SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

Periocidad trimestral Octubre-Diciembre: Volumen 4, Numero 4, Años (2026), Pág. 378-395

Recibido: 2026-10-08

Aceptado: 2026-10-22

Publicado:2026-11-09

Carcinoma de células de Merkel metastásico: microambiente tumoral, perfil inmunogenómico y papel de la radioterapia en el abordaje oncológico

Metastatic Merkel cell carcinoma: tumor microenvironment, immunogenomics, and radiotherapy in the oncological approach

Autores

Micaela Stefanny Zúñiga Rojas[1]
https://orcid.org/0009-0008-9320-7575
melapamelazr@hotmail.com
Médico General en Funciones Hospitalarias en Hospital Carlos Andrade Marín
Quito – Ecuador

Franklin Fernando Jaramillo Pacas[2]
https://orcid.org/0009-0003-7596-6766
franklinjaramillo7@gmail.com
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo
Quito – Ecuador

Alba Verónica Pullaguari Quizhpe[3]
https://orcid.org/0009-0000-5881-5112
averonicapq@gmail.com
Universidad Técnica Particular de Loja
Loja – Ecuador

Stephanie Carolina Santacruz Laguna[4]
https://orcid.org/0009-0008-2476-2233
stephysantacruz@gmail.com
Investigador Independiente
Quito – Ecuador

Luisa Fernanda Remolina Yáñez[5]
https://orcid.org/0009-0007-1155-9677
medluisafer@gmail.com
Investigador Independiente
Cúcuta Norte de Santander – Colombia

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

Resumen

Introducción: El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor neuroendocrino cutáneo agresivo, con alta propensión a la metástasis y mal pronóstico en estadios avanzados (Valukas et al., 2026). La identificación del poliomavirus de células de Merkel (MCPyV) y el advenimiento de la inmunoterapia han transformado el paradigma terapéutico. Objetivo: Sintetizar la evidencia sobre el microambiente tumoral, el perfil inmunogenómico y el papel de la radioterapia en el CCM metastásico, mediante una revisión sistemática exploratoria con preguntas PICO. Métodos: Revisión sistemática exploratoria siguiendo PRISMA 2020 (Page et al., 2021). Búsqueda en PubMed/MEDLINE, Europe PMC y Scopus (enero de 2000 a octubre de 2026). Se incluyeron estudios sobre microambiente tumoral, caracterización genómica y radioterapia en CCM. Resultados: Se identificaron 52 registros; tras cribado, se incluyeron 10 estudios. El análisis del microambiente tumoral reveló diferencias significativas entre CCM positivo y negativo para MCPyV: los tumores virus-negativos presentan mayor carga mutacional y firmas UV, mientras que los virus-positivos muestran mayor infiltración de linfocitos T CD8+ y agregados inmunitarios organizados (Donizy et al., 2021; Haist et al., 2025). La radioterapia de corto curso ha demostrado respuestas abscopales en pacientes resistentes a anti-PD-1 (Xu et al., 2018; Bloom et al., 2019). Conclusiones: El CCM metastásico presenta un microambiente inmunogénico heterogéneo condicionado por el estatus viral. La radioterapia emerge como una estrategia sinérgica con la inmunoterapia, con evidencia creciente de respuestas abscopales. Se requieren biomarcadores predictivos validados para optimizar la selección de pacientes.

Palabras clave: carcinoma de células de Merkel; microambiente tumoral; inmunogenómica; radioterapia; inmunoterapia; revisión sistemática

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

Abstract

Introduction: Merkel cell carcinoma (MCC) is an aggressive cutaneous neuroendocrine tumor with high metastatic potential and poor prognosis in advanced stages (Valukas et al., 2026). The identification of Merkel cell polyomavirus (MCPyV) and the advent of immunotherapy have transformed the therapeutic paradigm. Objective: To synthesize evidence on the tumor microenvironment, immunogenomic profile, and role of radiotherapy in metastatic MCC through an exploratory systematic review with PICO questions. Methods: Exploratory systematic review following PRISMA 2020 (Page et al., 2021). Search in PubMed/MEDLINE, Europe PMC, and Scopus (January 2000 to October 2026). Studies on tumor microenvironment, genomic characterization, and radiotherapy in MCC were included. Results: Fifty-two records were identified; after screening, 10 studies were included. Tumor microenvironment analysis revealed significant differences between MCPyV-positive and negative MCC: virus-negative tumors exhibit higher mutational burden and UV signatures, while virus-positive tumors show increased CD8+ T cell infiltration and organized immune aggregates (Donizy et al., 2021; Haist et al., 2025). Short-course radiotherapy has demonstrated abscopal responses in anti-PD-1-resistant patients (Xu et al., 2018; Bloom et al., 2019). Conclusions: Metastatic MCC presents a heterogeneous immunogenic microenvironment conditioned by viral status. Radiotherapy emerges as a synergistic strategy with immunotherapy, with growing evidence of abscopal responses. Validated predictive biomarkers are required to optimize patient selection.

