

Cartilha sobre Carcinoma de células de Merkel



GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA



GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA



SUMÁRIO

Capítulo 1

Epidemiologia | 07

Capítulo 2

Apresentação clínica e dermatoscópica | 09

Capítulo 3

Alterações moleculares do carcinoma de células de Merkel | 15

Capítulo 4

Estadiamento e risco | 21

Capítulo 5

Manejo da doença | 28

Capítulo 6

Radioterapia | 30

Capítulo 7


Tratamento sistêmico | 30





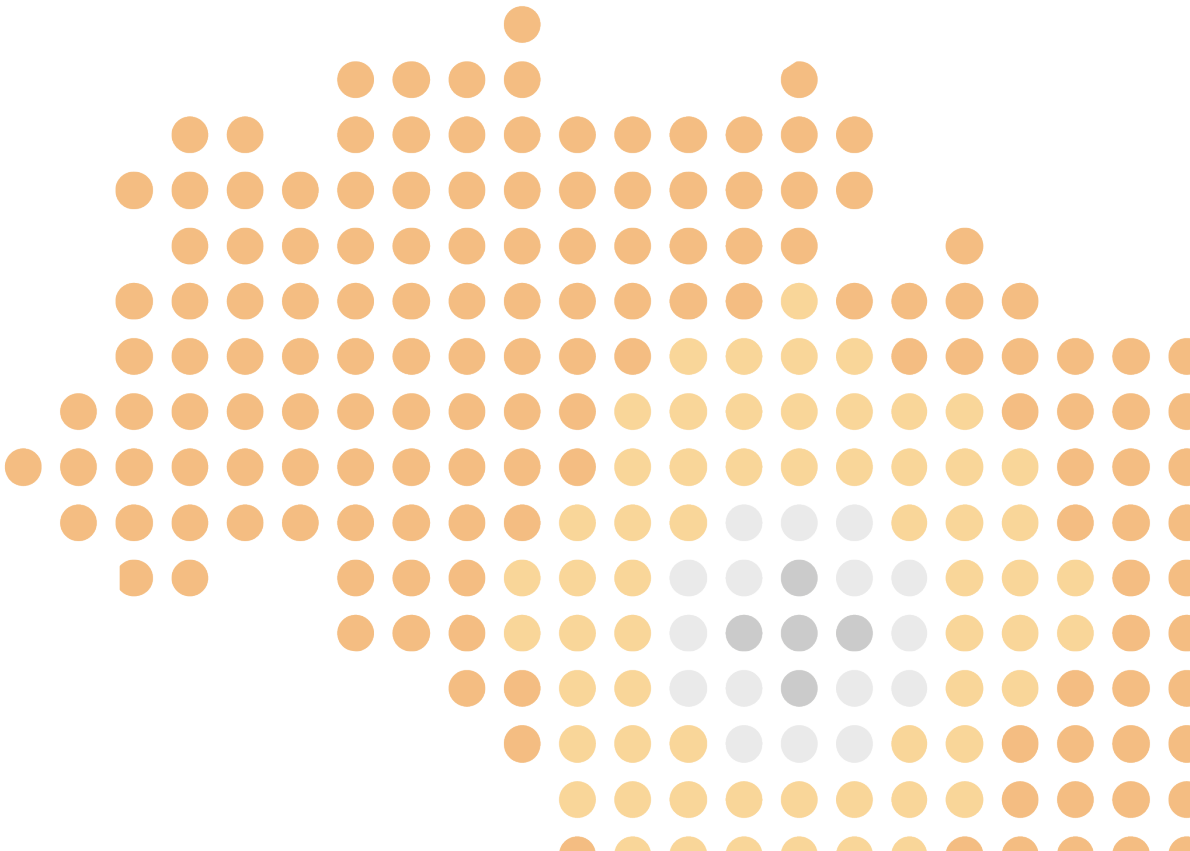
INTRODUÇÃO

O carcinoma de células de Merkel (CCM) ou carcinoma neuroendócrino cutâneo primário é uma neoplasia maligna originária das células neuroendócrinas semelhantes às células de Merkel na camada basal da epiderme. Essas células possuem marcadores específicos, como cromogranina-A, sinaptofisina e citoqueratina 20 (CK20), que auxiliam na avaliação histológica e diagnóstico desses tumores. Os principais fatores de risco para esse tipo de câncer são a infecção pelo poliomavírus das células de Merkel (MCPyV), que é detectado em aproximadamente 80% dos casos, e a exposição crônica aos raios ultravioleta. Muitas vezes, o diagnóstico ocorre quando a neoplasia já se disseminou para os gânglios linfáticos ou outras partes do corpo. Isso ocorre devido à agressividade do tumor e também à dificuldade de diagnosticar a lesão inicial, que pode se parecer com outras condições benignas ou menos agressivas, como cistos epidérmicos ou carcinomas basocelulares e espinocelulares. Os idosos, pacientes imunocomprometidos (aqueles com neoplasias hematológicas, infecção por HIV e transplantados) e aqueles com histórico de outros cânceres de pele têm maior risco de desenvolver esse tipo de tumor maligno. Apesar de ser uma condição rara, o CCM é agressivo e pode levar à morte em mais de um terço dos pacientes diagnosticados.



Capítulo 1

Epidemiología



01 | Epidemiologia

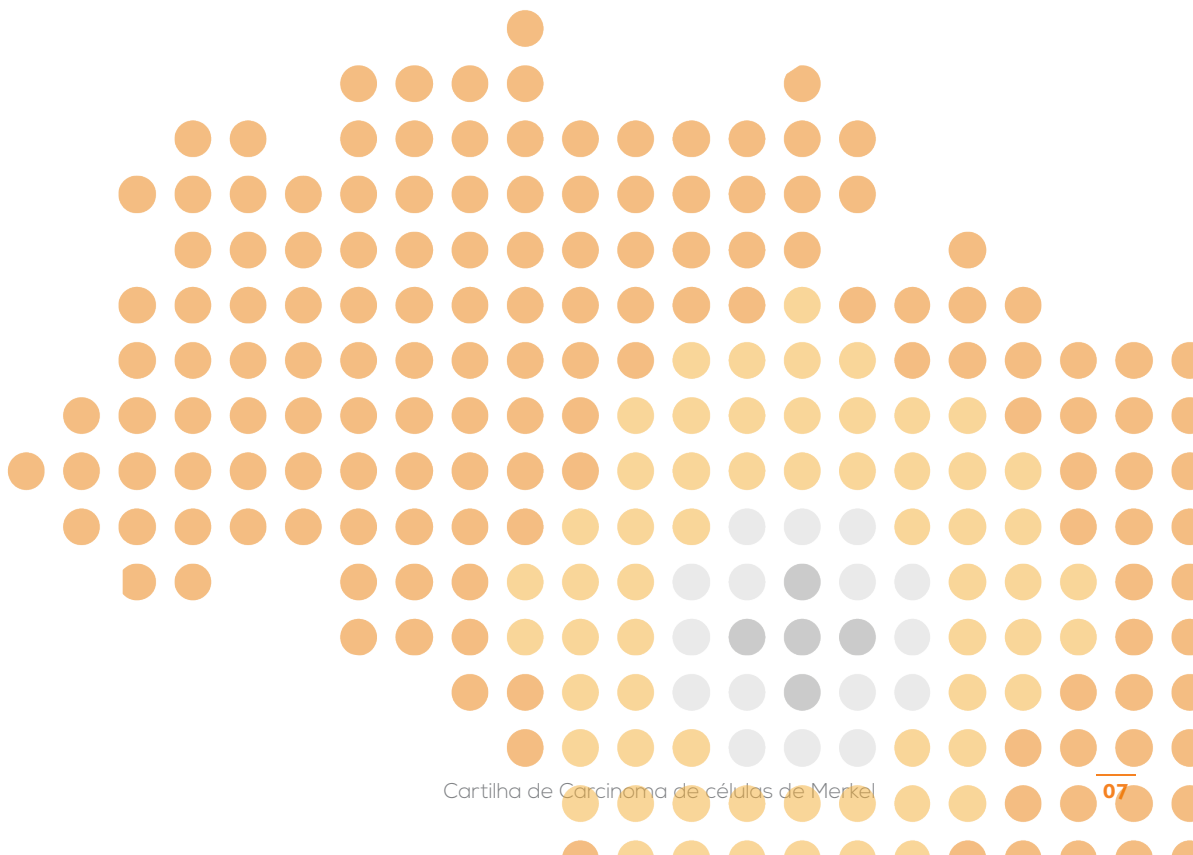
Dados epidemiológicos sobre o carcinoma de células de Merkel (CCM) são escassos e a sua incidência varia em diferentes partes do mundo. Na União Europeia, no período de 1995 a 2002, a taxa anual de incidência foi de 0,13 casos por 100.000 habitantes. Nos Estados Unidos, em 2011, a taxa de incidência foi de 0,79 casos por 100.000 habitantes. Na Austrália, um estudo revelou uma incidência maior de CCM no estado de Queensland entre 2006 e 2010, com uma taxa de 1,6 casos por 100.000 habitantes. Embora seja considerado raro, o CCM tem apresentado um aumento significativo na incidência. De acordo com um estudo de 2018, nos EUA houve um aumento de 95% no número de casos entre 2000 e 2013, em comparação com um aumento de 57% no melanoma e 15% em todos os outros tipos de tumores sólidos. Na Austrália, a incidência geral de CCM aumentou em média 2,6% ao ano no período de 1993 a 2010. Esse aumento na incidência pode ser atribuído em parte a um melhor treinamento dos patologistas e ao desenvolvimento dos biomarcadores específicos.

