

Carcinoma de células de Merkel

Juan Antonio Pérez P^{1,2}, Margarita Torres S³, Lorena Montoya D³.

RESUMEN

El carcinoma de células de Merkel es una neoplasia maligna cutánea poco habitual que suele presentarse en individuos de raza blanca y edad avanzada habitualmente como una lesión nodular eritematosa de rápido crecimiento, localizada en la región de la cabeza y cuello, principalmente en la región periorbitaria. Su curso clínico es a menudo agresivo, con un elevado índice de recurrencias locales, diseminación linfática regional y metástasis sistémicas. El manejo de este tumor es controversial. En la mayoría de los casos está indicada la resección quirúrgica seguida de radioterapia. No hay evidencia suficiente que la quimioterapia convencional adyuvante mejore la sobrevida y habitualmente se asocia con pobres resultados. La tasa de mortalidad relacionada con el tumor a 5 años puede alcanzar hasta un 65%. (Palabras claves /Key words: Carcinoma de células de Merkel/Merkel cell carcinoma, Diagnóstico/Diagnosis; Cirugía/Surgery, Radioterapia/Radiotherapy).

INTRODUCCIÓN

Cuando adquirimos una información más amplia sobre cáncer de piel no melanoma, nos percatamos que hay un tipo sobre el cual existe escasa información, un bajo índice de sospecha y una certificación diagnóstica que puede resultar compleja. Nos referimos al carcinoma de células de Merkel (CCM), una neoplasia cutánea maligna altamente agresiva, que habitualmente se diagnostica en estadios avanzados y, por ende, deja escasas posibilidades terapéuticas exitosas¹⁻⁴.

El CCM es un tumor poco frecuente, de origen neuroendocrino y afecta principalmente a personas mayores de cincuenta años¹⁻⁷. Tiene una elevada tendencia a recidivar post tratamiento, una sobrevida a cinco años entre 23 y 80%² y una mortalidad a tres años de un 33%¹.

Actualmente se postula que el CCM tiene su origen en las células de Merkel (CM), células neuroendocrinas que se encuentran en la capa basal de la epidermis y que funcionan como mecanorreceptores de adaptación lenta tipo I³⁻⁵.

Estas células fueron descritas por Friedrich S. Merkel, en el año 1875, denominándolas células

claras de la epidermis. En 1972, Toker describió por primera vez el carcinoma de células de Merkel denominándolo carcinoma trabecular de la piel y propuso un origen sudoríparo o ecrico, basado en su apariencia histológica^{3,5,8}. Posteriormente Wolff-Peeters y colaboradores establecieron el término carcinoma de células de Merkel⁵.

Se han propuesto otras denominaciones para este carcinoma entre los que figuran cáncer neuroendocrino primario de la piel, carcinoma de células pequeñas de la piel, carcinoma indiferenciado de células pequeñas de la piel, tumor cutáneo de células pequeñas y cáncer anaplástico de la piel, pero hoy se acepta universalmente el nombre de carcinoma de células de Merkel^{5,7}.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde el año 1986 se ha observado un incremento progresivo del CCM^{2,9} triplicándose su incidencia en los últimos 15 años¹⁰. En Estados Unidos de América en el año 2007 se estimó que se diagnosticarían 1000 a 1500 nuevos casos¹. La incidencia del CCM en ese país ha aumentado desde el año 2001 desde 0,15 a 1,44 casos por

¹ Instituto de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

² Subdepartamento de Cirugía Adultos, Hospital Clínico Regional Valdivia.

³ Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.

Correspondencia a: Dr. Juan Antonio Pérez P. jperez.dr@gmail.com

100.000 habitantes,^{5,9} postulándose que este incremento obedecería al mejoramiento del diagnóstico y al uso de nuevos biomarcadores^{5,9}.

La edad promedio de presentación en hombres es de 73 años y en mujeres de 76 años^{4-5,9}. La incidencia en pacientes mayores de 65 años es 15 veces mayor que en pacientes menores de esa edad y corresponden al 75% del total de casos⁵.

Al comparar por géneros, se describe en algunas series un predominio en el sexo masculino^{1,3,5,8-9} y en otras se comunica que no existe predominio por sexo⁴. Al comparar por grupo étnico existe predominio en la raza blanca^{1-4,9,11}. La incidencia anual por 100.000 habitantes, ajustada la edad, es de 0.23 para la raza blanca y 0.01 para la raza negra. Esta situación indicaría que la piel oscura otorgaría cierto grado de protección contra el CCM⁵.