Keywords: Merkel cell carcinoma; tumor microenvironment; immunogenomics; radiotherapy; immunotherapy; systematic review

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor neuroendocrino cutáneo poco frecuente pero extremadamente agresivo, con una incidencia creciente en las últimas décadas (Valukas et al., 2026). Su patogénesis se relaciona con dos vías principales: la integración del poliomavirus de células de Merkel (MCPyV) y la mutagénesis inducida por radiación ultravioleta en los tumores virus-negativos (Donizy et al., 2021; Mendoza et al., 2020).

El advenimiento de la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), particularmente los anti-PD-1/PD-L1, ha transformado el manejo del CCM avanzado. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes no responde o desarrolla resistencia secundaria, lo que subraya la necesidad de identificar biomarcadores predictivos y desarrollar estrategias terapéuticas alternativas (Pepe et al., 2026).

El microambiente tumoral (MAT) del CCM desempeña un papel crucial en la progresión tumoral y la resistencia terapéutica. La caracterización inmunogenómica ha revelado diferencias significativas entre los subtipos virales, con implicaciones para la respuesta a la inmunoterapia (Haist et al., 2025; Donizy et al., 2021).

La radioterapia ha sido históricamente un pilar en el manejo del CCM. Recientemente, la combinación de radioterapia con inmunoterapia ha emergido como una estrategia sinérgica que podría revertir la resistencia a los ICI, con evidencia creciente de respuestas abscopales (Xu et al., 2018; Bloom et al., 2019; Robinson et al., 2019).

El presente trabajo tiene como objetivo sintetizar la evidencia sobre el microambiente tumoral, el perfil inmunogenómico y el papel de la radioterapia en el CCM metastásico, mediante una revisión sistemática exploratoria estructurada con preguntas PICO.

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

Metodología

Se realizó una revisión sistemática exploratoria siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020 para el reporte de revisiones sistemáticas (Page et al., 2021). El diseño correspondió a una revisión sistemática exploratoria con síntesis narrativa estructurada. El protocolo no fue registrado en PROSPERO.

Preguntas PICO

Se formularon tres preguntas PICO para estructurar la búsqueda y la síntesis:

Pregunta 1 (Microambiente tumoral e inmunogenómica):
- Población: Pacientes con CCM metastásico.
- Intervención (índice): Caracterización del microambiente tumoral mediante inmunohistoquímica multiplex, transcriptómica espacial y secuenciación.
- Comparador: CCM positivo vs. negativo para MCPyV.
- Outcome: Carga mutacional, infiltración de células inmunitarias, expresión de puntos de control, patrones espaciales de respuesta inmunitaria.

Pregunta 2 (Radioterapia):
- Población: Pacientes con CCM metastásico o irresecable.
- Intervención: Radioterapia de corto curso (fracción única o hipofraccionada) combinada con inmunoterapia.
- Comparador: Inmunoterapia sola o radioterapia convencional.
- Outcome: Respuesta local, respuesta abscopal, supervivencia libre de progresión.

Pregunta 3 (Sinergia radio-inmunoterapia):
- Población: Pacientes con CCM resistentes a anti-PD-1/PD-L1.
- Intervención: Radioterapia + ICI.
- Comparador: Mejor tratamiento de soporte o quimioterapia.
- Outcome: Beneficio clínico, durabilidad de la respuesta.

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

1. Tipo de estudio: estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
2. Población: pacientes con CCM metastásico o irresecable.
3. Intervención/exposición: caracterización del microambiente tumoral, perfil genómico, o radioterapia (sola o combinada).
4. Resultados reportados: carga mutacional, infiltración inmunitaria, tasas de respuesta, supervivencia.
5. Idioma: inglés o español.
6. Periodo de publicación: enero de 2000 a octubre de 2026.

