

# Carcinoma de células de Merkel: apresentação clínica, fatores prognósticos, tratamento e sobrevida de 32 pacientes

*Merkel cell carcinoma: clinical presentation, prognostic factors, treatment and survival in 32 patients*

CORACY CARNEIRO<sup>1</sup>

JULIANO CARLOS SBALCHIERO<sup>2</sup>

BRASIL RAMOS CAIADO NETO<sup>3</sup>

GUILHERME BRACCO

GRAZIOSI<sup>1</sup>

FLÁVIO DE PAIVA DUMARESQ<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O carcinoma de células de Merkel é uma rara neoplasia cutânea primária neuroendócrina agressiva. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos com carcinoma de células de Merkel, as características clínicas da neoplasia, o tempo até o início do tratamento, a sobrevida e as causas de morte. **Método:** Foram avaliados, retrospectivamente, 32 pacientes portadores de carcinoma de células de Merkel. A história clínica e o estadiamento dos pacientes foram correlacionados em 1 ano e 2 anos de sobrevida. **Resultados:** A maioria dos pacientes (69%) era do sexo feminino, com média de idade de 72 anos e 93% de pele clara. A localização mais acometida era cabeça e pescoço, seguida de tronco e membros. Outras neoplasias foram encontradas em 6 pacientes. O tempo médio entre o surgimento dos sinais/sintomas e o tratamento especializado foi de 12,2 meses, com acometimento de linfonodos regionais em 13 (40%) pacientes e metástases à distância em 4 (12%). Após o tratamento especializado, observou-se sobrevida em 1 ano de 53% e em 2 anos, de 47%. Tumor < 2 cm foi indicativo de melhor prognóstico. **Conclusões:** O diagnóstico tardio contribuiu para a alta taxa de letalidade da doença, em decorrência da rápida progressão local e à distância.

**Descritores:** Carcinoma neuroendócrino. Carcinoma de célula de Merkel. Prognóstico.

## ABSTRACT

**Background:** Merkel cell carcinoma is a rare, aggressive, malignant primary cutaneous neuroendocrine tumor. The objective of this study was to evaluate the epidemiological profile of patients with Merkel cell carcinoma, the clinical characteristics of the tumor, time between manifestation of signs and symptoms and initiation of treatment, survival and causes of death. **Methods:** Thirty-two patients with Merkel cell carcinoma were evaluated retrospectively. Clinical history and staging were correlated with 1 and 2-year survival. **Results:** Most patients (69%) were female, mean age was 72 years and 93% were fair-skinned. The most commonly affected sites were the head/neck, trunk and limbs. Other malignancies were found in 6 patients. Mean time between the appearance of signs/symptoms and initiation of specialist treatment was 12.2 months, with regional lymph nodes being affected at that time in 13 (40%) cases and distant metastases being present in 4 (12%). Following specialist treatment, 1 and 2-year survival was 53% and 47%, respectively. Tumor size < 2 cm was indicative of more favorable prognosis. **Conclusions:** Late diagnosis contributed to high lethality due to rapid local and distant progression of the disease.

**Keywords:** Neuroendocrine carcinoma. Merkel cell carcinoma. Prognosis.

Trabalho realizado no  
Serviço de Cirurgia Plástica do  
Instituto Nacional de Câncer José  
Alencar Gomes da Silva,  
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Artigo submetido pelo SGP  
(Sistema de Gestão de  
Publicações) da RBCP.

Artigo recebido: 2/2/2013

Artigo aceito: 29/6/2013

1. Médico residente de Cirurgia Plástica do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Cirurgião plástico, membro titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP), mestre pela Universidade Estadual de Campinas, preceptor do Serviço de Cirurgia Plástica do INCA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Cirurgião plástico, membro titular da SBCP, chefe do Serviço de Cirurgia Plástica e Microcirurgia Reconstructora do INCA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma de células de Merkel (CCM) é uma rara neoplasia cutânea primária neuroendócrina<sup>1</sup>.

A causa do CCM é desconhecida, embora a doença se apresente mais comumente em áreas expostas à luz solar<sup>2</sup>. Essa neoplasia é caracterizada por elevada incidência de recidiva local (12% a 50%), acometimento de linfonodos locorregionais (17% a 76%) e metástase à distância, bem como alta taxa de letalidade (20% a 55%)<sup>3-9</sup>.

