

Carcinoma de células de Merkel. Estudio de cuatro casos y revisión de aspectos relevantes

Merkel cell carcinoma. Case report and review of relevant aspects

P. Rosales Torres¹, E. Arteaga Hernández², R. Pila Pérez³, R. Pila Peláez⁴, VA Holguín Prieto⁵

Hospital Unversitario "Manuel Ascunce Doménech". Camagüey. Cuba.

Correspondencia:

Pedro Rosales Torres
3.ª Avenida #200 entre 4 y 6. Rpto Garrido
70100 Camagüey, Cuba
e-mail: vadolfo@finlay.cmw.sld.cu

Resumen

Se presentan 4 casos de carcinoma de células de Merkel, neoplasia muy rara cuyo diagnóstico se fundamentó en la clínica, histología e inmunohistoquímica. Se destacan sus características epidemiológicas, clínicas e histológicas y la importancia fundamental del estudio inmunohistoquímico en el diagnóstico de esta entidad. Se reseña su diagnóstico diferencial, estadificación y terapéutica. Concluimos que de efectuarse los estudios requeridos, este proceso aumentará en los próximos años por lo que es necesario el conocimiento del mismo por dermatólogos, oncólogos, internistas y principalmente patólogos.

(P. Rosales Torres, E. Arteaga Hernández, R. Pila Pérez, R. Pila Peláez, VA Holguín Prieto. Carcinoma de células de Merkel: estudio de 4 casos y revisión de aspectos relevantes. Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(1):16-22)

Palabras clave: Carcinoma de células de Merkel, clínica, histología, inmunohistoquímica, terapéutica.

Summary

Four cases of Merkel cell carcinoma (MCC) are reported. MCC is a rare neoplasm and its diagnosis is carry out through clinical, histological and immunochemical studies. Epidemiologic, clinical and histological features, as were as the immunohistochemical studies are basic for the diagnosis. Differential diagnosis, staging and treatment are reviewed. We concluded that Merkel cell carcinoma will encrease the next years, if all investigations are performed; because of that, Internists, dermathologists, oncologists and pathologists should improve the knowledge of this neoplasm.

Key words: Merkel cell carcinoma, clinical manifestations, histology, immunohistochemistry, therapeutics.

El carcinoma de células de Merkel (CCM) fue descrito por Toker en 1972[1] con el nombre de "carcinoma trabecular de la piel", proponiendo un origen sudoríparo y ecrino para este tumor, basado en su apariencia histológica. Seis años después, la demostración ultraestructural de gránulos neurosecretorios llevó a Tang y Toker a concluir que el carcinoma trabecular derivaba de la cresta neural y a sugerir las células de Merkel como origen de esta lesión[2]. Otros términos que se han propuesto y que reflejan el origen neuroendocrino de las células son: "carcinoma de células de Merkel", "carcinoma neuroendocrino primario de la piel", entre otros. El término mayormente empleado sigue siendo el de carcinoma de células de Merkel[3, 4].

Desde que el CCM se describió por primera vez en 1972, más de 600 casos han sido reportados en la literatura; con 321 casos involucrando la cabeza y el cuello[3]. El CCM es un tumor raro que representa menos del 1% de todos los tumores cutáneos malignos, siendo 100 veces menos frecuente que el melanoma[5], con una incidencia de 0,44 casos por 100.000 habitantes[6], afecta a la raza blanca en una proporción de 0,23 por 100.000 habitantes y a la negra en el 0,01 en Estados Unidos[7].

Es un tumor que se presenta en edades avanzadas, la mayoría de las veces entre la séptima y octava décadas de la vida y sólo en el 5% antes de los 50 años[4], pero puede ocurrir en edades inferiores en enfermos inmunosuprimidos

o en adultos jóvenes con síndromes de displasia ectodérmica[4, 8]. En la mayoría de los casos es más frecuente en varones que en mujeres, sin embargo algunos autores[9] han observado mayor incidencia en mujeres. El CCM se asocia con una elevada incidencia de otros tumores cutáneos y neoplasias hematológicas; Brenner et al (10), señalan que el 25% de sus casos tenían una segunda neoplasia sincrona o metacrona, la mitad de los cuales eran carcinomas epidermoides.

Evidencia reciente sugiere que la incidencia del CCM está incrementándose. En un estudio de la Base de Datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (Surveillance, Epidemiology and End Results –SEER– database), Hodgson (2005) reportó que la incidencia del CCM se ha incrementado 3 veces entre 1986 y 2001[3].

