



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Actualización en el carcinoma de células de Merkel: claves de las técnicas de imagen, factores pronóstico, tratamiento y seguimiento



B. Llombart^{a,*}, S. Kindem^a y M. Chust^b

^a Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Servicio de Radioterapia, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 9 de abril de 2016; aceptado el 29 de julio de 2016

Disponible en Internet el 3 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de células de Merkel;
Factores pronóstico;
Tratamiento quirúrgico;
Ganglio centinela;
Radioterapia;
Quimioterapia;
Seguimiento

KEYWORDS

Merkel cell carcinoma;
Prognosis;
Surgery;
Sentinel lymph node;
Radiotherapy;
Chemotherapy;
Follow-up

Resumen El carcinoma de células de Merkel es un tumor muy poco frecuente, pero es uno de los más agresivos a los que se puede enfrentar un dermatólogo. Más de un tercio de los pacientes fallece por esta enfermedad. Numerosos investigadores han intentado identificar los posibles factores clínico-patológicos relacionados con el pronóstico de este carcinoma. Sin embargo, los resultados obtenidos en estos estudios son discordantes. Debido a la baja frecuencia y la edad avanzada de los pacientes, no se dispone de estudios prospectivos, y en consecuencia, no existe un claro algoritmo en el tratamiento. Este artículo pretende realizar una exhaustiva y comprensiva revisión del carcinoma de células de Merkel que suponga al dermatólogo una puesta al día en este tumor. Detallamos los factores pronósticos, se revisan las técnicas de imagen que resultan más adecuadas para el estudio de extensión y las controversias actuales relacionadas con el tratamiento.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Merkel Cell Carcinoma: An Update of Key Imaging Techniques, Prognostic Factors, Treatment, and Follow-up

Abstract Merkel cell carcinoma, though rare, is one of the most aggressive tumors a dermatologist faces. More than a third of patients with this diagnosis die from the disease. Numerous researchers have attempted to identify clinical and pathologic predictors to guide prognosis, but their studies have produced inconsistent results. Because the incidence of Merkel cell carcinoma is low and it appears in patients of advanced age, prospective studies have not been done and no clear treatment algorithm has been developed. This review aims to provide

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.llombart@uv.es (B. Llombart).

an exhaustive, up-to-date account of Merkel cell carcinoma for the dermatologist. We describe prognostic factors and the imaging techniques that are most appropriate for evaluating disease spread. We also discuss current debates on treating Merkel cell carcinoma.

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor cutáneo muy agresivo, que con frecuencia origina recidivas locorregionales y metástasis. La baja incidencia y la edad avanzada de los pacientes explica por qué hasta ahora no se ha podido realizar ningún estudio prospectivo de comparación entre los distintos protocolos terapéuticos empleados en los diferentes estadios de la enfermedad y no existe un consenso sobre la conducta terapéutica que debe adoptarse cuando se diagnostica un CCM.

Este artículo pretende realizar una exhaustiva y comprensiva revisión del CCM que suponga al dermatólogo una puesta al día en este tumor. Detallamos sus factores pronósticos, se revisan las técnicas de imagen que resultan más adecuadas para el estudio de extensión y las controversias actuales relacionadas con el tratamiento.

Técnicas de imagen o estudio de extensión

Hasta la fecha, todavía no existe un algoritmo de consenso con respecto a qué exploraciones complementarias resultan más adecuadas para el estudio de extensión y seguimiento de los pacientes con CCM¹.

Se debe realizar una exploración física de toda la superficie cutánea y la palpación de los ganglios linfáticos regionales para detectar la presencia de adenopatías¹.

Es aconsejable solicitar una analítica sanguínea completa que incluya: hemograma, bioquímica con fosfatasas alcalinas y coagulación². Si es posible, se realizará una serología basal del poliomavirus MCPyV. Títulos altos de anticuerpos son específicos de enfermedad reciente y los cambios en sangre se relacionan con la respuesta al tratamiento, por lo que su aumento en sangre se considera un marcador de recurrencia³.

Resulta esencial solicitar una prueba de imagen para la estadificación inicial con el objetivo de descartar la presencia de metástasis a distancia. Las técnicas de imagen clásicamente recomendadas son la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética⁴. La nueva generación de escáneres que combinan PET y TC permiten la adquisición de una imagen simultánea de la actividad metabólica junto con la localización anatómica de las lesiones⁵⁻⁷ (fig. 1). Esto adquiere una vital importancia, ya que puede hacer que cambie la estadificación del paciente, tal y como demuestran Concannon et al.⁶, quienes registraron una variación en la estadificación del 33% de los pacientes, tras el estudio con FDG-PET-TC, y un cambio en el manejo en el 43% de los casos.

En el caso de enfermedad localizada, sin evidencia clínica de metástasis, el aspecto más importante es si los ganglios linfáticos regionales están afectados o no (fig. 1), ya que la presencia de afectación linfática se asocia a un peor pronóstico⁴.

Existen múltiples evidencias disponibles acerca de la utilidad de la ecografía para evaluar la afectación metastásica ganglionar en el melanoma. Sin embargo, su aplicación en los pacientes con CCM es todavía limitada. Zager et al.⁸ proponen el uso de los ultrasonidos para estudiar los territorios de drenaje linfático en aquellos pacientes con CCM de alto riesgo quirúrgico que no puedan ser sometidos a la técnica del ganglio centinela, así como para el seguimiento de aquellas adenopatías dudosas. Siguiendo esta línea, Righi et al.⁹ han publicado recientemente un protocolo en el que combinan ecografía seguida de una punción aspiración con aguja fina proponiéndolo como una técnica previa a la biopsia del ganglio centinela en pacientes seleccionados. De esta manera, en aquellos pacientes con adenopatías palpables (estadio III), la ecografía-punción aspiración con aguja fina es confirmatoria de enfermedad metastásica regional. En cambio, en los pacientes sin adenopatías palpables (estadios I y II) se realiza la ecografía y una punción aspiración con aguja fina de aquellos ganglios sospechosos y se complementa el estudio citológico posterior con un análisis inmunohistoquímico con CK20 (fig. 1)¹. Aquellos enfermos con citologías positivas son derivados para la hacerles linfadenectomía, evitando así la realización de la biopsia del ganglio centinela, mientras que los pacientes con citologías negativas y aquellos con adenopatías no sospechosas en el estudio ecográfico son derivados para la realización de una biopsia del ganglio centinela. Estos autores⁹ señalan una sensibilidad de esta técnica del 85,7%, con una especificidad del 90%.

