



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Carcinoma de células de Merkel: diagnóstico y tratamiento en atención especializada dermatológica. Guía de práctica clínica de la Academia Española de Dermatología y Venerología



J. Vázquez Doval^{a,*}, B. Llombart Cussac^b, A. Pérez Bustillo^c,
S. Paradela de la Morena^d, M.J. Fuente González^e, M.T. Fernández Figueras^f,
M.J. Villanueva^g, N. Rodríguez Salas^h, M.Á. Descalzo-Gallegoⁱ, I. García-Doval^{i,j}
y L. Ríos-Buceta^k

^a Dermaclinic, Logroño, España

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

^c Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^d Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^f Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^g Servicio de Oncología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

^h Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz; Cátedra de Medicina de Innovación, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

ⁱ Unidad de Investigación, Fundación Piel Sana Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, España

^j Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

^k Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 8 de octubre de 2018; aceptado el 22 de enero de 2019

Disponible en Internet el 5 de abril de 2019

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de células de Merkel;
Guía de práctica clínica;
Neoplasias de piel;
Terapia;
Medicina basada en la evidencia

Resumen

Antecedentes y objetivo: El carcinoma de células de Merkel es un tipo de cáncer de piel infrecuente y agresivo. Hay una gran variación en su manejo y las diferentes guías extranjeras que existen cubren parcialmente los problemas identificados como principales. El objetivo de la presente guía es servir de referencia a los dermatólogos españoles para mejorar aspectos controvertidos del diagnóstico, estadificación y tratamiento del carcinoma de células de Merkel. **Materiales y métodos:** Se empleó el método ADAPTE: se escogió a miembros del Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía (GEDOC) con experiencia en el tratamiento de estos tumores y con interés en participar en la elaboración de la guía. Tras resumir el proceso de atención y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier@dermaclinic.es (J. Vázquez Doval).

elaborar las preguntas clínicas relevantes, se hizo una búsqueda de guías, que se seleccionaron según su puntuación mediante el instrumento Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II). Tras la búsqueda de las respuestas en dichas guías, se elaboraron posteriormente las recomendaciones. Por último, se sometió la guía a revisión externa.

Resultados: Las guías con mejor puntuación fueron las de *National Comprehensive Cancer Network*, la *European consensus-based interdisciplinary guideline*, *Alberta Healthservices Clinical practice guideline*, *American Cancer Society* y *Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatology*. Se obtuvieron en total 9 preguntas clínicas, contestadas a partir de estas guías.

Conclusiones: Esta guía responde a preguntas habituales en la práctica clínica diaria y sirve a los dermatólogos como referencia en la toma de decisiones, siempre teniendo presentes los recursos y preferencias del paciente.

© 2019 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Merkel cell carcinoma;
Clinical practice guidelines;
Skin neoplasms;
Therapy;
Evidence-based medicine

Diagnosis and Treatment of Merkel Cell Carcinoma in Specialized Dermatology Units: A Clinical Practice Guideline of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology

Abstract

Background and objective: Merkel cell carcinoma is a rare, aggressive skin cancer that is managed in a great variety of ways. However, international clinical practice guidelines give only partial coverage to issues considered major problems. The recommendations presented here aim to provide Spanish dermatologists with a guide to improving disputed aspects of diagnosis, staging, and treatment of localized Merkel cell carcinomas.

Material and methods: The ADAPTE process was used. Members of the Spanish Group of Oncologic Dermatology and Surgery (GEDOC) with experience in treating Merkel cell carcinoma and interest in drafting these guidelines were selected. The group described the care process and listed the most important clinical questions. They then searched for guidelines and assessed them with the AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) tool. After consulting the guidelines for answers to their clinical questions, the group drafted the present statement and sent it for external review.

Results: The guidelines that scored highest in the AGREE II assessment step were the consensus-based interdisciplinary guideline of the European Association of Dermato-Oncology and the European Organization of Research and Treatment of Cancer, and those of the Comprehensive Cancer Network, the Alberta Health Services in Canada, the American Cancer Society, and the Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatology. A total of 9 clinical questions were answered based on these guidelines.

Conclusions: The guidelines presented here answer clinical questions that arise in routine practice. They can provide dermatologists with a starting point for decision-making, although available resources and patient preferences must always be borne in mind.