El objetivo de este trabajo es presentar 4 casos con CCM, señalando las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas.

Material y métodos

Se estudiaron 4 casos de neoplasia cutánea empleando los siguientes criterios de diagnóstico histológico de *carcinoma neuroendocrino primario cutáneo*: lesiones tumorales que respetan la epidermis y que infiltran la dermis con células dispuestas en nidos sólidos y trabeculares, de aspecto indiferenciado, redondas y discohesivas de escaso citoplasma basófilo; con núcleos pequeños de cromatina laxa y abundantes mitosis en biopsias de piel previamente fijadas en formol al 10% y coloreadas con hematoxilina-eosina.

Se evaluaron las características estructurales para la clasificación en tres subtipos distintos, según los criterios de Gould et al[11]:

Trabecular

Se caracteriza por células pequeñas, redondas o poligonales, que muestran un núcleo grande y ovalado con nucléolo prominente. Las células están dispuestas en un patrón organoide de trabéculas sólidas, irregulares y anastomosadas que pueden exhibir formaciones pseudoglandulares. En esta variante el índice mitótico es escaso o moderado.

Patrón de célula intermedia

Se trata de un patrón difuso caracterizado por grandes nidos sólidos de células tumorales separados por finos tractos de tejido conectivo y focos de necrosis. Suelen presentar un número elevado de mitosis, ocurriendo infiltrado linfocitario dentro y alrededor del tumor. Los tumores que adoptan este patrón de crecimiento pueden situarse próximos a los anejos y conectar con la epidermis.

Patrón de célula pequeña

Se caracteriza por sábanas y grandes grupos intradérmicos de células pequeñas e hiper cromáticas sin diferenciación glandular. A menudo muestran áreas de necrosis y se asemejan a otros tumores indiferenciados de células pequeñas.

Se analizaron los datos clínicos de cada uno de los pacientes, expresados en las boletas de biopsia, tomándose como datos de importancia la edad, el sexo, el color de la piel, la localización de la lesión, el tamaño, la presencia o no de metástasis regional o a distancia en el momento del diagnóstico y la evolución de cada caso. La recurrencia fue valorada en consulta hasta los 12 meses.

El examen inmunohistoquímico fue realizado, en todos los casos, en muestras incluidas en parafina y comprendió: antígeno de membrana epitelial (EMA), cromogranina A y B (multifocal), citoqueratina (AE₁+AE₂ y CK-20), CD45 y TTF-1 (factor 1 de transcripción tiroidea), como marcadores específicos de CCM y para diagnóstico diferencial con otros tumores de células redondas indiferenciadas y discohesivas.

Se usaron elementos internos de los tejidos como control de positividad apropiado para la validación de la técnica.

Resultados

Estos hallazgos fueron correlacionados con elementos clínicos e histológicos obteniéndose los siguientes resultados: en la tabla 1 exponemos las características de nuestros casos, donde se puede observar que todos tenían edades superiores a los 80 años, color de la piel blanca y las lesiones se localizaban en la porción superior del cuerpo (Figura 1); la mitad de los casos eran hombres y la otra mitad mujeres.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Caso	Edad	Raza	Sexo	Localización	Tamaño	Evolución	Recurrencia	Metástasis
Caso 1	85	B	F	Supraclavicular	10 cm	3 meses	No	No
Caso 2	95	B	M	Cuero cabelludo	6 cm	3 meses	Si	Preauricular
Caso 3	80	B	F	Antebrazo	6 cm	6 meses	No	No
Caso 4	86	B	M	Cara	3 cm	2 meses	No	No



Figura 1. Macrofotografía típica de la lesión de la cara de nuestro último paciente (caso 4). Obsérvese la coloración rojo-violácea y la tendencia a la polilobulación.

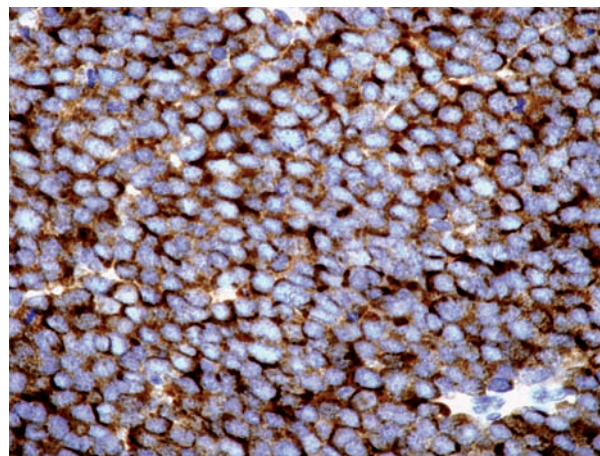


Figura 2. Microfotografía de una preparación en inmunohistoquímica (IHQ) (Cromogranina A y B). Obsérvese el marcaje típico de las células tumorales que demuestran la naturaleza neuroendocrina del CCM.

