Carcinoma de células de Merkel: Caso clínico y revisión de la literatura

Merkel cell carcinoma: Clinic case and literature review

Miguel Quintana-Quintana,[1] Juan Carlos Casarez-Price,[2] Nelia Noh,[2] Francisco Candanedo-González.[3]

▷ Resumen

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una neoplasia neuroendocrina rara de la piel. Fue descrita en 1972 por Toker. Por su origen, expresa marcadores epiteliales y neuroendocrinos, así como falta de características morfológicas distintivas, lo que hace necesario estudio de inmunohistoquímica. Es de curso agresivo, con alto riesgo a recurrencia tanto locorregional como a distancia. El tratamiento definitivo es quirúrgico con márgenes amplios en enfermedad localizada, existe mejoría de control local y de la sobrevida global con radioterapia adyuvante. El uso de quimioterapia esta sólo indicada en enfermedad avanzada o recurrente.

Palabras clave: Carcinoma de células de Merkel, tumor neuroendocrino de piel, tratamiento, México.

▷ Abstract

Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare malignant neuroendocrine skin cancer, described by Toker in 1972. It express epithelial and neuroendocrine markers by its origin, doesn't have its own morphologic characteristics, that's why immunochemistry has an important role. It has a highly malignant course with a high risk to loco-regional and distance recurrence. Surgery with wide margins is the definitive treatment in localized disease; adjuvant radiotherapy improves in local and overall survival. The chemotherapy is just indicated in an advanced or metastasic disease.

Keywords: *Merkel cell carcinoma, neuroendocrine carcinoma of the skin, treatment, Mexico.*

1 Médico Adscrito de Oncología Médica. Hospital Oncología, CMN SXXI, IMSS. México D.F., México.
2 Residente de Oncología Médica. Hospital Oncología, CMN SXXI, IMSS. México D.F., México.
3 Médico Adscrito de Patología. Hospital Oncología, CMN SXXI, IMSS. México D.F., México.

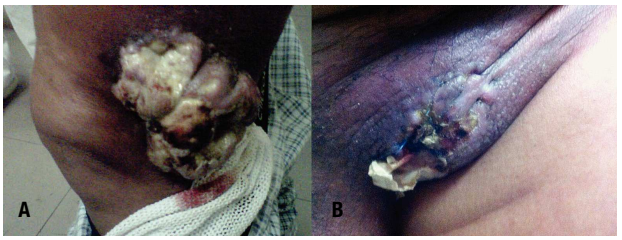
Correspondencia: Dr. Miguel Quintana Quintana Médico. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc. C.P. 06720. México D.F., México. Teléfono: 55 5627 6900. *Correo electrónico:* qquintanam@gmail.com

▷ Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una neoplasia maligna cutánea rara, descrita por primera vez en 1972 por Toker.[1] Su probable origen corresponde a las células de la cresta neural, que generan las células redondas de Merkel, localizadas en el estrato basal de la epidermis y contienen gránulos secretores. Su etiología no está del todo comprendida, existen varios factores de riesgo relacionados con su patogénesis, los cuales incluyen exposición a luz ultravioleta, antecedente de carcinoma de células escamosas o carcinoma de células basales, exposición arsénico, inmunosupresión (pacientes trasplantados, SIDA) o con neoplasias hematológicas. Recientemente, se ha descrito un virus *poliomavirus* de células de Merkel presente en el 80% de las muestras.[2-4] Se han documentado alrededor de 2 000 casos, desde la primera descripción en 1972. La incidencia es de 0.01-0.23 por 100 000 mil habitantes, siendo más común en personas de raza blanca.[1] El 78% se presenta en mayores de 59 años.[3] Afecta a ambos géneros, siendo más frecuente en hombre.[2] Se desarrolla en áreas expuestas al sol, como son cabeza y cuello (50.8%), extremidades superiores e inferiores (35% a 40%) y tronco (10%),[3] aunque también puede presentarse en vulva, pene, faringe o mucosas.[2] La presentación clínica está dada por una lesión de crecimiento rápido, pétrea, no dolorosa, eritematosa.[2]

