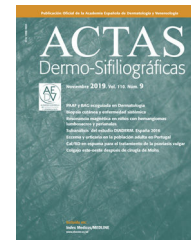




ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



COMUNICACIÓN BREVE

Carcinoma de células de Merkel: estudio descriptivo de 11 casos



E. García-Zamora^{a,*}, M. Vela Ganuza^a, J. Martín-Alcalde^a, R. Miñano Medrano^a,
F. Pinedo Moraleda^b y J.L. López-Estebanz^a

^a Dermatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^b Anatomía Patológica, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 20 de febrero de 2019; aceptado el 22 de abril de 2019

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de células de Merkel;
Avelumab;
Cáncer

KEYWORDS

Merkel cell carcinoma;
Avelumab;
Cancer

Resumen El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una neoplasia neuroendocrina maligna. Con frecuencia existe diseminación ganglionar o metástasis al diagnóstico. Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes con CMM del Hospital Universitario Fundación Alcorcón entre enero/1998 y diciembre/2018. En 21 años diagnosticamos 11 pacientes con CCM: 7 varones (63%) y 4 mujeres (36%), con una edad media de 77,6 años. El 45% de los pacientes presentaron un estadio IIIB (pTNM) al diagnóstico. Todos los pacientes menos uno, fueron subsidiarios de cirugía local, identificándose en 7 casos invasión linfovascular. Tras la cirugía, 5 pacientes recibieron radioterapia adyuvante y 3 quimioterapia adyuvante. El 54% fallecieron por el tumor (tiempo medio supervivencia: 14,5 meses). El CCM es una neoplasia maligna infrecuente cuya incidencia se sitúa en 0,18-0,41 casos/100.000 habitantes/año, similar a los 0,29-0,32 casos/100.000 habitantes/año registrados en nuestra serie. Recientemente ha sido aprobado avelumab para casos metastásicos con esperanzas prometedoras.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Merkel Cell Carcinoma: A Description of 11 Cases

Abstract Merkel cell carcinoma (MCC) is a malignant neuroendocrine tumor. Metastasis or lymph node spread is often detected at diagnosis. We performed a descriptive, retrospective study of patients diagnosed with MCC at Hospital Universitario Fundación Alcorcón in the Community of Madrid, Spain between January 1998 and December 2018. Eleven patients (7 men [63%] and 4 women [36%]; mean age, 77.6 years) were diagnosed with MCC during this 21-year period; 45% of patients had stage IIIB disease (pTNM) at diagnosis. All patients

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciazamoraelena@gmail.com (E. García-Zamora).

but one underwent local surgery, and lymphovascular invasion was detected in 7 cases. Eight patients received adjuvant therapy after surgery (radiation therapy in 5 cases and chemotherapy in 3). Six patients (54%) died of MCC (mean survival, 14.5 months). MCC is an uncommon malignant tumor with an annual incidence of around 0.18 to 0.41 cases per 100 000 inhabitants; this is similar to the rate of 0.29 to 0.32 cases per 100 000 inhabitants a year detected in our series. Results with avelumab, a drug recently approved for the treatment of metastatic MCC; have been promising.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una neoplasia neuroendocrina maligna infrecuente, que a menudo se presenta en estadios avanzados. Se localiza en zonas fotoexpuestas de pacientes de edad avanzada, y con frecuencia existe diseminación ganglionar o metástasis al diagnóstico. En las últimas décadas su incidencia está incrementándose debido al envejecimiento de la población, al aumento de la esperanza de vida y a una mejora en las técnicas diagnósticas (técnicas inmunohistoquímicas)¹.

Existe poca información acerca de la incidencia del carcinoma de Merkel en España. Es por esto que el objetivo primario del estudio fue realizar un análisis descriptivo de los datos demográficos, clínicos e histopatológicos, describiendo la tasa de incidencia de CCM de nuestra serie. Como objetivo secundario nos planteamos describir la mediana de tiempo de supervivencia de nuestros pacientes.