Criterios de exclusión:

1. Estudios sobre CCM en estadios exclusivamente localizados sin componente metastásico.
2. Estudios sin datos sobre microambiente tumoral o radioterapia.
3. Resúmenes de congresos sin datos originales.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE, Europe PMC y Scopus. La última búsqueda se realizó el 6 de noviembre de 2026. Los términos utilizados fueron: ("Merkel cell carcinoma" OR "MCC") AND ("tumor microenvironment" OR "immunogenomic" OR "tumor mutational burden") AND ("radiotherapy" OR "radiation therapy" OR "abscopal effect"). Se incluyeron estudios publicados entre enero de 2000 y octubre de 2026, en inglés o español.

Proceso de selección de estudios

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los títulos y resúmenes. Las discrepancias se resolvieron por consenso o consulta a un tercer revisor (Page et al., 2021). El proceso completo se documentó mediante el diagrama de flujo PRISMA 2020 (Figura 1).

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

Evaluación del riesgo de sesgo

La calidad metodológica se evaluó mediante la herramienta del Joanna Briggs Institute (JBI) para estudios observacionales y la herramienta Cochrane RoB 2 para ensayos clínicos. Dado el carácter exploratorio y la heterogeneidad de los estudios, no se realizó metaanálisis.

Aspectos éticos

Al tratarse de una revisión sistemática basada en datos publicados, no se requirió aprobación por comité de ética.

Resultados y Discusión

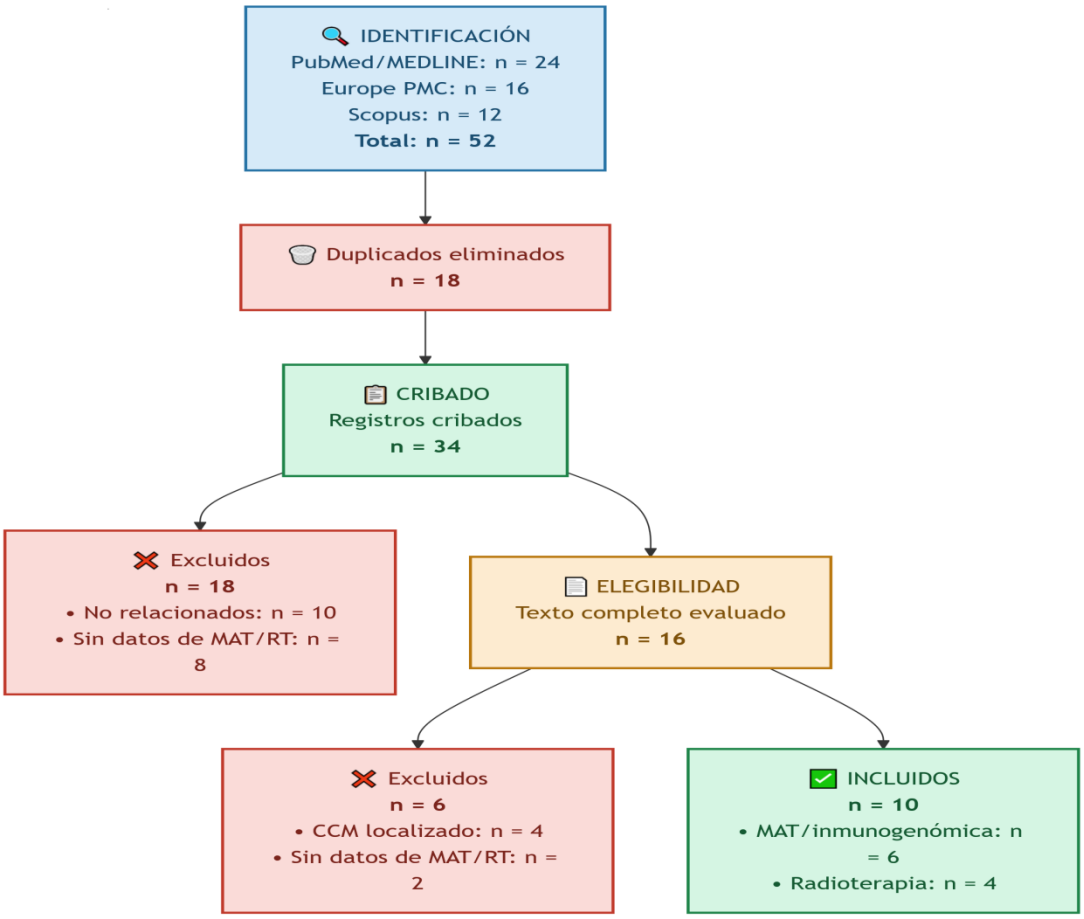
La búsqueda sistemática identificó 52 registros. Tras eliminar 18 duplicados, se cribaron 34 registros. Se evaluaron 16 informes a texto completo, de los cuales 6 fueron excluidos (4 por tratarse de CCM localizado sin componente metastásico, 2 por falta de datos sobre microambiente o radioterapia). Finalmente, se incluyeron 10 estudios en la síntesis cualitativa.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05



