



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Carcinoma de células de Merkel: Estudo comparativo de casos do Servizo de Anatomía Patolóxica do Hospital Clínico de Santiago coa literatura**

**Carcinoma de células de Merkel: Estudio comparativo de casos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de Santiago con la literatura**

**Merkel cell carcinoma: Comparison between cases from the Pathological Anatomy department of Santiago de Compostela and the literature**

**Autor:** Alexis Otero González

**Titor:** José Manuel Suárez Peñaranda

**Departamento:** Ciencias Forenses,  
Anatomía Patolóxica, Xinecoloxía e  
Obstetricia e Pediatría

Xuño do 2021

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

## Resumen

**Introducción:** El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor cutáneo neuroendocrino muy agresivo e infrecuente. Se presenta normalmente en gente de edad avanzada en zonas expuestas al Sol.

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de todos los pacientes que fueron diagnosticados de CCM entre 2000 y 2020 en el Hospital Clínico de Santiago. Se recogen variables epidemiológicas, clínicas, histológicas y evolutivas. Se realizó un análisis de supervivencia usando el modelo Kaplan-Meier.

**Resultados:** De los 45 pacientes diagnosticados 17 son varones y 28 mujeres. La edad media al diagnóstico es 81,51 años. Se observó un aumento de casos entre 2000-2010 y 2011-2020 (13 vs 32). Las localizaciones más frecuentes fueron cabeza y cuello y extremidades inferiores. La mayoría de los pacientes presentaron estadios locales, en el 33,33% se demostró afectación ganglionar al diagnóstico. Los marcadores histológicos más empleados para el diagnóstico fueron CK20, sinaptofisina, cromogranina A, CD45 y TTF1. La presencia de infiltración perineural y vascular se observó en el 6,67%. La opción de tratamiento elegida en la mayoría de los tumores fue la cirugía. Una de nuestras pacientes experimentó regresión tumoral después de la biopsia. El tiempo de seguimiento medio fue de 27,33 meses. 13 de los pacientes murieron por causa tumoral. Se ven como factores de buen pronóstico la localización en miembros superiores y el sexo femenino.

**Conclusión:** La rapidez diagnóstica es esencial para el pronóstico de estos pacientes. En nuestros casos las edades de presentación son más avanzadas y predomina el sexo femenino. Con todo, los otros aspectos clínicos e histopatológicos se asemejan a la evidencia recogida en la literatura.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma de células de Merkel; Epidemiología; Clínica; Histopatología

## Resumo

**Introducción:** O carcinoma de células de Merkel (CCM) é un tumor cutáneo neuroendocrino moi agresivo e infrecuente. Preséntase normalmente en xente de idade avanzada en zonas expostas ao Sol.

**Material e métodos:** Estudo observacional, retrospectivo e descritivo de todos os pacientes que foron diagnosticados de CCM entre 2000 e 2020 no Hospital Clínico de Santiago. Recóllense variables epidemiolóxicas, clínicas, histolóxicas e evolutivas. Realizouse un análise de supervivencia usando o modelo Kaplan-Meier.

**Resultados:** Dos 45 pacientes diagnosticados 17 son varóns e 28 mulleres. A idade media ao diagnóstico é 81,51 anos. Observouse un aumento de casos entre 2000-2010 e 2011-2020 (13 vs 32). As localizacións máis frecuentes foron cabeza e pescozo e extremidades inferiores. A maioría dos pacientes presentaron estadios locais, no 33,33% demostrouse afectación ganglionar ao diagnóstico. Os marcadores histolóxicos máis empregados para o diagnóstico foron CK20, sinaptofisina, cromogranina A, CD45 e TTF1. A presenza de infiltración perineural e vascular observouse no 6,67%. A opción de tratamento elixida na maioría dos tumores foi a cirurxía. Unha das nosas pacientes experimentou regresión tumoral despois da biopsia. O tempo de seguimento medio foi de 27,33 meses. 13 dos pacientes morreron por causa

tumoral. Vense como factores de bo pronóstico a localización en membros superiores e o sexo feminino.

Conclusión: A rapidez diagnóstica é esencial para o pronóstico destes pacientes. Nos nosos casos as idades de presentación son máis avanzadas e predomina o sexo feminino. Con respecto aos outros aspectos clínicos e histopatolóxicos aseméllanse á evidencia recollida na literatura.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma de células de Merkel; Epidemioloxía; Clínica; Histopatoloxía

## **Abstract**

Introduction: Merkel cell carcinoma (MCC) is a an unusual and highly aggressive primary cutaneous neuroendocrine tumor. Usually, presenting on sun-exposed areas of elderly people.

Materials and methods: Retrospective, descriptive and observational study of all of the patients who were diagnosed with MCC between 2000 and 2020 in the Clinical Hospital of Santiago de Compostela. We retrieved epidemiologic, clinic, histologic and evolutive variables from the files of the Department of Pathology. A survival analysis was made using Kaplan-Meier model.

Results: Of the 45 patients diagnosed 17 were males and 28 females. The mean age at diagnosis was 81,51 years. It was observed an increase of cases between 2000-2010 and 2011-2020 (13 vs 32). The most frequent locations were head and neck and lower limbs. The majority of the patients presented local disease, in the 33,33% lymph node extension was found at the moment of diagnosis. The immunohistochemical markers that were often used were CK20, synaptophysin, chromogranin A, CD45 and TTF1. Presence of neural and vascular invasion was found in the 6,67%. Surgery was the main treatment of choice in most cases. One of our patients had a regression of the tumor after biopsy. The mean follow-up time was 27,33 months. 13 of the patients died because due to tumor progression. Tumors located in the upper limbs or in females demonstrated a relative better prognosis.

Conclusion: Early diagnosis is a key factor in long-term prognosis of MCC. In our series the presentation age was higher than usually reported and female sex was predominant. The other clinical and histopathological aspects are similar to the literature.

**KEY WORDS:** Merkel cell carcinoma; Epidemiology; Clinical features; Histopathology

# Índice

<b>1</b>	<b>Introducción .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1</b>	<b>Epidemiología.....</b>	<b>5</b>
1.1.1	<i>Factores de riesgo .....</i>	<i>5</i>
<b>1.2</b>	<b>Etiopatogenia .....</b>	<b>7</b>
1.2.1	<i>Positividad para MCyP .....</i>	<i>7</i>
1.2.2	<i>Negatividad para MCyP.....</i>	<i>7</i>
<b>1.3</b>	<b>Aspectos clínicos .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4</b>	<b>Características histopatológicas .....</b>	<b>9</b>
1.4.1	<i>Diagnóstico diferencial .....</i>	<i>10</i>
1.4.1.1	<i>Carcinoma basocelular .....</i>	<i>10</i>
1.4.1.2	<i>Carcinoma de células escamosas .....</i>	<i>11</i>
1.4.1.3	<i>Otros carcinomas cutáneos .....</i>	<i>11</i>
1.4.1.4	<i>Melanoma .....</i>	<i>11</i>
1.4.1.5	<i>Carcinoma neuroendocrino metastásico.....</i>	<i>11</i>
1.4.1.6	<i>Tumor neuroendocrino metastásico bien diferenciado .....</i>	<i>11</i>
1.4.1.7	<i>Sarcoma de Ewing.....</i>	<i>12</i>
1.4.1.8	<i>Linfoma.....</i>	<i>12</i>
<b>1.5</b>	<b>Manejo y pronóstico .....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>Material y Métodos .....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Discusión .....</b>	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>Conclusión .....</b>	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>30</b>

# 1 Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor cutáneo neuroendocrino primario extremadamente agresivo y poco frecuente (1). Fue descrito por primera vez por Toker (2) en 1972 como un carcinoma trabecular. Más adelante se realizó su estudio ultraestructural donde se encontraron gránulos neuroendocrinos y se sugirió a las células de Merkel como origen del carcinoma (3).

A día de hoy no se han confirmado como precursoras y se sospecha que las verdaderas células precursoras puedan ser o pre/pro linfocitos B o fibroblastos (4). Por este motivo, y aunque el nombre de CCM es el más utilizado, en la literatura también aparece documentado con otros nombres como apudoma cutáneo, carcinoma anaplásico de la piel, carcinoma endocrino de la piel, carcinoma primario de células pequeñas de la piel, Merkeloma o carcinoma cutáneo neuroendocrino primario (1).

## 1.1 EPIDEMIOLOGÍA

En España existe un estudio que recoge la incidencia de CCM en la provincia de Girona con una tasa de incidencia cruda de 0,28 (95%IC 0,15-0,4) por cada 100.000 habitantes al año y una tasa estandarizada con la población mundial de 0,12 (95%IC 0,04-0,2) por cada 100.000 habitantes al año (5). De igual modo, se puede obtener una idea de la rareza de este carcinoma viendo las incidencias de otros países (1). Por ejemplo, se estima que aproximadamente hay 2500 casos por año en la Unión Europea y que 1000 de estos morirán por causa del CCM, demostrándose así la gran agresividad del CCM convirtiéndolo en uno de los cánceres cutáneos más letales (4).

Otras incidencias de interés documentadas en la literatura son la de Estados Unidos en 2013 de 0,7 casos por cada 100.000 habitantes (95%IC 0,7-0,8), la de Suecia de 0,3 casos por cada 100.000 habitantes en 2012 y la de Queensland en Australia de 1,6 casos por cada 100.000 habitantes entre 2006-2010 (6,7). Observando estas incidencias y confrontándolas con incidencias anteriores de estos países se percibe un aumento que es posible que se deba a la mayor familiaridad de los médicos con el tumor y a una mejor caracterización inmunohistoquímica que ayuda a clasificarlo correctamente (6). Con todo, se proyecta que su incidencia siga aumentando en los próximos años con el envejecimiento de la población en los países más desarrollados como Estados Unidos, siendo esta relación con la edad más marcada para este tipo de tumor que para el melanoma y otros tumores sólidos (7).

En comparación con otros tumores de la piel es resaltable que menos del 1% de los cánceres cutáneos son CCM pero en mortalidad este es el tercero después del melanoma y el carcinoma de células escamosas (1). Asimismo, se puede aseverar que el melanoma es aproximadamente 40 veces más probable que el CCM (4).

### 1.1.1 Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo documentados en la literatura se encuentra el ser de raza caucásica siendo menor el riesgo en las personas negras, hispanas y asiáticas (6,8). No obstante, se han documentado casos en todo tipo de razas pero con una incidencia estimada muy por debajo de

la de caucásicos (por ejemplo en negros de 0,01 por 100.000) (1,9). Asimismo la edad es un factor importante, según se adelantó antes, situándose el pico de incidencia entre los setenta y los ochenta años (1). La edad media en el momento del diagnóstico es de 75 años (6). Existen casos en pacientes más jóvenes, siendo el más joven descrito en una niña de 7 años (10). Estos casos en menores de 30 años, aunque representan menos del 1% de los casos totales de CCM, es más probable que se encuentren en estadios más avanzados (11). En cuanto a la distribución por sexos podemos decir que en ciertas profesiones relacionadas con más exposición solar hay mayor prevalencia de CCM en varones que en mujeres (1,4:1) pero en otras no se encuentra esta diferencia entre sexos (1).

Un factor de riesgo ampliamente documentado en la literatura y que además interviene en la etiopatogenia del CCM es la exposición a rayos solares UV (6). Se ve un predominio de la localización tumoral en zonas expuestas al sol (sobre un 81% del total) donde predomina la cabeza y el cuello (entre 29-48% de los primarios) (12). Se observa un incremento de incidencia en personas que han sido tratadas con radioterapia o con PUVA (fotoquimioterapia con psoraleno) relatándose un aumento de 100 veces la incidencia del CCM en los tratados con PUVA (6,9). Destacable también es la relación encontrada con otros tumores cutáneos relacionados con la exposición a la radiación ultravioleta como son el carcinoma epidermoide, el carcinoma basocelular y el melanoma pudiendo aparecer antes, después o al mismo tiempo que el CCM (1). De hecho, los pacientes que tuvieron melanoma tienen 3 veces más riesgo de CCM que la población general (1). Asimismo se han relacionado otras lesiones en la piel con el riesgo de padecer CCM como es el eritema ab igne (1).

