

Carcinoma de células de Merkel: estudio descriptivo de 21 casos (1994-2013)

Merkel cell carcinoma: descriptive study of 21 cases (1994-2013)

Noemí Rearte,¹ Analía Rearte,² Marcelo Guagnini,³ María Fernanda Guillamondegui,⁴ Marina Sciarretta,⁵ Lorena Rastelli,⁶ Ornella Tatiana Stepa,⁷ José Ernesto Brusco¹ y Patricio Martínez Chabbert¹

RESUMEN

Introducción: El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una neoplasia cutánea infrecuente que afecta a pacientes añosos y tiene una alta tasa de mortalidad.

Objetivo: Describir el perfil clínico, histopatológico y la sobrevida de los pacientes con CCM.

Métodos: Estudio descriptivo de 21 casos de CCM recolectados durante un período de 20 años (1994-2013).

Resultados: De los 21 pacientes, 20 presentaron CCM primario de piel y uno de sitio primario desconocido; 10 fueron hombres y 11 mujeres con una mediana de edad de 80 años. La localización craneofacial fue la más frecuente (38%). El tamaño tumoral medio fue de 21,1 mm. Al momento del diagnóstico, el 50% de los pacientes se encontraba en estadio I, el 25% en estadio II y el 25% en estadios III y IV. Se halló neoplasia asociada en el 38% de los pacientes, y los más frecuentes fueron los carcinomas basocelular y espinocelular. La sobrevida a 2 años fue del 70,59%, y a 5 años, del 46,67%.

De 14 pacientes con datos de estadificación y sobrevida a 5 años, 6 sobrevivieron estando todos ellos en estadio I.

Conclusión: El carcinoma de células de Merkel afecta a pacientes añosos, tiene alta tasa de mortalidad y mejor pronóstico en estadios localizados en piel ≤ 20 mm. Las neoplasias asociadas con mayor frecuencia fueron los carcinomas basocelular y espinocelular. No se pudo demostrar asociación entre las características clínicas e histológicas con la sobrevida, probablemente debido al escaso número de pacientes incluidos en el estudio (*Dermatol. Argent.*, 2014, 20 (5): 327-333).

Palabras clave:

carcinoma de células de Merkel, carcinoma neuroendócrino cutáneo, pronóstico.

¹ Médico dermatólogo de planta

² Médica pediatra epidemióloga

³ Médico patólogo de planta

⁴ Jefa de residentes

⁵ Médica residente de 3º año

⁶ Médica residente de 2º año

⁷ Médica residente de 1º año

Hospital Privado de Comunidad, Córdoba 4545, Mar del Plata, provincia de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Noemí Rearte. noemi.rearte@hpc.org.ar

ABSTRACT

Introduction: Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare cutaneous neoplasm that affects elderly patients and has a high mortality rate.

Objective: to describe the clinical features, histopathological and prognosis of patients with MCC.

Methods: A descriptive study of 21 cases of MCC collected over a period of 20 years (1994-2013).

Results: Of the 21 patients, 20 had primary skin CCM and one was of unknown primary site; 10 were men and 11 women with a median age of 80 years. Craniofacial location was the most frequent (38%). The average tumor size was 21.1mm. At diagnosis, 50% of patients were in stage I, 25% stage II and 25% stage III and IV. Associated neoplasia in 38% of patients was found, being most common basal cell carcinomas and squamous. Survival at 2 years was 70.59% and at 5 years 46.67%.

Of 14 patients with staging and 5-year survival data, 6 survived all being stage I.

Conclusion: Merkel cell carcinoma affects elderly patients, has a high mortality rate and a better prognosis in localized skin ≤ 20 mm. The most commonly associated neoplasms were basal cell and squamous carcinomas. The association between clinical and histological features and survival rates could not be demonstrated, probably due to the small number of patients included in the study (*Dermatol. Argent.*, 2014, 20 (5): 327-333).

Keywords:

Merkel cell carcinoma, cutaneous neuroendocrine carcinoma, prognosis.