Sus tamaños fueron todos superiores a 3 centímetros (Figura 1), mientras que el período evolutivo reportado fue de 2-6 meses; sólo un caso presentó metástasis en el momento del diagnóstico y el mismo fue el único en presentar recurrencias después de 12 meses de vigilancia.

En la tabla 2 se observa que todos nuestros casos presentaron un patrón inmunohistoquímico propio del CCM, con positividad para: cromogranina, citoqueratina CK-20, citoqueratina AE₁+AE₂ y antígeno de membrana epitelial (EMA) (Figura 2-6).

En el diagnóstico diferencial (Tabla 3) pudimos comprobar que en el CCM fueron positivos la CK-20, el EMA, la cromogranina A y B, mientras que hubo negatividad para el CD45 y el TTF-1.

El carcinoma de células pequeñas del pulmón presenta un TTF-1 positivo y la cromogranina más o menos positiva; mientras que la CK-20, el CD45 y el EMA son negativos. Los linfomas cutáneos sólo presentan el CD45 positivo, siendo el resto de los estudios negativos. Los melanomas de células pequeñas muestran negatividad en estos estudios y el carcinoma epidermoide presenta positividad únicamente para el TTF-1.

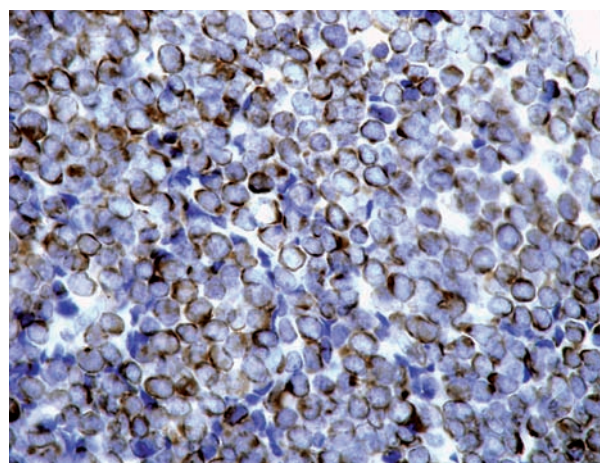


Figura 3. Microfotografía histológica de una preparación en IHQ con citoqueratina 20 (CK-20). Nótese la positividad típica en gota en un porcentaje considerable de la célula.

Comentario

El origen de las células de Merkel es aún controvertido. La célula tiene elementos epiteliales y neuroendocrinos. La

Tabla 2. Diagnóstico positivo inmunohistoquímico del carcinoma de células de Merkel.

Caso	Cromogranina (A y B)	Citoqueratina (CK-20)	TTF-1*	CK (AE ₁ +AE ₃)**	cd45 ^f	EMA [?]
Caso 1	+	+	-	+	-	+
Caso 2	+	+	-	+	-	+
Caso 3	+	+	-	+	-	+
Caso 4	+	+	-	+	-	+

*Marcador tumoral. **Alto peso molecular. ^fMarcador linfoide. [?]Antígeno de membrana epitelial.

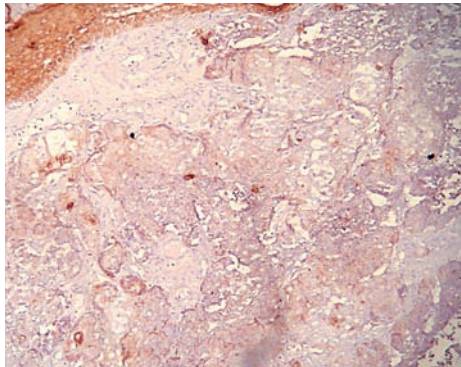


Figura 4. Imagen histológica de una tinción positiva en IHQ para el antígeno de membrana epitelial (EMA).

