

Carcinoma de células de Merkel.

Presentación de un caso y revisión de la literatura

**Camilo E. González Henríquez¹, José Luís Valderrama Landaeta², Francisco Lopez²,
Frances Stock², José Luís Plata Patiño¹**

¹Servicio de Cirugía General y ²Unidad de Oncología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela

Recibido Julio 19, 2008. Aceptado Julio 30, 2008

*MERKEL CELL CARCINOMA. REPORT OF A CASE
AND REVIEW OF THE LITERATURE*

Resumen

El objetivo de este artículo es comunicar un caso de carcinoma de células de Merkel de la piel. Este tumor es también conocido como carcinoma trabecular o carcinoma indiferenciado de células pequeñas de la piel. Es un tumor poco frecuente pero con características bien definidas y tratamiento estandarizado, con buena supervivencia de los pacientes que son diagnosticados acertadamente por estudios histopatológicos.

PALABRAS CLAVES: Carcinoma de células de Merkel, carcinoma neuroendocrino

Abstract

The aim of this article is to report a case of Merkel cell carcinoma of the skin. This tumor is also known as carcinoma trabecular or small cell undifferentiated carcinoma of the skin. It is an uncommon tumor but with well-defined characteristics and standardized treatment, with good survival in patients who are accurately diagnose by histological studies.

KEYWORDS: Merkel cell carcinoma, neuroendocrine carcinoma.

Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un cáncer primario de piel, aunque no exclusivo de ella, ya que puede aparecer sobre mucosas. Fue descrito inicialmente por Toker (1) en 1972 y por su patrón histológico trabeculado lo denominó «carcinoma trabecular de la piel». Desde entonces, su escasa frecuencia y las dispares características clínicas e histopatológicas mostradas, han propiciado su parcial desconocimiento y las consiguientes discrepancias manifestadas a través de los distintos términos con los que aparece en la literatura médica (merkeloma, carcinoma neuroendocrino primario de la piel, APUDoma, neuroblastoma del adulto, etc.).

El CCM es un tumor infrecuente; en Estados Unidos de Norteamérica (USA) se reporta una incidencia de 0.42 por 100,000 (2, 3). En un reporte del SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) se evidenció que la incidencia se triplico entre los años 1986 y 2001, de 0,15 a 0,44 (4). Es mas frecuente en la raza blanca con una incidencia de 0,23 x 100.000 (5). Aunque en la mayoría de los estudios se menciona que es mas frecuente en el sexo masculino, la distribución es proporcional. Heath y col. (6) en un estudio de 160 pacientes, reportan mayor frecuencia para el sexo masculino con proporción 1.4:1. Asimismo, el CCM se presenta en pacientes mayores, con un promedio de edad al diagnóstico de 69 años y un rango entre 7-104 años (7).

Los sitios de localización mas frecuentes se encuentran en la esfera de cabeza y cuello, donde la mayoría de los estudios reportan frecuencias mayores del 40% (8). Su curso clínico es extremadamente agresivo, con alta tendencia a la recidiva local y a presentar metástasis linfáticas y a distancia. Hasta el 26% de los pacientes al diagnóstico se presentan con metástasis ganglionares, y entre 1-4% con enfermedad metastásica a distancia (7, 9).

En cuanto a su etiología existen factores de riesgo importantes, la exposición a rayos ultravioleta tipo UVB al igual que en otros tipos de cáncer de piel, aumenta el peligro de padecer CCM (5). Esto queda demostrado en algunos estudios que reportan riesgo elevado de CCM en pacientes con antecedentes personales de cáncer de células basales, carcinoma epidermoide y en aquellos tratados con radioterapia en la zona de cabeza y cuello. (7, 9, 10, 11, 12). Asimismo, en pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia, tales como receptores de transplantes de órganos en terapia inmunosupresora y portadores de VIH, donde el riesgo relativo puede ser 13 veces más que en la población general (7, 12, 13, 14).

