

Carcinoma metastásico de células de Merkel

José Manuel Ruiz-Morales,* Rita Dorantes-Heredia,** Gerardo Akram Darwich-del Moral,*
Ileana Mac Kinney-Novelo,* Dan Green-Renner

RESUMEN

Antecedentes. El carcinoma de células de Merkel es una neoplasia neuroendocrina rara de la piel, descrita por primera vez en 1972. La incidencia es de 0.01 casos por cada 100,00 habitantes. Por su origen y falta de características morfológicas distintivas, el diagnóstico se establece por marcadores epiteliales y neuroendocrinos. Es de curso agresivo, con alto riesgo de recurrencia tanto locoregional como a distancia. El tratamiento definitivo es quirúrgico con márgenes amplios en enfermedad localizada, con mejoría del control local y supervivencia con radioterapia adyuvante. El uso de quimioterapia está sólo indicado en enfermedad avanzada o recurrente. **Caso clínico.** Hombre de 45 años de edad que inició su padecimiento con aparición progresiva de conglomerado ganglionar inguinal izquierdo. Se realizó disección de la zona y el reporte definitivo fue de carcinoma de células de Merkel metastásico. Posteriormente se corroboró que el origen fue en una lesión macular en la parte medial de muslo izquierdo. Se le realizó excisión amplia de la lesión previamente descrita y posteriormente recibió radioterapia adyuvante tanto al sitio primario como a la región inguinal izquierda. Seis meses después el escaneo por tomografía de emisión de positrones y tomografía computarizada con hipercaptación compatible mostró depósito secundario en dos ganglios ilíacos izquierdos. Debido a lo anterior se decidió iniciar radioterapia a la zona previamente descrita junto con quimioterapia concomitante a base de cisplatino y gemcitabina; desde entonces no se cuenta con evidencia de actividad tumoral. **Conclusión.** La quimio-radioterapia en carcinoma de células de Merkel produce tasas de respuesta hasta de 70%, pero de corta duración. La supervivencia en enfermedad metastásica es por un periodo de diez meses.

Palabras clave. Piel. Neoplasias. Neuroendocrino. Cromogranina.

ABSTRACT

Background. The Merkel cell carcinoma is a rare neuroendocrine tumor of the skin, first described in 1972. The incidence is 0.01 cases per 100,000 inhabitants. Because it lacks distinctive morphological features, the diagnosis is established by epithelial and neuroendocrine markers. It has an aggressive course with a high risk of both locoregional and distant recurrence. The definitive treatment is surgical excision with wide margins in localized disease and adjuvant radiotherapy, which improves local control and survival. The use of chemotherapy is indicated only in advanced or recurrent disease. **Case report.** Male 45 years-old who began his illness with the appearance of progressive left inguinal lymph node conglomerate. Dissection was performed of the area that was reported as metastatic Merkel cell carcinoma. Later, it was confirmed that the primary lesion was a macula in the medial left thigh. He underwent wide excision of the lesion previously described and subsequently received adjuvant radiotherapy to both primary and left inguinal area. Six months after follow-up, the scan with positron emission tomography and computed tomography presented positive uptake in two left iliac nodes. He started radiation therapy to previously described area with concomitant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine. Since then, there was no evidence of tumor activity. **Conclusion.** The chemo-radiotherapy in Merkel cell carcinoma produces response rates up to 70%, however it is short-lived. Survival in metastatic disease is considered for a 10 months period.

Key words. Skin. Neoplasia. Neuroendocrine. Chromogranin.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una neoplasia neuroendocrina rara de la piel descrita por primera vez en 1972. Se origina de la proliferación descontrolada

de las neuroendocrinas y mecánico receptoras células de Merkel que se localizan en la capa basal de la epidermis.¹ La etiología del CCM se cree está relacionada con la exposición a luz ultravioleta,² así como al recién descubierto poliomavirus de células de Merkel.³ La incidencia es de

*Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio", Hospital Médica Sur.

**Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Médica Sur.

Correspondencia:

José Manuel Ruiz-Morales

Medicina Interna y Residencia Oncología Médica.

Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio", Hospital Médica Sur.

Puente de Piedra Núm. 150, Col. Toriello Guerra, C.P. 14050, México, D.F.

