

CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL – NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

Vera Teixeira¹, Ricardo Vieira², Maria José Julião³, Américo Figueiredo⁴

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia / Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia / Consultant, Dermatology and Venereology

³Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica / Consultant, Pathology

⁴Professor Doutor e Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra / Professor of Dermatology and Venereology and Head of the Dermatology Department
Hospitais da Universidade de Coimbra (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE), Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: O carcinoma de células de Merkel (CCM) é considerado um tumor cutâneo raro, cuja incidência triplicou nos últimos 20 anos, em parte devido a uma maior acuidade diagnóstica. A taxa de mortalidade ultrapassa a do melanoma, com importante morbidade associada e metastização loco-regional. **Material e métodos:** Os autores reviram a literatura disponível com o intuito de fornecer normas de orientação clínica para o diagnóstico e tratamento do CCM. **Resultados:** Recentemente o *American Joint Committee on Cancer* elaborou um sistema de estadiamento (TNM), que divide o CCM em 4 estadios (I-IV) consoante o grau de agressividade da neoplasia. A cirurgia é a terapêutica de 1ª linha na abordagem do CCM, com margens cirúrgicas que variam entre 1-2cm, consoante as características do tumor primário. Actualmente é consensual o benefício da biopsia do gânglio sentinela, sendo o *status* do gânglio sentinela o factor prognóstico mais importante. A radioterapia adjuvante no leito tumoral e nas cadeias ganglionares regionais assume particular importância associada à linfadenectomia radical. Apesar de se tratar de um tumor quimiossensível, o estadio IV do CCM tem prognóstico reservado, sendo discutível o benefício da quimioterapia. **Conclusões:** É importante manter um baixo limiar de suspeita para o CCM no sentido de otimizar o tratamento deste tumor agressivo.

PALAVRAS-CHAVE – Carcinoma de células de Merkel; Biopsia de gânglio sentinela; Estadiamento; Normas de orientação clínica.

MERKEL CELL CARCINOMA – CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

ABSTRACT – Introduction: Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare cutaneous malignancy which incidence has tripled in the last 20 years, because of new pathologic techniques. Its mortality rates exceed those of melanoma, with significant associated morbidity and loco-regional metastasis. **Material and methods:** The authors reviewed the literature in order to provide clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of MCC. **Results:** Recently the American Joint Committee on Cancer has developed a staging system (TNM), which divides the MCC into 4 stages, depending on the degree of aggressiveness of the tumor. Surgery is the treatment of choice in the MCC approach, with surgical margins ranging between 1-2cm depending on the characteristics of the primary tumor. Currently consensus is the benefit of sentinel node biopsy, and the status of the sentinel node the most important prognostic factor. Adjuvant radiotherapy to the tumor bed and lymph node basis is of particular importance when associated with radical lymphadenectomy. Despite being sensitive to chemotherapy, stage IV MCC has a poor prognosis, with questionable benefit of chemotherapy. **Conclusions:** It is important to keep a low threshold of suspicion for the CCM, in order to optimize the treatment of this aggressive tumor.

KEY-WORDS – Carcinoma, Merkel cell; Sentinel lymph node biopsy; Neoplasm staging; Practice guidelines.

Educação Médica Contínua

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received - Novembro/November 2012; Aceite/Accepted - Dezembro/December 2012

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dra. Vera Teixeira

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Centro Hospitalar de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Tel.: +351 239400400

Fax: +351 239400490

E-mail: vera.teixeira.derm@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Descrito pela primeira vez em 1972¹, o carcinoma de células de Merkel (CCM) é um tumor raro, agressivo, primariamente cutâneo e com diferenciação neuroendócrina. Caracteristicamente, tem uma alta taxa de recidiva local (22-35%)² e de metastização ganglionar (26-60%)²⁻³.

Nas últimas duas décadas a sua incidência triplicou e cerca de 1500 novos casos são diagnosticados a cada ano⁴⁻⁵. Este aumento da incidência tem sido atribuído a uma maior acuidade diagnóstica (uso rotineiro da coloração imuno-histoquímica CK-20) e ao envelhecimento da população.

Os factores epidemiológicos fortemente associados a este tumor são: idade superior a 65 anos, fototipo baixo, exposição solar crónica e imunossupressão⁴ (Tabela 1).