Dentro de su caracterización histopatológica, las células de Merkel se encuentran en la piel, formando parte de la epidermis normal y en algunas áreas de la mucosa derivada del ectodermo, estando localizadas en la capa basal epidérmica. Tradicionalmente, se les ha considerado como las células neuroendocrinas de la piel. Se encuentran en escaso número y no se visualizan con la tinción habitual de hematoxilina-eosina (HE), aunque debido a que el citoesqueleto de estas células está constituido por filamentos de citoqueratina y presentan gránulos neurosecretores en su citoplasma, pueden ponerse de manifiesto mediante el uso de técnicas especiales. A la microscopia óptica se observan igual que cualquier tumor de células redondas y pequeñas, por lo cual se debe establecer el diagnóstico diferencial con estas entidades, como lo son

carcinoma metastásico de pulmón de células pequeñas, neuroblastoma, tumor carcinoide metastásico, linfoma y algunos tipos de melanoma, entre otros (7). La caracterización mediante métodos de inmunohistoquímica nos puede orientar al diagnóstico de CCM. Usualmente son positivos para marcadores neuroendocrinos (cromogranina, enolasa neuronal específica y synatophysin), citoqueratinas (CK20, CAM 5,2), y es negativa para S-100 y antígeno común leucocitario. También es negativa para la citoqueratina 7, la cual es positiva en el cáncer de pulmón de células pequeñas. (7, 15). Su y col. (16) reportan expresión del c-kit (CD117) hasta en el 95% de los casos.

En el CCM se han observado varias deleciones cromosómicas y reordenamientos, aunque no parece que una sola anomalía sea la responsable de esta patogenia. La mayoría de los CCM se asocian con más de un daño cromosómico, y la revisión de los casos revela que una gran parte muestra cariotipos complejos, que por definición están asociados con más de tres cambios cromosómicos estructurales. Dentro de estas anomalías encontramos la deleción del brazo corto del cromosoma 1 (1p36) (7, 17, 18); esta irregularidad es también común en el melanoma y el neuroblastoma (19). Otra rareza reportada es la pérdida de la heterogeneidad en el cromosoma 3p21, la misma alteración encontrada en el cáncer de pulmón de células pequeñas (7, 19). También se reportan trisomias 1, 6, 11, 18 (7, 20). El objetivo del presente estudio es reportar un paciente con el diagnóstico de CCM, tratado en nuestra institución, y al mismo tiempo, una revisión de la literatura y discusión basada en el enfoque terapéutico de dicha patología.

Caso clínico

Paciente femenina de 66 años de edad, natural y procedente de la ciudad de Mérida, Estado Mérida, Venezuela, de raza blanca, con fototipo

de piel A, quien consulta a la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de los Andes en Mérida, Venezuela, por padecimiento que presenta desde hace 6 meses, caracterizado por autodetección de lesión dérmica tumoral localizada en región anterior de tercio distal del muslo izquierdo, una lesión sobreelevada de 8 cm de diámetro, con nódulos rosados en su superficie, y de fácil sangrado (Fig.1).

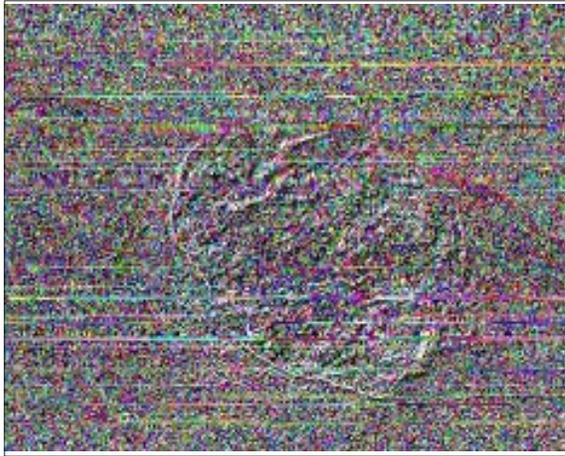


Figura 1. Sitio del tumor primario, tumor de 8 X 4 cm.

