



EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

Carcinoma de células de Merkel: epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e tratamento de doença rara ☆,☆☆



Stella Meireles Siqueira ^{id a,*}, Gabriella Campos-do-Carmo ^{id b},
Alexsandra Lima Siqueira dos Santos ^{id a}, Cícero Martins ^{id c}
e Andreia Cristina de Melo ^{id a}

^a Divisão de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Gávea Medical Center, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Serviço de Oncologia, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 28 de julho de 2022; aceito em 16 de setembro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Carcinoma de célula de Merkel;
Inibidores de checkpoint imunológico;
Neoplasias cutâneas;
Poliomavírus das células de Merkel

Resumo O carcinoma de células de Merkel é câncer de pele raro com diferenciação neuroendócrina. Os fatores de risco incluem exposição solar, idade avançada, imunossupressão (como pacientes transplantados, pacientes com neoplasias linfoproliferativas ou portadores do vírus HIV) e infecção pelo poliomavírus de células de Merkel. Clinicamente, o carcinoma de células de Merkel aparece como placa ou nódulo cutâneo ou subcutâneo, mas o diagnóstico desse tumor raramente é feito clinicamente. Assim, a histopatologia e a imuno-histoquímica costumam ser necessárias. Tumores primários sem evidência de metástases são tratados com excisão cirúrgica completa com margens cirúrgicas apropriadas. A presença de metástase oculta em linfonodo é frequente, e a biópsia do linfonodo sentinela deve ser realizada. A radioterapia adjuvante pós-operatória aumenta o controle local do tumor. Recentemente, agentes que bloqueiam a via PD-1/PD-L1 mostraram regressões tumorais objetivas e duráveis em pacientes com neoplasias sólidas avançadas. O primeiro anticorpo anti-PD-L1 usado em pacientes com carcinoma de células de Merkel foi o avelumabe, mas pembrolizumabe e nivolumabe também demonstraram eficácia. Neste artigo, o estado atual do conhecimento da epidemiologia, diagnóstico, estadiamento e as novas estratégias de tratamento sistêmico do carcinoma de células de Merkel são descritos.

© 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.09.003>

☆ Como citar este artigo: Siqueira SM, Campos-do-Carmo G, Santos ALS, Martins C, Melo AC. Merkel cell carcinoma: epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of a rare disease. An Bras Dermatol. 2023;98:277–86.

☆☆ Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: stellamsiqueira@gmail.com (S.M. Siqueira).

Introdução

O carcinoma de células de Merkel (CCM) é um tipo incomum e agressivo de câncer de pele, com origem neuroendócrina,¹ descrito pela primeira vez em 1972 por Toker como um carcinoma trabecular da pele.² Desde então, o entendimento sobre sua fisiopatologia, resultados e manejo tem crescido, principalmente após as imunoterapias. Também conhecido como carcinoma neuroendócrino cutâneo primário, o CCM compartilha características com as células de Merkel da pele, justificando sua nomenclatura.³

Epidemiologia

A taxa de incidência de CCM varia de acordo com as distintas regiões do mundo. Na União Europeia, entre 1995 e 2002, sua taxa de incidência anual foi de 0,13/100.000 habitantes, e mostrou-se maior nos grupos com 65 anos ou mais.⁴ Nos EUA, a taxa de incidência foi de 0,79/100.000 habitantes em 2011.⁵ Em 2013, Paulson et al. relataram que o número absoluto de CCM nos EUA foi de 2.488 casos, o que corresponde a uma taxa de incidência semelhante a 0,7/100.000 pessoas-ano.⁶

Maior incidência de CCM foi observada em estudo australiano, com taxa de 1,6/100.000 habitantes no estado de Queensland entre 2006 e 2010, mais frequente no sexo masculino (2,5/100.000) do que no feminino (0,9/100.000) e com expectativa de vida média de 75,5 anos para homens e 78 anos para mulheres no momento do diagnóstico.⁷

Embora rara, a incidência de CCM cresceu drasticamente.⁸ Em 2018, Paulson et al. relataram que a quantidade de casos aumentou 95% entre 2000 e 2013 nos EUA, em comparação com um aumento de 57% para melanoma e 15% para todos os demais tumores sólidos.⁶ Na Austrália, a incidência geral de CCM aumentou em média 2,6% ao ano entre 1993 e 2010 (95%IC 1,1%-4,2%).⁷ O CCM é frequentemente subdiagnosticado, e acredita-se que parte de sua incidência aumentada seja decorrente de patologistas mais bem treinados e também do desenvolvimento de biomarcadores que melhoraram a detecção da doença.⁶

No que diz respeito à epidemiologia do CCM no Brasil, Melo et al. publicaram um estudo com dados coletados dos Registros de Câncer de Base Populacional (2000-2015) e de Base Hospitalar (2000-2017). Foram analisados 881 pacientes com a doença; a maioria era do sexo feminino (51,2%), com idade maior que 60 anos (82,2%), de cor branca (67,6%) e com diagnóstico predominantemente nos estádios III ou IV (50,5%). Além disso, constatou-se que as taxas médias de incidência padronizadas por idade aumentaram significativamente em homens entre os anos de 2000 (0,31/1.000.000) e 2015 (1,21/1.000.000), com variação percentual anual de 9,4 (95%IC 4,7%-14,4%; $p < 0,001$). Nas mulheres, as taxas de incidência não aumentaram significativamente no período.⁹

Carneiro et al. avaliaram retrospectivamente 32 pacientes atendidos no Instituto Nacional de Câncer com CCM entre 2002 e 2012, e a média de idade ao diagnóstico foi de 72 anos. No entanto, diferentemente dos dados internacionais, a maioria dos pacientes era do sexo feminino (69%).¹⁰

Fatores de risco

Vários estudos sugerem que múltiplos fatores podem contribuir para o desenvolvimento do CCM.^{7,8,11-13} A exposição solar é importante fator de risco,^{13,14} corroborado pela maior incidência de CCM em regiões com maior índice de radiação ultravioleta^{7,8} e pela maior tendência a ocorrer em áreas fotoexpostas, como região de cabeça e pescoço.¹⁵ Lunder et al. também mostraram maior ocorrência de CCM em pacientes com história de uso de psoralenos e exposição da pele à radiação ultravioleta de ondas longas.¹⁶ O CCM é mais frequente em pacientes caucasianos em comparação com outras etnias.⁸