Los pacientes inmunocomprometidos parecieran tener mayor predisposición de desarrollar CCM. En enfermos trasplantados, la enfermedad se presenta comparativamente 10 años antes que en aquellos sin inmunocompromiso. También se han reportado un mayor número de casos en pacientes con VIH y en leucemia linfocítica crónica^{1,3,5-6,10}.

Como el CCM tiene una mortalidad superior al 50% a los 5 años se constituye en la segunda causa de muerte por cáncer de piel después del melanoma¹⁰.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La etiología del CCM aún no está clara, pero existen varios factores de riesgo^{3,5,7,9} que contribuirían a su desarrollo, entre los cuales destacan:

- *Exposición solar y radiación ultravioleta.* El CCM se presenta principalmente en zonas expuestas a los rayos UVB, lo cual se ha relacionado con mutaciones en la proteína p53 causadas por dicha radiación⁵. Además se observa mayor incidencia en pieles blancas y en pacientes que han recibido terapia PUVA o metoxaleno^{3-6,8,12}.
- *Inmunosupresión.* La aparición de CCM en zonas no expuestas al sol sugiere que existen otros factores que influyen en la génesis del cáncer, siendo la inmunosupresión uno de los más importantes. Se ha observado un mayor riesgo de presentar CCM en pacientes con VIH, leucemia linfocítica crónica y

trasplante de órganos^{1,3-6,12}. Existen reportes en pacientes con trasplante renal de un riesgo de 0.13/1000 personas por año de presentar CCM⁵. En los pacientes inmunocomprometidos la enfermedad parece ser más agresiva y más del 60% metastatiza a linfonodos regionales y eventualmente el 56% fallece por la enfermedad⁵.

- *Coexistencia con otras enfermedades malignas.* Se ha descrito asociación con otras neoplasias de piel, como el carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales y otras enfermedades hematológicas malignas como la leucemia linfocítica crónica. La aparición del CCM puede ser antes, durante o después de la presentación de estas enfermedades¹¹.
- *Exposición a arsénico*³⁻⁶.
- *Anormalidades cromosomales.* Se han señalado numerosas anomalías de esta naturaleza, pero el camino exacto hacia la diferenciación neuroendocrina todavía no está claro⁶. La anomalía más investigada es la delección del brazo corto del cromosoma 1 (1p36)⁴⁻⁶, que también está descrita en melanomas y en neuroblastomas. Otra anomalía observada es la pérdida de la capacidad heterocigota en el cromosoma 3p21, la misma región que se afecta en el 90% de los pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón, el cual también es de origen neuroendocrino⁵⁻⁶.

PATOLOGÍA MOLECULAR Y DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

El primer paso luego de la identificación de la lesión en la piel es la realización de una biopsia con lo cual se obtiene la confirmación histológica⁵.

La similitud ultraestructural e histoquímica entre la célula de Merkel y el CCM apoyan este supuesto origen. Sin embargo, existen ciertos aspectos en contra de este argumento. Por ejemplo, se ha observado que el CCM y la células de Merkel tienen diferente ubicación en la piel (dermis y epidermis respectivamente) y además el CCM no expresa ciertos péptidos específicos de la célula de Merkel, como el péptido intestinal vasoactivo. Un punto de vista intermedio plantea que el origen del CCM está asociado a una célula madre inmadura, totipotencial que adquiere características neuroendocrinas durante su malignización. Este mismo concepto explicaría

la coexistencia del CCM con carcinoma escamoso de la piel⁶⁻⁷.

El CCM sigue siendo un gran desafío diagnóstico para los patólogos y una eventual falta de exactitud diagnóstica puede tener repercusiones potencialmente serias⁵. Al momento del diagnóstico se debe considerar que existen algunas entidades histológicas que comparten similitudes que pueden desorientar el diagnóstico de CCM, tales como algunos tipos de carcinoma de células pequeñas (especialmente de pulmón), tumor carcinoide metastásico, neuroblastoma, algunos tipos de melanoma, linfoma y carcinoma escamoso^{3-4,6}.

