

Carcinoma de células de Merkel: relato de caso e revisão bibliográfica



Jéssica Souza Fraga¹, Luís Fernando Pinto Johnson,² André Ney Menezes Freire¹, André Bouzas de Andrade², Ronald Enrique Delgado Bocanegra², Vitor Sávio Melo Costa²

Palavras-chave: carcinoma de células de Merkel, câncer de pele, poliomavírus
Key-words: Merkel cell carcinoma; skin cancer; polyomavirus

O carcinoma de células de Merkel (CCM) é um tumor neuroendócrino maligno raro, agressivo, com tendência à recidiva precoce e metástases à distância. As células de Merkel são mecanorreceptores localizados na camada basal da epiderme, conectadas a terminais nervosos e bainha radicular de grandes folículos pilosos.¹

Embora seja 40 vezes menos frequente que o melanoma, é considerado o câncer de pele mais letal. Dados epidemiológicos sugerem incidência de aproximadamente 2.500 novos casos por ano na União Europeia. Destes, 1.000 evoluem a óbito pela doença no período.¹

Raça caucasiana, idade avançada (a partir dos 50 anos), sexo masculino, exposição à radiação ultravioleta são considerados fatores de risco para o carcinoma de células de Merkel (CCM). É relatado aumento do risco em pacientes com imunodepressão: linfoma, transplantados, HIV, diabéticos; além de aumento do risco de desenvolvimento de uma segunda neoplasia, como melanoma ou hematológica.²

Relatamos o caso clínico de uma paciente acompanhada em ambulatório de oncologia cirúrgica do Hospital Santa Izabel, tratamento instituído conforme recomendações presentes em guidelines atuais.

RELATO DE CASO

Paciente A.E.S.D, feminino, 73 anos, hipertensa, diabética, apresentando tumoração em coxa direita de aproximadamente 4cm, submetida à ressecção inicial em outro serviço em 2015, com resultado histológico de carcinoma de células de Merkel. Evoluiu com recidiva na mesma topografia dois anos após, sendo submetida à nova ressecção também em outro serviço. Encaminhada ao ambulatório de cirurgia oncológica com resultado de anatomia patológica, evidenciando comprometimento de margem profunda, sendo solicitados exames para estadiamento e programação de nova abordagem cirúrgica.

Tomografia computadorizada de abdome revelou linfonomegalias em região inguinal direita, medindo cerca de 2,9cm x 2,6cm.

A paciente foi submetida a nova reabordagem com ampliação de margens e linfadenectomia inguinocrural direita (figura 1). Devido ao acometimento linfonodal, foi iniciada radioterapia adjuvante. Mantém-se em acompanhamento ambulatorial, sem doença em atividade após tratamento instituído.



Figura 1 - Linfadenectomia Inguinocrural direita.

DISCUSSÃO

O CCM se apresenta tipicamente como um nódulo único, indolor, avermelhado ou violáceo, de consistência firme e elevada, em formato de cúpula, de crescimento rápido, surgindo com maior frequência em áreas expostas ao sol. O acrônimo AEIOU é usado

comumente para descrever suas principais características: assintomático, expansão rápida (< 3 meses), imunodepressão (fator de risco), older (população idosa), UV (exposição à radiação ultravioleta é um dos principais fatores de risco).²

Estão associadas à patogênese do CCM alterações genéticas nos mecanismos de evasão à apoptose, autossuficiência em sinais de multiplicação celular, insensibilidade a inibidores do fator de crescimento, capacidade replicativa ilimitada, potencialização de angiogênese e processos de escape à vigilância imunológica.³ São descritos em literatura dois subtipos de CCM: associado à infecção por poliomavírus (80% dos casos) e a radiação UV.²

Estudos demonstraram que em grande porcentagem das células tumorais existe material genômico viral integrado no DNA hospedeiro e expressão de um elevado número de cópias virais. Ao nível molecular verificaram-se alterações decorrentes da infecção viral, como integração clonal do vírus e a codificação de oncoproteínas que interferiram no funcionamento de proteínas supressoras tumorais, envolvidas nos processos de regulação do ciclo celular.³ Com relação à radiação UV, seus efeitos mutagênicos já são conhecidos para outras neoplasias cutâneas, corroborados, neste caso, pela predileção do CCM por áreas fotoexpostas e presença de casos de tumores metacrônicos e/ou sincrônicos com outras neoplasias cutâneas associadas à radiação UV.^{3,4}

As características morfológicas incluem distribuição dérmica assimétrica em folha e ninhos, podendo ser difusas ou trabeculares, com envolvimento frequente de subcutâneo. A derme papilar, epiderme e adnexa geralmente são poupadas.⁵

O diagnóstico inicial é considerado um desafio. O tempo médio de surgimento da lesão à realização de biópsia é de aproximadamente três meses e, baseado em diversos estudos, o diâmetro médio da lesão primária corresponde a 1.8-2.1cm no período do diagnóstico.² O tumor frequentemente dobra de tamanho em 5-12 dias, podendo chegar ao dobro de seu tamanho em 1-5 dias, em subtipos mais agressivos.² O diagnóstico diferencial frequentemente inclui melanoma, carcinoma basocelular, escamocelular, sarcoma de Ewig, linfoma, entre outros.^{6,7}

CCM tem alta mortalidade e índice de metástases. Cerca de 26% dos casos se apresentam com metástase linfonodal e 8% com metástase à distância, que pode envolver pele, fígado, osso, cérebro ou sistema nervoso central.^{6,7}