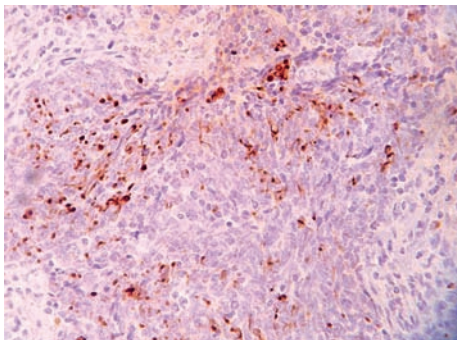
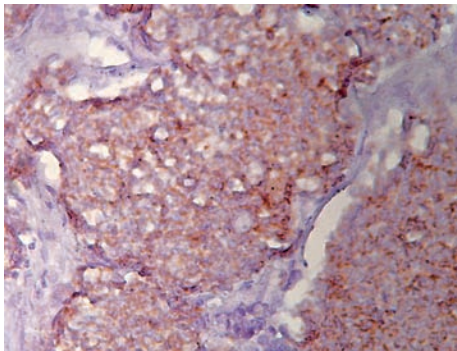


Figura 5 y 6: IHQ con citoqueratinas de alto peso molecular (CK-AE₁+AE₃). Obsérvese la gran positividad con marcador Golyi positivo.

etiología del CCM es desconocida, aunque la exposición crónica a la radiación ultravioleta y la inmunosupresión se proponen como principales factores etiológicos implicados en el desarrollo de este carcinoma[3]. Se ha señalado la asociación de esta neoplasia con inmunosupresión, sarcoidosis pulmonar, VIH, neoplasias hematológicas y tumores no cutáneos en el 25% de los pacientes[4].

El CCM se presenta por lo regular como una lesión cutánea primaria (75%) aunque puede debutar como una enfermedad metastásica[5]; de nuestros casos sólo uno presentaba al diagnóstico metástasis periauriculares.

La lesión primaria suele ser indolora, firme, sobreelevada, de crecimiento rápido, que aparece como un nódulo o pápula solitaria, rojo violácea con telangiectasias en su superficie, por lo que se pueden confundir con carcinomas basocelulares, carcinomas epidermoides, melanomas amelanóticos, hemangiomas y linfomas cutáneos (Figura 1)[12]; su tamaño habitual oscila entre 0.5-5 cm, generalmente menos de 2 centímetros y no suele estar ulcerado, se han descrito casos de hasta 23 cm[13]. En todos nuestros casos el tamaño oscilaba entre 3-10 cm.

Se localiza sobre todo en zonas de la cabeza y el cuello expuestas al sol (53%); siguiendo, en orden de frecuencia las extremidades (35%). En la cabeza y el cuello, 46% de los tumores ocurren en la región periorbital; 29%, en la mejilla; 18%, en los párpados; y 17%, en la frente. Otros sitios en la cabeza y el cuello incluyen los labios (9%), pabellones auriculares (7%), nariz y cuello (5.4%), y cuero cabelludo (4%)[3]. Se han reportado tumores en áreas no expuestas al sol, tales como la cavidad nasal, la mucosa bucal, las encías, el paladar duro y la piel retroauricular. Aproximadamente el 3% de los pacientes con CCM tienen tumores de varios sitios y el 11-15% presentan ganglios clínicamente positivos[3]. Medina Franco et al[5], en una revisión de 1034 casos señalan estas características, las cuales fueron observadas en nuestros enfermos. Se han señalado formas y localizaciones atípicas[12]. La mayor parte de los pacientes debutan como enfermedad localizada al diagnóstico (76-89%), con afectación ganglionar entre 10-18% y metástasis a distancia entre 1-2%[14] y recurrencias en 33-44%, con afectación ganglionar hasta en el 55-60% y metástasis a distancia hasta en

Tabla 3. Diagnóstico diferencial del carcinoma de células de Merkel.

Diagnóstico diferencial	CK-20	EMA	Cromogranina (A y B)	CD45	TTF-1
CCM	+	+	+	-	-
Cáncer de pulmón de células pequeñas	-	-	+/-	-	+
Linfomas	-	-	-	+	-
Melanoma de células pequeñas	-	-	-	-	-
Carcinoma epidermoide	-	-	-	-	+

el 33% (piel, hígado, pulmón, hueso y cerebro)[3, 4]. De nuestros casos, tres tenían lesiones localizadas, mientras uno presentaba metástasis periauriculares y recurrencias antes de los 12 meses; no encontramos en el estudio practicado a estos enfermos metástasis en hígado, pulmón, huesos y cerebro.