© 2019 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor cutáneo infrecuente (0,28; IC 95%: 0,15-0,40 casos por 100.000 personas año) y agresivo^{1,2}. El diagnóstico inicial y la estadificación presentan variabilidad y las técnicas podrían no estar disponibles en todos los centros. Por otro lado, la baja incidencia dificulta en muchos centros la adquisición de experiencia. Existen guías de práctica clínica para el cuidado del CCM, pero en contextos diferentes y con una cobertura parcial de los problemas que los dermatólogos han identificado como principales.

Por ello, la Fundación Piel Sana Asociación Española de Dermatología y Venerología (AEDV) ha impulsado la adaptación de guías de práctica clínica (GPC) sobre el CCM, que forman parte del proyecto *Libro blanco del cáncer cutáneo*.

El objetivo de esta guía es mejorar la calidad asistencial de los pacientes con CCM, utilizando recomendaciones adaptadas a nuestro medio y basadas en los datos más válidos posibles. Esta guía revisa las principales técnicas diagnósticas empleadas en el diagnóstico inicial y estadificación, así como los procedimientos terapéuticos para los tumores localizados.

Material y métodos

Al existir GPC previas, hemos optado por adaptarlas, empleando el método ADAPTE^{3,4}.

Los paneles se seleccionaron atendiendo a la experiencia en el tratamiento de estos tumores y al interés en participar en la GPC entre los miembros del Grupo Español de Dermato-Oncología y Cirugía de la AEDV (GEDOC). Todos

los panelistas declararon sus conflictos de interés antes de iniciar su participación.

En el documento de alcance y objetivos se estableció como objetivo de la guía aportar indicaciones sobre aspectos controvertidos del diagnóstico, los tratamientos médicos y quirúrgicos y el seguimiento de estos pacientes ([material suplementario 1](#)). Se han excluido de la GPC los aspectos de prevención y tratamiento de la enfermedad diseminada. El ámbito asistencial de la GPC es la asistencia dermatológica en España, cuyos usuarios diana son los dermatólogos.

En los pasos siguientes, y siguiendo el método ADAPTE, se resumió el proceso de atención y se formularon preguntas clínicas relevantes para cada uno de los pasos del algoritmo. Las preguntas más relevantes se seleccionaron mediante consenso en una reunión presencial en la sede de la AEDV en octubre de 2016. Paralelamente, se buscaron las guías en páginas web o en fuentes u organizaciones específicas —como aquellas que se dedican a recopilarlas, elaborarlas o difundirlas—, además de en las principales academias de dermatología o cáncer (como, por ejemplo, *National Guidelines Clearinghouse*, *Guidelines International Network*, *Guiasalud*, *Institute for Clinical Systems Improvement*, *NICE*, *New Zealand Guidelines Group*, *Scottish Guidelines Network*, *Cochrane library*, *British Academy of Dermatology*, *American Academy of Dermatology*, *European Academy of Dermatology*, *National Comprehensive Cancer Network*, *NCCN*). Los documentos fuente fueron revisados (algunos no eran propiamente GPC al revisarlos) y evaluados por su calidad metodológica empleando el instrumento AGREE II⁵. Se seleccionaron para su consulta las GPC con mejores resultados.

A partir de esta información se generaron las recomendaciones. En ellas se mantuvo la referencia a la fuente original. Las extracciones, el nivel de evidencia y el grado de fuerza de la recomendación empleando los niveles del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford se realizaron siempre por pares⁶.

Una vez finalizado el borrador de las recomendaciones se publicaron en la web de la AEDV y se sometieron a revisión externa: se solicitó la revisión de todos los miembros de la AEDV, miembros del GEDOC, un oncólogo y un patólogo. Las objeciones de los revisores fueron consideradas por los panelistas y, si se consideraron adecuadas, aplicadas a la GPC.

Resultados

Las guías con calidad más alta según las puntuaciones y cuyos objetivos estaban alineados con el alcance y objetivos planteados fueron ([material suplementario 2](#)): *NCCN*⁷, *European consensus-based interdisciplinary guideline*⁸, *Alberta healthservices clinical practice guideline*⁹, *American Cancer Society (ACS)*¹⁰ y *Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatology (FSD)*¹¹.

En los siguientes apartados se describen las preguntas clínicas planteadas y las recomendaciones de la GPC ([tabla 1](#)), adaptadas para su publicación en Actas. El documento completo de la GPC con la discusión de cada pregunta están disponibles como material suplementario ([material suplementario 3](#)).

1. ¿Es recomendable utilizar la regla AEIOU para el diagnóstico?

A: asintomático; E: expansión rápida; I: inmunosupresión; O: older (+50 años); U: UV (piel expuesta al sol).