Tabela 1 - Principais factores de risco para carcinoma de células de Merkel

FACTORES DE RISCO PARA CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL

- Idade > 65 anos
- Fototipo I
- Exposição solar crónica
- Imunossupressão

O CCM atinge predominantemente indivíduos idosos de raça caucasiana (média de 74-76 anos) ou indivíduos mais novos se imunodeprimidos (transplantados, linfomas, VIH). O risco de CCM está particularmente aumentado nos doentes com outras neoplasias (mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crónica, melanoma). De igual modo, os doentes VIH e os doentes transplantados têm um risco relativo aumentado em treze e dez vezes, respectivamente⁶⁻⁷.

2. PATOGÉNESE

A patogénese do CCM ainda não está completamente esclarecida, embora se saiba que a imunossupressão e a radiação ultravioleta desempenhem um papel importante².

A hipótese de o CCM derivar das células de Merkel localizadas nas camadas basais da epiderme e folículos pilosos é ainda controversa. As células de Merkel estão associadas aos mecanorreceptores nas papilas dérmicas e apresentam-se como células ovais, claras, com cerca de 10-15µm de diâmetro, núcleo lobulado e múltiplos pequenos nucléolos⁸⁻⁹. A favor desta hipótese é a semelhança entre as células de Merkel e as células tumorais do CCM, com grânulos densos citoplasmáticos delimitados por membrana e agregados paranucleares de filamentos intermédios com positividade imunohistoquímica para a CK-20. No entanto, a maioria dos CCM são intradérmicos, e apenas 10% dos CCM originam-se

Educação Médica Contínua

na epiderme. Uma hipótese alternativa seria a de estes tumores originarem-se de uma *stem cell* pluripotencial que adquire características neuroendócrinas durante a transformação maligna¹⁰.

Outros factores têm sido associados ao desenvolvimento de CCM: radiação ultravioleta, infecção pelo poliomavírus e imunossupressão. O provável papel da radiação ultravioleta na etiologia de alguns casos de CCM é apoiado pela localização preferencial das lesões em áreas foto-expostas. Cerca de 80% dos CCM localizam-se na cabeça, pescoço e membros. CCM tem sido descrito em doentes tratados com PUVA, com um risco aumentado em cerca de 6 vezes¹¹.

O poliomavírus das células de Merkel parece estar relacionado com o desenvolvimento de CCM e pode ser responsável por alguns casos de CCM que surgem nas áreas foto-protegidas.

Num estudo Finlandês, o DNA do poliomavírus foi detectado em 91 de 114 doentes ao longo de um período de 25 anos¹². Nos 22 controlos com outros tumores (glioblastomas ou melanoma) não foi detectado o poliomavírus. O comportamento dos CCM associado ao poliomavírus parece diferir dos CCM não associados ao poliomavírus. Nesse estudo, os CCM DNA+ tinham maior envolvimento dos membros, menos metastização regional e melhor sobrevida global.

3. CLÍNICA

A lesão primária do CCM não apresenta nenhuma característica patognómica e o diagnóstico diferencial clínico inclui carcinoma basocelular ou espinhocelular, quisto epidermoide, granuloma piogénico e melanoma acrómico.

A apresentação típica é um nódulo dérmico ou subcutâneo violáceo ou de tonalidade da cor da pele, brilhante, duro, indolor e de rápido crescimento. Raramente, a superfície cutânea pode estar ulcerada.

A mnemónica AEIOU tem sido usada para descrever as suas características clínicas e demográficas: assintomático, expansão rápida, imunossupressão, idade superior a 50 anos ("older") e exposição à radiação ultra-violeta. Cerca de 89% dos doentes têm pelo menos três destas características¹⁴.

4. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de CCM pode ser difícil à microscopia eletrónica convencional devido à sua semelhança com outros tumores de pequenas células pouco diferenciados (carcinoma de pequenas células do pulmão, linfoma, neuroblastoma, carcinoide metastático, melanoma acrómico, carcinoma dos ductos sudoríparos, histiocitose de células de Langerhans, sarcoma de Ewing)¹⁵. As técnicas de imunohistoquímica ou de microscopia eletrónica são geralmente necessárias para um diagnóstico definitivo (Tabela 2).