El tumor se localiza en la dermis y puede extenderse al tejido celular subcutáneo y a los tejidos blandos profundos; la epidermis suele encontrarse respetada aunque puede estar ulcerada o mostrar hiperplasia reactiva[15]. El CCM está constituido por células pequeñas y monoformas, de morfología redondeada u ovoidea y bordes mal definidos. Tienen escaso citoplasma basófilo y un núcleo vesicular e hiperromático con cromatina dispersa, finamente granular y múltiples nucléolos de pequeño tamaño. De forma casi constante, suele existir un elevado índice de mitosis que oscila entre 3-15 mitosis por campo de aumento. Son frecuentes los fenómenos de apoptosis, pudiendo observarse necrosis focal en tumores grandes. La *triada* de núcleo vesicular con pequeños nucléolos, abundantes mitosis y apoptosis es característica del CCM[12].

En ocasiones se observan focos de diferenciación escamosa o ecrina, siendo frecuente observar un infiltrado linfoplasmocitario dentro y en la periferia del tumor, siendo rara la reacción desmoplásica del estroma[16].

A menudo se observan imágenes de invasión vascular o linfática[17]. Se ha descrito la presencia de incrustación basófila (depósitos de DNA) alrededor de los vasos intratumorales (fenómenos de Azzopardi)[18]. Gould et al[11] establecieron 3 patrones histológicos en el CCM: el trabecular, descrito por primera vez por Toker en 1972; el patrón de células intermedias, que es el más frecuente (50% de los casos) y el patrón de células pequeñas. Las características de los tres fueron señaladas en el Material y Métodos de este trabajo.

El CCM puede presentar gran similitud macroscópica e histológica con otras lesiones incluyendo el carcinoma basocelular, el carcinoma epidermoide, carcinoma metastásico de células pequeñas del pulmón u otro origen, algunos linfomas cutáneos, melanoma amelanótico[19], entre otros. El estudio histopatológico e inmunohistoquímico y, en algunos casos, ultraestructural permiten realizar el diagnóstico diferencial.

Esta neoplasia expresa marcadores de origen epitelial de tipo neuroendocrino, entre los primeros se destacan las queratinas de bajo peso molecular como la CK-8, CK-18, CK-19 y CK-20, de todas ellas la más útil es la CK-20, la cual es positiva en el 97% de los casos[20] y de hecho fue positiva en el 100% de nuestros enfermos. Cabe destacar que este marcador también es positivo en otros tumores de células

pequeñas del pulmón (0,03%), cervical (9%) y salival (60%)[20]. La CK-20 también se usa en la detección de micrometástasis ganglionares, fundamentalmente en el ganglio centinela[21]. En relación con el empleo como medio diagnóstico, ha adquirido una gran importancia el TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1), factor de transcripción nuclear expresado por células del tiroides y del pulmón y por la mayoría de los carcinomas epidermoides; este marcador se expresa también en adenocarcinomas (72.5%), carcinomas de células pequeñas (83-100%), tumores carcinoides atípicos (100%) y carcinomas neuroendocrinos (22), sin embargo, no es expresado por los CCM; el estudio de Byrd Gloster et al[23] lo confirman, señalando que el TTF-1 es expresado en el 97% de los carcinomas pequeños del pulmón pero no por los CCM, lo cual fue verificado en nuestros casos. En el mismo estudio[23], la CK-20 etiqueta el 76% de los CCM mientras que es expresado únicamente en el 3% de los carcinomas de células pequeñas del pulmón.

De esta forma, una combinación de TTF-1 y CK-20 debe proporcionar la mayor sensibilidad y especificidad para distinguir entre CCM y otros carcinomas de células pequeñas[22], ambos marcadores fueron realizados por nosotros. Otros antígenos derivados del epitelio como el EMA, son expresados hasta en el 90% de los casos de CCM[24] y que fue apreciado en el 100% de nuestros enfermos.

Los marcadores de diferenciación neuroendocrina también pueden emplearse para caracterizar este tumor, el más constante de todos ellos es la enolasa neuronal específica (NSE), positiva entre el 50-100% de los casos y que reacciona con intensidad variable[3, 4, 22]. Nosotros utilizamos las cromograninas B y A, las cuales son positivas en el 100% y 72% de estos tumores, respectivamente[25], en nuestros casos fueron positivas en el 100%. Las células del CCM también tienen la propiedad de expresar marcadores neurales como secretoneurina, neuropéptidos, neurofilamento L y polipéptido M[22]. La coexpresión de citoquinas y neurofilamentos se ha observado en el 100% de los casos de CCM[21], estudios que no fueron realizados en estos pacientes.