En la histología se observan tinciones intensamente basófilas y características nucleares prominentes, como cromatina dispersa. Los nucléolos se han descrito como prominentes, múltiples y aumentados de tamaño. Existe presencia de mitosis abundantes y se ha visto que es posible encontrar focos de necrosis^{3,5} (Figura 1). La epidermis está habitualmente respetada, puesto que el CCM involucra dermis y en algunos casos puede extenderse al tejido celular subcutáneo³⁻⁵. Histológicamente se describen dos patrones, uno nodular y/o difuso, similar al linfoma, y otro con células tumorales

dispuestas en nidos, cordones y trabéculas⁴ siendo lo más habitual la combinación de ambos dentro del mismo tumor (patrón mixto). Estas ramificaciones son el trabeculado que observó Toker^{5, 11}. Clínicamente este hallazgo carece de relevancia⁶.

El diagnóstico histológico del CCM definitivo se hace mediante hematoxilina eosina y técnicas inmunohistoquímicas o microscopía electrónica siendo además fundamental considerar los aspectos clínicos.

Inmunohistoquímica. El CCM expresa marcadores neuroendocrinos y para citoqueratinas epiteliales¹², los cuales permiten diferenciarlo de otros tumores. La enolasa neuroespecífica es el marcador más constante (60-100%) descrito en el CCM⁴. Dentro de las citoqueratinas (CK) es predominante la citoqueratina 20 (CK20) la cual es positiva en el 97% de los casos⁴ y se ha convertido en uno de los principales pilares para el diagnóstico del CCM³⁻⁶ (Figura 2). Su patrón característico se describe como una agregación inusual de las queratinas, formando una joroba adyacente al núcleo; este patrón perinuclear (infrecuente de encontrar en otros tipos histológicos) confirma el diagnóstico⁴⁻⁵. Si bien la

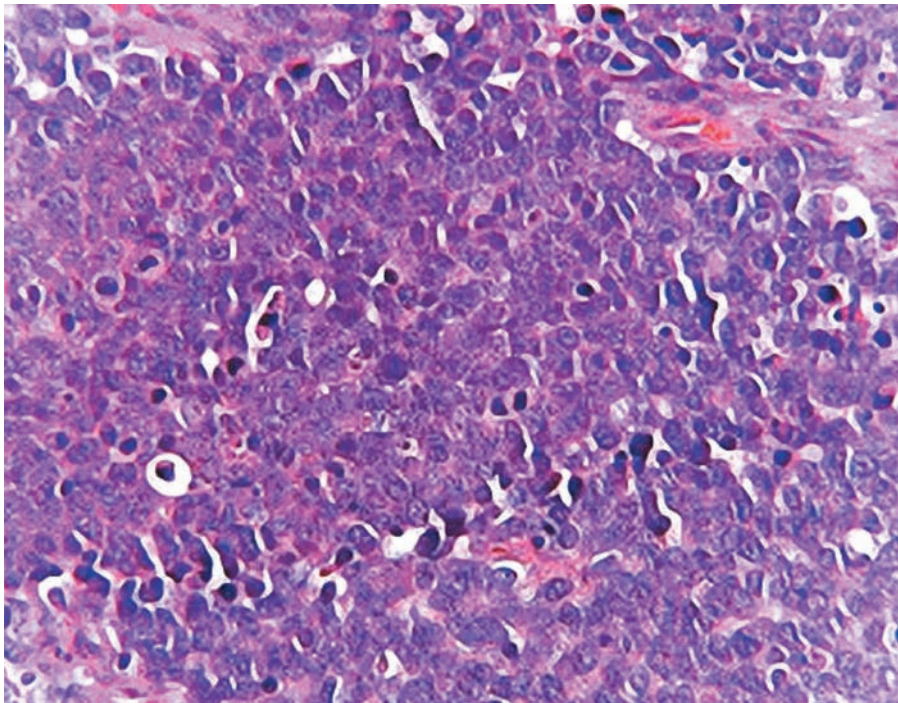


FIGURA 1. Carcinoma de células de Merkel. Se observa núcleos prominentes, cromatina dispersa y alto grado de mitosis (hematoxilina eosina 400 x).