La inmunosupresión también se considera un factor de riesgo para el desarrollo de CCM. Se encuentra asociación entre el trasplante de órganos sólidos (sobre todo de riñón y cardíaco) y el CCM (13). El ratio de melanoma con respecto a CCM en trasplantados es de 6:1 y en la población en general es de 65:1 (1). El tiempo que transcurre desde el trasplante hasta la aparición del CCM es de media 10 años (1). Igualmente algunos tratamientos para evitar el rechazo del trasplante aumentan el riesgo (por ejemplo los inhibidores de mTor que en contraposición disminuyen el riesgo de carcinoma epidermoide cutáneo y la azatioprina o la ciclosporina que se sospecha que puedan tener un efecto sinérgico con la radiación ultravioleta) (13). De igual modo la infección por VIH se ha relacionado con una edad de presentación más temprana, con el incremento de su localización en zonas no expuestas al sol (aproximadamente el 35% en las nalgas) y con un riesgo de padecer CCM 13 veces superior a la población general (1).

Otras causas de deficiencias inmunológicas como son las neoplasias hematológicas (entre ellas la más importante es la leucemia linfocítica crónica B) u otro tipo de neoplasias sólidas (de pulmón, mama, próstata, páncreas y colon) también han sido asociadas con un incremento del riesgo de padecer CCM (1,6). Asimismo se encuentra un mayor riesgo de desarrollar después del CCM un segundo cáncer (sobre todo hematológico, de mama, de ovario o epidermoide cutáneo)(9). El CCM está igualmente asociado con algunas enfermedades autoinmunes (por ejemplo la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y las enfermedades inflamatorias intestinales) y se han visto casos esporádicos asociados al síndrome de Cowden y a la displasia ectodérmica (1). La exposición crónica al arsénico también parece estar asociada a mayor riesgo (6).

El papel del poliomavirus de células de Merkel (MCyP) es fundamental para la patogénesis, sin embargo, es un virus muy común en la población general y la primoinfección suele ocurrir en la infancia y sin síntomas por lo que no se plantea la posibilidad de una vacuna preventiva (6).

## 1.2 ETIOPATOGENIA

Sobre la carcinogénesis del CCM se postula la existencia de dos vías: la que es iniciada por la integración del MCyP en el genoma celular y en la que el daño en el ADN es causado por exposición a la radiación UV (6). La primera, en la que interviene el MCyP, es probablemente la más frecuente en el hemisferio norte ya que sobre el 80% de los CCM de este hemisferio muestran positividad para el MCyP en la inmunohistoquímica, mientras que la mayoría que son MCyP- se encuentran en el hemisferio sur (14).

### 1.2.1 Positividad para MCyP

El MCyP fue descubierto en 2008 en el 80% de CCM de una serie de 10 casos y su incorporación al genoma indicó su papel en la patogénesis (15). Aún siendo ubicuo, se descubrió que en personas de edad avanzada hay una mayor presencia de anticuerpos del MCyP que puede ser causada por la reactivación viral (15). Este virus de la familia de *Polyomaviridae* expresa en el CCM determinadas oncoproteínas llamadas antígeno T largo (LT) y antígeno T corto (ST) (6). En el antígeno LT se encuentran una serie de pérdidas de fragmentos de ADN pero sin afectar el dominio LxCxE que se encarga de la unión con la proteína del retinoblastoma (RB1) (16). Esta unión específica a RB1 para su inactivación y la expresión de LT durante la fase G1 del ciclo celular favorece el crecimiento de las células tumorales (16).

En cuanto al antígeno ST presenta varias funciones como es la unión a las subunidades catalítica y reguladora de la proteína fosfatasa 2A(6). Asimismo, posee un dominio encargado de la estabilización del LT pudiendo repercutir en la función de F Box/WD repeat-containing protein 7 (una ubiquitina ligasa implicada en la destrucción celular) (6). Otras funciones son el aumento de los niveles de 4E-BP1 (phosphorylated eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1) y con ello la traducción del ARN, la promoción de la inducción de genes proglucolíticos y la reducción de la actividad de p53 (6,15). ST también recluta específicamente a la proteína L-myc-1-*proto-oncogénica* (MYCL) que puede cooperar a la transformación de los fibroblastos humanos en células cancerosas (4). Los tumores que son MCyP+ suelen presentar muy pocas mutaciones, escasa variación en el número de copias y ausencia de daño relacionado con UV en el ADN (6).

### 1.2.2 Negatividad para MCyP

En los casos negativos para MCyP, donde la vía carcinogénica se basa en el daño por radiación UV, se ve un incremento de 25 a 90 veces el número de mutaciones en comparación con los MCyP+ y presencia de dímeros de pirimidina (6). Estas mutaciones afectan fundamentalmente a la RB1 inactivándola e impidiéndole la unión a factores represores de la transcripción de la familia E2F consiguiendo así que las células progresen de la fase G1 a la S del ciclo celular (6). Igualmente, de manera habitual se encuentran pérdidas de fragmentos de ADN o mutaciones inactivadoras de p53 (que cuando se encuentra funcionando se encarga de la activación de la apoptosis o de la detención del ciclo celular) (6). No es raro encontrar mutaciones inactivadoras en otras vías de reparación, de modificación de la cromatina y de señalización como ocurre con Notch1 y Notch2 (6). Asimismo, se han demostrado tanto en MCyP+ como en MCyP- mutaciones de pérdida de función en PTEN, TSC1 y NF1 y de ganancia de función en AKT1,

HRAS y PIK3CA que afectan a la cascada PI3K-AKT-mTOR y presentan una mayor activación de los receptores de tirosina quinasa (RTK) (6).

Es interesante conocer los mecanismos de evasión de la respuesta inmune que puede presentar el CCM por su relevancia en el tratamiento de la enfermedad metastásica. Los principales linfocitos infiltrantes son los T CD8 (si están presentes mejora el pronóstico, pero esto solo ocurre en aproximadamente un 20% de los CCM y suelen perder progresivamente su función) (6). Una de las estrategias principales de evasión podría ser la inhibición de la respuesta a la señalización de PD1 y el ligando de PD1 (PD1L) (6). Además se ha visto que no se produce la expresión de los genes relacionados con el MHC de clase I en la mayoría de los CCM (4). Esto puede ser causado por silenciamiento epigenético por hipoacetilación de histonas en la región promotora de estos genes, siendo otra de las tácticas empleadas por el tumor para el escape inmunitario (4).

### 1.3 ASPECTOS CLÍNICOS

En busca de facilitar la consideración del CCM entre los posibles diagnósticos de una lesión cutánea el acrónimo AEIOU en inglés resume las principales características clínicas (A= Asintomático, E= Expansión veloz, I= Inmunodeprimido, O= *Older*/mayor de 65 años, U= sitio expuesto a radiación UV) (15). Aproximadamente el 89% de los pacientes tienen 3 o más de estas características clínicas (17). Así todo, la sospecha diagnóstica basándose en las características clínicas se plantea como primera opción solo en un 1% de los casos (18).

Típicamente es una lesión asintomática, solitaria y que crece de manera rápida (14). En cuanto al aspecto macroscópico, la lesión se presenta de manera habitual como un nódulo de coloración roja/violeta firme con forma de cúpula (14). También se puede presentar como una placa o un nódulo subcutáneo de color piel que puede ser que pase desapercibido o diagnosticado erróneamente como una lesión benigna (como son un quiste, un lipoma, un fibroma, una lesión vascular o una picadura de insecto) (14,17). La ulceración de las lesiones es infrecuente (6). Las lesiones generalmente son consultadas por su rápido crecimiento en un periodo de pocas semanas (1). El tamaño medio del tumor al momento del diagnóstico suele ser de 2 cm (1). De manera infrecuente se encontraron lesiones múltiples en diferentes localizaciones (6). Las lesiones más grandes pueden presentar un halo inflamatorio eritematoso (histológicamente se ve que este no está formado por infiltrado inflamatorio si no que es invasión vascular convirtiéndolo en un signo de mal pronóstico) (1).

Las localizaciones más habituales del CCM son las áreas expuestas a la radiación solar pero se ven diferencias según sean MCyP+ o MCyP- (8). Los MCyP+ se dan en una población un poco más joven y su sitio de presentación son las extremidades, la cabeza y el cuello aunque a veces se encuentren en zonas no expuestas como son las nalgas, genitales o en la mucosa orofaríngea (1,8). Sin embargo, los MCyP- suelen estar presentes en pacientes con antecedentes de otros carcinomas cutáneos de tipo no melanoma (8). Las zonas dañadas por la radiación UV son también la localización más habitual de los MCyP- siendo solamente sobre el 15% mal diagnosticados como lesiones benignas (el error diagnóstico es mucho más frecuente en los MCyP+ por la mayor presentación de estos como nódulos color piel) (8). Las placas y otras lesiones cutáneas como las telangiectasias, la queratosis actínica y los lentigos solares son frecuentes en la proximidad de los tumores negativos para MCyP (8).

A pesar de estas diferencias de presentación entre los dos tipos, alrededor de la mitad de todos los CCM se encuentran en cabeza y cuello con una frecuente localización periorbitaria (en torno al 10%) y la otra mitad se encuentra repartida entre las extremidades (sobre el 40%) y el tronco (el 10% restante) (1). En ciertos casos el CCM se presenta como una adenopatía en ausencia de un carcinoma de piel primario identificable (1). Esto se asocia a un mejor pronóstico por una posible regresión espontánea total o parcial del tumor primario (1,15).

En cuanto a la extensión del carcinoma en el momento del diagnóstico, alrededor del 65% son locales, el 26% tienen diseminación linfática y el 8% tienen metástasis a distancia (14). Además de en ganglios linfáticos regionales las metástasis se encuentran de manera habitual en piel, en ganglios a distancia, en pulmones, en glándulas suprarrenales, en hígado, en cerebro y en huesos (6). Asimismo, los tumores intraparotídeos neuroendocrinos son vistos hoy en día como metástasis de CCM por que muestran mutaciones habitualmente asociadas a la radiación UV (15). Algunos aspectos como la piel más oscura, que los pacientes no tengan seguro médico, que residan lejos de una instalación para ser tratados, que el carcinoma primario se encuentre en las piernas o en el tronco o que la histología del CCM sea indiferenciada se asocian con un estado más avanzado de la enfermedad (14).

#### **1.4 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS**

Los aspectos histopatológicos y el perfil inmunológico son claves para el diagnóstico definitivo del CCM. De manera macroscópica se puede apreciar que es generalmente un tumor sin cápsula, firme y homogéneo (1). Con relación a la microscopía es uno de los denominados tumores de células redondas, pequeñas y azules (15). Las células son uniformes, con núcleos redondos/ovalados, cromatina dispersa, nucléolos discretos, escaso citoplasma, membranas nucleares nítidas y numerosas mitosis con fragmentación nuclear (8). También pueden ser visibles artefactos producidos por aplastamiento, amoldamiento nuclear y zonas de necrosis (8,19). El tumor se encuentra en la dermis pero habitualmente invade la hipodermis y de forma excepcional la epidermis (menos del 10% invaden la epidermis y solo en el 15% se aprecia ulceración epidérmica) (1,20). Algunos llegan a infiltrar el músculo esquelético y hay descritos casos raros de CCM in situ que solo son intraepidérmicos (21).

El patrón que siguen las células en el CCM puede ser trabecular, nodular o difuso pero carece de valor pronóstico (1). El patrón trabecular se encuentra raramente y en la periferia del tumor, son células que se agrupan de manera similar a glándulas o rosetas con un estroma fibroso (1). El nodular es el más común y puede semejar un linfoma y el difuso recuerda al carcinoma de células pequeñas de pulmón con grandes áreas necróticas, numerosas mitosis y proliferación en sábana (1). Habitualmente los tumores presentan más de un patrón (1). Del mismo modo se ha visto una diferenciación heterogénea hacia otro tipo de células como por ejemplo ecninas, neuroblásticas, melanocíticas, sarcomatoides y escamosas, siendo más frecuente esta última y más específica de los MCyP- (21). La aparición conjunta con otras lesiones como el carcinoma escamoso de la piel, el carcinoma basocelular, la queratosis actínica y la enfermedad de Bowen no es infrecuente (17).