Tel. (55) 5424-7282. Correo electrónico: ruiz82@gmail.com

0.01 casos por cada 100,00 habitantes. La supervivencia de estos pacientes está influenciada por el tamaño de la lesión, la presencia de enfermedad ganglionar,⁴ metástasis a distancia, edad, género, invasión linfovascular, radioterapia adyuvante,⁵ estado de inmunocompromiso y la presencia concomitante de leucemia linfocítica crónica.⁶

Por su origen y falta de características morfológicas distintivas, el diagnóstico se establece por marcadores de inmunohistoquímica epiteliales (citoqueratina 20 paranuclear) y neuroendocrinos (cromogranina).⁷ Es de curso agresivo, con alto riesgo de recurrencia tanto locorregional como a distancia. Los CCM primarios de miembros inferiores son reconocidos como áreas de pobre control locorregional y de supervivencia global. En un estudio publicado por Poulsen, *et al.* el control locorregional a cinco años fue de 15%, comparado con 72, 70 y 63% en miembros superiores, tronco y cabeza y cuello, respectivamente, el cual fue un factor significativo en el análisis multivariado.⁸

El tratamiento definitivo es quirúrgico con márgenes amplios en enfermedad localizada, con mejoría del control local y supervivencia con radioterapia adyuvante. El uso de quimioterapia está sólo indicado en enfermedad avanzada o recurrente.⁹

CASO CLÍNICO

Hombre latino de 45 años de edad con obesidad (IMC 40) sin otros antecedentes de importancia, que inició su padecimiento seis meses previos, con acrecimiento asinto-

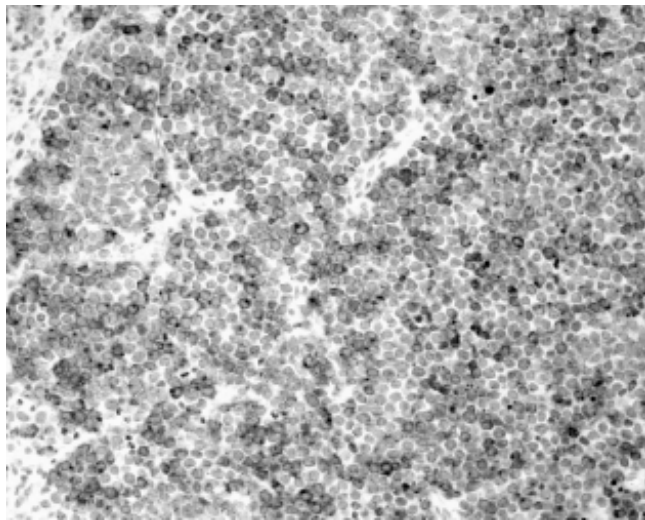


Figura 1. Cromogranina positiva granular citoplásmica en las células neoplásicas, algunas células muestran positividad en punto paranuclear.

mático y progresivo de conglomerado ganglionar inguinal izquierdo. Acudió a consulta donde se documentó induración inguinal de 5 x 6 cm, no dolorosa, fija a planos profundos, sin datos de infección. Los laboratorios pre-operatorios como biometría hemática, química sanguínea y tiempos de coagulación sin alteraciones. Se realizó disección de la zona y el reporte definitivo fue de carcinoma de células de Merkel metastásico. Posteriormente, se corroboró que el origen primario de la lesión fue una lesión macular en la parte medial de muslo izquierdo (Figuras 1 y 2). Se le realizó excisión amplia de 3.0 cm de margen y 2 cm de profundidad de la lesión previamente descrita, y tres semanas posteriores a la cirugía recibió radioterapia

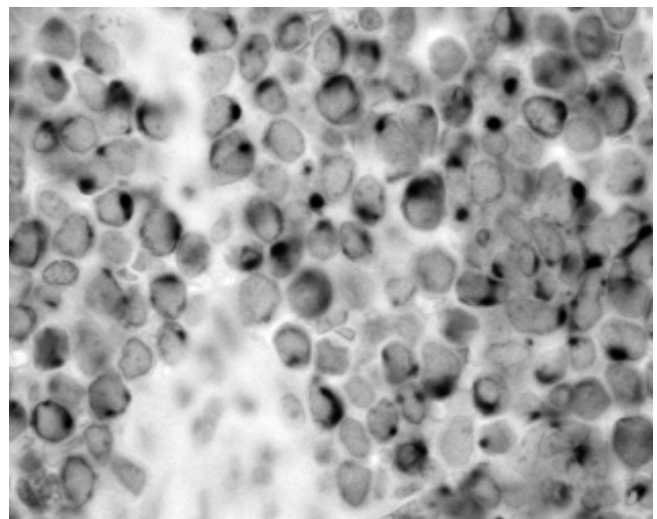


Figura 2. Citoqueratina 20 positiva en punto paranuclear (característico del carcinoma de células de Merkel).