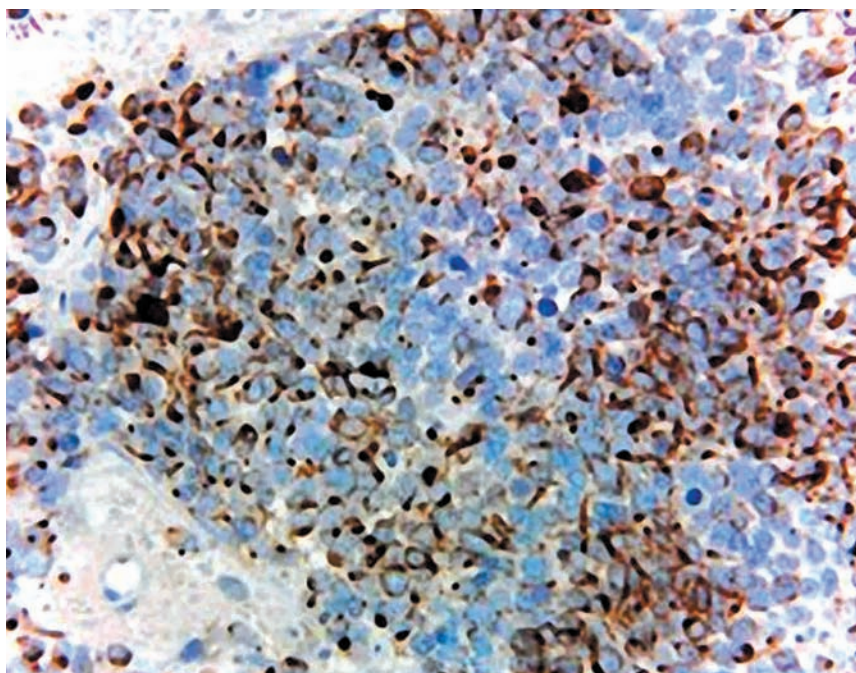


FIGURA 2. Patrón perinuclear, tinción con citoqueratina 20 (100 x).

CK20 es positiva en la mayoría de carcinomas neuroendocrinos sólo se expresa en aproximadamente el 3% de los tumores microcíticos de pulmón. Por el contrario, el TTF-1 (thyroid transcription factor-1) positivo en múltiples tumores incluido el microcítico pulmonar, no es expresado en el CCM. Todo esto sugiere que la combinación de ambos marcadores podría ayudar en el diagnóstico diferencial entre estas dos neoplasias malignas.

El antígeno de membrana epitelial (EMA)⁴ y BEP – EP4 también pueden expresarse en el CCM. El CCM es negativo para S100 y para antígeno común de leucocitos⁶.

CLÍNICA

No existe un patrón clínico característico que sugiera un CCM¹. A partir de las diferentes experiencias clínicas se describen los siguientes hallazgos:

- *Sintomatología.* En la mayoría de los casos las lesiones con que se manifiesta el CCM son asintomáticas (88%)¹ y el paciente consulta al médico debido al rápido crecimiento en pocas semanas o meses de dichas lesiones y al cambio que éstas van presentando⁵.

- *Características de la lesión.* El CCM generalmente se manifiesta como un nódulo cutáneo o subcutáneo firme, único, de rápido crecimiento, indoloro, rosado - azulado o castaño rojizo, generalmente de aspecto benigno (Figura 3). La piel que cubre la lesión es suave, lisa y brillante, rara vez ulcerada, siendo a veces posible encontrar telangectasias o lesiones acneiformes, pero no es lo común. Los nódulos suelen tener un tamaño de entre 0,5 a 5 cm (habitualmente son menores de 2 cm al momento del diagnóstico)^{1,4,7,13}. Es corriente que exista compromiso del sistema linfático de la dermis dando origen a lesiones satélites múltiples⁶.

- *Ubicación.* El CCM predomina en las zonas fotoexpuestas¹²⁻¹³, presentándose en cabeza, cara (principalmente en párpados) (Figura 4), y cuello en alrededor de un 50%⁶ de los casos, en extremidades en un 40%, y en un 10% en tronco y glúteos⁷. Con menor frecuencia se observa en mucosas perianal, nasal, oral, faríngea y laríngea³, siendo las localizaciones en vulva y pene las de peor pronóstico^{4,7}.

- *Forma de presentación.* Al momento del diagnóstico se ha observado que el CCM



FIGURA 3. Carcinoma de células de Merkel con aspecto de nódulo cutáneo.