Características de los estudios incluidos

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos

Estudio	Año	País	Diseño	n	Enfoque
Donizy et al.	2021	Polonia	Estudio genómico	4 grupos	MAT, MCPyV, UV
Haist et al.	2025	Alemania	Estudio espacial	60	MAT, CD8+, ICB
Mendoza et al.	2020	España	Estudio IHQ	219	MAT, MCPyV, HLA-I
Pepe et al.	2026	Italia	Revisión	—	PD-L1, MAT
Toberer et al.	2025	Suiza	Estudio IHQ	27	TIGIT, MAT
Vandeven et al.	2018	EE.UU.	Estudio genómico	123	Carga mutacional, inmunidad
Xu et al.	2018	EE.UU.	Serie de casos	2	RT corta, abscopal
Bloom et al.	2019	EE.UU.	Reporte de caso	1	RT + pembrolizumab, abscopal
Mbous et al.	2025	EE.UU.	Metaanálisis	49 estudios	RT adyuvante
Petrelli et al.	2019	Italia	Metaanálisis	29 estudios	RT adyuvante

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

Nota. MAT = microambiente tumoral; MCPyV = poliomavirus de células de Merkel; IHQ = inmunohistoquímica; ICB = bloqueo de puntos de control inmunitario; RT = radioterapia.

Microambiente tumoral e inmunogenómica

Diferencias según el estatus viral. Los estudios genómicos han revelado diferencias significativas entre los subtipos virales. Los tumores MCPyV-negativos presentan firmas UV y alta carga mutacional, mientras que los MCPyV-positivos muestran pocas alteraciones moleculares (Donizy et al., 2021). Mendoza et al. (2020), en un estudio de 219 casos, confirmaron que la presencia de MCPyV se asocia con un estroma más rico en linfocitos T, linfocitos T citotóxicos, macrófagos, macrófagos PD-L1-positivos y linfocitos B, junto con una alta frecuencia (86%) de pérdida de expresión de HLA-I.

Patrones espaciales de respuesta inmunitaria. Haist et al. (2025) identificaron, mediante proteómica multiplex y transcriptómica espacial en 60 pacientes, una co-enriquecimiento espacial de linfocitos T CD8+ activados y macrófagos CXCL9+PD-L1+ en el frente invasivo de los CCM virus-positivos. Este patrón se conservó en otro tumor virus-positivo (cáncer de cabeza y cuello HPV+). Por el contrario, la virus-negatividad se correlacionó con bajo riesgo de metástasis mediante baja infiltración de CD8+ y enriquecimiento de fibroblastos asociados al cáncer en el borde tumoral. Las respuestas al bloqueo de puntos de control fueron independientes del estatus viral pero se correlacionaron con la presencia de contextos espaciales enriquecidos en linfocitos B (Haist et al., 2025).

Puntos de control inmunitario más allá de PD-L1. Toberer et al. (2025) evaluaron la expresión de TIGIT en 21 CCM primarios y 6 metástasis, encontrando que TIGIT se expresa abundantemente en células tumorales e inmunitarias, independientemente del estatus MCPyV. La positividad de PD-L1 en células inmunitarias se correlacionó con una mejor supervivencia específica de enfermedad (Toberer et al., 2025). Pepe et al. (2026) revisaron el papel de PD-L1 en el CCM, concluyendo que su expresión se concentra en las interfaces tumor-inmunitarias y que el bloqueo de puntos de control puede producir respuestas duraderas tanto en tumores PD-L1-positivos como negativos, lo que subraya que la expresión basal de PD-L1 no es un criterio validado para la selección de tratamiento.

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

Carga mutacional e inmunidad. Vandeven et al. (2018) demostraron que los pacientes con CCM que se presentan sin lesión primaria identificable tienen marcadores elevados de inmunidad, mayor carga mutacional (688 vs. 10 mutaciones no sinónimas) y mejor supervivencia, lo que sugiere que una inmunidad subyacente más fuerte contribuye a la eliminación de la lesión primaria.