É composto por células basofílicas, pequenas, redondas a ovais, com núcleos hiper cromáticos e citoplasma escasso. Geralmente desenvolve-se na derme e estende-se ao tecido celular subcutâneo. Invasão vascular e perineural, elevada taxa mitótica são características frequentemente encontradas no CCM. A ulceração é rara e o atingimento epidérmico tem sido descrito em 5-30% dos tumores, quer sob a forma de epidermotropismo ou carcinoma *in situ*¹⁶⁻¹⁷.

Apesar de não ter relevância clínica, habitualmente consideram-se três padrões histológicos, sem implicações terapêuticas ou de prognóstico^{8,18}:

- **Tipo intermédio**, o mais comum (50%) – ninhos compactos de células de tamanho intermédio;
- **Tipo trabecular** – rede de trabéculas separadas por bandas de tecido conjuntivo; observado em associação com outros subtipos histológicos;

Tabela 2 - Diagnóstico diferencial imunohistoquímico do carcinoma de células de Merkel

TUMOR	CK 20	CK 7	NSE	NFP	S100	LCA	TTF1
CCM	+	-	+	+	-	-	-
Carcinoma de pequenas células do pulmão	-	+	+	-	-	-	+
Linfoma	-	-	-	-	-	+	-
Tumor neuroendócrino primitivo	-	-	+	Raramente +	-	-	-
Melanoma de pequenas células	-	-	+	-	+	-	-

CK 20: citoqueratina 20; CK 7: citoqueratina 7; NSE: neuroenolase específica; NFP: proteína dos neurofilamentos; S100: proteína S100; LCA: antígeno comum leucocitário; TTF1: factor 1 de transcrição tiroideia; +: marcação positiva; -: marcação negativa. Adaptado de Poulsen, M. Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol* 2004; 5:593. Copyright© 2004 The Lancet.

Educação Médica Contínua

- **Tipo de pequenas células**, o mais raro – células hiper cromáticas distribuídas de forma difusa; este padrão histológico tem considerável *overlap* com o carcinoma de pequenas células do pulmão.

Na análise imunohistoquímica as células de Merkel têm propriedades quer epiteliais, quer neuroendócrinas. A imunoreactividade para os filamentos intermediários tais como as citoqueratinas distingue o CCM de outros tumores indiferenciados (Tabela 2). Tipicamente, o CCM cora positivamente com a CK-20 (89-100%), em padrão tipo borrão citoplasmático, paranuclear. No entanto, até cerca de 33% dos carcinomas de pequenas células do pulmão (CPCP) e 3-4% dos carcinomas de pequenas células extra-pulmonar coram positivamente com a CK-20.

A detecção imunohistoquímica de filamentos intermediários, factor 1 de transcrição tiroideia (TTF-1) e marcadores neuroendócrinos é útil na diferenciação do CCM do carcinoma de pequenas células metastático.

A CK-7 geralmente é expressa no carcinoma de pequenas células do pulmão, mas caracteristicamente negativa no CCM. A proteína dos neurofilamentos (NFP) tem expressão menos frequente nos CCM (63-100%) do que a CK-20. No entanto, assume importância na distinção do CCM dos CPCP, uma vez que é sempre negativa neste último. Por fim, o CCM é sempre negativo para a marcação da proteína S100 e antigénio comum leucocitário, facultando a distinção de melanoma e linfoma, respectivamente.

5. ESTADIAMENTO

Como abordagem inicial é fundamental realizar um exame físico completo, com investigação da pele e das cadeias ganglionares. É recomendado realizar ecografia das cadeias ganglionares regionais. Alguns autores recomendam ainda a realização de TAC toraco-abdominal, assim como crânio-encefálica quando a lesão está localizada na cabeça ou no pescoço. A utilidade da RMN ou PET deve ser enquadrada caso a caso.

Actualmente a presença ou ausência de envolvimento ganglionar é o factor preditivo de sobrevida mais importante¹⁹. Numa das maiores séries de doentes com CCM, que realizaram biopsia de gânglio sentinela (BGS) (251 doentes), foi estimada uma taxa de sobrevida aos 5 anos de 97% para os doentes com BGS negativa versus 52% nos doentes com BGS positiva³. Além disso, o *status* ganglionar é parte integrante do actual sistema de estadiamento, com importantes considerações prognósticas.