FIGURA 4. Carcinoma de células de Merkel localizado en párpado superior.

se presenta como enfermedad localizada en un 70% a 80%, seguida de compromiso linfonodal regional en un 9% a 26% y metástasis a distancia en un 1% a 4%³. Existen series que comunican que un 14% de los pacientes presenta metástasis linfonodales sin enfermedad primaria identificable^{1,7}.

- *Velocidad de crecimiento.* El 63% de los pacientes experimenta un rápido crecimiento de la lesión primaria en tres meses¹.
- *Diseminación.* El CCM frecuentemente se extiende a piel en un 28%, linfonodos en un 27%, hígado en un 13%, pulmones en un 10%, hueso en un 10% y cerebro en un 6%. Se ha descrito casos de metástasis a leptomeninges. La piel y los linfonodos acaparan alrededor del 60% de las metástasis⁵.
- *Diagnóstico diferencial.* La hipótesis diagnóstica de CCM generalmente no se plantea como primera opción. En la mayoría de los pacientes, se postulan otras patologías como quistes epidérmicos en un 32%, lipoma 6%, dermatofibroma o fibroma 4% y lesión vascular en un 4%¹.

ESTADIFICACIÓN

El estadio del CCM tiene gran importancia para establecer el pronóstico y el tratamiento a ofrecer¹⁴. Aún no existe acuerdo en la clasificación

de los estadios de CCM, sin embargo aquella sugerida por Yiengpruksawan del Departamento de cirugía del Memorial Cancer Sloan-Kettering de Nueva York es ampliamente usada^{5,7}:

- Estadio I: Enfermedad confinada a la piel.
- Estadio IA: tumores < de 2 cm de diámetro máximo.
- Estadio IB: tumores > ó = de 2 cm diámetro máximo.
- Estadio II: Diseminación linfonodal regional.
- Estadio III: Diseminación linfonodal más allá de los linfonodos regionales y/o metástasis a distancia.

Otra clasificación utilizada es la de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC)²:

- Estadio I y II para la enfermedad local.
- Estadio III para enfermedad regional.
- Estadio IV para enfermedad diseminada, con tamaño del tumor primario mayor o menor a 2 cm, con o sin compromiso de linfonodos regionales, pero con metástasis sistémicas.

La búsqueda de metástasis a distancia debe ser evaluada con tomografía computada o con resonancia magnética de tórax, abdomen y pelvis¹⁵. Si se descubren masas tumorales en pulmón es importante descartar que no sea un tumor de células pequeñas, ya que este tipo de neoplasia puede metastatizar a piel. El uso de la tomografía por emisión de positrones ha demostrado ser útil en el diagnóstico de CCM y en el seguimiento post quimioterapia de recurrencias.

En 1992, Kwekkeboom y colaboradores notaron la presencia de receptores de somastatina

en las células de CCM, por lo que se propuso el uso de cintigrafía para la detección de metástasis, las cuales captan un análogo de somastatina llamado octreotide, cuyo uso terapéutico se está investigando^{3-5,5}.

TRATAMIENTO

El manejo del CCM es controvertido y aún no existen ensayos terapéuticos controlados para esta patología que aseguren un esquema terapéutico 100% efectivo¹. En la literatura se proponen diferentes esquemas, descritos a continuación, no obstante en la mayoría de los casos la cirugía sigue siendo la alternativa terapéutica por excelencia. Habitualmente, se indica escisión quirúrgica amplia^{8,14} radioterapia postoperatoria¹⁵ y se sugiere biopsia del linfonodo centinela¹. En un análisis de 22 publicaciones² se encontró que el tratamiento más utilizado y que optimizó la sobrevida y la tasa de recurrencia fue la cirugía más radioterapia. Un estudio de 38 pacientes² encontró un incremento en la sobrevida libre de recurrencia al comparar la cirugía sin radioterapia con el tratamiento con radioterapia, 75.2% vs. 52.9% (P: 0.02).

El uso de quimioterapia coadjuvante no ha demostrado que mejore la sobrevida y se ha visto que deteriora la calidad de vida, por lo que aún no está clara su indicación^{1,7}.

