

## ONCOLOGÍA

## CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

Alejandro Solorzano Solano\*

## SUMMARY

Merkel cell carcinoma is an aggressive neuroendocrine cutaneous tumor of the elderly with rapidly growing incidence over the past years, it occurs more frequently in immunosuppressed individuals. The best outcome is achieved with multidisciplinary management including surgical excision of primary tumor with adequate margins and post-operative radiotherapy to control local and regional disease.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores de la piel son hoy en día una de las neoplasias más

frecuentes que se presentan en nuestro medio, estos se pueden originar desde cualquiera de las estructuras de la piel, y dependiendo de su origen y etiología presentan distintas manifestaciones clínicas cada una con distinta agresividad local, tendencia a metástasis y tasas de mortalidad; lo cual varía desde lesiones enteramente benignas, hasta tumores de gran malignidad, por lo cual el médico tratante debe ser capaz de apreciar las diferencias de comportamiento. El carcinoma de células de Merkel es un tumor neuroendocrino de la piel, infrecuente pero presenta una alta mortalidad; que se ha descrito como de un 33% de los casos en la población general,

siendo superior a la del melanoma cutáneo. La edad promedio para el diagnóstico es de 70 años, principalmente en personas de raza blanca. Se han descrito en la literatura varios factores de riesgo como la exposición crónica a radiación ultravioleta y la luz solar, la edad mayor de 65 años y la inmunosupresión crónica.(2,8) La mayoría de los casos de carcinoma de células de Merkel se presenta en áreas fotoexpuestas, pero se han reportado casos de en zonas de piel protegidas del sol, por lo cual se ha descrito que la luz solar no es un factor necesario para la presentación de carcinoma de células de Merkel.(2) En pacientes inmunosuprimidos principalmente los pacientes trasplantados, se ha

\* Médico General Servicio Emergencia Hospital Max Peralta.

descrito una mayor incidencia y agresividad del tumor, lo cual provoca un incremento en la tasa de mortalidad llegando a ser de un 60% en estos pacientes. También se ha visto un incremento en la incidencia en pacientes VIH positivos y en pacientes con leucemia linfocítica crónica.(8) Su origen se atribuye a una célula no queratinocítica presente en la capa basal de la epidermis y en la dermis, donde se encuentran asociadas a las terminaciones nerviosas, y desempeñan una función táctil. Fueron descritas por primera vez por Friedrich S. Merkel en el año 1875, aunque el término de carcinoma de células de Merkel no se utilizó hasta la década de 1980.

## EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente se considera que la incidencia es de 0.44 casos por cada 100000 habitantes en Estados Unidos; El carcinoma de células de Merkel es el tumor de piel que más ha incrementado su incidencia en los últimos 25 años, ya que esta se triplicó desde la década de los 80; hay factores que se han asociado con el rápido incremento como lo son el uso de rutinario de técnicas de inmunohistoquímica y el mejor reconocimiento de la enfermedad por parte de los dermatólogos. (2) La incidencia en personas de raza negra se ha descrito como de 0,01 por cada 100000.(8) Se

ha reportado afectación de ambos sexos, con una predominancia mayor en hombres de 2.3 a 1(8)

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica habitual del carcinoma de células de Merkel es una pápula o nódulo firme, de color rojo, púrpura o de color piel. Usualmente tienen un diámetro superior a los 20mm al momento del diagnóstico (2), además se ha descrito con forma de cúpula y habitualmente solitario. Generalmente se presenta en áreas fotoexpuestas, un 50% de los casos se presentan en el área de cabeza y cuello, 40% en las extremidades y el 10% restante en tronco y otras áreas. (8) En el rostro involucra principalmente los párpados.(8)