Material y métodos

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de CMM en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) entre enero/1998 y diciembre/2018. Hasta 2011 la población de referencia de nuestro hospital era de 273.703 habitantes, cifra reducida a 103.000 habitantes desde 2012. A través de la historia clínica electrónica y de la base de datos del servicio de anatomía patológica, recogimos todas las variables demográficas (sexo, edad al diagnóstico), clínicas (tipo de lesión, tamaño tumoral máximo, presencia de ulceración), histopatológicas (celularidad tumoral, técnicas de inmunohistoquímica, índice de proliferación celular), tratamiento (tipo de cirugía, radioterapia, quimioterapia), evolución y tiempo de supervivencia. Los datos obtenidos fueron introducidos en una base de datos anonimizada y analizados con el paquete estadístico SPSS® (version 20.0; SPSS Inc, Chicago IL, EE. UU.). Las variables cualitativas fueron expresadas en porcentaje mientras que las cuantitativas se expresaron con mediana y rango. El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación con medicamentos del HUFA.

Resultados

En 21 años (1998-2018) hemos diagnosticado 11 pacientes con CCM (tabla 1). Se trataba de 7 varones (63%) y 4

mujeres (36%), con una edad media al diagnóstico de 77,6 años y una mediana de 81 años (rango: 60-92). El 45% de los tumores se localizaron en cabeza y cuello (5/11), otro 45% en las extremidades (5/11) y solo un caso en el tronco. Todos los pacientes presentaban fototipo II-III de Fitzpatrick y ninguno inmunosupresión. Clínicamente las lesiones demostraron un gran polimorfismo. Preferentemente se presentaron como nódulos subcutáneos (fig. 1A) o tumores exofíticos eritematosos de superficie lisa (fig. 1B), asintomáticos y de rápido crecimiento. Tres casos se presentaron como tumores exofíticos de superficie erosionada (figs. 1C y D), y en un caso como placa eritematosa descamativa de bordes mal delimitados. En 7/11 pacientes (63%) el diámetro mayor del tumor primario al diagnóstico fue >2 cm (cT2). Cuatro pacientes presentaron afectación linfática regional en la exploración física en el momento del diagnóstico que fue confirmada histológicamente tras punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Además, otro paciente presentó satelitosis en el postoperatorio inmediato tras la cirugía del tumor primario (fig. 2A); por lo que el 45% (5/11) presentaban un estadio IIIB (pTNM) al diagnóstico. Solo un paciente comenzó con metástasis hepáticas, pulmonares y óseas, confirmadas histológicamente mediante autopsia tras el fallecimiento (estadio IV). En 2 pacientes realizamos biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) resultando negativa en un caso y positiva en el otro. Un tercer paciente fue programado para realizar BSGC, pero su realización se desestimó por migración del radiotrazador a 4 territorios ganglionares en la linfoscintigrafía previa a la cirugía.

Todos los pacientes menos uno (fig. 1D), fueron subsidiarios de cirugía radical local, con márgenes clínicos de entre 1 y 3 cm según la localización anatómica. El estudio histopatológico mostró en todos los casos tumoraciones de células redondas, discohesivas, de escaso citoplasma basófilo y núcleos con cromatina granular, con varios nucléolos y abundantes mitosis y apoptosis, que se disponían preferentemente en nidos sólidos (fig. 2). La inmunohistoquímica mostró positividad para CK20 en gota paranuclear y cromogranina en todos los casos (fig. 2F). CK7 y TTF1 fueron negativos. El índice de proliferación (Ki-67) resultó elevado en la mayoría de los pacientes. Siete de los 9 pacientes operados (uno inoperable, una pérdida de seguimiento tras biopsia confirmatoria), presentaron invasión linfovascular (fig. 2E).