Para la enfermedad local se recomienda una resección amplia con 2 a 3 cm de margen libre, lo que muchas veces no es posible si la lesión se encuentra en zonas especiales como cara⁵. Se ha propuesto para este problema la microcirugía de Mohs, la cual se ha visto que es más efectiva en el control de la enfermedad local, además como el tumor tiende a crecer verticalmente, esta técnica permite resecar el compromiso a profundidad (incluso músculo), permitiendo resecar la totalidad del tumor⁵. La microcirugía de Mohs permite reducir los márgenes a 1,5 cm^{5,7}.

La resección linfonodal ha demostrado disminuir la metástasis a distancia, pero no se ha establecido aún su efecto en la sobrevida⁵. Se ha descrito que disminuye la recurrencia de un 65% a un 27%. Todavía se discute si es preferible optar por la biopsia del linfonodo centinela o por la resección linfonodal electiva⁵. La biopsia del linfonodo centinela ha mostrado ser muy útil en la determinación del estadio de la enfermedad, tratamiento y pronóstico^{2,7}.

La radioterapia postoperatoria en el lugar de la lesión primaria, en los linfonodos regionales

y en los linfonodos positivos en la enfermedad diseminada (con o sin resección de linfonodos), disminuiría en la mayoría de los pacientes la recurrencia de la enfermedad, y también ayudaría en los casos en que la resección total del primario no es posible^{5,7,15}.

El uso de quimioterapia (QMT) aún no está recomendada como protocolo de tratamiento y a pesar de que algunos CCM son quimiosensible no existen experiencias que demuestren una real utilidad. Por otra parte, la mayoría de los pacientes son de edad avanzada y, por ende, vulnerables a quimioterapias agresivas^{2,7}. Las drogas más utilizadas son las usadas en cáncer de células pequeñas del pulmón y en tumores neuroendocrinos⁵. El esquema que más se recomienda en la literatura es la combinación de carboplatino y etoposide. Otros agentes utilizados incluyen doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida¹⁵, VP-16 y con menor frecuencia se opta por vinblastina, con antraciclinas y 5- fluorouracilo. Los estudios se han realizado principalmente en pacientes con enfermedad local o locoregional^{2,7}.

Se han estudiado ciertos aspectos que apoyan la no utilización de la quimioterapia en CCM¹⁰:

- La quimioterapia coadjuvante no ha demostrado aumentar la sobrevida; un estudio mostró que la sobrevida a 4 años en un grupo de 23 pacientes tratados con QMT fue de 42%, comparado con otro grupo de 53 pacientes que no recibió QMT en donde la sobrevida fue de 60%.
- La quimioterapia está asociada con mortalidad ligada a tratamiento; el reporte con mayor número de pacientes (204) mostró muerte por toxicidad en un 3,4% y dentro de los pacientes mayores de 65 años un 16% murió por complicaciones de las drogas.
- La quimioterapia implica mayor morbilidad. Al respecto en el más grande ensayo clínico realizado, un 63% experimentó toxicidad cutánea grave con descamación en las zonas irradiadas y un 40% de los pacientes fue hospitalizado por neutropenia.
- El uso de quimioterapia ha sido sugerida en tumores biológicamente diferentes al CCM; por ejemplo el cáncer de células pequeñas de pulmón responde a QMT, pero esta neoplasia maligna tiene presentación, pronóstico y comportamiento diferente al CCM.
- Frecuentemente se observa resistencia a la quimioterapia. Inicialmente sólo un 40 a 70%

de los CCM son sensibles a la quimioterapia con una respuesta parcial o completa.

- El sistema inmune es fundamental para controlar el CCM y se han observado pronósticos más deletéreos en pacientes inmunocomprometidos¹⁰.

Considerando los estadios del CCM se proponen las siguientes alternativas terapéuticas⁶:

