

Carcinoma de células de Merkel

Experiencia en un centro de referencia

Federico Roesch-Dietlen,^a Raúl Devezé-Bocardi,^a Isabel Ruiz-Juárez,^b
 Peter Grube-Pagola,^b Graciela Romero-Sierra,^c José María Remes-Troche,^a
 Carmen Sofía Silva-Cañetas,^a Hilda Lozoya-López Escalera^a

Merkel cell carcinoma experience in a reference medical center

Background: Merkel cell carcinoma is a rare tumor that occurs on areas exposed to ultraviolet light. It is usually asymptomatic and it is diagnosed late often. The treatment is surgical, associated with adjuvant radiotherapy. The objective was to present the experience in the management of Merkel cell carcinoma in a reference medical center.

Methods: all patients with Merkel cell carcinoma treated at the *Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas* of the *Universidad Veracruzana* during the period 2008 to 2011 were studied. Sex, age, evolution time, tumor localization, size, metastases and treatment were analyzed.

Results: of 3217 patients treated, three cases were Merkel cell carcinoma (0.09 %), their age was 52.1 ± 14.17 , male predominance of 66.67 %; the evolution time was of 29.66 ± 35.36 months; the tumour localization was on inguinal region, anterior chest and left arm; the nodule size was of 6.0 ± 5.19 cm; two patients had lymph node metastases. In two cases, resection and lymphadenectomy were performed. They all received radiation therapy and chemotherapy in one case. Histologically the medium variant predominated; immunohistochemistry was positive in the three cases. One patient died ten months after the study was done.

Conclusions: our experience is similar with others authors, Merkel cell carcinoma is a rare tumor, usually diagnosed late, and it has poor survival.

Key words

carcinoma, Merkel cell
 skin neoplasms

A partir de que en 1972 Cyril Toker hiciera la primera descripción y que, posteriormente, Wolf Peeters le diera el nombre con el que se le conoce,^{1,2} en el mundo se han descrito aproximadamente 2000 casos de *carcinoma de células de Merkel*,³ ya sea en forma aislada o en series cortas.

Se ha identificado que es más frecuente en los sujetos de raza blanca, entre los 70 y 80 años edad, con discreto predominio en los hombres.⁴ En los últimos años se ha observado un incremento que pudiera deberse a una mejor capacidad diagnóstica.^{1,5} Su etiología no es clara, pero se han propuesto varios factores:^{1,2,6,7}

- *Exposición solar y radiación ultravioleta B:* al parecer producen mutaciones en la proteína p53.
- *Inmunodepresión:* el carcinoma de células de Merkel se ha identificado en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, leucemia linfocítica crónica, linfoma no-Hodgkin, mieloma múltiple y trasplante de órganos. En ellos es más agresivo y en 60 % hace metástasis a ganglios regionales, con una mortalidad que alcanza 56 %.
- *Coexistencia con otras enfermedades malignas:* se puede relacionar con otras neoplasias de piel como el carcinoma de células escamosas o de células basales y la leucemia linfocítica crónica.
- *Anormalidades cromosomales:* se ha descrito la delección del brazo corto del cromosoma 1 (1p36), encontrada también en melanomas y neuroblastomas, así como la pérdida de la capacidad heterocigota en el cromosoma 3p21, región que se afecta en 90 % de los pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón, también de origen neuroendocrino.
- *Exposición crónica al arsénico.*

Se manifiesta en forma localizada y, por lo general, asintomática (70 a 88 %), con un nódulo cutáneo o subcutáneo firme, de 0.5 a 5 cm, de rápido crecimiento, indoloro, rosado azulado o castaño rojizo, localizado en cabeza, cara o cuello (50 % de los casos) o en las extremidades (40 %), tronco y glúteos (10 %) (figura 1); es raro en las mucosas perianal, nasal, oral, faríngea y laríngea. En la vulva o el pene es de mal pronóstico.^{4,8-10}