Resumen de la evidencia

Solamente un artículo, basado en una cohorte retrospectiva, unicéntrica, de 195 pacientes recogidos entre los años 1980 y 2007, menciona el acrónimo AEIOU. Los significados son: A: asintomático, E: crecimiento rápido (*expansive*), I: inmunosuprimido, O: > 50 años (*older*), U: MCC primarios, en zonas expuestas a los rayos ultravioleta. En la serie el 89% de los CCM mostraban 3 o más de los hallazgos mencionados (a, e, i, o, u)¹².

La opinión de los expertos es que la mayoría de estos tumores se diagnostican mediante los hallazgos de la anatomía patológica y no por las características clínicas¹³ (nivel de evidencia: 4).±

Recomendación de la AEDV

La regla AEIOU puede ser de utilidad para el diagnóstico del CCM. Sin embargo, la sospecha diagnóstica se plantea por los datos clínicos solamente como primera opción en un 1% de los casos. El diagnóstico definitivo lo proporciona siempre el estudio de anatomía patológica (fuerza de recomendación: C).

2. ¿Los marcadores de inmunohistoquímica, junto con la histopatología convencional, permiten distinguir el carcinoma de Merkel de otros tumores y establecer un pronóstico?

Resumen de la evidencia

Es cierto en la mayoría de los casos, pero la correlación clínico-patológica es igualmente imprescindible¹⁴⁻¹⁶. Los marcadores más específicos del CCM son la queratina de bajo peso molecular Cam 5.2, la citoqueratina 20 y los neurofilamentos, especialmente, cuando la positividad es puntiforme perinuclear. También es constante la expresión de marcadores neuroendocrinos como sinaptofisina, cromogranina o CD56, que distingue el CCM de la mayoría de los tumores no neuroendocrinos. La negatividad para citoqueratina 7 y TTF1 contribuye a descartar una metástasis de carcinoma de célula pequeña de pulmón u otros órganos, y la negatividad para proteína S100 y antígeno leucocitario común descartan melanoma y linfoma, respectivamente. El poliomavirus del CCM que suele detectarse con el anticuerpo CM2B4 está presente en un 70-80% de casos y una expresión difusa confirma el diagnóstico e indica mejor pronóstico^{17,18}. Además, se han descrito variaciones en el perfil de inmunohistoquímica en este tumor, pero son menos específicas o su utilidad no está tan contrastada (nivel de evidencia: 4).

Tabla 1 Resumen de las recomendaciones de la guía de práctica clínica

Pregunta clínica	Recomendaciones resumidas	Nivel de evidencia/fuerza de recomendación
1. ¿Es recomendable utilizar la regla AEIOU para el diagnóstico?, (a: asintomático, e: expansión rápida, i: inmunosupresión, o: <i>older</i> (+50 años), u: UV (piel expuesta al sol)?	La regla AEIOU puede ser de utilidad para el diagnóstico del carcinoma de células de Merkel. Sin embargo, la sospecha diagnóstica se plantea por los datos clínicos solamente como primera opción en un 1% de los casos. El diagnóstico definitivo lo proporciona siempre el estudio de anatomía patológica	4/C
2. ¿Los marcadores de inmunohistoquímica, junto con la histopatología convencional, permiten distinguir el carcinoma de Merkel de otros tumores y establecer un pronóstico?	El diagnóstico de CCM debe complementarse siempre con técnicas inmunohistoquímicas. La correlación clínico-patológica es siempre necesaria, puesto que algunos CCM presentan perfiles inmunohistoquímicos inusuales	4/C
3. ¿La realización de BSGC modifica la supervivencia de los pacientes?	En principio no se ha demostrado que la BSGC mejore la supervivencia, pero parece recomendable realizar BSGC en los pacientes con CCM sin afectación ganglionar clínicamente detectable siempre que sea posible	5/D
4. ¿Si se hace BSCG con finalidad pronóstica, existe un tamaño mínimo del tumor primario que pueda predecir la negatividad de la biopsia y hacerla innecesaria?	El tamaño tumoral no debe ser un criterio relevante a la hora de decidir la realización de la BSGC	4/C
5. ¿Es preferible emplear la PET-TAC respecto a la TAC para la detección de metástasis a distancia?	Se recomienda realizar una PET-TAC para estadificación inicial, sobre todo si existe alto riesgo de metástasis a distancia	3ª/B
6. Después de la cirugía, ¿está indicado el tratamiento de radioterapia en la zona del tumor incluso si los márgenes quirúrgicos son negativos?	Se puede omitir la radioterapia, sobre el lugar de asiento del tumor primario en tumores pequeños (< 1 cm), que se han sometido a extirpaciones amplias, con márgenes quirúrgicos libres y sin factores de riesgo como invasión linfovascular o inmunosupresión. Sin embargo, cuando la lesión extirpada es de más de 2 cm de dimensión mayor o los márgenes quirúrgicos no están libres se debería considerar siempre el empleo de radioterapia adyuvante sobre el lecho quirúrgico, mientras no existan evidencias de lo contrario. La radioterapia debe ser administrada lo antes posible, ya que su retraso puede asociarse a un empeoramiento del pronóstico	2b/B
7. Sobre las cadenas ganglionares clínicamente negativas, ¿se puede mantener una actitud expectante o conviene llevar a cabo radioterapia o disección ganglionar?	Se recomienda BSGC y vaciamiento en función de los resultados. Se recomendará radioterapia en el territorio ganglionar en los siguientes casos: Si no se realizó BSGC y hay adenopatías clínicamente evidentes o si clínicamente son negativas, pero existe riesgo de enfermedad subclínica. Si la BSGC fue negativa y existe alto riesgo para un falso negativo (fallo secundario a localización —cabeza y cuello—, exéresis amplia previa, otros problemas técnicos) Si la BSGC fue positiva y no se realizó linfadenectomía Si se realizó linfadenectomía y existía afectación de múltiples ganglios o afectación extracapsular	3b/B