- **Estadio I:** Cirugía con resección amplia mediante cirugía convencional o técnica de Mohs más radioterapia postoperatoria. En la mayoría de los estudios se recomienda el uso de la biopsia del linfonodo centinela. Con este esquema se ha visto una sobrevida a 5 años de 64%. La disección electiva de linfonodos es el único factor que afecta y aumentaría la sobrevida libre de enfermedad. La radioterapia sigue siendo recomendada para el control locorregional aunque no asegura la ocurrencia de diseminación a distancia (36%). La microcirugía de Mohs es considerada la mejor opción del control del primario (menos recurrencia local) y su rendimiento se optimiza si se añade radioterapia. Se ha establecido que la recurrencia local aumenta cuando no se han logrado márgenes adecuados y no se ha complementado con radiación postoperatoria. En general reciben rangos de 30 a 70 Gy o de 45 a 50 Gy de radioterapia. La QMT continúa teniendo un uso experimental.
- **Estadio II:** Debe considerarse la resección quirúrgica de la lesión primaria, disección linfonodal y radioterapia (50 a 60 Gy) en el sitio del primario y en los territorios linfonodales regionales. La quimioterapia debe ser considerada juiciosamente y sólo en pacientes de alto riesgo.
- **Estadio III:** Los órganos más afectados por metástasis del CCM son hígado, hueso, pulmón, cerebro y piel. El tratamiento consiste en quimioterapia (para pacientes con enfermedad generalizada o enfermedad local avanzada), radioterapia paliativa (en hueso, cerebro y piel) y si es posible cirugía en algunos casos⁶. El pronóstico de estos pacientes es ominoso, se estima una sobrevida de alrededor de 8 meses entre el diagnóstico y la muerte.

La toxicidad de los tratamientos efectuados es reportada escasamente. En una serie de 53

pacientes tratados con cirugía, radioterapia y quimioterapia se observaron reacciones cutáneas de grados 3 y 4, neutropenia grado 3 y neutropenia febril. En los pacientes que mostraron reacciones tóxicas agudas se constató una disminución en la calidad de vida^{2,16}. En un estudio de 107 pacientes que sólo recibieron quimioterapia el efecto adverso que ocurrió con mayor frecuencia fue la mielosupresión y la agranulocitopenia; se registraron 9 muertes, de las cuales 7 fueron secundarias al tratamiento quimioterápico de primera línea y 2 al tratamiento de segunda línea. El shock séptico asociado a neutropenia febril fue la causa relacionada al tratamiento más frecuente^{2,17}.

SEGUIMIENTO

Debido al diagnóstico tardío y a la alta tasa de recurrencia, los pacientes con CCM deben ser controlados periódicamente posterior al tratamiento, especialmente en los dos años siguientes, ya que se ha visto altos porcentajes de recurrencias local durante los primeros 8 meses y de metástasis a distancia antes de los 18 meses².

PRONÓSTICO Y SOBREVIDA

Con el paso del tiempo se ha visto que la malignidad del CCM es comparable a la producida por el melanoma o el cáncer de células pequeñas del pulmón⁵. La tasa de sobrevivencia a 5 años de los pacientes con CCM es de 50% a 68%³. La sobrevida está íntimamente relacionada con el estadio del CCM al momento del diagnóstico. En publicaciones recientes⁵, la sobrevida a cinco años en pacientes en estadio I es de 64%, con una sobrevida media de 30 meses para estadio IA y 26 meses para estadio IB. Para el estadio II el rango de sobrevida fue de 46% con una sobrevida media de 18 meses⁵ y para el estadio III la media de sobrevida fue de 5 meses, con una sobrevida a cinco años de 0%⁵.

El rango de recurrencia del CCM es de 55% a 79%, principalmente en el lugar de la lesión primaria o en los linfonodos regionales, presentándose en los 6 a 12 primeros meses del diagnóstico⁵. La mayoría de los pacientes fallece por la enfermedad diseminada en linfonodos, pulmón, cerebro, hígado y hueso².

La detección precoz mejora el pronóstico de estos pacientes. No se dispone de trabajos publicados que establezcan el rol de la presentación clínica, las características de la lesión

o el tiempo que transcurre entre la aparición del tumor y la certificación histopatológica¹, pero sí se han identificado algunos factores pronósticos útiles en la evaluación de estos pacientes.

Factores de buen pronóstico:^{4-5,7}

- Diagnóstico en estadios iniciales.
- Ausencia de compromiso de linfonodos.
- Localización de la lesión primaria en cabeza y cuello.
- Tumor de menos de 2 cm de diámetro.
- Sexo femenino.
- Ausencia de comorbilidad.

Factores de mal pronóstico^{2,4}:

- Estadios III y IV en el momento del diagnóstico de la enfermedad o estadio I y II que se diseminan durante su evolución. Promedio de supervivencia esperado de 8 meses.
- Características histológicas (alto índice mitótico o positividad al ki67, e invasión vascular y linfática).
- Gran tamaño tumoral (mayor a 2 cm).
- Localización en piernas, cabeza y cuero cabelludo (probablemente debido a la resección con menores márgenes por razones estéticas o funcionales) y mucosas.