El carcinoma de células de Merkel es una lesión compuesta por células pequeñas, redondas y azules, localizadas en la dermis, que infiltran hasta el tejido celular subcutáneo, de manera difusa o agrupadas en nódulos. El epidermotropismo es raro y la epidermis superficial está ulcerada hasta en 20 % de los casos. La células neoplásicas presentan escaso citoplasma anfófilo, los núcleos son de diverso tamaño (han sido clasificados como trabeculares, de células pequeñas e intermedias) y es posible encontrar más de una variedad en diferentes porciones del tumor. La disposición granular fina de la cromatina muestra núcleos pálidos,

Introducción: el carcinoma de células de Merkel se presenta en las zonas expuestas a la luz ultravioleta, por lo general es asintomático, con diagnóstico tardío y su tratamiento es quirúrgico con radioterapia adyuvante. El objetivo es presentar la experiencia en el manejo del carcinoma de células de Merkel de un centro de referencia en Veracruz.

Métodos: revisión de pacientes atendidos en el Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas de la Universidad Veracruzana entre enero de 2008 y junio de 2011.

Resultados: de 3217 pacientes, tres tuvieron carcinoma de células de Merkel (0.09 %), la edad promedio fue de 52.17 ± 14.1 años, dos eran hombres; el tiempo de evolución fue de 29.66 ± 35.36 meses, las localizaciones fueron la región inguinal, la cara anterior del

tórax y el brazo izquierdo; el tamaño fue de 6 ± 5.19 cm. Dos pacientes presentaban metástasis ganglionares; en dos se realizó resección y linfadenectomía; los tres recibieron radioterapia y uno, quimioterapia. Histológicamente predominó la variante intermedia. La inmunohistoquímica fue positiva en los tres. Un paciente falleció a los 10 meses.

Conclusiones: los resultados concuerdan con los informados en la literatura. El carcinoma de células de Merkel es raro, habitualmente es diagnosticado tardíamente y su pronóstico es malo.

Palabras clave

carcinoma de células de Merkel
neoplasias cutáneas

Resumen

aunque también pueden haber núcleos hiper cromáticos. Las mitosis y los cuerpos celulares apoptóticos son abundantes (figuras 2A y 2B).

El diagnóstico diferencial histológico debe realizarse con las lesiones primarias de la piel (sarcoma de Ewing cutáneo o linfomas), así como con las diseminadas (carcinoma pulmonar de células pequeñas), por lo que el análisis inmunohistoquímico es fundamental. El carcinoma de células de Merkel es positivo para los marcadores neuroendocrinos (sinaptofisina, enolasa neurona específica y cromogranina) y para los epiteliales, de los cuales el más empleado es la citoqueratina 20, que muestra un patrón paranuclear característico (*dot*)¹¹⁻¹³ (figuras 2C y 2D). El estudio inmunohistoquímico y la microscopia electrónica permiten distinguirlo del melanoma amelanótico, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma de células pequeñas, neoplasias anexas y neuroectodérmicas, tumores neuroendocrinos de origen interno, linfomas, dermatofibroma, sarcoma de Kaposi y queratoacantoma.^{14,15}

Aún no existe consenso en el sistema adecuado para estadificarlo y establecer su pronóstico, pero los más empleados son la clasificación del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* y la de la Unión Internacional Contra el Cáncer.

El tratamiento recomendado es la resección quirúrgica con un amplio margen libre de tumor (2 a 3 cm), con lo que se reduce la posibilidad de recurrencia. Otra opción en las lesiones de cabeza y cuello es la cirugía micrográfica de Mohs, con la que es posible preservar el tejido adyacente normal y la recurrencia local es de 4 a 8 %.^{16,17} Ya no se usa la linfadenectomía regional profiláctica, pues no incrementa la supervivencia.⁶

En los pacientes con tumor irreseccable o contraindicación para la cirugía puede optarse por la radioterapia. La radioterapia adyuvante disminuye las recurrencias e incrementa la supervivencia;^{15,16} como complemento del tratamiento quirúrgico, con ella se ha observado disminución del riesgo local de recidivas (10.5 *adversus*

52.6 %), con aumento de la supervivencia libre de enfermedad (88 *adversus* 58 meses).¹⁸

Por su parte, la quimioterapia adyuvante no mejora la supervivencia e, incluso, se han informado efectos negativos, además de toxicidad considerable. Los esquemas más utilizados son la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina, con respuesta de 75 %; con el etopósido y el cisplatino o carboplatino es de 60 %. La quimioterapia está indicada solo en pacientes con enfermedad metastásica o en quienes el tratamiento locorregional con cirugía y radioterapia no ha logrado el control de la enfermedad.