Se realiza biopsia con sacabocado, que reporta dato histopatológico de neoplasia maligna indiferenciada, con áreas de patrón de células redondas y focos o áreas anaplásicas (pleomórficas) con extensa necrosis y multifocal. Se realizo inmunohistoquímica mediante la técnica de avidina-estreptavidina y utilizando el método de recuperación de antígenos, se investigo la presencia de CK20, vimentina, CD30, ALC, CD45ro, CD20, CD68. En las células neoplásicas se observo inmunomarcaje con EMA y CK20 (Fig. 2). El resto de los anticuerpos resultaron negativos en las células neoplásicas. El aspecto de las lesiones cutáneas y las características estructurales e inmunohistoquímicas de la biopsia llevan a la sospecha diagnóstica, posteriormente confirmada, de CCM.

Se realizan estudios de extensión, Rx de tórax, pruebas de función hepática, ultrasonido hepático, resultados todos negativos. Por tal motivo, se considera para tratamiento quirúrgico

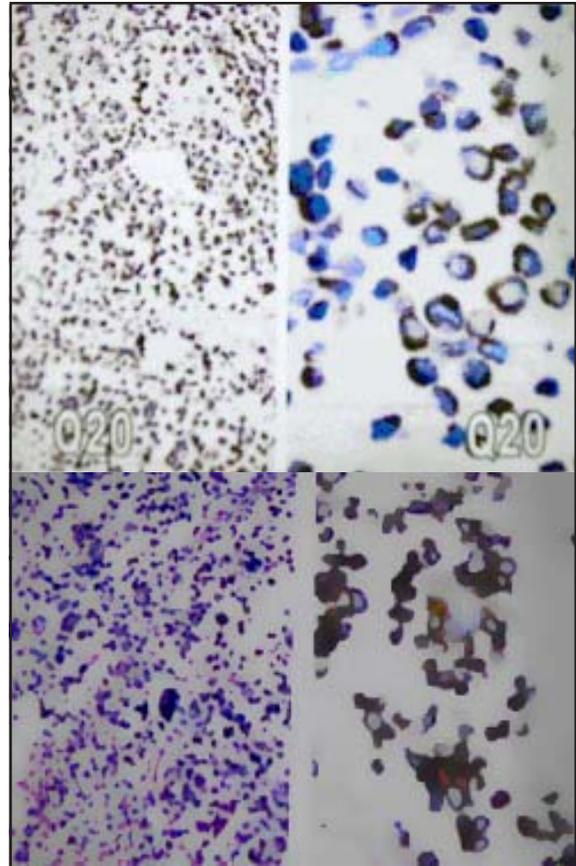


Figura 2. Estudio de inmunohistoquímica muestra positividad para KQ 20 (Q20) y EMA

realizándose resección amplia con márgenes oncológicos de 2 cm en forma tridimensional y cierre del defecto mediante injerto cutáneo de espesor parcial de piel, tomada previamente mediante sistema de dermatomo eléctrico del muslo contralateral. Se concluye el procedimiento, y el paciente egresa sin complicaciones.

El examen macroscópico del espécimen muestra una lesión exofítica de aspecto tumoral, irregularmente redondeada que mide 8 cm en su diámetro mayor; dicha lesión se encuentra ubicada a 2, 1, 3.5 y 1 cm de los bordes de resección quirúrgica. Al corte se evidencia lesión de aspecto sólido, blanco grisáceo, con aparente infiltración macroscópica a bordes profundos de resección, y consistencia elástica.