A pesar de la agresividad del CCM, con un diagnóstico precoz, resección óptima con márgenes suficientes y radioterapia postoperatoria, se puede lograr el control locoregional del tumor y una supervivencia a más largo plazo³. Incluso existen reportes que informan un 50% de curación total⁵.

Finalmente basados en la literatura médica revisada podemos concluir que el carcinoma de células Merkel es una rara neoplasia maligna de la piel de origen endocrino de comportamiento muy agresivo. Habitualmente ocurre en personas mayores de 50 años. Tiene una alta propensión a la recurrencia post tratamiento y las tasas globales de supervivencia a 5 años varían entre el 23% 80%.

La rareza de la enfermedad explica la falta de trabajos prospectivos randomizados que estandaricen el manejo de los pacientes. Generalmente los enfermos son tratados con cirugía como terapia de primera línea, complementados con radioterapia y eventualmente con quimioterapia.

El uso de terapias complementarias en el CCM permanece controversial. Los datos de casuísticas aisladas y metaanálisis de series sugieren que la adición de radioterapia complementaria a la cirugía confiere beneficios significativos consiguiendo reducir las recidivas locales y regionales de la enfermedad prolongando así la supervivencia libre de enfermedad. Generalmente, la literatura no apoya el uso de quimioterapia en estos pacientes.

Se han esbozado regímenes específicos de tratamiento para los estadios I a III mediante distintas combinaciones de cirugía, radiación y quimioterapia, mientras que el énfasis del tratamiento en pacientes con la enfermedad en el estadio IV se sustenta en la terapia paliativa con o sin radio o quimioterapia. Faltan aún mayores ensayos clínicos para poder establecer la terapia más efectiva para los CCM.

REFERENCIAS

1. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang L, Peñas P et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:375-81.
2. Hennesa S, Vereecken P. Management of Merkel tumours: an evidence-based review. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 280-6.
3. Papamichail M, Nikolaidis I, Nikolaidis N, Glava C, Lentzas I, Marmagkiolis K et al. Merkel cell carcinoma of the upper extremity: Case report and an update. *World J Surg Oncol* 2008; 6:32.
4. García-Salces I, Cortázar Vallet J, Sánchez Salas P, Pérez Pelegay J, Agurruza Illaramendi JM, Grasa Jordá M et al. Tumor de Merkel: estudio clínico, histológico, inmunohistoquímico y submicroscópico. *Med Cutan Iber Lat Am* 2008; 36:13-17.
5. Dinh V, Feun L, Elgart G, Savaraj N. Merkel cell carcinomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21:527-44.
6. Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T. Merkel cell cancer of the skin. *Ann Oncol* 2006; 17:1489-95.
7. Tai P. Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the skin. *Uptodate* 2007.
8. Eng T, Boersma M, Fuller C, Cavanaugh S, Valenzuela F, Herman T. Treatment of Merkel Cell Carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 2004; 27: 510-5.
9. Eng T, Boersma M, Fuller C, Goytia V, Jones W, Joyner M et al. Comprehensive review of the

- treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2007; 30:624-36.
10. Garneski K, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: Current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 166- 9.
 11. Koljonen V. Merkel cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2006; 4: 7.
 12. Theodor H, Eich D, Staar S, Mauch C, Stützer H, Groth W *et al.* Role of postoperative radiotherapy in the management of merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:50-6.
 13. Henry D, Sandel IV, Day T, Richardson M, Scarlett M, Gutman K. Merkel cell carcinoma: Does tumor size or depth of invasion correlate with recurrence, metastasis, or patient survival? *Laryngoscope* 2006; 116: 791-5.
 14. Allen P, Bowne W, Jaques D, Brennan M, Busam K, Coit D. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2300-9.
 15. Poulsen M, Harvey J. Is there a diminishing role for surgery for Merkel cell carcinoma of the skin? A review of current management. *ANZ J Surg*, 2002; 72: 142-6.
 16. Poulsen M, Rischin D, Walpole E, Harvey J, Mackintosh J, Ainslie J *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: 4371-6.
 17. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85:2589-95.