

ESTUDO DA SOBREVIDA GERAL DE DOIS ANOS DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL, TRATADOS NO INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, RIO DE JANEIRO, BRASIL, NO PERÍODO DE 01/01/1997 A 31/12/2009

Mariana Lagreca, Humberto Carvalho Carneiro, Paulo Antônio Silvestre de Faria, Ana Lucia Amaral Eisenberg
Divisão de Patologia, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro – RJ

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células de Merkel é uma neoplasia cutânea neuroendócrina rara e extremamente agressiva. Tem se observado um aumento da incidência desta doença em todo o mundo, o que tem sido associado a uma série de fatores ambientais e populacionais como: o aumento da exposição aos raios ultravioleta (UV), a elevada prevalência de indivíduos imunodeprimidos na população e, também, aos avanços nas técnicas imunodiagnósticas. Apesar da elevação na incidência, a patogênese da entidade permanece desconhecida.

OBJETIVOS

1. Calcular a sobrevida geral de dois anos (24 meses) de pacientes com carcinoma de células de Merkel, tratados no Instituto Nacional do Câncer (INCA) entre janeiro/97 e dezembro/10.
2. Descrever as características clínicas e patológicas desta coorte de pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

População do estudo: Foram incluídos no estudo todos os pacientes com diagnóstico de carcinoma de células de Merkel total = 35 pacientes.

Variáveis estudadas: através do levantamento de prontuários, laudos histopatológicos e revisão de lâminas de rotina e de imuno-histoquímica: sexo, idade, localização da lesão, tamanho do tumor, estado das margens cirúrgicas, presença ou ausência de recidiva, presença ou ausência de metástase à distância e dados de seguimento.

Metodologia estatística: medidas de tendência central e dispersão para variáveis contínuas; frequências (percentuais) totais e parciais, para as variáveis discretas; método de Kaplan-Meier e teste de *log-rank* para o cálculo da sobrevida geral de 24 meses. Aprovação CEP no 29/2011.

RESULTADOS E CONCLUSÃO

A idade dos pacientes variou de 35 a 94 anos (média = 74,4; mediana = 78 anos); 21 (60%) pacientes eram do sexo feminino. As localizações acometidas foram pele de: cabeça/pescoço (total 15 casos, 43%); membros (total 11 casos, 31%: superiores 7 casos, 20%; inferiores 4 casos, 11%), tronco (total 8 casos, 23%: glúteo 3 casos, 8,6%; abdome e tórax 2 casos cada, 5,7%; dorso 1 caso, 3%); e pênis (1 caso, 3%). O tamanho do tumor variou de 0,8 a 9,0cm (média = 3,6; mediana = 3,2 cm). As margens cirúrgicas estavam comprometidas em 7 casos (44%). Três pacientes apresentaram recidiva local (9%) e sete (20%), metástases à distância (tabelas 1 e 2).

Microscopicamente a neoplasia é constituída por células neoplásicas com citoplasma escasso e eosinofílico, núcleos redondos e vesiculares, por vezes, apoptóticos, cromatina granular ("sal com pimenta"), múltiplos nucléolos e constantes figuras de mitose (figuras 1 e 2). No estudo imuno-histoquímico as células tumorais revelam positividade para citoqueratina (CK) 20 (em *dot* perinuclear); positividade variável para marcadores neuroendócrinos (cromogranina, sinaptofisina e enolase neurônio-específica) e negatividade para CK7 (figura 3).

A sobrevida geral dos pacientes foi de 58% em dois anos e sobrevida média estimada, de 18 meses (IC95% = 14,6-20,9) (figura 4). Nenhuma variável se mostrou estatisticamente significativa na análise de sobrevida (Kaplan-Meier e teste *log-rank*) (tabela 2).

A alta letalidade (13 óbitos; 37% da coorte), a sobrevida geral de 58% em dois anos, ao lado da baixa sobrevida média estimada de 18 meses, encontradas no estudo, evidenciam o comportamento agressivo desta neoplasia.

