



CASO CLÍNICO

Carcinoma de células de Merkel. Estudio de 3 casos



Julio Miguel Vila Blanco* y Said Nabhan

Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

Recibido el 31 de marzo de 2016; aceptado el 18 de abril de 2016
Disponible en Internet el 26 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de células de Merkel;
Carcinoma neuroendocrino;
Carcinoma trabecular de la piel

Resumen

Introducción: El objetivo del trabajo es exponer 3 casos de carcinoma de células de Merkel (CCM), carcinoma trabecular o carcinoma indiferenciado de células pequeñas de la piel. Se trata de un tumor poco frecuente y con características bien definidas, asociado a la radiación, la inmunosupresión y recientemente a polyomavirus.

Material y método: Estudio clínico descriptivo de 3 adultos intervenidos entre 2011 y 2013 en los servicios de cirugía general y maxilofacial de nuestro centro. Se trata de 2 varones (50 y 79 años) y una mujer (79 años).

Resultados: El varón más joven presentó una adenopatía inguinal derecha, sin que pudiera localizarse la lesión primaria; el otro paciente estaba siendo tratado con infliximab por enfermedad inflamatoria intestinal y presentó una lesión en el labio inferior. La paciente presentó una lesión pretibial derecha. El diagnóstico se realizó mediante estudio inmunohistoquímico de las biopsias (CK-20 y CAM 5.2 positivas; TTF-1 negativo; cromogranina y NSE positivas 2 y una intermedia). En los 3 casos se realizó cirugía y la técnica del ganglio centinela. El tratamiento se continuó con quimioterapia adyuvante en 2 pacientes y radioterapia en el paciente que había sido tratado con infliximab. Este paciente falleció.

Conclusiones: El CCM es raro, se presenta en adultos con unas manifestaciones clínicas no definidas; su diagnóstico temprano se realiza por sospecha y la biopsia se confirma mediante técnicas de inmunohistoquímica. El tratamiento es quirúrgico, con técnica del ganglio centinela, y quimio-radioterapia adyuvante.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmvilab@movistar.es (J.M. Vila Blanco).

KEYWORDS

Merkel cell carcinoma;
Neuro-endocrine carcinoma;
Skin trabecular carcinoma

Merkel cell carcinoma. Report on 3 patients**Abstract**

Aim: Our purpose was to report on three patients having Merkel cell carcinoma (MCC). This tumor is a trabecular carcinoma or undifferentiated small cell carcinoma of the skin. It represents a rare and well-defined characteristic neoplasm, associated with radiation, immunosuppression and recently with the polyomavirus.

Material and methods: Descriptive clinical study of three adult patients treated between 2011 and 2013 in our center either in the General Surgery Department or Oral Surgery Department. There were two men (50 and 79 years) and one woman (79 years).

Results: The youngest man presented with a right inguinal lymph node. The primary lesion was not found. The second male patient had been on infliximab therapy due inflammatory bowel disease and had a lesion on the inferior lip. The single female patient had a right pretibial lesion. Diagnosis was made by means of immunohistochemical analysis of biopsies (CAM 5.2 and CK-20 positive, TTF-1 negative, chromogranin and NSE positive intermediate 2 and 1). In all three cases surgery and sentinel node technique was performed. After surgery, treatment was continued with adjuvant chemotherapy in two patients. Radiotherapy was applied to the patient who had been on infliximab therapy. This patient ultimately died.

Conclusions: MCC is a rare tumor. It occurs in adult patients with distinct clinical features. It has to be suspected to allow an early diagnosis. Diagnosis is made by biopsy and it is confirmed by immunohistochemistry. Surgery with the sentinel node technique is the usual treatment, besides adjuvant chemoradiotherapy it is also applied.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un cáncer de piel raro y agresivo, caracterizado por una alta incidencia de recurrencias locales, adenopatías regionales y metástasis a distancia, con una elevada mortalidad. Se presenta como una lesión indolora y poco característica en zonas expuestas al sol. Los pacientes suelen consultar por una lesión dérmica de crecimiento rápido.

Histológicamente es un carcinoma de la piel con diferenciación neuroendocrina que puede aparecer sobre mucosas¹. Fue descrito inicialmente por Toker en 1972 en 5 pacientes. Lo denominó carcinoma trabecular de la piel por su patrón histológico de células tumorales con gránulos densos en el citoplasma. Su escasa frecuencia y las características clínicas e histopatológicas dispares que pueden aparecer han propiciado su poco conocimiento y la aplicación de distintos términos para definirlo (merkeloma, APUDoma, etc.).