Assim, a associação de ressecção ampla do tumor primário, linfadectomia regional e radioterapia adjuvante tem sido proposta como tratamento para melhor controle da doença<sup>10</sup>, embora as taxas de sobrevida em 1 ano, 2 anos e 3 anos tenham sido estimadas em 88%, 72% e 55%, respectivamente<sup>11</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos com CCM, as características clínicas da neoplasia, o tempo até o início do tratamento, a sobrevida e as causas de morte.

## MÉTODO

Foi realizado estudo retrospectivo de 32 pacientes com diagnóstico de CCM atendidos no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), no período de 2002 a 2012, avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição.

Estabeleceu-se o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos, incluindo sexo, idade e neoplasias cutâneas associadas, estadiamento, distribuição topográfica, tratamento inicial realizado, tempo entre o surgimento dos sinais/sintomas e início do tratamento especializado, tipos de complicação pós-operatória, evolução quanto à recidiva local e à distância, bem como sobrevivência em 1 ano e 2 anos.

Para fins deste trabalho, considerou-se tratamento especializado toda terapêutica empregada após confirmação de CCM. Isso ocorreu após reavaliação de todas as peças de biópsia pelo Serviço de Patologia do INCA, com exame histopatológico e imuno-histoquímica. O estadiamento clínico foi baseado no proposto por Allen et al.<sup>6</sup>, do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Tabela 1).

A denominação metástase locorregional foi destinada ao acometimento da cadeia linfonodal mais próxima do tumor primário. No que se refere às complicações, foram incluídas todas as intercorrências surgidas no seguimento dos pacientes, sendo cada uma delas discriminada nominalmente.

## RESULTADOS

Foram analisados 32 pacientes, sendo 10 (31%) do sexo masculino e 22 (69%) do sexo feminino. A média de idade

dos pacientes foi de 72 anos, variando de 18 anos a 92 anos. A média de idade entre os pacientes do sexo masculino foi de 67,6 anos e no sexo feminino, de 74,2 anos. Quanto à cor da pele, apenas 2 pacientes não eram caucasianos, ambos com pele de cor parda.

No que se refere à localização, 18 (56%) pacientes eram portadores de tumor na região da cabeça e pescoço, sendo 12 em face, 3 em couro cabeludo e 3 em pescoço. Seis (19%) pacientes apresentavam lesão em membros superiores, 7 (22%) em tronco e apenas 1 (3%) com lesão em membro inferior e outro paciente (3%) com lesão em pênis (Figura 1).

Oito (25%) pacientes apresentavam tumor < 2 cm (T1) e 24 (75%), tumor ≥ 2 cm (T2). O tamanho médio foi de 2,6 cm, variando de 0,8 cm a 4 cm.

Além do CCM, outras neoplasias malignas foram identificadas em 6 (18,7%) pacientes. Uma paciente apresentava carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma sebáceo no mesmo antebraço; uma paciente tinha carcinoma espinocelular em laringe (CEC); uma com CEC *in situ* (doença de Bowen) no antebraço esquerdo e um CBC no antebraço direito; um paciente apresentava CEC na perna e CBC na mão; um, CEC em couro cabeludo; e, um, CBC multifocal em face (Tabela 2).

Os tratamentos iniciais empregados foram biópsia incisional diagnóstica ou ressecção com finalidade curativa. Oito pacientes apresentaram margens comprometidas ao exame histopatológico, dos quais 6 morreram em pelo menos 2 anos, em decorrência da progressão da doença. Dois pacientes permanecem em acompanhamento ambulatorial, por 1 ano e 3 anos, aparentemente livres de doença.

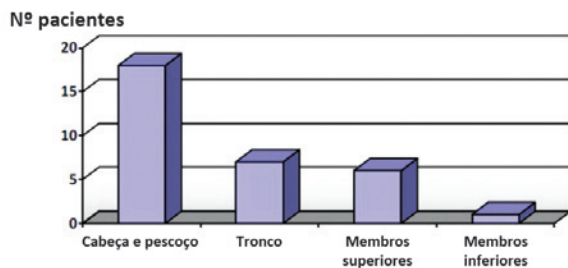
Os fatos que motivaram o encaminhamento dos 32 pacientes ao INCA foram: diagnóstico histopatológico de neoplasia neuroendócrina, doença refratária ao tratamento inicial empregado e/ou doença avançada. O tempo médio entre o surgimento dos sinais/sintomas e o tratamento especializado foi de 12,2 meses. Nesse momento, observaram-se acometimento de linfonodos regionais (N1) em 12 (37,5%) pacientes e metástases à distância (M1) em 4 (12,5%) (Tabela 3).

