran cantidad de mutaciones somáticas inducidas por la carcinogénesis de este mismo. Es importante considerar que esta tasa tan alta de mutaciones en estos tumores puede considerarse una ayuda a la hora de buscar nuevas terapias inmunológicas del check – point. Pero sí es cierto, que a pesar de tener una gran carga mutacional, la expresión de PD – L1 en estos tumores es muy baja, y todos los ensayos clínicos que se han realizado con esta inmunoterapia no han tenido muy buenos resultados, y la mejora en la supervivencia es de escasos meses. A día de hoy hay muchos ensayos clínicos en marcha sobre inmunoterapia, pero por el momento ninguno ha tenido una repercusión tan grande en el pronóstico de la enfermedad como sí ha sucedido en el MCC (Wang et al., 2019).

4. COMPARATIVA MCC Y SCLC. DISCUSIÓN.

El MCC y el SCLC son dos tumores neuroendocrinos muy agresivos, y constituyen los cánceres de peor pronóstico en piel y pulmón respectivamente. Además, en ambos casos, se trata de tumores poco frecuentes en comparación con otros cánceres que afectan a piel y pulmón, siendo esta una de las razones por las que su investigación, ha estado relegada a un segundo plano. Ésta, es una razón de peso por la que el desarrollo de terapias dirigidas efectivas en estos cánceres, no ha tenido el éxito “relativo”, de otros tumores más frecuentes, como por ejemplo el melanoma avanzado con el tratamiento con inhibidores de BRAF y MEK, o la neoadyuvancia en tumores avanzados de célula no pequeña de pulmón. Esta es una explicación realista para el infausto pronóstico de los pacientes diagnosticados con MCC o SCLC.

Como se ha expuesto en este trabajo, los últimos ensayos clínicos con inmunoterapia del check-point-inmune en el MCC sí que han tenido importancia clínica, ya que los datos indican que hay un aumento en la PFS de estos pacientes; algo que no ocurre en los casos de SCLC.

A la hora de comparar estos dos tumores, una de las características comunes más importantes es la histología, el análisis a nivel anatomopatológico es muy parecido, y muchas veces cuesta distinguir entre un MCC y un SCLC, ya que guardan cierta relación en su estructura histológica, como se puede ver en las siguientes imágenes (ver figura 21 y 22):

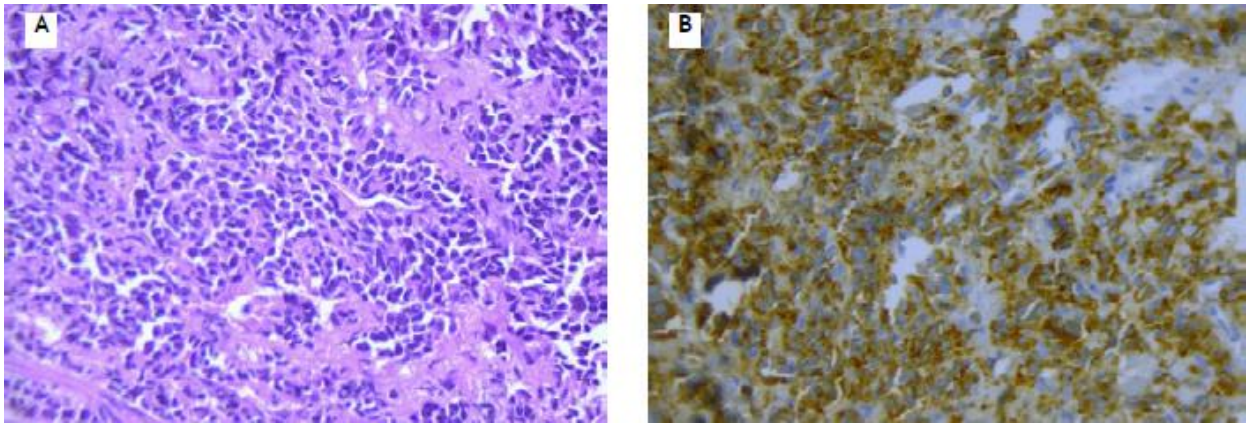

Figura 21. Estudio histológico SCLC. A. Carcinoma de células pequeñas que muestra un patrón trabecular. B. Carcinoma de células pequeñas que muestra expresión de Sinaptofisina. *(Barrionuevo Cornejo & Dueñas Hancco, 2019)*