Vários estudos, em que avaliaram o uso da BGS em doentes sem adenopatias clinicamente palpáveis, reportaram uma taxa de positividade da BGS em 20-30%²⁰⁻²¹. O apoio das colorações imuno-histoquímicas, nomeadamente da CK-20, é fundamental na identificação de micrometástases de CCM.

Historicamente têm sido usados vários sistemas de estadiamento no CCM, com discrepâncias a nível da classificação da agressividade da neoplasia. Recentemente, os vários sistemas foram revistos e consolidados no sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)²².

Este sistema é apresentado em maior detalhe na Tabela 3, e de forma resumida:

- **Estadio I:** Tumor primário ≤ 2 cm, sem evidência de atingimento ganglionar;
- **Estadio II:** Tumor primário > 2 cm (T2 ou T3) ou tumor primário com atingimento do osso, músculo, fáscia ou cartilagem (T4);
- **Estadio III:** Qualquer tumor primário com atingimento ganglionar regional;
- **Estadio IV:** Metástases além dos gânglios linfáticos regionais, independentemente do tipo de tumor primário e do atingimento ganglionar.

Cerca de 70% dos doentes têm doença localizada ao diagnóstico (Estadio I e II), enquanto 25% têm atingimento das cadeias ganglionares regionais (Estadio III). A apresentação com doença metastática (Estadio IV) é relativamente rara (5% dos casos)^{2-3,23}. Apesar da doença metastática ser relativamente rara ao diagnóstico, um terço dos doentes pode desenvolver doença sistémica (fígado, osso, cérebro, pele).

6. TRATAMENTO

Os dois principais componentes da abordagem terapêutica do CCM são a cirurgia e a radioterapia (RT). O CCM é radiosensível e a RT tem sido usada como tratamento adjuvante à cirurgia. É recomendada uma abordagem terapêutica multidisciplinar²⁴ (Fig. 1).

6.1. Cirurgia

Como abordagem inicial, a cirurgia permanece o *gold-standard*. São recomendadas margens cirúrgicas de 1 cm para tumores com dimensões inferiores a 2 cm e margens de 2 cm naqueles tumores com mais de 2 cm^{3,25}. Quando anatomicamente não é possível cumprir estas recomendações, é proposto margem cirúrgica de 1cm ou abordagem cirúrgica segundo o método

Educação Médica Contínua

Tabela 3 - Sistema de estadiamento TNM do carcinoma de células de Merkel

SISTEMA DE ESTADIAMENTO TNM				
Tumor primário (T)				
Tx	Tumor primário não pode ser detectado			
TO	Sem evidência do tumor primário (p.e., doença ganglionar/metastática sem tumor primário associado)			
Tis	Tumor primário <i>in situ</i>			
T1	Tumor primário ≤2cm			
T2	2 cm ≥ Tumor primário ≤5cm			
T3	Tumor primário ≥5cm			
T4	Tumor primário atinge o osso, músculo, fáscia ou cartilagem			
Gânglios regionais (N)				
Nx	Gânglios regionais não podem ser avaliados			
N0	Sem metástases ganglionares			
cN0	Sem gânglios palpáveis (exame anatomo-patológico não realizado)			
pN0	Gânglios negativos ao exame anatomo-patológico			
N1	Gânglio(s) regionais com metástases			
N1a	Micrometástases ^I			
N1b	Macrometástases ^{II}			
N2	Metástases em trânsito ^{III}			
Metástases à distância (M)				
M0	Sem metástases à distância			
M1	Metástases à distância			
M1a	Metástases cutâneas, tecido subcutâneo ou gânglios linfáticos distantes			
M1b	Metástases pulmonares			
M1c	Metastização para outros órgãos			
ESTADIAMENTO ^{IV}				TAXAS DE SOBREVIVÊNCIA ³
Estadio 0	Tis	N0	M0	100% aos 5 anos
Estadio IA	T1	pN0	M0	81 % aos 5 anos
Estadio IB	T1	cN0	M0	
Estadio IIA	T2/T3	pN0	M0	
Estadio IIB	T2/T3	cN0	M0	81 % aos 5 anos
Estadio IIC	T4	N0	M0	
Estadio IIIA	Qualquer T	N1a	M0	52% aos 5 anos
Estadio IIIB	Qualquer T	cN1/N1b/N2	M0	
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	11% aos 2 anos

Nota: cTNM corresponde à classificação clínica, pTNM à classificação patológica.