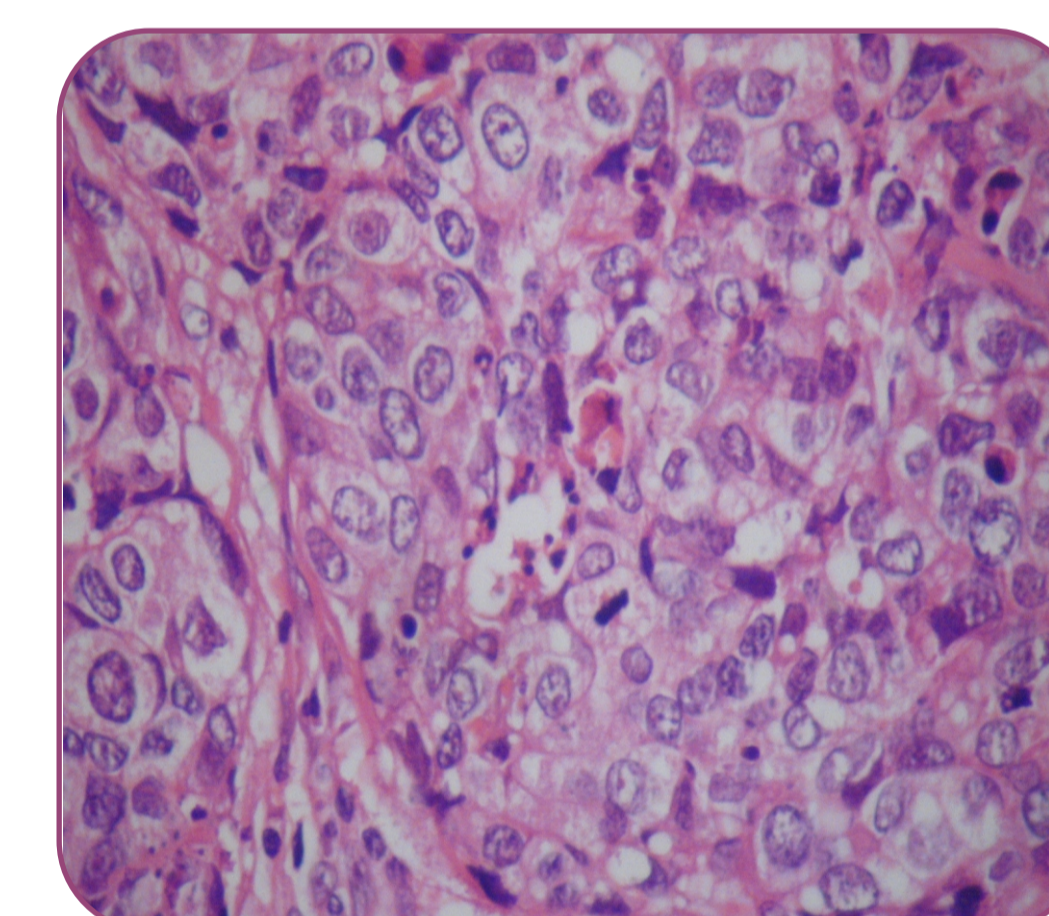
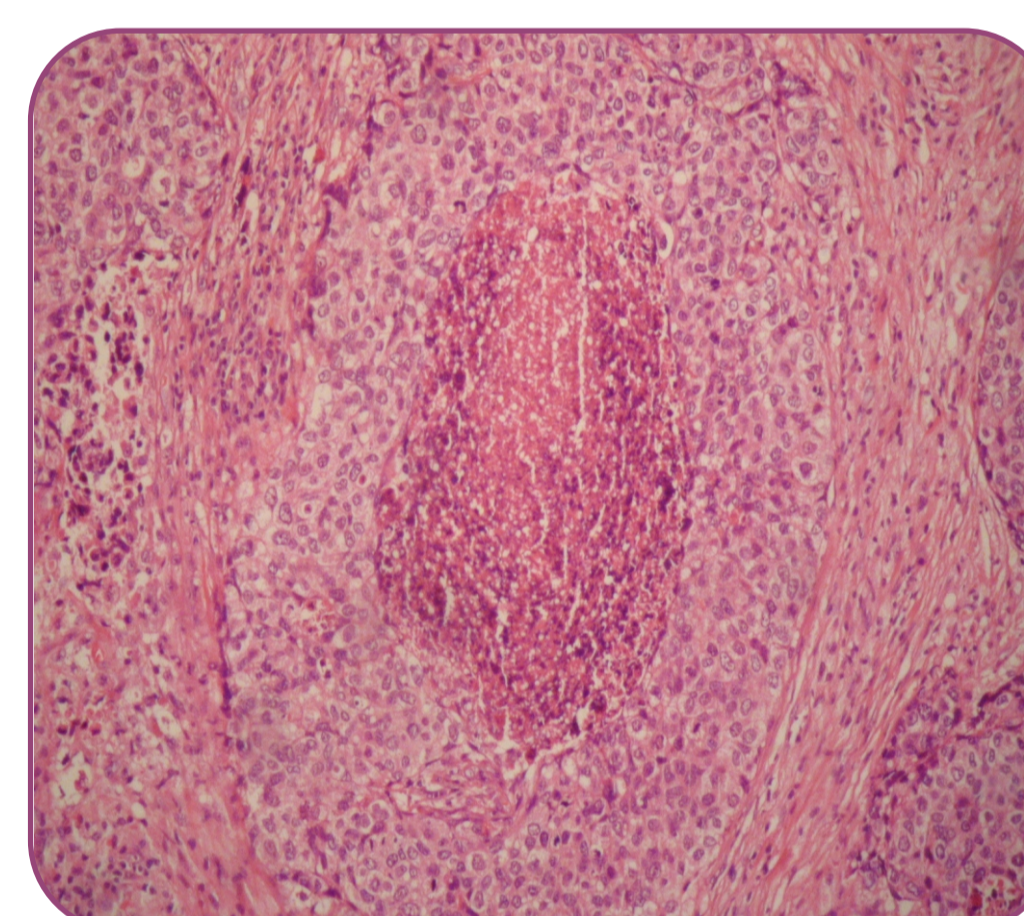
O INCA apresenta uma casuística bem significativa desta neoplasia, provavelmente uma das maiores do Brasil.