Fecha de recepción: 14/01/2015 | Fecha de aprobación: 04/02/2015

Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es una neoplasia neuroendócrina cutánea infrecuente y agresiva que tiene una mortalidad del 46% a los 5 años.¹ Las células de Merkel se localizan en la unión dermoepidérmica, poseen características tanto epiteliales como neuroendócrinas y se cree que desempeñan una función mecanorreceptora.² El CCM fue descrito por Toker en 1972 como carcinoma trabecular de la piel por sus características histológicas.³

La incidencia del CCM es considerablemente mayor en pacientes de raza blanca, es ligeramente mayor en hombres que en mujeres, aumenta de forma progresiva con la edad y es más frecuente en pacientes mayores de 65 años. La exposición a las radiaciones ultravioletas y los estados de inmunosupresión también favorecen el desarrollo del CCM.^{4,5}

En 2008 se describió la asociación con un nuevo tipo de poliomavirus (poliomavirus de células de Merkel, MCPyV).⁶ Se desconocen las implicancias pronósticas de la carga viral, los índices de titulación de los anticuerpos y la función de inmunosupresión subyacente en los huéspedes, pero hay estudios que indican que los pacientes cuyos tumores eran MCPyV+ parecieron tener mejor supervivencia que los pacientes cuyos tumores eran MCPyV-.⁷⁻⁹

Clínicamente se presenta como un nódulo único eritematovioláceo, de rápido crecimiento, que con frecuencia asocia compromiso linfático, dando múltiples lesiones cutáneas satélites o adenomegalias regionales (foto 1). Se ha propuesto la fórmula nemotécnica AEIOU para resumir las características clínicas del CCM (A: asintomático, E: expansión rápida, I: inmunosupresión, O: mayor de 50 años –older than 50 years–, U: UV-exposición).¹⁰

Diversas características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas han sido consideradas como indicadores pronósticos. El estadio tumoral avanzado, el número de ganglios regionales comprometidos, el patrón histológico de tipo infiltrativo, la presencia de infiltración linfovascular y el espesor tumoral se han asociado a un peor pronóstico.¹¹⁻¹³

En el presente estudio se realizó un relevamiento de los CCM diagnosticados en el Hospital Privado de Comunidad, de Mar del Plata, durante un período de 20 años. Se describió el perfil clínico e histológico y el pronóstico en nuestros pacientes.

Objetivos

Objetivo general

Caracterizar el perfil clínico e histológico de pacientes con CCM atendidos en el Hospital Privado de Comunidad durante el período 1994-2013.

Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas de los pacientes con CCM (sexo, edad, localización corporal, tamaño tumoral, presencia de neoplasias asociadas, estadio tumoral).
2. Describir las características histológicas de los pacientes con CCM (patrón histológico, número de mitosis, presencia de necrosis, ulceración, elastosis solar e infiltración linfovascular).
3. Determinar la sobrevida a los 2 y 5 años del momento del diagnóstico.
4. Establecer asociación entre las variables clínicas e histológicas con la sobrevida a los 2 y 5 años.

Diseño, materiales y métodos

Este estudio descriptivo y transversal es una serie de casos que incluye 21 casos de CCM.

Se incluyeron todos aquellos pacientes con diagnóstico

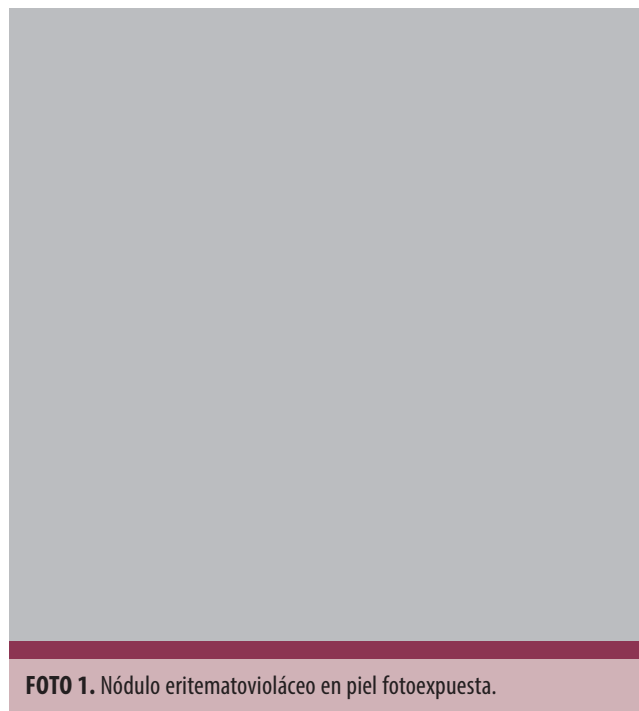


FOTO 1. Nódulo eritematovioláceo en piel fotoexpuesta.