Alrededor del 90% de los CCM presentan positividad para la citoqueratina 20 (CK20) que se expresa en forma de puntos perinucleares y/o de manera difusa en el citoplasma (20,21). La CK20 es por lo tanto un marcador con una sensibilidad alta y relativamente específico (21). Asimismo muestra tinción con citoqueratinas de amplio espectro (Cam5.2, AE1/AE3 y 34bE12) con una sensibilidad casi del 100% aunque con baja especificidad (21). Si se combina

la positividad para CK20 con la negatividad para citoqueratina 7 (CK7) se puede obtener un diagnóstico acertado de CCM en aproximadamente el 90% de los casos (1). Así todo, CK7 puede ser positivo en los CCM con especial relevancia en los MCyP- donde se ve expresión hasta en un 46% (21).

Otros marcadores de utilidad son los neuroendocrinos como la sinaptofisina (positiva en aproximadamente el 92%), la cromogranina (positiva en aproximadamente el 84,1%), la enolasa neuronal específica (NSE) (positiva en aproximadamente el 97,5%) y el CD56 (positivo en aproximadamente el 88,2%) (20). Los neurofilamentos (NF) es un marcador expresado en cerca del 79,7% de los CCM (20). El NF es de utilidad para aquellos que son CK20 negativos donde la positividad del NF y la negatividad del factor de transcripción tiroidea 1 (TTF1) pueden dar la clave diagnóstica (20). También se encuentra en general negatividad para el antígeno leucocitario común (CD45) y para S100 (17). Recientemente se ha visto que la proteína 1 asociada al insulinooma (INSM1) puede ser un marcador nuclear sensible en los CCM (15).

Dependiendo de si es MCyP+ o – puede tener un perfil inmunohistoquímico diferente (22). Pueden ser de utilidad marcadores como CM2B4 que tiene como diana el antígeno LT del MCyP con una sensibilidad de 88,2% y una especificidad del 94,3% (17). Otro que se ha asociado a la presencia de MCyP es el CD99 con una expresión punteada (22). La alta expresión de EMA y la expresión de CK8, CK18 y CK20 de forma *dot-like* también se relacionan con los MCyP+ (22). En cambio, la presencia de positividad a TTF1 y a CK7, la falta de sobreexpresión de p53 y la falta de expresión a NF es más común en los MCyP- (22).

Los microARNs también pueden ser potenciales biomarcadores del CCM (23). Por ejemplo, el miR-375 parece ser específico para los CCM, su concentración es 60 veces superior que en otro tipo de carcinomas (23). Otros como miR-182, miR-183, miR-190b y miR-340 tienen una alta concentración en aquellos tumores MCyP+, mientras que miR-125b, miR-374c y miR-3170 tienen mayor expresión en los MCyP- (23). En un futuro puede que estos microARNs sean útiles para el manejo del carcinoma pero aún se deben realizar más investigaciones (23).

### 1.4.1 Diagnóstico diferencial

Es esencial distinguir en CCM de otros carcinomas cutáneos como el escamoso, el basocelular o el melanoma, de neoplasias hematológicas y de las metástasis cutáneas de carcinomas neuroendocrinos (el más frecuente el de células pequeñas de pulmón) (20). Para ello es fundamental el papel de la inmunohistoquímica y de las características morfológicas propias del CCM. Se presenta en la **Tabla 1** un resumen de los marcadores inmunohistoquímicos utilizados con los principales diagnósticos diferenciales.

A continuación se comentan las características morfológicas fundamentales para la distinción del CCM de otras neoplasias.

#### 1.4.1.1 Carcinoma basocelular

Es de los carcinomas de piel más frecuentes en los humanos y es necesario prestar atención a los detalles del estroma y citológicos (8). Aunque muestra una gran variabilidad morfológica, habitualmente se aprecian nidos de tamaño variable formados por células basaloides sin artefactos de aplastamiento, que sí se ven en el CCM con células redondas y pequeñas (21). La invasión angiolinfática es rara en el basocelular pero frecuente en el CCM (21). En los pocos casos que el diagnóstico definitivo no pueda hacerse por criterios estrictamente histológicos se

puede usar inmunohistoquímica donde la CK20, el antígeno epitelial de membrana y la tinción para MCyP suelen ser negativas en el basocelular (21). En cambio, Cam5.2 puede ser visto en el basocelular y en el CCM (8). Igualmente otros como el Ber-EP4, el Bcl2 o ciertos marcadores neuroendocrinos se pueden expresar en ambos tipos de carcinomas, aunque con patrones y frecuencia diferentes (21).

#### 1.4.1.2 Carcinoma de células escamosas

En muestras muy pequeñas pueden ser fácilmente confundidos (21). Asimismo, si el escamoso se encuentra pobremente diferenciado dificulta su distinción con el CCM (8). Si hay abundante CK20 o NF en la tinción de los pobremente diferenciados se clasifican como CCM (8). En los casos en los que es el CCM el que muestra una diferenciación escamosa se ve poca expresión de CK20, MCyP- y más expresión de p63 y de marcadores de células madre foliculares (8). Cuando el carcinoma de células escamosas está bien diferenciado el diagnóstico es sencillo (8).

#### 1.4.1.3 Otros carcinomas cutáneos

En el caso del carcinoma neuroendocrino de mama, que si involucra al pezón puede parecer un CCM, no se muestra la positividad característica del Merkel a la CK 20 (21,24). Igualmente, el carcinoma de células pequeñas de las glándulas sudoríparas puede parecer idéntico al CCM pero normalmente afecta a pacientes más jóvenes y no muestra expresión de CK20 (21). En el carcinoma sebáceo, no obstante su histología generalmente difiere del CCM, a veces se encuentra positividad de EMA, p53 y p63, pero tanto CK20 como los marcadores del MCyP son negativos (8).

#### 1.4.1.4 Melanoma

Aunque ambos pueden formar nidos en la unión dermoepitelial y una extensión pagetoide en la epidermis la presencia de pigmento va en favor del melanoma (a veces sí que se pueden ver melanofagos en el CCM) (8). Núcleos grandes e irregulares con nucléolos prominentes del color rojo cereza son mucho más frecuentes en el melanoma (8). Un panel con marcadores melanocíticos como el HMB45 o Melan-A y S100 o SOX-10 suele ayudar con el diagnóstico ya que estos suelen ser negativos en el CCM (8,21). Con todo, la enolasa neuronal específica (NSE) y el S100 pueden estar presentes tanto en el melanoma como en el Merkel (21).

#### 1.4.1.5 Carcinoma neuroendocrino metastásico

La clave para el diagnóstico en este caso es la evaluación clínica (8). Algunas características histológicas que favorecen la diferenciación con el CCM son la presencia de patrones de crecimiento adenoides, anisocitosis, la gran infiltración linfovascular y citoplasmas más abundantes con nucléolos grandes (8). En ocasiones se encuentra expresión focal de CK20 en los que surgen de las glándulas salivares, del cérvix y del tracto urinario (21). Sin embargo, pueden ayudar al diagnóstico la expresión de TTF1 (aquellos que provienen del pulmón o la tiroides lo expresan en hasta un 85%), de CK7 (expresada en un 73% de las metástasis neuroendocrinas) y de CDX-2 (8). El Mash1 también puede ser útil para distinguir el CCM del carcinoma de células pequeñas de pulmón ya que se expresa en el 83% de estos y el Merkel no lo expresa (1).

#### 1.4.1.6 Tumor neuroendocrino metastásico bien diferenciado

En estos casos en los que sí que se puede ver un alto grado de diferenciación neuroendocrina y hay expresión de marcadores neuroendocrinos como la sinaptofisina, la cromogranina o el CD56 pueden presentarse problemas diagnósticos que, sin embargo, se pueden resolver al usar el CK20, negativo en estos tumores (8).

#### 1.4.1.7 Sarcoma de Ewing

Ambos son tumores de células pequeñas, redondas y azules que presentan generalmente una fuerte expresión en membrana de CD99 y expresión nuclear de FLI-1 (8). De igual modo, los dos se tiñen con NSE (21). Para la diferenciación se puede usar CK20 o marcadores de MCyP que no se ha visto expresión de estos en el Ewing o los reordenamientos característicos de este tumor con el t (11;22) mediante hibridación in situ con inmunofluorescencia (FISH) o reacción en cadena de polimerasa (PCR) (8,21).

#### 1.4.1.8 Linfoma

Los linfomas periféricos pueden simular la morfología del CCM (8). Marcadores como la deoxinucleotidil transferasa terminal (TdT), PAX5 y diversas inmunoglobulinas son expresados en ambos (21). Además, se han descrito casos de CCM surgidos en el marco de linfomas de células B o coexistentes con linfomas de células T cutáneos (en este último caso el CCM puede ser confundido con microabscesos de Pautier característicos de la micosis fungoide) haciendo difícil la distinción entre el Merkel y el linfoma (21). No obstante, marcadores típicos de linfomas como son el CD45, el CD3 o el CD20 son negativos en los CCM, que muestra tinción para citoqueratinas, ausente en los linfomas, permitiendo confirmar con facilidad el diagnóstico (21).

**Tabla 1.** Marcadores inmunohistoquímicos vs Principales diagnósticos diferenciales (Llombart et al. (1))

Tipo de cáncer	AE1/AE3	CK20	CK7	TTF1	CD56	CD45	S100	CD99	Cromogranina	Sinaptofisina
CCM	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+
SCLC <sup>1</sup>	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+
Linfoma	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Melanoma	-/(+)	-	-	-	+	-	+	-	-	-
Sarcoma Ewing	-/(+)	-	-	-	+	-	-	+	-/(+)	-/(+)

<sup>1</sup> Se entiende por SCLC al carcinoma microcítico de pulmón.

## 1.5 MANEJO Y PRONÓSTICO

El algoritmo para la evaluación del CCM debe incluir un examen de piel y de ganglios y la obtención de una biopsia de la lesión (para ver el grosor de Breslow o si hay evidencia de invasión linfovascular) con tinción inmunohistoquímica para CK20 y TTF-1(19). Si el paciente no tiene adenopatías se le debe ofrecer una biopsia del ganglio centinela (SLNB) (19). El tamaño del tumor no es un criterio a tener en cuenta para decidir la realización de SLNB (18). Ciertos territorios ganglionares, como es el caso de cabeza y cuello, presentan dificultades para la detección del ganglio centinela (18). Si el paciente sí tiene adenopatías se debe hacer una punción aspiración con aguja fina (BAAF) que en caso de ser negativa puede considerar plantear la conveniencia de una biopsia abierta y en caso de ser positiva se procede a realizar

los estudios de imagen con resonancia magnética, tomografía de emisión de positrones (PET/TC) o con tomografía computarizada (TC) (19).

La cirugía es el tratamiento primario para el CCM y es necesaria para el estadiaje del tumor y de la enfermedad locorregional (12). Los márgenes quirúrgicos deben de ser de 1-2 cm (14). La radioterapia postoperatoria debería ser administrada si se presentan factores de riesgo como son tumor primario más de 1 cm, localización en cabeza y cuello, márgenes quirúrgicos limitados, invasión linfovascular, varios ganglios involucrados, inmunosupresión o afectación ganglionar extracapsular (25). La radioterapia debería ser administrada lo antes posible en estos casos porque su retraso puede asociar un empeoramiento del pronóstico (18). Es interesante realizar un PET de cuerpo entero ya que produce un cambio de estadiaje a uno mayor en el 16% de los pacientes y cambio de manejo en el 37% de los pacientes (17). Se recomienda que un equipo multidisciplinar se encargue del tratamiento ya que no se posee un protocolo de manejo aceptado universalmente (26).

El tratamiento óptimo para el CCM con diseminación a los ganglios aún no está bien establecido (25). Si hay ganglio centinela positivo hay indicación para radioterapia en la cadena ganglionar (26). Pero la radioterapia adyuvante después de un SLNB negativo no supone un mejor control locorregional de la enfermedad (27). La dosis de 50-55Gy han demostrado ser las que mejoran la supervivencia (27). La quimioterapia se suele evitar porque produce inmunosupresión, menor efecto de la inmunoterapia en estadios más avanzados y tampoco ha demostrado un beneficio en la supervivencia (25). Para aquellos que se encuentran en estadio III la radioterapia adyuvante y/o quimioterapia no tiene un impacto significativo en la supervivencia (27).