Em 9 pacientes, o primeiro laudo histopatológico foi inconclusivo ou discordante do resultado definitivo (imuno-histoquímica). Assim, ao invés de CCM, foram definidos inicialmente 5 neoplasias indiferenciadas, 3 linfomas cutâneos e 1 carcinoma basocelular.

Após a ressecção cirúrgica, a incidência de recidiva local foi de 12 (37%) casos. O acometimento da cadeia linfonodal mais próxima ao tumor primário no período pós-operatório ocorreu também em 12 (37%) pacientes. O surgimento de metástase à distância foi observado em 8 (25%) casos, sendo 3 pacientes com disseminação subcutânea difusa, 2 com doença intracraniana, 1 com acometimento pleural, 1 com lesão pulmonar e 1 com doença hepática. Todos os pacientes foram encaminhados para avaliação quanto à possibilidade de

**Tabela 1** – Estadiamento TNM para carcinoma de células de Merkel.

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
T1 – tumor primário < 2 cm	N0 – linfonodo negativo	M0 – ausência de metástases
T2 – tumor primário ≥ 2 cm	N1 – linfonodo positivo	M1 – presença de metástases
<b>Estadiamento</b>		<b>Critérios</b>
I		T1, N0, M0
II		T2, N0, M0
III		Qualquer T, N1, M0
IV		Qualquer T, qualquer N, M1

**Figura 1** – Distribuição topográfica do carcinoma de células de Merkel: tumor primário.**Tabela 2** – Presença de outras neoplasias malignas concomitantes ao carcinoma de células de Merkel.

<b>Câncer</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Nº de tumores</b>
Carcinoma basocelular	4	6
Carcinoma espinocelular invasivo de pele	2	2
Carcinoma espinocelular <i>in situ</i> (Bowen)	1	1
Carcinoma de laringe	1	1
Carcinoma sebáceo	1	1
Total	6	11

quimioterapia e/ou radioterapia adjuvantes, porém apenas 9 pacientes concluíram o tratamento. Seis pacientes morreram em menos de 1 ano.

Dentre as complicações pós-operatórias foram observados 1 caso com trombose venosa profunda, 1 caso de trombose venosa profunda associada a tromboembolismo pulmonar, 1 paciente com derrame pleural seguido de insuficiência respiratória, 2 pacientes com invasão neural (paresia de nervo facial e ramo marginal da mandíbula), e 2 pacientes com sangramento profuso no local de recidiva do tumor.

A sobrevida em 1 ano foi de 17 (53%) pacientes e em 2 anos, de 15 (47%) pacientes. Destes, apenas 6 pacientes

**Tabela 3** – Estadiamento clínico dos pacientes no momento da primeira consulta no Instituto Nacional de Câncer.

<b>Estadiamento</b>	<b>Nº de pacientes (%)</b>
I (T1, N0, M0)	6 (18,8)
II (T2, N0, M0)	10 (31,2)
III (qualquer T, N1, M0)	12 (37,5)
IV (qualquer T, qualquer N, M1)	4 (12,5)
Total	32 (100)

permanecem em acompanhamento ambulatorial, por um período superior a 5 anos.

## DISCUSSÃO

Os achados deste estudo foram semelhantes aos da literatura em vários aspectos. O perfil epidemiológico do paciente acometido pelo CCM foi de uma pessoa de idade avançada (média de 72 anos) e de pele clara. Entretanto, uma observação diversa daquela encontrada na literatura foi quanto ao sexo, com predominância de pacientes do sexo feminino<sup>12</sup>.

No que se refere à localização, há muito se tem correlacionado o surgimento do CCM à exposição a raios ultravioleta<sup>13-15</sup>. Os achados deste trabalho foram coincidentes com as demais pesquisas acerca do assunto. Assim, observou-se a incidência de CCM em áreas expostas (cabeça e pescoço e membros superiores) em 24 (75%) pacientes. As lesões dos membros superiores de todos os 6 pacientes eram limitadas ao antebraço, local de maior exposição.