El diagnóstico definitivo es por medio de inmunohistoquímica con citoqueratinas (CK) de bajo peso molecular, predominantemente CK 20, neurofilamento, enolasa neuronal específica (ENE), además de marcadores neuroendocrinos tales como cromogranina, sinaptofisina, péptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático, calcitonina, sustancia P.[1,4,5] Su patogenia no es del todo clara, pero se conocen alteraciones en las vías de señalización, tales como Raf/MEK/ERK, en la cual está involucrada las quinasas fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) y Akt quinasa. La participación de PTEN, la deleción homóloga de fosfatasa y tensinógeno en cromosoma 10, se considera que tiene un papel relevante en la patogénesis de la enfermedad, esto debido a la frecuencia con la cual se presenta la pérdida heterocigótica del brazo largo del cromosoma 10 (LOH).[6-8] La existencia de un *poliomavirus* de células de Merkel (MCV), descrito en 1953, podría explicar oncogénesis viral. Éste ADN virus interacciona con las células del hospedero mediante un antígeno T, a través de gen p53 y retinoblastoma (RB), con esto influirían en el ciclo celular de la célula huésped. Se ha encontrado hasta un 80% de integración del virus a las células neoplásicas. Su impacto clínico se está dilucidando, un estudio recién publicado de Antoine Touzé, Emmanuelle Le Bidre y colaboradores de 67 pacientes, demostraron la presencia de MCV en el 100% de los pacientes, de los cuales el 64.7% tuvieron títulos de anticuerpos por arriba de 10 000, quienes se asociaron a un periodo libre de progresión mayor (Hazard Ratio 4.6; 95% IC 1.7 a 12.2; p=0.002).[9]

Figura 1.
Lesión de tejidos blandos ulcerada, fungada, voluminosa, lateral a rodilla izquierda **A).** Lesión ulcerada región inguinal izquierda **B)**.