No Brasil, levantamentos epidemiológicos recentes mostram que houve um aumento significativo nas taxas de incidência padronizadas por idade em homens entre 2000 (0,31 casos por 1.000.000) e 2015 (1,21 casos por 1.000.000), com uma variação percentual anual de 9,4%. Entre as mulheres, não foi observado um aumento significativo durante o mesmo período, sendo que a taxa de incidência variou de 0,31 casos por 1.000.000 no ano 2000 para 0,55 por 1.000.000 em 2015.

O risco de desenvolver CCM aumenta com o avanço da idade. 75% dos pacientes com MCC têm mais de 65 anos no momento do diagnóstico, sendo a idade média 74 anos. Na maioria dos levantamentos epidemiológicos, o CCM é ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres, porém os dados brasileiros revelam uma maior incidência nas mulheres.

Capítulo 2

Apresentação clínica e dermatoscópica



02 | Apresentação clínica e dermatoscópica

O carcinoma de células de Merkel (CCM) apresenta uma variedade de características clínicas distintas. Mais frequentemente, se manifesta como um nódulo cutâneo ou subcutâneo, tumoração ou placa endurecida solitária de coloração eritematosa, violácea ou, em alguns casos, muito próxima cor da pele normal. As lesões geralmente são assintomáticas, tem crescimento rápido e podem ser confundidas com lesões benignas, como cistos, ou com outros tumores malignos, como linfoma cutâneo, fibroxantoma atípico, angiossarcoma, melanoma amelanótico ou metástases cutâneas de neoplasias internas. A presença de ulceração é incomum, mas quando ocorre, pode se assemelhar clinicamente a um carcinoma espinocelular. As lesões, mais frequentemente, ocorrem em regiões fotoexpostas, como a cabeça e o pescoço; porém podem ser encontradas em qualquer localização do tronco, membros inferiores, membros superiores e, por vezes, em áreas totalmente coberto como a região glútea.

Para auxiliar no diagnóstico do CCM, a regra mnemônica, em inglês, AEIOU (Asymptomatic, Expanding rapidly, Immunosuppression, Older than 50, UV exposed fair skin) tem sido utilizada. Essa regra descreve o comportamento clínico do tumor: 88% dos casos não são dolorosos; 63% dos casos apresentam crescimento rápido; o CCM é 16x mais frequente em imunossuprimidos; 90% dos pacientes têm 50 anos ou mais; 81% dos casos surge em áreas fotoexpostas e 98% dos casos em pacientes de fototipo baixo. Em um estudo com 195 casos, 89% dos pacientes com diagnóstico de CCM preencheram três ou mais critérios desta regra; 52% preencheram quatro ou mais e 7% preencheram todos os cinco critérios.

A dermatoscopia, assim como a apresentação clínica do CCM, não apresenta achados específicos para o diagnóstico da doença. O padrão dermatoscópico mais observado foi uma lesão rosada com predominância de vasos polimórficos e áreas vermelho-leitosas, que pode se assemelhar aos achados encontrados no melanoma amelanótico. Também foram descritos achados dermatoscópicos semelhantes a lesões vasculares, como o sarcoma de Kaposi, apresentando um aspecto em “arco-íris” na lesão, com lagos venosos distribuídos de forma caótica, ou semelhantes a lesões ceratóticas, descamativas, com estrias brancas e vasos em ponto ou polimórficos.

Devido às características inespecíficas e ao crescimento rápido, o CCM frequentemente é diagnosticado tardiamente. Portanto, lesões elevadas de aparecimento recente e aspecto inespecífico em pacientes idosos com fotodano crônico devem ser investigadas em um curto período de tempo. No momento do diagnóstico, até 37% dos pacientes podem apresentar doença nodal e 6% a 12% já estão com doença metastática. Cerca de 15%

dos pacientes têm um linfonodo acometido pela doença sem que seja identificada uma lesão cutânea, o que pode indicar a regressão do sítio primário.

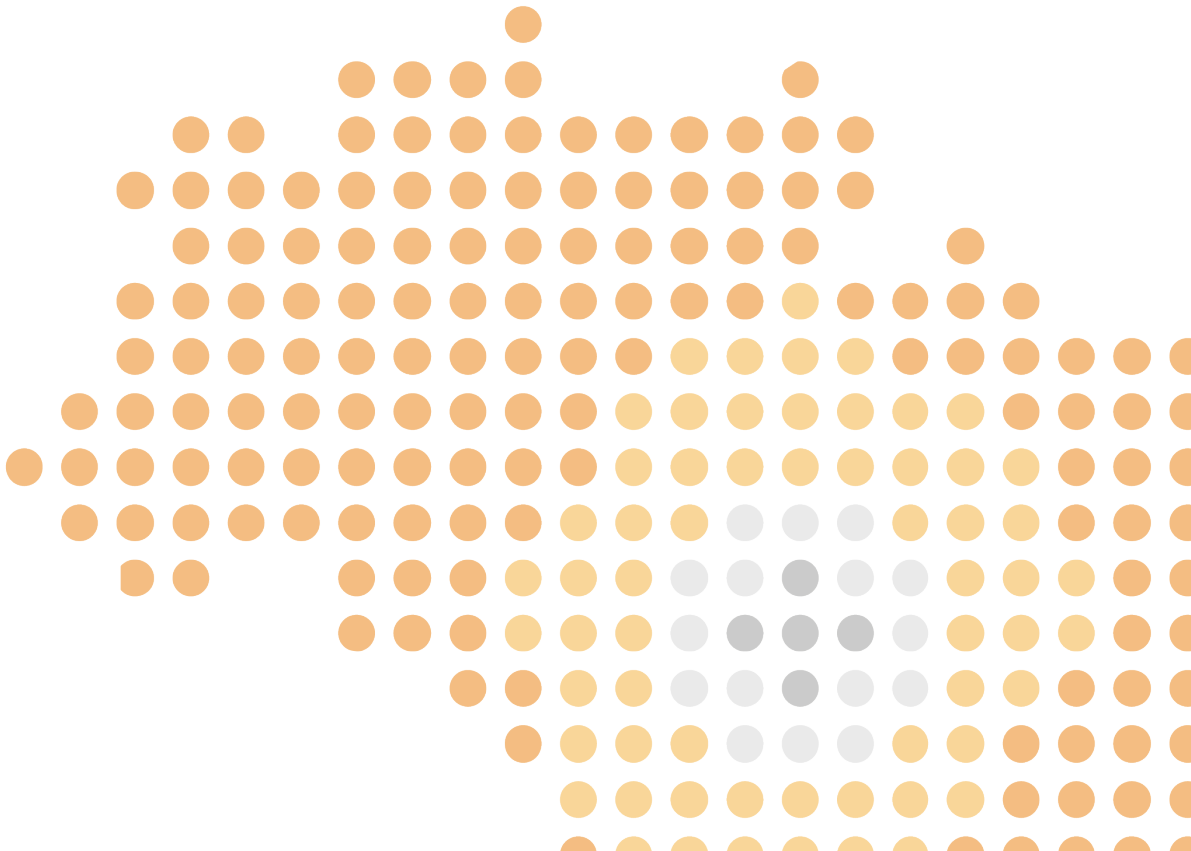
Quando o diagnóstico de carcinoma de células de Merkel é realizado a partir de metástases cutâneas, linfonodais ou de outros sítios, recomenda-se uma avaliação dermatológica minuciosa em busca do tumor primário. Em alguns casos, o tumor primário pode não ser identificado devido à involução espontânea. As metástases à distância no CCM são mais frequentes em linfonodos não regionais, pele, ossos, pulmões, pleura, fígado e, menos comumente, em órgãos como pâncreas, glândulas suprarrenais, cérebro, rins, tecido subcutâneo, músculo, mama, trato gastrintestinal, testículos, coração, retroperitônio e peritônio.

Referências:

1. Harms PW, Harms KL, Moore PS, DeCaprio JA, Nghiem P, Wong MKK, et al. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:763-6.
2. Van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer*. 2013;49:2565-78.
3. Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, Vohra NA, Wong JH, Zer-vos EE, et al. Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States. *The American Surgeon*. 2015;81:802-6.
4. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Cha-puis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:457-63.
5. Youlden DR, Soyer HP, Youl PH, Fritschi L, Baade PD. Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia, 1993-2010. *JAMA Dermatol*. 2014;150:864-72.
6. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Anderson JS, Blitzblau R, et al. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:742-74.
7. Melo AC, Thuler LS. Trends in the incidence and morbidity of Merkel cell carcinoma in Brazil. *Future Oncology*. 2020;17:2857-65.
8. Schmultz CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Bor-deaux JS, et al. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Merkel Cell Carcinoma*. 2019:66.
9. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Perıas 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.
10. Schadendorf D, Lebbé C, Hausen AZ, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. 2017;71: 53-69.
11. Dalle S, Parmentier L, Moscarella E, Phan A, Argenziano G, Thomas L. Dermoscopy of Merkel cell carcinoma. *Dermatology*. 2012;224(2):140-4.
12. Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C, Apalla Z, Ferrara G, Piana S, Rosato S, Zalaudek I. Dermoscopy of uncommon skin tumours. *Australas J Dermatol*. 2014 Feb;55(1):53-62.
13. Jalilian, C., Chamberlain, A., Haskett, M., Rosendahl, C., Goh, M., Beck, H., Keir, J., Varghese, P., Mar, A., Hosking, S., Hussain, I., Rich, M., McLean, C. and Kelly, J. (2013), Clinical and dermoscopic characteristics of Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 169: 294-297.
10. di Meo N, Vernoni S, Longone M, Trevisan G. Image Gallery: Merkel cell carcinoma under the rainbow. *Br J Dermatol*. 2017 Oct;177(4):e166.
14. Sadeghinia A, Ghanadan A, Ehsani A, Noormohammadpour P, Ansari MS. Can dermoscopy open a new way to diagnosing Merkel cell carcinoma? *Int J Dermatol*. 2019 Mar;58(3):e68-e71.
12. Navarrete-Dechent C, Cordova M, Aleissa S, Battle LR

Capítulo 3

Definições e Célula de origem



Alterações moleculares do Carcinoma de células de Merkel

O CCM pode ser dividido em dois grupos moleculares bem caracterizados: um relacionado à integração genômica do vírus do poliovírus de células de Merkel (MCPyV), que representa aproximadamente 80% dos casos, e outro relacionado ao dano do DNA secundário à luz ultravioleta.