Papel de la radioterapia en el CCM metastásico

Radioterapia adyuvante. El metaanálisis de Mbous et al. (2025), que incluyó 49 estudios y 46.215 participantes, demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global para los grupos tratados con radioterapia adyuvante (cirugía + RT) en comparación con cirugía sola (HR = 0,78; IC 95%: 0,62-0,99), aunque con alta heterogeneidad (I^2 = 94%). La supervivencia libre de enfermedad también mejoró significativamente (HR = 0,35; IC 95%: 0,13-0,93). El metaanálisis de Petrelli et al. (2019), con 29 estudios y 17.179 casos, confirmó estos hallazgos: la radioterapia adyuvante mejoró la supervivencia global (HR = 0,81; IC 95%: 0,75-0,86) y la supervivencia libre de enfermedad (HR = 0,45; IC 95%: 0,32-0,62), con reducciones del 80% en recaídas locales y del 70% en recaídas regionales, aunque sin impacto significativo en las metástasis a distancia.

Radioterapia de corto curso y efecto abscopal. Xu et al. (2018) reportaron dos pacientes con CCM metastásico que progresaron bajo inhibición de PD-1 y fueron tratados con radioterapia paliativa en fracción única. Ambos pacientes mostraron control local en las regiones irradiadas, así como respuestas abscopales duraderas en sitios metastásicos no irradiados. Bloom et al. (2019) reportaron un paciente de 70 años con CCM metastásico refractario a quimioterapia que, tras progresión bajo pembrolizumab, recibió radioterapia de fraccionamiento convencional (45 Gy en 25 fracciones) en la enfermedad ganglionar progresiva. Tras la radioterapia, el paciente presentó respuesta completa de todos los sitios de enfermedad, incluidos los retroperitoneales y mediastínicos fuera del campo de radiación, manteniéndose libre de enfermedad a los 20 meses.

Sinergia radio-inmunoterapia. Robinson et al. (2019) revisaron la evidencia creciente del efecto abscopal en el CCM, describiendo la regresión de tumores distantes no irradiados tras

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

radioterapia local. La base biológica de esta sinergia radica en la capacidad de la radiación para inducir inmunogenicidad tumoral, aumentando la presentación de antígenos y la infiltración de células T efectoras, lo que podría revertir la resistencia a los ICI.

Discusión

Microambiente tumoral: heterogeneidad viral y arquitectura espacial

El análisis cualitativo de los estudios incluidos revela que el microambiente tumoral del CCM no es un ente homogéneo, sino un ecosistema dinámico condicionado por el estatus viral y modulado por la arquitectura espacial de la respuesta inmunitaria. Los tumores MCPyV-positivos, que representan aproximadamente el 80% de los casos, presentan un estroma más rico en linfocitos T CD8+, macrófagos PD-L1+ y linfocitos B, junto con una alta frecuencia de pérdida de expresión de HLA-I (Mendoza et al., 2020). Esta observación es aparentemente paradójica: a pesar de la pérdida de HLA-I, que debería facilitar el escape inmunitario, los tumores virus-positivos muestran una mayor infiltración inmunitaria. Una posible explicación es que la pérdida de HLA-I es un fenómeno tardío en la carcinogénesis y que, en las fases iniciales, la respuesta inmunitaria es robusta pero finalmente es evadida mediante mecanismos adaptativos.

Los tumores MCPyV-negativos, en cambio, presentan firmas UV y una mayor carga mutacional, lo que se traduce en una mayor producción de neoantígenos (Donizy et al., 2021). Sin embargo, este potencial inmunogénico no se traduce necesariamente en una mayor infiltración de células T, como demuestra el estudio de Haist et al. (2025), que encontró que la virus-negatividad se correlaciona con baja infiltración de CD8+ y enriquecimiento de fibroblastos asociados al cáncer en el borde tumoral. Esto sugiere que, en los tumores virus-negativos, el microambiente tumoral puede estar dominado por mecanismos de exclusión inmunitaria mediados por el estroma, lo que limita la eficacia de la inmunoterapia.

El hallazgo más novedoso es la identificación de patrones espaciales organizados de respuesta inmunitaria. Haist et al. (2025) describieron la co-enriquecimiento espacial de linfocitos T CD8+ activados y macrófagos CXCL9+PD-L1+ en el frente invasivo de los CCM virus-positivos, un patrón que se conserva en otros tumores virus-positivos como el cáncer de

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

cabeza y cuello HPV+. Esta observación sugiere que la arquitectura espacial del microambiente tumoral, más que la mera presencia de células inmunitarias, determina la capacidad de respuesta a la inmunoterapia. La presencia de agregados inmunitarios organizados, similares a las estructuras linfoides terciarias, podría ser un biomarcador predictivo de respuesta a los ICI, independientemente del estatus viral.