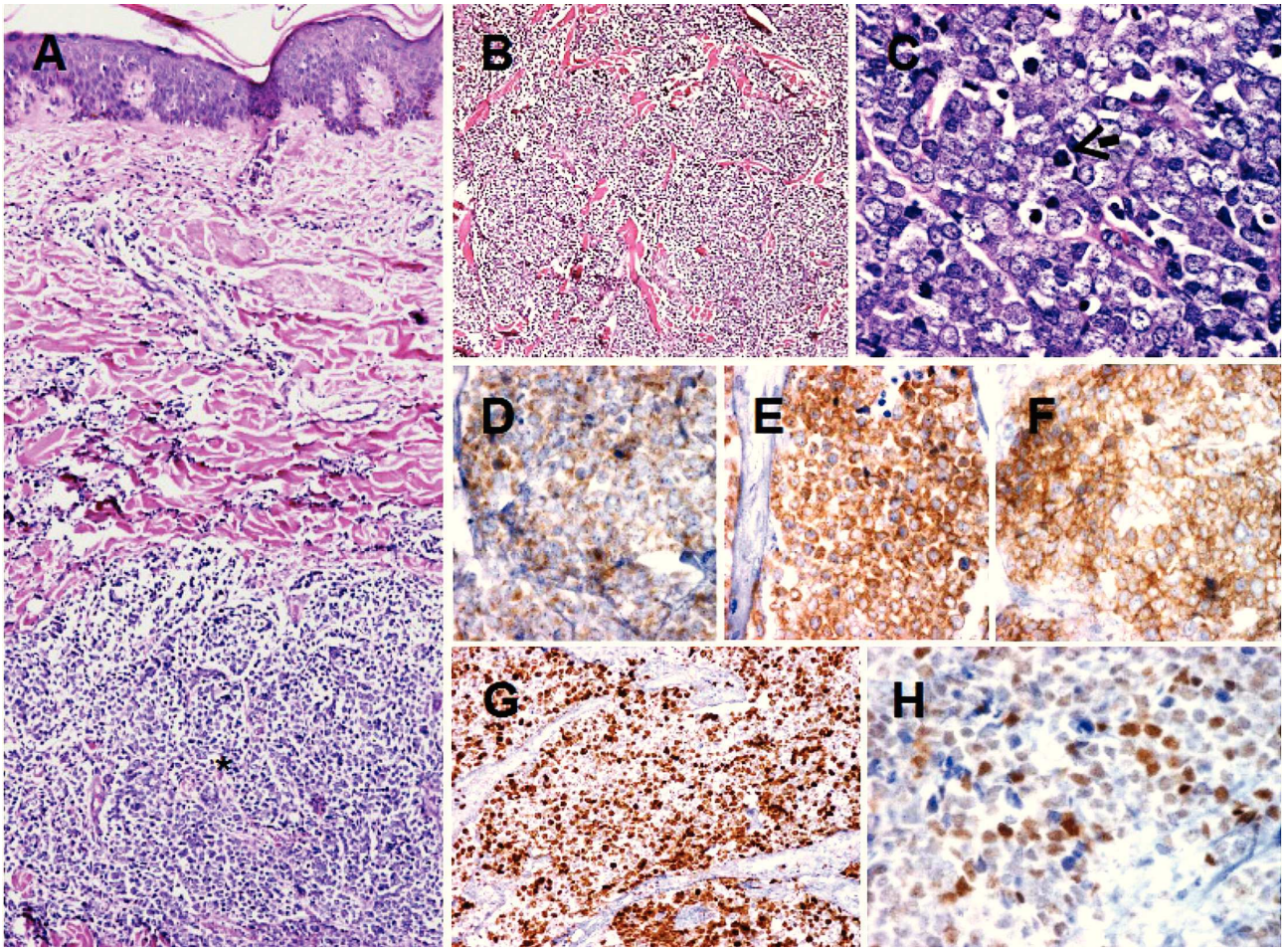


▷ Presentación del caso

Paciente masculino de 70 años, costurero, inicia en junio del 2010 con lesión en tercio medio lateral de pierna izquierda de 2 cm, con crecimiento progresivo y posteriormente nueva lesión en región inguinal (**Figuras 1A** y **1B**). Por este motivo fue valorado en su hospital de zona, donde se le realiza biopsia con reporte de neoplasia maligna, siendo referido a nuestro Hospital para complementación diagnóstica y terapéutica, se realizó revisión de material histopatológico:

Hallazgos patológicos: Microscópicamente, se observa neoplasia que crece por debajo de la epidermis e infiltra en forma difusa la dermis, extendiéndose hasta el tejido celular subcutáneo. Infiltra en forma difuso con patrones de crecimiento trabecular, y en mantos sólidos de tamaño variable. La epidermis se encuentra respetada (**Figuras 2A** y **2B**). Las células neoplásicas son redondas de tamaño homogéneo y apariencia monótona. Presentan citoplasma escaso, núcleos redondos, con cromatina granular y múltiples nucleólos. Además, se identifican numerosas mitosis y cuerpos apoptóticos (**Figura 2C**). El estroma presenta septos fibrosis con numerosos vasos capilares. *Inmunohistoquímica:* Por métodos de inmunohistoquímica, las células neoplásicas mostraron positividad para cromogranina, sinaptofisina y CD56. Las células neoplásicas también mostraron intensa positividad para Ki-67, con un índice de proliferación celular del 70%. Además, presentaron intensa expresión para p53 y negativas para p63, concluyendo con el diagnóstico de Carcinoma de Células de Merkel.

Figura 2.
Carcinoma de células de Merkel. Se observa neoplasia que crece en la dermis (asterisco) y que respeta la epidermis **A).** El tumor presenta crecimiento difuso con patrón trabecular. Las células neoplásicas son redondas de tamaño homogéneo y apariencia monótona **B).** Las células neoplásicas muestran cromatina finamente granular y numerosas mitosis (flecha) **C).** Por inmunohistoquímica, las células neoplásicas muestran positividad citoplasmática para cromogranina **D).** Células positivas para sinaptofisina **E).** Células positivas para CD56 **F).** Intensa positividad para Ki-67 **G).** Las células muestra expresión para p53 **H).**



Se realizó tomografía computada de tórax y abdominopélvica que evidenció actividad tumoral retroperitoneal (**Figura 3**), retrorrenal izquierda de 5.5 cm, infiltración pélvica con extensión a cavidad pélvica de 12.2 x 11.5 cm, infiltración inguinal izquierda de 7.3 x 10.8 cm, infiltración de tejido dérmico subcutáneo en tercio medio de miembro pélvico izquierdo en cara lateral, sin afectar capa muscular.

Valorado por Servicio de Radioterapia, quienes consideraron candidato a recibir radioterapia a 60Gy en 30 fracciones, las cuales recibe actualmente. Fue enviada a Servicio de Oncología Médica para inicio de tratamiento sistémico, cuenta con ECOG 1, no siendo candidato a tratamiento concomitante, por no existir beneficio en

Figura 3.
Tomografía con actividad tumoral en retroperitoneo.

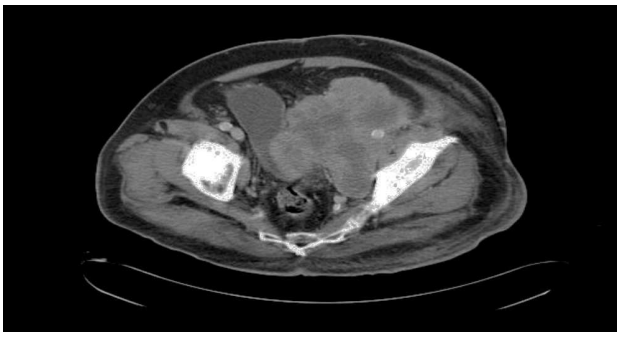


Tabla 1.