Tabla 1 (continuación)

Pregunta clínica	Recomendaciones resumidas	Nivel de evidencia/fuerza de recomendación
8. ¿Hay una frecuencia mínima de seguimiento recomendable para detectar las recurrencias? ¿Se puede establecer un cronograma de seguimiento?	No existe evidencia a favor de un determinado protocolo de seguimiento. Se realizará una vigilancia más intensiva, con visitas más frecuentes, durante los 2-3 primeros años y en pacientes con estadios más avanzados o mayor riesgo de recurrencia. Durante los 2-3 primeros años se recomienda programar las revisiones cada 1-6 meses dependiendo de estos factores. A partir de los 3 años se recomienda realizarla cada 6-12 meses. En cuanto a la duración del seguimiento, se aconseja monitorizar a los pacientes un mínimo de 5 años, es recomendable una visita anual a partir de los 5 años	5/D
9. ¿Cuáles son las técnicas exploratorias más eficaces para detectar las recurrencias?	La exploración física, con observación de toda la superficie cutánea corporal, del área donde asienta el tumor primario, así como de las cadenas ganglionares superficiales debe realizarse en cada visita a todos los pacientes. Ante la ausencia de consenso sobre las técnicas complementarias en cada estadio clínico y en cada visita de seguimiento, las pruebas radiológicas y serológicas de rutina deberán establecerse desde los comités locales de tumores cutáneos, en función de los recursos asistenciales disponibles en cada institución. Ante la sospecha clínica de recurrencia de la enfermedad se realizarán las pruebas de imagen pertinentes para la reestadificación del paciente. La PET/TC tiene una sensibilidad mayor que la TC y se considera de utilidad para detectar enfermedad subclínica	4/C

Recomendación de la AEDV

El diagnóstico de CCM debe complementarse siempre con técnicas inmunohistoquímicas. La positividad para queratinas de bajo peso molecular con patrón puntiforme es muy específica y el mínimo requerimiento necesario. Es recomendable ampliar el panel con citoqueratinas 7 y 20, y neurofilamentos, para descartar una metástasis de carcinoma de pulmón, el principal diagnóstico diferencial. La expresión de marcadores neuroendocrinos permite confirmar el diagnóstico. Dado que un porcentaje de estos tumores son híbridos o pueden contener elementos heterólogos, la demostración de áreas de carcinoma escamoso o células de leiomioma no excluye el diagnóstico. La frecuente positividad del carcinoma de células de Merkel para Ber-EP4 hace esta tinción inadecuada para diferenciarlo de un carcinoma basocelular. La correlación clinicopatológica es siempre necesaria, puesto que algunos CCM presentan perfiles inmunohistoquímicos inusuales (fuerza de recomendación: C).

3. ¿La realización de biopsia selectiva del ganglio centinela modifica la supervivencia de los pacientes?