Al estudio microscópico muestra, al igual que el estudio preoperatorio, neoplasia maligna

indiferencia con áreas de patrón de células redondas y focos o áreas anaplásicas (pleomórficas), con extensa necrosis y márgenes negativos, confirmando que se trata de un CCM. La paciente se evaluó 5 semanas después del acto operatorio, observándose una buena integración del injerto. Se realizó en forma ambulatoria la colocación de agujas para el tratamiento con braquiterapia de alta tasa, mediante fuente de Iridium, en la Unidad Oncológica del Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. Se colocaron 6 agujas en forma secuencial y paralelas con distancia de 1 cm y con 1,5 cm de profundidad, se calcularon las curvas de isodosis en el área del lecho tumoral y margen de 5 cm al área de resección, con fraccionamiento de dos sesiones diarias, durante 6 días, hasta completar 50 Gy. Al terminar el tratamiento adyuvante con braquiterapia de alta tasa, permanece en observación y seguimiento oncológico cada 4 meses. Al momento de escribir este reporte se encuentra en sus 13 meses de seguimiento sin evidencias de actividad tumoral.

Discusión

El CCM es un cáncer de piel altamente agresivo, con una mortalidad global aproximada de 33% a 5 años (21). A pesar de que los primeros reportes lo definen como una neoplasia poco frecuente, actualmente representa la segunda causa de mortalidad por cáncer de piel no melanoma. La incidencia actual, de acuerdo a la tasa detectada por SEER, parece ir en aumento, registrándose un incremento de 3 veces la tasa ajustada por edad, de 0.15 casos por 100.000 habitantes en 1986 a 0.44 por 100.000 en el 2001 (4). La mayoría de los estudios provienen de USA y los reportes en Latinoamérica son escasos; en Venezuela encontramos dos estudios con un total de 6 casos (22, 23). El CCM es frecuente en personas de edad avanzada, con una edad media de 70 años, aunque recientemente hay reportes en grupos de pacientes de menor edad, esto debido

seguramente a que tenían algún tipo de tratamiento inmunosupresor (24). Dentro de los factores de riesgo más importantes encontramos la exposición a los rayos ultravioleta, lo cual correlaciona con el fototipo de piel I de nuestro paciente, que presenta más susceptibilidad a los rayos UVB. Recientemente, Feng y col. (25) reportaron una serie de 10 pacientes con CCM, donde 8 de ellos (80%) presentaron un virus integrado en el genoma de la clona celular tumoral; este virus fue descrito como virus polioma del cáncer de Merkel, el cual probablemente juega un papel importante en la carcinogénesis de este tumor.

Otro aspecto importante es el diagnóstico histopatológico, donde al microscopio óptico se observa como un tumor dérmico con frecuente extensión al subcutáneo; esta compuesto por células pequeñas, redondas y azules, con núcleos hipercromáticos. Dentro de las características más importantes encontramos invasión vascular (31-60%), necrosis (48-60%) invasión perineural (48%) y un alto índice mitótico (88%) (26-28). Actualmente se reconocen tres tipos histológicos de CCM, a saber: (a) variante intermedia, la más comúnmente observada en el 50% de los casos; (b) variante de células pequeñas, histopatológicamente similar a la variante bronquial del cáncer de pulmón de células pequeñas, y (c) variante trabeculada, asociada a las anteriores (28). La inmunohistoquímica se impone como el estudio confirmatorio. La CK 20 es positiva en el 89% de los casos, y solamente en el 3% de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). El factor de transcripción tiroidea tipo 1 (FTT-1), es de utilidad debido a que es positivo en el CPCP (83-100%) y negativo en el CCM (27, 29). Como citamos anteriormente, el CCM es positivo para cromogranina, enolasa neuronal específica y synatophysin. En conclusión, el panel de inmunohistoquímica debe ser imperativo para el diagnóstico diferencial de esta neoplasia, donde una adecuada correlación clínica-histopatológica nos orienta a un diagnóstico definitivo.