El único paciente no candidato a cirugía recibió radioterapia (RT) local y regional neoadyuvante. Tras la cirugía,

Tabla 1 Datos de los pacientes

| | Sexo | Edad | Localización | Al diagnóstico | PPCC | Estadio | Tratamiento |
|----|------|------|------------------|----------------|-------------------------|------------------------|------------------|
| 1 | V | 84 | Brazo | 2,3 cm | Adenopatías | PAAF + | plIIB Cx + RT |
| 2 | V | 81 | Concha auricular | 2,5 cm | Adenopatías | PAAF + | plIIB RT |
| 3 | M | 82 | Rodilla | 2 cm | Adenopatías, metástasis | PAAF + | plIV Cx + QT |
| 4 | V | 60 | Frente | 1 cm | Satelitosis | | plIIB Cx + RT/QT |
| 5 | V | 78 | Muslo | 0,7 cm | | BSGC – | pl Cx |
| 6 | M | 92 | Frente | 5 cm | Adenopatías | PAAF + | plIIB Cx + RT |
| 7 | V | 75 | Cuero cabelludo | 5 cm | | Pérdida de seguimiento | |
| 8 | M | 79 | Mano | 1,5 cm | Adenopatías | PAAF + | plIIB Cx |
| 9 | M | 81 | Cuero cabelludo | 5 cm | | Pérdida seguimiento | Cx |
| 10 | V | 81 | Pierna | 1,1 cm | | BSGC + | plIIIA Cx + RT |
| 11 | M | 61 | Flanco | 7 cm | | Escintig | clIA Cx + RT/QT |

La edad se expresa en años.

BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela; Cx: cirugía radical; M: mujer; PAAF: punción aspiración con aguja fina; PPCC: pruebas complementarias; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; V: varón.



Figura 1 A) Ejemplo de presentación clínica de 4 pacientes con carcinoma de células de Merkel en forma de lesiones nodulares subcutáneas; B) tumoración eritematosa aislada; C y D) dos lesiones ulceradas o de superficie friable.

otros 5 pacientes recibieron RT adyuvante (2 RT local y 3 RT local y ganglionar) y 3 pacientes recibieron quimioterapia (QT) adyuvante; platino y etopósido como primera línea (fig. 2B). Sin embargo, 6/11 pacientes (54%) fallecieron a causa del tumor con un tiempo medio de supervivencia de 14,5 meses y una mediana de tiempo de supervivencia de 9 meses (rango: 3-45 meses). Otros 2 pacientes fallecieron por otras causas (infección respiratoria e insuficiencia hepática) tras más de 6 años de seguimiento, mientras que 2 pacientes presentaron pérdida de seguimiento. Hasta el momento solo un paciente permanece vivo y libre de enfermedad tras 23 meses de seguimiento.

Discusión y conclusiones

El CCM es una neoplasia maligna infrecuente de curso evolutivo muy agresivo descrita por Toker en 1972¹. Su incidencia está aumentando, siendo Australia el país con mayor tasa con 1,6 casos/100.000 habitantes/año^{2,3}. En EE. UU. y Europa la incidencia se sitúa en 0,18-0,41 casos/100.000 habitantes/año y se esperan 2.500 nuevos casos al año en la Unión Europea, de los cuales se estima que 1.000 de esos pacientes mueran por el tumor⁴⁻⁶. La incidencia calculada en nuestra serie es de 0,29-0,32 casos/100.000 habitantes/año, dato que coincide con la literatura