Resumen de la evidencia

Actualmente, no existen estudios científicos que hayan probado que la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en el CCM modifique la supervivencia. Sin embargo, el conocimiento del estado ganglionar del paciente con CCM es el factor pronóstico independiente más importante. Aproximadamente un tercio de los pacientes con ganglios clínicamente negativos tienen enfermedad ganglionar microscópica. Por este motivo, la BSGC tiene un papel importante como herramienta de estadificación mínimamente invasiva. Múltiples estudios han demostrado que la estadificación ganglionar negativa patológica (pN0) muestra una supervivencia mejorada en comparación con la estadificación nodal negativa clínica (cN0)¹⁹⁻³² (nivel de evidencia: 5).

Recomendación de la AEDV

En principio no se ha demostrado que la BSGC mejore la supervivencia, pero parece recomendable realizarla en los pacientes con CCM sin afectación ganglionar clínicamente detectable siempre que sea posible (fuerza de recomendación: D).

4. ¿Si se hace biopsia selectiva del ganglio centinela con finalidad pronóstica, existe un tamaño mínimo del tumor primario que pueda predecir la negatividad de la biopsia y hacerla innecesaria?

Resumen de la evidencia

La mayoría de los estudios abogan por realizar siempre la BSGC, independientemente del tamaño tumoral. A diferencia del melanoma, no existen en el CCM indicadores clínicos (tamaño, localización) o patológicos (grosor, mitosis, invasión linfocelular) que nos ayuden a diferenciar a qué pacientes debemos realizar o no la BSGC³³⁻³⁵ (nivel de evidencia: 4).

Recomendación de la AEDV

El tamaño tumoral no debe ser un criterio relevante a la hora de decidir la realización de la BSGC (fuerza de recomendación: C).

5. ¿Es preferible emplear la PET-TAC respecto a la tomografía axial computarizada para la detección de metástasis a distancia?

Resumen de la evidencia

En los pacientes con CCM se recomiendan las técnicas de imagen para el estudio de extensión. Sin embargo, no existe un consenso sobre las más adecuadas. Se ha recomendado el uso de radiografía simple de tórax y otras pruebas según la sospecha clínica (TAC de tórax y abdomen, resonancia magnética cerebral, ecografía abdominal y ganglionar)³⁶⁻³⁹.

Algunos estudios demuestran que el uso de PET-TAC cambia la estadificación inicial y el tratamiento en el 16-22% de los casos y la dosis de radioterapia en el 15%⁴⁰⁻⁴² (nivel de evidencia: 3 a).

Recomendación de la AEDV

Se recomienda realizar una PET-TAC para estadificación inicial, sobre todo si existe alto riesgo de metástasis a distancia (fuerza de la recomendación: B).

6. Después de la cirugía, ¿está indicado el tratamiento de radioterapia en la zona del tumor incluso si los márgenes quirúrgicos son negativos?

Resumen de la evidencia

Estudios observacionales de registros proporcionan evidencias de la utilidad de la radioterapia para prevenir las recidivas y prolongar la supervivencia, mostrando asociación entre el empleo de radioterapia adyuvante y mejora de la supervivencia estadísticamente significativa en los estadios I y II.

Existe un estudio aleatorizado, interrumpido prematuramente⁴³, y un metaanálisis⁴⁴ de estudios observacionales en los que se demuestra que la radioterapia adyuvante tras la cirugía disminuye el riesgo de recidiva locoregional, sin demostrarse cambios en la supervivencia (nivel de evidencia: 2 a).

Se ha detectado una mayor supervivencia global en los pacientes que recibieron radioterapia tras la cirugía, sobre todo si el tumor primario era mayor de 2 cm⁴⁵. Sin embargo, en un estudio retrospectivo publicado en 2013 se mostró un aumento de la supervivencia global, pero no de la supervivencia específica, lo que de nuevo plantearía dudas sobre la utilidad de la radioterapia en estos pacientes⁴⁶ (nivel de evidencia: 2 b).

Mientras no se publiquen estudios amplios, prospectivos y aleatorizados parece razonable considerar el empleo de la radioterapia en aquellos casos con alto riesgo de recidiva: tumores grandes, con patrón histológico agresivo, invasión linfocelular o pacientes inmunodeprimidos (nivel de evidencia: 2 b).

Recomendación de la AEDV

Se puede omitir la radioterapia sobre el lugar de asiento del tumor primario en tumores pequeños (< 1 cm) que se han sometido a extirpaciones amplias, con márgenes quirúrgicos libres y sin factores de riesgo como invasión linfocelular o inmunosupresión⁷.