^IMicrometástases (N1a) são definidas como células tumorais isoladas no gânglio linfático. As micrometástases são diagnosticadas após biopsia do gânglio sentinela ou linfadenectomia electiva.

^{II}Macrometástases são definidas clinicamente como metástases ganglionares clinicamente detectáveis e confirmadas histologicamente.

^{III}Metástases em trânsito: lesões tumorais distintas do tumor primário e localizadas entre a lesão primária e os gânglios linfáticos regionais ou distante à lesão primária.

^{IV}Doentes com carcinoma de células de Merkel sem evidência de metástases ganglionares ou à distância são divididos em dois estadios: Estadio I se tumor primário ≤ 2 cm de tamanho e Estadio II se tumor primário ultrapassa os 2 cm. Posteriormente, os Estadios I e II são divididos em subestadios A e B consoante o método de avaliação ganglionar. Estadio II tem um subestadio adicional (IIC) para os tumores com invasão extracutânea (T4) e atingimento ganglionar negativo, independentemente desse status ganglionar ter sido determinado clinicamente ou histologicamente. O estadio III é também dividido em categoria A e B para os doentes com atingimento ganglionar microscópico ou clinicamente oculto (IIIA) e gânglios macroscopicamente atingidos (IIIB). O estadio IV não apresenta subgrupos. Adaptado de American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010. Cancer Staging Manual, Seventh Edition, Springer New

Educação Médica Contínua

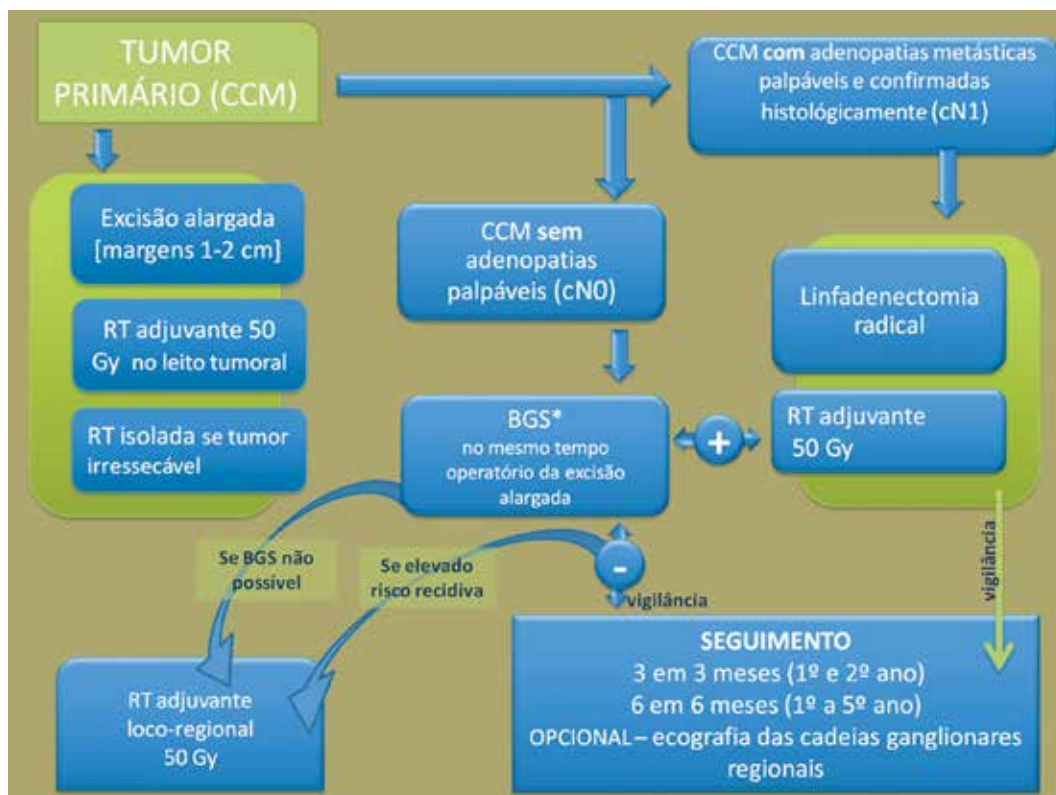


Fig. 1 - Algoritmo da abordagem multidisciplinar do carcinoma de células de Merkel.

de Mohs. A radioterapia é uma opção no controlo local da doença, quando não é possível obter margens cirúrgicas negativas.