As mutações genéticas mais comumente encontradas diferem entre os grupos:

CCM negativo para vírus (CCM-VN): Apresenta maior número de mutações, uma assinatura genômica associada a UV e mutações recorrentes em genes supressores de tumor como TP53 e RB1.

CCM positivo para vírus (CCM-VP): Menor carga de mutações

Síndrome de predisposição hereditária ao câncer

Até o momento, não há síndrome de predisposição hereditária ao câncer descrita que seja associada a um aumento da incidência de carcinoma de células de Merkel no indivíduo.

Aspectos histopatológicos do carcinoma de células de Merkel

O diagnóstico histológico do carcinoma de células de Merkel pode ser um desafio para o patologista. O CCM geralmente se apresenta ao microscópio como uma lesão dérmica, circunscrita ou infiltrativa, com alta celularidade. As células são em geral de tamanho pequeno a intermediário, redondas, uniformes e padrão pouco diferenciado, com citoplasma escasso, podendo assumir uma arquitetura trabecular. O detalhe nuclear visto ao maior aumento microscópico mostra características neuroendócrinas, como cromatina de aspecto em sal e pimenta. Mitoses são muito comuns e necrose pode ser encontrada. Achados adicionais incluem hiper cromasia, moldagem de núcleos e artefato de esmagamento comumente vistos em neoplasias neuroendócrinas. Raramente pode também apresentar crescimento epidermotrópico.

A maioria dos CCM surge como uma lesão nova, mas a associação com outras neoplasias, como carcinoma de células escamosas, pode também ocorrer.

Existem parâmetros histopatológicos relevantes para a estratificação de risco do CCM e que são recomendados de serem reportados, de maneira sinóptica, no laudo anatomopatológico:

- Extensão da infiltração neoplásica nas camadas da pele, de acordo com o estadiamento pTNM
 - Medida da lesão: priorizar a medida clínica da lesão para fins de estadiamento
 - Profundidade de infiltração: medida desde a camada granulosa até a célula neoplásica infiltrativa mais profunda a ser reportada em milímetros (mm). Quanto maior a profundidade, pior o comportamento do tumor.
 - Padrão de crescimento do tumor: se a lesão é nodular ou infiltrativa. O padrão nodular é de lesão bem delineada, circunscrita, sólida ou polipóide. O padrão infiltrativo é caracterizado por células isoladas infiltrando o colágeno, com trabéculas ou filamentos de células, e correlacionado com pior prognóstico no CCM.
- Contagem mitótica: O índice mitótico demonstrou ter correlação com o tamanho e o prognóstico do tumor e deve ser relatado como número de mitoses por milímetros quadrados (mm²).
 - Linfócitos intratumorais: ausentes, leve (do inglês non-brisk) e intenso (do inglês brisk)
 - Presença de malignidade secundária associada: sim ou não; e especificar o tipo de malignidade
 - Invasão perineural: reportar se presente ou ausente
 - Invasão angiolinfática: reportar se presente ou ausente
 - Margens cirúrgicas periféricas e profunda: livres ou comprometidas pela neoplasia

Avaliação do linfonodo sentinela

O linfonodo sentinela realizado com finalidade de avaliar a presença de células metastáticas de CCM deve ser totalmente representado para avaliação microscópica. Os casos negativos para focos metastáticos devem ser complementados com recortes adicionais aprofundados do bloco de parafina e avaliados pela coloração de rotina de Hematoxilina e Eosina, seguido de realização de estudo imunoistoquímico complementar utilizando de pelo menos um marcador como por exemplo o CK20 e/ou o AE-1/AE-3. Caso seja detectado metástase, deve ser reportado o número de linfonodos positivos, o tamanho do(s) foco(s) e se foi detectado extensão extra-capsular do linfonodo.

Estudo imunoistoquímico e diagnósticos diferenciais

Entre os marcadores de imunoistoquímica classicamente positivos para o CCM podemos listar: marcadores epiteliais como CAM5.2, citoqueratinas AE1/AE3, citoqueratina 20 (CK20) e EMA, e também marcadores neuroendócrinos como cromogranina, sinaptofisina, INSM1 e CD56. O CK20 no CCM revela um padrão de marcação característico dessas lesões que é de ponto (do inglês “dot”) paranuclear, representando os filamentos de queratina agrupados ao redor dos núcleos. Pode ser utilizado ainda o anticorpo com marcação nuclear CM2B4 para detecção do antígeno T do poliomavírus de células de Merkel (MCPyV) por imunoistoquímica.

O diagnóstico diferencial histológico do CCM é bastante amplo, e inclui, mas não se limita, a diagnósticos como: linfoma, carcinomas pouco diferenciados metastáticos ou primários, neoplasias neuroendócrinas metastáticas, melanoma, sarcoma de Ewing e carcinoma basocelular. O estudo imuno-histoquímico é ferramenta complementar importante na avaliação diagnóstica do CCM, principalmente quando a lesão é avaliada no cenário metastático sem o conhecimento de uma lesão primária cutânea. Os marcadores utilizados em geral são os marcadores que auxiliam no diagnóstico do CCM conforme citado acima, e também aqueles que permitem excluir os diagnósticos diferenciais, como por exemplo Mela-A para melanoma e CD45 (LCA) para linfoma. O marcador TTF-1 em geral é negativo no CCM, sendo um marcador útil para o diagnóstico diferencial de um carcinoma neuroendócrino de pequenas células metastático do pulmão que em geral apresenta positividade.

Apesar de uma ampla gama de marcadores de imunoistoquímica úteis, muitos CCM ainda permanecem diagnosticados apenas como um carcinoma neuroendócrino de alto grau quando no cenário metastático.

