

Carcinoma a cellule di Merkel e linfonodo sentinella: osservazioni su nove casi clinici

E. MIGLIANO, C. MONARCA¹, M. TEDESCO, M.I. RIZZO¹, S. BUCHER

RIASSUNTO: Carcinoma a cellule di Merkel e linfonodo sentinella: osservazioni su nove casi clinici.

E. MIGLIANO, C. MONARCA, M. TEDESCO, M.I. RIZZO, S. BUCHER

Il carcinoma a cellule di Merkel è un carcinoma cutaneo-neuroendocrino aggressivo con prognosi severa ed elevata propensione alla metastatizzazione locoregionale e sistemica. La scarsa conoscenza di comportamento biologico, patogenesi e fattori prognostici rende difficile un'accurata valutazione prospettica. La tecnica del linfonodo sentinella, contestuale all'asportazione radicale della lesione, guadagna progressivamente consenso negli anni. L'applicabilità di tale metodica trova il suo razionale nella tendenza del carcinoma a cellule di Merkel a diffondere primariamente ai linfonodi locoregionali così come per altre neoplasie, quali il melanoma. Lo scopo di questo studio è la valutazione prospettica della tecnica del linfonodo sentinella e delle terapie adiuvanti in 9 pazienti affetti da carcinoma di Merkel.

I pazienti sono stati sottoposti ad accurata valutazione e stadiazione tumorale. La diagnosi è stata eseguita mediante biopsia escissionale ed esame istologico ed immunohistochimico. La tecnica del linfonodo sentinella è stata eseguita nei pazienti senza metastasi clinicamente rilevabili (8 casi). I pazienti positivi per metastasi linfonodali (3 casi) sono stati sottoposti a linfadenectomia radicale del sito coinvolto. Un paziente con metastasi locoregionali clinicamente palpabili è stato sottoposto invece a linfadenectomia radicale in prima istanza. Radioterapia e/o chemioterapia sono state eseguite come terapia adiuvante (in 4 casi).

SUMMARY: Merkel cell carcinoma and sentinel lymph node dissection: nine cases report.

E. MIGLIANO, C. MONARCA, M. TEDESCO, M.I. RIZZO, S. BUCHER

Merkel cell carcinoma (MCC) is an aggressive cutaneous-neuroendocrine neoplasia with poor prognosis and high propensity for locoregional and distant metastasis. Lack of knowledge about its biological behavior, pathogenesis, and prognostic factors, complicates the prospective evaluation. Sentinel node dissection, concomitant with radical excision of the lesion, has increased in the last few years. The suitability of this technique is linked to the MCC high tendency to spread "in primis" at locoregional nodes such as other malignancies such as cutaneous melanoma. Aim of the study is the prospective evaluation of the sentinel node dissection and of the adjuvant therapies in 9 patients MCC affected.

All patients, underwent evaluation and staging of the neoplasia. Diagnosis was made by excisional biopsy and histological examination. Sentinel node dissection was performed in patients without clinical locoregional metastases (8 cases). Patients with sentinel node positive for metastasis underwent radical lymphadenectomy (3 cases). One patient affected by clinically locoregional metastases had, at once, radical lymphadenectomy. Radiotherapy and/or chemotherapy as adjuvant therapy were implemented (4 cases).

KEY WORDS: Carcinoma a cellule di Merkel - Linfonodo sentinella - Linfadenectomia - Micrometastasi - Prognosi.
Merkel cell carcinoma - Sentinel lymph node - Lymphadenectomy - Micrometastases - Prognosis.

Introduzione

Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC) è un tumore cutaneo-neuroendocrino raro ed aggressivo con una pessima prognosi (1). È attualmente considerato

un tumore di aggressività paragonabile a quella del melanoma (9).

La denominazione deriva dai piccoli granuli inclusi nelle cellule neoplastiche, comparabili con i granuli neurosecretori delle cellule epidermiche di Merkel (2, 3).

La mancanza di un'adeguata conoscenza sulla patogenesi del MCC, sul suo comportamento biologico e sui fattori prognostici ne complicano la valutazione prospettica. Le linee guida di trattamento, peraltro, non sono standardizzate ed appaiono insufficienti (4-6).

Il MCC colpisce prevalentemente pazienti anziani ed immunodepressi. Si localizza preferenzialmente nel-

IRCCS San Gallicano Istituto I.F.O., Roma
Dipartimento di Chirurgia Plastica Ricostruttiva
¹ Università degli Studi di Roma, "La Sapienza"
Dipartimento di Chirurgia Plastica Ricostruttiva
© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

TABELLA 1 - CASISTICA E STATUS LINFONODALE.