CCM del Hospital Privado de Comunidad durante un período de 20 años (enero de 1994 a diciembre de 2013). El diagnóstico fue confirmado en todos los casos con estudio histopatológico, complementado con técnicas de inmunohistoquímica (cromogranina, enolasa neuronal específica, panqueratina) (foto 2). Los datos clínicos y epidemiológicos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes.

Las variables clínicas incluidas en el estudio fueron: edad, sexo, localización, tamaño, presencia de neoplasias asociadas, estadio tumoral al momento del diagnóstico. La estadificación se realizó sobre la base de la propuesta por la American Joint Committee on Cancer (AJCC): estadio I, enfermedad local < 2 cm; estadio II, enfermedad local > 2 cm; estadio III, enfermedad ganglionar regional; estadio IV, enfermedad metastásica a distancia.¹⁴ Las variables histológicas evaluadas fueron: número de mitosis (por 10 campos de gran aumento), patrón de crecimiento y presencia de necrosis, ulceración, elastosis solar e infiltración linfovascular. Se determinó la sobrevida general a los 2 y 5 años, y se asoció con las distintas variables clínicas e histológicas.

Análisis estadístico

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico Epi Info 7.

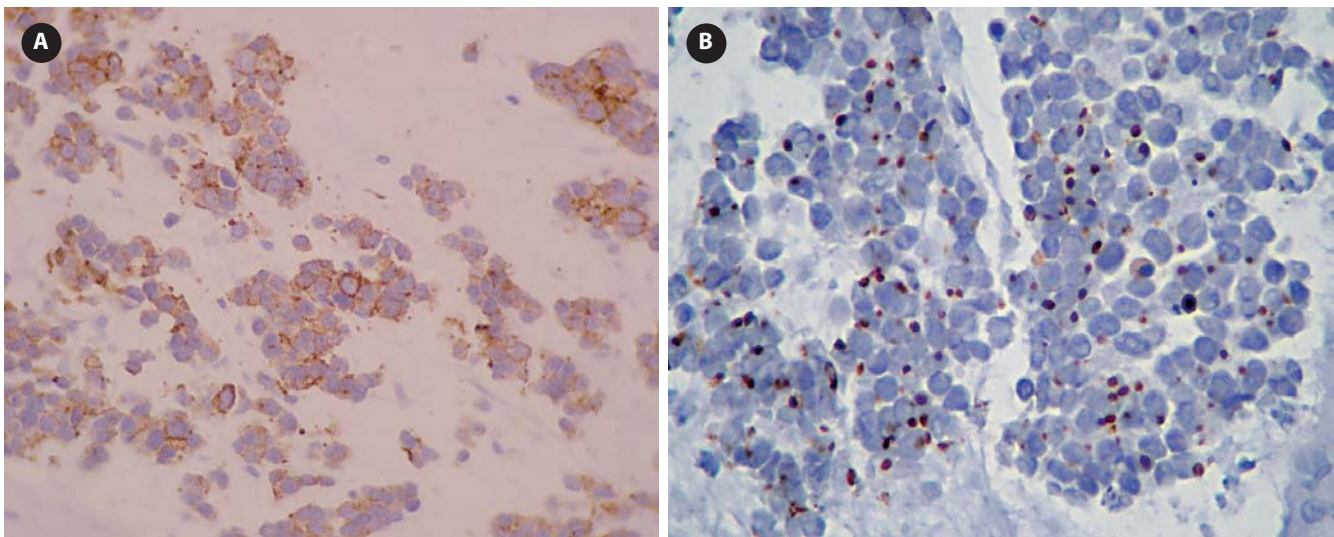


FOTO 2. Inmunohistoquímica (10x). Cromogranina (A), panqueratina (B).

Se describieron los datos mediante el cálculo de media o mediana (rango intercuartílico) para datos cuantitativos y proporciones para los datos categóricos.

Se evaluó asociación entre las variables personales, clínicas e histológicas del CCM con la supervivencia a 2 y 5 años.

Se utilizaron las pruebas de chi cuadrado, exacta de Fisher, prueba-t o prueba de Wilcoxon rank-sum según el tipo y distribución de la variable. Se aceptó un error de tipo α del 5%, considerando significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el OR como medida de asociación. Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística con aquellas variables que estaban asociadas a tener mayor supervivencia y aquellas biológicamente relevantes.

