

## CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL – REVISÃO DE 7 CASOS

Rita Cabral<sup>1</sup>, Ana Brinca<sup>2</sup>, Ricardo Vieira<sup>2</sup>, Angelina Mariano<sup>3</sup>, Óscar Tellechea<sup>4</sup>, Américo Figueiredo<sup>5</sup>

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

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

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant Dermatology and Venereology

<sup>4</sup>Chefe de Serviço e Professor de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief and Professor, Dermatology and Venereology

<sup>5</sup>Chefe de Serviço, Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

**RESUMO – Introdução:** O carcinoma de células de Merkel é um carcinoma neuro-endócrino raro, agressivo que se manifesta geralmente nos idosos. Apresenta-se geralmente como um nódulo de crescimento rápido localizado preferencialmente na cabeça, pescoço ou membros. Tem elevada taxa de recorrência loco-regional e à distância. A excisão cirúrgica radical é o tratamento consensual e o papel da linfadenectomia, da radioterapia e da quimioterapia ainda não está claramente estabelecido. **Material e Métodos:** O objectivo deste estudo retrospectivo passou por avaliar os doentes com carcinoma de células de Merkel observados no nosso serviço entre os anos de 2000 e 2009 relativamente ao sexo, idade, raça, clínica, localização do tumor, estadio, neoplasias associadas, tratamento e evolução. **Resultados:** Os dados desta casuística foram concordantes com os da literatura, nomeadamente quanto à idade, associação com processos linfoproliferativos B, elevadas taxas de recidiva loco-regional e de mortalidade.

**PALAVRAS-CHAVE** – Carcinoma de células de Merkel; Carcinoma neuro-endócrino.

## MERKEL CELL CARCINOMA – REPORT OF 7 CASES

**ABSTRACT – Introduction:** Merkel cell carcinoma is a rare, aggressive cutaneous neuroendocrine carcinoma that affects primarily elderly people. Patients present with a rapidly growing nodule, preferably located at the head, neck and limbs. Merkel cell carcinoma as a propensity for local recurrence and regional lymph node metastases and wide local excision is the initial consensual approach. The role of lymph node dissection, radiation therapy and chemotherapy is not yet clearly established. **Material and Methods:** The aim of this retrospective study was to evaluate Merkel cell carcinoma patients followed in our department between the years 2000 and 2009, regarding sex, age, race, clinical features, location, stage, associated malignancies, treatment and evolution. **Results:** Our data are consistent with the literature, namely regarding age, associated lymphoproliferative disease and high local recurrence and mortality rates.

**KEY-WORDS** – Carcinoma, Merkel cell; Skin neoplasms; Carcinoma, neuroendocrine.

**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.

## Artigo Original

*Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/ Received – Janeiro/January 2013; Aceite/Accepted – Março/March 2013

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

### Correspondência:

Dr.ª Rita Cabral

Serviço de Dermatologia e Venereologia  
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra  
Praceta Mota Pinto  
3000-075 Coimbra, Portugal  
Tel: +351 239400420  
Fax: +351 239400490  
E-mail: ritaca@portugalmail.com

### INTRODUÇÃO

O carcinoma de células de Merkel (CCM) ou carcinoma neuro-endócrino cutâneo é uma neoplasia rara, constituindo menos de 1% das neoplasias cutâneas. A sua incidência tem vindo a aumentar<sup>1</sup>. É uma neoplasia predominantemente dos idosos, caucasóides, imunodeprimidos, e pensa-se que a exposição solar cumulativa desempenhe um papel importante na sua etiopatogenia.

A sua histogénese ainda não foi comprovada mas, tal como o nome indica, pensa-se ter origem nas células de Merkel, constituintes da população de células dendríticas da epiderme, derivadas da crista neural e localizadas na camada basal da epiderme ou em agregados, formando os discos pilosos tácteis de Pinkus<sup>2</sup>. Pensa-se funcionarem como mecano-receptores de adaptação lenta que medeiam o sentido do toque e movimento piloso<sup>3</sup>. Recentemente um grupo de investigadores identificou um novo vírus, o poliomavírus das células de Merkel, integrado no genoma das células tumorais de 80% dos doentes<sup>4</sup>, pelo que poderá ser um factor contribuinte na patogénese desta neoplasia.