Factores pronóstico

Numerosos investigadores han intentado identificar los posibles factores que determinan el pronóstico de este tumor. Sin embargo, los resultados obtenidos en estos estudios son en ocasiones discordantes. Los principales factores clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos asociados al pronóstico en el CCM se encuentran descritos en la tabla 1¹⁰.

La mayoría de los trabajos están de acuerdo en que la supervivencia global de los pacientes con CCM depende fundamentalmente del estadio clínico al diagnóstico¹¹⁻¹⁴. Allen et al.¹⁵ realizan un estudio de 251 pacientes y encuentran un porcentaje de supervivencia del 81% en el estadio I, del 67% en el estadio II, del 52% en el estadio III y del 11% en el estadio IV.

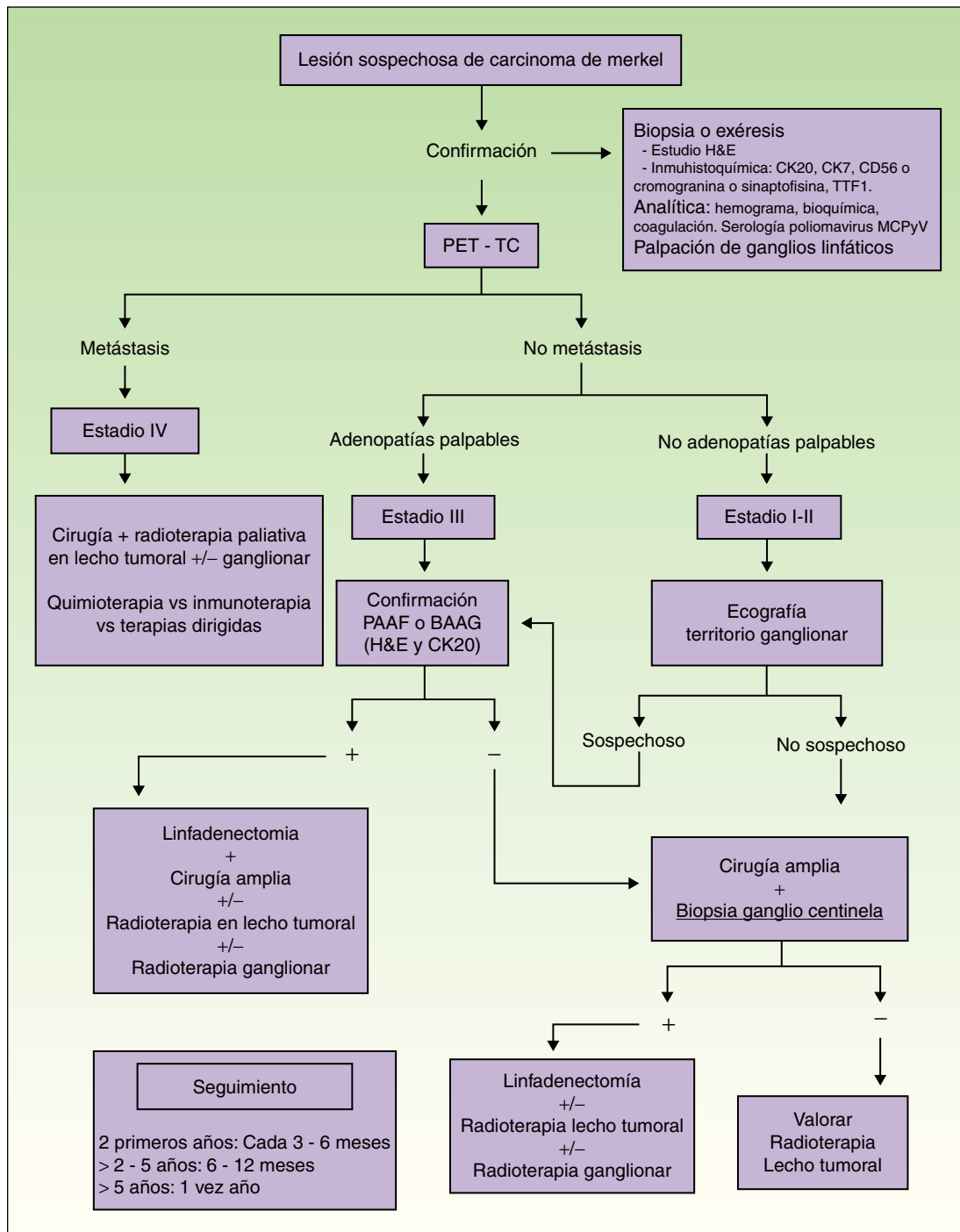


Figura 1 Algoritmo diagnóstico y terapéutico del carcinoma de Merkel.

A nivel clínico son criterios de mal pronóstico la edad avanzada superior a 70 años¹⁶, el sexo masculino¹⁷, estados de inmunosupresión¹⁴, el tamaño de la tumoración al diagnóstico > 2 cm¹⁸ y la localización en el tronco¹³, las nalgas, las extremidades inferiores o en la mucosa¹⁹. El CCM puede comenzar como una adenopatía en ausencia de enfermedad en la piel. Estos CCM primarios nodales suponen el 8-12% de todos los CCM y se encuentran asociados a un mejor pronóstico^{20,21}.