Fig. 2 - Doente de 79 anos de idade com múltiplas metástases cutâneas de CCM (Estádio IV), cujo tumor primário não foi possível identificar.

A biopsia do gânglio sentinela geralmente realizada no mesmo tempo operatório do alargamento excisional. Quando existe atingimento ganglionar está recomendada linfadenectomia completa com posterior RT adjuvante. No entanto, não foi demonstrado que a linfadenectomia aumente a sobrevida global²⁶⁻²⁷.

6.2. Radioterapia

Actualmente o papel da RT é sobretudo como tratamento adjuvante à cirurgia, ou como terapêutica de 1ª linha nos casos inoperáveis ou quando o doente recusa cirurgia.

A realização de RT, direcionada à *loca* cirúrgica, após excisão do tumor primário mostrou diminuir a incidência de recidiva local em cerca de 3,7 vezes²⁸ e pode aumentar a sobrevida global²⁹. A dose habitual no tratamento de CCM localizado é 50 Gy com 3cm de margem e uma dose de reforço de 19Gy no leito tumoral.

A recomendação de RT adjuvante nas cadeias ganglionares regionais é ditada pelo *status* do gânglio sentinela. Existe evidência de que a cirurgia seguida de RT adjuvante nas cadeias ganglionares regionais diminui

Educação Médica Contínua

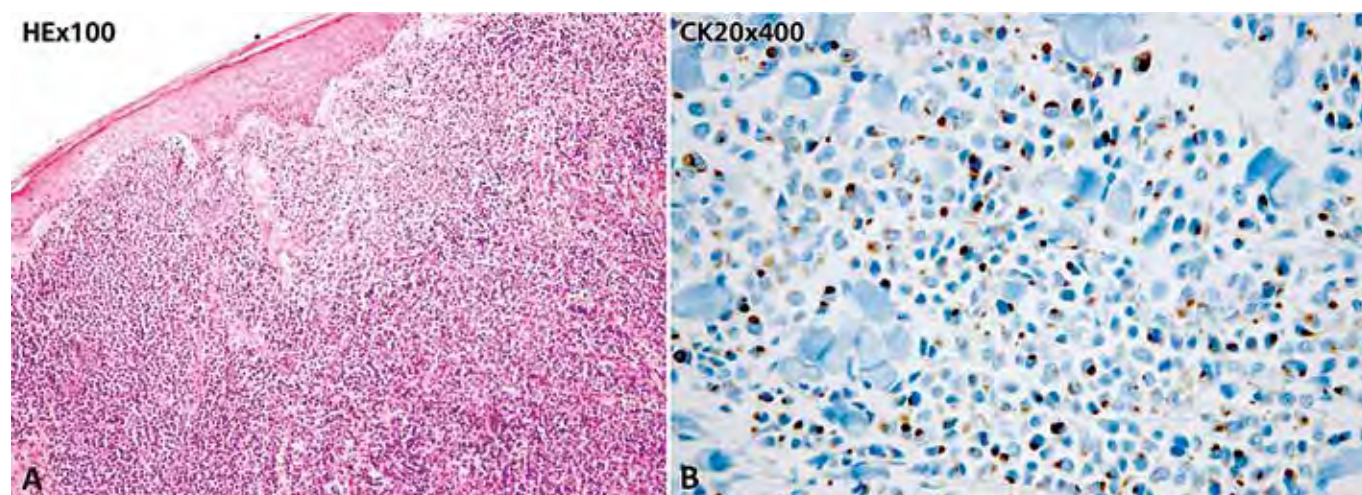


Fig 3 - (A) Infiltração nodular dérmica com ulceração e necrose superficial por neoplasia de células pequenas monótonas, com actividade mitótica elevada e hiper cromasia nuclear (referente à doente da Fig. 2). (B) Células neoplásicas CK-20 +, tipo borrão citoplasmático.

significativamente a taxa de recidiva a nível ganglionar e melhora a sobrevida²⁸⁻³⁰.

A RT pode ser considerada como opcional naqueles doentes com baixo risco de recidiva local, incluindo doentes imunocompetentes cujo tumor primário é inferior a 1cm e sem características histológicas de mau prognóstico, alargamento cirúrgico com margens negativas, e BGS negativa.