Figura 3. PET-CT 18 FDG con hipercaptación en ganglios iliacos izquierdos, compatibles con depósito secundario de CCM.

adyuvante tanto al sitio primario (50 Gy totales) como a la región inguinal izquierda (60 Gy totales). Seis meses después la tomografía de emisión de positrones y tomografía computarizada (PET/CT) con 18 fluorodesoxiglucosa de control mostró hipercaptación compatible con depósito secundario en dos ganglios ilíacos izquierdos, sin evidencia de enfermedad en algún otro sitio (Figura 3). Debido a lo anterior, se decidió iniciar radioterapia a la zona inguinal previamente descrita (50 Gy) junto con quimioterapia concomitante con cisplatino (40 mg/m²) y gemcitabina (1 g/m²), durante cinco semanas. Posteriormente, en el seguimiento a seis meses no se mostró evidencia de actividad tumoral.

DISCUSIÓN

El CCM también es conocido como carcinoma de células pequeñas primario de piel, carcinoma neuroendocrino primario de piel, carcinoma primario de piel indiferenciado, carcinoma anaplásico de la piel, carcinoma trabecular de la piel y APUDoma cutáneo.¹⁰ Principalmente, es una neoplasia de caucásicos mayores de 65 años con exposición crónica a la luz UV.¹¹ Se distribuye en áreas expuestas al sol, como cara, piel cabelluda y cuello (55%), seguido de extremidades (40%) y tronco (5%).¹² En el caso de nuestro paciente, el sitio primario se originó en una extremidad inferior en la parte medial del muslo izquierdo. La mayoría de los casos de CCM se presentan como enfermedad localizada (70-80%), seguido de enfermedad invasora a ganglios linfáticos regionales (9-26%) como en el caso de nuestro paciente y, por último, con metástasis extra ganglionares (1-4%). Debido a la baja tasa de incidencia y un inicio clínico sin síntomas, el diagnóstico en ocasiones es un reto para el clínico y, por lo tanto, se retrasa o incluso no es concluyente.¹³

Por microscopia la neoplasia se compone de células péqueñas redondas y azules, con citoplasma escaso, núcleo mediano a grande e hipercromático, abundantes mitosis y numerosas figuras apoptóticas.¹⁴ La inmunohistoquímica es un método valioso para el diagnóstico diferencial con otras neoplasias de la piel. Específicamente el CCM tiñe para citoqueratina 20 en una forma "peculiar" de punto (que es negativo en sarcomas de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo) y no tiñe para S-100 (positivo en melanoma maligno) ni para citoqueratina 7 y TTF-1 (positivos en carcinoma de pulmón). Además, el CCM tiñe para marcadores neuroendocrinos como cromogranina A, sinaptofisina, neurofilamento y CD 56.¹⁵

El CCM es un tumor altamente agresivo con tendencia a recurrir de forma local (27-60%), invadir ganglios linfático

regionales (45-91%) y metastatizar a distancia (18-52%). Las metástasis a distancia típicas incluyen pulmón, hígado, hueso, cerebro.¹⁶ No existe un consenso universal sobre el estadiaje del CCM, pero el sistema más utilizado es el propuesto por Yiangpruksawan basado en las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico.¹⁷ Los estadios I incluyen los tumores localizados a piel sin evidencia de enfermedad ganglionar regional, estos pacientes se benefician de la resección quirúrgica con márgenes de 3 cm superficiales y 2 cm de profundidad. Los estadios II incluyen los pacientes con enfermedad ganglionar regional, los cuales necesitan además de la resección del primario, la disección ganglionar completa seguida de radioterapia adyuvante. En caso que la resección ganglionar no es posible en un primer intento, se puede ofrecer quimio y/o radioterapia neoadyuvante y posteriormente el intento quirúrgico. Los pacientes en estadio III, aquellos con enfermedad metastásica a distancia, la quimio-radioterapia concomitante se utiliza con intento paliativo. El CCM es una neoplasia muy radio sensible y se recomienda en los estadios II y III.¹⁸ En cambio, es cuestionable el papel de la quimioterapia, sobre todo porque al parecer no ofrece beneficio en la supervivencia global de los pacientes. La regresión tumoral y remisión puede ser hasta de 70%; sin embargo, la neoplasia puede recurrir dentro de un lapso menor de dos meses. Los agentes de quimioterapia más utilizados son ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, cisplatino, carboplatino y etopósido.¹⁹ La enfermedad metastásica es de pronóstico sombrío, y la supervivencia global es menor a 10% dentro de los primeros tres años después del diagnóstico y los pacientes fallecen dentro de los primeros diez meses.²⁰