Caso	Sesso	Risultato biopsia	Risultato svuotamento linfonodale	Follow-up
1	Maschio	Positivo per micrometastasi	Negativo	Libero da malattia a 66 mesi
2	Femmina	Negativo	–	Libera da malattia a 54 mesi
3	Femmina	Negativo	–	Exitus per infarto a 26 mesi (libera da malattia a 24 mesi)
4	Femmina	Positivo per metastasi	Positivo	Metastasi epatica a 12 mesi (exitus a 20 mesi)
5	Maschio	Non eseguita (clinicamente positivo per metastasi)	Positivo	Metastasi toraciche a 12 mesi (exitus a 16 mesi)
6	Femmina	Negativo	–	Libera da malattia a 48 mesi (reintervento a 16 mesi)
7	Femmina	Positivo per metastasi	Positivo	Libera da malattia a 36 mesi Exitus per metastasi cerebrali a 40 mesi
8	Maschio	Negativo	–	Libero da malattia a 18 mesi
9	Maschio	Negativo	–	Libero da malattia a 18 mesi

le aree fotoesposte. Mostra un rapporto maschio-femmina di 1,5:1 (4-8). Insorge spesso come un nodulo “banale”, non dolente, eritematoso o violaceo.

La metastatizzazione locoregionale rappresenta la via più frequente di diffusione di tale neoplasia, altamente predittiva di cattiva prognosi con una percentuale di sopravvivenza inferiore al 50% (che risulta dell’88% in assenza di diffusione locoregionale del tumore) (10).

Il trattamento chirurgico prevede un’ampia escissione, che può essere combinata con biopsia del linfonodo sentinella (SLB), oppure, in casi con linfonodi clinicamente positivi per metastasi, con linfadenectomia locoregionale terapeutica. Inoltre, alcuni Autori suggeriscono l’utilizzo di terapie adiuvanti quali radioterapia e chemioterapia (1, 11).

L’associazione di SLB ed escissione radicale della lesione è una procedura di recente introduzione, ma raccoglie sempre più consensi nel tempo. Ciò per due ragioni: la spiccata tendenza della neoplasia a diffondere ai linfonodi locoregionali e gli ottimi risultati ottenuti in pazienti con linfonodi locoregionali clinicamente negativi.

MCC appare una malattia relativamente radiosensibile, ma la radioterapia adiuvante è ancora discussa (12, 13). La polichemioterapia non è standardizzata e un protocollo chemioterapico che possa migliorare la prognosi quoad vitam non è stato ancora validato (11, 14).

Lo scopo di questo studio è la valutazione prospet-

tica della tecnica del linfonodo sentinella e della radioterapia/chemioterapia adiuvante in 9 pazienti affetti da MCC.

Pazienti e metodi

Dal 2001 al 2007 sono pervenuti alla nostra attenzione 9 pazienti (Tab. 1), 4 maschi e 5 femmine, età media 72 anni. Le lesioni erano localizzate: quattro alle estremità superiori (regione deltoide destra, avambraccio destro, braccio sinistro, pollice destro), tre alla testa (guancia sinistra, regione fronto-temporale sinistra, cuoio capelluto) e due in corrispondenza degli arti inferiori (gamba sinistra, coscia sinistra). Tutti i pazienti, eccetto uno con malattia già diagnosticata, sono stati sottoposti ad una prima biopsia escissionale diagnostica; quindi, è stata effettuata l’asportazione radicale della lesione con almeno 3 cm di margine clinicamente libero. Tale trattamento è stato combinato con l’esecuzione della SLB in tutti i pazienti tranne uno, che era portatore di metastasi linfonodali locoregionali clinicamente palpabili.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esame scintigrafico (Tc^{99}) preoperatorio per mappare l’area anatomica dei linfonodi di drenaggio della neoplasia. Inoltre, il colorante Patent Blue V è stato iniettato attorno alla lesione neoplastica per evidenziare cromaticamente il linfonodo sentinella. Per documentare l’eventuale radioattività linfonodale è stata utilizzata la gamma-camera Neopro-

be (Scintoprobe MR100 Pol-Hi-Tech®). Un solo paziente ha subito, contestualmente alla radicalizzazione della lesione già biopsiata altrove, la linfadenectomia radicale locoregionale per la presenza di metastasi linfonodali clinicamente palpabili. La valutazione istologica del MCC è stata confermata con l'immunoistochimica.