En caso de enfermedad metastásica la quimioterapia está indicada sobre todo de manera paliativa de los síntomas y no curativa para aquellos no candidatos a la inmunoterapia o que ya progresaron durante su administración (25). Los regímenes de quimioterapia recomendados son cisplatino o carboplatino en combinación con etopósido (17). La inmunoterapia con anti *programmed cell death-1* (PD1)/ anticuerpos PDL1 es una de las terapias más prometedoras (25). Los criterios de exclusión para la inmunoterapia son puntuación en la escala funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mayor o igual a 2, más de 10 mg de prednisona diarios, necesidad de otros inmunosupresores, receptores de trasplantes o aquellos que tengan enfermedades autoinmunes de muy difícil manejo (17). En Europa solamente está aprobado el avelumab y en Estados Unidos también está aprobado el pembrolizumab (17). Aproximadamente el 50% de los pacientes con CCM avanzado no responden a la inmunoterapia (15). La cuantificación de la expresión mediante inmunohistoquímica del PDL1 no predice la respuesta a la inmunoterapia en caso del CCM (15). Otras inmunoterapias como el nivolumab y su asociación con el ipilimumab están bajo estudio (25).

El seguimiento es importante por el alto nivel de recurrencias, primero cada 3 meses durante 2 años y después cada 6 meses durante 3 años (17). Se recomienda realizar una exploración física cutánea y ganglionar completa en cada visita (18). El PET se hará una o dos veces al año si está clínicamente indicado (17). El aumento en los niveles de anticuerpos que reconocen la proteína LT de MCyP podrían predecir la recurrencia de carcinoma antes que las pruebas de imagen y la clínica y su descenso puede indicar a un éxito en el tratamiento (14).

En cuanto al pronóstico se puede ver en la **Tabla 2** el estadiaje y como varía según el estadio la tasa de supervivencia a 5 años. Algunos factores de mal pronóstico son la evidencia de invasión linfovascular, la expresión inmunohistoquímica de p53 y de p63, presencia de abundantes mastocitos, la densidad vascular del tumor y el estroma circundante (19). El valor de la expresión de p63 parece que influye bajando la supervivencia pero la magnitud es variable

(14). Entre los factores de mal pronóstico clínicos se encuentran el sexo masculino, la localización del tumor en cabeza y cuello, que el tumor sea más de 2 cm y la inmunosupresión (19). Algunos estudios han demostrado que los tumores positivos para MCyP tiene mejor pronóstico que los negativos y que estos tienden a responder mejor a la inmunoterapia (14,19). Asimismo, la infiltración intratumoral de linfocitos, especialmente los del tipo CD8+ se ha relacionado con un mejor pronóstico (14).

**Tabla 2.** American Joint Committee on Cancer (AJCC), ed. 8 con tasas de supervivencia (adaptada de Xue,Thakuria(14); tasas de supervivencia de Naseri et al.(17))

Estadio	Tumor primario	Ganglios linfáticos	Metástasis	Tasa supervivencia <sup>1</sup>
0	Tis: solo en epidermis	N0: negativos (-)	M0: No	
I Clínica	T1: ≤2cm	N0:- clínicamente	M0: No	45%
I Patológica	T1: ≤2cm	N0:-patológicamente	M0: No	62,8%
IIA Clínica	T2-3: >2cm	N0:- clínicamente	M0: No	30,9%
IIA Patológica	T2-3: >2cm	N0:-patológicamente	M0: No	54,6%
IIB Clínica	T4: invade fascia, músculo, cartílago o hueso	N0: negativos clínicamente	M0: No	27,3%
IIB Patológica	T4: invade fascia, músculo, cartílago o hueso	N0: negativos patológicamente	M0: No	34,8%
III Clínica	T0-4: cualquiera	N1-3: + clínicamente	M0: No	
IIIA Patológica	T1-4: cualquiera T0: no detectado	N1a: positivos patológicamente pero no en clínica. N1b: positivos clínica y patológicamente.	M0: No	40,3%
IIIB Patológica	T1-4: cualquiera	N1b-3: positivos clínica y patológicamente.	M0: No	26,8%
IV Clínica	T0-4: cualquiera	Cualquier N	M1:si confirmado clínicamente	
IV Patológica	T0-4: cualquiera	Cualquier N	M1:si confirmado patológicamente	13,5%

<sup>1</sup>Es la tasa de supervivencia global a los 5 años.

## 2 Material y Métodos

El estudio realizado es descriptivo retrospectivo e incluye todos los casos diagnosticados como carcinoma de células de Merkel del área hospitalaria de Santiago de Compostela (que incluía en el año 2014 a 450.136 habitantes registrados) entre los meses de enero del 2000 y diciembre del 2020. En total son 45 casos. Empleando la base de datos del servicio de anatomía patológica se recogen variables demográficas (el sexo y la edad al diagnóstico del paciente), clínicas como son la localización, el tamaño y el aspecto macroscópico de la lesión e histopatológicas (las características histológicas del tumor, la infiltración perivascular y neural y las técnicas de inmunohistoquímica empleadas). Igualmente, se ha recogido la evolución, el tiempo de seguimiento y en caso de haber fallecido la causa del deceso diferenciando el origen tumoral o no tumoral del mismo.

Se calcularon las frecuencias absolutas para las variables cualitativas expresadas en forma de porcentaje. Para las variables cuantitativas se calcularon la media, la mediana y el rango. En el análisis de la supervivencia se utiliza el estimador no paramétrico Kaplan-Meier empleando el paquete estadístico Resource pack de Real Statistics para Excel. La realización del estudio cuenta con la aprobación del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo (código de registro 2021/43).

## 3 Resultados

Entre enero de 2000 y diciembre de 2020 se diagnosticaron con carcinoma de células de Merkel a 45 pacientes. Esto representa una tasa de incidencia cruda de 0,4998 por cada 100.000 habitantes al año. Si se divide el tiempo en dos periodos de 10 años se ve que en el periodo del 2000 al 2010 fueron diagnosticados 13 casos (tasa de incidencia cruda de 0,288 por cada 100.000 habitantes al año) y que del 2011 al 2020 fueron diagnosticados los 32 casos restantes (tasa de incidencia cruda de 0,711 por cada 100.000 habitantes al año).

Estos 45 pacientes se tratan de 17 varones (37,8%) y de 28 mujeres (62,2%). La edad media al diagnóstico es de 81,51 años, la mediana es de 82 años y el rango de edades es de 55 a 97 años. Con respecto a la localización de los tumores el 57,78% (26/45) se encuentran en la zona de cabeza y cuello destacando que el 15,56% (7/45) de estos se encuentran en localización periorbitaria. El resto de los tumores se reparten entre las extremidades superiores con un 17,78% (8/45) y las extremidades inferiores con un 24,44% (11/45), destacando en las últimas un tumor en la zona del glúteo, por ser una localización poco frecuente al ser una zona no expuesta al sol

Algunos de los pacientes presentaron además del CCM antecedentes de otras neoplasias cutáneas (entre las que se encontraron el carcinoma epidermoide, el basocelular o la enfermedad de Bowen). Estos representan el 11,11% del total de pacientes (5/45). En el 11,11% (5/45) se reseñaron en los informes signos de elastosis solar, asociada a la exposición crónica a la radiación solar UV. De igual modo, una paciente presenta antecedentes de un cáncer de recto, lo que representa un 2,22% (1/45). Las principales características clínicas de los pacientes se pueden ver resumidas en la tabla presentada a continuación (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Características clínicas de los 47 pacientes con CCM

Característica	Valor
Edad en años, <i>media y rango</i>	81,51 (55-97)
Sexo, <i>n (%)</i>	
Varón	17 (37,8)
Mujer	28 (62,2)
Antecedentes de cáncer, <i>n (%)</i>	
Cáncer de piel	5 (11,11)
Cáncer de recto	1 (2,22)
Presencia de elastosis solar, <i>n (%)</i>	5 (11,11)

Con relación al aspecto clínico de las lesiones se aprecia una gran variabilidad. Destacan la presentación en forma de lesión sobreelevada exofítica violácea (**Figura 1**) (vista en 13 de los 45 casos) y en forma de nódulo firme (vista en 14 de los 45 casos). Otras maneras de presentación advertidas entre los casos son un tumor quístico, un tumor polipoide y un tumor pediculado. Asimismo, hay un caso donde se observan lesiones múltiples en el cuero cabelludo. La presencia de ulceración es visible en el 6,67% del total (3/45). La media del diámetro mayor tumoral al diagnóstico es de 2,89 cm, la mediana de 2,4 cm y el rango de diámetros se sitúa entre los 0,7 cm y los 8,3 cm. Si se usa el estadiaje del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ed.8 para separar los tumores primarios según el tamaño tumoral se encuentra que 16/45 (35,56%) son pT1, 16/45 (35,56%) son pT2, 7/45 (15,56%) son pT3 y 4/45 (8,89%) son pT4.



**Fig. 1.** Ejemplo de CCM como una lesión sobreelevada y exofítica

En el momento del diagnóstico se demostró la presencia de metástasis linfáticas regionales en 11/45 (24,44%) (cN1) siendo uno de ellos confirmados también mediante técnicas histopatológicas (pN1). De igual modo, en 5/45 (11,11%) se observaron metástasis a ganglios linfáticos a distancia (cN3) en el momento del diagnóstico confirmadas en dos casos histopatológicamente (pN3). Uno de los casos presentó metástasis parotídea al diagnóstico. Por grupos de estadiaje pronóstico 13/45 (28,89%) se encuentran en el estadio I, 16/45 (35,56%) son clasificados como estadio II [de los cuales 8/45 (17,78%) se sitúan en el estadio IIA y 3/45 (6,67%) en IIB], 15/45 (33,33%) son estadio III y 1/45 (2,22%) es estadio IV. Los aspectos anteriores quedan resumidos en la **Tabla 4** que se presenta a continuación.

**Tabla 4.** Características de los tumores

Localización, <i>n</i> (%)	
Cabeza y cuello	26 (57,78)
Miembros superiores	8 (17,78)
Miembros inferiores	11 (24,44)
Tamaño en cm, <i>media y rango</i>	
	2,89 (0,7-8,3)
Definición del tumor primario (T), <i>n</i> (%)	
pT1 (máximo diámetro ≤ 2cm)	16 (35,56)
pT2 (máximo diámetro > 2cm pero ≤ 5cm)	16 (35,6)
pT3 (máximo diámetro > 5 cm)	7 (15,56)
pT4 (invade fascia, músculo, cartílago, hueso)	4 (8,89)
Tipo de lesión, <i>n</i> (%)	
Lesión exofítica	13 (28,89)
Nódulo	14 (31,11)
Otro tipo	4 (8,89)
El tipo de lesión no está especificado	14 (31,11)
Ulceración, <i>n</i> (%)	
	3 (6,67)
Estadio pronóstico <sup>1</sup> , <i>n</i> (%)	
Estadio I	13 (28,89)
Estadio II	16 (35,56)
Estadio III	15 (33,33)
Estadio IV	1 (2,22)

<sup>1</sup> Según el estadiaje de la AJCC ed.8

En el plano histopatológico (**Tabla 5**) hay que destacar la diversidad de patrones celulares. Se ve que 4 de los tumores se presentan en forma de nidos. Además, al menos uno tiene patrón trabecular y rosetoide, otro muestra un patrón sarcomatoide y otro no tiene una arquitectura claramente definida. En lo referente a la infiltración perineural y permeación vascular se observa que en 4/45 (8,89%) se presenta solamente permeación vascular, en 1/45 (2,22%) se observa solo infiltración perineural y en 3/45 (6,67%) se encuentran ambas presentes.

**Figuras 2 y 3.** Tumores ocupando toda la dermis **Figuras 4 y 5.** Patrón nodular dentro de los tumores **Figuras 6 y 7.** Gran densidad celular característica del CCM

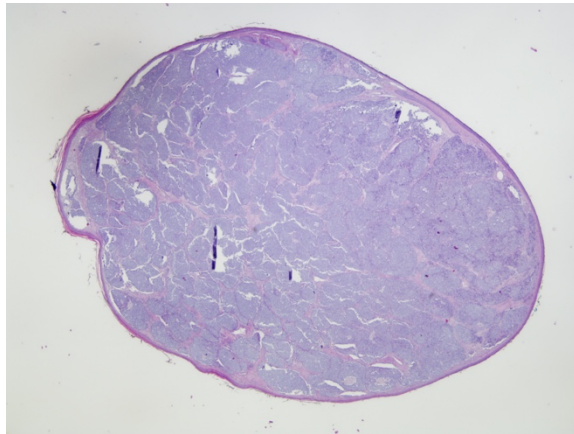


Fig. 2.