A imunossupressão também é fator de risco;¹³ portanto, o CCM é mais comum em pacientes transplantados, com diagnóstico de neoplasias linfoproliferativas (como a leucemia linfocítica crônica) ou em portadores do vírus HIV.^{8,14}

Além disso, idade avançada também é considerada fator de risco.^{13,15} Em uma série dos EUA, 90% de todos os pacientes com CCM estavam acima de 50 anos, 76% acima de 65 anos e 49% acima de 75 anos.^{8,15}

Em 2008, Feng et al. descreveram pela primeira vez a associação entre um novo poliomavírus e o CCM, identificando o DNA do vírus em 8 de 10 tumores de Merkel, sugerindo que a infecção viral poderia ser um evento precoce na patogênese.¹¹

Poliomavírus associado ao carcinoma de células de Merkel

A descoberta do poliomavírus associado ao CCM, em 2008, revolucionou os conhecimentos sobre a patogênese desse tumor, então denominado *Merkel cell polyomavirus* (MCPyV).¹¹ A associação foi identificada usando-se técnica de subtração de transcriptoma digital, que é um método de bioinformática para detectar a presença de novos transcritos de patógenos por meio da remoção computacional das sequências do hospedeiro. Então, nesse caso, sequências humanas conhecidas foram filtradas para identificar potenciais transcritos virais.³

Os casos de infecção subclínica por MCPyV aumentam de acordo com a senescência, atingindo prevalência de 60% a 80% em adultos. No entanto, isso pode diferir significativamente em outras regiões geográficas, como a Austrália, onde foi relatada associação muito menor com infecção viral, em torno de 25%.¹⁷ A pele constitui o maior sítio da infecção viral, apesar de o vírus ter sido detectado também no sangue periférico e em outros órgãos. A infecção pelo MCPyV parece ser assintomática.³

A família Polyomaviridae, a qual o MCPyV pertence, é composta por pequenos vírus de DNA dupla-hélice. Ela inclui outros poliomavírus associados com infecção cutânea em humanos (poliomavírus da Tricodisplasia Spinulosa, poliomavírus humano 6 e poliomavírus humano 7) ou doenças em outros órgãos e sistemas (como o vírus JC, um poliomavírus humano ubíquo que causa doenças do sistema nervoso central em pacientes imunocomprometidos, incluindo leucoencefalopatia multifocal progressiva, neuropatia de células granulares e encefalopatia pelo vírus JC). Até a presente data, o MCPyV é o único oncovírus humano da

família Polyomaviridae, mas o motivo desse *status* distinto ainda não é conhecido.³

O tipo específico de célula hospedeira para a infecção por esse poliovírus ainda permanece incerto. Acredita-se que as células de Merkel não sejam suficientemente numerosas para explicar a carga viral normalmente detectada na pele, e os monócitos no sangue periférico têm sido apontados como possível reservatório de células infectadas.³

O genoma viral episossomal apresenta regiões precoces e tardias. As primeiras têm genes que codificam proteínas responsáveis por coordenar a replicação viral, enquanto as regiões tardias estão ligadas às proteínas do capsídeo viral. Parece que a integração do DNA do MCPyV no genoma do hospedeiro ocorre logo após a infecção.^{3,18}

Imuno-histoquímica, PCR, hibridização *in situ* de DNA ou tecnologias de sequenciamento de nova geração são métodos disponíveis para detectar MCPyV em tumores, mas esses testes variam muito em sensibilidade e especificidade. O desenvolvimento de um anticorpo monoclonal usado para detecção específica do antígeno T grande (LT) por meio da imuno-histoquímica - exclusivo para o MCPyV (o clone CM2B4) - possibilitou a detecção e visualização de MCPyV *in situ*. Esse método está disponível comercialmente e tem aproximadamente 88% de sensibilidade e 94% de especificidade.³ A figura 1 demonstra exemplos de resultados de imuno-histoquímica positivo e negativo para o poliovírus de células de Merkel realizada utilizando o anticorpo anti-MCPyV large T-antigen (CM2B4).

Características clínicas

Clinicamente, o CCM pode se apresentar como nódulo cutâneo ou subcutâneo, e até mesmo ter aspecto cístico. A cor pode variar entre vermelho, rosa, azul, violeta ou cor da pele. Inicialmente, as lesões são geralmente indolores e solitárias, mas também podem ulcerar ou ser circundadas por lesões satélites. No diagnóstico, as dimensões podem variar em tamanho, mas costumam ser menores que 20 mm, e a maioria dos casos apresenta crescimento rápido do tumor em poucos meses (fig. 2).¹⁵

As lesões geralmente aparecem em áreas fotoexpostas, enquanto 19% aparecem nas nádegas ou em áreas minimamente expostas ao sol. Os sítios anatômicos primários mais frequentes são cabeça e pescoço (29%), seguidos por membros inferiores (24%) e membros superiores (21%).¹⁵

Heath et al., em 2008, propuseram a regra mnemônica "AEIOU" (*Assintomatic/lack of tenderness, Expandig rapidly, Immune suppression, Older than 50 years, and Ultraviolet exposed site*) a partir da análise de 195 casos, na tentativa de auxiliar o diagnóstico. Nessa coorte, 89% dos pacientes com diagnóstico de CCM preencheram três ou mais critérios, 52% dos pacientes preencheram quatro ou mais critérios e 7% dos pacientes preencheram todos os cinco critérios.¹⁵

No momento do diagnóstico, até 37% dos pacientes apresentam doença nodal e 6%-12% apresentam-se com doença metastática.¹⁹ Cerca de 15% dos pacientes têm um linfonodo acometido pela doença sem identificar lesão cutânea, provavelmente refletindo a regressão do sítio primário.^{3,15}

As metástases a distância aparecem com mais frequência em linfonodos não regionais, pele, ossos, pulmões e