El tratamiento inicial es principalmente la cirugía con margen amplio; existe controversia sobre el margen quirúrgico, tradicionalmente por la agresividad local y su tendencia a recidivar se recomienda un margen entre 2- 3 cm. En algunos reportes donde se analiza el margen quirúrgico, cuando este fue mayor de 1 cm la recurrencia local no es mayor del 8% (28, 30, 31). En nuestro paciente el margen quirúrgico fue mayor de 1 cm; consideramos que en el CCM la cirugía con margen amplio > 1.5 cm y el estudio transoperatorio del espécimen debe ser la conducta mas adecuada. Otra alternativa quirúrgica utilizada en lesiones del área de cabeza y cuello es la cirugía micrográfica de Mohs, donde la recurrencia local es entre el 4-8 % (28, 32, 33).

Conociendo la biología tumoral, debe tomarse en cuenta el drenaje linfático; la linfadenectomía regional se realiza de forma sistemática en pacientes con ganglios afectados clínicamente; en aquellos con ganglios negativos algunos estudios recomiendan el ganglio centinela. Wagner y col. (34), reportan ganglio centinela en pacientes de cáncer de piel no melanoma de alto riesgo, con la técnica combinada (radiocoloide + colorante), donde la sensibilidad global fue del 89%; para el CCM se realizó en 5 pacientes con sensibilidad para la estadificación ganglionar del 100%. Schmalbach y col. (35) reportan 10 pacientes con CCM en el área de cabeza y cuello donde realizan ganglio centinela con la técnica combinada, con seguimiento posterior de 34.5 meses, y solamente 1 paciente con ganglio centinela negativo presentó recurrencia de enfermedad ganglionar a los 30 meses de seguimiento. Actualmente hay pocos reportes, pero los autores recomiendan la utilización del ganglio centinela con técnica combinada en pacientes con CCM, sobre todo en aquellos pacientes con drenajes ambiguos en la zona de cabeza y cuello, y dorso.

El papel de la radioterapia como tratamiento primario ha sido estudiado; al parecer el CCM es radiosensible. Mortier y col. (36)

reportan 17 pacientes con CCM en etapa clínica I (sin compromiso ganglionar), en donde solamente uno tuvo progresión de enfermedad y otro presentó recurrencia. Esta terapia podría ser una alternativa en pacientes con contraindicación quirúrgica y etapas tempranas.

La radioterapia adyuvante en la mayoría de los estudios retrospectivos tiene impacto positivo con disminución de la recurrencias y mejoría en la supervivencia (37, 38). Lewis y col. (39) en un metanálisis de 1254 pacientes con CCM, reportan que la recurrencia local fue menor en los que recibieron radioterapia adyuvante, en comparación con los que fueron tratados únicamente con cirugía (recurrencia a 5 años: 12% vs 39%, $p < .001$). En el presente estudio nuestro paciente recibió solamente radioterapia local, mediante braquiterapia intersticial de alta tasa en el lecho tumoral. A pesar de que no encontramos estudios que reporten braquiterapia de alta tasa en pacientes con CCM, consideramos que este método es efectivo debido a que los catéteres de braquiterapia se pueden colocar intraoperatoriamente en el lecho tumoral; de esta manera podemos dar un refuerzo más efectivo y disminuir la irradiación a tejidos sanos.

A pesar de que el CCM es un tumor de células pequeñas, agresivo y de crecimiento rápido, la quimioterapia adyuvante no ha demostrado beneficio. En algunos estudios recientes no se evidencia beneficio en la supervivencia, y en algunos de ellos se reporta efecto negativo sobre la misma y una toxicidad considerable (40-42). Los esquemas de quimioterapia mas utilizados recomiendan una combinación de ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina con una respuesta del 75%, mientras que la de etoposido y cisplatino o carboplatino, es de solo 60% (42, 43, 44). Se aconseja quimioterapia en pacientes con enfermedad metastásica a distancia, donde el tratamiento loco-regional a base de cirugía y radioterapia no ha logrado el control de la enfermedad.

En conclusión el tratamiento de elección es la cirugía con margen amplio, acompañado de la disección ganglionar terapéutica. El ganglio centinela es de utilidad en los casos de drenaje ambiguo y ganglios no evidentes. La adyuvancia con radioterapia se impone en la mayoría de los casos y la quimioterapia es útil en los casos de enfermedad metastásica.