La serie más larga sobre factores histológicos es el trabajo de Andea et al.²². Estos autores señalan que el tamaño tumoral, el espesor tumoral, la afectación en profundidad del tumor, el patrón de crecimiento infiltrativo, la presencia de invasión linfovascular y la ausencia de infiltrado linfocitario peritumoral se asocian de forma significativa con un peor pronóstico. Sin embargo, de todos ellos, solo el patrón de crecimiento tumoral infiltrativo, la presencia de invasión linfovascular y la presencia de afectación tumoral en

Tabla 1 Principales características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas asociadas con el pronóstico del carcinoma de Merkel

Características	Buen pronóstico	Mal pronóstico
<i>Clinicas</i>		
Localización del tumor	Extremidades superiores Primario nodal sin lesión en piel	Tronco/nalgas/extremidades inferiores/labio
Edad	< 50 años	> 70 años
Sexo	Mujer	Varón
Tamaño	≤ 2 cm	> 2 cm
Afectación ganglionar	Ausente	Presente
Afectación metastásica	Ausente	Presente
Inmunodepresión	Ausente	Presente
<i>Histológicas</i>		
Patrón de infiltración	Nodular	Expansivo-infiltrativo
Tipo de célula	Célula grande o intermedia	Célula pequeña
Localización del tumor o pseudo-Clark	Epidermis < dermis < tejido celular subcutáneo	Fascia-músculo-cartilago- hueso
Espesor tumoral o pseudo-Breslow	≤ 10 mm	> 10 mm
Infiltrado inflamatorio	Presente	Ausente
Invasión linfovascular	Ausente	Presente
Mitosis	≤ 10/40 HPF	> 10/40 HPF
<i>Inmunohistoquímicas</i>		
p63	Negativo	Positivo
Ki-67	≤ 50% de células positivas	> 50% células positivas
p53	Negativo	Positivo
bcl-2	Positivo	Negativo
p-cadherina	Positivo	Negativo
CD8 intratumoral	Positivo	Negativo
CD34 (angiogénesis)	Escaso número de vasos	Gran cantidad de vasos
<i>Poliomavirus MCPyV</i>		
CM2B4	Presente	Ausente
CM5E1		
Ab3		

profundidad mantuvieron su significación en el estudio multivariante.

A falta de estudios prospectivos, unos cuantos trabajos han demostrado asociación de algunos marcadores inmunohistoquímicos con el pronóstico del CCM (tabla 1). Sin embargo, actualmente, en la práctica diaria no existe ningún marcador inmunohistoquímico ampliamente utilizado con valor pronóstico reconocido. La expresión nuclear de Ki-67 es muy alta en la mayoría de los CCM. Fernández-Figueras et al.²³ observan cómo los CCM que recurren o metastatizan presentan una mayor expresión de Ki-67 que los que no lo hacen²³ y otros estudios encuentran una asociación entre la alta expresión de Ki-67 con una disminución del intervalo libre de enfermedad y un peor pronóstico^{24,25}.

Asioli et al. reportan la expresión de p63²⁵, miembro de la familia de la p53, asociada a una menor supervivencia y como factor pronóstico independiente en el CCM. Estos autores encuentran que el 53% de los CCM son positivos para p63 y además presentan un curso más agresivo ($p < 0,0001$). Nuevos artículos describen resultados similares^{26,27}. Por tanto, aunque se trata de pocos estudios y con un número escaso de pacientes, la magnitud del impacto en la supervivencia con relación a la expresión de p63 ha hecho que se posicione como uno de los marcadores pronóstico más importante en el CCM.

El poliomavirus MCPyV puede ser detectado por métodos moleculares o inmunohistoquímicos. Touzé et al.²⁸ encuentran que los pacientes con CCM y el poliomavirus presentan un mejor pronóstico con una mayor supervivencia frente a aquellos que son negativos para el poliomavirus. Sin embargo, otros trabajos ponen en duda esta asociación, hallando en prácticamente todos los CCM el poliomavirus (97%)²⁹.

Tratamiento

El CCM es una neoplasia muy agresiva con una alta incidencia de recidivas locorregionales y a distancia. Desafortunadamente no existe un claro algoritmo en el tratamiento del CCM debido a su baja incidencia y a la edad avanzada de los pacientes, que no ha permitido realizar estudios comparativos entre las distintas modalidades terapéuticas.

Aunque actualmente no existe un protocolo bien estandarizado, el tratamiento inicial en pacientes con CCM sin metástasis (estadios I-III) debe estar dirigido al tumor primario y a los ganglios linfáticos regionales (tabla 2 y fig. 1)³⁰.

Tabla 2 Pauta terapéutica en el carcinoma de Merkel según el estadio

Estadio	Tratamiento recomendado
I-II Enfermedad local	<p>Elección:</p> <p>a. Escisión amplia (con márgenes laterales de 1-3 cm) + BSGC asociada o no a radioterapia adyuvante en lecho tumoral</p> <ul style="list-style-type: none"> • En caso de BSGC positiva, completar la linfadenectomía y/o radioterapia del territorio de drenaje <p>Otras opciones:</p> <p>b. Cirugía micrográfica de Mohs asociada o no a radioterapia adyuvante</p> <p>c. Escisión amplia del tumor primario, asociada o no a radioterapia adyuvante</p> <p>d. Escisión simple asociada a radioterapia adyuvante del tumor primario ± territorio de drenaje linfático</p> <p>e. Escisión amplia + linfadenectomía profiláctica</p>
III Enfermedad ganglionar	<ul style="list-style-type: none"> • Escisión amplia + linfadenectomía + radioterapia del tumor primario ± radioterapia del territorio de drenaje • Si no es posible la linfadenectomía o si tras linfadenectomía existen factores histológicos de riesgo como son la presencia de múltiples ganglios afectados o la rotura capsular, valorar radioterapia en la zona o quimioterapia adyuvante vs. inmunoterapia vs. terapias dirigidas
IV Enfermedad metastásica	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía y radioterapia de uso paliativo • Quimioterapia: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina; o etopósido, cisplatino/inmunoterapia: pembrolizumab o ipilimumab
Recaída	<ul style="list-style-type: none"> • Locorregional: tratamiento multidisciplinar (cirugía, radioterapia, quimioterapia)

Tumor primario

Existe cierta unanimidad en cuanto a que el tratamiento de elección del tumor primario es quirúrgico. El objetivo de la cirugía es conseguir márgenes libres, pues una extirpación incompleta se asocia a recurrencia¹². Sin embargo, no existe un consenso con relación al margen lateral ideal. La mayoría de los estudios más antiguos recomiendan la extirpación del CCM con 2-3 cm de margen incluyendo la fascia

muscular o la galea (fig. 2)³¹⁻³⁴. Se ha observado una disminución en la tasa de recurrencias al aumentar los márgenes de 1 a 3 cm³³. Sin embargo, estos grandes márgenes no siempre son posibles, especialmente en las lesiones localizadas en cabeza y tampoco se ha demostrado que aumenten la supervivencia global de los pacientes. Trabajos más recientes recomiendan márgenes menos amplios. Tai¹² propone márgenes de 1 cm para tumores < 2 cm y de 2 cm para tumores ≥ 2 cm. De hecho, la guía de la *National Comprehensive*