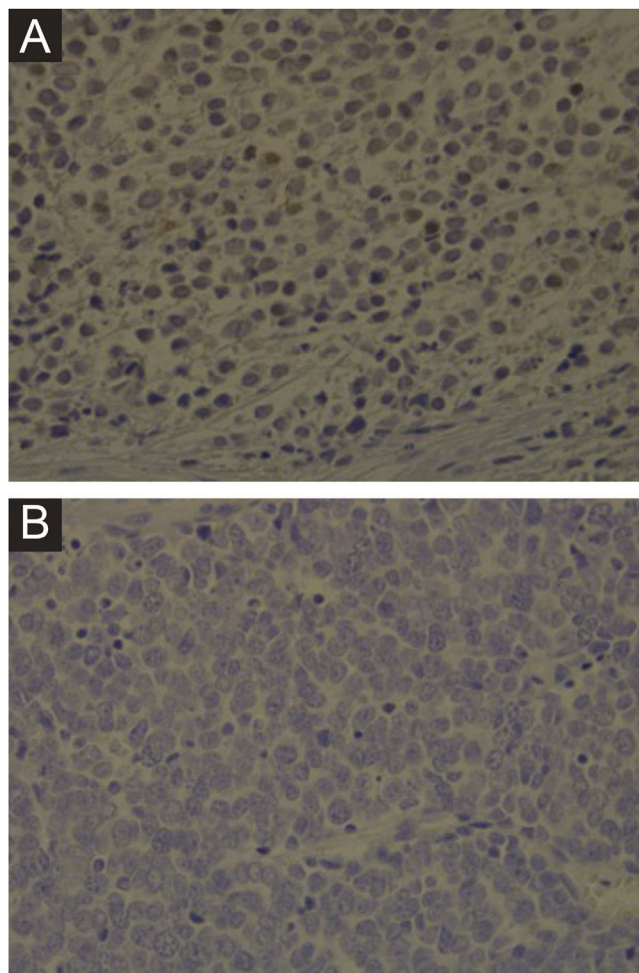


Figura 1 Imuno-histoquímica para MCPyV realizada em lâminas de carcinoma de células de Merkel. (A) Lâmina de imuno-histoquímica de paciente apresentando resultado positivo para MCPyV (aumento de 400 ×). (B) Lâmina de imuno-histoquímica de paciente apresentando resultado negativo para MCPyV (aumento de 400 ×).

pleura ou fígado e, menos comumente, pâncreas, glândulas suprarrenais, cérebro, rins, tecido subcutâneo ou músculo. Os locais raros de metástases incluem mama, trato gastrointestinal, testículos, coração, retroperitônio e peritônio.¹⁴

Diagnóstico

Em decorrência da falta de características e de sintomas específicos, o diagnóstico torna-se um desafio. Assim, o exame histopatológico por patologista experiente e a coloração com marcadores imuno-histoquímicos específicos são essenciais nesse processo.³

A organização americana National Comprehensive Cancer Network (NCCN) propôs algoritmos específicos para o diagnóstico de CCM, que incluem as seguintes estratégias: 1) exame completo de pele e linfonodos; 2) biópsia para análise histopatológica e imuno-histoquímica; 3) biópsia de linfonodo sentinela (BLS) para pacientes sem linfonodos clinicamente positivos, precedendo a excisão, se possível; 4) aspiração por agulha fina ou biópsia linfonodal para

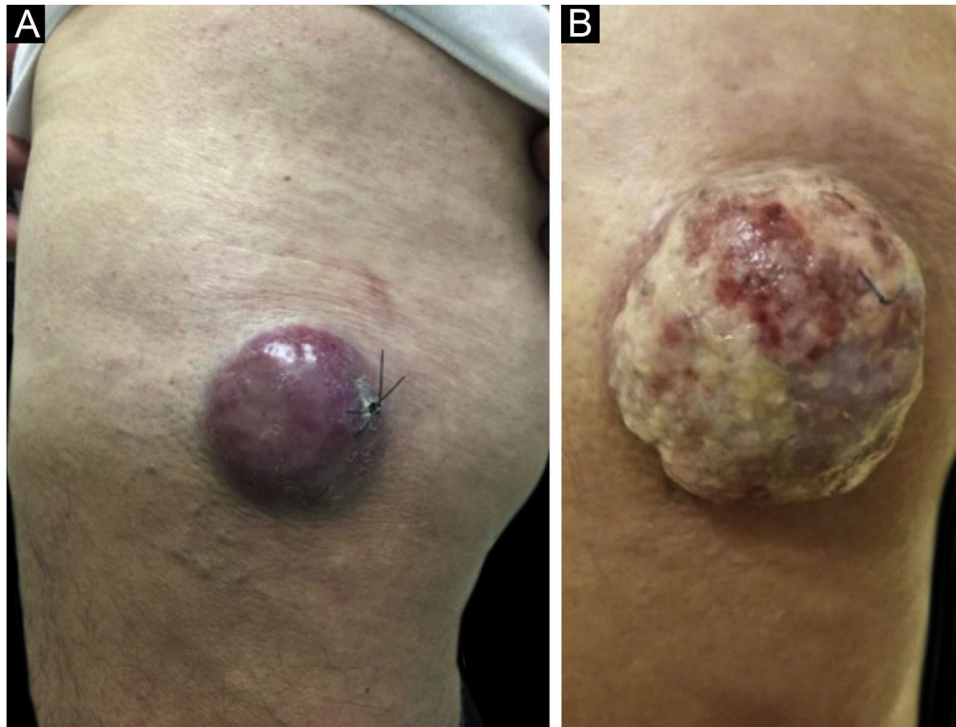


Figura 2 Carcinoma de células de Merkel localizado na coxa esquerda de paciente do sexo masculino. (A) Ao diagnóstico, lesão tumoral com aspecto cupuliforme, com eritema e discreta descamação. (B) Evolução do tumor com crescimento e ulceração em toda a lesão.

Fonte: Cortesia da Dra. Gabriella Campos-do-Carmo. O paciente consentiu com o uso das imagens para fins educacionais.

pacientes com linfonodos clinicamente positivos; considerar biópsia aberta; 5) exames de imagem para estadiamento, conforme indicação clínica.¹⁴

A dermatoscopia é um exame complementar que pode ser útil em alguns casos, mas ainda faltam descrições dermatoscópicas mais completas na literatura. O CCM geralmente exibe uma variedade de padrões vasculares dermatoscópicos, mais comumente áreas/glóbulos vermelho-leitosos, vasos polimórficos e vasos lineares irregulares,²⁰ refletindo o rápido crescimento do tumor.

A coloração com hematoxilina & eosina revela a proliferação de pequenas células tumorais basofílicas na derme e/ou hipoderme,²¹ com citoplasma escasso, mitoses abundantes e grânulos citoplasmáticos densos. Células necróticas também são comuns.^{8,20} Exemplos da histopatologia estão representados na [figura 3](#).