Presenta un crecimiento rápido usualmente en 1-3 meses. Muy raramente se ulcera. El tumor se ha descrito como agresivo localmente, presentando una diseminación discontinua local y linfática a distancia. A pesar de esto usualmente en etapas tempranas es asintomático, lo cual atrasa la posibilidad de un diagnóstico oportuno. Al momento del diagnóstico cerca de un 80% de los pacientes presentan la enfermedad en un estadio localizado, de un 9 a un 26% presentan invasión linfática regional y de un 1 a un 4% presentan metástasis a distancia (8) Debido a su presentación se debe

sospechar de él al plantear distintos diagnósticos diferenciales, los cuales en su mayoría son otras neoplasias. Se han descrito como diagnósticos de exclusión los quistes cutáneos, el carcinoma de células basales, el carcinoma de células escamosas, el melanoma amelanotico y el linfoma cutáneo. También deben considerarse las metástasis cutáneas y el dermatofibrosarcoma protuberans en el abanico de posibilidades diagnósticas.(2)

## DIAGNÓSTICO

El método diagnóstico es el examen completo de la piel y ganglios linfáticos, seguido de biopsia cutánea en caso de sospecha clínica. Histológicamente existen tres patrones de presentación a la tinción con hematoxilina eosina; el intermedio, el de células pequeñas y el trabecular, siendo el más común el conocido como intermedio, aunque estas variantes histológicas no presentan relevancia clínica (1,8). La utilización de tinciones basadas en anticuerpos ha aumentado la facilidad y la especificidad del diagnóstico en gran medida; especialmente las tinciones basadas en la citoqueratina-20 (1,2,8). Existen otras tinciones como por ejemplo la citoqueratina-7 y el factor de transcripción tiroideo que se encuentran negativos en el carcinoma de células de Merkel,

pero positivo en el carcinoma pulmonar de células pequeñas, lo cual es de utilidad para diferenciar estos tumores que a la histología son similares (1,2). Además se puede mencionar el antígeno común leucocitario que es útil para diferenciar linfomas de carcinomas, y el marcador S-100 que es positiva en la mayoría de los melanomas y tumores de la glía, pero negativa en el carcinoma de células de Merkel.(1,2)

## ESTATIFICACIÓN

Según el American Joint Committee on Cancer existen 4 etapas clínicas en el carcinoma de células de Merkel. El primer estadio es enfermedad localizada, o sea que la lesión primaria sea menor a 2 cm, el segundo estadio comprende una lesión primaria mayor de 2cm pero sin afección de ganglios linfáticos o metástasis a distancia. El tercer estadio comprende la diseminación a ganglios linfáticos, y el cuarto estadio comprende metástasis más allá de los ganglios linfáticos regionales. La biopsia del ganglio centinela es una prueba sensible para detectar la diseminación del carcinoma de células de Merkel, la importancia de este procedimiento radica en que ayuda a determinar el pronóstico del paciente. Además la literatura recomienda la utilización de estudios de imágenes radiológicas, como la

tomografía axial computarizada (TAC), especialmente de tórax y abdomen; pero describen que su utilización debe reservarse para pacientes con enfermedad más avanzada, especialmente estadios 3 y 4; ya que presenta gran utilidad para identificar metástasis a distancia.(1,7)

## TRATAMIENTO

El enfoque del tratamiento debe ser multidisciplinario, llevado a cabo por un equipo de profesionales experimentados, ya que se presentan distintas modalidades de tratamiento dependientes de la estatificación presente. El abordaje quirúrgico es el tratamiento inicial en la mayoría de los casos, se recomienda que se realice con radioterapia adyuvante posterior a la realización de la extirpación quirúrgica, ya que si se realiza sola tiene una recurrencia alta.(1,2) La técnica quirúrgica preferida es la extirpación quirúrgica de Mohs (7), ya que este procedimiento permite verificar los márgenes tumorales y verificar la remoción completa del tumor, además tiene una recurrencia local menor a la de la escisión local amplia, con márgenes de 2,5 cm que tiene una recurrencia de casi la mitad de los casos. De hecho varios estudios indican que la recurrencia local de cirugía de Mohs con radioterapia adyuvante es de alrededor del 0%.(2,4,7) No se ha demostrado