Sin embargo, cuando la lesión extirpada es de más de 2 cm de dimensión mayor o los márgenes quirúrgicos no están libres, se debería considerar siempre el empleo de radioterapia adyuvante sobre el lecho quirúrgico, mientras no existan evidencias de lo contrario. La radioterapia debe ser administrada lo antes posible, ya que su retraso puede asociarse a un empeoramiento del pronóstico (grado de recomendación: B).

7. Sobre las cadenas ganglionares clínicamente negativas, ¿se puede mantener una actitud expectante o conviene aplicar radioterapia o disección ganglionar?

Resumen de la evidencia

Existe un único ensayo clínico⁴³ llevado a cabo con pacientes en estadio I tratados con cirugía y radioterapia en el lecho tumoral y que se aleatorizaron en 2 grupos: observación frente a radioterapia del territorio ganglionar regional. Sin embargo, el ensayo se cerró prematuramente por la disminución en el reclutamiento de pacientes debida a la práctica creciente de la BSGC. Aun así, se seleccionó a 83 pacientes, cuyo análisis no mostró un aumento de la supervivencia global en el grupo tratado con radioterapia del territorio ganglionar, pero sí una disminución significativa del riesgo de recidiva regional (0 vs. 16,7%).

En esta situación la recomendación unánime de las guías es llevar a cabo BSGC y, en función de los resultados, si estos son positivos, recomendar la radioterapia o la disección ganglionar.

Solo se recomienda la radioterapia como tratamiento único en aquellos pacientes no candidatos a estudio de ganglio centinela (contraindicación, problemas quirúrgicos o rechazo por el paciente) o territorios ganglionares con

dificultad para detectar el ganglio centinela, como es el caso de cabeza y cuello (nivel de evidencia: 3 b).

Recomendación de la AEDV

En los pacientes con carcinoma de Merkel y territorio ganglionar clínicamente no afectado se recomienda la realización de BSGC en todos los casos en que sea posible y vaciamiento ganglionar en función de los resultados de dicha BSGC.

Se recomendará radioterapia en el territorio ganglionar en los siguientes casos:

- Si no se realizó BSGC y hay adenopatías clínicamente evidentes, o si clínicamente son negativas, pero existe riesgo de enfermedad subclínica.
- Si la BSGC fue negativa y existe alto riesgo para un falso negativo (fallo secundario a localización —cabeza y cuello—, exéresis amplia previa, otros problemas técnicos).
- Si la BSGC fue positiva y no se realizó linfadenectomía.
- Si se realizó linfadenectomía y existía afectación de múltiples ganglios o afectación extracapsular (fuerza de la recomendación: B).

8. ¿Hay una frecuencia mínima de seguimiento recomendable para detectar las recurrencias? ¿Se puede establecer un cronograma de seguimiento?

Resumen de la evidencia

No existen estudios científicos diseñados para establecer el seguimiento óptimo posterior al tratamiento del CCM.

El CCM se asocia con un alto riesgo de recurrencia local, ganglionar y afectación metastásica. El riesgo de recurrencia depende fundamentalmente del estadio al diagnóstico y es más elevado durante los 2-3 primeros años desde la intervención del tumor primario⁴⁷⁻⁵⁰. Por este motivo, la mayoría de las guías recomiendan un seguimiento estrecho durante los 2-3 primeros años tras el tratamiento inicial. El tiempo mínimo de seguimiento se establece en 5 años, pero sería recomendable seguimiento de por vida (nivel de evidencia: 5).

Recomendación de la AEDV

No existe evidencia a favor de un determinado protocolo de seguimiento posterior al tratamiento inicial del CCM.

Para establecer la pauta de visitas y la duración del seguimiento, deben considerarse el riesgo de recurrencia, el estadio de la enfermedad, la edad, la existencia de inmunosupresión, el tratamiento recibido (márgenes libres o no, radioterapia adyuvante o no), la ansiedad del paciente, las preferencias del médico, así como los recursos asistenciales disponibles.

Se realizará una vigilancia más intensiva, con visitas más frecuentes, durante los 2-3 primeros años y en pacientes con estadios más avanzados o mayor riesgo de recurrencia. Durante los 2-3 primeros años se recomienda programar las revisiones cada 1-6 meses dependiendo de estos factores. A partir de los 3 años se recomienda realizarla cada 6-12 meses. En cuanto a la duración del seguimiento, se aconseja monitorizar a los pacientes un mínimo de 5 años, con una visita anual a partir de los 5 años (fuerza de recomendación: D).