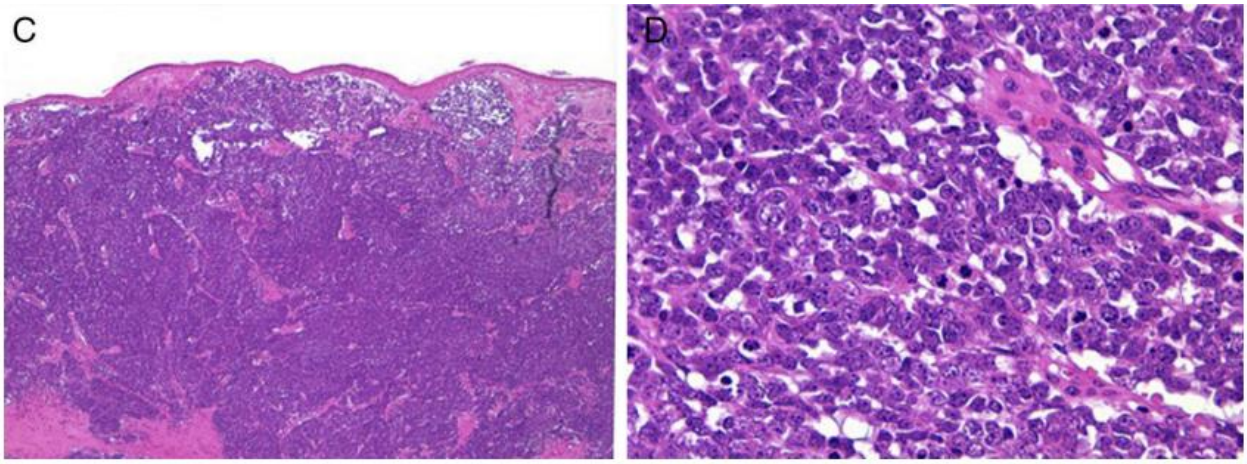

Figura 22. Estudio histológico MCC. C: tumor en dermis formado por células redondas basófilas y monomorfas. D: células redondas, azules, con escaso citoplasma y núcleo con cromatina fina y granular. (Llombart et al., 2017)

En lo que difieren estos dos tumores es en los marcadores que presentan, lo cual ya se ha comentado previamente (ver figura 8).

En el SCLC se ha establecido que la célula de origen son las células neuroendocrinas propias del pulmón, aunque no son las únicas células a partir de las cuales puede surgir (células club y células alveolares tipo 2, ambas a nivel respiratorio, también pueden ser origen de este tumor (Drapkin & Rudin, 2021)), mientras que en el MCC se desconoce completamente su célula de origen, aunque sí se ha relacionado el MCC con la radiación UV (como la mayoría de tumores dermatológicos) y lo más característico, con el Poliomavirus de Merkel (MCPyV); mientras que el SCLC se ha relacionado fuertemente con el tabaco. Además existen muchas similitudes poco destacadas hasta la fecha en los genes y mecanismos moleculares alterados (p.e. TP53 y RB1), y su contribución a la patogénesis molecular de ambas enfermedades (ver figura 2). Asimismo, el estudio de mecanismos que se han encontrado alterados y que pueden tener una actividad importante compartida por ambas enfermedades aparte de las anteriormente expuestas son: NOTCH, PI3K ($PTEN^{mut.}$), CREB, MYC (c-MYC, N-MYC). En este sentido, una nueva diana terapéutica se ha propuesto para el tratamiento de SCLC a través del uso de inhibidores de la AURKB (Oser et al., 2019). La AURKB es una proteína kinasa que participa en la progresión de las últimas fases del

ciclo celular, y su actividad es compatible con cánceres de alta proliferación (Ki67+) como es el caso de SCLC y de MCCs (ver arriba). Recientemente datos del Lab. de JP Vaqué en la UC, han identificado esta proteína como un target transcripcional de CREB que se expresa de forma específica en MCC (vs. piel normal). En este contexto, AURKB se expresa en mayor medida en los MCPyV- que en los MCPyV+ donde también se expresa, pero a un nivel inferior (datos no publicados y compartidos por JP Vaqué para la discusión de este proyecto). Estos datos ofrecen un abanico más completo, novedoso y común de dianas moleculares que por un lado ayudan a explicar la tumorogénesis y progresión de MCC y SCLC, por el otro constituyen nuevas dianas terapéuticas tanto en solitario como en potenciales combinaciones, dada la heterogeneidad y complejidad genómica y molecular de ambos tumores, y además contribuyen a caracterizar pacientes que se puedan beneficiar de combinaciones de estas potenciales nuevas terapias junto con la inmunoterapia.