A citoqueratina 20 (CK20) e marcadores neuroendócrinos, como cromogranina A, sinaptofisina, CD56, enolase neurônio-específica e neurofilamento são expressos no CCM.^{3,14,21} A imunopositividade paranuclear semelhante a pontos para CK20 é altamente sugestiva, enquanto os marcadores neuroendócrinos não são específicos.³

Para pacientes com linfonodos clinicamente negativos, a BLS deve ser realizada e sua taxa de positividade varia de 30% a 38%.¹⁴ Quando negativo, menor risco de recorrência,²² melhor sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) são observados.¹⁴

O uso de exames de imagens para investigação diagnóstica de pacientes com CCM ainda está em discussão. O NCCN não recomenda exames de imagem em pacientes sem

suspeita clínica de linfonodos acometidos. A BLS é considerada o teste mais confiável para identificar metástases em linfonodos não clinicamente suspeitos. A ressonância magnética cerebral, as tomografias computadorizadas (TC) de pescoço, tórax, abdome e pelve ou PET-CT são indicadas para planejamento cirúrgico ou quando houver suspeita de tumor irressecável ou metástases a distância.¹⁴

Gupta et al. mostraram que a TC tem baixa sensibilidade (em torno de 20%) para detecção de metástases linfonodais e baixa especificidade para metástases a distância.²² Portanto, embora a TC tenha sido usada como ferramenta de triagem para metástases regionais ou a distância em CCM, os dados que suportam sua aplicação são limitados.^{14,22}

O PET-CT tem sido amplamente estudado em pacientes com CCM.¹⁴ Colgan et al. avaliaram retrospectivamente 36 pacientes com CCM que realizaram exames de PET-CT antes da BLS e observaram 83% e 95% de sensibilidade e especificidade, respectivamente.²³

Diagnóstico diferencial

Clinicamente, os diagnósticos diferenciais para CCM são lesões benignas da pele, como cisto acneiforme, lipoma, dermatofibroma ou fibroma e lesão vascular. Lesões malignas representadas por câncer de pele não melanoma, linfoma cutâneo, carcinoma metastático e sarcoma também devem ser consideradas diagnósticos diferenciais.¹⁵

Histologicamente, o diagnóstico também pode ser um desafio, pois o CCM é semelhante a uma variedade de outros tumores que têm células azuis pequenas e

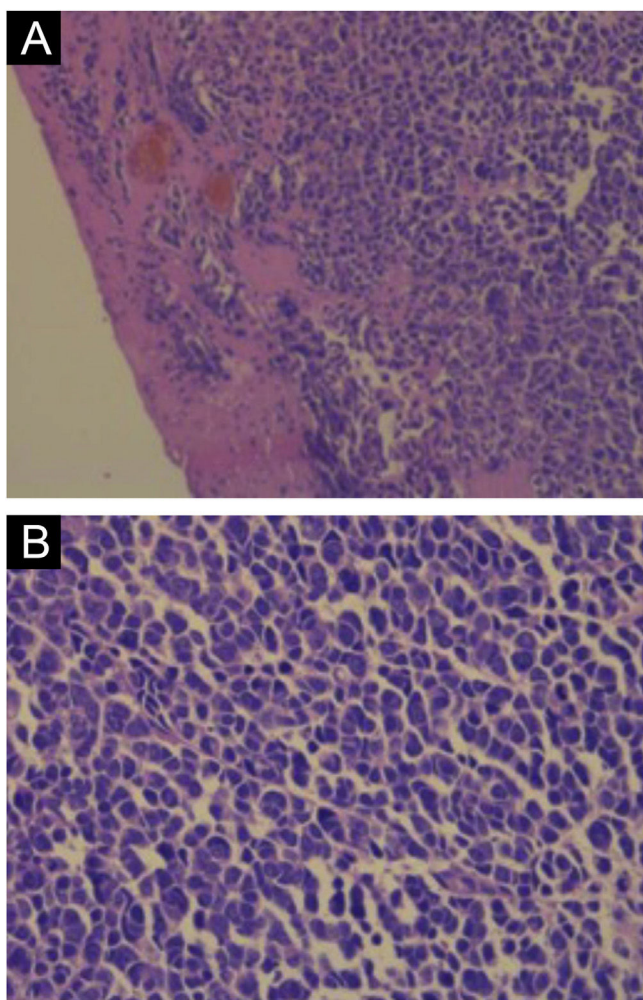


Figura 3 Histopatologia do carcinoma de células de Merkel com coloração Hematoxilina & eosina. (A) Cordões de células tumorais na derme (aumento de 200 ×). (B) As células tumorais apresentam citoplasma escasso e núcleos redondos ou irregulares (aumento de 400 ×).

arredondadas, incluindo linfomas, melanoma amelanótico, metástases cutâneas de carcinoma de células pequenas de pulmão³ e outros carcinomas metastáticos (neuroblastoma, rabdomiossarcoma, tumor desmoplásico de pequenas células, condrossarcoma mesenquimal, sarcoma de *Ewing* e osteossarcoma).⁸ O CCM *in situ*, no qual as células neoplásicas são limitadas à epiderme e/ou epitélio folicular, pode ser confundido com carcinoma de células escamosas *in situ*, melanoma *in situ* ou outra neoplasia intraepidérmica pagetoide.²⁰

Em decorrência dos aspectos morfológicos similares, o diagnóstico diferencial mais desafiador é o câncer de pulmão de pequenas células metastático^{3,8} que exige painel de marcadores imuno-histoquímicos para definir o diagnóstico. CK20 e o fator de transcrição da tireoide 1 (TTF-1) têm maior sensibilidade e especificidade para excluir câncer de pulmão de pequenas células;⁸ CK20 é positivo em 70% a 100% do CCM e negativo em câncer de pulmão de pequenas células, enquanto TTF-1 é sempre

negativo em CCM e positivo em mais de 80% dos cânceres de pulmão de pequenas células.^{3,8,14}

Estadiamento

A atual 8ª edição do sistema de estadiamento do American Joint Committee on Cancer (AJCC) é baseada em uma análise atualizada de 9.387 casos de CCM do National Cancer Database, com acompanhamento médio de 28,2 meses (tabela 1).²⁴ De acordo com o AJCC, os seguintes parâmetros são necessários para o estadiamento do CCM T: 1) diâmetro máximo do tumor medido clinicamente, antes da ressecção e 2) extensão do tumor (fáscia, músculo, cartilagem ou invasão óssea).²⁴ O diâmetro do tumor tem valor prognóstico, estando significativamente associado ao envolvimento de linfonodos, sobrevida doença-específica (SDE) e SG.¹⁴