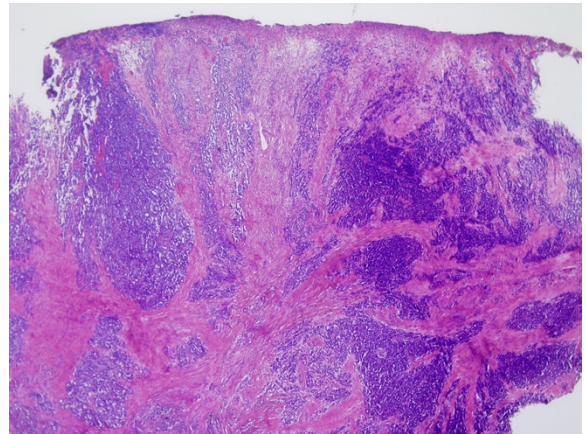


Fig. 3.

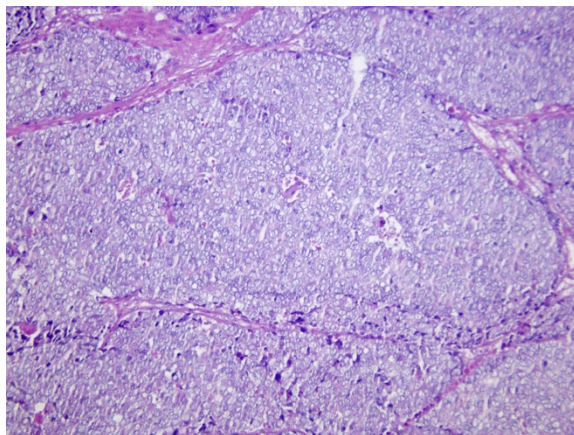


Fig. 4.

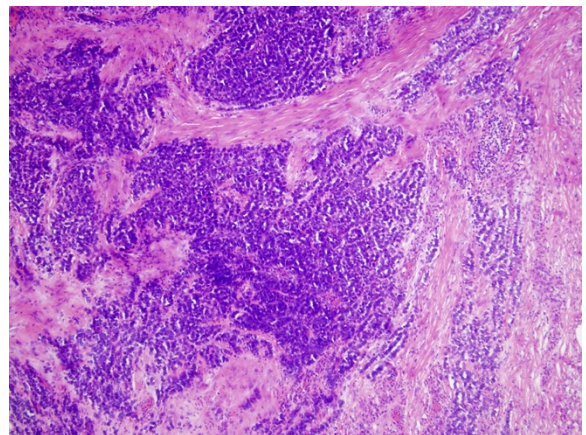


Fig. 5.

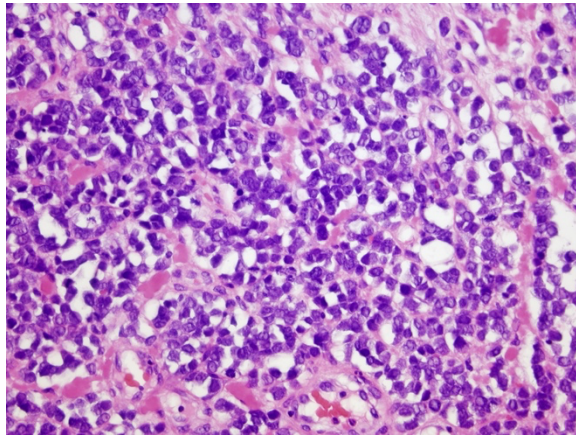


Fig. 6.

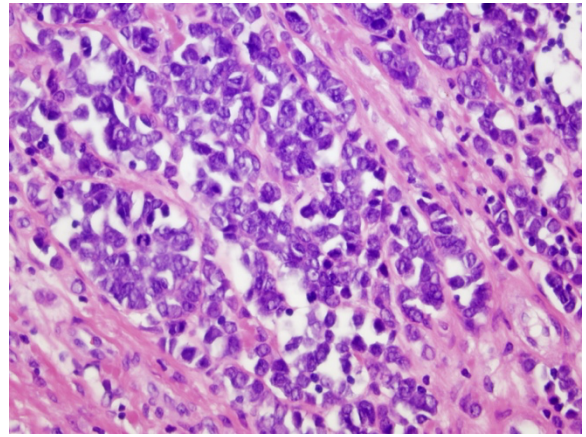


Fig. 7.

No se realizó inmunohistoquímica para el diagnóstico en 7 de los tumores y de un tumor no se encontró información del panel utilizado. Para el resto, entre los marcadores inmunohistoquímicos más empleados se encuentran CK20 (**Figuras 8 y 9**) (utilizado en 35 de los CCM y resultando en todas las ocasiones positivo), A1/A3 (**Figuras 10 y 11**) (usado en 25 del total de tumores y siendo positivo en todos estos) y marcadores neuroendocrinos como la sinaptofisina (**Figuras 12 y 13**) (positiva en 35 de los tumores), la cromogranina A (**Figuras 14 y 15**) (positiva en 30 y negativa en 2 del total de CCM). De igual modo, se utilizaron otros marcadores que resultaron negativos en todos los tumores empleados, como son TTF1 (en 14 tumores), CD45 (en 14 tumores) y CK7 (en 9 tumores).

**Figuras 8 y 9.** Expresión dot-like de CK20 **Figuras 10 y 11.** Expresión de A1/A3 **Figuras 12 y 13.** Expresión de sinaptofisina **Figuras 14 y 15.** Expresión de cromogranina A

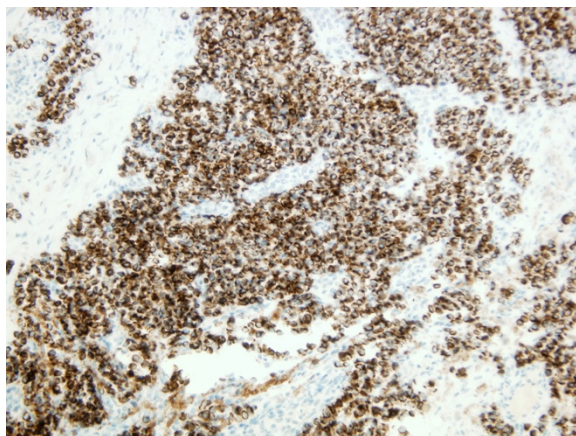


Fig. 8.

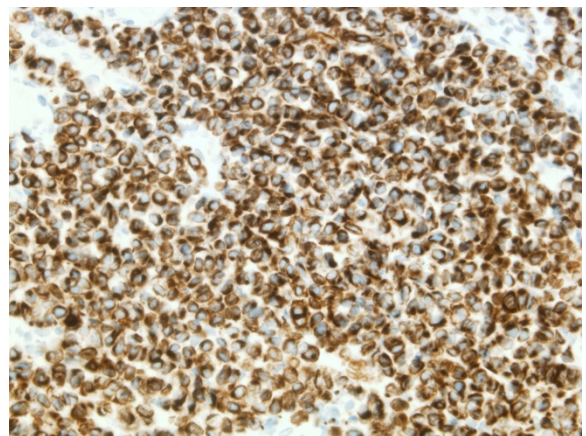


Fig. 9.

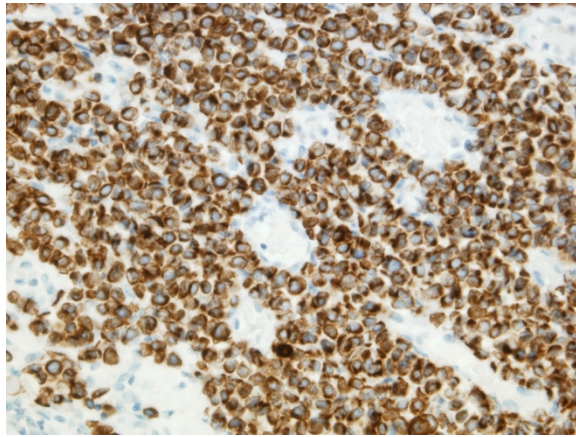


Fig. 10.

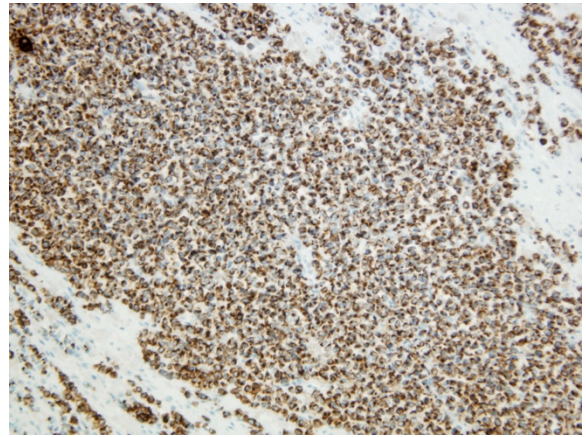


Fig. 11.

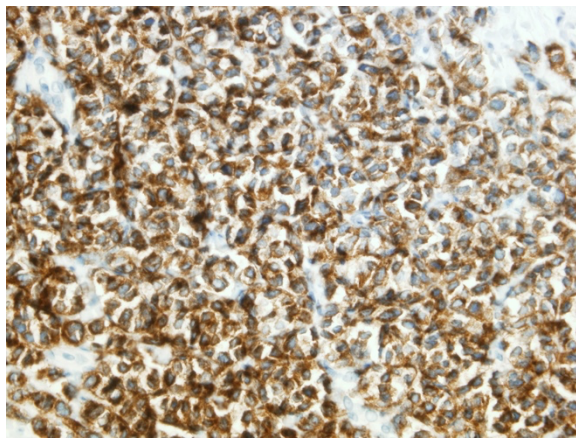


Fig. 12.

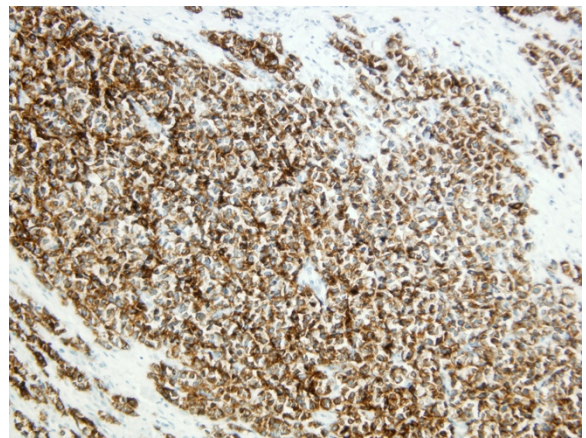


Fig. 13.

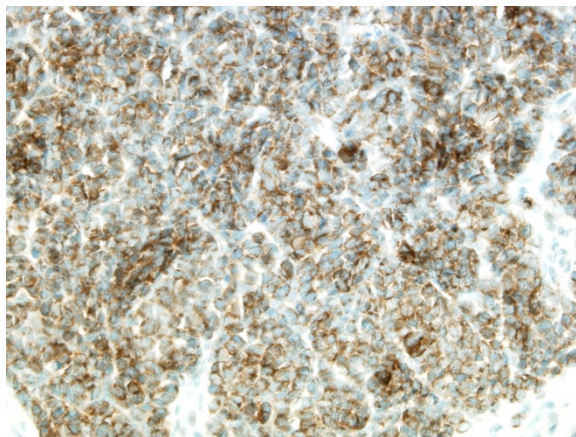


Fig. 14.

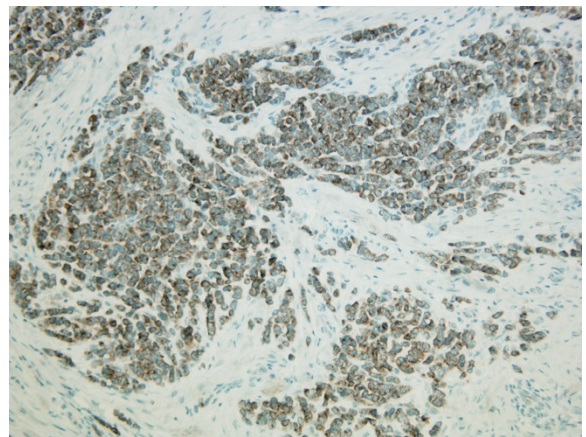


Fig. 15.