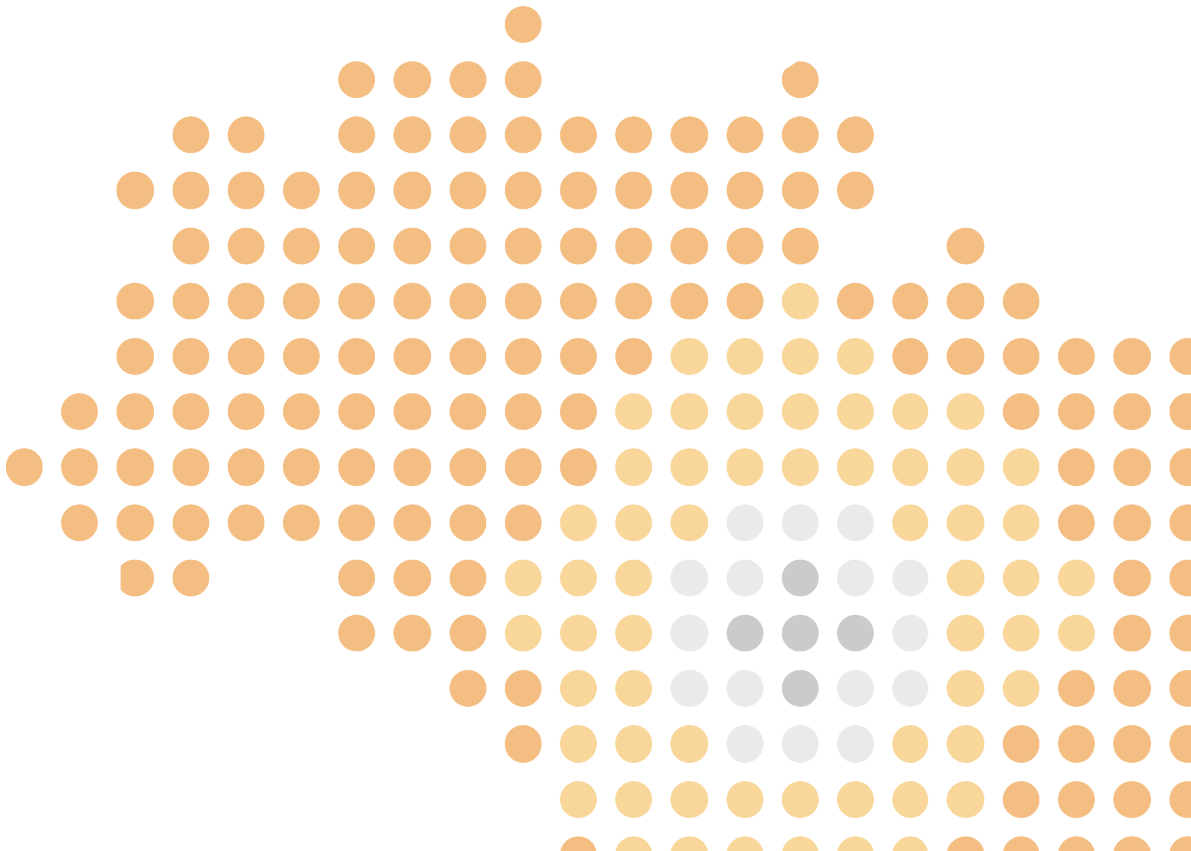
Referências

- A. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
- B. Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer*. 2008;113(9):2549-2558.
- C. Busam KJ, Jungbluth AA, Rekhman N, Coit D, Pulitzer M, Bini J, Arora R, Hanson NC, Tassello JA, Frosina D, Moore P, Chang Y. Merkel cell polyomavirus expression in merkel cell carcinomas and its absence in combined tumors and pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2009 Sep;33(9):1378-85. PMID: 19609205; PMCID: PMC2932664.
- D Elder DE, Massi D, Scoyler RA, Willemze R, editors (2018). *Who classification of skin tumors*. 4th ed. Lyon:IARC
- E. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. (2008) 319:1096- 100.
- F. Gauci ML, Aristei C, Becker JC, Blom A, Bataille V, Dreno B, Del Marmol V, Forsea AM, Fargnoli MC, Grob JJ, Gomes F, Hauschild A, Hoeller C, Harwood C, Kelleners-Smeets N, Kaufmann R, Lallas A, Malveyh J, Moreno-Ramirez D, Peris K, Pellacani G, Saiag P, Stratigos AJ, Vieira R, Zalaudek I, van Akkooi ACJ, Lorigan P, Garbe C, Lebbé C; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022 Aug;171:203-231.PMID: 35732101.
- G. Goh G, Walradt T, Markarov V, Blom A, Riaz N, Doumani R, Stafstrom K, Moshiri A, Yelistratova L, Levinsohn J, Chan TA, Nghiem P, Lifton RP, Choi J. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget*. 2016 Jan 19;7(3):3403-15. PMID: 26655088; PMCID: PMC4823115.
- H. Harms PW, Collie AM, Hovelson DH, Cani AK, Verhaegen ME, Patel RM, Fullen DR, Omata K, Dlugosz AA, Tomlins SA, Billings SD. Next generation sequencing of Cytokeratin 20-negative Merkel cell carcinoma reveals ultraviolet-signature mutations and recurrent TP53 and RB1 inactivation. *Mod Pathol*. 2016 Mar;29(3):240-8. PMID: 26743471; PMCID: PMC4769666.
- I. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, 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):3564-3571.
- J. Harms PW, Harms KL, Moore PS, DeCaprio JA, Nghiem P, Wong MKK, Brownell I; International Workshop on Merkel Cell Carcinoma Research (IWMCC) Working Group. The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Dec;15(12):763-776. PMID: 30287935; PMCID: PMC6319370.

- K. Kervarrec T, Samimi M, Guyétant S, et al. Histogenesis of Merkel Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Front Oncol.* 2019;9:451.
- L. Llombart B et al., Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology.* 2005;46(6):622-634.
- M. Ly TY, Walsh NM, Pasternak S. The spectrum of Merkel cell polyomavirus expression in Merkel cell carcinoma, in a variety of cutaneous neoplasms, and in neuroendocrine carcinomas from different anatomical sites. *Hum Pathol.* 2012 Apr;43(4):557-66. PMID: 21940035.
- N. Mauzo SH, Ferrarotto R, Bell D, Torres-Cabala CA, Tetzlaff MT, Prieto VG, Aung PP. Molecular characteristics and potential therapeutic targets in Merkel cell carcinoma. *J Clin Pathol.* 2016 May;69(5):382-90. PMID: 26818033.
- O. Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, Blom A, Lachance K, Shinohara MM, Delaney M, Chang O, McArdle S, Thomas H, Asgari MM, Huang ML, Schwartz SM, Nghiem P. Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma: A More Aggressive Subtype Based on Analysis of 282 Cases Using Multimodal Tumor Virus Detection. *J Invest Dermatol.* 2017 Apr;137(4):819-827. PMID: 27815175; PMCID: PMC5565758.
- P. Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: a clinicopathologic study with prognostic implications. *J Cutan Pathol.* 2004;31(3):217-223.
- Q. NCCN Merkel cell carcinoma version 1.2023
- R. Skelton HG et al., 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):734-739.
- S. Smith FO Yue B, Marzban SS, et al. Both tumor depth and diameter are predictive of sentinel lymph node status and survival in Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 2015;121(18):3252-3260.
- T. Tetzlaff MT, Harms PW. Danger is only skin deep: aggressive epidermal carcinomas. An overview of the diagnosis, demographics, molecular-genetics, staging, prognostic biomarkers, and therapeutic advances in Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2020 Jan;33(Suppl 1):42-55. PMID: 31676786.
- U. Trinidad CM, Torres-Cabala CA, Prieto VG, Aung PP. Update on eighth edition American Joint Committee on Cancer classification for Merkel cell carcinoma and histopathological parameters that determine prognosis. *J Clin Pathol.* 2019 May;72(5):337-340. PMID: 30636696.
-

Capítulo 4

Estadramento e risco



04 | Estadiamento e risco

O estadiamento mais usado é AJCC 8 edição, baseada em mais 9000 casos do National Cancer Database. Para a correta avaliação sugerimos além de história e exame físico adequados, o uso de ultrassom da base linfonodal e exames tomográficos e PET scan em casos mais avançados. A sensibilidade e especificidade desse último pode ser de 85% e 93% respectivamente. A sobrevida para esses estádios possui grande variação. Para estádios I e II a sobrevida em 5 anos varia de 54 a 60%, para estágio III de 27 a 40% e estágio IV 13%. Mas o Moffit *Cancer Center* contesta esses números e possui prognóstico bem melhor de 72% para estágio I e II e 63% para estágio III. Um dos pontos a se considerar é que para MCC a sobrevida global e a doença específica podem variar muito, uma vez que esses pacientes são idosos e com patologias associadas.

Em relação a análise do T não há diferenças entre a avaliação clínica ou patológica (vide tabela I). A espessura do tumor também impacta na sobrevida, para tumores com menos de 1 cm de espessura a sobrevida livre de doença é de 69%, contra 18% para tumores acima de 1 cm $p=0,002$. Já a sobrevida livre de doença Merkel-específica é de 97% versus 74%, $p=0,006$. Outro ponto de mal prognóstico é a invasão linfo-vascular.

Embora o fato de o tumor ser vírus negativo evidência pior prognóstico, sua determinação não é feita de rotina.

O status nodal é um dos fatores mais importantes no Merkel, especificamente neste tumor o uso da pesquisa do linfonodo sentinela é vital não somente em prognóstico como em conduta, como veremos posteriormente. Mas a positividade chega a 30%.

Tabela I
AJCC 8 edição

Estadiamento clínico (cTNM)			Estadiamento patológico (pTNM)				
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
IIA	T2, T3	N0	M0	IIA	T2, T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0	IIB	T4	N0	M0
III	Qualquer T	N1-3	M0	IIIA	T0	N1b	M0
					T1-T4	N1a, N1a(sn)	M0
				IIIB	T1-T4	N1b, N2, N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

c/pT Tumor primário

TX Tumor primário não pode ser acessado

T0 Sem evidência de tumor primário

Tis Carcinoma in situ

T1 2 cm ou menos na maior dimensão

T2 > 2 cm não mais que 5 cm na maior dimensão

T3 > 5 cm na maior dimensão

T4 Tumor invade Derme profunda, i.e. cartilagem, músculo esquelético, fáscia ou osso

cN- Linfonodos regionais clínicos

NX Linfonodos regionais não podem ser acessados.

N0 Sem linfonodos clínicos ou radiológicos com tumor detectados.

N1 Metástases clínica ou radiologicamente detectados.

N2 Metástase em trânsito sem metastases linfonodais

N3 Metástase em trânsito com metástase linfonodal

pN Linfonodos Regionais patológicos

NX Linfonodos Regionais não podem ser acessados.

N0 Sem metastases regionais

N1 Metástase para linfonodo regional

N1a (sn) Metástase clinicamente oculta (microscópica) detectada por linfonodo sentinela

N1b Metástase para linfonodos regionais detectada clínica ou radiologicamente (macroscópica), confirmados microscopicamente

N2 Metástase em trânsito sem metástase linfonodal

N3 Metástase linfonodal com metástase em trânsito

cM Metástase a distância

M0 Sem metástase a distância

M1 Com metástase a distância

M1a Pele, tecido subcutâneo ou linfonodos não regionais

M1b Pulmão

M1c outros locais

pM- Distant metastasis

M0 Sem metástase a distância

M1 Metástase a distância confirmada microscopicamente.

M1a Pele, tecido subcutâneo e linfonodos não regionais, microscopicamente confirmados.

M1b Pulmão, microscopicamente confirmado.

M1c Outros locais microscopicamente confirmados.

Antes de iniciar o tratamento para esse tumor necessitamos boa avaliação pré operatória. Inclui exame físico total, especialmente cadeias linfonodais. Ao contrário do melanoma é frequente já possuir metástase palpável no exame inicial. Isso já ocorre de 27% dos pacientes.

A avaliação por imagem com CT ou PetCt deve ser encorajada. Ultrassom em torno da cicatriz primária e cadeia linfonodal também é importante. A capacidade de fazer uma mudança de estadiamento clínico com imagem chega a 13%.