	MERKEL	**MICROCÍTICO**
TP53	76%	90%
RB1	45%	65%
NOTCH 1	50%	2 – 15%
PI3K	21%	2,7 – 6%
CREBBP/p300 (CREB)	N/D	15-17 y 5-13% muts. respectivamente
MYC	4%	20 – 30%
AURKB	alta expresión	N/D

5. CONCLUSIONES

1.- Tanto los MCCs como los SCLCs constituyen tumores que expresan marcadores neuroendocrinos, el primero con un origen celular incierto, y el segundo con un origen no claramente establecido entre las células neuroendocrinas del pulmón, las células club y las células alveolares tipo 2, siendo las primeras las que se entienden como origen principal.

2.- A pesar de los avances de la caracterización molecular y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas en el campo del cáncer humano, siguen siendo dos tumores muy agresivos con un pronóstico infausto para el paciente.

3.- Existen una serie de características histológicas, genéticas y sobre su mecanismo de aparición compartidas entre ambos tipos de tumores. Esto puede permitir que se plantee una investigación compatible con las características de ambos tipos de tumores, pudiendo extrapolar sus resultados de un tumor a otro.

4.- Mientras que el uso de ICI en MCCs tiene una buena tasa de respuesta (ORR) y ofrece un aumento de la PSF de unos meses, en el caso de los SCLC no tienen una respuesta tan positiva. Es posible que datos moleculares sobre potenciales marcadores predictores de respuesta de

pacientes con MCC, tratados con ICI, puedan servir para formular hipótesis que mejoren la selección de pacientes con SCLC cuya repuesta a la inmunoterapia sea más positiva.

5.- La investigación de nuevos abordajes de terapia dirigida basadas en datos moleculares puede tener un impacto común en MCC y en SCLC, como por ejemplo el uso de AURKB en SCLC trasladado al MCC.

6.- Es posible que desarrollar estrategias de tratamiento de cánceres heterogéneos, desde el punto de vista molecular, como por ejemplo lo MCC-MCPyV-, se pueda beneficiar del desarrollo de terapias de combinación entre diferentes inhibidores dirigidos +/- ICIs (ver arriba). Este abordaje, en combinación con la caracterización molecular de las lesiones, puede ser interesante para prevenir resistencias al tratamiento.

6. BIBLIOGRAFÍA

Akaike, T., & Nghiem, P. (2022). Scientific and clinical developments in Merkel cell carcinoma: A polyomavirus-driven, often-lethal skin cancer. In *Journal of Dermatological Science* (Vol. 105, Issue 1, pp. 2–10). Elsevier Ireland Ltd. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.10.004

Akaike, T., Qazi, J., Anderson, A., Behnia, F. S., Shinohara, M. M., Akaike, G., Hippe, D. S., Thomas, H., Takagishi, S. R., Lachance, K., Park, S. Y., Tarabadkar, E. S., Iyer, J. G., Blom, A., Parvathaneni, U., Vesselle, H., Nghiem, P., & Bhatia, S. (2021). High somatostatin receptor expression and efficacy of somatostatin analogues in patients with metastatic Merkel cell carcinoma*. *British Journal of Dermatology*, *184*(2), 319–327. https://doi.org/10.1111/bjd.19150

Arroyo Varela, M., Bautista Moreno, R., Claros Díaz, M. G., & De la Cruz Ríos, J. L. (2015, September 24). *Genómica del cáncer de pulmón*. Encuentros En La Biología.