En algunos paneles inmunohisquímicos también se incorporaron marcadores que no mostraron expresión como Melan-A (en 5 casos), p40 (en 4 tumores), CD20 y CD3 (en 2 casos), HMB45, mieloperoxidasa, p53, CK5/6, actina de músculo liso (SMA) y CEA.

Otros empleados y que expresaron positividad son CD56 (en 6 CCM), NSE (en 4 tumores), p63 (en 3 casos), EMA (en 2 casos), Ber-EP4 (en 2 casos), TDT, desmina, Bcl-2, CK8 y CK18.

Además, hay en los paneles marcadores como S100 (en 8 tumores negativo y en uno positivo), los neurofilamentos (se expresan en 5 de los 7 tumores donde se emplearon), vimentina (negativa en 5 casos y positiva en 1) o CD 99 (negativo en 3 y positivo en 1).

**Tabla 5.** Aspectos histopatológicos de las lesiones

Patrones celulares, <i>n</i> (%)	
Nidos	4 (8,89)
Trabecular	1 (2,22)
Sarcomatoide	1 (2,22)
Sin Arquitectura	1 (2,22)
Permeación vascular e infiltración neural, <i>n</i> (%)	
Ambas están presentes	3 (6,67)
Solo se ha demostrado permeación vascular	4 (8,89)
Solo se ha demostrado infiltración neural	1 (2,22)
Principales marcadores inmunohistoquímicos empleados, <i>n</i> veces expresado/ <i>n</i> veces usado	
AE1/AE3	25/25
CK20	35/35
Sinaptofisina	35/35
Cromogranina A	30/32
TTF1	0/14
CD45	0/14
S100	1/9
CK7	0/9
Otros marcadores inmunohistoquímicos empleados, ( <i>n</i> veces usados)	
NF (7), Vimentina (6), CD56 (6), Melan-A (5), p40 (4), NSE (4), CD99 (4), p63 (3), CD20 (2), CD3(2), EMA (2), Ber-EP4 (2), HMB45 (1), Mieloperoxidasa (1), CEA (1), TdT (1), p53 (1), CK8 (1), CK18 (1), Desmina (1), SMA (1), Bcl-2 (1), CK5/6 (1)	

La mayoría de los pacientes tuvieron como único tratamiento la exéresis de la lesión. En 5 de los pacientes se consideró también la radioterapia local adyuvante. Asimismo, hay un caso que

recibió tratamiento paliativo y otro caso que recibió quimioterapia por las múltiples metástasis tumorales.

El tiempo de seguimiento medio de los pacientes es de 27,33 meses, una mediana de 24 meses y un rango de 1 a 96 meses (ver **figuras de la 16 a la 20**). Hubo 6 pacientes en los que se perdió de seguimiento bien por rechazo de tratamiento, por incapacidad de conocer la evolución o porque no consta que se realizara seguimiento alguno. Se presentó recidiva tumoral en 13 de los casos (13/45, 28,89%) siendo 8 de estas recidivas locales con un tiempo medio de 9,63 meses, una mediana de 7 meses y un rango de 2 a 36 meses. Además, se presentaron recidivas en ganglios regionales, en un caso axilares, en otro periauriculares y en otro retroperitoneales. En cuatro casos se observaron metástasis siendo dos de ellas inguinales con 36 y 17 meses de diferencia entre el diagnóstico del tumor primario y la detección de la metástasis y las otras dos de ellas al cerebro con 48 y 14 meses de diferencia. Es destacable que en un caso se produjo la involución del tumor tras la biopsia de este.

En marzo de 2021 se encuentran vivos 13 pacientes, uno de ellos presenta enfermedad activa. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes vivos es de 34,31 meses, mediana de 26 meses y rango de 5 a 96 meses. El resto de los pacientes fallecieron. Por causas no relacionadas con el CCM murieron 13 y por causas de origen tumoral 13. De estos últimos, el tiempo medio entre el diagnóstico y la muerte es de 16,08 meses, con una mediana de 12 meses y un rango de 2 a 48 meses. Tanto el tratamiento como la evolución vienen recogido a continuación en la **Tabla 6**.

**Tabla 6.** Tratamiento y evolución de los pacientes

Tratamiento, n (%)	
Cirugía	15 (33,33)
Cirugía+ Radioterapia	5 (11,11)
Quimioterapia	1 (2,22)
Paliativo	1 (2,22)
Se desconoce la opción escogida	23 (51,11)
Tiempo de seguimiento en meses, <i>media y rango</i>	
	27,33 (1-96)
Recidivas, n (%)	
Local	8 (17,78)
Ganglionar	3 (6,67)
Metástasica	4 (8,89)
Tiempo de recurrencia local en meses, <i>media y rango</i>	
	9,63 (2-36)
Estado de los pacientes, n (%)	
Muerto por causa tumoral	13 (28,89)
Muerto por causa no tumoral	13 (28,89)

Vivo	13 (28,89)
Pérdida	6 (13,33)
Tiempo de seguimiento en vivos en meses, <i>media y rango</i>	34,31 (5-96)
Tiempo de supervivencia en muertos por CCM en meses, <i>media y rango</i>	16,08 (2-48)

Curvas de supervivencia ( $p < 0,05$ ): Fig. 16. Supervivencia específica Fig. 17. Supervivencia específica según causa de muerte Fig. 18. Supervivencia específica según localización Fig. 19. Supervivencia específica según sexo Fig. 20. Supervivencia específica según estadio (III y IV vs I y II)

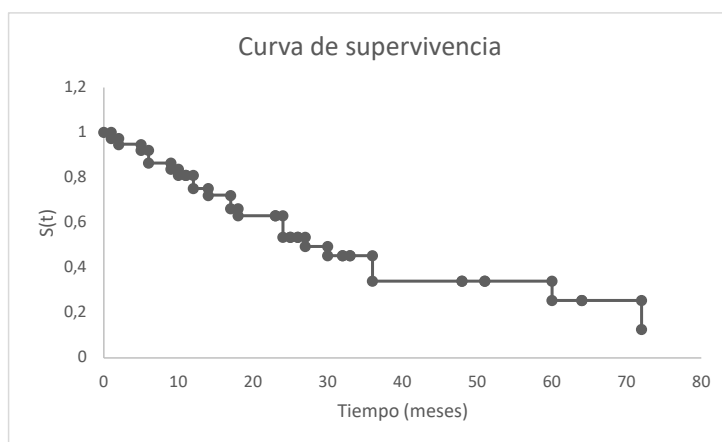


Fig 16.

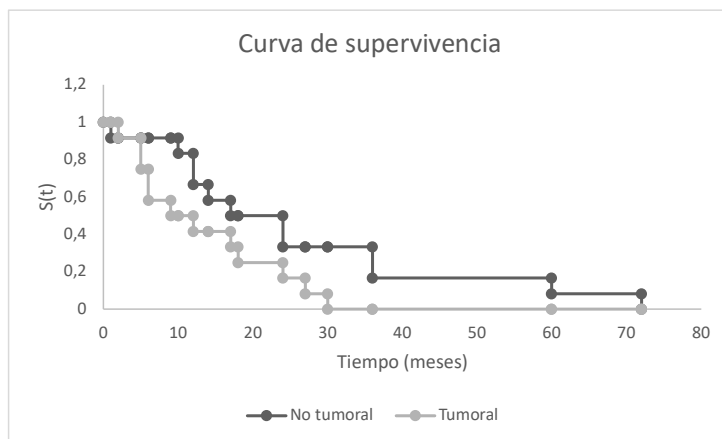


Fig. 17.

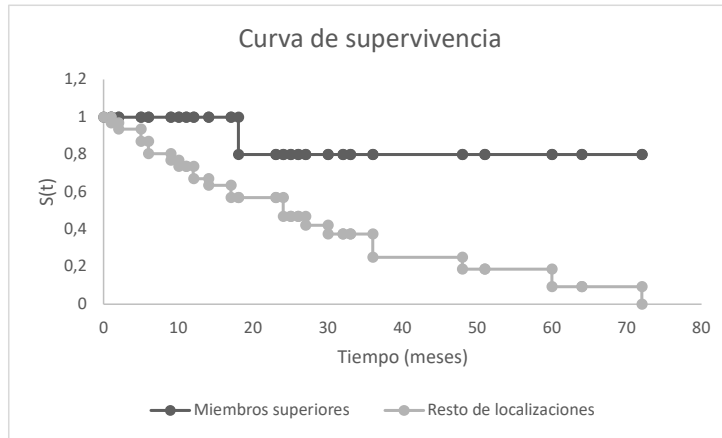


Fig. 18.

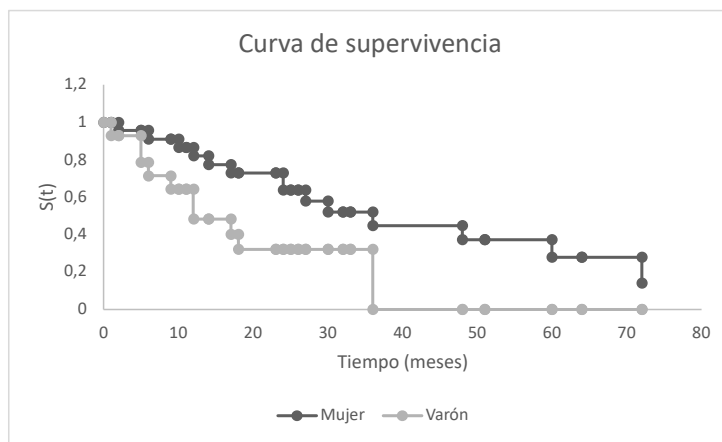


Fig. 19.

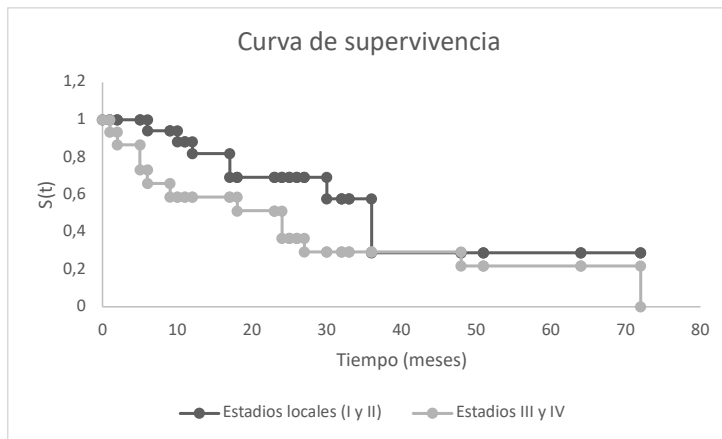


Fig. 20.

## 4 Discusión

El carcinoma de células de Merkel es un tumor neuroendocrino primario cutáneo y muy poco frecuente (1). La tasa de incidencia cruda que se presenta en este estudio es mayor a la registrada en la provincia de Girona, la cual nos puede acercar a la tasa de incidencia en España (0,4998 vs 0,28 por 100.000 habitantes-año) (5). Esta discordancia puede ser porque la tasa de Girona está calculada entre los años 1995-2005 y la nuestra incluye desde el 2000 a 2020. De hecho, nuestra tasa de incidencia cruda entre 2000-2010 se encuentra más próxima a los 0,28 por 100.000 habitantes-año. Comparándola con otras tasas a nivel europeo se ve que las tasas de incidencia en Centroeuropa se encuentran más próximas a la de Girona que a la nuestra (28). Con todo, nuestra tasa de incidencia es menor que en otros países como Australia, Nueva Zelanda o Estados Unidos (28). Observando la tasa de incidencia dividida en dos periodos se percibe un aumento de esta en el último periodo en sintonía al aumento recogido en la literatura, probablemente debido al envejecimiento de la población en los países desarrollados y al mayor conocimiento del CCM, que probablemente haya permitido aumentar su diagnóstico (7).