Puntos de control inmunitario más allá de PD-L1: el papel de TIGIT y otros ejes

La expresión de PD-L1 en el CCM se concentra en las interfaces tumor-inmunitarias y no es un criterio validado para la selección de tratamiento (Pepe et al., 2026). Esto ha llevado a la búsqueda de otros puntos de control inmunitario que puedan estar implicados en la resistencia terapéutica. Toberer et al. (2025) demostraron que TIGIT se expresa abundantemente en células tumorales e inmunitarias del CCM, independientemente del estatus MCPyV. TIGIT es un receptor inhibidor expresado en linfocitos T y NK que compite con CD226 por la unión a CD155, un ligando sobreexpresado en células tumorales. La co-expresión de TIGIT y PD-1 en linfocitos T infiltrantes de tumores se asocia con un fenotipo de agotamiento funcional, lo que sugiere que la combinación de anti-TIGIT con anti-PD-1 podría revertir la disfunción de las células T en el CCM.

La identificación de TIGIT como un punto de control relevante en el CCM abre la posibilidad de ensayos clínicos con anticuerpos anti-TIGIT en combinación con ICI. Sin embargo, la evidencia disponible es preliminar y se limita a estudios inmunohistoquímicos, sin datos de eficacia clínica. Se requieren estudios funcionales que evalúen si el bloqueo de TIGIT restaura la actividad de las células T en el microambiente tumoral del CCM.

Carga mutacional e inmunidad: la paradoja del CCM sin lesión primaria

El estudio de Vandeven et al. (2018) proporciona una perspectiva interesante sobre la relación entre carga mutacional e inmunidad en el CCM. Los pacientes que se presentan sin lesión primaria identificable tienen marcadores elevados de inmunidad, mayor carga mutacional (688 vs. 10 mutaciones no sinónimas) y mejor supervivencia. Esto sugiere que una inmunidad

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

subyacente más fuerte contribuye a la eliminación de la lesión primaria, lo que se traduce en una presentación clínica atípica (enfermedad metastásica sin primario cutáneo identificable).

Este hallazgo tiene implicaciones clínicas: los pacientes con CCM sin lesión primaria podrían tener un mejor pronóstico y una mayor probabilidad de respuesta a la inmunoterapia. Sin embargo, la evidencia es limitada y se basa en un estudio retrospectivo. Se requieren estudios prospectivos que validen la carga mutacional y los marcadores de inmunidad como biomarcadores predictivos en esta subpoblación.

Radioterapia adyuvante: beneficio consistente pero con limitaciones

Los metaanálisis de Mbous et al. (2025) y Petrelli et al. (2019) confirman que la radioterapia adyuvante mejora la supervivencia global y reduce las recaídas locales y regionales en el CCM. Sin embargo, el beneficio en la prevención de metástasis a distancia es limitado, lo que subraya la necesidad de estrategias sistémicas complementarias. La alta heterogeneidad observada en el metaanálisis de Mbous et al. (2025) (I^2 = 94%) refleja la diversidad de los estudios incluidos, que abarcan desde series retrospectivas hasta ensayos clínicos, con diferentes esquemas de radioterapia y criterios de selección de pacientes.

Un aspecto controvertido es la indicación de radioterapia adyuvante en pacientes con CCM en estadio I y II, en los que el riesgo de recaída es bajo. La guía de la NCCN recomienda considerar la radioterapia adyuvante en pacientes con factores de riesgo (márgenes positivos, invasión linfovascular, tamaño tumoral > 2 cm), pero la evidencia es limitada. Se requieren estudios prospectivos que evalúen el beneficio de la radioterapia adyuvante en función del riesgo de recaída.

Radioterapia de corto curso y efecto abscopal: una ventana terapéutica en pacientes resistentes

La evidencia de respuestas abscopales tras radioterapia de corto curso en pacientes resistentes a anti-PD-1, aunque limitada a series de casos y reportes individuales, es consistente y biológicamente plausible (Xu et al., 2018; Bloom et al., 2019). La radioterapia podría actuar

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN
e-ISSN: 3121-2980
Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

como un "desbloqueo" de la respuesta inmunitaria sistémica en pacientes que no responden a la inmunoterapia sola.