TNM actual de carcinoma de células de Merkel.

TNM actual		
Tx Tumor primario no puede ser evaluado	Nx Ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar	M0 sin metástasis a distancia
T0 Sin evidencia de tumor primario	cN0 Ganglios negativos por examen físico (sin estudio de patología)	M1 metástasis más allá de los ganglios regionales M1a Metástasis a la piel, tejido celular subcutáneo, ganglios linfáticos a distancia M1b Metástasis a pulmón M1c Metástasis a otros sitios viscerales
Tis Tumor primario *in situ*	pN0 Ganglios negativos por estudio de patología	
T1 Menor o igual a 2 cm en su dimensión máxima	N1 Metástasis a ganglios linfáticos regionales N1a Micrometástasis N1b Macrometástasis	
T2 Mayor a 2 cm, pero menor a 5 cm en su dimensión máxima	N2 en tránsito	
T3 Más de 5 cm en su dimensión máxima		
T4 Tumor primario infiltra huesos, músculos, fascias o cartílago		
Etapa clínica (EC)		
EC 0 Tis	N0	M0
EC IA T1	pN0	M0
EC IB T1	cN0	M0
EC IIA T2/T3	pN0	M0
EC IIB T2/T3	cN0	M0
EC IIC T4	N0	M0
EC IIIA Cualquier T	N1a	M0
EC IIIB Cualquier T	N1b/N2	M0
EC IV Cualquier T	Cualquier N	M1

sobrevida global. Lo consideramos candidato para manejo secuencial, con prioridad de radioterapia paliativa para el dolor y la hemorragia, secundaria a la neoplasia.

▷ Discusión

El CCM consiste en una entidad rara, con pobre pronóstico (sobrevida a cinco años del 0% al 68%). Los factores que afectan a la sobrevida son el estado ganglionar, enfermedad a distancia, recurrencia y tamaño del tumor, así como márgenes estrechos en la cirugía.[1-5,10-13] La etapificación ha sufrido cambios constantes desde la clasificación de 1992, hasta la actual del 2010 (**Tabla 1**).[1-3]

Manejo del CCM

Cirugía: Es la piedra angular del CCM, siempre y cuando sea posible (etapa clínica I, II, N1). Dentro de su abordaje están la extensión de márgenes, biopsia del ganglio centinela, así como disección ganglionar.[3] Se recomienda márgenes de 3 cm y profundidad cuando sea posible de 2 cm, en base a los estudios de Yiengruksawan y Ottl.[1,14] La cirugía de Mohs seguida de radioterapia es usada en lesiones pequeñas, reduciendo metástasis persistentes, en tránsito y enfermedad nodal.[3,14,15] La biopsia de ganglio centinela se recomienda en lesiones iguales o mayores de 1 cm, por el riesgo a metástasis nodal según reportes de estudios de Clark JR, Stawowy y Allen, y con disección ganglionar en caso de positividad. Sino es posible, se debe otorgar radioterapia adyuvante tanto al primario, como a la región nodal.[3,5,15-17]

Radioterapia: Es una neoplasia radiosensible, con reportes como los del *Peter MacCallum Cancer Institute,* donde han documentado respuesta completa del tumor medible del 96%, y 4% de respuesta parcial (tasa

respuesta global del 100%).[17-21] La radioterapia adyuvante ha mostrado mejorar recurrencia local y sobrevida media. Un estudio del *MD Anderson Cancer Center,* mostró que la radioterapia disminuyó riesgo de recurrencia local *(p*<0.00001).[20,21] Otro estudio evidenció beneficio en sobrevida media, a pacientes que recibieron radioterapia adyuvante 63 meses *vs* 45 meses quienes no recibieron, especialmente a tumores de más de 2 cm. Un estudio australiano de 72 pacientes, demostró que los pacientes que sólo eran sometidos a cirugía (38 pacientes) recaían con tiempo medio de recaída (TMR) de 5.5 meses *vs* el grupo que recibió radioterapia adyuvante, donde sólo recayeron 10 de 34 con TMR de 16.5 meses.[3-5]