Su origen celular primario en la piel se desconoce, aunque se lo relaciona con células de glándulas sudoríparas y células multipotenciales, con componente neuroendocrino y expresión de citoqueratinas (CK20).

Las etiologías con las que más se lo relaciona son radiaciones ultravioleta, inmunosupresión y polyomavirus¹⁻⁴.

El objetivo de este estudio es presentar el diagnóstico, tratamiento y evolución de 3 casos de CCM diagnosticados en nuestro centro.

Material y método

Estudio clínico descriptivo, observacional y retrospectivo de 3 pacientes diagnosticados de CCM e intervenidos en

el servicio de cirugía general y cirugía maxilofacial entre los años 2011 y 2013, y con 3 años de seguimiento, en el Hospital Virgen de la Luz.

El Hospital Virgen de la Luz, en Cuenca, pertenece a los hospitales del Grupo II del Sistema Nacional de Salud (SNS) español y depende, desde al año 2002, del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Presta atención especializada a un área sanitaria de 211.613 habitantes, con una frecuentación del 12,4%⁵.

Para el estudio, los datos se han tomado de los 3 pacientes intervenidos. Por su rareza y diferente sintomatología, las pruebas diagnósticas iniciales han sido variadas, unificando el estudio de extensión.

El estudio se ha realizado siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Ley Orgánica 15/1999 española, de protección de datos de carácter personal.

La información clínica está codificada utilizando la 9.^a revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Modificación Clínica (CIE-9MC). Los datos del estudio se han incluido en una base de datos (Access[®]) y en una hoja de cálculo (Excel[®]), con diferentes campos. Las variables cualitativas se presentan como porcentajes y las cuantitativas como la media/promedio \pm desviación estándar.

Resultados

Entre el año 2011 y 2013 se diagnosticaron 3 casos de CCM, 2 varones (caso n.º 1, 50 años, y caso n.º 3, 79 años) y una mujer (caso n.º 2, 79 años), que acudieron de inicio a consulta de dermatología (casos n.º 2 y 3) y de cirugía (caso n.º 1), con sintomatología variada. El varón más joven

Tabla 1 Características de los pacientes diagnosticados de carcinoma de células de Merkel

Pruebas	Casos		
	Varón, 50 años (n.º 1)	Mujer, 79 años (n.º 2)	Varón, 79 años (n.º 3)
Antecedentes personales	Apendicectomía. Diabetes no insulino dependiente	Prótesis rodilla derecha. Cardiopatía. Hipertensión arterial. Fibrilación auricular. Diabetes no insulino dependiente	Fistulectomías. Parálisis facial izquierda. Carcinoma basocelular nasal izquierdo. Enfermedad de Crohn en tratamiento desde 2009 con infliximab
ASA	II	III	III
Analítica básica	Normal	Normal	Normal
Biopsia/anatomía patológica	2 adenopatías inguinales derechas metástasis de CCM	Lesión pretibial derecha con CCM	Lesión parte derecha del labio inferior con CCM
A. patológica posquirúrgica	39 ganglios: sin CCM	Lesión pretibial derecha: CCM Adenopatía con metástasis CCM	Lesión labio inferior porción izquierda con CCM Lesión mejilla izquierda: carcinoma escamocelular Adenopatía con metástasis de CCM

ASA: clasificación prequirúrgica de la *American Society of Anesthesiologists*; CCM: carcinoma de células de Merkel.

(caso n.º 1) acudió en 2011 tras presentar durante 2 meses una adenopatía inguinal derecha indolora, sin lesión dérmica o primaria identificable; el mayor (n.º 3) acudió en 2013, con una lesión ulcerada labial inferior derecha, y la mujer (caso n.º 2) presentaba una lesión excrecente y ulcerada en la región pretibial derecha. Tenían profesiones diferentes (el joven era pastor, el adulto estaba jubilado y la mujer era ama de casa), con distintos antecedentes (tabla 1).

Para el diagnóstico, en el caso n.º 1 (varón joven) se realizó una ecografía inguinal (adenopatías en la bifurcación de la arteria femoral derecha), descartando patología infecciosa, y en el caso n.º 2 (mujer, 79 años) y n.º 3 (varón, 79 años) se realizó una biopsia de las lesiones.