La detección inmunohistoquímica de filamentos intermedios, fundamentalmente CK-20, TTF-1 y marcadores neuroendocrinos en un tumor dérmico indiferenciado, resulta útil en diferenciar CCM de los carcinomas de células pequeñas metastásicos y de otras neoplasias de morfología similar[26].

En el momento actual se acepta la estadificación de Allen et al[27] que permite establecer dos grupos de riesgo (bajo I y II y alto III y IV):

1. Estadio I: confinado a piel, tumor < 2 cm en su diámetro máximo;

2. Estadio II: confinado a piel, tumor \geq 2 cm;
3. Estadio III: diseminación ganglionar;
4. Estadio IV: metástasis a distancia.

Para la estadificación debe realizarse un estudio completo con radiografía de tórax, tomografía axial computarizada de cráneo y mediastino, biopsia de ganglio centinela, entre otros. El empleo de este enfoque permite una clasificación más exacta de los pacientes, obteniéndose cifras de supervivencia a los cinco años de acuerdo con estudios previos: estadio I 81%, estadio II 67%, estadio III 52% y estadio IV 11%. Nuestros casos se encontraban en estadio II y solamente un paciente presentaba metástasis regional.

No existe consenso acerca de la terapéutica para el CCM en los estadios iniciales, en particular, sobre el tratamiento adyuvante postquirúrgico[28]. El uso de quimioterapia en las recurrencias y en la enfermedad metastásica se complica por la elevada edad de los pacientes que tienden a no tolerar el tratamiento[4, 28].

La excisión quirúrgica puede ser el único tratamiento, realizando una amplia resección del tumor primario (márgenes sanos de 2 a 3 cm en torno al tumor) que alcance en profundidad la fascia[4] y que fue la terapéutica empleada en nuestros pacientes y que puede combinarse con radioterapia adyuvante del lecho quirúrgico y ganglios de drenaje[29], lo que fue realizado en nuestros enfermos. Si el tumor se localiza en el pabellón auricular, algunos autores[30] recomiendan una parotidectomía superficial. La cirugía de Mohs ha demostrado ventajas frente a la extirpación amplia en algunas series[3, 31]: permite control histológico

de las márgenes del tumor y minimiza la extensión de la excisión. El empleo de radioterapia después de la cirugía de Mohs, puede contribuir a reducir el riesgo de recidiva local sobre todo en tumores grandes o recurrentes[31].

La linfadenectomía regional terapéutica está indicada en algunos pacientes, con afectación ganglionar clínica o radiológica, aunque algunos autores[3, 4] consideran que todos los pacientes son de alto riesgo e indican dicha intervención. Otros recomiendan este proceder en aquellos casos localizados en cabeza y cuello[3, 32]; hoy se aconseja realizar linfadenectomía regional sólo si se detectan adenopatías palpables[4]. El CCM es un tumor radiosensible, el tratamiento postquirúrgico (adyuvante) del lecho quirúrgico y de los ganglios regionales[3, 29] con dosis entre 40-50 Gy, en 20-25 sesiones durante 5 semanas ha traído como consecuencias disminuir el riesgo local de recidivas y un aumento de la supervivencia libre de enfermedad de 58 a 88 meses[29]; Goepfert et al (1984)[3] diseñaron como indicaciones específicas para radioterapia las siguientes: (a) Tumor primario >1.5 cm, (b) Márgenes <2 mm, o (c) evidencia de invasión linfática. Sin embargo, esta terapia combinada no ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia global[5].

La quimioterapia adyuvante no parece disminuir los índices de recurrencia ni mejorar la supervivencia[3-5]. Nosotros hemos empleado la cirugía y la radioterapia postoperatoria con buenos resultados, manteniendo un control sobre la enfermedad después de 12 meses de ser sometidos a estos tratamientos, incluyendo al paciente que presentó recurrencias y metástasis periauriculares.