La tasa de supervivencia a cinco años es de 50 a 68 %. La supervivencia a cinco años en pacientes en estadio I es de 64 %, con una media de 30 meses para aquellos en estadio IA y de 26 meses con estadio IB. En los pacientes en estadio II, la supervivencia es de 46 %, con una media de 18 meses; en los pacientes en estadio III, la supervivencia es de cinco meses, con una supervivencia a los cinco años de 0 %.^{19,20}

Se estima que la recurrencia del carcinoma de células de Merkel es de 55 a 79 %, generalmente en el sitio

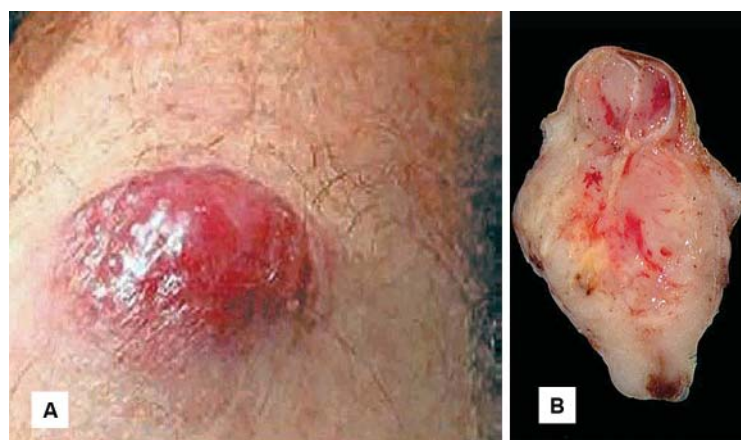


Figura 1 A) Aspecto de un carcinoma de células de Merkel localizado en el miembro superior. B) Aspecto macroscópico al corte

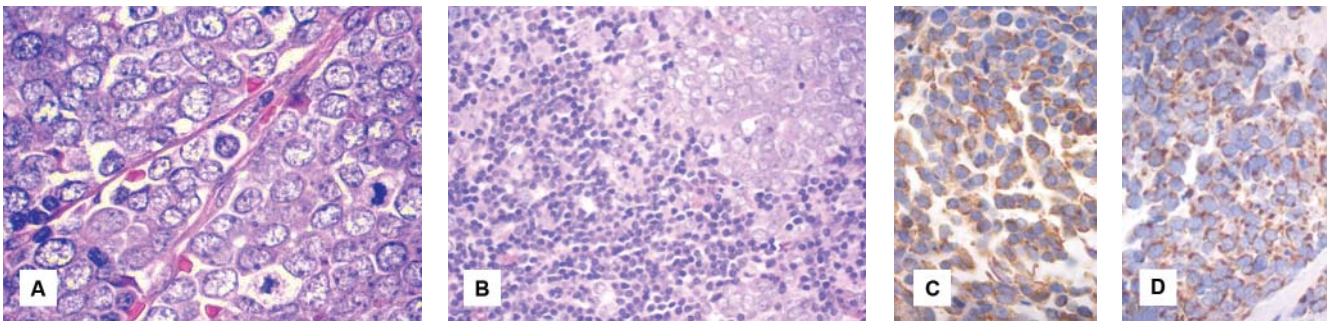


Figura 2 A) Células neoplásicas pequeñas con escaso citoplasma, núcleos con cromatina dispersa y fina, con pequeños nucléolos y numerosas mitosis. B) Células neoplásicas metastásicas a ganglio linfático, entremezcladas con linfocitos residuales. C) Tinción de inmunohistoquímica positiva en las células neoplásicas con cromogranina. D) Positiva con citoqueratina 20, con el patrón paranuclear característico (*dot*)

de la lesión primaria o en los ganglios regionales, lo cual ocurre entre los seis y 12 meses del diagnóstico. La mayoría de los pacientes fallece por la enfermedad diseminada a pulmón, cerebro, hígado y hueso.²¹