El diagnóstico definitivo se realizó mediante la anatomía patológica y técnicas de inmunohistoquímica en los 3 casos. Estas determinaciones se realizaron para verificar que se trataba de una lesión epitelial (mediante citoqueratinas) y para confirmar que era un tumor neuroendocrino (tablas 1 y 2).

Para excluir otras posibles lesiones se realizaron pruebas de imagen y estudios de extensión: radiografía simple de tórax, TAC tórax-abdomen-pelvis y PET-CT que fue positivo solamente en el caso n.º 3, con afectación a nivel labial. En los casos n.º 2 y 3 (pacientes de 79 años) se realizó la técnica del ganglio centinela (administración perilesional de ^{99m}Tc -Nanocoloide, dosis $2 \times 0,5$ mCi, con imágenes secuenciales cada 15 min).

Al tratarse de una neoplasia poco frecuente, los pacientes se presentaron en el comité de tumores hospitalario, decidiéndose tratamiento quirúrgico inicial y quimio-radioterápico adyuvante.

Cirugía general practicó en el caso n.º 1 (varón de 50 años) una linfadenectomía inguinal derecha, con trasposición del sartorio al ligamento inguinal y cobertura de los vasos femorales (fig. 1). En el caso n.º 2 (mujer) extirpó la lesión pretibial, junto con un nódulo satélite y un ganglio centinela inguinal derecho (precisó una ampliación posterior

Tabla 2 Marcadores de inmunohistoquímica

Pruebas IHQ	Casos		
	Varón, 50 años (n.º 1)	Mujer, 79 años (n.º 2)	Varón, 79 años (n.º 3)
CK-7	—		
Vimentina	—		
AKC	—		—
Inhibina	—		
TTF-1	—	—	—
Sinaptofisina		±	
Cromogranina	+	±	+
Enolasa neuronal específica (NSE)	+	±	+
AE1/AE3	+		
CAM 5.2	+	+	+
CK-20	+	+	+



Figura 1 Linfadenectomía inguinal derecha (incisión quirúrgica, a los 15 días de la cirugía. Caso n.º 1).

de los bordes, por infiltración tumoral). En el varón de 79 años (caso n.º 3) cirugía maxilofacial extirpó la lesión labial inferior derecha, la afectación de la mejilla y el ganglio centinela en el triángulo submaxilar izquierdo.

Siguiendo lo determinado en el comité de tumores, al varón de 50 años se le aplicó quimioterapia tras la cirugía (esquema con cisplatino-etopósido [VP16], 4 ciclos), desestimando radioterapia inguinal adyuvante por tratarse de adenopatías menores de 4 cm (positivas 2 de 41). A la mujer se le administró quimioterapia con carboplatino AUC 5, añadiéndose 6 ciclos de etopósido, al 70% debido a la edad. Se desestimó la radioterapia. A los 3 meses de la intervención aparecieron 8 lesiones metastásicas en la pierna derecha, que se biopsiaron (histopatología: infiltración en dermis reticular y profunda por un CCM. Desapareció con el tratamiento quimioterápico). Al varón de 79 años se le aplicó radioterapia (13 sesiones). El tratamiento quimioterápico adyuvante se desestimó al precisar terapia con infliximab por su enfermedad de Crohn.

En su evolución, por la quimioterapia aparecieron linfedema de las extremidades inferiores y neurotoxicidad de manos (casos n.º 1, varón de 50 años, y n.º 2, mujer), y alteraciones hematológicas (caso n.º 2, mujer). En ambos, el intervalo libre de enfermedad es mayor de 2 años y medio. El varón de 79 años (caso n.º 3) falleció, por insuficiencia respiratoria aguda y agravamiento de la enfermedad de Crohn.

Discusión

La incidencia del CCM ha ido progresivamente en aumento. En 2 estudios estadounidenses (desde 1973 hasta 2006) el número se ha incrementado desde 0,15 casos por 100.000 habitantes en 1986 hasta 0,60 en 2006^{2,3}. El aumento puede estar relacionado con las nuevas técnicas de diagnóstico,

como la prueba CK-20 en la inmunohistoquímica, ya que las células del CCM tienen origen neuroendocrino⁶⁻⁹. Es más frecuente en blancos (95%) y con ligero predominio en varones (65%). La edad media en el diagnóstico es de 76,2 años en varones y 73,6 en mujeres, siendo raros en menores de 50 años, y no se han descrito en niños^{2,3}. En un estudio danés⁷ la media de edad en el diagnóstico fue de 76,5 años en varones y 80 en mujeres.