Houve, ainda, a concomitância de outras neoplasias de pele em 6 pacientes, totalizando 11 lesões; dos tipos CBC, CEC e carcinoma sebáceo, todas também em áreas de exposição à luz solar, exceto o CEC de laringe. Nenhum paciente com melanoma foi encontrado, nem com CCM sincrônico, embora essa situação já tenha sido descrita<sup>16</sup>.

Outro agravante da evolução desfavorável foi o tratamento inicial inadequado. Oito pacientes foram submetidos a ressecção não-curativa do tumor, fato constatado pelo exame histopatológico, que evidenciou margens comprometidas na

peça cirúrgica. Por conseguinte, com a progressão da doença, 6 (75% desse subgrupo) pacientes foram a óbito em menos de 2 anos.

Acrescente-se a isso os laudos histopatológicos errados ou inconclusivos em 9 casos. Três pacientes com diagnóstico de linfoma cutâneo foram encaminhados à quimioterapia e à radioterapia. Outro paciente foi equivocadamente considerado tratado, uma vez que o primeiro laudo foi compatível com CBC. O diagnóstico correto foi obtido apenas posteriormente, com laudo da análise imuno-histoquímica. Dentre esses 9 pacientes, 6 receberam apenas tratamento paliativo, morrendo em pouco tempo.

Quanto à recidiva, os registros na literatura de agressividade local do tumor foram corroborados pelos achados deste trabalho, nos quais se observou comprometimento da cadeia linfonodal próxima ao tumor em 12 (37%) pacientes e recidiva local também em 12 (37%) (Figura 2). É importante frisar que, dentre os 12 pacientes que apresentaram recidiva local, 8 tiveram suas margens comprometidas e 4 foram tratados inicialmente como portadores de lesão cutânea outra que não CCM. Apenas um paciente foi reoperado com êxito, permanecendo livre de doença após ampliação das margens.

A agressividade à distância também foi um fator de piora do prognóstico. Em 32% dos casos, houve metástase à distância, durante ou após o tratamento. Desses 8 pacientes, 3 apresentaram disseminação cutânea difusa, inclusive longe da localização do tumor primário. Essa recidiva difusa na pele e no tecido celular subcutâneo tem sido descrita como mais frequente em pacientes imunocomprometidos<sup>16</sup>, fato observado em um caso, em que houve simultaneidade de CCM e síndrome da imunodeficiência adquirida. Com a rápida progressão da doença, o paciente morreu, em decorrência de choque hemorrágico por sangramento pelo tumor em região glútea, além do debilitado estado geral.

Contribuíram, ainda, para o desfecho letal, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar em 2 pacientes. Ambos os pacientes haviam sido submetidos a



**Figura 2** – Paciente do sexo feminino, com 86 anos de idade, submetida a ressecção de lesão cutânea em região malar direita e reconstrução com autoenxertia de pele. O diagnóstico de carcinoma de células de Merkel foi obtido somente após o tratamento inicial. Evoluiu com recidiva local e linfonodo submandibular à direita, 1 ano após o procedimento.

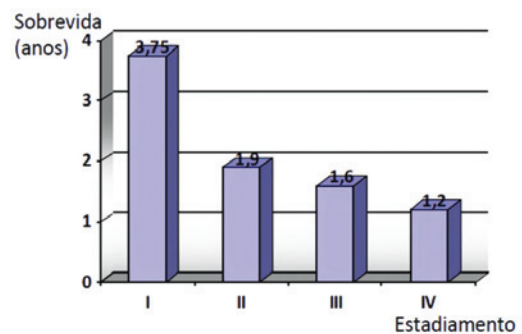
linfadenectomia inguinal, 1 deles portador de tumor primário em pênis e outro, com lesão em região inferior do tronco.

Assim, nota-se que o longo período entre o surgimento dos sinais e/ou sintomas e o início do tratamento especializado é um fator crucial no prognóstico da doença. Alguns autores associam a evolução clínica desfavorável da doença ao tamanho da lesão, em que os melhores resultados de tratamento são obtidos em pacientes com tumores < 2 cm (T1)<sup>17,18</sup>. De fato, conforme observado neste estudo, com a demora média de mais de 1 ano para a realização do tratamento especializado, pode-se constatar que, além dos tumores com tamanho  $\geq 2$  cm (T2), são fatores de mau prognóstico a presença de acometimento linfonodal e metástase à distância (Figura 3).