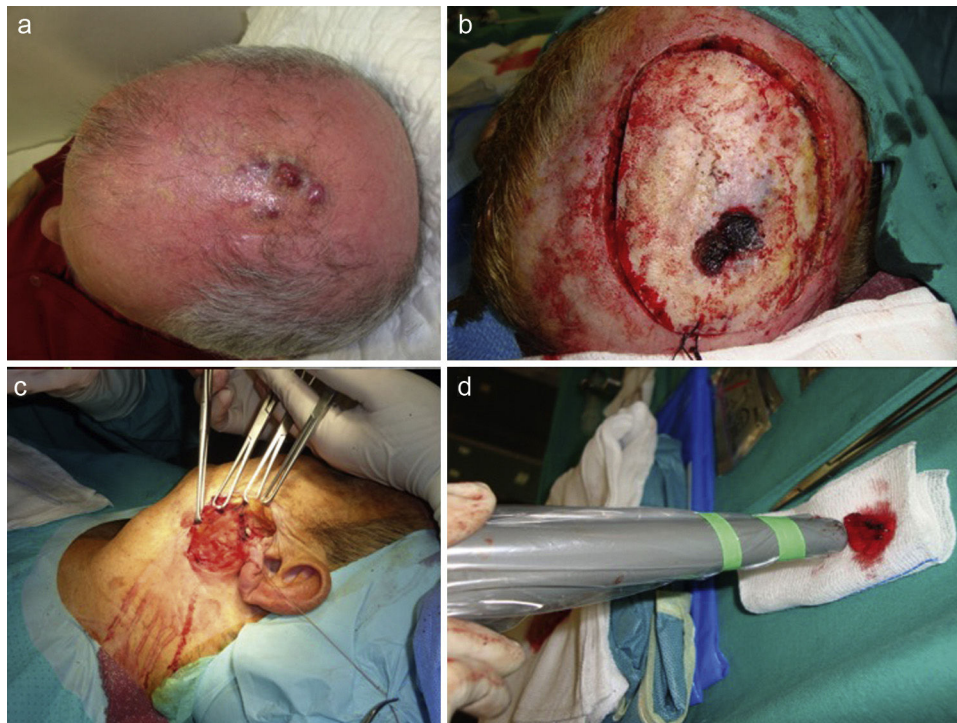


Figura 2 a: carcinoma de Merkel localizado en cuero cabelludo. b: escisión amplia. c y d: técnica del ganglio centinela. La biopsia del ganglio centinela se localiza en la región preauricular.

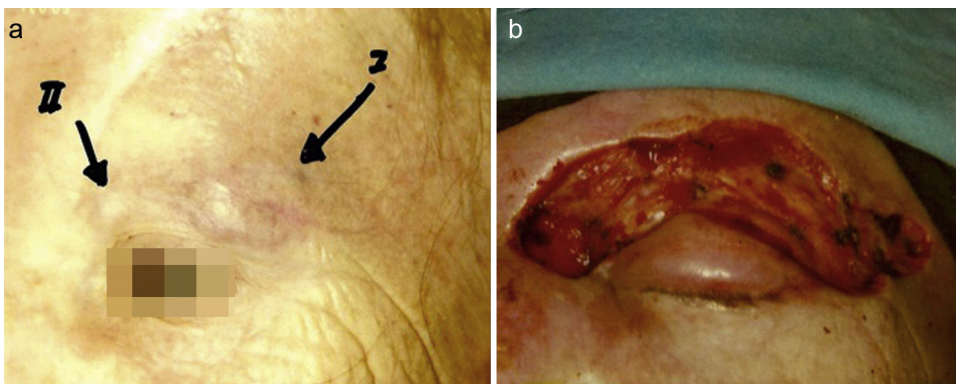


Figura 3 Carcinoma de Merkel extirpado mediante cirugía de Mohs. a: lesión en ceja. b: defecto tras la cirugía de Mohs.

Cancer Network (NCCN) recomienda márgenes más ajustados, de 1-2 cm, seguido de radioterapia (RT) adyuvante en el lecho tumoral.

Algunos autores han propuesto la técnica de Mohs (tabla 2), especialmente en las regiones en las que difícilmente puede plantearse practicar una extirpación con margen adecuado, como ocurre en la cara y especialmente en el párpado (fig. 3)^{35,36}. Boyer et al.³⁷ en una serie de 45 casos tratados con cirugía de Mohs, acompañada o no de RT adyuvante, observaron que el margen quirúrgico necesario para negativizar el tumor fue de media 1,67 cm. Si se hubieran utilizado márgenes de 2 o 3 cm, el 25% o el 12% de los tumores, respectivamente, se habrían extirpado de forma incorrecta. Además, casi la mitad de los tumores requirieron menos de 1 cm de margen, por lo que en estos pacientes se habría extirpado tejido sano de forma innecesaria utilizando la escisión amplia. La experiencia de 12 pacientes tratados con cirugía de Mohs, por O'Connor et al.³⁸, es similar. Solamente un paciente tuvo una recidiva local. A pesar de estos resultados prometedores, encontramos descritos en

la literatura muy pocas series de CCM tratados con cirugía de Mohs³⁵⁻⁴¹. Por tanto, actualmente no existe suficiente evidencia para afirmar que la utilización de la cirugía de Mohs en el CCM sea un tratamiento más eficaz que la cirugía con amplios márgenes.

Tras realizar cirugía la tasa de recidiva local es alta, entre un 27% y un 32% si se realiza cirugía con márgenes amplios, mientras que con márgenes escasos la tasa de recidivas puede alcanzar entre el 70% y el 89%⁴².

El CCM es un tumor muy radiosensible y aunque no hay estudios aleatorizados⁴³ debido a su escasa incidencia, existe una base amplia de estudios observacionales que muestran la utilidad de la irradiación postoperatoria en la reducción de las recidivas locales. Sin embargo, su papel sigue siendo controvertido puesto que no hay estudios aleatorizados⁴² (tabla 3).