Se o gânglio sentinela for positivo, está recomendada radioterapia após a linfadenectomia radical. Doentes com risco aumentado de recidiva regional incluem aqueles com atingimento ganglionar macroscópico, múltiplos gânglios envolvidos ou com extensão extracapsular.

Nos casos em que não foi realizada BGS ou o valor preditivo da BGS pode ser questionável (p.e., drenagem linfática comprometida ou sem estudo imunohistoquímico), a RT das cadeias ganglionares regionais deve ser considerada, sobretudo nos tumores com dimensões superiores a 2cm. Devido à complexidade da BGS na cabeça e pescoço, deve ser considerada RT adjuvante mesmo nos casos de BGS negativos. Para lesões do tronco ou membros, cuja BGS foi negativa (H&E e estudo imunohistoquímico), a realização de RT poderá ser evitada.

Ou seja, em virtude do CCM ser um tumor radio-sensível, a RT adjuvante está recomendada, de um modo geral, em todos os doentes, excepto naqueles de baixo-risco. A medição desse risco é realizada com base nas características do doente (estado do sistema imunitário, estado geral), características do tumor

e ganglionares (tamanho do tumor primário, invasão linfo-vascular, profundidade da invasão, extensão extracapsular) e aspectos técnicos (drenagem linfática alterada, locais difíceis, margens atingidas, BGS não realizada). A morbilidade associada à RT, especialmente após linfadenectomia, deve ser sempre considerada com o risco de recidiva.

De referir ainda que a abordagem dos doentes com adenopatias palpáveis, confirmadas histologicamente como metastáticas, é idêntica à descrita para os doentes com BGS positiva.

6.3. Quimioterapia (QT)

O papel da QT no tratamento do CCM permanece duvidoso. Na ausência de metástases, a QT não aumenta a sobrevida global, devendo por isso, ser reservada para os casos com metástases à distância³¹. Nesses casos, apesar de haver resposta inicial favorável à QT na maioria dos doentes, também não foi demonstrado aumento da sobrevida³². A duração média de resposta são 8 meses. Os agentes mais frequentemente usados são escolhidos com base no comportamento biológico do CCM que é semelhante ao carcinoma de pequenas células do pulmão. Os dois regimes classicamente propostos são: associação de carboplatina e etoposido e a combinação de ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina³³⁻³⁴. O papel da cirurgia na abordagem das metástases à distância é limitado e sobretudo a título paliativo. Nos doentes idosos com doença avançada devem ser considerados, sobretudo, os cuidados paliativos.

Educação Médica Contínua

7. SEGUIMENTO E PROGNÓSTICO

É recomendada vigilância apertada após o tratamento, dado o elevado risco de recidiva ou de metastização. Apesar de a literatura não ser consensual, sugere-se a vigilância cada 3 meses durante os primeiros 2 anos e posteriormente de 6 em 6 meses mais 3 anos. A realização de ecografia das cadeias ganglionares regionais é opcional. TAC, RMN e PET devem ser consideradas numa base individual. As taxas globais de sobrevida aos 5 anos variam entre 30-64%, com cerca de 81% aos 5 anos no Estadio I e 11% nos doentes em Estadio IV aos 2 anos de seguimento^{28,35-39} (Tabela 3).