En nuestros 3 casos, la media de edad fue de 64,5 años en varones. La paciente tenía 79 años en el momento del diagnóstico.

En la literatura, el CCM se describe más frecuentemente en la cabeza (cara), después en extremidades superiores o inferiores y, en menor medida, en el tronco. Se origina en la piel en el 97% de las ocasiones, es raro en mucosas (como la laringe) y el tamaño es variable^{2,3,6}.

El CCM suele presentarse clínicamente como una lesión nodular solitaria de la piel y de crecimiento rápido. Típicamente son indoloras, rosáceas o del mismo color que la piel; frecuentemente asentadas en zonas de la piel expuestas a la luz ultravioleta. El tumor primario suele afectar a la epidermis y es raro que esté ulcerado. Por su presentación atípica se hace un diagnóstico más tardío, debiendo diferenciarse de carcinomas y linfomas.

Un número importante de CCM presentan adenopatías regionales al hacer el diagnóstico, lo que explica su mal pronóstico^{10,11}.

En lengua inglesa hay una regla nemotécnica: AEIOU (Asintomático, Expansión rápida [duplica el tamaño en menos de 3 meses], Inmunosupresión, Mayores 50 años, piel expuesta a radiación Ultravioleta)¹¹.

En nuestros 3 casos, 2 fueron en la extremidad inferior y uno en la cara; 2 procedían de la piel y en uno no pudo encontrarse el tumor primario.

Con respecto al tamaño, uno era menor de 2 cm (caso n.º 3), otro mayor de 2 cm (caso n.º 2) y en el tercero (caso n.º 1) no pudo localizarse el tumor primario, presentando metástasis regionales.

El diagnóstico temprano se basa en su sospecha y se establece con la biopsia de la lesión, preservando la irrigación linfática (para la técnica del ganglio centinela).

Al microscopio óptico se aprecia un tumor dérmico que muestra crecimiento expansivo, sin cápsula e infiltración estromal (extensión subcutánea). Y sus características son invasión vascular (31-60%), necrosis (48-60%), invasión perineural (48%) y alto índice mitótico (88%).

Mediante la técnica de hematoxilina-eosina (H-E), el CCM está compuesto por células tumorales «pequeñas, redondeadas y azules», patrón parecido al de otros tumores. Son células monomorfas, con basofilia nuclear, citoplasma pequeño de bordes inespecíficos y grados distintos de cohesión. Presenta numerosas mitosis (más de 10 por campo), con cuerpos de apoptosis (fig. 2).

Hay 3 tipos histológicos: intermedio (crecimiento difuso, en sábana, con células grandes, mínimo citoplasma y un núcleo prominente vacío), célula pequeña (células pequeñas, redondeadas, sin cohesión y núcleo hiper cromático, mínimo realce nuclear y poco citoplasma, con áreas de necrosis irregulares) y trabecular (células creciendo en columnas, con 2-3 capas de espesor celular, orientadas en vertical o diagonal respecto a la epidermis; a veces, núcleos prominentes vacíos y nucléolos visibles). La mayoría

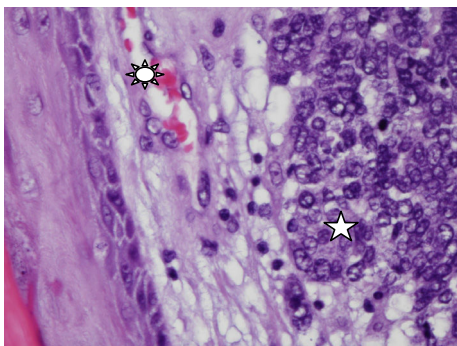


Figura 2 Hematoxilina-eosina. Aumento. Células por debajo de 15 micras (célula pequeña).

☆ Masas sólidas que coalescen (nidus sólidos de tamaño variable). Núcleos redondos u ovalados, vesiculosos y nucléolos pequeños. Casi sin citoplasma (más pequeño que en el «oat cell» de pulmón). Son células dobles a un ☼ hematíe y más pequeñas que un dendrocito (célula estromal). Pobremente diferenciado.

de los tumores exhiben alguna heterogenicidad en su patrón de crecimiento, con 2 o más de ellos. La variante intermedia (50%) es el subtipo más común. En los ganglios linfáticos con metástasis aparecen cambios, como un estroma hiper vascularizado y frágil, con respuesta linfática de intensidad variada. El CCM puede invadir la epidermis en un 10% de los casos^{12,13}.