Lewis et al. realizaron un metaanálisis que incluía 132 estudios (1.254 pacientes) y observaron un mayor control local cuando se utiliza cirugía y RT postoperatoria frente a cirugía sola, con una disminución en la recaída local

Tabla 3 Indicaciones de la radioterapia a nivel local y ganglionar en el carcinoma de Merkel

Tratamiento adyuvante local (lecho tumoral)	1) Siempre está indicada la radioterapia local 2) Considerar NO RT adyuvante si concurren TODAS las siguientes circunstancias ^a : - Tumores menores de 1 cm - Márgenes libres - Patrón histológico no invasivo - Profundidad de invasión < 4 mm - No invasión linfovascular - Localización distinta a cabeza y cuello - Ganglios clínicos y patológicos negativos - Pacientes no inmunodeprimidos y/o sin tumores sincrónicos	
Tratamiento adyuvante regional	Biopsia ganglio centinela negativo Biopsia ganglio centinela positivo Ganglios clínicamente + No estudio patológico ganglionar	No RT Valorar RT si: - Localización en cabeza y cuello - Falsos negativos: por cirugía previa posibilidad de no estudio adecuado del ganglio centinela (IHQ) - RT o completar linfadenectomía - Linfadenectomía + RT RT
No cirugía local o regional	RT en lecho tumoral y ganglionar	

^a Con cirugía adecuada: exéresis amplia y márgenes libres.

del 39 al 12%⁴⁴. Del mismo modo, Hui et al. analizaron a 176 pacientes, mostrando que la edad, el tamaño tumoral y la utilización de la RT local son factores predictivos para la recidiva local, aunque solo la RT mantiene la significación en el análisis multivariante⁴⁵. Por todo ello, en muchos centros, una vez extirpado el CCM indican la RT sobre el lecho quirúrgico con margen amplio, con la finalidad de reducir el riesgo de recidiva y aumentar la supervivencia. Sin embargo, no todos los expertos están de acuerdo en indicar RT de manera rutinaria. En la serie de Allen et al.¹⁵ de 251 pacientes, solo un 17% reciben RT y encuentran que la RT no influye en la recaída local (10% con RT vs. 8% sin RT)¹⁵. Estos autores recomiendan la RT local solo cuando no se pueda obtener márgenes quirúrgicos libres y en los casos en los que no se puede realizar estadificación ganglionar con estudio histológico. En este mismo sentido, Clark et al.⁴⁶ consideran que en pacientes con tumores de < 1 cm y ganglios negativos se puede realizar observación. Actualmente la guía NCCN recomienda su uso en todos los estadios. Sin embargo, existe un grupo de pacientes considerados de bajo riesgo donde la RT no aportaría beneficio⁴⁷. Los criterios utilizados para ser incluidos en el grupo de CCM de bajo riesgo están recogidos en la [tabla 3](#).

En el estudio de Boyer et al.³⁷ observan que la combinación de cirugía de Mohs y RT reduce el riesgo de recidiva local del 4 al 0%, no siendo significativo. Sin embargo, Gollard et al.⁴¹ sí que encuentran la asociación beneficiosa.

En pacientes de edad avanzada y con muchas morbilidades que impiden el tratamiento quirúrgico, la RT como monoterapia es considerada un tratamiento posible y eficaz. Mortier et al. publican la experiencia de 9 pacientes inoperables por razones médicas, con ganglios clínicamente negativos, tratados con RT exclusiva a una dosis media de 60 Gy. A los 3 años de seguimiento no hay ninguna recidiva⁴⁸. Veness y Richards. analizan a 43 pacientes tratados con RT exclusiva, consiguiendo un control local en campo del 75% y una supervivencia a 2 años del 58%⁴⁹.

La dosis de RT a nivel local para enfermedad macroscópica es de 60-66 Gy, en enfermedad microscópica 56-60 Gy y si los márgenes quirúrgicos son negativos de 50-56 Gy. El fraccionamiento más frecuente es de 1,8-2 Gy 5 veces a la semana.

Territorio ganglionar

En el CCM, las metástasis linfáticas regionales ocurren de forma frecuente y temprana, detectándose en aproximadamente un 30% de los pacientes (15-66%) en el momento del diagnóstico^{50,51}, y hasta en un 79% durante el curso de la enfermedad⁵². Aproximadamente un tercio de los pacientes con CCM con ganglios clínicamente y radiológicamente negativos tienen enfermedad ganglionar microscópica⁵³. Por estos hallazgos, actualmente se recomienda realizar la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) ([tabla 2](#) y [fig. 1](#)). Aunque durante un tiempo se cuestionó en los CCM < 1 cm la BSGC⁵⁴, hoy en día la mayoría de los artículos abogan por realizar siempre la BSGC independientemente del tamaño tumoral ([fig. 2](#)). En este sentido, Iyer et al.⁵⁵ realizan un estudio retrospectivo de 8.044 CCM y encuentran un 14% de riesgo de afectación ganglionar en tumores de 0,5 cm, ascendiendo al 25% de riesgo si el tamaño es

de 1,7 cm y al 36% en lesiones de ≥ 6 cm. Además observan que el número de ganglios linfáticos afectados al diagnóstico es factor predictivo para la supervivencia (0 ganglios, un 76% de supervivencia a los 5 años; un ganglio, un 50%; 2 ganglios, un 47%; 3-5 ganglios, un 42%; ≥ 6 ganglios, un 24%) y por tanto podría ayudar a manejar mejor al paciente.

Debido a que la resección amplia puede alterar el drenaje linfático del tumor primario, la BSGC debería hacerse en el mismo acto quirúrgico que la escisión del tumor, realizando primero la BSGC³⁰.

Se ha observado un 30% de falsos negativos en la BSGC, disminuyendo al 22% al utilizar el análisis inmunohistoquímico⁵⁶. Su et al. describen la mejor sensibilidad y especificidad del anticuerpo anti-CK-20 para identificar micrometástasis ganglionares⁵⁷.