Casistica clinica

Caso n. 1

Uomo di 66 anni, di razza bianca, evidenziava una lesione nodulare di 3 cm sulla gamba sinistra, di aspetto eritematoso, che cresceva progressivamente nel tempo, dalla sua comparsa circa 5 mesi prima della visita presso il nostro ambulatorio. Veniva effettuata una biopsia diagnostica della lesione con 0,5 cm di margine; la diagnosi istologica di MCC era confermata dall'immunoistochimica.

Il paziente veniva pertanto sottoposto ad ampia escissione radicale della lesione (3 cm di margine libero) e SLB inguinale sinistra. Un innesto a tutto spessore veniva utilizzato per ricostruire il deficit residuo.

La valutazione istologica del linfonodo sentinella evidenziava micrometastasi. Il paziente veniva quindi sottoposto a svuotamento linfonodale inguino-femoro-cruale, che risultava negativo all'esame istologico, e a radioterapia postoperatoria. Il decorso postoperatorio era senza complicazioni.

Al follow-up a 66 mesi il paziente rimane libero da malattia.

Caso n. 2

Donna di 78 anni, di razza bianca, evidenziava una lesione di 2,5 cm, sottocutanea, localizzata sul solco nasogenieno destro, non dolente, mobile sui piani sottostanti, cresciuta lentamente dalla sua comparsa circa 12 mesi prima della visita clinica. La biopsia (0,5 cm di margine libero) era diagnostica per MCC confermato tramite esami immunoistochimici.

La paziente subiva quindi l'escissione radicale della neoplasia (3 cm di margine libero) e SLB laterocervicale destra. I margini di resezione ed il linfonodo sentinella risultavano negativi all'istologia. Il decorso postoperatorio era senza complicazioni. Al follow-up a 54 mesi la paziente rimane libera da malattia.

Caso n. 3

Donna di 95 anni, di razza bianca, evidenziava una lesione nodulare sottocutanea sulla spalla destra, di circa 2,5 cm, coperta da cute rosea, infiltrante il piano muscolare, non dolente, mobile, cresciuta progressivamente nel tempo dalla sua comparsa circa 9 mesi prima della visita. La biopsia (0,5 cm di margine libero) poneva diagnosi di MCC confermata mediante immunoistochimica.

La paziente era quindi sottoposta a radicalizzazione della pregressa escissione (2 cm di margine libero) e SLB ascellare destra. I margini di resezione ed il linfonodo sentinella risultavano negativi all'esame istologico. Il decorso postoperatorio non evidenziava complicazioni e la paziente rimaneva libera da malattia al follow-up a 24 mesi. Nel 2003, a 26 mesi dall'intervento, la paziente è deceduta per infarto miocardico.

Caso n. 4

Donna di 60 anni, di razza bianca, evidenzia una lesione fronto-temporale sinistra, di circa 1,2 cm, notata circa 3 mesi prima della visita, mobile, non dolente, aumentata nel tempo di dimensioni. Una biopsia escissionale diagnostica (0,5 cm di margine libero) deponeva per MCC confermato mediante immunoistochimica. La paziente veniva quindi sottoposta ad ampia escissione della lesione (3 cm di margine libero) e a SLB laterocervicale sini-

stra. Mediante un innesto a tutto spessore si ricostruiva il deficit residuo. I margini di resezione risultavano indenni da malattia all'esame istologico, mentre il linfonodo sentinella risultava positivo per metastasi. La paziente veniva quindi sottoposta a linfadenectomia laterocervicale con positività per 11 linfonodi all'esame istologico.

Il decorso postoperatorio risultava senza complicazioni e al follow-up a 6 mesi di la paziente rimaneva libera da malattia. La paziente si sottoponeva quindi a 3 cicli di chemioterapia. Al follow-up a 12 mesi l'esame TC evidenziava una lesione epatica metastatica inoperabile che portava a decesso la paziente nel 2004, a 20 mesi dall'intervento.

Caso n. 5

Uomo di 63 anni, di razza bianca, evidenzia una lesione sottocutanea localizzata al braccio sinistro, di circa 2 cm, ricoperta da cute violacea, non dolente, mobile sui piani profondi, da lui notata circa 8 mesi prima della visita, con noduli ascellari omolaterali clinicamente evidenti. Mediante biopsia e conferma immunoistochimica si diagnosticava MCC.