Cirurgia associada ou não a radioterapia tem sido a base do tratamento desse estágio.

Como não há estudos prospectivos, o tratamento foi baseado no tratamento do melanoma porém as margens vem diminuindo a partir do entendimento de que a radioterapia deve ser associada em muitos casos e com a radioterapia o tamanho da margem diminui seu impacto na sobrevida. Margens maiores de 1 cm impactam na recidiva se a radioterapia não vai ser associada. Comparando margens menores que 1 cm e maiores que isso houve HR, 0.88; $P < .001$, na sobrevida global, mas acima de 2 cm não houve diferença. Neste mesmo estudo radioterapia adjuvante melhorou a sobrevida em todos os grupos.

Outro ponto frequentemente discutido é a cirurgia micrográfica de Mohs. Ela não impacta em sobrevida se a radioterapia adjuvante for acrescentada. Porém a realização da pesquisa do linfonodo sentinela impacta em conduta e sobrevida. Portanto esse procedimento pode ser feito somente se houver radioterapia posterior e pesquisa do sentinela associada.

No tratamento da lesão primária vale também ressaltar que a radioterapia adjuvante mostra que se ela for acrescentada até mesmo lesões primárias com margem microscópica positiva não há impacto na sobrevida

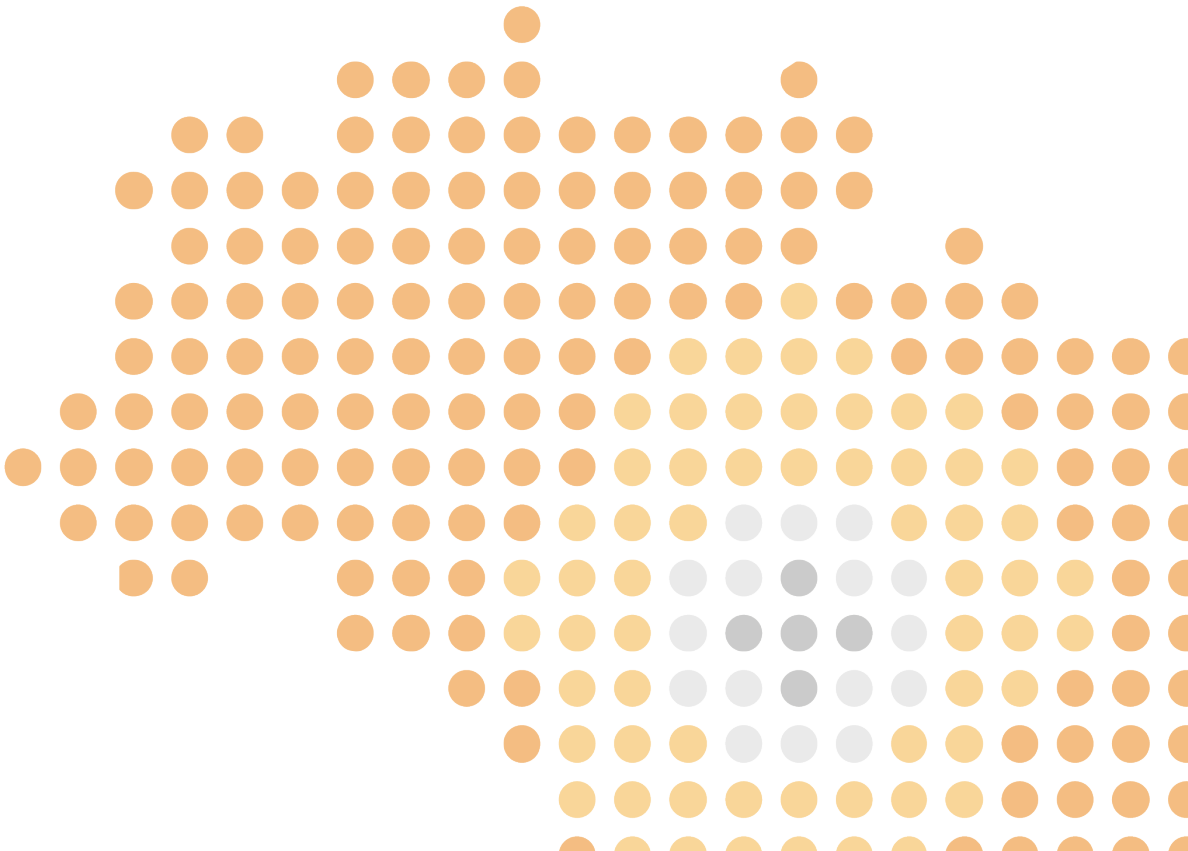
Referências

1. Marie-Le´a Gauci a , Cynthia Aristei b , Jurgen C. Becker, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline e Update 2022 European Journal of Cancer 171 (2022) 203e231 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.043>
2. Lim CS, Whalley D, Haydu LE, Murali R, Tippet J, Thompson JF, et al. Increasing tumor thickness is associated with recurrence and poorer survival in patients with merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3325e34. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2509-x>.
3. Smith FO, Yue B, Marzban SS, Walls BL, Carr M, Jackson RS, et al. Both tumor depth and diameter are predictive of sentinel lymph node status and survival in Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2015;121:3252e60. <https://doi.org/10.1002/cncr.29452>.
4. Bjorn Andtback H, Bjornhagen-Safwenberg V, Shi H, Lui W-O, Masucci GV, Villabona L. Sex differences in ove-

- rall survival and the effect of radiotherapy in merkel cell carcinoma: a retrospective analysis of a Swedish cohort. *Cancers* 2021;13:265. <https://doi.org/10.3390/cancers13020265>.
5. Gupta SG, Wang LC, Penˆ as PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2006;142. <https://doi.org/10.1001/archderm.142.6.685>
6. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson 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;23:3564e71. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5266-4>.
7. Singh N, Alexander NA, Lachance K, Lewis CW, McEvoy A, Akaike G, et al. Clinical benefit of baseline imaging in merkel cell carcinoma: analysis of 584 patients. *J Am Acad Dermatol* 2020;84(2):330e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.065>.
8. Andruska N, Fischer-Valuck BW, Mahapatra L, Brennenman RJ, Gay HA, Thorstad WL, et al. Association between surgical margins larger than 1 cm and overall survival in patients with merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatology* 2021; 157:540e8. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.0247>.
9. Kevin J. Moore, MD, MPH, Manisha Thakuria, MD, and Emily S. Ruiz, MD, MPH. No difference in survival for primary cutaneous Merkel cell carcinoma after Mohs micrographic surgery and wide local excision. *J Am Acad Dermatol* 2023 Apr 28;S0190-9622(23)00745-4. Online ahead of print. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.04.042>
10. Tarabadkar ES, Fu T, Lachance K, et al. Narrow excision margins are appropriate for Merkel cell carcinoma when combined with adjuvant radiation: analysis of 188 cases of localized disease and proposed management algorithm. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):340-347.
11. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Allen PJ, et al. Five hundred patients with merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. *Ann Surg* 2011;254:465e75. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e-31822c5fc1>
-

Capítulo 5

Manejo da doença



05 | Manejo da base linfonodal em pacientes com linfonodo sentinela positivo:

A biópsia de linfonodo sentinela (BLS) é um procedimento estadiador de baixa morbidade e capacidade de identificação de linfonodos subclínicos para carcinoma de células de Merkel. Atualmente é recomendada para todos os pacientes que não possuam doença metastática ou nodal comprovada, e deve ser realizada no mesmo momento da ampliação de margens do tumor primário.

Quando a BLS em carcinoma de células de Merkel é positiva, o manejo da base linfonodal assume um papel crucial no tratamento desses pacientes. Diversas estratégias terapêuticas podem ser empregadas, levando em consideração a extensão da disseminação da doença e as características individuais do paciente.

As opções para o tratamento da base linfonodal atualmente são a linfadenectomia e/ou radioterapia (RT) adjuvante. Em estudo retrospectivo, Lee et al.² observaram que pacientes com BLS positiva tratados com radioterapia ou linfadenectomia não apresentavam diferentes desfechos em sobrevida câncer-específica ($p = 1$), sobrevida livre de doença ($p=0.8$) ou sobrevida global ($p = 0.3$). Outro estudo retrospectivo¹ com 71 pacientes não mostrou diferenças entre linfadenectomia, radioterapia ou a combinação dos dois tratamentos, no manejo de pacientes com BLS positiva. Uma análise de 962 pacientes do National Cancer Database³ sugere que o tratamento da base linfonodal com RT vem aumentando em comparação à linfadenectomia, sem prejuízo em sobrevida.

Desta forma, tanto cirurgia quanto radioterapia isolada parecem ser tratamentos adequados para o manejo da base linfonodal após BLS positiva, devendo-se optar normalmente por apenas uma das duas alternativas. Há que se ressaltar que os pacientes provavelmente serão submetidos a radioterapia adjuvante do sítio primário após o procedimento de ampliação de margens, surgindo este como momento de oportunidade para realização da radioterapia em base linfonodal no mesmo tempo.

Manejo da doença

Em sua apresentação inicial, até 31% dos pacientes apresentar-se-á com doença clínica linfonodal⁴, podendo chegar até 50% durante o curso da doença. A confirmação citológica ou histológica é mandatória neste grupo, bem como a realização de exames complementares de estadiamento sistêmico, que podem causar upstaging para estadio IV em até 16% dos pacientes⁵. O envolvimento linfonodal no CCM indica uma doença avançada e uma maior probabilidade de disseminação metastática. O manejo eficaz da doença

clínica linfonodal é essencial para o controle local e regional da doença, bem como para a melhoria da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes.