Quimioterapia: El estudio TROG 9607 evaluó el tratamiento con radioterapia al sitio principal de enfermedad y a los nódulos, en tratamiento concomitante con carboplatino a un AUC de 4.5 y etopósido a dosis de 80 mg/m^2, encontrando mejoría del control locorregional y sobrevida con la aplicación de quimioterapia. No obstante, en otros tres estudios posteriores no reprodujeron dicho beneficio.[3,22] El manejo del CCM metastásico con quimioterapia da tasas de respuesta de hasta 70%, pero la duración de ésta es corta y su impacto en sobrevida global es poca o casi nula. El tratamiento es multimodal, ya sea con radioterapia o cirugía. A pesar de que existen varios esquemas de quimioterapia simples o en combinación, los cuales incluyen terapias de combinación de cisplatino con etopósido, doxorrubicina, vincristina con ciclofosfamida, o mitoxantrona, epirrubicina, bleomicina, ifosfamida, no existe un esquema estándar de tratamiento. La sobrevida global es de 10 meses en enfermedad metastásica.[1,4,5,23-28] Hay reportes anecdóticos de cura, al utilizar factor de necrosis tumoral e interferón.[2] Se están evaluando inhibidores de mTOR, cuyos reportes están aún en espera.[3-5]

Referencias

1. Ruan J, Reeves M. A Merkel Cell Carcinoma Treatment Algorithm. Arch Surg 2009;144:582-585.
2. Papamichail M, Nikolaidis I, Nikolaidis N, et al. Merkel cell carcinoma of the upper extremity: Case report and update. World Journal of Surgical Oncology 2008;6:1-6.
3. Assouline A, Tai P, Joseph K, et al. Merkell cell carcinoma of skin current controversies and recommendations. Rare Tumors 2011;3:71-75.
4. Goessling W, McKee P, Mayer R. Merkel cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:588-598.
5. Becker JC. Merkel cell carcinoma. Ann Oncol 2010;21:vii81-85.
6. Houben R, Schrama D, Becker JC. Molecular pathogenesis of Merkel cell carcinoma. Exp Dermatol 2009;18:193-198.
7. Kim D, Chung J. Akt: Versatile mediator of cell survival and beyond. J Biochem Mol Biol 2002;35:106-115.
8. Van Gele M, Leonard JH, Van Roy N, et al. Frequent allelic loss at 10q23 but low incidence of PTEN mutations on Merkel cell carcinoma. Intl J Cancer 2001;92:409-413.
9. Touzé A, Le Bidre E. High Levels of Antibodies Against Merkel Cell Polyomavirus Identify a Subset of Patients With Merkel Cell Carcinoma With Better Clinical Outcome. JCO 2011;20:1612-1619.
10. Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG III, et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin: Its natural history, diagnosis, and treatment. Ann Surg 1988;207:201-207
11. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, et al. Merkel cell carcinoma: Prognosis and management. Arch Surg 1991;126:1514-1519.
12. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. Cancer 2007;110:1–12.
13. Dancey AL, Rayatt SS, Soon C, et al. Merkel cell carcinoma: a report of 34 cases and literature review. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2006;59:1294–1299.
14. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, et al. Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1993:29:143-156.
15. Gollard R, Weber R, Kosty MP, et al. Merkel cell carcinoma: Review of 22 cases with surgical, pathologic, and therapeutic considerations. Cancer 2000;88:1842-1851.
16. Shaw JH, Rumball E. Merkel cell tumour: Clinical behavior and treatment. Br J Surg 1991;78:138-142.
17. Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, et al. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. Arch Surg 1999;134:388-393.
18. Fenig E, Brenner B, Katz A, et al. The role of radiation therapy and chemotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. Cancer 1997;80:881-885.
19. Wilder RB, Harari PM, Graham AR, et al. Merkel cell carcinoma: Improved locoregional control with postoperative radiation therapy. Cancer 1991;68:1004-1008.
20. Decker RH, Wilson LD. Role of radiotherapy in the management of Merkel cell carcinoma of the skin. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:713–718.
21. Becker G, Bottke D. Potential of radiation therapy in the multimodal management of merkel cell carcinoma. Front Radiat Ther Oncol 2006;39:87–95.
22. Poulsen M, Rischin D, Walpole E, et al. 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;21:4371–4376.
23. Voog E, Biron P, Martin JP, et al. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer 1999;85:2589-2595.
24. 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;18:2493-2499.
25. Feun LG, Savaraj N, Legha SS, et al. Chemotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma, Review of the M.D. Anderson Hospital's experience. Cancer 1988;62:683-685.
26. Pectasides D, Pectasides M, Psyrri A, et al. Cisplatin-based chemotherapy for Merkel cell carcinoma of the skin. Cancer Invest 2006;24:780–785.
27. Tai P. Merkel cell cancer: update on biology and treatment. Curr Opin Oncol 2008;20:196–200.
28. Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, et al. A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2007;30:624–636.