A sobrevida apresentada pelos pacientes deste estudo, quando comparada à literatura<sup>3-11</sup>, foi pior. Dos 32 pacientes avaliados em 1 ano, apenas 53% permaneceram vivos; e entre os avaliados em 2 anos, somente 47% permaneciam em acompanhamento ambulatorial. Relacionam-se tais resultados a fatores discutidos anteriormente, como abordagem inicial inadequada, demora para instituição de tratamento especializado e agressividade da doença.

## CONCLUSÕES

Conforme observado neste trabalho, o CCM é mais comum em pacientes do sexo feminino, de pele clara, com idade em torno de 72 anos, acometendo áreas exposta à luz solar, como membros superiores, cabeça e pescoço. Pode estar associado a outras neoplasias malignas, principalmente ao câncer de pele. O fator indicativo de prognóstico favorável mais significativo é a presença de tumor < 2 cm, sem acometimento de linfonodo ou metástase em outros tecidos e órgãos. Portanto, o diagnóstico tardio e, consequentemente, o tratamento definitivo postergado contribuem para a alta taxa de letalidade da doença, uma vez ser o CCM uma neoplasia maligna agressiva, com rápida progressão local e à distância.



**Figura 3** – Relação da sobrevida em anos, segundo o estadiamento no momento do início do tratamento especializado.

## REFERÊNCIAS

1. Sibley RK, Dehner LP, Rosai J. Primary neuroendocrine (Merkel cell?) carcinoma of the skin. I. A clinicopathologic and ultrastructural study of 43 cases. *Am J Surg Pathol.* 1985;9(2):95-108.
2. Verola O, Champeau F. Merkel cell carcinoma. *Ann Chir Plast Esthet.* 1998;43(4):439-44.
3. Pilotti S, Rilke F, Bartoli C, Grisotti A. Clinicopathologic correlations of cutaneous neuroendocrine Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1988;6(12):1863-73.
4. Eftekhari F, Wallace S, Silva EG, Lenzi R. Merkel cell carcinoma of the skin: imaging and clinical features in 93 cases. *Br J Radiol.* 1996;69(819):226-33.
5. Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, Stark P, Smith BL, Finkelstein DM, et al. Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg.* 1999;134(4):388-92.
6. Allen PJ, Zhang ZF, Coit DG. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg.* 1999;229(1):97-105.
7. Nathu RM, Mendenhall WM, Parsons JT. Merkel cell carcinoma of the skin. *Radiat Oncol Investig.* 1998;6(5):233-9.
8. Victor NS, Morton B, Smith JW. Merkel cell cancer: is prophylactic lymph node dissection indicated? *Am Surg.* 1996;62(11):879-82.
9. Savage P, Constenla D, Fisher C, Thomas JM, Gore ME. The natural history and management of Merkel cell carcinoma of the skin: a review of 22 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1997;9(3):164-7.
10. Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, Stapleton DR, Wade TP. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am J Surg.* 1997;174(6):688-93.
11. Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG 3<sup>rd</sup>, Franzini D, Harris B, Copeland EM 3<sup>rd</sup>. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis, and treatment. *Ann Surg.* 1988;207(2):201-7.
12. Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993-2007. *Eur J Cancer.* 2011;47(4):579-85.
13. Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: a clinicopathologic study with prognostic implications. *J Cutan Pathol.* 2004;31(3):217-23.
14. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5):832-41.
15. Satter EK, Derienzo DP. Synchronous onset of multiple cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinomas localized to the scalp. *J Cutan Pathol.* 2008;35(7):685-91.
16. Calza L, Beltrami C, Manfredi R, Colangeli V, Freo E, Chiodo F. Merkel cell carcinoma in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Br J Dermatol.* 2002;146(5):895-8.
17. Mello DF, Felix LRM, Rodrigues A, Helene Jr A. Carcinoma das células de Merkel: relato de 2 casos. *Rev Bras Cir Plást.* 2010;25(1):217-21.
18. Koljonen V, Böhlting T, Granthorh G, Tukiainen E. Merkel cell carcinoma: a clinicopathological study of 34 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(7):607-10.

### Correspondência para:

Coracy Carneiro  
 Rua Alto Santo, 82 – José Bonifácio – Fortaleza, CE, Brasil – CEP 60055-340  
 E-mail: fco\_coracy@yahoo.com.br