Tabela 1. Parâmetros de distribuição de variáveis contínuas *idade dos pacientes e tamanho do tumor*, coorte hospitalar de Carcinoma de Células de Merkel, HCl / INCA, 1996-2009, Rio de Janeiro, RJ.

Variáveis	Média ± desvio padrão	Mediana	Amplitude
Idade do paciente (anos)	74,4 (±14,2)	78	35 – 94
Tamanho do tumor (cm)	3,6 (±2,1)	3,2	0,8 – 9,0

Tabela 2. Análise de sobrevida, Kaplan Meier, variáveis selecionadas, coorte hospitalar de Carcinoma de Células de Merkel, HCl / INCA, 1996-2009, Rio de Janeiro, RJ.

Variáveis estratos	Número Total (%)	Número de eventos (%)	Sobrevida aos 24 meses (%)	Sobrevida média em meses (IC-95%)	log rank	p-valor
Idade do paciente					0,05	0,83*
= 74 anos	13 (37%)	5 (38%)	57,5%	16,8 m (11,7-22,0)		
> 74 anos	22 (63%)	8 (62%)	57,1%	18,3 m (14,4-22,2)		
Tamanho do tumor					0,03	0,86*
≤ 3,6 cm	8 (62%)	4 (67%)	37,5%	18,3 m (11,8-24,8)		
> 3,6 cm	5 (38%)	2 (33%)	60%	17 m (11,3-22,7)		
Sexo					1,53	0,22*
Feminino	21 (60%)	6 (46%)	67,9%	19,1 m (15-23,2)		
Masculino	14 (40%)	7 (54%)	42,4%	15,8 m (11,1-20,4)		
Margens cirúrgicas					0,03	0,87*
Livres	9 (56%)	4 (57%)	41,5%	19,0 m (13,1-24,9)		
Comprometidas	7 (44%)	3 (43%)	57,1%	16,7 m (10,1-23,3)		
Metástases à distância					0,02	0,89*
Não	28 (80%)	10 (77%)	59,6%	17,1 m (13,6-20,7)		
Sim	7 (20%)	3 (23%)	53,6%	20 m (14,0-25,9)		
Recidiva					0,31	0,58*
Não	32 (91%)	11 (85%)	62,7%	17,3 m (14,1-20,6)		
Sim	3 (9%)	2 (15%)	0%	21,5 m (16,6-26,4)		



Figuras 1 e 2. Carcinoma neuroendócrino constituído por células neoplásicas com citoplasma escasso e eosinofílico, núcleos redondos e vesiculares, por vezes apoptóticos, cromatina granular ("sal com pimenta"), múltiplos nucléolos e constantes figuras de mitose (HE).