que haya beneficios con respecto a abordajes quirúrgicos muy agresivos incluyendo la amputación y la escisión con márgenes muy amplios, ya que estos procedimientos aumentan la morbilidad, disminuyen la calidad de vida del paciente y no mejoran la sobrevida o la tasa de curación(1,2,8) Existe evidencia que recomienda la biopsia de ganglio centinela en todos los casos, estudios reportan un beneficio positivo de este procedimiento indicando que mejora la sobrevida y disminuye la recurrencia en ganglios linfáticos (7) Además se recomienda que esta se realice antes de la escisión definitiva del tumor. El carcinoma de células de Merkel es un tumor inusualmente sensible a la radiación, se han presentado distintas publicaciones que indican que la utilización de radioterapia adyuvante después de la escisión quirúrgica disminuye la tasa de recurrencia local,(8) además la radioterapia adyuvante del lecho ganglionar es un método excelente para tratar a pacientes que presenten una biopsia de ganglio centinela positiva, y hay estudios que demuestran que mejoran la sobrevida del paciente. Se ha utilizado la radioterapia como tratamiento único(7), típicamente en casos que presentan un tumor primario o ganglios linfáticos inoperables, reportándose en un estudio en control de un 75% de los casos.(7) La radioterapia se

recomienda para todos los estadios de la enfermedad. Se ha reportado como efecto secundario principal el linfedema, especialmente si ha existido resección de la cadena ganglionar a la cual se le aplica la radioterapia.(1,7) La quimioterapia es especialmente útil como tratamiento paliativo de la enfermedad sintomática que no puede operarse; esencialmente se recomienda únicamente para la enfermedad en estadio 4(1,7,8). El régimen más utilizado es la combinación de carboplatino y etoposido. Distintos estudios demuestran que no hay grandes beneficios con respecto a la sobrevida del paciente(1,7) y mas bien no recomiendan el uso de quimioterapia adyuvante debido al incremento de morbilidad del paciente, la disminución de su calidad de vida y la resistencia que el tumor presenta a la misma.

## RESUMEN

El carcinoma de células de Merkel es una neoplasia poco común pero que ha registrado una incidencia cada vez mayor en los últimos años, además de ser una enfermedad de gran agresividad y alta tasa de mortalidad, por lo cual es de gran importancia que el médico pueda identificarla de forma rápida y correcta, ya que el abordaje oportuno de la enfermedad mejora en gran porcentaje la sobrevida del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Dermatology Annual Meeting Forum 2011Merkel Cell Carcinoma: Diagnosis, Management and Controversies
2. FITZPATRICK TB, EISEN AZ, WOLFF K, FREEDBERG IM, AUSTEN KF. Dermatología en Medicina General. Séptima Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.2009. Página 1087-1094
3. Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:588-98
4. Gollard R, Weber R, Kosty MP, Greenway HT, Massullo V, Humberson C. Merkel cell carcinoma: review of 22 cases with surgical, pathologic, and therapeutic considerations. *Cancer* 2000;88:1842-51
5. Kaae Jeanette, Anne V. Hansen Merkel Cell Carcinoma: Incidence, Mortality, and Risk of Other Cancers *JNCI J Natl Cancer Inst* June 2, 2010 102:793-801
6. Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:153-
7. National Comprehensive Cancer Network Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v.1. 2010. Available at: [http://www.nccn.org/physician\\_gls/f\\_guidelines.html](http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html)
8. Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T. Merkel cell cancer of the skin. *Ann Oncol*. 2006;17(10):1489-1495.
9. Prommegger R, Ensinger C, Steiner P, Sauper T, Profanter C, Margreiter R. Neuroendocrine tumors and second primary malignancy—a relationship with clinical impact? *Anticancer Res* 2004;24:1049-51
10. Tai PT, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000;18:2493-9