O fator mais associado ao risco de metástase é o tamanho do tumor. Contudo, mesmo tumores peque-

nos estão associados com 10-20% de risco de metástase linfonodal. Outras características que influem no prognóstico são índice mitótico e grau de infiltração.³ Tumores com linfonodo positivo estão associados com pior prognóstico e ao risco de metástase. Com base no significado prognóstico do tamanho do tumor primário, metástases locorregionais e metástases à distância, esses parâmetros foram incorporados ao estadiamento do CCM pela American Joint Committee on Cancer (AJCC).⁷

O estadiamento mais recente foi definido em 2017, baseado em dados de 9.387 pacientes com CCM, diagnosticados entre 1998 e 2012. Resultados mostraram que, destes, 65% foram diagnosticados com doença localizada com sobrevida em 5 anos, estimada em 55.6%. Houve redução de sobrevida com o aumento do nível de infiltração tumoral: 55.8% para tumores T1 (< 2cm) e 31.8% para tumores T4, que apresentavam invasão de fáscia, músculo, osso ou cartilagem. Metástase local foi diagnosticada em 26% dos pacientes, com sobrevida em 5 anos, de 35.4%.^{4,8} Neste grupo foram incluídos pacientes com linfonodos clinicamente detectáveis e metástases ocultas. Curiosamente, em pacientes com metástase oculta, a sobrevida correspondeu a 40%; e em pacientes com doença nodal 27%, demonstrando melhor prognóstico em pacientes com linfonodos negativos clinicamente. Por último, em pacientes com metástase à distância, a sobrevida em 5 anos foi estimada em 13.5%, demonstrando o caráter agressivo desta doença.^{4,8}

O tratamento cirúrgico da doença localizada é baseado na ampla excisão local, com margens de 1 a 2cm, até a fáscia, com o objetivo de obter margens cirúrgicas livres de doença. No entanto, nenhum dado prospectivo está disponível para correlacionar o tamanho da margem com o risco de recorrência. Quando a preservação de tecido é crítica devido à localização anatômica do tumor, técnicas com controle de margem periférica e profunda (por exemplo, cirurgia micrográfica de Mohs) podem ser consideradas, desde que não interfiram com a pesquisa do linfonodo sentinela quando indicada.^{4,9}

A pesquisa de linfonodo sentinela deve ser realizada em pacientes que não apresentam linfonodomegalias clinicamente detectáveis.⁹ A localização do leito linfonodal é uma consideração importante na indicação de tratamento. A radioterapia (RT) na região inguinal pode ter menor morbidade que o esvaziamento local, enquanto que o esvaziamento axilar pode ser mais bem tolerado que a radioterapia.⁹

RT após esvaziamento linfonodal não é consensual. Pacientes apresentando tumores com extensão extra-

capsular ou com mais de um linfonodo envolvido têm maior risco de recorrência e a RT deveria ser ofertada a esses pacientes como tratamento adjuvante. No caso de doença locorregional avançada, houve benefício maior da terapia combinada com RT e quimioterapia (QT).⁴

A RT adjuvante no leito tumoral para o controle local está associada a taxas mais baixas de recidiva, embora o impacto na sobrevida ainda não seja claro. RT também pode ser útil em situações específicas, em que as técnicas de preservação de tecido são necessárias. Um estudo retrospectivo, que avaliou 179 pacientes, mostrou uma taxa de recorrência local reduzida após RT para locais de excisão com margens cirúrgicas <10mm, mesmo com margens microscopicamente positivas, embora sem impacto na sobrevida local.⁹

O CCM é muito sensível à quimioterapia, mas as respostas não são duráveis e os tumores geralmente recidivam dentro de 4 a 15 meses. Além disso, a toxicidade associada pode, na verdade, diminuir a sobrevida global.⁹

O avanço no conhecimento da biologia molecular, com identificação de mecanismos imunes associados à neoplasia, tem permitido desenvolvimento de estudos a fim de avaliar modulação imunológica e imunoterapia para pacientes com CCM.¹

REFERÊNCIAS

1. Becker et. al.. Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project MMOMECC. Cancer Immunol Immunother. 2018 March ; 67(3): 341–351.
2. Ellis and Davis. Management of Merkel Cell Carcinoma. Dermatologic surgery. International Journal of Dermatology 2013, 52, 1248–1258.
3. Houben R, Schrama D et. al.. Molecular pathogenesis of Merkel cell carcinoma. Experimental Dermatology (2009), 18(3): 193-198.
4. Amaral, T. Leiter U.; Garbe C. Merkel cell carcinoma: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapy. Rev Endocr Metab Disord (2017) 18:517–532;
5. Lowell et. al.. Merkel Cell Carcinoma: Case Study and Literature Review / The Journal of Foot & Ankle Surgery (2014) 53: 219–225.
6. Pulitzer, M. Merkel Cell Carcinoma. Surg Pathol Clin. 2017 June; 10(2): 399–408. doi:10.1016/j.path.2017.01.013.
7. Harms, P. W. Update on Merkel Cell Carcinoma. Clin Lab Med - (2017) 0272-2712/17.
8. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Jo-

hanson TM, Bichakjian CK, et. al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition. AJCC staging system. Ann Surg Oncol.2016;23(11):3564–71. Cassler et. al.. Merkel Cell Carcinoma Therapeutic UpdateCurr Treat Options Oncol.

1. Serviço de Cirurgia Geral do HSI
 2. Serviço de Cirurgia Oncológica do HSI
- Endereço para correspondência:
jessicasouzaf@hotmail.com