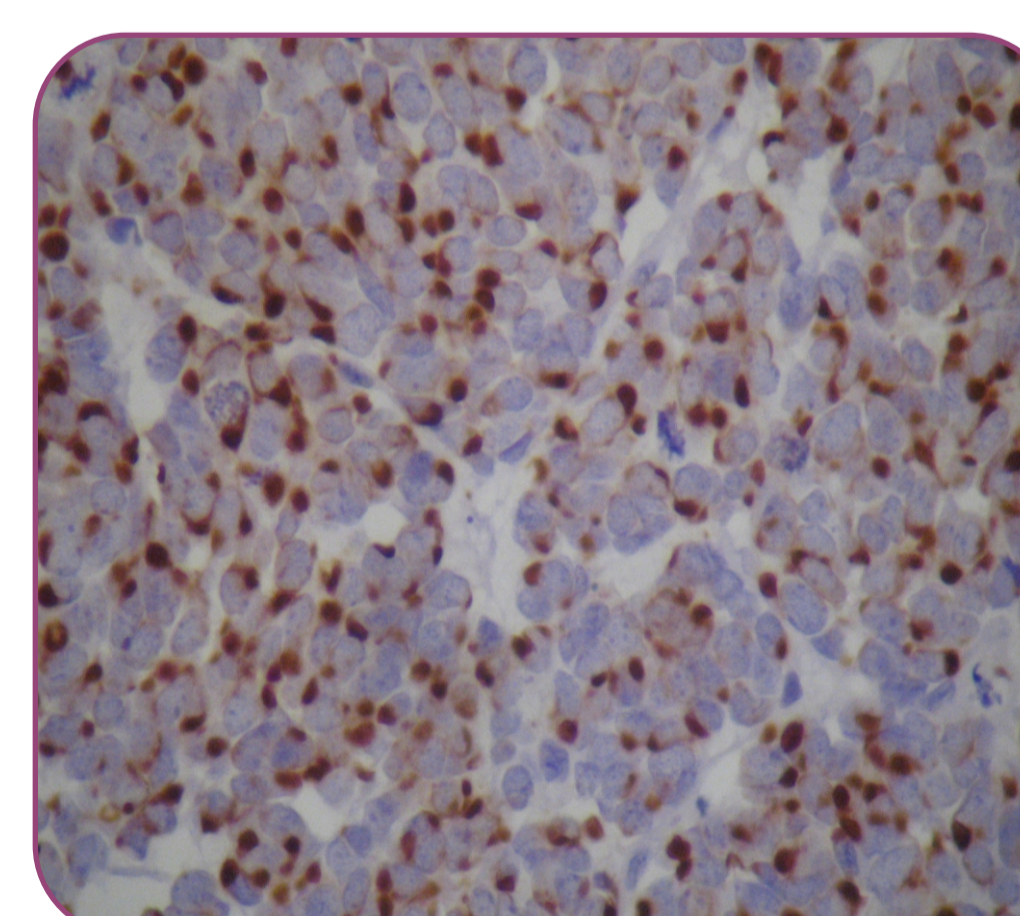


Figura 3. Carcinoma de células de Merkel, imunopositividade para CK 20.