Uno de los problemas que se plantea en el manejo del CCM de cabeza y cuello se refiere a la escasa predictibilidad del patrón de drenaje linfático de estas localizaciones. Según algunas publicaciones, en un 34-84% de los pacientes, el drenaje es discordante con la predicción clínica, lo que aumenta el riesgo de falsos negativos y en aproximadamente un 10% de los casos se objetiva un drenaje bilateral^{58,59}. Por el contrario, otras publicaciones concluyen que estas discrepancias acontecen en tan solo un 14%⁶⁰. La BSGC es técnicamente más compleja en la cabeza y cuello debido a que resulta más difícil visualizar el drenaje linfático mediante linfoescintigrafía que en otras áreas del organismo debido a que los potenciales ganglios se encuentran en las proximidades del área de inyección del trazador. Además, la BSGC en cabeza y cuello presenta una mayor morbilidad debido a que en ocasiones los ganglios no son fácilmente accesibles, por ejemplo en el parénquima de la glándula parótida, con el consiguiente riesgo de producir lesiones importantes.

En los pacientes con BSGC positiva será conveniente completar el tratamiento mediante una linfadenectomía completa o RT adyuvante del territorio ganglionar. La linfadenectomía está considerada de primera elección pero la RT se ha utilizado también con éxito cuando existe una alta morbilidad asociada a la linfadenectomía⁶¹ ([tablas 2 y 3](#)). Se ha observado que la RT es tan efectiva como la cirugía en el control de la enfermedad subclínica⁶².

En los casos de ganglios clínicamente palpables se recomienda la linfadenectomía asociada a RT cuando exista afectación múltiple o masiva y cuando hay rotura extracapsular⁶³ aunque algunos autores encuentran que la RT exclusiva permite un control comparable al de la cirugía⁶⁴.

Si no se realiza la BSGC en el CCM debe administrarse RT adyuvante del territorio ganglionar de manera profiláctica ([tablas 2 y 3](#) y [fig. 1](#)).

En el caso de irradiación ganglionar, tanto electiva como adyuvante o radical, se aconseja irradiar todas las estaciones de drenaje linfático regional correspondientes^{65,66}.

Enfermedad diseminada

En la fase de metástasis el tratamiento se basa fundamentalmente en la quimioterapia. En estos casos, la cirugía o la RT también pueden asociarse⁶⁷.

El CCM es sensible a una gran variedad de quimioterápicos. Los fármacos más empleados son los que se utilizan en el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas⁶⁸. Los protocolos que dan mejores resultados asocian cisplatino o carboplatino y etopósido o topotecán en monoterapia. La asociación de ciclofosfamida, doxorubicina (o epirubicina) y vincristina también se utiliza, pero esta combinación presenta una alta toxicidad. Estas guías terapéuticas presentan un nivel de recomendación 2A, lo que significa que está basado en un nivel de evidencia bajo. EL CCM es un tumor muy quimiosensible y estos tratamientos consiguen habitualmente una buena respuesta parcial o completa. Sin embargo, en la mayoría de los casos, estas respuestas son de corta duración y la enfermedad progresa entre los 4-15 meses siguientes a la quimioterapia⁶⁹. Hay que subrayar que no hay una clara evidencia de un incremento en la supervivencia con el empleo de la quimioterapia^{70,71}. Además, se ha descrito un 7,7% de muertes tóxicas debido a la quimioterapia⁷², así que el juicio clínico por parte del equipo multidisciplinar en el tratamiento del CCM es el responsable de decidir o no tratamiento adyuvante o paliativo, sobre todo en pacientes de edad avanzada o inmunodeprimidos.

En los últimos años se han descrito casos aislados de CCM metastásicos tratados con inhibidores de c-kit con mejorías muy sorprendentes⁷³. Se ha encontrado la detección inmunohistoquímica de CD117 en un 95% de los CCM, pero no mutaciones en el receptor *c-kit*⁷⁴. Por tanto, Kit se expresa en el CCM pero no está activado. En la única serie de 23 CCM en la que se les administró 400 mg/día de imatinib observaron que la mayoría²¹ progresaban y solo uno presentaba una respuesta parcial y otro una estabilización⁷⁵. Por ello, actualmente no está indicado su uso.

Es interesante comentar algunas vías de tratamiento farmacológico que están siendo estudiadas *in vitro* y en algunos casos *in vivo*. Existen vías de investigación que tienen en cuenta la relación que existe entre el CCM y el poliovirus MCPyV. Una futura vía de abordaje terapéutica puede ser agentes farmacológicos con actividad antiviral.

Además, es lógico pensar que el CCM, al igual que el melanoma, puede responder al tratamiento con inmunoterapia por varios motivos: su alta incidencia y peor pronóstico en los pacientes inmunodeprimidos; el hecho que el CCM presenta regresiones espontáneas; la asociación a un mejor pronóstico si el CCM presenta un infiltrado inflamatorio intenso CD8; la asociación de un mejor pronóstico de los pacientes sin primario cutáneo conocido; la presencia del poliovirus MCPyV en el genoma de las células tumorales del CCM; la asociación de un mejor pronóstico de los pacientes con el poliovirus MCPyV frente a los que no lo tienen. Es interesante por ello reseñar algunas vías de tratamiento farmacológico que están siendo estudiadas actualmente en los pacientes metastásicos: ensayos con anti-PD-L1 (pembrolizumab), anti-PD-1, anti-CTLA-4 (ipilimumab) y la vacuna de ADN IL-12. La inclusión de pacientes en estos ensayos clínicos con estos nuevos fármacos podrá permitir aclarar si algún esquema de tratamiento ofrece más beneficios.

Seguimiento

Las recurrencias del CCM se producen en los 3 primeros años posteriores al diagnóstico en el 90% de los casos (fig. 4).



Figura 4 Recidiva local de un carcinoma de Merkel.

Las metástasis más frecuentemente ocurren en los ganglios linfáticos (27-60%), la piel (9-30%) y con menos frecuencia en pulmón (10-23%) hígado (13%), hueso (10%), cerebro (6%), médula ósea (2%) y otros órganos (6%)^{14,72}.

Las recomendaciones de la NCCN sugieren que las visitas durante el seguimiento se realicen cada 3-6 meses los 2 primeros años tras el diagnóstico y posteriormente cada 6-12 meses. Estos controles deben incluir un examen físico completo y la palpación detenida de los ganglios linfáticos, dejando la solicitud de las pruebas de imagen, según indicación clínica¹. La PET-TC es la prueba de imagen de elección para la detección de metástasis. Si no se dispone de la PET-TC, la resonancia magnética o la TC pueden ser útiles. También es recomendable pedir con la misma cadencia una analítica que incluya tanto fosfatasas alcalinas como marcador de enfermedad metastásica hepática y si es posible serología del poliovirus MCPyV. Al igual que en el melanoma, Zager et al.⁸ sugieren realizar controles mediante ecografía regional linfática cada 3-6 meses en aquellos pacientes con alto riesgo de recaída locorregional. Después de los 2 primeros años de seguimiento, espaciar las ecografías cada 6-12 meses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. Rebeca Alcalá y al Dr. David Llorca porque han contribuido en hacer posible este trabajo.