Tradicionalmente a cirurgia e radioterapia, isoladas ou combinadas, são consideradas para o tratamento da doença clínica linfonodal. Em estudo retrospectivo com 82 pacientes, Jabbour et al.⁶ reportam que a radioterapia associada ou não à linfadenectomia são associadas a aumento do tempo até a recorrência e sobrevida. Wright et al.⁷ reportam em um estudo utilizando o National Cancer Database (NCDB), que nos pacientes estadiado III, a linfadenectomia associada ou não à radioterapia adjuvante, aumenta a mediana de sobrevida quando comparada a radioterapia definitiva. Em outro estudo retrospectivo utilizando dados do NCDB, Bhatia et al.⁸ reportam o benefício em sobrevida global da radioterapia para os estádios I e II, mas que não se mantém para estadiado III. Neste estudo, não houve diferença em relação à sobrevida global comparando cirurgia com radioterapia ou associação das técnicas. Fields et al.⁹, reportam em estudo prospectivo que as taxas de recorrência para pacientes com doença clínica linfonodal são maiores do que pacientes com clinicamente negativos.

A presença de macrometástases, aumento no número de linfonodos envolvidos e transposição capsular, foram reportados como de pior prognóstico para pacientes com carcinoma de células de Merkel¹⁰. A escolha do tratamento deve, portanto, ser individualizada considerando a cirurgia, radioterapia ou combinação de ambos os métodos, principalmente para pacientes com os fatores citados acima. Fatores como idade do paciente, comorbidades, sítio de metástase e presença ou não de metástases à distância devem ser sempre considerados para a individualização terapêutica.

Referências:

1. Perez MC, Oliver DE, Weitman ES, Boulware D, Messina JL, Torres-Roca J, Cruse CW, Gonzalez RJ, Sarnaik AA, Sondak VK, Wuthrick EJ, Harrison LB, Zager JS. Management of Sentinel Lymph Node Metastasis in Merkel Cell Carcinoma: Completion Lymphadenectomy, Radiation, or Both? *Ann Surg Oncol*. 2019 Feb;26(2):379-385. doi: 10.1245/s10434-018-6810-1. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30311164; PMCID: PMC7771265.
2. Lee JS, Durham AB, Bichakjian CK, Harms PW, Hayman JA, McLean SA, Harms KL, Burns WR. Completion Lymph Node Dissection or Radiation Therapy for Sentinel Node Metastasis in Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2019 Feb;26(2):386-394. doi: 10.1245/s10434-018-7072-7. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30556118
3. Ma, K.L., Sharon, C.E., Tortorello, G.N. et al. Radiation, Lymph Node Dissection, or Both: Management of Lymph Node Micrometastases from Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* (2023). <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13437-z>
4. Singh N, Alexander NA, Lachance K, Lewis CW, McEvoy A, Akaike G, Byrd D, Behnia S, Bhatia S, Paulson KG,

Nghiem P. Clinical benefit of baseline imaging in Merkel cell carcinoma: Analysis of 584 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Feb;84(2):330-339. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.065. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32707254; PMCID: PMC7854967.

5. Hawryluk EB, O'Regan KN, Sheehy N, Guo Y, Dorosario A, Sakellis CG, Jacene HA, Wang LC. Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: a study of 270 scans in 97 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Apr;68(4):592-599. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.042. Epub 2012 Nov 3. PMID: 23127473.

6. Jabbour J, Cumming R, Scolyer RA, Hruby G, Thompson JF, Lee S. Merkel cell carcinoma: assessing the effect of wide local excision, lymph node dissection, and radiotherapy on recurrence and survival in early-stage disease--results from a review of 82 consecutive cases diagnosed between 1992 and 2004. *Ann Surg Oncol.* 2007 Jun;14(6):1943-52. doi: 10.1245/s10434-006-9327-y. Epub 2007 Mar 14. PMID: 17356954.

7. Wright GP, Holtzman MP. Surgical resection improves median overall survival with marginal improvement in long-term survival when compared with definitive radiotherapy in Merkel cell carcinoma: A propensity score matched analysis of the National Cancer Database. *Am J Surg.* 2018 Mar;215(3):384-387. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.10.045. Epub 2017 Nov 11. PMID: 29157891.

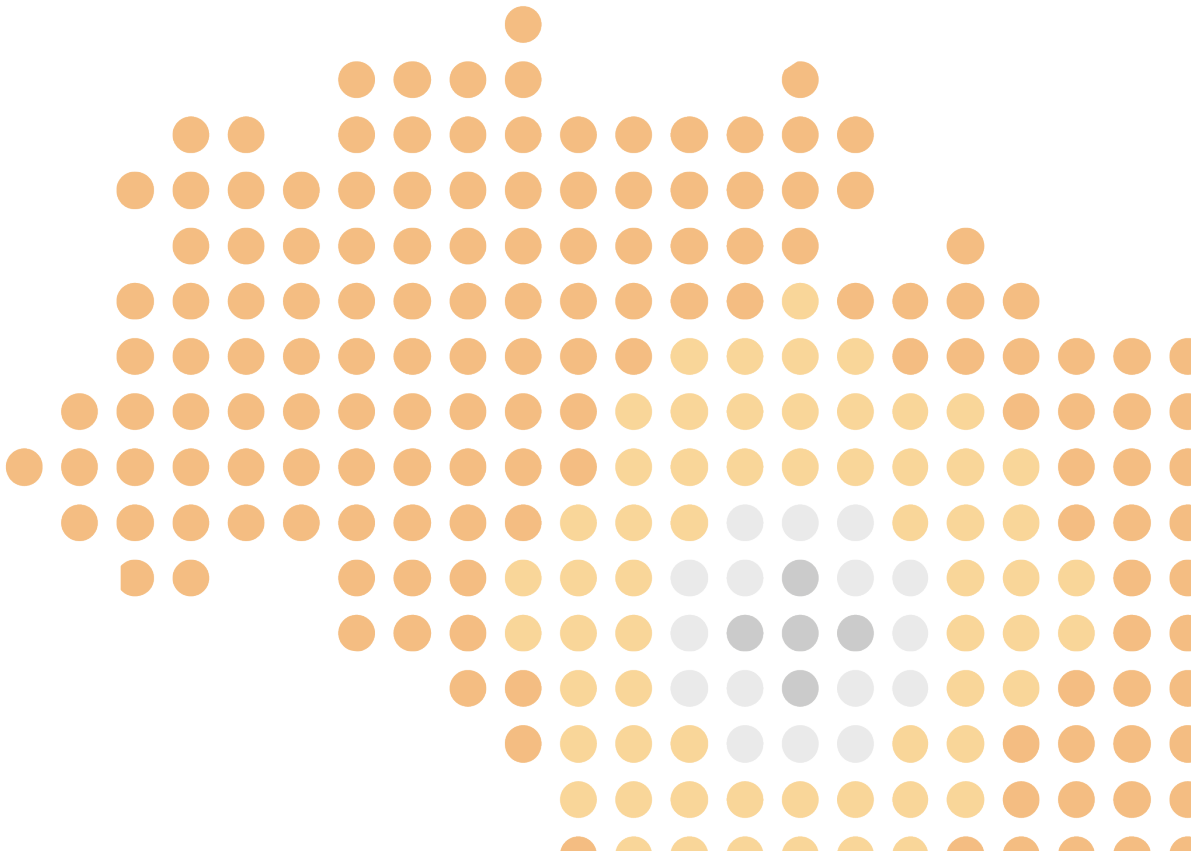
8. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, Sober AJ, Sondak VK, Gershenwald JE, Nghiem P. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst.* 2016 May 31;108(9):djw042. doi: 10.1093/jnci/djw042. PMID: 27245173; PMCID: PMC6059142.

9. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Allen PJ, Kraus DH, Brady MS, Coit DG. Recurrence after complete resection and selective use of adjuvant therapy for stage I through III Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 2012 Jul 1;118(13):3311-20. doi: 10.1002/cncr.26626. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22072529.

10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Merkel cell carcinoma. Version 1.2023 Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf (Accessed on June 06, 2023).

Capítulo 6

Radioterapia



06 | Radioterapia

A radioterapia, em conjunto com a cirurgia e o tratamento sistêmico, tem importante papel no tratamento do câncer. No caso do carcinoma de células de Merkel, a cirurgia é o padrão no manejo inicial dos pacientes. Porém, esses tumores são radiosensíveis e a radioterapia pode ser indicada no cenário definitivo quando a cirurgia não é possível, além de ter papel na adjuvância (pós-operatório) e na palição de sintomas. Cabe ressaltar que essas neoplasias são raras e devem ser manejadas preferencialmente por equipe multidisciplinar (incluindo cirurgião oncológico, oncologista clínico, radio-oncologista, radiologista, patologista, médico nuclear, entre outros) com experiência em tumores cutâneos.

Após avaliação com cirurgião oncológico, será definido se o paciente é candidato cirúrgico. Para pacientes submetidos à cirurgia, a radioterapia adjuvante no tumor primário deve ser considerada em caso de margens positivas (ou exíguas) e fatores de risco: tumor maior que 1 cm, imunossupressão crônica, HIV, leucemia linfocítica crônica (LLC), paciente submetido a transplante de órgãos sólidos, tumor primário em cabeça e pescoço, e presença de invasão vascular linfática. Caso o paciente não seja candidato cirúrgico (lesões irrecutíveis, pacientes inoperáveis, pacientes que recusam cirurgia, ou se risco de morbidade significativa com cirurgia), a radioterapia pode ser usada como tratamento definitivo. Não há ensaios clínicos randomizados comparando diretamente cirurgia e radioterapia como tratamento definitivo.