El objetivo del presente estudio fue informar tres casos de carcinoma de células de Merkel atendidos en el Departamento de Oncología del Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas de la Universidad Veracruzana en Veracruz, México.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, analítico y descriptivo de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico histológico de tumor de Merkel atendidos en el Departamento de Oncología referido entre enero de 2008 y junio de 2011.

Se analizó edad, sexo, talla, peso, índice de masa corporal, tiempo de evolución, antecedentes oncológicos, localización de la lesión, tamaño, metástasis, diagnóstico histológico, resultados de exámenes de laboratorio y gabinete, estadificación, tratamiento y evolución. Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva: medidas de frecuencia relativas y centrales, para la obtener porcentajes, media, promedio y desviación estándar.

Resultados

Durante el periodo estudiado se atendieron 3217 pacientes, de los cuales tres (0.09 %) correspondieron a carcinoma de células de Merkel. La edad osciló entre los 39 y 67 años, con una promedio de 52.17 ± 14.01 años; dos pacientes eran hombres (66.67 %).

En cuanto a los valores antropométricos se identificó talla promedio de 1.56 ± 0.014 m, con rango de 1.60 a 1.58 m; peso un promedio de 66.63 ± 6.02 kg, con rango de 67 a 60 kg; índice de masa corporal promedio de 25.34 ± 1.10 , con rango de 26.17 a 24.09.

El tiempo de evolución promedio hasta el momento del diagnóstico fue de 29.66 ± 35.36 meses, con un rango de 70 a cuatro meses. De los tres pacientes, ninguno refirió antecedentes oncológicos.

Las lesiones se encontraron en un paciente en la región inguinal izquierda, en uno en el tórax anterior y superior y en otro en el codo. El tamaño en los tres casos fue mayor de 2 cm (6 ± 5.19 cm).

Dos pacientes presentaron metástasis a ganglios axilares y yugulares y en uno no se identificó adenopatía. En los tres, el diagnóstico histológico fue de carcinoma de células de Merkel, en dos de tipo intermedio y en uno, trabeculado.

Solamente a un paciente se le realizó tomografía axial computarizada de abdomen, que corroboró la lesión en la región inguinal, de 12×12 cm, sin evidencia de metástasis locorregionales o a distancia.

En nuestra serie se aplicó la Clasificación del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, con la que se identificaron dos casos en estadio III (T2, N1, M0) y uno en estadio II (T2, N0, M0).

Dos pacientes fueron sometidos a resección amplia de la lesión; en uno se complementó con linfadenectomía axilar ipsolateral. Los tres pacientes recibieron radioterapia externa y uno de ellos recibió tratamiento quimioterapéutico con 5-fluoruracilo y cisplatino.

El paciente que había recibido radioterapia adyuvante falleció a los 10 meses del diagnóstico. Al momento de este informe, los dos restantes se encontraban vivos, uno con actividad tumoral y una supervivencia de 28 meses y el otro con supervivencia de cuatro meses sin actividad tumoral.

Discusión

El carcinoma de células de Merkel es un tumor infrecuente, en nuestra serie su incidencia fue de 0.09 % de todos los tumores malignos tratados durante tres años. Todos nuestros pacientes se encontraban en la sexta década de la vida y predominaron los hombres,

acorde con lo informado por otros autores. En todos, el carcinoma de células de Merkel se manifestó por un nódulo cutáneo, asintomático, en partes expuestas a la radiación solar, aunque el tamaño fue mayor que lo informado, con una media de 6 ± 5.19 cm; un paciente se etapificó en estadio II y dos, en estadio III.