Bibliografía

- Alcalá R, Llombart B, Marhuenda A, Kindem S, Llorca D, Chust M, et al. Claves de las técnicas de imagen del carcinoma de células de Merkel, 26, 1.ª ed. Madrid: Editorial Aula; 2013. p. 74–9.
- Poulsen M. Merkel cell carcinoma of skin: Diagnosis and management strategies. *Drugs Aging*. 2005;22:219–29.
- Paulson KG, Carter JJ, Johnson LG, Cahill KW, Iyer JG, Schrama D, et al. Antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigen oncoproteins reflect tumor burden in Merkel cell carcinoma patients. *Cancer Res*. 2010;70:8388–97.
- Nguyen BD. Positron emission tomographic imaging of Merkel cell carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2002;27:922–3.
- Colgan MB, Tarantola TI, Weaver AL, Wiseman GA, Roenigk RK, Brewer JD, et al. The predictive value of imaging studies in evaluating regional lymph node involvement in Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1250–6.
- Concannon R, Larcos GS, Veness M. The impact of (18)F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: results from Westmead Hospital, Sydney, Australia. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:76–84.
- Hawryluk EB, O'Regan KN, Sheehy N, Guo Y, Dorosario A, Sakellis CG, et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: A study of 270 scans in 97 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:592–9.
- Zager JS, Brodsky S, Berman CG. Imaging of Merkel cell carcinoma. *Curr Probl Cancer*. 2010;34:65–76.
- Righi A, Asioli S, Caliendo V, Macripo G, Picciotto F, Risio M, et al. An ultrasonography-cytology protocol for the diagnostic management of regional nodes in a subset of patients with Merkel cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol*. 2013;168:563–70.
- Llombart B, Requena C, Sanmartín O, Través V, Cruz J, Guillen C. Factores pronóstico en el carcinoma de células de Merkel, 26, 1.ª ed. Madrid: Editorial Aula; 2013. p. 67–73.
- Allen PJ, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg*. 1999;229:97–105.
- Tai P. Merkel cell cancer: Update on biology and treatment. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:196–200.
- Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:832–41.
- Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenen SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: Case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:204–8.
- 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;23:2300–9.
- Tai PT, Yu E, Tonita J, Gilchrist J. Merkel cell carcinoma of the skin. *J Cutan Med Surg*. 2000;4:186–95.
- Koljonen V, Bohling T, Granhroth G, Tukiainen E. Merkel cell carcinoma: A clinicopathological study of 34 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:607–10.
- Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, McCarthy WF, Lupton GP, Graham JH. Merkel cell carcinoma: Analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(5 Pt):734–9.
- Snow SN, Larson PO, Hardy S, Bentz M, Madjar D, Landeck A, et al. Merkel cell carcinoma of the skin and mucosa: Report of 12 cutaneous cases with 2 cases arising from the nasal mucosa. *Dermatol Surg*. 2001;27:165–70.
- Foote M, Veness M, Zarate D, Poulsen M. Merkel cell carcinoma: The prognostic implications of an occult primary in stage IIIB (nodal) disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:395–9.
- Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Weaver AL, et al. Unknown primary Merkel cell carcinoma: 23 new cases and a review. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:433–40.
- Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: Histologic features and prognosis. *Cancer*. 2008;113:2549–58.
- Fernández-Figueras MT, Puig L, Musulen E, Gilaberte M, Ferrandiz C, Lerma E, et al. Prognostic significance of p27Kip1, p45Skp2 and Ki67 expression profiles in Merkel cell carcinoma, extracutaneous small cell carcinoma, and cutaneous squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2005;46:614–21.
- Llombart B, Monteagudo C, Lopez-Guerrero JA, Carda C, Jorda E, Sanmartín O, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology*. 2005;46:622–34.
- Asioli S, Righi A, Volante M, Eusebi V, Bussolati G. p63 expression as a new prognostic marker in Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 2007;110:640–7.
- Hall BJ, Pincus LB, Yu SS, Oh DH, Wilson AR, McCalmont TH. Immunohistochemical prognostication of Merkel cell carcinoma: p63 expression but not polyomavirus status correlates with outcome. *J Cutan Pathol*. 2012;39:911–7.
- Fleming KE, Ly TY, Pasternak S, Godlewski M, Doucette S, Walsh NM. Support for p63 expression as an adverse prognostic marker in Merkel cell carcinoma: Report on a Canadian cohort. *Hum Pathol*. 2014;45:952–60.
- Touzé A, le Bidre E, Laude H, Fleury MJ, Cazal R, Arnold F, et al. High levels of antibodies against Merkel cell polyomavirus identify a subset of patients with Merkel cell carcinoma with better clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2011;29:1612–9.
- Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, DoRosario A, Scanlon JJ, Laga AC, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J Clin Invest*. 2012;122:4645–53.
- Llorca D, Llombart B, Serra C, Kindem S, Alcalá R, Guillen C. Tratamiento quirúrgico del carcinoma de células de Merkel, 26, 1.ª ed. Madrid: Editorial Aula médica; 2013. p. 80–5.
- Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:143–56.
- Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel cell carcinoma. Diagnosis and treatment. *Dermatol Surg*. 1995;21:669–83.
- Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, Urmacher C, Knapper WK. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg*. 1991;126:1514–9.
- O'Connor WJ, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 1996;22:262–7.
- Meland NB, Jackson IT. Merkel cell tumor: Diagnosis, prognosis, and management. *Plast Reconstr Surg*. 1986;77:632–8.
- Roenigk RK, Goltz RW. Merkel cell carcinoma—a problem with microscopically controlled surgery. *J Dermatol Surg Oncol*. 1986;12:332–6.
- Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G. Local control of primary Merkel cell carcinoma: Review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:885–92.
- O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatol Surg*. 1997;23:929–33.
- Stein JM, Hrabovsky S, Schuller DE, Siegle RJ. Mohs micrographic surgery and the otolaryngologist. *Am J Otolaryngol*. 2004;25:385–93.
- Levy RM, Hanke CW. Mohs micrographic surgery: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:269–74.
- Gollard R, Weber R, Kosty MP, Greenway HT, Massullo V, Humberston C. Merkel cell carcinoma: Review of 22 cases with