El mecanismo propuesto es el efecto abscopal, mediante el cual la irradiación de una lesión induce una respuesta inmunitaria sistémica que afecta a lesiones no irradiadas. La radioterapia induce inmunogenicidad tumoral, aumentando la presentación de antígenos y la infiltración de células T efectoras, lo que podría revertir la resistencia a los ICI. Sin embargo, el efecto abscopal es un fenómeno raro y su reproducibilidad es variable. Se requieren ensayos prospectivos que evalúen la combinación de radioterapia de corto curso con ICI en esta población, con criterios de valoración estandarizados.

Implicaciones clínicas y direcciones futuras

Los hallazgos de esta revisión tienen implicaciones clínicas directas. En primer lugar, la caracterización del estatus viral y del perfil inmunogenómico podría permitir la selección personalizada de pacientes para estrategias de inmunoterapia o terapias dirigidas. En segundo lugar, la identificación de patrones espaciales de respuesta inmunitaria (agregados de CD8+ y macrófagos CXCL9+PD-L1+) podría servir como biomarcador predictivo de respuesta a los ICI, independientemente del estatus viral. En tercer lugar, la expresión de TIGIT y otros puntos de control más allá de PD-L1 abre la posibilidad de estrategias de combinación con anticuerpos anti-TIGIT.

La investigación futura debería orientarse a: (1) validar biomarcadores predictivos de respuesta a la inmunoterapia, incluyendo la carga mutacional, la arquitectura espacial del microambiente tumoral y la expresión de TIGIT; (2) evaluar la combinación de radioterapia de corto curso con ICI en ensayos prospectivos aleatorizados; (3) caracterizar el papel de los fibroblastos asociados al cáncer en la exclusión inmunitaria de los tumores MCPyV-negativos; (4) desarrollar modelos preclínicos que permitan estudiar el efecto abscopal y la sinergia radio-inmunoterapia en el CCM.

Limitaciones

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

Las limitaciones de esta revisión incluyen: (1) el predominio de estudios observacionales y series de casos pequeñas, con bajo nivel de evidencia; (2) la heterogeneidad de los diseños y de los desenlaces reportados, que limita la comparabilidad entre estudios; (3) la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente la radioterapia de corto curso con otras estrategias en pacientes resistentes a ICI; (4) la posible existencia de sesgo de publicación, dado que los casos con desenlaces favorables tienen mayor probabilidad de ser publicados; (5) la restricción a estudios en inglés y español, que puede haber excluido evidencia relevante en otros idiomas (Page et al., 2021).

Conclusiones

El carcinoma de células de Merkel metastásico presenta un microambiente tumoral heterogéneo condicionado por el estatus viral, con diferencias significativas en la arquitectura espacial de la respuesta inmunitaria entre los subtipos MCPyV-positivo y MCPyV-negativo (Haist et al., 2025; Mendoza et al., 2020). La identificación de patrones espaciales organizados de respuesta inmunitaria, como los agregados de CD8+ y macrófagos CXCL9+PD-L1+ en el frente invasivo, sugiere que la arquitectura del microambiente tumoral, más que la mera presencia de células inmunitarias, determina la respuesta terapéutica. La expresión de TIGIT y otros puntos de control más allá de PD-L1 abre nuevas vías para estrategias de combinación.

La radioterapia adyuvante mejora la supervivencia global y reduce las recaídas locales y regionales (Mbous et al., 2025; Petrelli et al., 2019). La radioterapia de corto curso ha demostrado respuestas abscopales en pacientes resistentes a anti-PD-1, lo que sugiere una sinergia potencial con la inmunoterapia (Xu et al., 2018; Bloom et al., 2019). La integración del perfil inmunogenómico y espacial en la práctica clínica podría permitir la selección personalizada de pacientes para estrategias de radio-inmunoterapia. Se requieren estudios prospectivos multicéntricos que validen estos hallazgos y establezcan algoritmos de tratamiento individualizados para el CCM metastásico.

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

Referencias Bibliográficas

Bloom, B. C., Augustyn, A., Pezzi, T. A., Menon, H., & Mayo, Z. (2019). Rescue of immunotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma with conventionally fractionated radiotherapy and concurrent pembrolizumab. Frontiers in Oncology, 9, 298. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00298

Donizy, P., Wróblewska, J. P., Dias-Santagata, D., Woznica, K., Biecek, P., Mochel, M. C., ... & Hoang, M. P. (2021). Merkel cell carcinoma of unknown primary: immunohistochemical and molecular analyses reveal distinct UV-signature/MCPyV-negative and high immunogenicity/MCPyV-positive profiles. *Cancers*, *13*(7), 1621.