Clinicamente apresenta-se como um nódulo ou tumor subcutâneo assintomático, eritematoso, duro e solitário, geralmente não ulcerado, e com dimensões variáveis entre 0,8 a 4 cm de diâmetro, com crescimento rápido num período de poucas semanas a meses<sup>3,4</sup>.

O diagnóstico é realizado através do exame

histológico e confirmado por imuno-histoquímica para demonstração do fenótipo neuro-endócrino. Histologicamente o CCM surge como um tumor dérmico assimétrico com margens irregulares, monomórfico, constituído por células azuladas dispostas em bandas ou ninhos, com citoplasma escasso e cromatina com um padrão em “sal e pimenta”. O tumor estende-se para a derme reticular e hipoderme, poupando a derme papilar, epiderme e anexos. Com um elevado índice mitótico, são frequentemente observadas mitoses atípicas. De acordo com a disposição e aspecto das células, são definidos três padrões histológicos: o padrão de pequenas células, o trabecular e o intermédio, apesar de serem frequentes várias formas mistas e de transição entre estes padrões. Assumindo uma diferenciação epitelial e neuro-endócrina, o CCM apresenta positividade para o antigénio epitelial de membrana (EMA), neurofilamento, enolase neuro-específica (NSE), sinaptofisina, cromogranina, CD56 (molécula de adesão neural) e citoqueratina (CK)20<sup>2</sup>. A marcação imuno-histoquímica é essencial para o diagnóstico diferencial com outras neoplasias como o carcinoma de pequenas células do pulmão, linfoma, sarcoma de Ewing e carcinoma salivar.

Dos vários sistemas de classificação usados para determinar o estadió do CCM, em 2010 o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e o *International Union Against Cancer* (UICC) aprovaram a classificação TNM para aplicação tanto em protocolos de tratamento como nos estudos clínicos<sup>1,5</sup>. O UICC divide o

CCM em doença local (estádios I e II), regional (estádio III) e disseminada (estádio IV)<sup>6</sup>, de acordo com a dimensão da lesão primitiva (<2cm ou ≥2cm) e a existência de envolvimento ganglionar regional ou lesões secundárias à distância (Tabela 2).

Nos estádios I e II da UICC, os protocolos terapêuticos recomendam a excisão local alargada da lesão primária (cirurgia de Mohs ou convencional com margens de 2-3 cm), associada ou não a radioterapia e/ou biopsia de gânglio sentinela. A biopsia do gânglio sentinela, embora não consensual, é actualmente considerada um instrumento útil para um estadiamento inicial preciso, com significado terapêutico e prognóstico<sup>1,7</sup>. Para o estágio III da UICC preconiza-se a excisão local alargada e linfadenectomia, associada ou não a radioterapia e/ou quimioterapia e, para o estágio IV, tratamento paliativo através do recurso eventual à cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia. Esta última modalidade ainda não foi comprovada por ensaios clínicos, com a agravante de não se observar o aumento da sobrevivência mas, pelo contrário, se assistir a uma elevada taxa de mortalidade associada ao seu uso<sup>4,5</sup>.

O CCM tem um comportamento agressivo com altas taxas de recorrência loco-regional e de metastização por via linfática ou hematológica. Cerca de 10 a 45% dos doentes apresentam doença ganglionar na altura do diagnóstico e 50-75% durante a evolução da doença. A taxa de recorrência local pode ocorrer em 25-44% dos casos. A metastização ocorre predominantemente para a pele (28%), gânglios linfáticos (27%), fígado (14%) e pulmão (10%), podendo também ocorrer para o cérebro e osso<sup>1,2</sup>. Por este motivo, os doentes devem ser submetidos a um seguimento apertado, particularmente nos primeiros dois anos, já que o tempo médio para a recorrência local ou regional e o aparecimento de metástases à distância é, respectivamente, de 8 e 18 meses<sup>8</sup>.