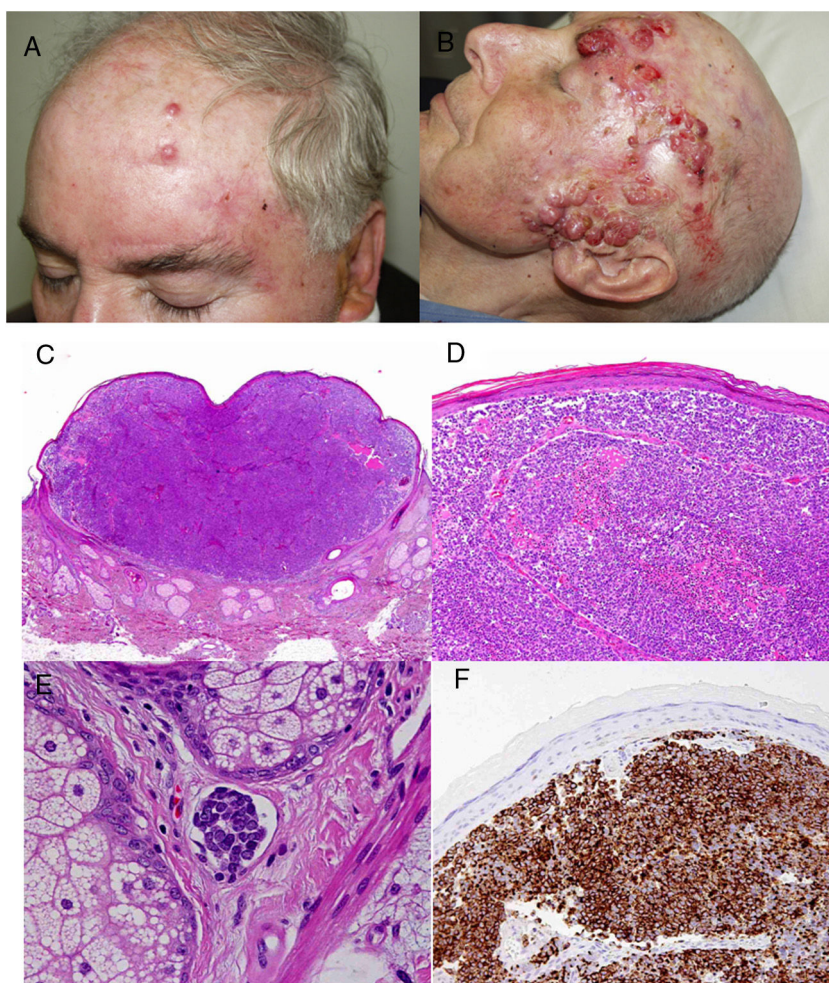


Figura 2 A) Satelitosis en un paciente con CCM en el postoperatorio inmediato tras la cirugía del tumor primario. B) Paciente con CCM avanzado localmente. C-F) Estudio histopatológico de un CCM; CK20 con marcaje en gota paranuclear.

Europea. Solo hemos encontrado un estudio español que recoge la tasa de incidencia de CCM en España en una serie de 19 casos en Gerona entre 1995-2005 (1,3 casos/100.000 habitantes/año)⁷. El hecho de que la incidencia de nuestra serie sea menor a la descrita en la serie de Gerona puede ser debido a que nuestro estudio incluye únicamente los casos de un solo centro hospitalario mientras que la serie catalana recoge todos los casos de la población de la provincia.

El CCM es un tumor con una alta agresividad, y con frecuencia el diagnóstico se realiza en estadios avanzados. Hasta un 27-32% de los pacientes según las distintas series publicadas en la literatura presenta diseminación linfática al diagnóstico^{8,9}. De hecho, el conocimiento del estado ganglionar es el factor pronóstico más importante, con tasas de supervivencia a los 5 años del diagnóstico de un 51% en tumores localizados y < 14% en caso de enfermedad a distancia^{10,11}. En nuestra serie, el 36,3% de los pacientes (4/11) presentaron ganglios patológicos en la exploración física realizada en el momento del diagnóstico, confirmando en todos los casos la afectación ganglionar mediante PAAF. Aproximadamente un tercio de los pacientes con ganglios clínicamente negativos tienen enfermedad ganglionar microscópica, por esto, la BSGC constituye una herramienta

de estadificación mínimamente invasiva. En nuestra serie solo pudimos plantear la realización de la BSGC a 3 pacientes debido al estadio clínico avanzado de la mayoría de los pacientes. La alta tasa de mortalidad descrita en nuestra serie creemos que está en relación con la edad avanzada (edad media: 77,6 años) y con el estadio avanzado de la enfermedad (63,6% con un estadio pIIIA o superior al diagnóstico) y, por tanto, con el alto número de pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico.