Além do tumor primário, também é necessário avaliar a drenagem linfonodal. No caso de pacientes com linfonodos clinicamente negativo, habitualmente faz-se avaliação do linfonodo sentinela na cirurgia. No caso de biópsia de linfonodo sentinela negativo, radioterapia na drenagem linfonodal pode ser considerada se o risco de resultado falso negativo for alto (linfoma; história de excisão prévia; drenagem aberrante ou presença de múltiplas estações, como em cabeça e pescoço; imunossupressão profunda). Já nos casos de pacientes com linfonodo sentinela positivo, pode-se prosseguir com dissecação linfonodal cirúrgica ou avaliar realizar apenas radioterapia na drenagem. Em caso de dissecação linfonodal, radioterapia pode ainda ser considerada se houver envolvimento de múltiplos linfonodos ou se houver extravasamento extracapsular. Por fim, em caso de pacientes com linfonodo clinicamente comprometido confirmado patologicamente que não sejam metastáticos, deve-se avaliar combinação de dissecação cirúrgica e radioterapia.

Por último, radioterapia também pode ser oferecida para palição tanto no tumor primário quanto em metástases. Em caso de dor, sangramento, ou compressão de estruturas adjacentes, a radioterapia pode trazer importante alívio de sintomas. Além disso, em pacientes metastáticos, principalmente em cenários de oligo progressão (progressão de poucas lesões metastáticas), a radioterapia faz parte do arsenal terapêutico. Nesses casos, a abordagem multidisciplinar é fundamental para melhor integração dos tratamentos.

Técnica:

Existem diferentes modalidades de radioterapia que apresentam diferenças quanto a sua interação com a matéria, indicação clínica, e perfil de efeitos colaterais. No caso de tumores de pele, o tratamento pode ser realizado com fótons ou elétrons, a depender da profundidade do tratamento. Em alguns casos, a braquiterapia pode ser uma opção. Lesões pequenas podem ser tratadas com técnicas mais simples, porém planejamento com tomografia é recomendado em volumes mais complexos, e imagens diagnósticas (como PET/CT) podem ser usadas no planejamento para definição de volumes. Técnicas com modulação de intensidade do feixe (IMRT) e guiadas por imagem (IGRT) aumentam a conformidade da dose e a precisão do tratamento, reduzindo a dose nos tecidos adjacentes e, por consequência, diminuindo efeitos colaterais. Essas técnicas são especialmente recomendadas em regiões onde há proximidade entre o volume alvo e órgãos normais, como cabeça e pescoço. Além disso, técnicas como SBRT permitem a entrega de doses ablativas, e tem papel importante no tratamento de metástases. A escolha da melhor técnica depende da avaliação individualizada de cada paciente.

A dose e o número de frações irão depender de alguns fatores. No fracionamento convencional, as doses diárias variam entre 1,8 e 2,0 Gy/dia e o tratamento pode durar de 5 a 7 semanas. No caso de tratamento definitivo, ela varia entre 60-66 Gy. No caso de tratamento pós-operatório, pode variar entre 50-56 Gy se margens negativas, 56-60 Gy se margens microscopicamente positivas, e 60-66 Gy se margens macroscopicamente positivas. No tratamento da drenagem linfonodal, a dose varia entre 46-50Gy para linfonodos clinicamente negativos porém com risco de envolvimento subclínico, 50-56 Gy se doença linfonodal microscópica, e 60-66 Gy se envolvimento clínico evidente, múltiplos linfonodos acometidos, ou extravasamento extra-nodal. Além disso, estudos mais recentes também vem mostrando eficácia e segurança de esquemas hipofracionados (mais curtos) no manejo desses pacientes. Esses esquemas entregam doses mais altas por dia, variando entre 2,2 e 8 Gy/dia.

Pontos Chave

- Carcinoma de células de Merkel é um tumor radiosensível
- Integração da Radioterapia no tratamento

Tumor primário:

- Adjuvante: margens comprometidas (56-66 Gy), fatores de risco (50-56 Gy)
- Definitiva: pacientes não candidatos a cirurgia (60-66 Gy)

Drenagem linfonodal

- Linfonodos clinicamente comprometidos (60-66 Gy)
- Linfonodo sentinela positivo (50-56 Gy)
- Dissecção linfonodal com múltiplos linfonodos ou extravasamento extracapsular (60-66 Gy)
- Risco envolvimento subclínico (46-50 Gy)

Palição de sintomas

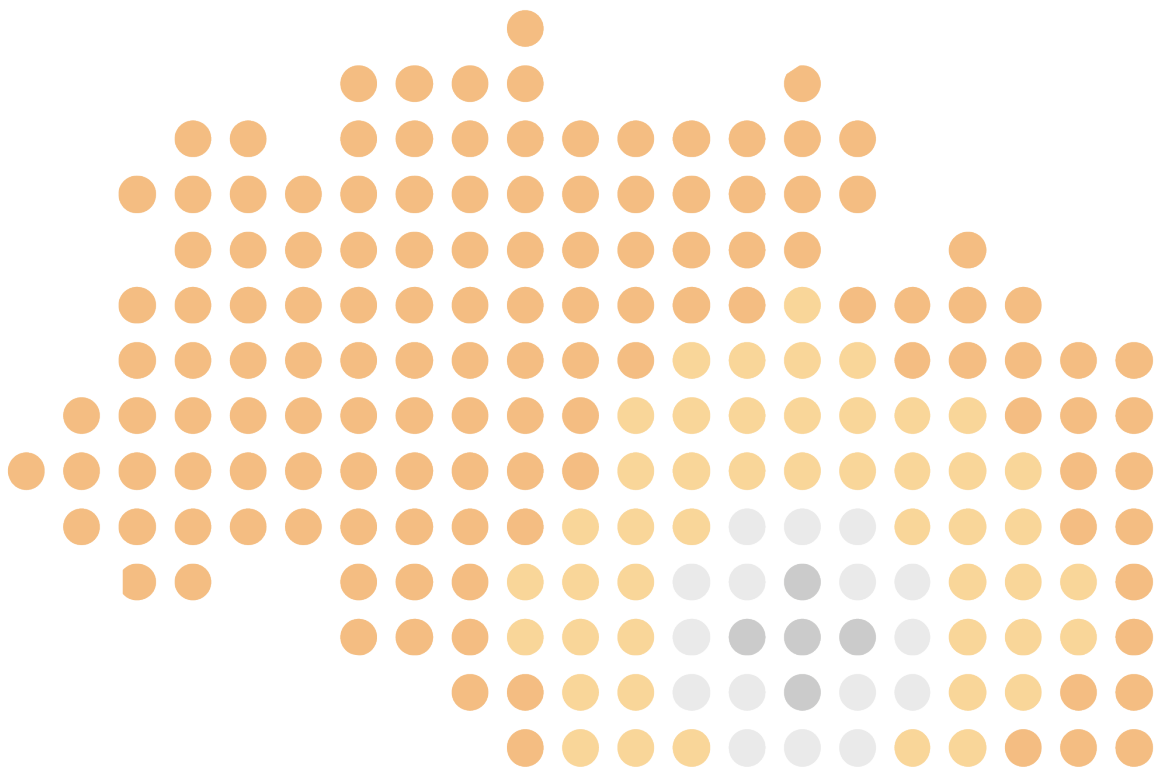
Referências

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Merkel cell carcinoma. Version 1.2023 Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf (Accessed on June 04, 2023).
2. Liu KX, Milligan MG, Schoenfeld JD, et al. Characterization of clinical outcomes after shorter course hypofractionated and standard-course radiotherapy for stage I-III curatively-treated Merkel cell carcinoma. *Radiother Oncol.* 2022;173:32-40. doi:10.1016/j.radonc.2022.05.012
3. Harrington C, Kwan W. Radiotherapy and Conservative Surgery in the Locoregional Management of Merkel Cell Carcinoma: The British Columbia Cancer Agency Experience. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(2):573-578. doi:10.1245/s10434-015-4812-9
4. Strom T, Carr M, Zager JS, et al. Radiation Therapy is Associated with Improved Outcomes in Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3572-3578. doi:10.1245/s10434-016-5293-1
5. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. The role of adjuvant therapy in the management of head and neck merkel cell carcinoma: an analysis of 4815 patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(2):137-141. doi:10.1001/jamaoto.2014.3052

6. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, et al. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(9):djw042. Published 2016 May 31. doi:10.1093/jnci/djw042
 7. Tarabdkar ES, Fu T, Lachance K, et al. Narrow excision margins are appropriate for Merkel cell carcinoma when combined with adjuvant radiation: Analysis of 188 cases of localized disease and proposed management algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(2):340-347. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.079
 8. Sundaresan P, Hruby G, Hamilton A, et al. Definitive radiotherapy or chemoradiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(9):e131-e136. doi:10.1016/j.clon.2012.04.007
 9. Foote M, Harvey J, Porceddu S, et al. Effect of radiotherapy dose and volume on relapse in Merkel cell cancer of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(3):677-684. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.05.067
-

Capítulo 7

Tratamento sistêmico Imunoterapia



07 | Tratamento sistêmico - Imunoterapia

Para pacientes com carcinoma de células de Merkel (CCM) metastático o tratamento a ser considerado como primeira linha é a imunoterapia com agente único, que tem perfil de toxicidade melhor do que o das quimioterapias citotóxicas e também uma boa duração de resposta.