Balaguer, J., & Castel, V. (2008). Oncología: Neuroblastoma. *Anales de Pediatria Continuada*, *6*(5), 276–283. https://doi.org/10.1016/S1696-2818(08)74880-7

Barrionuevo Cornejo, C., & Dueñas Hancco, D. (2019). Clasificación actual del carcinoma de pulmón. Consideraciones histológicas, inmunofenotípicas, moleculares y clínicas. *Horizonte Médico (Lima)*, *19*(4), 74–83. https://doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n4.11

Becker, J. C., Stang, A., Decaprio, J. A., Cerroni, L., Lebbé, C., Veness, M., & Nghiem, P. (2017). Merkel cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.77

Bichakjian, C. K., Olencki, T., Aasi, S. Z., Alam, M., Andersen, J. S., Blitzblau, R., Bowen, G. M., Contreras, C. M., Daniels, G. A., Decker, R., Farma, J. M., Fisher, K., Gastman, B., Ghosh, K., Grekin, R. C., Grossman, K., Ho, A. L., Lewis, K. D., Loss, M., … Engh, A. M. (2018). Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018. In *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network* (Vol. 16, Issue 6, pp. 742–774). Harborside Press. https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0055

Bordi, P., Tiseo, M., Barbieri, F., Bavieri, M., Sartori, G., Marchetti, A., Buttitta, F., Bortesi, B., Ambrosini-Spaltro, A., Gnetti, L., Silini, E. M., Ardizzoni, A., & Rossi, G. (2014). Gene mutations in small-cell lung cancer (SCLC): Results of a panel of 6 genes in a cohort of Italian patients. *Lung Cancer*, *86*(3), 324–328. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.10.002

Byers, L. A., & Rudin, C. M. (2015). Small cell lung cancer: Where do we go from here? In *Cancer* (Vol. 121, Issue 5, pp. 664–672). John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1002/cncr.29098

Cai, L., DeBerardinis, R. J., Xiao, G., Minna, J. D., & Xie, Y. (2022). A Pan-Cancer Assessment of RB1/TP53 Co-Mutations. *Cancers*, *14*(17). https://doi.org/10.3390/cancers14174199

Carcinoid Cancer Foundation website. (2022, February). *Neuroendocrine Tumors: Statistics*. Cancer.Net. https://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumors/statistics#:~:text=Overall%2C%20it%20is%20estimated%20that,are%20living%20with%20this%20diagnosis.

Chen, H. J., Poran, A., Unni, A. M., Huang, S. X., Elemento, O., Snoeck, H. W., & Varmus, H. (2019). Generation of pulmonary neuroendocrine cells and SCLC-like tumors from human embryonic stem cells. *Journal of Experimental Medicine*, *216*(3), 674–687. https://doi.org/10.1084/jem.20181155

DeCaprio, J. A. (2021). Molecular Pathogenesis of Merkel Cell Carcinoma. *Annueal Review Pathology: Mechanisms of Disease*, *16*, 69–91.

DeCoste, R. C., Walsh, N. M., Gaston, D., Ly, T. Y., Pasternak, S., Cutler, S., Nightingale, M., & Carter, M. D. (2022). RB1-deficient squamous cell carcinoma: the proposed source of combined Merkel cell carcinoma. *Modern Pathology*, *35*(12), 1829–1836. https://doi.org/10.1038/s41379-022-01151-2

Drapkin, B. J., & Rudin, C. M. (2021). Advances in small-cell lung cancer (SCLC) translational research. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *11*(4). https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038240

Fang, L. C., Lemos, B., Douglas, J., Iyer, J., & Nghiem, P. (2010). Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive merkel cell carcinoma. *Cancer*, *116*(7), 1783–1790. https://doi.org/10.1002/cncr.24919

Gauci, M. L., Aristei, C., Becker, J. C., Blom, A., Bataille, V., Dreno, B., Del Marmol, V., Forsea, A. M., Fargnoli, M. C., Grob, J. J., Gomes, F., Hauschild, A., Hoeller, C., Harwood, C., Kelleners-Smeets, N., Kaufmann, R., Lallas, A., Malvehy, J., Moreno-Ramirez, D., … Lebbé, C. (2022). Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022. In *European Journal of Cancer* (Vol. 171, pp. 203–231). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.043

George, J., Lim, J. S., Jang, S. J., Cun, Y., Ozretia, L., Kong, G., Leenders, F., Lu, X., Fernández-Cuesta, L., Bosco, G., Müller, C., Dahmen, I., Jahchan, N. S., Park, K. S., Yang, D., Karnezis, A. N., Vaka, D., Torres, A., Wang, M. S., … Thomas, R. K. (2015). Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*, *524*(7563), 47–53. https://doi.org/10.1038/nature14664