BIBLIOGRAFIA

1. Tokar C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972; 105:107.
2. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(3):204-8.
3. 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(10):2300-9.
4. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol.* 2005; 1; 89(1):1-4.
5. Lemos B, Nghiem P. Merkel cell carcinoma: more deaths but still no pathway to blame. *J Invest Dermatol.* 2007; 127(9):2100-3.
6. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet.* 2002; 359(9305):497-8.
7. Kassem A, Technau K, Kurz AK, Pantulu D, Loning M, Kayser G, et al. Merkel cell polyomavirus sequences are frequently detected in nonmelanoma skin cancer of immunosuppressed patients. *Int J Cancer.* 2009; 125:356.
8. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29:143.
9. Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer* 2008; 113:2549-58.
10. Hoeffler H, Denk H, Lackinger E, Helleis G, Polak JM, Heitz PU. Immunocytochemical demonstration of intermediate filament cytoskeleton proteins in human endocrine tissues and (neuro-) endocrine tumours. *Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1986; 409:609.
11. Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med.* 1998; 339:1247-48.
12. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008; 319:1096.
13. Busam KJ, Jungbluth AA, Rektman N, Coit D, Pulitzer M, Bini J, et al. Merkel cell polyomavirus expression in Merkel cell carcinomas and its absence in combined tumors and pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(9):1378-85.
14. 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(3):375-81.
15. Weedon D. *Skin pathology.* New York: Churchill Livingstone; 2002.
16. Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, McCarthy WF, Lupton GP, Graham JH. Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37(5 pt 1):734-9.
17. Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: a clinicopathologic study with prognostic implications. *J Cutan Pathol.* 2004; 31:217-23.
18. Goessling W, McKee PH, Mayer RJ. Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20:588-98.
19. Lemos BD, Storer BE, Lyer 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(5):751-61.
20. Hill AD, Brady MS, Coit DG. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma. *Br J Surg.* 1999; 86:518-521.
21. Messina JL, Reintgen DS, Cruse CW, Rappaport DP, Berman C, Fenske NA, et al. Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1997; 4:389-95.
22. Patricia Tai. *Merkel Cell Carcinoma.* In: Robert S Stern, June K Robinson, editors. *AJCC Staging Manual.* New York: Springer; 2009. p.325.
23. Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, Stark P, Smith BL, Finkelstein DM, et al. Multimodality management

Educação Médica Contínua

- of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg.* 1999; 134: 388-92.
24. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer.* 2007; 110(1):1-12.
 25. Swann MH, Yoon J. Merkel cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2007; 34:51.
 26. 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.
 27. Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel cell carcinoma. Diagnosis and treatment. *Dermatol Surg.* 1995; 21(8):669-83.
 28. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL, Otley CC. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2006; 142(6):693-700.
 29. Veness MJ, Morgan GJ, Gebiski V. Adjuvant locoregional radiotherapy as best practice in patients with Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2005; 27(3):208-16.
 30. 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(9):1043-7.
 31. Garneski KM, Nghiem P.J. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *Am Acad Dermatol.* 2007; 57(1):166-9.
 32. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 1999 85(12):2589-95.
 33. Tai PT, Yu E, Winquist E, Hammond A, Stitt L, Tonita J, et al.. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol.* 2000; 18(12):2493-9.
 34. Poulsen MG, Rischin D, Porter I, Walpole E, Harvey J, Hamilton C, et al.. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(1):114-9.
 35. Veness MJ, Perera L, McCourt J, Shannon J, Hughes TM, Morgan GJ, et al. Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy. *Aust N Z J Surg.* 2005; 75:275-81.
 36. 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.
 37. Pacella J, Ashby M, Ainslie J, Minty C. The role of radiotherapy in the management of primary cutaneous neuroendocrine tumors (Merkel cell or trabecular carcinoma): experience at the Peter MacCallum Cancer Institute (Melbourne, Australia). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 14:1077-84.
 38. Wong KC, Zuletta F, Clarke SJ, Kennedy PJ. Clinical management and treatment outcomes of Merkel cell carcinoma. *Aust NZ J Surg.* 1998; 68:354-8.
 39. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, Urmacher C, Knapper WK. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg.* 1991; 126:1514-9.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- Quais são os principais factores de risco para carcinoma de células de Merkel?
- Quais são os critérios do actual sistema de estadiamento da *American Joint Committee on Cancer*?
- Qual é o factor prognóstico mais importante?
- Quando está preconizado a realização de radioterapia?
- A quimioterapia aumenta a sobrevida global nos doentes com carcinoma de células de Merkel?

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Patricia Tai. Merkel Cell Carcinoma. In: Robert S Stern, June K Robinson, editors. *AJCC Staging Manual*. New York: Springer; 2009. p.325.
2. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, Wong SL. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007; 110(1):1-12.
3. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol*. 2005; 1; 89(1):1-4.
4. Kassem A, Technau K, Kurz AK, Pantulu D, Loning M, Kayser G, Stickele E. et al. Merkel cell polyomavirus sequences are frequently detected in nonmelanoma skin cancer of immunosuppressed patients. *Int J Cancer* 2009; 125:356.
5. Lemos BD, Storer BE, Lyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, Johnson TM, 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(5):751-61.
6. 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(9):1043-7.