O objectivo deste estudo foi rever os casos de CCM tratados no nosso serviço e correlacionar com os dados obtidos em outras séries.

### MATERIAL E MÉTODOS

Realizámos uma análise retrospectiva do arquivo histopatológico do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, de Janeiro de 2000 a Março de 2009 e obtivemos 7 doentes com o diagnóstico de CCM.

Foram estudados vários parâmetros: idade, sexo, tipo, dimensão, localização e tempo de evolução da

lesão primitiva, o estágio na altura do diagnóstico, a associação com outras neoplasias, os achados histológicos, o tratamento e a evolução.

### RESULTADOS

Dos 7 doentes com o diagnóstico de CCM, todos da raça caucasóide, 5 eram do sexo feminino. A idade média verificada foi de 75,4 anos ( $\pm 12$  anos), com idades compreendidas entre 64 e 88 anos.

A lesão primitiva observada em todos os doentes consistia num nódulo ou tumor, com dimensões entre 1 e 5cm, localizada na face em 3 casos (Fig. 1), nos membros superiores em 2 casos (Fig. 2) e, nos restantes



**Fig 1** - Lesão tumoral de superfície irregular e friável, localizada na região frontal esquerda.



**Fig 2** - Lesão nodular hemisférica, de coloração avermelhada, brilhante, localizada na face externa do braço esquerdo.

## Artigo Original

**Tabela 1 - Dados demográficos dos 7 doentes com CCM**

	IDADE (ANOS)	SEXO	RAÇA	LESÃO	DIMENSÃO	LOCAL	EVOLUÇÃO (meses)
1	85	M	Caucasóide	Nódulo	3,5	Braço	3
2	88	F	Caucasóide	Nódulo	5	Malar	6
3	66	F	Caucasóide	Nódulo	2	Glúteo	5
4	72	F	Caucasóide	Nódulo	4	Coxa	12
5	78	F	Caucasóide	Nódulo	4	Fronte	?
6	75	F	Caucasóide	Nódulo	1	Nariz	1
7	64	M	Caucasóide	Nódulo	4	Braço	4

2 casos nos membros inferiores (Tabela 1). O tempo médio de evolução foi de 5,2 meses, com períodos compreendidos entre 1 e 12 meses.

Três doentes não evidenciavam doença metastática, 3 apresentavam doença ganglionar regional e apenas 1 apresentava doença à distância, nomeadamente metástase cutânea (Fig. 3). Pela classificação TNM, 3 doentes seriam classificados no estágio II, 3 num estágio III e apenas 1 no estágio IV (Tabela 2).



**Fig. 3 -** Lesão de características semelhantes às da Fig. 1, representando uma metástase cutânea de menores dimensões, localizada na região mamária esquerda.

Em termos de neoplasias associadas, 2 doentes tinham antecedentes de leucemia linfocítica crónica e 1 doente tinha antecedentes de um carcinoma basocelular da face.

O padrão histológico observado foi o intermédio em todos os casos. A positividade para CK20 e NSE também se observou na totalidade dos doentes.

**Tabela 2 - Estadiamento TNM para CCM<sup>6</sup>**

$T_x$	Tumor primitivo não avaliado	NX	Gânglios regionais não avaliados
$T_0$	Sem evidência do tumor primitivo	N0	Sem metástases ganglionares regionais
$T_1$	Tumor $\leq 2$ cm	N1	Com metástases ganglionares regionais
$T_2$	Tumor 2-5 cm	MX	Metástases à distância não avaliadas
$T_3$	Tumor $> 5$ cm	M0	Sem metástases à distância
$T_4$	Invasão de estruturas extradérmicas	M1	Com metástases à distância
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estádio III	T4	N0	M0
	Qq T	N1	M0
Estádio IV	Qq T	Qq N	M1
Estádio I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Estádio II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Estádio III	Qq T	N1	M0
	Qq T	Qq N	M1

Todos os doentes foram submetidos a excisão radical da lesão tumoral com uma margem mínima de 2,5 cm. Quatro doentes realizaram apenas cirurgia, 3 realizaram tratamento adjuvante (radioterapia num doente e quimioterapia em 2) e 3 realizaram esvaziamento ganglionar regional.