Goh, G., Walradt, T., Markarov, V., Blom, A., Riaz, N., Doumani, R., Stafstrom, K., Moshiri, A., Yelistratova, L., Levinsohn, J., Chan, T. A., Nghiem, P., Lifton, R. P., & Choi, J. (n.d.). Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. In *Oncotarget* (Vol. 7, Issue 3). www.impactjournals.com/oncotarget/

González-Vela, M. del C., Curiel-Olmo, S., Derdak, S., Beltran, S., Santibañez, M., Martínez, N., Castillo-Trujillo, A., Gut, M., Sánchez-Pacheco, R., Almaraz, C., Cereceda, L., Llombart, B., Agraz-Doblas, A., Revert-Arce, J., López Guerrero, J. A., Mollejo, M., Marrón, P. I., Ortiz-Romero, P., Fernandez-Cuesta, L., … Vaqué, J. P. (2017). Shared Oncogenic Pathways Implicated in Both Virus-Positive and UV-Induced Merkel Cell Carcinomas. *Journal of Investigative Dermatology*, *137*(1), 197–206. https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.08.015

Harms, K. L., Healy, M. A., Nghiem, P., Sober, A. J., Johnson, T. M., Bichakjian, C. K., & Wong, S. L. (2016). Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Annals of Surgical Oncology*, *23*(11), 3564–3571. https://doi.org/10.1245/s10434-016-5266-4

Hernando, J., & Capdevilla, J. (2022, November 25). *Tumores neuroendocrinos*. SEOM. https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumor-neuroendocrino

Iyer, J. G., Blom, A., Doumani, R., Lewis, C., Tarabadkar, E. S., Anderson, A., Ma, C., Bestick, A., Parvathaneni, U., Bhatia, S., & Nghiem, P. (2016). Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Medicine*, *5*(9), 2294–2301. https://doi.org/10.1002/cam4.815

Jing, L., Ott, M., Church, C. D., Kulikauskas, R. M., Ibrani, D., Iyer, J. G., Afanasiev, O. K., Colunga, A., Cook, M. M., Xie, H., Greninger, A. L., Paulson, K. G., Chapuis, A. G., Bhatia, S., Nghiem, P., & Koelle, D. M.

(2020). Prevalent and diverse intratumoral oncoprotein-specific CD8+ T cells within polyomavirus-driven merkel cell carcinomas. *Cancer Immunology Research*, *8*(5), 648–659. https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0647

Kaufman, H. L., Russell, J., Hamid, O., Bhatia, S., Terheyden, P., D'Angelo, S. P., Shih, K. C., Lebbé, C., Linette, G. P., Milella, M., Brownell, I., Lewis, K. D., Lorch, J. H., Chin, K., Mahnke, L., von Heydebreck, A., Cuillerot, J. M., & Nghiem, P. (2016). Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, *17*(10), 1374–1385. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3

Llombart, B., Requena, C., & Cruz, J. (2017). Actualización en el carcinoma de células de Merkel: Epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y estadificación. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, *108*(2), 108–119. https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.07.022

Ly, T. Y., Walsh, N. M., & Pasternak, S. (2012). The spectrum of Merkel cell polyomavirus expression in Merkel cell carcinoma, in a variety of cutaneous neoplasms, and in neuroendocrine carcinomas from different anatomical sites. *Human Pathology*, *43*(4), 557–566. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.06.005

Modlin, I. M., Bodei, L., & Kidd, M. (2016). Neuroendocrine tumor biomarkers: From monoanalytes to transcripts and algorithms. In *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 30, Issue 1, pp. 59–77). Bailliere Tindall Ltd. https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.01.002

Molina, R., Filella, X., & Augé, J. M. (2004). ProGRP: A new biomarker for small cell lung cancer. In *Clinical Biochemistry* (Vol. 37, Issue 7, pp. 505–511). https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.05.007

Morrison, K. M., Miesegaes, G. R., Lumpkin, E. A., & Maricich, S. M. (2009). Mammalian Merkel cells are descended from the epidermal lineage. *Developmental Biology*, *336*(1), 76–83. https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.09.032

Narisawa, Y., Koba, S., Inoue, T., & Nagase, K. (2015). Histogenesis of pure and combined Merkel cell carcinomas: An immunohistochemical study of 14 cases. *Journal of Dermatology*, *42*(5), 445–452. https://doi.org/10.1111/1346-8138.12808