La variante histológica predominante fue la intermedia (66.67 %), con una frecuencia más elevada que la informada en otras series (50 %).

Dos pacientes fueron sometidos a resección amplia de la lesión y uno de ellos, además, a disección ganglionar axilar. A los tres se les administró radioterapia adyuvante y dos de ellos, además, recibieron quimioterapia adyuvante. La respuesta al tratamiento fue mala

en dos pacientes, uno de los cuales falleció y el otro continuó con actividad tumoral. En el otro paciente, el periodo de seguimiento aún es muy corto. El tratamiento y sus resultados concuerdan con lo expresado por diversos autores respecto a la oportunidad de la detección temprana, ya que los pacientes con tumores menores de 3 cm se estadifican en estadio I o II y su supervivencia a cinco años es superior a 55 %.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aInstituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana

^bLaboratorio de Patología de Veracruz

^cFacultad de Medicina, Universidad Veracruzana

^{a,b,c}Veracruz, Veracruz, México

Comunicación con: Federico Roesch-Dietlen

Teléfono: (229) 932 2292

Correo electrónico: froesch@uv.mx

Referencias

- Tai PT, Yu E, Tonita J, Gilchrist J. Merkel cell carcinoma of the skin. *J Cutan Med Surg.* 2000;4(4):186-95.
- Paradela S, Peña C, Fernández-Jorge B, Vieira V, Rodríguez-Lozano J, García-Rozado A, et al. Carcinoma de células de Merkel. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95(9):553-9.
- Tovar-Franco R, Peniche-Castellanos A, Fierro-Arias L, Mercadillo-Pérez P. Carcinoma de células de Merkel en la Unidad de Dermato-Oncología del Hospital General de México. Revisión de 10 años. *Dermatol Rev Mex.* 2010;54(4):183-7.
- Koljonen V. Merkel cell carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2006;4:7.
- Popp G. Merkel cell carcinoma of the skin. *Hospital Physician.* 2009;45(5):1-6.
- González-Henríquez CE, Valderrama-Landaeta JL, López F, Stock F, Plata-Patiño JL. Carcinoma de células de Merkel. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Extension Portuguesa ULA.* 2008;2(2):63-9.
- Boulais N, Misery L. Merkel cells. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):147-65.
- Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the "AEIOU" features. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):375-81.
- Dinh V, Feun L, Elgart G, Savaraj N. Merkel cell carcinomas. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(3):527-44.
- Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer.* 2007;110(1):1-12.
- Amin B, Busam KJ. Cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma. En: Busam KJ, editor. *Dermatopathology.* Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2010. p. 631-6.
- LeBoit PE, Bürg G, Weedon D, Sarasain A, editores. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of skin tumours.* Lyon: IARC Press; 2006.
- Weedon D, Geoffrey S, Adam IR. *Weedon's skin pathology.* Third edition. Edinburg: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
- Pérez PJA, Torres SM, Montoya DL. Carcinoma de células de Merkel. *Cuad Cir.* 2008;22(1):64-72.
- Ferringer T, Rogers HC, Metcalf JS. Merkel cell carcinoma in situ. *J Cutan Pathol.* 2005;32(2):162-5.
- Gollard R, Weber R, Kosty MP, Greenway HT, Masullo V, Humberson C. Merkel cell carcinoma: review of 22 cases with surgical, pathologic, and therapeutic considerations. *Cancer.* 2000;88(8):1842-51.
- Henness S, Vereecken P. Management of Merkel tumours: an evidence-based review. *Curr Opin Oncol.* 2008;20(3):280-6.
- Fang LC, Lemos B, Douglas J, Lyer J, Nghiem P. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 2010;116(7):1783-90.
- Longo MI, Nghiem P. Merkel cell carcinoma treatment with radiation: a good case despite no prospective studies. *Arch Dermatol.* 2003;139(12):1641-3.
- Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1043-7.
- Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol.* 2005;23(10):2300-9.