Bibliografía

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972; 105: 107-10.
2. Tang C, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Un ultrastructural study. *Cancer* 1978; 42: 2311-2321.
3. Kuriakose M A, Talavera F, Said S, Slack CL, Meyers AD, editors. Skin Cancer: Merkel Cell Carcinoma [monograph on the Internet]. New York: www.emedicine.com; 2007 [Article last updated 2007 Apr 30]. Available from: <http://www.emedicine.com/ent/topic521.htm>
4. Pinedo F, Salamanca J. Carcinoma de células de Merkel. En: VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet; 2005 Octubre 1-31; La Habana, Cuba.
5. Medina-Franco H, Urist M, Fireash J, Heslin M, Bland K, Beenken S. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: cases series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 204-8.
6. Hodgkson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol* Jan 1 2005; 89: 1-4.
7. Miller R, Rabkin C. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 153-8.
8. Akhtar S, Oza K, Wright J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 755-67.
9. Paradelo S, Peña C, Fernández Jorge B, Vieira V, Rodríguez Lázaro A, Fonseca E. Carcinomas de células de Merkel. *Actas Dermosifilogr* 2004; 95: 553-9.
10. Brenner B, Sulkes A, Rakowsky F, Feinmesser M, Yukelson A, Bar-Haim F et al. Second neoplasms in patients with Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1358-62.
11. Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Franke W. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest* 1985; 52: 334-53.
12. Poulsen M. Merkel cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol* 2004; 5: 593-99.
13. Hapcic K, Panchal J, Stewart J, Levine N. Giant Merkel cell carcinoma involving the upper extremity. *Dermatol Surg* 2001; 27: 493-4.
14. Brissett A, Olsen K, Kasperbaver J, Lewis J, Groellner J, Spotts B et al. Merkel cell carcinoma

- noma of the head and neck. *Head-Neck* 2002; 24: 982-8.
15. Ferringer T, Rogers H, Metcalf J. Merkel cell carcinoma in situ. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 162-5.
 16. Kossard S, Wittal R, Killingsworth M. Merkel cell carcinoma with a desmoplastic portion. *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 517-22.
 17. Goessling W, McKee P, Mayer R. Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 588-98.
 18. Freedberg R, Elsen, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw-Hill; 1990. p. 915-18, 1261.
 19. Khan Durani B, Hartschub W. Merkel cell carcinoma. Clinical and histological differential diagnosis, diagnostic approach and therapy. *Hautarzt* 2003; 54: 1171-6.
 20. Chan J, Suster S, Wenig B, Tsang W, Chan J, Lau A. Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguishes Merkel cell (primary cutaneous neuroendocrine) carcinomas and salivary gland small cell carcinomas from small cell carcinomas of various sites. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 226-34.
 21. Su L, Lowe L, Bradford C. Immunostaining for cytokeratin 20 improves detection of micrometastatic Merkel cell carcinoma in sentinel lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 661-6.
 22. Bickle K, Glass F, Messina J, Fenske N, Siegrist K. Merkel cell carcinoma: a clinical, histopathologic and immunohistochemical review. *Semin Cutan Med Surg* 2004; 23: 46-53.
 23. Byrd Gloster A, Khor A, Glass L. Differential expression of thyroid transcription factor 1 in small cell lung carcinoma and Merkel cell tumor. *Hum Pathol* 2000; 31: 58-62.
 24. Haag ML, Glass LF, Fenske NA. Merkel cell carcinoma. Diagnosis and treatment. *Dermatol Surg* 1995; 21(8): 669-83.
 25. Weiler R, Fischer Colbrie R, Schmid K, Feichtinger H, Bussalatti G, Grimelius K et al. Immunological studies on the occurrence and properties of chromogranin A and B and secretogranin in endocrine tumours. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 877-84.
 26. Smith P, Patterson J. Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin). *Am J Clin Pathol* 2001; 115 suppl: S68-78
 27. Allen P, Bowne W, Jaques D, Brennan M, Busam K, Coit D. Merkel cell carcinoma: Prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2300-9.
 28. Tai P, Yu C, Winquist C, Hammond A, Stitt L, Tonita J, Gilchrist J. Chemotherapy in neuroendocrine Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2493-99.
 29. Marks M, Kim R, Salter M. Radiotherapy as an adjunct in the management of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 60-4.
 30. Koljonen V, Bohling T, Granthroth G, Tukia-nen E. Merkel cell carcinoma: a clinicopathological study of 34 patients. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 607-10.
 31. 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.
 32. Pan D, Narayan D, Ariyan S. Merkel cell carcinoma: five case reports using sentinel lymph node biopsy and a review of 110 new cases. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 1259-65.