A progressão da doença, quer em termos de recorrência local, ganglionar regional ou à distância, veio a ocorrer em 4 doentes (57,1%). O tempo médio de recidiva foi de 6,5 meses para a recorrência local, que ocorreu em 2 doentes, de 9 meses para a metastização ganglionar regional e de 11 meses para a metastização à distância, que se manifestou em 2 doentes na forma de metástases cutâneas. A morte ocorreu, devido à doença, em 5 doentes, em média aos 26 meses.

Até ao momento os doentes apresentaram um tempo médio de seguimento de 24 meses, com 2 doentes vivos à data do estudo.

### DISCUSSÃO

O CCM é um carcinoma raro, agressivo, constituindo a segunda causa de morte mais frequente por cancro cutâneo não melanoma, com uma taxa de mortalidade cerca de 33% superior à do melanoma<sup>4</sup>. Comparativamente com o melanoma, a sua incidência triplicou<sup>2</sup> o que tem suscitado um acréscimo de atenção, não só no que diz respeito às causas que poderão ter levado a este aumento (aumento da acuidade diagnóstica, envelhecimento da população, aumento do número de doentes com imunossupressão), mas também no que diz respeito à tentativa de definição de protocolos de tratamento mais consensuais.

Deverá ser sempre uma entidade a considerar no diagnóstico diferencial das neoplasias cutâneas, apesar do seu diagnóstico ser desafiador, quer em termos clínicos, quer em termos histopatológicos. A apresentação clínica é relativamente inespecífica, motivo pelo qual muitas vezes apenas os achados microscópicos e, posteriormente, a marcação imuno-histoquímica específica da diferenciação epitelial e neuro-endócrina permita o diagnóstico definitivo. O padrão histológico do nosso estudo é concordante com aquele que é mais frequente na generalidade das séries da literatura, assim como a alta percentagem de marcação positiva para CK20 e NSE.

Os nossos dados corroboram igualmente a literatura, nomeadamente em relação à idade, à associação com processos linfoproliferativos B (observada em 2 doentes), as altas taxas de recorrência local (28,5%

**Tabela 3 - Comparação dos dados obtidos no nosso estudo com os do IPOFG Lisboa, 1988-2001, 26 casos, Margarida Rafael et al<sup>9</sup>**

	IPO-Lisboa	HUC	Literatura
<b>Sexo (F:M)</b>	15:11	5:2	M
<b>Idade média (anos)</b>	70,3	75,4	66-71,5
<b>Tempo de evolução (meses)</b>	11	5,2	1-15
<b>Localização (%)</b>			
Cabeça	57,7	42,9	37-70
Membros	26,9	57,1	30-35
<b>Estadio inicial (%)</b>			
Doença localizada	57,7	42,9	47,7-90
Doença locorregional	30,7	42,9	23-80
Metástases à distância	11,5	14,3	5,7-21
<b>Recidiva/progressão (%)</b>	52	71,4	45-64
<b>TLD (meses)</b>			
Local	3,7	6,5	1-13
Regional	13,3	9	6-12
Distância	42,5	11	10-24
<b>Seguimento médio (anos)</b>	3,7	2,0	
<b>Vivos (%)</b>	44	28,6	60

no nosso estudo) e de mortalidade (71,4%). Comparativamente a uma série nacional de 26 casos, do IPOFG de Lisboa publicada em 2004<sup>9</sup>, também foram obtidos valores concordantes (Tabela 3), com algumas discrepâncias pontuais, nomeadamente na localização da lesão primária, que na nossa casuística predominou nos membros e não na face, bem como o tempo de evolução, que foi mais curto no nosso estudo (5,2 vs 11 meses).