La edad media de presentación del carcinoma de células de Merkel en la literatura es de 75 años (1). En nuestra cohorte la edad media se sitúa en 81,51 años. Como se puede ver nuestros pacientes en general son edad más avanzada que en la literatura, la mediana es de 82 años. Esto puede ser porque la población de nuestra área sanitaria se encuentra envejecida. Asimismo, otras series de casos presentan un retraso en la edad media de presentación en los últimos años (29). Cabe destacar que la asociación de la edad avanzada con el CCM es mayor con este carcinoma que con otros tumores cutáneos (7). Si se observa el rango de edades que se presentan en nuestros casos va desde los 55 años a los 97. Concuerda con que menos del 5 % del total de CCM se vean por debajo de los 50 años (1).

En cuanto a la distribución por sexos se puede ver que en nuestra cohorte de casos predominan las mujeres (siendo el 62,2 % del total). En la literatura se presentan diversas series de casos en España que presentan una predominancia del sexo masculino sobre el femenino (29,30). Asimismo, viene recogida una asociación al sexo masculino en ciertas profesiones relacionadas con la exposición solar (1). En contraposición, otras series de casos de países europeos presentan porcentajes de alrededor del 60 % para el sexo femenino que encajan con nuestra demografía (28,31). La distinción por sexos es importante porque se considera como factor de mal pronóstico el sexo masculino (19,31). Este predominio de sexo femenino en nuestros casos puede ser debido a que tiene una esperanza de vida mayor, por lo tanto mayor tiempo de exposición a factores de riesgo y tiempo de desarrollo de neoplasias, y a que la asociación descrita con la exposición solar en la profesión de los varones puede no cumplirse en nuestra demografía con una mayoría de la población femenina y masculina tradicionalmente dedicada a actividades que pueden suponer un riesgo de exposición solar intensa, como la agricultura o pesca.

Otros factores de riesgo como son los antecedentes de cáncer de piel no melanoma y otras neoplasias se encuentran bien documentados en la literatura (1). En nuestra serie se ven estos antecedentes de neoplasias cutáneas no melanoma en el 11,11% de los casos, pero en otra serie realizada por Dañino-García et al.(29) el porcentaje de los pacientes con estos antecedentes llega al 26,32%. Una de nuestras pacientes presenta un antecedente de cáncer colorrectal, neoplasia que ha sido relacionado con el aumento del riesgo de CCM (1).

La localización en cabeza y cuello está documentada en la literatura como un factor de pronóstico adverso (15). En nuestros pacientes se ve una agregación mayor por los tumores en

la zona de cabeza y cuello (el 57,78% del total) que la descrita en la literatura, donde se sitúa alrededor de la mitad de los casos (18). Comparándola con otras series de casos realizadas en España la diferencia aún es mayor, en estas el porcentaje de lesiones en cabeza y cuello es de 45% y 34,21 (29,30). Asimismo, se ve una mayor cantidad de tumores de localización periorbitaria que la recogida en la literatura (15,56% vs 10%) (1). Esta diferencia con las series españolas puede ser debida a particularidades ambientales de nuestra área haciendo que las extremidades sean menos expuestas a la radiación solar, evitando la influencia de este factor de riesgo.

Con la distribución por extremidades también se contempla una gran diferencia de nuestra serie con las series españolas de Dañino-García et al. (29) y de García-Zamora et al. (30). En las series mencionadas se ve que la localización en extremidades superiores es igual de frecuente que la localización en cabeza y cuello (29,30). En nuestros tumores esta localización no destaca especialmente por su frecuencia, siendo incluso más frecuente la localización en extremidades inferiores (en nuestro caso de 24,44%). Nuestra distribución se asemeja más a la presentada en series de otros países, donde en extremidades también predominan los tumores en las inferiores (31,32). Así todo, la distribución global en extremidades se asemeja a la recogida en la literatura (42,22% en nuestro estudio vs 40% de la literatura) (1). Uno de nuestros casos se presentó el tumor en la zona de las nalgas, zona que se ve con mayor frecuencia de la habitual en pacientes con factores de inmunosupresión (1). Es presumible que el desarrollo del tumor en esa zona en la paciente pudiera encontrarse en relación con el antecedente neoplásico colorrectal que presenta y el posible tratamiento de este.

Con relación a la extensión del CCM al diagnóstico en la literatura se estima que el 65% se presenta como enfermedad local, el 26% con invasión ganglionar y el 8% con metástasis (15). Dentro de nuestros pacientes vemos que la distribución se asemeja a la comentada en la literatura. Con todo, se observa un porcentaje de pacientes con invasión ganglionar al momento del diagnóstico mayor que el recogido en la literatura (33,33% vs 26%) (15). En la serie de García-Zamora et al. (30) viene recogido que el 45% de sus tumores presentaba invasión ganglionar al diagnóstico, superando el porcentaje recogido en la literatura y el nuestro. Respecto a nuestro porcentaje de metástasis al diagnóstico es menor en comparación con la literatura, de hecho, solamente un paciente la presentó y fue en la parótida. Estos tumores parotídeos se consideran metástasis del CCM por las modificaciones genéticas que presentan relacionadas con los rayos solares UV (15).

Las formas de presentación más frecuentes del CCM en nuestros pacientes es de nódulo firme, seguida de lesión exofítica en forma de placa. Estas corresponden con los aspectos clínicos descritos en la literatura (14). Uno de los tumores presentaba aspecto quístico, que también viene recogido en la literatura como una de las posibles presentaciones, destacando que su aspecto benigno puede aumentar el riesgo de diagnosticarlo tarde (33). En el 6,67% de las lesiones se apreció ulceración, lejos de otras series de casos donde se describe hasta el 60,52% de ulceración (29).

Por lo que respecta al diámetro mayor medio de las lesiones tanto la literatura como nuestra serie de casos coincide en que la media está sobre los 2 cm. En otras series de casos españolas se ve un incremento en la media del diámetro de más de 1 cm de diferencia con la nuestra (29,30). El tamaño mayor de las lesiones sumado al alto porcentaje de invasión ganglionar ya comentado de estas series españolas hace pensar que el diagnóstico se realiza antes en nuestra área que en las correspondientes a las series.

El patrón histológico, aunque carece de valor pronóstico, es útil para el reconocimiento del tumor (1). El nodular es el patrón más descrito tanto en la literatura como en nuestros tumores (1). Asimismo, hay un tumor en el que predomina el patrón trabecular, patrón que dio el nombre originalmente al tumor (2). La literatura considera poco frecuente este patrón y cuando está presente se encuentra en la periferia en el tumor (1). El patrón reseñado como sarcomatoide en uno de los tumores también se encuentra descrito en la literatura, destacando la tendencia que tienen las células de CCM a la diferenciación heterogénea (1). Los tumores que histológicamente son indiferenciados, como es en un caso de nuestra serie, suelen estar asociados a una presentación en un estadio más avanzado (14). El elevado número de mitosis es otra de las características reseñadas en la literatura y que concede un peor pronóstico al tumor (6). Esta característica está presente globalmente en nuestros casos, confirmada con la tinción inmunohistoquímica con MiB-1 en algunos casos.

La invasión vascular y la infiltración perineural asocian un peor pronóstico y un incremento del riesgo de metástasis microscópicas en los ganglios (6). El 17,78% de nuestros CCM presentaron alguna de estas características de los cuales la mitad (4/8) presentaron metástasis o recidivas locales. En cuanto al peor pronóstico si que se observa que el tiempo medio de seguimiento de to estos pacientes es menor que la media del total de los pacientes. La existencia de zonas con elastosis solar presenta peor pronóstico que aquellos en los en los que no se evidencian (34). En los tumores que se hallaron se ve una disminución del tiempo medio de seguimiento en comparación al tiempo medio global.

En el panel inmunohistoquímico empleado para el diagnóstico es muy heterogéneo y no se ajusta a las recomendaciones habituales. Vazquez Doval et. al (18) recomiendan que la positividad para queratinas de bajo peso molecular con patrón puntiforme sea la mínima exigencia necesaria. Asimismo, recomiendan que se amplíe el panel con CK7, CK20, neurofilamentos y marcadores neuroendocrinos (18). En nuestros tumores se emplearon de manera bastante constante citoqueratinas de bajo peso, en concreto AE1/AE3, las cuales en la literatura muestran alta sensibilidad y baja especificidad (21). Se ve en nuestros paneles el uso frecuente de CK20 y su positividad en patrón *dot-like*. En un caso también se utilizaron las CK8 y CK18 que se expresan en la mayoría de los CCM como otras CK de bajo peso molecular (1).

Se usó CK7 para el diagnóstico diferencial del CCM del carcinoma microcítico de pulmón (20). Así todo, para este propósito el marcador preferido en nuestros paneles fue el TTF1. Otros marcadores generalmente empleados para el diagnóstico diferencial en nuestra serie fueron CD45 y S100. Estos marcadores ayudan a diferenciar el CCM (donde normalmente no se ve su expresión) de linfomas y melanomas (1). Además, otros marcadores empleados para la diferenciación del CCM del linfoma fueron CD20 y CD3 y para la diferenciación del CCM del melanoma fueron HMB45 y Melan-A. La positividad para CD56 vista en el CCM podría plantear en algunas ocasiones el diagnóstico diferencial con linfomas T/NK y El marcador p40 también fue usado en varios de nuestros tumores, demostrando ausencia de expresión (su positividad es bastante específica de los carcinomas escamosos) (35).

En el caso de los marcadores neuroendocrinos los más empleados fueron sinaptofisina y cromogranina A. Generalmente se vio expresión de ambos, pero en ciertos casos se observa más expresión de uno que de otro, siendo incluso negativa la cromogranina A en dos ocasiones. La literatura recoge que la expresión citoplasmática de sinaptofisina en el 92% de los tumores y de cromogranina A en el 84,1% (20). Los neurofilamentos muestran una expresión del 79,7% en los CCM en la literatura (20). En nuestros casos también se vieron CCM con positividad y negatividad para estos. La enolasa neuronal específica (NSE) es un marcador bastante sensible

pero poco específico y que aparece en el CCM y en otras neoplasias como el melanoma, otros tumores neuroendocrinos y en el carcinoma de células pequeñas de pulmón (1). La NSE mostró positividad en los casos que se usó.

Además de los marcadores neuroendocrinos y las citoqueratinas de amplio espectro. En algunos casos expresan otros marcadores relacionados con las células de Merkel como TdT (de manera bastante excepcional) o CD99 (20,36). Estos marcadores fueron muy poco utilizados en nuestros paneles. La positividad de CD99 parece estar asociada a la presencia de MCyP en el tumor y aparece de manera intracitoplasmática en un 55% de los CCM (1,36). En nuestros cuando se empleó CD99 fue negativo en 3 de los 4 casos. Algunos paneles incluyen marcadores de estirpe celular como son el caso de la vimentina, del EMA, del CEA o de la mieloperoxidasa. En un caso se mostró positividad para vimentina pudiendo indicar indiferenciación del tumor. Otro marcador empleado en tres de los tumores y que mostró expresión es el p63. Se ha visto que su positividad indica peor pronóstico (37). En la literatura se recoge su positividad en más del 50% de los CCM (37).

En cuanto al tratamiento, aunque disponemos de pocos datos de nuestra serie, vemos que la exéresis de la lesión es la opción escogida en la mayoría de los casos. Concuera con lo recogido en la literatura como la base de tratamiento de la enfermedad local y necesario para realizar el estadiaje de las lesiones (12). La radioterapia adyuvante se realizó en algunos casos que presentaban metástasis ganglionares. Este procedimiento es asimismo el que recomienda la literatura para paciente de menos de un estadio III (27). Uno de los pacientes recibió quimioterapia por encontrarse en estadio IV. La quimioterapia se reserva para pacientes no subsidiarios de inmunoterapia con avelumab (17). Probablemente nuestro paciente no fuese idóneo para la inmunoterapia o no se tuviese disponibilidad de avelumab ya que se encontraba aprobado para este uso desde 2017 y nuestro caso fue en 2019 (38).