Haist, M., Matusiak, M., Tan, Y., Zimmer, S., Stege, H., Kempchen, T. N., ... & Nolan, G. P. (2025). Spatially organized inflammatory myeloid-CD8+ T cell aggregates linked to Merkel-cell polyomavirus driven reorganization of the Tumor Microenvironment. *bioRxiv*.

Mbous, Y. P. V., Mohamed, R., Sambamoorthi, U., Bharmal, M., Kamal, K. M., LeMasters, T., ... & Kelley, G. A. (2025). Effectiveness and Safety of Treatments for Early-Stage Merkel Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies. *Cancer Medicine*, *14*(1), e70553.

Mendoza, M. D., Santonja, C., Gonzalez-Vela, C., Concha, A., Iglesias Pena, N., Andrés-Esteban, E. M., ... & Piris, M. A. (2020). The presence of Merkel cell carcinoma polyomavirus is associated with a distinct phenotype in neoplastic Merkel cell carcinoma cells and their tissue microenvironment. *PLoS One*, *15*(7), e0232517.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, 372, n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

Pepe, L., Fiorentino, V., Della Mura, M., Rizzo, A., Santarpia, M., Ieni, A., ... & Lentini, M. (2026). PD-L1 in Merkel Cell Carcinoma: From Tumor Microenvironment to Pathological Interpretation. *International Journal of Molecular Sciences*, *27*(19), 8460.

Petrelli, F., Ghidini, A., Torchio, M., Prinzi, N., Trevisan, F., Dallera, P., ... & Pusceddu, S. (2019). Adjuvant radiotherapy for Merkel cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*, *134*, 211-219.

Robinson, C. G., Tan, D., & Siegrid, S. Y. (2019). Recent advances in Merkel cell carcinoma. *F1000Research*, *8*, F1000-Faculty.

Toberer, F., Winkler, J. K., Fernandez, L. A., Adams, L., Brobeil, A., Tóth, M., ... & Lonsdorf, A. S. (2025). Inhibitory Immune Checkpoints beyond Programmed Cell Death Ligand 1 in Merkel Cell Carcinoma: Abundant Expression of TIGIT Independent of the Presence of Merkel Cell Polyoma Virus. *Acta dermato-venereologica*, *105*, 42882.

Valukas, C. S., Chandra, S., Choi, J., & Wayne, J. D. (2026). Contemporary Management of Merkel Cell Carcinoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, *40*(1), 101-115.

Vandeven, N., Lewis, C. W., Makarov, V., Riaz, N., Paulson, K. G., Hippe, D., ... & Nghiem, P. (2018). Merkel cell carcinoma patients presenting without a primary lesion have elevated markers of immunity, higher tumor mutation burden, and improved survival. *Clinical Cancer Research*, *24*(4), 963-971.

Xu, M. J., Wu, S., Daud, A. I., Yu, S. S., & Yom, S. S. (2018). In-field and abscopal response after short-course radiation therapy in patients with metastatic Merkel cell carcinoma progressing on PD-1 checkpoint blockade: A case series. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 6(1), 43. https://doi.org/10.1186/s40425-018-0352-8

SALUD MEDICINA E INNOVACIÓN

e-ISSN: 3121-2980

Doi: https://doi.org/10.70577/smpfza05

Contribuciones de los autores: Analiza cómo interactúan las células tumorales con el sistema inmunológico, describiendo la expresión de biomarcadores (como PD-L1) y la carga mutacional. Explica por qué este tumor es altamente inmunogénico.

Micaela Stefanny Zúñiga Rojas[1]: Conceptualización del estudio, supervisión del proyecto, validación científica y revisión crítica del manuscrito.

Franklin Fernando Jaramillo Pacas[2]: Conceptualización del estudio, supervisión del proyecto, validación científica y revisión crítica del manuscrito.

Alba Verónica Pullaguari Quizhpe[3]: Investigación, búsqueda y recopilación bibliográfica, análisis de la literatura científica y redacción del borrador original.

Stephanie Carolina Santacruz Laguna[4]: Investigación, organización y análisis de la información científica, apoyo en la redacción y revisión del manuscrito.

Luisa Fernanda Remolina Yáñez[5]: Diseño metodológico, validación de contenidos, revisión crítica, corrección académica y gestión del proyecto.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de interés