Correspondencia: Dr. José Luis Valderrama Landaeta, Ave. 26 de Septiembre, Hospital Universitario de los Andes, Unidad de Oncología, Sotano 2. Mérida, Estado Mérida, Venezuela. e-mail: vljoseluis@hotmail.com; centro@cantv.net.

Referencias

1. Toker, C. 1972. Trabecular carcinoma of the skin. Arch. Dermatol. 105:107-110.
2. Agelli, M., Clegg, L.X. 2003. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. J. Am. Acad. Dermatol. 49:832-841.
3. Lemos, B., Nghiem, P. 2007. Merkel cell carcinoma: more deaths but still no pathway to blame. J. Invest. Dermatol. 127:2100-2103.
4. Hodgson, N.C. 2005. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. J. Surg. Oncol. 89:1-4
5. Miller, R.W., Rabkin, C.S. 1999. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 8:153-158.
6. Heath, M., Jaimés, N., Lemos, B., Mostaghimi, A., Wang, L.C., Peñas, P., Nghiem, P. 2008. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the «AEIOU» features. J. Am. Acad. Dermatol. 58:375-381.
7. Pectasides, D., Pectasides, M., Economopoulos, T. 2006. Merkel cell cancer of the skin. Ann. Oncol. 17:1489-1495.
8. Agelli, M., Clegg, L.X. 2003. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. J. Am. Acad. Dermatol. 43:832-841.
9. Hitchcock, C.L., Bland, K.I., Laney, R.G., et al. 1988. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis, and treatment. Ann. Surg. 207:201-207.
10. Smith, D.F., Messina, J.L., Perrott, R., et al. 2000. Clinical approach to neuroendocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). Cancer Control 7:72-83.
11. Iacocca, M., V., Abernethy, J.L., Stefanato, C.M., et al. 1998. Mixed Merkel cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. J. Am. Acad. Dermatol. 39:882-887.
12. Hewitt, J.B., Sherif, A., Kerr, K.M., Stankler, L. 1993. Merkel cell and squamous cell carcinomas arising in erythema ab igne. Br. J. Dermatol. 128:591-592.
13. Penn, I., First, M.R. 1999. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. Transplantation 68:1717-1721.
14. Buell, J.F., Trofe, J., Hanaway, M.J., et al. 2002. Immunosuppression and Merkel cell cancer. Transplant. Proc. 34:1780-1781.
15. Cheuk, W., Kwan, M.Y., Suster, S., Chan, J.K. 2001. Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. Arch. Pathol. Lab. Med. 125:228-231.
16. Su, L.D., Fullen, D.R., Lowe, L., et al. 2002. CD117 (KIT receptor) expression in Merkel cell carcinoma. Am. J. Dermatopathol. 24:289-293.
17. Van Gele, M., Van Roy, N., Ronan, S.G., et al. 1998. Molecular analysis of 1p36 breakpoints in two Merkel cell carcinomas. Genes Chromosomes Cancer 23:67-71
18. Leonard, J.H., Cook, A.L., Nancarrow, D., et al. 2000. Deletion mapping on the short arm of chromosome 1 in Merkel cell carcinoma. Cancer Detect. Prev. 24:620-627.
19. Smedley, D., Sidhar, S., Birdsall, S., et al. 2000. Characterization of chromosome 1 abnormalities in malignant melanomas. Genes Chromosomes Cancer 28:121-125.
20. Leonard, J.H., Leonard, P., Kearsley, J.H. 1993. Chromosomes 1, 11, and 13 are frequently involved in karyotypic abnormalities in metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer Genet. Cytogenet. 67:65-70.
21. Allen, P.J., Bowne, W.B., Jaques, D.P., et al. 2005. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. J. Clin. Oncol. 23:2300-2309.
22. Barroso Tobila, C., Ferreira Morales, E. 1985. Tumor de células de Merkel. Rev. Dermatol. Venezolana 26:27-29.
23. Sáenz, A.M.M., Sardi, J.R., Reyes Flores, O., et al. 1999. Carcinoma de células de Merkel: Casuística del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas 1974-1994. Rev. Dermatol. Venezolana 37:39-41.
24. Takabayashi, M., Sakai, R., Sakamoto, H., et al. 2003. Merkel cell carcinoma developing after antithymocyte globulin and cyclosporine therapy for aplastic anemia. Anti-Cancer Drugs 14:251-253.