### CONCLUSÕES

O CCM é um carcinoma neuro-endócrino com elevado grau de agressividade e taxas de mortalidade que excedem as do melanoma<sup>4</sup>. Para tal podem contribuir

## Artigo Original

vários factores: desde um diagnóstico inicial tardio, não só pela manifestação clínica inespecífica como pela necessidade de uma investigação histopatológica e imuno-histoquímica aprofundadas, passando pela inexistência de consensualidade quanto aos protocolos terapêuticos adoptados, o que dificulta também a comparação entre as diversas séries publicadas.

Um elevado grau de suspeição deve ser tido em consideração na prática clínica para instituição precoce de tratamento adequado com vista a reduzir as taxas de recorrência local, regional ou à distância. Um seguimento cuidadoso e apertado também deverá ser instituído, já que, segundo estudos publicados, a progressão da doença ocorre geralmente nos dois primeiros anos de vigilância<sup>1,8</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

1. Hennes S, Vereecken P. Management of Merkel tumours: an evidence-based review. *Curr Opin Oncol.* 2008; 20:280-6.
2. Calder KB, Coplowitz S, Schlauder S, Morgan MB. A case series and immunophenotypic analysis of CK20-/CK7+ primary neuroendocrine carcinoma of the skin. *J Cutan Pathol.* 2007; 34:918-23.
3. Giannotti G, Lazzeri D, Viacava P, Barbieri B, Colizzi L, Fanelli G, et al. Merkel cell carcinoma of the lower extremity: report of four cases and new considerations. *Ann Plast Surg.* 2009; 62:83-6.
4. Becker JC, Schrama D, Houben R. Merkel cell carcinoma. *Cell Mol Life Sci.* 2009; 66:1-8.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Merkel cell carcinoma. V.1.2007. [consultado em Dez 2012]. Disponível em: <http://www.nccn.org>.
6. Sobin LH, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. 6<sup>th</sup> ed. New Jersey: John Wiley and Sons; 2002.
7. Warner RE, Quinn MJ, Hruby G, Scolyer RA, Uren RF, Thompson JF. Management of merkel cell carcinoma: the roles of lymphoscintigraphy, sentinel lymph node biopsy and adjuvant radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15:2509-18.
8. Poulsen M. Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol.* 2004; 5:593-9.
9. Rafael M, Pecegueiro M, Vitorino E, et al. Carcinoma de células de Merkel – revisão de 26 casos. *Trab Soc Port Dermatol Venereol.* 2004; 62: 417-25 .
10. Rey RL, Alba JF, Martín R, García Rozado A, Paradelo S, Robles O, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: Report of seven cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 13: e390-4.
11. Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. Merkel cell carcinoma: a review of management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 16:170-4.
12. Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, Goytia V, Jones WE 3<sup>rd</sup>, Joyner M, et al. A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2007; 30:624-6.
13. Mortier L, Mirabel X, Ferte C, Penel N. Merkel cell carcinoma: current diagnosis and treatment. *Bull Cancer.* 2008; 95:823-7.
14. Guihard S, Noël G. Merkel cell carcinoma, role of radiotherapy and literature review. *Cancer Radiother.* 2009; 13:47-54.
15. Louafi A, Chaussard H, Binder JP, Revol M, Servant JM. Merkel cell carcinoma: study of 24 cases and review of the literature. *Ann Chir Plast Esthet.* 2009; 54:540-4.
16. Saeb-Lima M, Montante-Montes de Oca D, Albores-Saavedra J. Merkel cell carcinoma with eccrine differentiation: a clinicopathologic study of 7 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2008; 12:410-4.
17. Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer.* 2008; 113:2549-58.
18. Veness MJ. Merkel cell carcinoma (primary cutaneous neuroendocrine carcinoma): an overview on management. *Australas J Dermatol.* 2006;47:160-5.
19. Zucchi S. Merkel cell carcinoma: case report and literature review, from a remote region of France. *Rural Remote Health.* 2009;9:1072.