Resultados

Los datos obtenidos se describen en la tabla 1.

Fueron incluidos en el estudio 21 pacientes con diagnóstico de CCM, de los cuales 20 eran primarios de piel y 1 de sitio primario desconocido.

La distribución por sexo fue similar, con 11 casos en mujeres (52,38%) y 10 en hombres (47,62%).

La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 80 años (RI: 75-87).

La localización craneofacial fue la más frecuente (8/21, 38%), seguida por los miembros superiores (7/21, 33%) y miembros inferiores (6/21, 29%).

El tamaño tumoral medio fue de 21,1 mm.

Se encontró neoplasia asociada en el 38% de los pacientes (8/21). Los carcinomas basocelular y espinocelular fueron los más frecuentes, hallándose en el 50% (4/8) de los pacientes. Las demás neoplasias asociadas fueron de mama (2/8), colon (1/8) y riñón (1/8).

Los pacientes que se estadiaron fueron 20. Al momento del diagnóstico, 10/20 pacientes (50%) se encontraban en estadio I, 5/20 (25%) en estadio II y 5/20 (25%) en estadios III y IV con metástasis ganglionares o viscerales. La supervivencia a los 2 años para el estadio I fue del 100% y del 85% a los 5 años. En los estadios II, III y IV la mortalidad fue del 100% a los 5 años del diagnóstico.

Las características histológicas fueron evaluadas en los 20 pacientes que presentaban CCM primario de piel. El patrón sólido o intermedio fue el más frecuente de observar (16/20, 80%), seguido del patrón difuso o infiltrativo (3/20, 15%) y el trabecular (1/20, 5%) (foto 3). El promedio de mitosis fue de 50 por 10 campos de gran aumento. Presentó necrosis y ulceración el 35% de los pacientes (7/20) y el 60% (12/20), elastosis solar.

La supervivencia a los 2 años fue del 70,6% (12/17) y a los 5 años del 46,6% (7/15).

En los pacientes que sobrevivieron a los 2 años del diagnóstico el tamaño tumoral medio fue de 15,4 mm, y en aquellos que fallecieron fue de 28,4 mm ($p < 0,05$) (tabla 2).

La supervivencia a los 2 años en aquellos pacientes que presentaron necrosis histopatológica fue del 20% (1/5), y del 90% (10/11) en aquellos sin necrosis ($p < 0,05$) (tabla 3).

TABLA 1

Caso	Edad	Sexo	Localización	Tamaño	Mitosis (mm)	Patrón	Necrosis (10 cga)	Ulceración	ILV H-P	Elastosis	Estadio solar	Otra neoplasia	Sobrevida a 2 años	Sobrevida a 5 años
1	96	M	MMS	37	123	Sólido	Sí	Sí	Sí	No	2	No	No	No
2	80	F	CF	15	45	Sólido	No	No	No	Sí	1	Sí	Sí	Sí
3	68	M	MMS	40	35	Sólido	Sí	Sí	Sí	No	2	No	-	-
4	88	F	MMI	25	130	Sólido	No	No	Sí	No	4	No	No	No
5	79	M	MMI	20	50	Trab.	No	Sí	Sí	No	4	No	Sí	No
6	75	F	MMS	6	24	Sólido	No	No	Sí	No	1	Sí	Sí	Sí
7	85	M	CF	25	32	Difuso	Sí	Sí	Sí	Sí	2	Sí	-	-
8	74	F	MMI	20	32	Sólido	No	No	Sí	Sí	1	Sí	Sí	Sí
9	92	M	CF	12	25	Sólido	No	No	No	Sí	1	Sí	Sí	No
10	87	F	MMS	15	55	Sólido	Sí	No	Sí	No	1	No	Sí	Sí
11	77	F	MMI	10	120	Sólido	No	No	No	No	1	No	Sí	Sí
12	75	F	CF	30	50	Difuso	No	No	Sí	Sí	4	No	Sí	No
13	87	M	MMI	20	30	Difuso	No	No	Sí	No	1	Sí	Sí	Sí
14	85	M	MMS	30	80	Sólido	Sí	Sí	Sí	Sí	3	No	No	No
15	79	F	CF	2	4	Sólido	No	No	No	Sí	1	No	Sí	-
16	72	M	CF	20	56	Sólido	No	No	Sí	Sí	1	Sí	Sí	-
17	97	F	CF	30	3	Sólido	Sí	Sí	No	Sí	2	No	No	No
18	86	F	CF	20	88	Sólido	No	No	Sí	Sí	1	No	-	-
19	83	M	MMS	20	84	Sólido	Sí	Sí	Sí	Sí	3	No	No	No
20	71	M	MMS	25	69	Sólido	No	No	No	Sí	2	Sí	-	-
21	68	F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	No	Sí	Sí