Nghiem, P. T., Bhatia, S., Lipson, E. J., Kudchadkar, R. R., Miller, N. J., Annamalai, L., Berry, S., Chartash, E. K., Daud, A., Fling, S. P., Friedlander, P. A., Kluger, H. M., Kohrt, H. E., Lundgren, L., Margolin, K., Mitchell, A., Olencki, T., Pardoll, D. M., Reddy, S. A., … Cheever, M. A. (2016). PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, *374*(26), 2542–2552. https://doi.org/10.1056/nejmoa1603702

Novak, D., Hüser, L., Elton, J. J., Umansky, V., Altevogt, P., & Utikal, J. (2020). SOX2 in development and cancer biology. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 67, pp. 74–82). Academic Press. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.007

Oronsky, B., Ma, P. C., Morgensztern, D., & Carter, C. A. (2017). Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. In *Neoplasia (United States)* (Vol. 19, Issue 12, pp. 991–1002). Neoplasia Press, Inc. https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.09.002

Oser, M. G., Fonseca, R., Chakraborty, A. A., Brough, R., Spektor, A., Jennings, R. B., Flaifel, A., Novak, J. S., Gulati, A., Buss, E., Younger, S. T., McBrayer, S. K., Cowley, G. S., Bonal, D. M., Nguyen, Q. De, Brulle-Soumare, L., Taylor, P., Cairo, S., Ryan, C. J., … Kaelin, W. G. (2019). Cells lacking the RB1 tumor

suppressor gene are hyperdependent on aurora B kinase for survival. *Cancer Discovery*, *9*(2), 230–247. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0389

Ramahi, E., Choi, J., Fuller, C. D., & Eng, T. Y. (2013). Merkel cell carcinoma. In *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* (Vol. 36, Issue 3, pp. 299–309). https://doi.org/10.1097/COC.0b013e318210f83c

Sánchez-López, E., Díez, R. R., Vita, J. R., Mateos, S. R., Díez, R. R. R., García, E. R., Barria, C. L., Mezzano, S., Selgas, R., Egido, J., Ortiz, A., & Ruiz-Ortega, M. (2009). El factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF): Factor clave en el inicio y la progresión del dano renal. In *Nefrologia* (Vol. 29, Issue 5, pp. 382–391). https://doi.org/10.3265/NEFROLOGIA.2009.29.5.5429.EN.FULL

Stang, A., Becker, J. C., Nghiem, P., & Ferlay, J. (2018). The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment. *European Journal of Cancer*, *94*, 47–60. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.003

Tran, C. G., Sherman, S. K., Scott, A. T., Ear, P. H., Chandrasekharan, C., Bellizzi, A. M., Dillon, J. S., O'Dorisio, T. M., & Howe, J. R. (2021). It Is Time to Rethink Biomarkers for Surveillance of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Annals of Surgical Oncology*, *28*(2), 732–741. https://doi.org/10.1245/s10434-020-08784-0

UKMCC - 01 A phase II study of pazopanib (PAZ) in metastatic Merkel cell carcinoma. (2016). *ASCO Meeting*. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9542

Verhaegen, M. E., Mangelberger, D., Harms, P. W., Eberl, M., Wilbert, D. M., Meireles, J., Bichakjian, C. K., Saunders, T. L., Wong, S. Y., & Dlugosz, A. A. (2017). Merkel cell polyomavirus small T antigen initiates merkel cell carcinoma-like tumor development in mice. *Cancer Research*, *77*(12), 3151–3157. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0035

Walsh, N. M. (2016). Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma (1986–2016): a 30-year perspective. In *Journal of Cutaneous Pathology* (Vol. 43, Issue 12, pp. 1150–1154). Blackwell Publishing Ltd. https://doi.org/10.1111/cup.12812

Wang, S., Zimmermann, S., Parikh, K., Mansfield, A. S., & Adjei, A. A. (2019). Current Diagnosis and Management of Small-Cell Lung Cancer. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 94, Issue 8, pp. 1599–1622). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.034

Wolin, E. M. (2013). PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors in the therapy of pancreatic neuroendocrine tumors. In *Cancer Letters* (Vol. 335, Issue 1, pp. 1–8). Elsevier Ireland Ltd. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.02.016