25. Feng, H., Shuda, M., Chang, Y., Moore, P.S. 2008. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 319:1096-1100.
26. Skelton, H.G., Smith, K.J., Hitchcock, C.L., et al. 1997. Merkel cell carcinoma: analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J. Am. Acad. Dermatol.* 37:734-739.
27. Mott, R.T., Smoller, B.R., Morgan, M.B. 2004. Merkel cell carcinoma: a clinicopathologic study with prognostic implications. *J. Cutan. Pathol.* 31:217-223.
28. Bichakjian, C.K., Lowe, L., Lao, C.D., et al. 2007. Merkel cell carcinoma: Critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 110:1-12.
29. Hytiroglou, P., Kostopoulos, I., Karkavelas, G., Papadimitriou, C.S. 2006. Immuno-histochemical distinction between Merkel cell carcinoma and small cell carcinoma of the lung. *Am. J. Dermatopathol.* 28:99-104.
30. Kokoska, E.R., Kokoska, M.S., Collins, B.T., et al. 1997. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am. J. Surg.* 174:688-693.
31. Shaw, J.H., Rumball, E., 1991. Merkel cell tumour: clinical behaviour and treatment. *Br. J. Surg.* 78:138-142.
32. Allen, P.J., Bowne, W.B., Jaques, D.P., et al. 2005. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J. Clin. Oncol.* 23:2300-2309.
33. Medina-Franco, H., Urist, M.M., Fiveash, J. et al. 2001. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann. Surg. Oncol.* 8:204-208.
34. Wagner, J.D., Evdokimow, D.Z., Weisberger, E., et al. 2004. Sentinel node biopsy for high-risk nonmelanoma cutaneous malignancy. *Arch. Dermatol.* 140:75-79.
35. Schmalbach, C.E., Lowe, L., Teknos, T.N., et al. 2005. Reliability of sentinel lymph node biopsy for regional staging of head and neck Merkel cell carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 131:610-614.
36. Mortier, L., Mirabel, X., Fournier, C., et al. 2003. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch. Dermatol.* 139:1587-1590.
37. Zeitouni, N.C., Cheney, R.T., Delacure, M.D. 2000. Lymphoscintigraphy, sentinel lymph node biopsy, and Mohs micrographic surgery in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Dermatol. Surg.* 26:12-18.
38. Garneski, K., Nghiem, P. 2007. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: Current data support radiation but not chemotherapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 57:166-169.
39. Lewis, K.G., Weinstock, M.A., Weaver, A.L., et al. 2006. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch. Dermatol.* 142:693-700.
40. Poulsen, M.G., Rischin, D., Porter, I., et al. 2006. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 64:114-119.
41. Allen, P.J., Bowne, W.B., Jaques, D.P., et al. 2005. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J. Clin. Oncol.* 23:2300-2309.
42. Tai, P.T., Yu, E., Winkquist, E., et al. 2000. Chemotherapy in neuroendocrine Merkel Cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J. Clin. Oncol.* 18:2493-2499.
43. Viola, G., Visca, P., Hoguera, S., et al. 2006. Carcinoma de la célula de Merkel. *Clin. Ter.* 157:553-559.
44. Gamón Pastor, J.B., Roca Estellés, M., Meseguer García, P. 2007. Carcinoma de células de Merkel: Presentación de otro caso que debuta como adenopatía inguinal sin tumor cutáneo primario. *Arch. Med.* 3(4).