La inmunohistoquímica es necesaria para el diagnóstico diferencial, y la correlación clínico-histopatológica da el diagnóstico definitivo (figs. 3 y 4).

El diagnóstico de confirmación del CCM se realiza mediante la técnica CK-20 y el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1). La CK-20 tiene una tinción paranuclear típica en el 89-100% de los CCM y solo en 1/3 de los cánceres de pulmón de células pequeñas (CPCP). Es positiva para cromogranina, enolasa neural específica (NSE) y sinaptofisina. El TTF-1 está ausente en el CCM y positivo en el 83-100% del CPCP. Cuando la CK-20 es positiva y el TTF-1 es negativo, es diagnóstico de CCM. La cromogranina y la sinaptofisina se realizan para diferenciar tumores neuroendocrinos, cuando la CK-20 es negativa y el resto de marcadores de queratina son positivos^{12,13}.

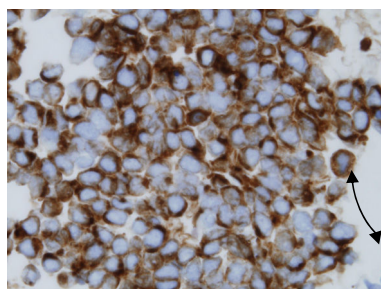


Figura 3 CAM 5.2. Citoqueratina (marcador de célula epitelial). Es el primer paso.

Es un tumor epitelial neuroendocrino: ↔ tinción limitada a acúmulos granulares paranucleares, pequeños e irregulares (típico). Adenocarcinoma: todo el citoplasma teñido.

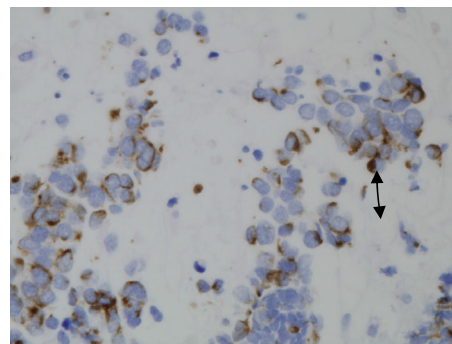


Figura 4 CK-20. Diagnóstico específico de CCM.

Es específico del CCM. Punteado marrón perinuclear, ↔ poco intenso. No aparece en el «oat cell» de pulmón. Es igual al CAM 5.2, pero la tinción menos intensa.

La biopsia del ganglio linfático centinela se ha establecido como parte del tratamiento quirúrgico del CCM. Presentan metástasis el 30%, siendo también la inmunohistoquímica fundamental en el estudio de los mismos (como en el melanoma y el cáncer de mama). El anticuerpo CAM 5.2 tiñe las micrometástasis de forma más fiable que la CK-20^{12,13}.

La cirugía es el tratamiento inicial del CCM. Debe hacerse con márgenes amplios (más de 2 cm). La linfadenectomía regional debe hacerse sistemáticamente si hay ganglios afectados. La técnica del ganglio centinela se efectúa si no se aprecia afectación clínica (sensibilidad del 89-100%).

La adyuvancia quimio-radioterápica ayuda a disminuir las recidivas locales y mejora la supervivencia.

El CCM es radiosensible en estadios tempranos (estadio I, sin compromiso ganglionar). La quimioterapia adyuvante no ha demostrado beneficio (ciclos de ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina, con respuesta del 75%; etopósido y cisplatino o carboplatino respuesta del 60%). Se aconseja en enfermedad metastásica, sin que haya hecho efecto el tratamiento locorregional con cirugía y radioterapia.

Nuestros 3 casos fueron intervenidos, haciéndose linfadenectomía en 2. A los casos n.º 1 y 2 se les trató con quimioterapia (cisplatino-etopósido), con respuesta del 100%, y al caso n.º 3, con radioterapia. Hubo intolerancia a la quimio-radioterapia.

El predictor más importante de supervivencia ha sido el estadio de la enfermedad tumoral. El estadio en el diagnóstico ha sido: localizado en el 55% (estadio I); metástasis regionales en el 13%; metástasis a distancia en el 7%, y no estadificados en el 25%.

Nuestros 3 casos estaban en un estadio III.

Las mujeres tienen mayor supervivencia que los hombres. A los 10 años viven el 64,8% frente al 50,5% de los hombres. La media de supervivencia es del 57,3%.