En 2009 la American Joint Committee on Cancer (AJCC) desarrolló el primer consenso de estadificación tras analizar 5.823 casos del National Cancer Database (NCDB) que ha sido recientemente actualizado en 2017^{8,12}. Actualmente, la octava edición de estadificación propuesta por la AJCC establece una diferencia entre estadio clínico y patológico en función de la confirmación histológica de las metástasis ganglionares y/o a distancia, respectivamente (tablas 2 y 3). En nuestra serie llama la atención el avanzado estadio clínico y/o patológico que presentaron los pacientes: 7 pacientes presentaron un estadio pIIIA o superior al diagnóstico (un paciente estadio pIIIA, 5 pacientes estadio pIIIB y un paciente estadio pIV). Esto probablemente se deba al tamaño de tumor primario (5 pacientes con tumores \leq 5 cm)

Tabla 2 Clasificación clínica de la AJCC (8.^a edición)

| Estadios clínicos (cTNM) | T | N | M |
|--------------------------|------|-------------|----|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0 | M0 |
| IIA | T2-3 | N0 | M0 |
| IIB | T4 | N0 | M0 |
| III | T0-4 | N1-3 | M0 |
| IV | T0-4 | Cualquier N | M1 |

AJCC: American Joint Committee on Cancer; cN0: sin afectación ganglionar en la exploración física o mediante pruebas de imagen; cN1: afectación ganglionar clínica; cN2: metástasis en tránsito sin afectación ganglionar; cN3: metástasis en tránsito y afectación ganglionar clínica; M0: sin metástasis a distancia; M1a: metástasis a distancia cutáneas, subcutáneas o metástasis ganglionares distantes; M1b: metástasis pulmonares; M1c: otras metástasis a distancia; Tis: tumor primario *in situ*; T0: sin tumor primario; T1: tumor primario ≤ 2 cm; T2: tumor primario > 2 y ≤ 5 cm; T3: tumor primario > 5 cm; T4: tumor primario que invade fascia, músculo, cartilago o hueso.

Tabla 3 Clasificación patológica de la AJCC (8.^a edición)

| Estadios patológicos (pTNM) | T | N | M |
|-----------------------------|------|--------------------------------|----|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0 | M0 |
| IIA | T2-3 | N0 | M0 |
| IIB | T4 | N0 | M0 |
| IIIA | T1-4 | N1a (sn) o T0 N1a N1b | M0 |
| IIIB | T1-4 | N1b-3 | M0 |
| IV | T0-4 | Cualquier N | M1 |

AJCC: American Joint Committee on Cancer; M0: sin metástasis a distancia; M1a: metástasis a distancia cutáneas, subcutáneas o metástasis ganglionares distantes; M1b: metástasis pulmonares; M1c: otras metástasis a distancia; pN0: sin afectación ganglionar en el estudio histológico; pN1a: metástasis ganglionares ocultas identificadas en la resección linfática; pN1a (sn): metástasis ganglionares ocultas identificadas en el estudio de la BSGC; pN1b: metástasis ganglionares clínicas o identificadas en pruebas de imagen y confirmadas histológicamente; pN2: metástasis en tránsito confirmadas histológicamente sin afectación ganglionar; pN3: metástasis en tránsito y ganglionares confirmadas histológicamente; Tis: tumor primario *in situ*; T0: sin tumor primario; T1: tumor primario ≤ 2 cm; T2: tumor primario > 2 y ≤ 5 cm; T3: tumor primario > 5 cm; T4: tumor primario que invade fascia, músculo, cartilago o hueso.

y al elevado índice de proliferación celular (Ki-67) evidenciado en el estudio histopatológico.

No existe consenso sobre las técnicas de imagen más adecuadas a realizar como estudio de extensión en pacientes con CCM. Tanto las últimas guías americanas como las guías de práctica clínica de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) hablan de la PET/TC de cuerpo completo como la prueba de imagen a elegir para valorar la extensión tumoral¹³. En nuestro caso el estudio de extensión de todos los pacientes lo llevamos a cabo con TC debido a la falta de disponibilidad de PET/TC en nuestro centro.