- surgical, pathologic, and therapeutic considerations. *Cancer*. 2000;88:1842-51.
42. Chust M, Llobart B, Nagore E, Mut A, Rivas N, Arribas L, et al. Papel de la radioterapia en el carcinoma de células de Merkel, 26, 1.^a ed. Madrid: Editorial Aula médica; 2013. p. 86-92.
 43. Schrama D, Becker JC. Merkel cell carcinoma-pathogenesis, clinical aspects and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1121-9.
 44. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2006;142:693-700.
 45. Hui AC, Stillie AL, Seel M, Ainslie J. Merkel cell carcinoma: 27-year experience at the Peter MacCallum Cancer Centre. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80:1430-5.
 46. Clark JR, Veness MJ, Gilbert R, O'Brien CJ, Gullane PJ. Merkel cell carcinoma of the head and neck: Is adjuvant radiotherapy necessary? *Head Neck*. 2007;29:249-57.
 47. Iyer JG, Parvathaneni U, Gooley T, Miller NJ, Markowitz E, Blom A, et al. Single-fraction radiation therapy in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2015;4:1161-70.
 48. Mortier L, Mirabel X, Fournier C, Piette F, Lartigau E. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2003;139:1587-90.
 49. Veness M, Richards S. Role of modern radiotherapy in treating skin cancer. *Australas J Dermatol*. 2003;44:159-66, quiz 67-8.
 50. 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;25:1043-7.
 51. Morrison WH, Peters LJ, Silva EG, Wendt CD, Ang KK, Goepfert H. The essential role of radiation therapy in securing locoregional control of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19:583-91.
 52. Tai P. A practical update of surgical management of Merkel cell carcinoma of the skin. *ISRN Surg*. 2013;2013:850797.
 53. Koljonen V, Bohling T, Virolainen S. Tumor burden of sentinel lymph node metastasis in Merkel cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2011;38:508-13.
 54. Stokes JB, Graw KS, Dengel LT, Swenson BR, Bauer TW, Slingluff CL Jr, et al. Patients with Merkel cell carcinoma tumors < or = 1.0 cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis. *J Clin Oncol*. 2009;27:3772-7.
 55. Iyer JG, Storer BE, Paulson KG, Lemos B, Phillips JL, Bichakjian CK, et al. Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:637-43.
 56. Knoepf SM, Hookim K, Placido J, Fields KL, Roh MH. The application of immunocytochemistry to cytologic direct smears of metastatic Merkel cell carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2013;41:729-33.
 57. Su LD, Lowe L, Bradford CR, Yahanda AI, Johnson TM, Sondak VK. Immunostaining for cytokeratin 20 improves detection of micrometastatic Merkel cell carcinoma in sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:661-6.
 58. Shaw JH, Rumball E. Merkel cell tumour: Clinical behaviour and treatment. *Br J Surg*. 1991;78:138-42.
 59. O'Brien PC, Denham JW, Leong AS. Merkel cell carcinoma: A review of behaviour patterns and management strategies. *Aust N Z J Surg*. 1987;57:847-50.
 60. Civantos FJ, Moffat FL, Goodwin WJ. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for 106 head and neck lesions: Contrasts between oral cavity and cutaneous malignancy. *Laryngoscope*. 2006;112:1-15.
 61. Mehrary K, Otley CC, Weenig RH, Phillips PK, Roenigk RK, Nguyen TH. A meta-analysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2002;28:113-7. Discusión 7.
 62. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Allen PJ, et al. Recurrence after complete resection and selective use of adjuvant therapy for stage I through III Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 2012;118:3311-20.
 63. 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;110:1-12.
 64. Fang LC, Lemos B, Douglas J, Iyer J, Nghiem P. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116:1783-90.
 65. Veness M, Howle J. Patients with clinically node negative extremity Merkel cell carcinoma: The importance of identifying and treating patients with microscopic nodal metastases. *Australas J Dermatol*. 2010;51:274-8.
 66. Foote M, Harvey J, Porceddu S, Dickie G, Hewitt S, Colquist S, et al. Effect of radiotherapy dose and volume on relapse in Merkel cell cancer of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:677-84.
 67. Redmond J 3rd, Perry J, Sowray P, Vukelja SJ, Dawson N. Chemotherapy of disseminated Merkel-cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1991;14:305-7.
 68. Kindem S, Llobart B, Soriano V, Alcalá R, Llorca D, Lavernia V. Tratamiento quimioterápico en el carcinoma de células de Merkel, 26, 1.^a ed. Madrid: Editorial Aula médica; 2013. p. 93-6.
 69. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: Chemotherapy and emerging new therapeutic options. *J Skin Cancer*. 2013;2013:327150.
 70. Tai P, Yu E, Assouline A, Lian JD, Kurian J, Krzisch C. Management of Merkel cell carcinoma with emphasis on small primary tumors-a case series and review of the current literature. *J Drugs Dermatol*. 2010;9:105-10.
 71. Strub B, Weindel S, Witt P, Grunert J. The interdisciplinary treatment of Merkel cell carcinoma: A retrospective case analysis and review of the current literature. *Zentralbl Chir*. 2009;134:468-73.
 72. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 1999;85:2589-95.
 73. Loader DE, Feldmann R, Baumgartner M, Breier F, Schrama D, Becker JC, et al. Clinical remission of Merkel cell carcinoma after treatment with imatinib. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:e181-3.
 74. Su LD, Fullen DR, Lowe L, Uherova P, Schnitzer B, Valdez R. CD117 (KIT receptor) expression in Merkel cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 2002;24:289-93.
 75. Samlowski WE, Moon J, Tuthill RJ, Heinrich MC, Balzer-Haas NS, Merl SA, et al. A phase II trial of imatinib mesylate in Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin): A Southwest Oncology Group study (S0331). *Am J Clin Oncol*. 2010;33:495-9.