Respecto a su localización, el CCM de extremidades superiores tiene la mejor supervivencia a los 10 años (60,7%). La supervivencia a los 10 años con tumores menores o iguales a 2 cm es del 61%, y con más de 2 cm es del 39,6%. En CCM con origen no localizado la supervivencia es del 56,8%. El CCM presenta una mortalidad global del 33% a los 5 años, siendo la segunda causa de muerte por cáncer de piel no melanoma. La supervivencia en relación con su estadificación es del 71% en los localizados, del 47,8% en los de extensión regional, del

40,5% en los de origen desconocido, y del 20,1% en los de a distancia. Se han descrito regresiones completas de CCM^{2,3}.

En nuestros 3 casos, la supervivencia total ha sido del 66,6% (2/3). El varón con origen no localizado (caso n.º 1) ha sobrevivido.

Desde el año 2009 hay un nuevo sistema consensuado de estadificación, siendo la extensión de la enfermedad altamente predictiva de supervivencia. La evaluación de los ganglios linfáticos es también un factor determinante en la estadificación. Los pacientes inmunodeprimidos presentan una enfermedad más extendida y tienen peor pronóstico. Se ha visto que el estadio (tamaño de la lesión y afectación ganglionar), el patrón de crecimiento celular (el crecimiento nodular tiene mejor pronóstico) y la invasión linfovascular (peor pronóstico) están correlacionados con la supervivencia, de forma independiente^{2,3}.

En nuestros casos se detectó afectación ganglionar en la paciente del caso n.º 2 y, también, en el paciente del caso n.º 3 (en tratamiento con infliximab y que falleció). En ambos casos se utilizó la técnica del ganglio centinela. En el paciente del caso n.º 1 el diagnóstico inicial fue ya una adenopatía visible.

En conclusión, El CCM es un proceso maligno raro pero a menudo mortal, que tiene una presentación inespecífica. El diagnóstico clínico inicial es difícil si no se tiene alguna sospecha. El diagnóstico definitivo proviene del estudio histológico anatomopatológico. La unificación de criterios diagnósticos y terapéuticos ha permitido ayudar más precozmente a estos pacientes. Finalmente, el tratamiento debe ser multidisciplinar. Esta forma de trabajar es más coste-efectiva que el actuar de manera aislada.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Servicio de Anatomía Patológica (Dr. Fulgencio Jiménez y Dr. Juan J. del Río).

Bibliografía

- González CE, Valderrama JL, López F, Stock F, Plata JL. Carcinoma de células de Merkel. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Exten Port.* 2008;2:63-9.
- Kuwamoto S. Recent advances in the biology of Merkel cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2011;42:1063-77.
- Albores-Saavedra J, Batick K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Earl D. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: A population based study. *J Cutan Pathol.* 2010;37:20-7.
- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008;319:1096-100.
- Padrón municipal de habitantes 2013. Instituto Nacional de Estadística. Ministerio de Economía y Hacienda.
- Kaae J, Hansen A, Biggar R, Boyd H, Moore P, Wohlfahrt J, et al. Merkel cell carcinoma: Incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:793-801.
- Dinh V, Feun L, Elgart G, Savaraj N. Merkel cell carcinomas. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:527-44.
- Dadzie O, Teixeira F. What can primary cutaneous neuroendocrine carcinomas with squamoid and neuroendocrine differentiation teach us about the origin of Merkel cells? *Int J Dermatol.* 2009;48:91-3.
- The Rockwell Merkel Cell Carcinoma Group. Merkel cell carcinoma: Recent progress and current priorities on etiology, pathogenesis, and clinical management. *J Clin Oncol.* 2009;27:4021-6.
- Vilar-Coromina N, Pérez BF, Alsina MM, Vilardell GL, Izquierdo FA, Marcos-Gragera R. Merkel cell cancer of the skin: Population-based incidence and survival, 1995-2005. *Med Clin (Barc).* 2009;132:701-3.
- 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.
- Fernández-Figueras MT, Puig L, Musulen E, Gilaberte M, Ferrándiz C, Lerma E, et al. Prognostic significance of p27Kip1, p45Skp2 and Ki67 expression profiles in Merkel cell carcinoma, extracutaneous small cell carcinoma, and cutaneous squamous cell carcinoma. *Histopathology.* 2005;46:614-21.
- Llombart B, Monteagudo C, López-Guerrero JA, Carda C, Jorda E, Sanmartín O, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology.* 2005;46:622-34.