9. ¿Cuáles son las técnicas exploratorias más eficaces para detectar las recurrencias?

Resumen de la evidencia

No hay estudios que establezcan las técnicas exploratorias más adecuadas en el seguimiento de los pacientes con CCM.

Todas las guías recomiendan realizar exploración física completa cutánea y ganglionar en cada visita. Las pruebas de imagen deben indicarse en función de la anamnesis y de los resultados de la exploración física. No obstante, la ecografía de los ganglios linfáticos regionales se recomienda de rutina en algunas guías. Sin embargo, incluso en los pacientes de alto riesgo las pruebas de imagen se harán de forma individualizada, ya que no todos son candidatos a tratamientos adicionales ni está claro que la detección precoz de las metástasis mejore el pronóstico.

Estudios recientes señalan la utilidad de la seriación de los títulos de anticuerpos frente a proteínas de la cápside y anticuerpos frente a la oncoproteína del poliovirus del CCM, con resultados aún controvertidos⁵²⁻⁵⁴ (nivel de evidencia: 4).

Recomendación de la AEDV

La exploración física de toda la superficie cutánea corporal, del área donde asienta el tumor primario, así como de las cadenas ganglionares superficiales debe realizarse en cada visita a todos los pacientes.

Ante la ausencia de consenso sobre las técnicas complementarias en cada estadio clínico y en cada visita de seguimiento, las pruebas radiológicas y serológicas de rutina deberán establecerlas los comités locales de tumores cutáneos, en función de los recursos asistenciales disponibles en cada institución. Ante la sospecha clínica de recurrencia de la enfermedad, se realizarán las pruebas de imagen pertinentes para la reestadificación del paciente. La PET-TC tienen una sensibilidad mayor que la TC y se considera de utilidad para detectar enfermedad subclínica (fuerza de recomendación: C).

Discusión

La GPC adaptada a partir de otras guías recientes nos ofrece una ayuda para la toma de decisiones en el ámbito dermatológico.

Las ventajas principales de este estudio es haber utilizado un método reproducible y estricto por un grupo multidisciplinar, haber sido sometida a revisión externa y aplicar los hallazgos a nuestro entorno.

El mantenimiento de la vigencia de las recomendaciones exige una revisión del contenido en los próximos 3 años.

Como en cualquier guía, estas recomendaciones no son de obligado cumplimiento, sino que deben aplicarse de forma flexible, atendiendo a las preferencias del paciente, la experiencia del médico y la disponibilidad local de recursos.

Financiación

El libro blanco del cáncer de la AEDV ha sido financiado íntegramente por la Fundación Piel Sana AEDV. En su

elaboración no han participado empresas externas ni la industria farmacéutica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.ad.2019.01.006.