O CCM é caracteristicamente um tumor agressivo e localmente invasivo, com alta incidência de recorrência local e envolvimento de linfonodos regionais.¹ A BLS é importante ferramenta de estadiamento recomendada para todos os pacientes com linfonodo clinicamente negativo, sempre que possível, para realizar o estadiamento nodal patológico.¹⁴

De acordo com a 8ª edição do sistema de estadiamento AJCC, as estimativas de SG de cinco anos para o estadiamento clínico e patológico da doença local foram 45,0% e 62,8% para o estágio I; 30,9% e 54,6% para o estágio IIA e 27,3% e 34,8% para o estágio IIB, respectivamente. A SG de cinco anos para o estágio IIIA revisado foi de 40,3%, enquanto para o estágio IIIB foi de 26,8%.²⁴ Na doença em estágio IV, a taxa de sobrevida de dois anos é de apenas 26%.¹

Sihto et al., em 2009, relataram que os CCM positivos para o poliomavírus apresentaram maior taxa de sobrevida em comparação com os tumores negativos para esse vírus; a sobrevida em cinco anos foi de 45% vs. 13% (p-valor < 0,01), respectivamente.¹²

Tratamento

Cirurgia para o tumor primário

A cirurgia é a modalidade de tratamento inicial para a maioria dos casos de CCM. A definição das margens cirúrgicas ainda é um tema controverso.¹⁴ O objetivo do tratamento cirúrgico é uma margem histológica negativa e, em geral, a excisão cirúrgica com margens de 1 cm a 2 cm continua a ser o primeiro passo no manejo do tumor.²⁵ Boyer et al. analisaram 45 pacientes com CCM em estágio I e relataram margem mediana de 16,7 mm de pele clinicamente normal necessária para a ausência de envolvimento histológico.²⁶

Um estudo de 1.795 pacientes com CCM estágios I e II não mostrou diferenças entre a excisão cirúrgica ampla e a cirurgia micrográfica de Mohs em relação à presença de tumor residual nas margens cirúrgicas, e nenhuma diferença na SG entre as duas modalidades de tratamento foi encontrada.²⁷ As margens histologicamente negativas estão relacionadas ao melhor controle local e sobrevida, principalmente nos casos de doença localizada tratada apenas com cirurgia. Em todos os casos de tratamento cirúrgico, a BLS deve ser planejada antes da excisão definitiva, pois a cirurgia pode alterar a drenagem linfática.¹⁴

Tabela 1 Estadiamento do carcinoma de células de Merkel – AJCC 8ª edição

Estádio	Tumor Primário	Linfonodos	Metástases
0	<i>In situ</i> (restrito à epiderme)	Sem metástase para linfonodo regional	Sem metástase a distância
I	Diâmetro clínico máximo do tumor ≤ 2 cm	cN0, sem metástase para linfonodo regional na avaliação clínica ou radiológica pN0, sem metástase para linfonodo regional detectada na avaliação histopatológica	Sem metástase a distância
IIA	Diâmetro clínico máximo do tumor > 2 cm	cN0, sem metástase para linfonodo regional na avaliação clínica ou radiológica pN0, sem metástase para linfonodo regional detectada na avaliação histopatológica	Sem metástase a distância
IIB	Tumor primário invade fáscia, músculo, cartilagem ou osso	cN0, sem metástase para linfonodo regional na avaliação clínica ou radiológica pN0, sem metástase para linfonodo regional detectada na avaliação histopatológica	Sem metástase a distância
III (clínico)	Tumor de qualquer tamanho, incluindo tumores invasivos e tumor primário desconhecido	Metástase nodal regional clinicamente detectada, metástase em trânsito com ou sem metástase linfonodal	Sem metástase a distância
IIIA (patológico)	Tumor de qualquer tamanho, incluindo tumores invasivos e tumor primário desconhecido	Metástase nodal clinicamente oculta identificada apenas por BLS ou dissecação de linfonodo Metástase em linfonodo regional detectada clínica ou radiologicamente, confirmada patologicamente	Sem metástase a distância
IIIB (patológico)	Tumor de qualquer tamanho, incluindo tumores invasivos	Metástase linfonodal regional detectada clínica ou radiologicamente, confirmada patologicamente, metástase em trânsito ^a com ou sem metástase linfonodal	
IV	Tumor de qualquer tamanho, incluindo tumores invasivos e tumor primário desconhecido	Qualquer N	Metástase além dos linfonodos regionais

Fonte adaptada: Harms KL et al., 2016.²⁴

^a Metástase em trânsito: tumor distinto da lesão primária e localizado entre a lesão primária e os linfonodos regionais ou distal à lesão primária.

Santamaria-Barria et al. elucidaram o papel da BLS no manejo do CCM em uma revisão de 161 pacientes, tendo identificado micrometástases em 1/3 deles.²⁸ Assim, após verificação de margens livres e, se indicado BLS, o desafio é determinar se deve ou não oferecer tratamento adjuvante.

Radioterapia

A radioterapia (RT) tem papel importante no tratamento do CCM. O CCM é uma neoplasia radiossensível, e a RT pode ser considerada terapia primária em pacientes que não são candidatos à cirurgia.^{29,30} Embora a RT por si só seja inferior à ressecção cirúrgica em razão do risco de recorrência

de CCM a distância, ela pode ser usada quando a cirurgia é contraindicada³¹⁻³³ com bom controle locoregional e SG em cinco anos de até 40% a 60% em pacientes com metástases macroscópicas primárias e/ou nodais.³³

Em relação a seu uso como terapia adjuvante, os dados são conflitantes. A RT adjuvante pós-operatória parece aumentar o controle local do tumor, mas não tem impacto significativo na sobrevida global relacionada ao tumor.^{34,35} Em uma revisão com casos de CCM apenas de cabeça e pescoço, a RT adjuvante apresentou benefício significativo na sobrevida em relação à cirurgia sozinha, e a quimioterapia (QT) associada à RT ofereceu vantagem sobre a RT sozinha em casos de tumores grandes (> 3 cm) ou margens

positivas.³⁶ Uma análise retrospectiva de CCM estádios I a III mostrou baixa taxa de recorrência (3%) em pacientes com linfonodo clinicamente negativo tratados com cirurgia adequada (incluindo BLS) e o uso seletivo de RT adjuvante para tumores de alto risco, incluindo invasão linfovascular; segunda malignidade (leucemia/linfoma) no momento do diagnóstico, múltiplos linfonodos positivos e extensão extracapsular; tumores > 2 cm. Os autores também concluem que, com cirurgia adequada, é improvável que o uso rotineiro de RT local adjuvante seja benéfico para a grande maioria dos pacientes.³⁷ Além disso, alguns dados sugeriram que a RT adjuvante pode ser omitida para aqueles com pequenos tumores primários (< 1 cm), margens cirúrgicas livres, BLS negativa e ausência de fatores de mau prognóstico, como invasão linfovascular e imunodeficiência.³⁸