Si es posible, el tratamiento del CCM debe incluir una extirpación quirúrgica con márgenes de 1-2 cm. A pesar de la

ausencia de estudios prospectivos, la CMM no ha demostrado diferencias significativas ni en la presencia de tumor residual o en los márgenes quirúrgicos afectados ni en la supervivencia global¹⁴. Si la exploración física no evidencia afectación ganglionar, la extirpación quirúrgica debe acompañarse de una BSGC. Además, si existen factores de alto riesgo (tumor > 1 cm, márgenes quirúrgicos afectados o insuficientes, afectación linfovascular o localización en cabeza y cuello), las guías actuales recomiendan aplicar RT 50-66 Gy sobre el lecho tumoral¹⁵. En estadios avanzados y en función de la presencia de diseminación linfática y/o metástasis a distancia, la RT del territorio ganglionar y la quimioterapia pueden ser necesarias.

Avelumab es un anticuerpo monoclonal contra el PD-L1 aprobado en marzo de 2017 por la Food and Drug Administration (FDA) y en septiembre de 2017 por la European Medicines Agency (EMA) para el CCM metastásico¹⁶. Nosotros no hemos podido probar este fármaco, ya que nuestro último paciente fue diagnosticado en febrero 2017, cuando este fármaco no tenía aprobación. Pembrolizumab y nivolumab están actualmente siendo evaluados en ensayos clínicos con resultados prometedores^{17,18}.

En conclusión, el CCM es una neoplasia maligna muy agresiva. Con frecuencia el diagnóstico es tardío. Actualmente la aprobación de nuevos fármacos de inmunoterapia ha supuesto una esperanza para pacientes con CCM metastásico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972;105:107-10.
2. Sims JR, Grotz TE, Pockaj BA, Joseph RW, Foote RL, Otley CC, et al. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: The Mayo Clinica experience of 150 patients. *Surg Oncol.* 2018;27:11-7.
3. Avelumab for Merkel cell carcinoma. *Aust Prescr.* 2018;41:55.
4. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chapuis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:457-63.
5. Stang A, Becker JC, Nghiem P, Ferlay J. The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment. *Eur J Cancer.* 2018;94:47-60.
6. Eiseman N, Jansen L, Castro FA, Chen T, Eberle A, Nennecke A, et al. Survival with nonmelanoma skin cancer in Germany. *Br J Dermatol.* 2016;174:778-85.
7. Vilar-Coromina N, Perez Bueno F, Alsina Maqueda M, Vilardell Gil L, Izquierdo Font A, Marcos-Gragera R. Carcinoma de células de Merkel cutáneo: incidencia y supervivencia poblacional, 1995-2005. *Med Clin (Barc).* 2009;132:701-3.
8. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3564-71.
9. Van Veenendaal LM, van Akkooi ACJ, Verhoef C, Grünhagen DJ, Klop WMC, Valk GD, et al. Merkel cell carcinoma: Clinical

- outcome and prognostic factors in 351 patients. *J Surg Oncol.* 2018;117:1768–75.
10. Kachare SD, Wong JH, Vohra NA, Zervos EE, Fitzgerald TL. Sentinel lymph node biopsy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:16624–30.
 11. Sims JR, Grotz TE, Pockaj BA, Joseph RW, Foote R, Otlely CC, et al. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: The Mayo Clinic experience of 150 patients. *Surg Oncol.* 2018;27:11–7.
 12. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: Analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:751–61.
 13. Amin MB, Edge SB, Greene FL. Merkel cell carcinoma (Chapter 46) *AJCC cancer staging manual.* 8th ed Switzerland: Springer; 2017. p. 549–61.
 14. Singh B, Qureshi MM, Truong MT, Sahni D. Demographics and outcomes of stage I and II Merkel cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision in the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:126–34.
 15. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R, et al. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16:742–74.
 16. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy refractory metastatic Merkel cell carcinoma: A multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1374–85.
 17. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2016;374:2542–52.
 18. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, Awada A, de Boer JP, Kudchadkar RR, et al. Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Res.* 2017:77.