La mayoría de las recurrencias ocurren en los dos primeros años (14). En nuestro caso la media de este tiempo de recurrencias locales se situó en los 9,63 meses con un rango de 2 a 36 meses. El primer sitio de metástasis en el 87% de los pacientes, según viene recogido en la literatura, son los ganglios regionales (39). Este patrón de diseminación también es el más frecuente entre nuestros pacientes. Cuatro de nuestros pacientes presentaron metástasis a distancia. Dos de nuestros pacientes presentaron metástasis cerebrales, siendo estas recogidas en la literatura como poco frecuentes (alrededor del 3%) (39). Las metástasis a vísceras abdominales son las metástasis a distancia más frecuentes (51%) (39). En la literatura se comenta que el riesgo de metástasis es inferior en los pacientes menores de 80 años (40). Nuestros casos con metástasis todos se sitúan por debajo de esta edad.

Es interesante destacar que una paciente presentó una involución del tumor tras la toma de biopsias. La regresión del CCM se ve entre 1,7% y 3% de los casos (41). Este intervalo de porcentajes es coincidente con el nuestro (2,22%). Los casos que se reportaron la mayoría fueron mujeres de alrededor de 80 años en tumores de cabeza y cuello (41). Siendo estas características clínicas coincidentes con las de nuestra paciente, una mujer de 84 años con el tumor en la mejilla derecha. En mayoría de los casos la regresión ocurrió después de una biopsia, como es en nuestro caso, o una resección incompleta y habitualmente en los 3 meses después de la presentación clínica del tumor (41). El mecanismo por el que se produce la regresión se desconoce, hay autores que comentan que puede ser debida a la apoptosis de las células tumorales y otros que la biopsia estimula la respuesta inmune del cuerpo contra el tumor (41). La regresión completa del tumor parece tener un mejor pronóstico en el CCM que en otros tumores como el melanoma (41).

Hay varias características clínicas que presentan un mejor pronóstico como son el sexo femenino y la localización de la lesión en extremidades superiores (31). En nuestros casos (como se pueden ver las **figuras 18 y 19**) estos factores clínicos también presentan un mejor pronóstico y mayor tasa de supervivencia. Asimismo, los pacientes en los que se confirmó de manera patológica la negatividad de enfermedad en ganglios presentan mejor pronóstico que aquellos pacientes con ganglios clínicamente negativos (21). En nuestra serie sólo se encuentra recogido un caso con confirmación patológica negativa y se desconoce su evolución por pérdida de seguimiento. Siguiendo las recomendaciones de la literatura sería interesante ofrecer a nuestros pacientes la posibilidad de SLBN (21). Además, las metástasis ganglionares clínicamente ocultas poseen un mejor pronóstico que las que se muestran clínicamente haciendo interesante la evaluación de los ganglios patológicamente (21).

El tiempo medio de supervivencia los pacientes que presentan tumores primarios conocidos y metástasis ganglionares según la literatura es de aproximadamente 2 años y la tasa de supervivencia a 5 años de estos pacientes que se encuentran en el estadio III es del 35% (14). En la mayoría de nuestros pacientes (el 33,33%) que se presentaron en este estadio (ver **figura 20**) se puede ver que los valores de supervivencia recogidos en la literatura son parecidos a los valores en nuestra serie de casos. Debido a la edad avanzada de los pacientes muchos pacientes fallecen a corto plazos por otras comorbilidades.

## 5 Conclusión

En nuestra serie se ha visto un incremento en la frecuencia del CCM en los últimos años y una edad media un poco superior a la registrada en la literatura. El sexo femenino es el predominante en nuestro estudio, a diferencia de la tendencia demostrada hasta ahora en España.

La infiltración perivascular y neural es uno de los parámetros a tener bajo consideración en la histología por presentar un peor pronóstico aquellos tumores que las demuestren.

Los marcadores usados predominantemente en nuestros paneles son las citoqueratinas de amplio espectro, CK20 y marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina y cromogranina A).

El sexo femenino y la localización en miembros superiores se han visto como factores de buen pronóstico en nuestros casos.

La evolución de nuestros pacientes no difiere de manera muy marcada de la recogida en la literatura. Es importante ofrecer un seguimiento a los pacientes para detectar las recidivas lo más tempranamente posible y SLNB en los pacientes con ganglios clínicamente negativos.

## 6 Referencias bibliográficas

1. Llombart B, Requena C, Cruz J. Update on Merkel Cell Carcinoma: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, Diagnosis, and Staging. Vol. 108, *Actas Dermo-Sifiliograficas*. Elsevier Doyma; 2017. p. 108–19.
2. Toker C. Trabecular Carcinoma of the Skin. *Archives of Dermatology*. 1972;105(1):107–10.
3. Tang C -K, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. An ultrastructural study. *Cancer*. 1978;
4. Becker JC, Stang A, Hausen A, Fischer N, DeCaprio JA, Tothill RW, et al. Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMECC. Vol. 67, *Cancer Immunology, Immunotherapy*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2018. p. 341–51.
5. Tejera-vaquerizo A, Descalzo-gallego MA, Otero-rivas MM. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España : revisión sistemática y metaanálisis. 2016;107(4).
6. Becker JC, Stang A, Decaprio JA, Cerroni L, Lebbé C, Veness M, et al. Merkel cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 Oct 26;3.
7. Thomas H, Chapuis AG, Harms KL, John A. Projected Increases based on Changing Demographics. 2019;78(February 2018):457–63.
8. Pulitzer M. Merkel Cell Carcinoma. Vol. 10, *Surgical Pathology Clinics*. W.B. Saunders; 2017. p. 399–408.
9. Calonje JE, Brenn T, Lazar A, Billings S. McKee's Pathology of the Skin. Elsevier; 2019. 1141–1147.
10. Schmid Ch, Beham A, Feichtinger J, Auböck L, Dietze O. Recurrent and subsequently metastasizing Merkel cell carcinoma in a 7-year-old girl. *Histopathology*. 1992;
11. Paulson KG, Nghiem P. One in a hundred million: Merkel cell carcinoma in pediatric and young adult patients is rare but more likely to present at advanced stages based on US registry data. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(6):1758–60.
12. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R, et al. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16(6):742–74.
13. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlish KS, Finch JL, et al. Risk of Merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(2):1–9.
14. Xue Y, Thakuria M. Merkel Cell Carcinoma Review. *Hematology/Oncology Clinics of North America* [Internet]. 2019;33(1):39–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.08.002>
15. Walsh NM, Cerroni L. Merkel Cell Carcinoma: A Review. *Journal of Cutaneous Pathology* [Internet]. 2020 Oct 31;cup.13910. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cup.13910>
16. Houben R, Ebert M, Hesbacher S, Kervarrec T, Schrama D. Merkel cell polyomavirus large T antigen is dispensable in G2 and M-phase to promote proliferation of merkel cell carcinoma cells. *Viruses*. 2020;12(10).

17. Naseri S, Steiniche T, Ladekarl M, Bønnelykke-Behrndtz ML, Hölmich LR, Langer SW, et al. Management recommendations for merkel cell carcinoma—a danish perspective. *Cancers*. 2020;12(3):1–13.
18. Vázquez Doval J, Llombart Cussac B, Pérez Bustillo A, Paradela de la Morena S, Fuente González MJ, Fernández Figueras MT, et al. Carcinoma de células de Merkel: diagnóstico y tratamiento en atención especializada dermatológica. *Guía de práctica clínica de la Academia Española de Dermatología y Venerología*. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2019;110(6):460–8.
19. Coggshall K, Tello TL, North JP, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review: Pathogenesis, diagnosis, and staging. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2018;78(3):433–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.001>
20. Tetzlaff MT, Harms PW. Danger is only skin deep: aggressive epidermal carcinomas. An overview of the diagnosis, demographics, molecular-genetics, staging, prognostic biomarkers, and therapeutic advances in Merkel cell carcinoma. Vol. 33, *Modern Pathology*. Springer Nature; 2020. p. 42–55.
21. Bitar C, Fullen DR, Harms PW. An update on diagnostic features of Merkel cell carcinoma. *Diagnostic Histopathology* [Internet]. 2019;25(3):110–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2018.12.007>
22. Kervarrec T, Tallet A, Miquelestora-Standley E, Houben R, Schrama D, Gambichler T, et al. Morphologic and immunophenotypical features distinguishing Merkel cell polyomavirus-positive and negative Merkel cell carcinoma. *Modern Pathology*. 2019;32(11):1605–16.
23. Konstatinell A, Coucheron DH, Sveinbjörnsson B, Moens U. MicroRNAs as potential biomarkers in merkel cell carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(7).
24. Mecca P, Busam K. Primary male neuroendocrine adenocarcinoma involving the nipple simulating Merkel cell carcinoma - A diagnostic pitfall. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2008;
25. Garcia-Carbonero R, Marquez-Rodas I, de la Cruz-Merino L, Martinez-Trufero J, Cabrera MA, Piulats JM, et al. Recent Therapeutic Advances and Change in Treatment Paradigm of Patients with Merkel Cell Carcinoma. *The Oncologist*. 2019;24(10):1375–83.
26. Barksdale SK. Advances in Merkel cell carcinoma from a pathologist's perspective. *Pathology*. 2017;49(6):568–74.
27. Mendenhall WM, Morris CG, Kirwan JM, Amdur RJ, Shaw C, Dziegielewska PT. Management of cutaneous Merkel cell carcinoma. *Acta Oncologica*. 2018;57(3):320–3.
28. Kieny A, Cribier B, Meyer N, Velten M, Jégu J, Lipsker D. Epidemiology of Merkel cell carcinoma. A population-based study from 1985 to 2013, in northeastern of France. *International Journal of Cancer*. 2019;144(4):741–5.
29. Dañino-García M, Domínguez-Cruz JJ, Pérez-Ruiz C, Conejo-Mir J, Pereyra-Rodríguez JJ. Características clínico-epidemiológicas del carcinoma de células de Merkel en una serie de 38 pacientes. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2019;110(5):360–5.

30. García-Zamora E, Vela Ganuza M, Martín-Alcalde J, Miñano Medrano R, Pinedo Moraleda F, López-Estebanz JL. Merkel Cell Carcinoma: A Description of 11 Cases. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2021;112(1):63–8.
31. Ciężyńska M, Szczepaniak K, Pabianek M, Nejc D, Reich A, Ułańska M, et al. Primary Merkel Cell Carcinoma: A Retrospective Analysis of 31 Cases in Poland. *Dermatology and Therapy*. 2020;10(5):1003–12.
32. López Panqueva RDP, Suarez-Zamora DA, Barrera-Herrera LE, Rolón Cadena M. Merkel Cell Carcinoma and Diagnostic Experience in a Reference Hospital: A Case Series. *Case Reports in Medicine*. 2020;2020:4–7.
33. Furdová A, Michalkvá M, Javorská L. Merkel cell carcinoma of the eyelid and orbit. 2018;37–43.
34. Jaeger T, Ring J, Andres C. Histological, Immunohistological, and Clinical Features of Merkel Cell Carcinoma in Correlation to Merkel Cell Polyomavirus Status. *Journal of Skin Cancer*. 2012;2012:1–5.
35. Affandi KA, Tizen NMS, Mustangin M, Zin RRM. P40 immunohistochemistry is an excellent marker in primary lung squamous cell carcinoma. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2018;52(5):283–9.
36. Kervarrec T, Tallet A, Miquelestorena-Standley E, Houben R, Schrama D, Gambichler T, et al. Diagnostic accuracy of a panel of immunohistochemical and molecular markers to distinguish Merkel cell carcinoma from other neuroendocrine carcinomas. *Modern Pathology*. 2019;32(4):499–510.
37. Smirnov A, Anemona L, Novelli F, Piro CM, Annicchiarico-petruzzelli M, Melino G, et al. p63 Is a Promising Marker in the Diagnosis of Unusual Skin Cancer.
38. Bharmal M, Marrel A, Hennessy M, Fofana F, Lambert J, Arnould B. Comparative effectiveness of avelumab versus chemotherapy in Merkel cell carcinoma: Innovative use of patient insights. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2018;7(9):881–90.
39. Song Y, Azari FS, Tang R, Shannon AB, Miura JT, Fraker DL, et al. Patterns of Metastasis in Merkel Cell Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2021;28(1):519–29.
40. Xia YJ, Cao DS, Zhao J, Zhu BZ, Xie J. Clinical features and prognosis of merkel cell carcinoma in elderly patients. *Medical Science Monitor*. 2020;26:1–13.
41. Marcoval J, Valentí-Medina F, Penín RM, Bermejo J. Complete Spontaneous Regression of the Primary Tumor in Merkel Cell Carcinoma. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2018;109(8):752–4.