Uma análise retrospectiva de 46 casos de CCM de cabeça e pescoço de baixo risco tratados entre 2006 e 2015 demonstrou que a não realização da RT pós-operatória foi associada a risco significativamente maior de recorrência local (recorrência local em cinco anos de 26% no grupo tratado sem RT adjuvante *versus* 0% no grupo que recebeu RT adjuvante; $p=0,02$). Os pacientes foram considerados de baixo risco em caso de tumor primário $\leq 2,0$ cm de diâmetro, margens microscopicamente negativas na excisão cirúrgica, BLS negativa e ausência de imunossupressão crônica.³⁹

Jouary Y et al. mostraram redução significativa na recorrência local sem melhora da sobrevida global com RT adjuvante em estudo realizado antes da introdução da BLS no tratamento do CCM.⁴⁰

Em uma coorte retrospectiva e não randomizada de 6.908 casos do National Cancer Database dos EUA, a RT adjuvante foi associada a melhora da sobrevida em pacientes com CCM localizado (estádios I e II) em comparação com pacientes que passaram apenas pelo tratamento cirúrgico (estádio I: *hazard ratio* [HR=0,71]; 95%IC 0,64%-0,80%; $p < 0,001$; estágio II: HR=0,77; 95%IC 0,66%-0,89%; $p < 0,001$). No entanto, em diferenças com envolvimento nodal (estádio III), não houve diferença estatisticamente significativa na SG entre os pacientes que tiveram cirurgia seguida de RT em comparação com a cirurgia isolada (HR=0,98; 95%IC 0,86%-1,12; $p=0,80$).⁴¹

Em contraste, um estudo retrospectivo do Moffitt Cancer Center, avaliando 171 pacientes, encontrou melhora no controle locorregional e SG entre pacientes com linfonodos patologicamente ou clinicamente positivos tratados com RT pós-operatória. Nessa publicação, os pacientes foram tratados com excisão local ampla (margens de 1-2 cm) e todos realizaram estadiamento nodal.⁴²

Assim, o NCCN incluiu a RT como opção de tratamento adjuvante para todos os estádios do CCM e, idealmente, deve ser realizada em quatro a seis semanas após a cirurgia, pois o atraso tem sido associado a piores desfechos.¹⁴

Tratamento sistêmico

Quimioterapia

O papel da QT adjuvante para o CCM é menos definido. Hasan et al. realizaram uma grande revisão sistemática e notaram que a RT adjuvante resultou em taxas de controle local em três anos significativamente maiores, taxas de

recorrência diminuídas e taxas de SG melhores em três anos, enquanto a QT adjuvante não ofereceu nenhum benefício.⁴³ Além disso, estudos adicionais sugerem que o efeito da QT adjuvante na recorrência não é claro ou que não há melhora significativa na sobrevida quando comparada à RT adjuvante isolada.^{29,44,45}

Por muitos anos, a QT foi a única opção disponível como tratamento para a doença avançada. O CCM é considerado tumor quimiossensível, e esquemas de platina com etoposídeo ou taxanos e antraciclinas isoladas ou em combinação são inicialmente eficazes, com taxa de resposta de até 75%, mas geralmente a duração da resposta é curta, não resultando em benefício de sobrevida. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana varia de três a oito meses, e a duração da resposta parcial é de apenas três meses para a terapia de primeira linha.^{25,46} Dada a idade avançada de muitos pacientes e suas comorbidades, a toxicidade da QT pode afetar gravemente a qualidade de vida.

Imunoterapia

As imunoterapias estão atualmente em foco, uma vez que foi descrita a importância do sistema imunológico no controle do CCM; os inibidores de PD-1 (*programmed cell death 1*) e PD-L1 (*programmed cell death protein ligand 1*) são opções promissoras nos casos de doença metastática.²¹

As vias PD-1 e PD-L1/PD-L2 formam um sistema complexo de receptores e ligantes envolvidos no controle da ativação de células T. Na maioria dos tumores, PD-L1 é predominantemente expresso em células tumorais e PD-1 nos linfócitos que se infiltram no tumor.¹ No entanto, o PD-1 pode ser expresso não apenas por linfócitos T CD8+, mas também pelas células CD4+, CD20+, Treg e células NK.⁴⁷ A ligação entre PD-1 e seu ligante PD-L1 leva à inativação e diminuição da proliferação de células T. Esse processo parece ser um mecanismo importante para a inibição da resposta imune pelo tumor.⁴⁸

A associação da imunossupressão com o maior risco de CCM, além de alguns dados que mostram melhor prognóstico em tumores com alta infiltração de linfócitos T CD8+, tornou-se uma justificativa para o uso da imunoterapia.^{15,49} Além disso, Lipson et al., em 2013, relataram associação significativa entre a presença do MCPyV e a expressão de PD-L1 no tumor e entre a presença do MCPyV com um infiltrado inflamatório moderado a intenso. Esses achados sugerem a hipótese de que uma resposta imune a antígenos virais cria um ambiente pró-inflamatório local que estimula a expressão de PD-L1 no tumor.⁵⁰ Essas descobertas abriram caminho para o uso de inibidores de *checkpoint* imunes no MCC metastático.