Bibliografía

- Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin cancer incidence and mortality in Spain: A systematic review and meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:318–28.
- Llombart B, Requena C, Cruz J. Actualización en el carcinoma de células de Merkel: claves de las técnicas de imagen, factores pronósticos, tratamiento y seguimiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:98–107.
- Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de guías de práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Plan de calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-01.
- Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, Brouwers M, Browman GP, Graham ID, et al. Guideline adaptation: An approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf*. 2011;20:228–36.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:1308–11.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) [consultado el 21 Jun 2018]. Disponible en: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
- Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian SK, Bowen G et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Merkel cell carcinoma. *JCNCC*. 2009;7(3):322.
- Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51:403–2396.
- Alberta Health Services. Merkel cell carcinoma. Clinical Practice Guideline [consultado el 21 Jun 2018]. Disponible en: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu004-merkel-cell.pdf>.
- Bichakjian C, 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.
- Boccarda O, Girard C, Mortier L, Bens G, Saiag P, Guillot B, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma – Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatology. *Eur J Dermatol*. 2012;22:375–9.
- Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: The AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:375–81.
- Cogshall K, Tello T, North JP, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review pathogenesis, diagnosis and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:433–42.
- Harms PW. Update on Merkel cell carcinoma. *Clin Lab Med*. 2017;37:485–501.
- Fernández-Figueras MT, Puig L, Musulen E, Gilaberte M, Lerma E, Serrano S, et al. Expression profiles associated with aggressive behavior in Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2007;20:90–101.
- Tilling T, Wladykowski E, Failla AV, Houdek P, Brandner JM, Moll I. Immunohistochemical analyses point to epidermal origin of human Merkel cells. *Histochem Cell Biol*. 2014;141:407–21.
- Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, Blom A, Lachance K, Shinohara MM, et al. Polyomavirus-negative merkel cell carcinoma: A more aggressive subtype based on analysis of 282 cases using multimodal tumor virus detection. *J Invest Dermatol*. 2017;137:819–27.
- Mertz KD, Schmid M, Burger B, Itin P, Palmedo G, Schärrer L, et al. Detection of Merkel cell polyomavirus in epidermodysplasia- verruciformis-associated skin neoplasms. *Dermatology*. 2011;222:87–92.
- Kouzmina M, Leikola J, Bohling T, Koljonen V. Positive sentinel lymph node biopsy predicts local metastases during the course of disease in Merkel cell carcinoma. *J Plast Surg Hand Surg*. 2013;47:139–43.
- 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;25:7–1043.
- 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.
- Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972;105:107–10.
- Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, Nardi V, Dias-Santagata D, Cusack JC Jr. Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:1365–73.
- Gupta SG, Wang LC, Penas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*. 2006;142:685–90.
- Tai P. A practical update of surgical management of merkel cell carcinoma of the skin. *ISRN surgery*. 2013;:97–8507.
- Koljonen V, Bohling T, Virolainen S. Tumor burden of sentinel lymph node metastasis in Merkel cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2011;38:508–13.
- Knoepp 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.
- 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.
- Schmalbach CE, Lowe L, Teknos TN, Johnson TM, Bradford CR. Reliability of sentinel lymph node biopsy for regional staging of head and neck Merkel cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:4–610.
- Ko JS, Prieto VG, Elson PJ, Vilain RE, Pulitzer MP, Scolyer RA, et al. Histological pattern of Merkel cell carcinoma sentinel lymph node metastasis improves stratification of Stage III patients. *Mod Pathol*. 2016;29:122–30.
- Harms KL, Healy MA, Nghiem P. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases from the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3564–71.

32. Mehrany 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.
33. 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.
34. 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.
35. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Grotz TE, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: Analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:425–32.
36. Anderson SE, Beer KT, Banic A, Steinbach LS, Martin M, Friedrich EE, et al. MRI of Merkel cell carcinoma: Histologic correlation and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:1441–8.
37. Johnson TM, Bradford CR, Gruber SB, Sondak VK, Schwartz JL. Staging workup, sentinel node biopsy, and follow-up tests for melanoma: Update of current concepts. *Arch Dermatol.* 2004;140:107–13.
38. Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 2006;142:685–90.
39. Enzenhofer E, Ubl P, Czerny C, Erovic BM. Imaging in patients with Merkel cell carcinoma. *J Skin Cancer.* 2013;23:9731.
40. 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 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:592–9.
41. 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.
42. Treglia G, Kakhki VR, Giovannella L, Sadeghi R. Diagnostic performance of fluorine-18 -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with Merkel cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:437–47.
43. Jouary T, Leyral C, Dreno B, Doussau A, Sassolas B, Beylot-Barry M, et al. Groupe de Cancérologie Cutanée of the Société Française de Dermatologie Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: A multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol.* 2012;23:1074–80.
44. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2006;142:693–700.
45. 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 20;25:1043–7.
46. Kim JA, Choi AH. Effect of radiation therapy on survival in patients with resected Merkel cell carcinoma: A propensity score surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *JAMA Dermatol.* 2013;149:831–8.
47. 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.
48. Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, Stark P, Smith BL, Finkelstein DM, et al. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg.* 1999;134:388–93.
49. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: A population based study. *J CutanPathol.* 2010;37:20–7.
50. Sridharan V, Muralidhar V, Margalit DN, Tishler RB, DeCaprio JA, Thakuria M, et al. Merkel cell carcinoma: A population analysis on survival. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:1247–57.
51. Ibrahim SF, Ahronowitz I, McCalmont TH, Hernandez Pampaloni M, Ryan JL, Yu SS. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography imaging in the management of Merkel cell carcinoma: A single-institution retrospective study. *Dermatol Surg.* 2013;39:1323–33.
52. Wang TS, Byrne PJ, Jacobs LK, Taube JM. Merkel cell carcinoma: Update and review. *SeminCutan Med Surg.* 2011;30:48–56.
53. Paulson KG, Lewis CW, Redman MW, Simonson WT, Lisberg A, Ritter D, et al. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: A prospective validation study. *Cancer.* 2017;123:1464–74.
54. Samimi M, Molet L, Fleury M, Laude H, Carlotti A, Gardair C, et al. Prognostic value of antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigens and VP1 protein in patients with Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2016;174:715–6.