CONCLUSIONES

El CCM es una neoplasia rara de la piel, que afecta a personas mayores de 65 años, con exposición a luz UV crónica y es de curso agresivo. La quimio-radioterapia en CCM metastásico produce tasas de respuesta hasta de 70%, pero de corta duración, por lo general menos de dos meses. La supervivencia en enfermedad metastásica se calcula de diez meses, lo que le confiere un pronóstico sombrío.

ABREVIATURAS

- **CCM:** carcinoma de células de Merkel.
- **Gy:** Unidad Gray.
- **IMC:** índice de masa corporal.
- **PET-CT:** tomografía de emisión de positrones y tomografía computarizada.

REFERENCIAS

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972; 105: 107-10.
2. Fernández-Figueras MT, Puig L, Musulén E, Gilaberte M, Lerma E, Serrano S, Ferrándiz C, et al. Expression profiles associated with aggressive behavior in Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol* 2007; 20(1): 90-101.
3. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319: 1096-100.
4. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 751-61.
5. Bourne R, O'Rourke MG. Management of Merkel cell tumour. *Aust N Z J Surg* 1988; 58: 971-4.
6. Brewer JD, Shanafelt TD, Otley CC, Roenigk RK, Cerhan JR, Kay NE, et al. Chronic lymphocytic leukemia is associated with decreased survival of patients with malignant melanoma and Merkel cell carcinoma in a SEER population-based study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 843-9.
7. Nghiem P, Jaimes N. Chapter 120: Merkel cell carcinoma, en Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Wolff K, Katz S, Goldsmith L, Gilchrist B, Leffell D, Paller A (eds.). 7th Ed. Chap. 120. New York, NY, USA: McGraw-Hill; 2008.
8. Poulsen M, Rischin D, Walpole E. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study, TROG 96-07. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4371-6.
9. Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 166-9.
10. Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel cell carcinoma: diagnosis and treatment. *Dermatol Surg* 1995; 21(8): 669-83.
11. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, Nghiem P. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(3): 375-81.
12. Rockville Merkel Cell Carcinoma Group. Merkel cell carcinoma: recent progress and current priorities on etiology, pathogenesis, and clinical management. *J Clin Oncol* 2009; 27(24): 4021-6.
13. Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T. Merkel cell cancer of the skin. *Ann Oncol* 2006; 17(10): 1489-95.
14. Santos GP, Morales MAC, Blanco PP, Gómez GJL, del Pozo de Dios JC, Romo MA. Merkel cell carcinoma: a presentation of 5 cases and a review of the literature. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011; 62(4):306-10.
15. Cirillo F, Vismarra M, Cafaro I, Martinotti M. Merkel cell carcinoma: a retrospective study on 48 cases and review of literature. *J Oncol* 2012;749030; 1-6.
16. Peloschek P, Novotny C, Mueller-Mang C, Weber M, Sailer J, Dawid M, Czerny C, et al. Diagnostic imaging in Merkel cell carcinoma: lessons to learn from 16 cases with correlation of sonography, CT, MRI and PET. *Eur J Radiol* 2010; 73(2): 317-23.
17. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, Urmacher C, Knapper WK. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg* 1991; 126(12): 1514-9.
18. Meeuwissen JA, Bourne RG, Kearsley JH. The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 15; 31(2): 325-31.
19. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. *J Skin Cancer* 2013; 327150.1-6.
20. Smith DF, Messina JL, Perrott R, Berman CG, Reintgen DS, Cruise CW, Glass FL, et al. Clinical approach to neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). *Cancer Control* 2000; 7(1): 72-83.