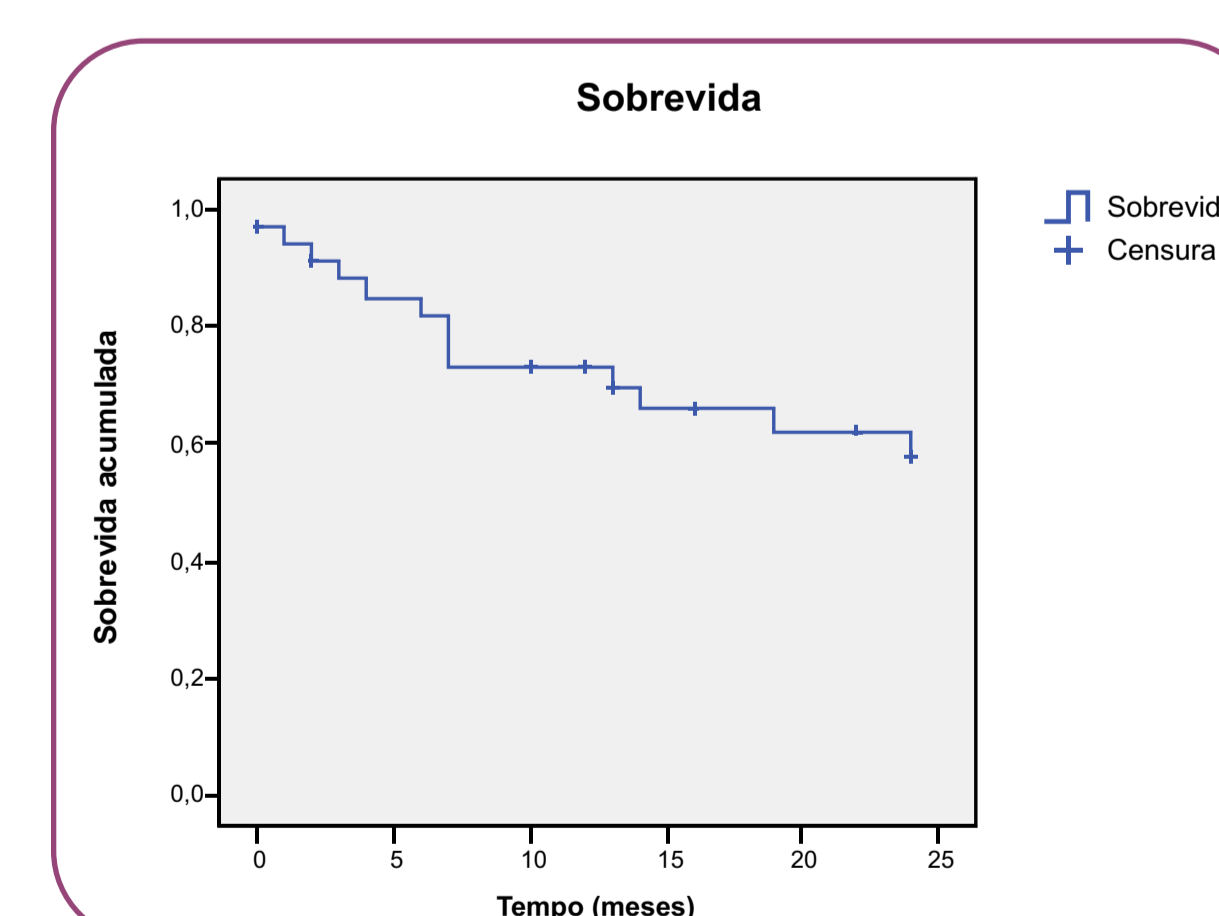


Figura 4. Curva de sobrevida geral de dois anos, Kaplan-Meier, coorte hospitalar de Carcinoma de Células de Merkel, HCl / INCA, 1996-2009, Rio de Janeiro, RJ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosai and Arckerman's Surgical Pathology, 10th edition Edinburgh, Mosby Elsevier, 2011: vol. 1, cap. 4, 172-174.
2. Tokar C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972; 105(1): 107-110.
3. Akhtar S, Oza KK, Wright J. Merkel cell carcinoma: Report of 10 cases and review of the literature. *J Acad Dermatol* 2000; 43: 755-767.
4. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(3): 375-381.
5. Wong HH, Wang J. Merkel cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1711-1716.
6. Dabbs D. Diagnostic immunohistochemistry, 2nd ed. Philadelphia, PA; Churchill Livingstone, 2006: 162169, 289290, 335340, 618621, 10.
7. 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(12): 918-923.
8. Koljonen V, Böhlting T, Granthorst G, Tukialainen E. Merkel cell carcinoma: a clinicopathological study of 34 patients. *EJSO* 2003; 29: 607-610.
9. Koljonen V. Merkel cell carcinoma—review. *World Journal of Surgical Oncology* 2006; 4: 7.
10. Sandel HD, Day T, Richardson MS, Scarlett M, Gutman KA. Merkel cell carcinoma: Does tumor size or depth of invasion correlate with recurrence, metastasis or patient survival? *Laryngoscope* 2006; 116: 791-795.