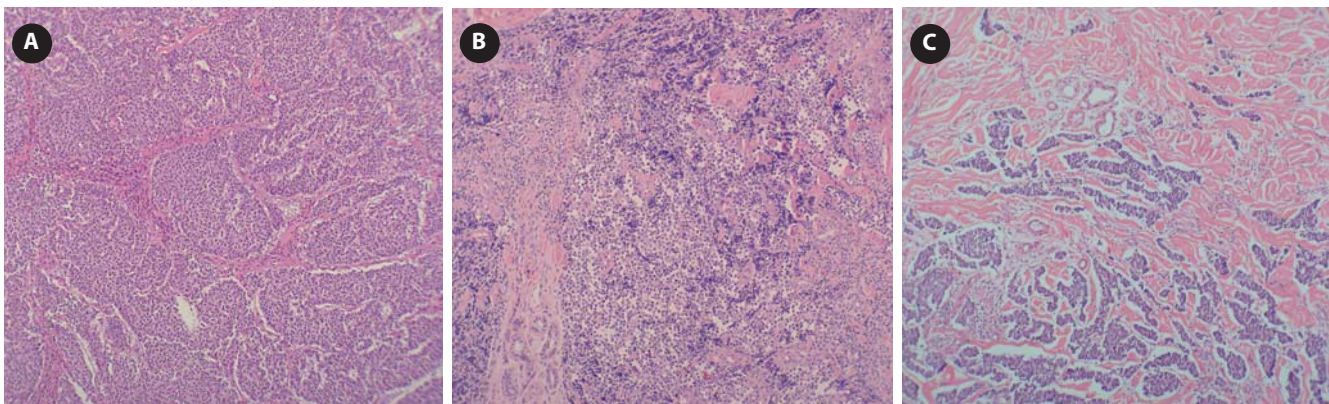
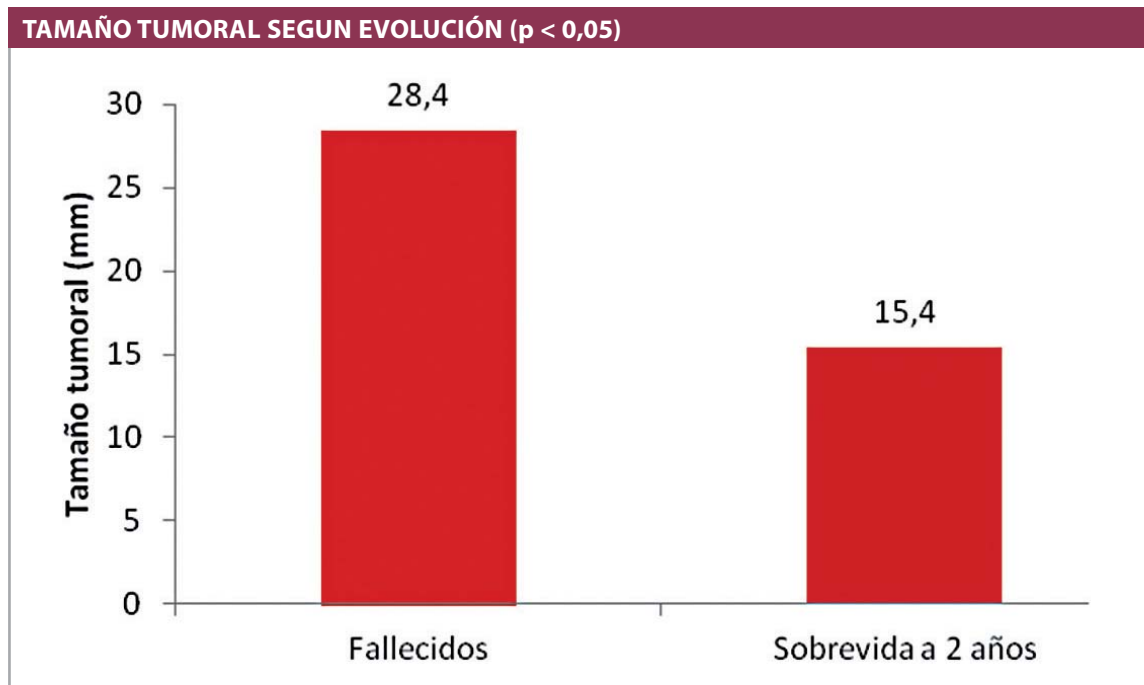


FOTO 3. Patrones histológicos: (HyE 4x): sólido/intermedio (A), difuso/infiltrativo (B) y trabecular (C).