O primeiro estudo neste cenário foi o JAVELIN Merkel 200, um estudo clínico multicêntrico de fase II, aberto, que investigou a atividade clínica e a segurança de avelumabe, um anticorpo anti-PD-L1. A parte A do estudo incluiu pacientes com CCM que foram previamente expostos à quimioterapia (uma ou mais linhas)¹, e a parte B, recrutou participantes que não haviam recebido tratamento sistêmico prévio para doença metastática². Na parte A, 88 pacientes foram tratados com avelumabe e após um seguimento mediano de 29 meses a taxa de resposta objetiva foi de 33%, incluindo 11% de respostas completas, com 26% dos pacientes sem progressão em 2 anos e 26% dos pacientes vivos 5 anos após o início do tratamento³. Na parte B do estudo JAVELIN Merkel 200, 116 participantes foram incluídos e com um seguimento mediano de 21 meses, a resposta objetiva foi de 40%, com uma proporção de respostas com duração de 6 meses ou mais de 30%. A mediana de sobrevida livre de progressão e sobrevida global foram de 4 e 20 meses, respectivamente².

Munhoz et al, em 2020, descreveram a experiência com avelumabe como tratamento de segunda linha (ou primeira linha em pacientes não candidatos ao uso de quimioterapia) em 46 pacientes latino-americanos. Respostas objetivas foram observadas em 57,9% dos casos (resposta completa: 15,8%, resposta parcial: 42,1% e doença estável: 10,5%)⁴.

Outro estudo de fase II, o KEYNOTE-017, demonstrou a eficácia do pembrolizumabe no CCM, um anticorpo anti-PD-1. Um total de 50 pacientes com CCM avançado e sem tratamento sistêmico prévio foram tratados com pembrolizumabe e com um seguimento mediano de 32 meses a resposta objetiva foi de 58% (resposta completa: 30%, resposta parcial: 28%). A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em 3 anos foram de 39% e 54%, respectivamente^{5,6}.

No estudo de fase I/II CheckMate 358, o nivolumabe, outro anti-PD-1, foi avaliado em 25 pacientes com CCM avançado que haviam recebido duas ou menos linhas de tratamento sistêmico prévio. Com um seguimento mediano de 26 semanas, entre os 22 pacientes que eram avaliáveis, a resposta objetiva foi de 68%. As respostas ocorreram em pacientes virgens de tratamento (71%), bem como naqueles com pelo menos uma terapia sistêmica anterior (63%)⁷.

Para pacientes com MCC metastático que progridem com imunoterapia de agente único, a combinação nivolumabe mais ipilimumabe pode ser discutida. Um estudo rando-

mizado, aberto de fase II avaliando nivolumabe mais ipilimumabe (com ou sem radioterapia) recrutou pacientes com CCM avançado que foram alocados para receber nivolumabe (240 mg a cada duas semanas) com ipilimumabe (1 mg/kg a cada seis semanas) ou nivolumabe mais ipilimumabe e SBRT 24 Gy em três frações para pelo menos um sítio de metástase. Foi incluído um total de 26 pacientes previamente tratados com imunoterapia com agente único (12 no braço de imunoterapia isolada com nivolumabe e ipilimumabe e 14 para nivolumabe e ipilimumabe mais radioterapia). Com um seguimento mediano de 15 meses, a taxa de resposta objetiva e de resposta completa foi de 31% e 15%, respectivamente⁸.

Quimioterapia

Por muitos anos, a quimioterapia foi a única opção disponível como tratamento para o CCM avançado. O CCM é considerado um tumor quimiossensível e esquemas de platina com etoposídeo ou taxanos e as antraciclinas isoladas ou em combinação são eficazes, com uma taxa de resposta de até 75%, mas geralmente, a duração da resposta é curta, não resultando em um benefício de sobrevida. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana varia de 3 a 8 meses, e a duração da resposta parcial é de apenas 3 meses para a quimioterapia citotóxica em primeira linha^{9,10}.

Pacientes que não são elegíveis à imunoterapia podem receber quimioterapia. A participação em estudos clínicos deve ser considerada sempre que possível nesse contexto.

Referências

1. Nghiem P, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, et al. Avelumab in patients with previously treated Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): Updated overall survival data after more than five years of follow up. *J Clin Oncol*. 2021 May 20;39(15_suppl):9517–9517.
2. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Sep 1;4(9):e180077.
3. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥ 1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018 Jan 19;6(1):7.
4. Munhoz RR, Cayol F, Corrales L, Gerson R, Tilli M, Barreto EO, et al. Merkel cell carcinoma in Latin America: a contribution from an expanded access program for avelumab to address issues from experts' recommendations. *Cancer Immunol Immunother*. 2021 Apr;70(4):1031–6.
5. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2542–52.
6. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, Sharfman WH, Kudchadkar RR, Brohl AS, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2021 Apr;9(4):e002478.
7. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, Awada A, Boer JPD, Kudchadkar RR, et al. Abstract CT074: Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). In: *Clinical Trials [Internet]*. American Association for Cancer Research; 2017 [cited 2021 Aug 16]. p. CT074–CT074. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1538-7445.AM2017-CT074>
8. Kim S, Wuthrick E, Blakaj D, Eroglu Z, Verschraegen C, Thapa R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel cell carcinoma: a randomised, open label, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 2022 Sep 24;400(10357):1008–19.
9. Emge DA, Cardones AR. Updates on Merkel Cell Carcinoma. *Dermatol Clin*. 2019 Oct;37(4):489–503.
10. Satpute SR, Ammakkanavar NR, Einhorn LH. Role of platinum-based chemotherapy for Merkel cell tumor in adjuvant and metastatic settings. *J Clin Oncol*. 2014 May 20;32(15_suppl):9049–9049.



CORPO EDITORIAL

Dr João Pedreira Duprat Neto

- Cirurgião Oncológico pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica
- Doutor em Cirurgia pela FMUSP
- Diretor do Departamento e do Núcleo de Câncer de Pele do AC Camargo Cancer Center
- Estadiamento, Risco e Tratamento da lesão primária

Elimar Gomes

- Médico Dermatologista e Cirurgião Dermatológico pela UNIFESP | EPM
- Doutor em Oncologia pela FAP | AC Camargo Cancer Center - SP
- Coordenador do Grupo de Dermatologia do Centro Oncológico da Beneficência Portuguesa de São Paulo
- Membro titular da SBD | SBCD | GBM

Mariana Petaccia de Macedo

- Epidemiologia
- Apresentação clínica e dermatoscópica


Matheus Lobo

- Cirurgião Oncológico pela SBCO
- Titular do Núcleo de Câncer de Pele do AC Camargo Cancer Center

Cecília Félix Penido Mendes de Sousa

- Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
- Radioterapeuta pelo AC Camargo Cancer Center - SP
- Mestranda pela Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health - EUA
- Membro SBRT | ESTRO | SWRO

Andreia Cristina de Melo, MD, PhD

- Chefe da Divisão de Pesquisa Clínica e Desenvolvimento Tecnológico do INCA
 - Oncologista do Grupo Oncoclínicas
- 

DIRETORIA GBM

Presidente

Renato Marchiori Bakos (PR)

1º Vice Presidente

Miguel Angelo Brandao (BA)

2º Vice Presidente

Rodrigo R. Munhoz (SP)

Secretário Geral

Bianca Costa Soares de Sá (SP)

1º Secretário

Juliana Kida Ikino (SC)

Tesoureiro

Ivan Dunshee Filho (SP)

1º Tesoureiro

Ezio Augusto Amaral Filho (PR)

Diretor Editorial

Felice Riccardi (RS)

Diretor Científico

Maurício Mendonça Do Nascimento (SP)

Diretor Internacional

Alberto Julius Alves Wainstein (MG)

Diretor de Informática

Eduardo Bertolli (SP)

Ombudsman

Flavio Cavarsan (GO)

Comissao Científica

Jadivan Leite De Oliveira (RJ)

João Duprat (SP)

Laryssa Faical (BA)

Marina Sahade (SP)

Mauro Enokihara (SP)

Rodrigo Villarroel (RS)

Vinicius Vazquez (SP)

Suplentes

Carla Bocchi (RS)

Iuri Amorim De Santana (BA)

Marcelo Moreno (SC)

Comissão Fiscal

André Molina (SP)

Carlos Bastos (PR)

Luis Fernando Kopke (SC)

Milton Barros (SP)

Suplentes

Ana Maria Sortino (SP)

Fernanda Seabra (DF)

Comissao Editorial

Carlos Barcaui (RJ)

Francisco Paschoal (SP)

Milvia Enokihara (SP)

Rodrigo Villarroel (RS)

Vinicius de Lima Vazquez (SP)

Comissao de Informática

Carlos Bastos (PR)

Guilherme Gadens (PR)

Joao Duprat (SP)

Rodrigo Guedes (BA)

Comissao Internacional

Andreia Melo (RJ)

Flavia Bittencourt (MG)

Francisco Belfort (SP)

Juan Maceira (RJ)

Luiz Flavio Coutinho (MG)

Comissao de Ética

Gerson Junqueira (RS)

Luciano Biasi (PR)

Marcus Maia (SP)

Tatiana Blumetti (SP)



GRUPO BRASILEIRO DE
MELANOMA