O primeiro estudo nesse cenário foi o JAVELIN Merkel 200, um ensaio clínico multicêntrico de fase II, aberto, que investigou a atividade clínica e a segurança de avelumabe, um anticorpo anti-PD-L1. O estudo apresenta parte A, realizado em pacientes com CCM previamente expostos à QT,⁵¹ e parte B, realizado em pacientes que não haviam recebido tratamento sistêmico prévio para doença metastática.⁵² Na parte A, 88 pacientes foram tratados com avelumabe e a taxa de resposta global confirmada (ORR) foi de 33% (incluindo 10 respostas completas) e com 26% dos pacientes sem progressão em dois anos. A duração

Tabela 2 Dados importantes de ensaios clínicos recentes envolvendo imunoterapia^{52,56-58}

	Nome do estudo	Classe de fármacos	Tipo de estudo	Número de pacientes	TRG (%)	SLP aos 24m (%)	SG aos 24m (%)	Referências
Avelumabe	Javelin 200 - Parte A	Anti-PD-L1	2ª linha ou linhas subsequentes	88	33	26	36	Kaufman 2018 ⁵⁷
Avelumabe	Javelin 200 - Parte B	Anti-PD-L1	1ª linha	29	62	NR	NR	D'Angelo, 2018 ⁵²
Pembrolizumabe	Keynote - 017	Anti-PD-1	1ª linha	50	56	48,3	68,7	Nghiem, 2019 ⁵⁸
Nivolumabe	CheckMate 358	Anti-PD-1	1ª linha	15	71	NR	NR	Topalian, 2017 ⁵⁶
			2ª linha	10	63			

TRG, taxa de resposta global; SLP, sobrevida livre de progressão; SG, sobrevida global; NR, não relatado.

mediana da resposta não foi alcançada, e a SG mediana foi de 12,6 meses.⁵¹ Uma resposta objetiva de 34,5% foi encontrada em PD-L1 positivo contra apenas 18,8% em pacientes PDL-1 negativos (expressão < 1%). Considerando o corte na expressão de PD-L1 em 5%, 52,6% dos pacientes PD-L1 positivos *versus* 23,6% dos pacientes PD-L1 negativos tiveram resposta objetiva. Além disso, 26,1% dos pacientes com tumores MCPyV-positivos em comparação com 35,5% nos tumores MCPyV-negativos tiveram resposta.⁵³ Outra análise de subgrupo sugeriu maior probabilidade de resposta em pacientes que receberam menos terapias sistêmicas prévias, o que foi confirmado na parte B do ensaio Javelin Merkel 200. A resposta objetiva entre os 29 pacientes incluídos no cenário de primeira linha foi de 62%, com proporção de respostas com duração de seis meses ou mais de 83%.⁵²

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 QT) em um subconjunto de 46 pacientes latino-americanos (idade média 71,6 anos; 60,9% homens; duração média do tratamento 7,9 meses). Respostas objetivas foram observadas em 19 pacientes (resposta objetiva 57,9%; resposta completa 15,8%; resposta parcial 42,1%; e doença estável 10,5%) e segurança consistente com dados globais.⁵⁴

Outro estudo com características semelhantes demonstrou a eficácia do pembrolizumabe no CCM, um anticorpo monoclonal anti-PD-1. Um total de 50 pacientes com CCM avançado foram tratados com resposta objetiva de 56% e taxa de SLP em seis meses de 67%. Em contraste com o estudo com avelumabe, uma taxa de resposta mais alta foi observada nos tumores positivos para MCPyV (62%) do que nos tumores negativos para MCPyV (44%).⁵⁵

No estudo CheckMate 358, o nivolumabe, outro anti-PD-1, foi avaliado em 25 pacientes com CCM avançado, uma resposta objetiva de 64%. As respostas ocorreram em pacientes virgens de tratamento (71%), bem como naqueles com pelo menos uma terapia sistêmica anterior (63%), com tempo médio curto para resposta (75% dos pacientes responderam em dois meses).⁵⁶

O resumo dos recentes estudos com imunoterapia para o tratamento do MCC metastático pode ser visto na [tabela 2](#).^{52,56-58}

Dada a eficácia da imunoterapia para CCM metastático, o próximo desafio consiste em avaliar tais tratamentos no

cenário adjuvante. Em razão do alto risco de recorrência do CCM, apesar do tratamento inicial e da falta de benefício do tratamento citotóxico, sua investigação é altamente relevante, cobrindo uma necessidade médica não atendida. Dois estudos de fase II com nivolumabe e avelumabe estão avaliando o uso de inibidores de *checkpoints* imunes para pacientes de alto risco, ainda sem os resultados oficialmente publicados. O cenário neoadjuvante com o estudo CheckMate 358, envolvendo 39 pacientes com CCM ressecável estágio IIA a IV, avaliou o uso do nivolumabe (≥ 1 dose) cerca de quatro semanas antes da cirurgia. Três pacientes não foram operados por progressão tumoral e 36 pacientes foram operados, dentre os quais 17 (42,2%) obtiveram resposta patológica completa. Entre 33 pacientes avaliáveis radiograficamente submetidos à cirurgia, 18 (54,5%) tiveram redução tumoral $\geq 30\%$. Nenhum paciente com resposta patológica completa teve recidiva tumoral durante a observação.⁵⁹

Conclusão

O CCM é doença rara e agressiva, cuja incidência está aumentando. Nas últimas décadas, muitos avanços foram feitos no conhecimento da biologia, diagnóstico e tratamento do CCM, mas grandes desafios ainda permanecem. Os tumores primários devem ser tratados com excisão cirúrgica completa, com margens cirúrgicas adequadas. RT adjuvante deve ser considerada. Em relação ao CCM avançado, a imunoterapia mudou drasticamente o padrão de tratamento, uma vez que é superior à QT. Notáveis respostas foram observadas em pacientes com CCM tratados com inibidores do eixo PD-1/PD-L1 e parece ser maneira promissora de mudar o prognóstico desse câncer de pele grave.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Stella Meireles Siqueira: Análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta

propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Gabriella Campos-do-Carmo: Análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Alessandra Lima Siqueira dos Santos: Análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Cícero Martins: Análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Andreia Cristina de Melo: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Wehkamp U, Stern S, Krüger S, Weichenthal M, Hauschild A, Röcken C, et al. Co-expression of NGF and PD-L1 on tumor-associated immune cells in the microenvironment of Merkel cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144:1301-8.
- Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Archives of Dermatology*. 1972;105:107-10.
- 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.
- Van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larrañaga 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.
- Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, Vohra NA, Wong JH, Zerovos 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.
- Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chappuis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:457-63.
- Youlten 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.
- 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.
- Melo AC, Thuler LS. Trends in the incidence and morbidity of Merkel cell carcinoma in Brazil. *Future Oncology*. 2020;17:2857-65.
- Carneiro C, Sbalchiero JC, Caiado Neto BR, Graziosi GB, Dumasresq FP. Merkel cell carcinoma: clinical presentation, prognostic factors, treatment and survival in 32 patients. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*. 2013;28:196-200.
- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319:1096-100.
- Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Böbling T, Joensuu H. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:938-45.
- Steven N, Lawton P, Poulsen M. Merkel Cell Carcinoma - Current Controversies and Future Directions. *Clinical Oncology*. 2019;31:789-96.
- Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Bordeaux JS, et al. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. *Merkel Cell Carcinoma*. 2019:66.
- Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:375-81.
- Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med*. 1998;339:1247-8.
- Paik JY, Hall G, Clarkson A, Lee L, Toon C, Colebatch A, et al. Immunohistochemistry for Merkel cell polyomavirus is highly specific but not sensitive for the diagnosis of Merkel cell carcinoma in the Australian population. *Human Pathology*. 2011;42:1385-90.
- Bhatia S, Afanasiev O, Nghiem P. Immunobiology of Merkel cell carcinoma: implications for immunotherapy of a polyomavirus-associated cancer. *Current Oncology Reports*. 2011;13:488-97.
- 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.
- Coggs K, Lello TL, North JP, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review: Pathogenesis, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:433-42.
- Samimi M. Immune Checkpoint Inhibitors and Beyond: An Overview of Immune-Based Therapies in Merkel Cell Carcinoma. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:391-407.
- Gupta SG, Wang LC, Peñas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol*. 2006;142:685-90.
- Colgan MB, Tarantola TI, Weaver AL, Wiseman GA, Roenigk RK, Brewer JD, et al. The predictive value of imaging studies in evaluating regional lymph node involvement in Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1250-6.
- 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;23:3564-71.
- Emge DA, Cardones AR. Updates on Merkel Cell Carcinoma. *Dermatol Clin*. 2019;37:489-503.
- Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G. Local control of primary Merkel cell carcinoma: review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:885-92.
- Singh B, Qureshi MM, Truong MT, Sahni D. Demographics and outcomes of stage I and II Merkel cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision in the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:126-34.
- Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, Nardi V, Dias-Santagata D, Cusack JC Jr. Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:1365-73.

29. Poulsen M, Rischin D. Merkel cell carcinoma - current therapeutic options. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2003;4:12.
30. Tuskada A, Fujimura T, Hashimoto A, Kambayashi Y, Furudate S, Haga T, et al. Successful local control of cutaneous Merkel cell carcinoma on the eyelid with CyberKnife radiosurgery. *Eur J Dermatol*. 2013;23:725–6.
31. Gunaratne DA, Howle JR, Veness MJ. Definitive radiotherapy for Merkel cell carcinoma confers clinically meaningful in-field locoregional control: A review and analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:142–8.
32. Strom T, Naghavi AO, Messina JL, Kim S, Torres-Roca JF, Russell J, et al. Improved local and regional control with radiotherapy for Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2017;39:48–55.
33. Veness M, Foote M, GebSKI V, Poulsen M. The role of radiotherapy alone in patients with merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78:703–9.
34. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JDI. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*. 2007;25:1043–7.
35. Veness M, Howle J. Radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: the Westmead Hospital experience of 41 patients. *Australas J Dermatol*. 2015;56:19–24.
36. 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;141:137–41.
37. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Allen PJ, et al. Recurrence after complete resection and selective use of adjuvant therapy for stage I through III Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 2012;118:3311–20.
38. Miller NJ, Bhatia S, Parvathaneni U, Iyer JG, Nghiem P. Emerging and mechanism-based therapies for recurrent or metastatic Merkel cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2013;14:249–63.
39. Takagishi SR, Marx TE, Lewis C, Tarabdar ES, Juhlin ID, Blom A, et al. Postoperative radiation therapy is associated with a reduced risk of local recurrence among low risk Merkel cell carcinomas of the head and neck. *Adv Radiat Oncol*. 2016;1:244–51.
40. Jouary T, Leyral C, Dreno B, Doussau A, Sassolas B, Beylot-Barry M, et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol*. 2012;23:1074–80.
41. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, 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:djw042.
42. Strom T, Carr M, Zager S, Naghavi A, Smith FO, Cruse CW, et al. Radiation Therapy is Associated with Improved Outcomes in Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3572–8.
43. Hasan S, Liu L, Triplet J, Li Z, Mansur D. The role of postoperative radiation and chemoradiation in merkel cell carcinoma: a systematic review of the literature. *Front Oncol*. 2013;3:276.
44. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol*. 2005;23:2300–9.
45. Eng TY, Boersma MGK, Fuller CD, Cavanaugh SX, Venezuela F, Herman TS. Treatment of merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2004;27:510–5.
46. Satpute SR, Ammakkanavar NR, Einhorn LH. Role of platinum-based chemotherapy for Merkel cell tumor in adjuvant and metastatic settings. *J Clin Oncol*. 2014;32:15.
47. Giraldo NA, Nguyen P, Engle EL, Kaunitz GJ, Cottrell TR, Berry S, et al. Multidimensional, quantitative assessment of PD-1/PD-L1 expression in patients with Merkel cell carcinoma and association with response to pembrolizumab. *J Immunother Cancer*. 2018;6:99.
48. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015;14:847–56.
49. Paulson KG, Iyer JG, Tegeder AR, Thibodeau R, Schelter J, Koba S, et al. Transcriptome-wide studies of merkel cell carcinoma and validation of intratumoral CD8+ lymphocyte invasion as an independent predictor of survival. *J Clin Oncol*. 2011;29:1539–46.
50. Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, Kagohara LT, Lubner BS, Wang H, et al. PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: association with inflammation Merkel cell polyomavirus and overall survival. *Cancer Immunol Res*. 2013;1:54–63.
51. Nghiem P, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, et al. Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: A registrational study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2018;36:9507.
52. D'angelo SP, Russell J, Lebbe 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;4:e180077.
53. Shapiro I, Grote HJ, D'Urso V, Heydebreck A, Mahnke L, Kaufman H, et al. Exploratory biomarker analysis in avelumab-treated patients with metastatic Merkel cell carcinoma progressed after chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35:9557.
54. 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;70:1031–6.
55. 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 Eng J Med*. 2016;374:2542–52.
56. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, Awada A, De Boer JP, 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). *Cancer Res*. 2017;77:CT074.
57. 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;6:7.
58. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Sharfman WH, Kudchadkar RR, Brohl AS, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2019;37:693–702.
59. Gbgtb Topalian SL, Bhatia S, Amin A, Kudchadkar RR, Sharfman WH, Lebbé C, et al. Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:2476–87.