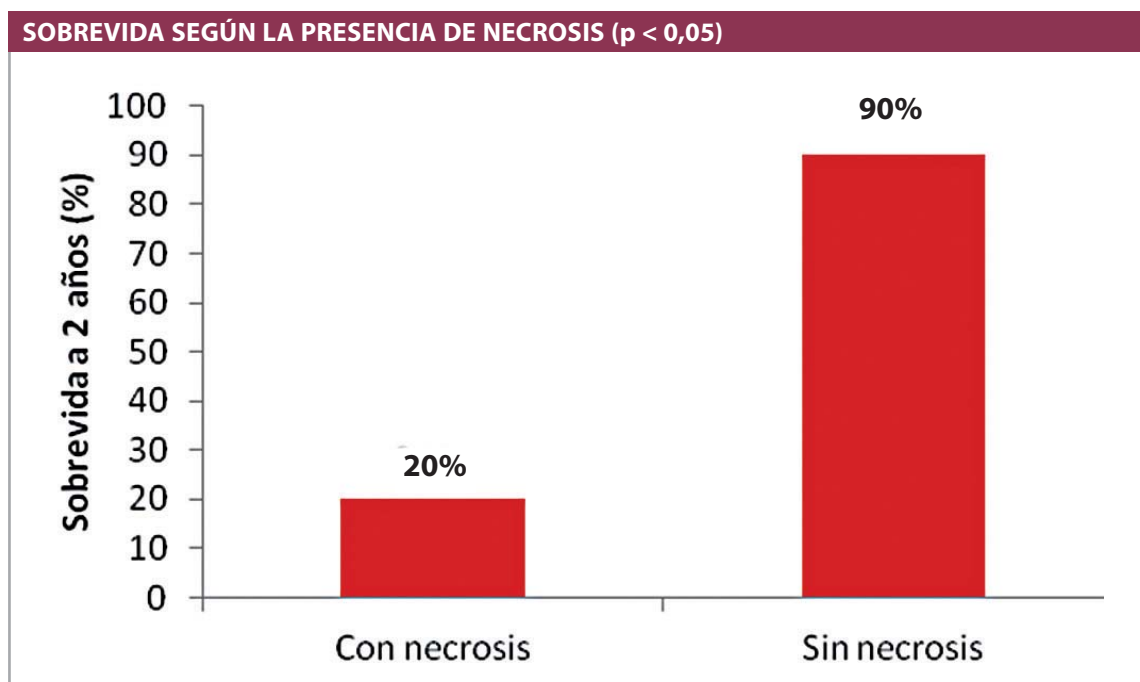
En el análisis multivariado no se encontraron variables asociadas estadísticamente a la supervivencia.

Comentarios

Las neoplasias asociadas con mayor frecuencia fueron los

carcinomas basocelulares y espinocelulares, lo cual podría ser explicado por el perfil del paciente que padece CCM (edad avanzada, fototipo claro, piel fotoexpuesta).^{1,3-5,9,10,13,15-18}

Coincidiendo con la bibliografía, el patrón histológico sólido o intermedio fue el más frecuente de observar, y el



clásico patrón trabecular descrito por Toket fue el menos frecuente.^{2,11,15}

En nuestro estudio la mortalidad a los 2 años del diagnóstico fue del 29,4%, y a los 5 años del 53,4%. Estas cifras pueden ser consecuencia de la agresividad y capacidad de diseminación del CCM, pero es posible que también influyan la edad avanzada de los pacientes afectados (media de 80 años) y sus comorbilidades asociadas.

Muchos de los factores histológicos incluidos en nuestro estudio ya han sido considerados como variables pronósticas en otros trabajos.^{11,13,19} En un estudio realizado por Andea *et ál.*, la presencia de infiltración linfovascular, el compromiso cutáneo profundo y el patrón de crecimiento infiltrativo o difuso se asociaron estadísticamente a menor sobrevida.¹³ En nuestro estudio las variables tamaño del tumor y presencia de necrosis, que estuvieron estadísticamente asociadas a la sobrevida en el análisis bivariado, no lo estuvieron cuando se realizó el análisis multivariado, probablemente debido a falta de poder del estudio (escaso número de pacientes).

Al igual que en otros trabajos, los estadios tumorales localizados en piel fueron los más frecuentes y se asociaron con menor mortalidad.^{1,4,10,16-18} De los 14 pacientes que tenían datos de estadificación y de sobrevida a los 5 años, sólo 6 sobrevivieron estando todos ellos en estadio I. Esto apoya la importancia pronóstica del estadio tumoral.

No se pudo demostrar asociación estadística entre las características clínicas e histológicas con la sobrevida, probablemente debido a la escasa cantidad de pacientes. Se destaca la importancia de obtener datos y realizar estudios de patologías infrecuentes como el CCM, dado que pueden ser utilizados para la realización de metaanálisis que aporten datos estadísticamente significativos.

Bibliografía

- Lemos B.D., Storer B.E., Iyer J.G., Phillips J.L. *et ál.* 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: 751-761.
- Toker C. Trabecular carcinoma of the skin, *Arch. Dermatol.*, 1972, 105: 107-110.
- Kerl H., Hofmann-Wellendorf R. Carcinoma neuroendócrino cutáneo: carcinoma de las células de Merkel. Freedberg I., Eisen A., Wolff K., Austen K. *et ál.*, Fitzpatrick Dermatología en Medicina General, 6ª edición, Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2003: 909-914.
- Agelli M., Clegg L.X. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 49: 832-841.
- Miller R.W., Rabkin C.S. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1999, 8: 153-158.
- Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma, *Science*, 2008, 319: 1096-1100.
- Becker J.C., Houben R., Ugurel S., Trefzer U. *et ál.* MC polyomavirus is frequently present in Merkel cell carcinoma of European patients, *J. Invest. Dermatol.*, 2009, 129: 248-250.
- Garneski K.M., Warcola A.H., Feng Q., Kiviat N. *et ál.* Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North American than Australian Merkel cell carcinoma tumors, *J. Invest. Dermatol.*, 2009, 129: 246-248.
- Sihto H., Kukko H., Koljonen V., Sankila R. *et ál.* Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma, *J. Nat. Cancer Inst.*, 2009, 101: 938-945.
- Heath M., Jaimes N., Lemos B., Mostaghimi A. *et ál.* Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 58: 375-381.
- Schwartz J.L., Bichakjian C.K., Lowe L., Griffith K.A. *et ál.* Clinicopathologic features of primary merkel cell carcinoma: A detailed descriptive analysis of a large contemporary cohort, *Dermatol. Surg.*, 2013, 39: 1009-1016.
- Iyer J.G., Storer B.E., Paulson K.G., Lemos B. *et ál.* Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2014, 70: 637-643.
- Andea A.A., Coit D.G., Amin B., Busam K.J. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis, *Cancer*, 2008, 113: 2549-2558.
- Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G. *et ál.* Merkel cell carcinoma, *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed., New York, NY: Springer, 2010, 315-323.
- Tovar Franco R., Peniche Castellanos A., Fierro Arias L., Mercadillo Pérez P. Carcinoma de células de Merkel en la Unidad de Dermatología Oncología del Hospital General de México. Revisión de 10 años, *Dermatología Rev. Méx.*, 2010, 54: 183-187.
- Albores-Saavedra J., Batich K., Chable-Montero F., Sagy N. *et ál.* Merkel cell demographics, morphology, and survival base don 3870 cases: a population based study, *J. Cutan. Pathol.*, 2010, 37: 20-27.
- Tarantola T.I., Vallow L.A., Halyard M.Y., Weenig R.H. *et ál.* Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013, 68: 425-432.
- Youlden D.R., Soyer H.P., Youl P.H., Fritschi L. *et ál.* Incidence and survival for Merkel Cell Carcinoma in Queensland, Australia, 1993-2010, *JAMA Dermatol.*, 2014, 150: 864-872.
- Skellton H.G., Smith K.J., Hitchcock C.L., McCarthy W.F. *et ál.* Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1997, 37: 734-739.