Il paziente si sottoponeva quindi ad escissione radicale della lesione (3 cm di margine). I margini di resezione risultavano negativi e un innesto a spessore parziale veniva trapiantato dalla coscia per ricostruire la perdita di sostanza residua. Il paziente era inoltre sottoposto a linfadenectomia radicale ascellare sinistra, con reperto istologico di 26 linfonodi metastatici, e successivamente trattato con 3 cicli di polichemioterapia. Rimaneva libero da malattia per 6 mesi. A 12 mesi dall'intervento evidenzia malattia sistemica con metastasi subpleuriche e toraciche, che causarono il decesso a 16 mesi dalla diagnosi di MCC.

Caso n. 6

Donna di 76 anni, di razza bianca, evidenzia una lesione sottocutanea localizzata all'avambraccio destro, non dolente, di circa 3 cm, con cute rosea sovrastante, mobile ed accresciutasi moderatamente nel tempo dalla sua comparsa, circa 12 mesi prima della visita. Veniva effettuata biopsia diagnostica con responso istologico di MCC confermato tramite immunoistochimica.

La paziente veniva sottoposta quindi ad escissione locale (3 cm di margine libero) e SLB ascellare destra. Un innesto a tutto spessore veniva prelevato per colmare il deficit residuo. Sia i margini di resezione che il linfonodo sentinella risultavano negativi all'esame istologico. Il decorso postoperatorio non evidenziava complicazioni e la paziente risultava libera da malattia al follow-up a 12 mesi. Dopo 16 mesi si presentava una recidiva locale che veniva trattata con una nuova escissione radicale e radioterapia adiuvante. Il decorso postoperatorio anche in questo caso era senza complicazioni e la paziente rimaneva libera da malattia al controllo a 48 mesi.

Caso n. 7

Donna di 70 anni, di razza bianca, evidenzia una lesione nodulare localizzata al pollice sinistro, di circa 2 cm, non dolente, fissa sui piani sottostanti, cresciuta lentamente nel tempo e notata circa 4 mesi prima della visita. Con una biopsia diagnostica veniva effettuata diagnosi istologica di MCC confermata dall'immunoistochimica.

La paziente subiva pertanto l'amputazione del pollice sinistro (3 cm margine libero) e SLB ascellare sinistro. I margini di resezione risultavano liberi da malattia, mentre il linfonodo sentinella risultava positivo per metastasi. La paziente si sottoponeva a linfadenectomia radicale ascellare sinistra e 16 linfonodi metastatici venivano evidenziati all'esame istologico. Polichemioterapia e radioterapia venivano somministrate come terapie adiuvanti. La paziente risultava libera da malattia al follow-up a 36 mesi. Nel marzo 2007, a 40 mesi dall'intervento, è deceduta per metastasi cerebrali.

Caso n. 8

Uomo di 68 anni, di razza bianca, evidenziava una lesione del cuoio capelluto già diagnosticata come MCC presso altro ospedale nel giugno 2005. Il paziente si sottoponeva presso la nostra struttura a radicalizzazione della lesione (3 cm di margine libero) e contestualmente a SLB della regione preauricolare sinistra. Un innesto a tutto spessore veniva prelevato per ricostruire la perdita di sostanza residua. Sia i margini di resezione che il linfonodo sentinella risultavano negativi all'esame istologico. Il decorso postoperatorio risultava senza complicanze ed il paziente rimane libero da malattia a 18 mesi.

Caso n. 9

Uomo di 67 anni, di razza bianca, affetto da carcinoma polmonare, evidenziava una lesione di 2,5 cm localizzata in corrispondenza della coscia sinistra, non dolente, mobile sui piani sottostanti, cresciuta lentamente nel tempo dalla comparsa circa 6 mesi prima della visita clinica. La biopsia diagnostica repertava MCC confermato tramite esami immunoistochimici.

Il paziente subiva quindi l'escissione radicale della neoplasia (3 cm di margine libero) e SLB inguinale sinistra. I margini di resezione ed il linfonodo sentinella risultavano negativi all'istologia. Il paziente era sottoposto a polichemioterapia postoperatoria. Al follow-up a 18 mesi risulta libero da malattia.

Discussione

Il MCC è attualmente considerato una neoplasia ad alto grado di malignità comparabile, in termini di sopravvivenza, al melanoma cutaneo, con frequente diffusione ai linfonodi locoregionali e metastasi a distanza (1, 9). La mancanza di criteri diagnostici definiti può rendere difficile o comunque dilazionare la diagnosi clinica. La diagnosi istologica differenziale con altri tumori (linfoma, tumore carcinoide, carcinoma anaplastico, neuroblastoma, melanoma od altre neoplasie cutanee) può essere difficile.

L'analisi immunoistochimica, mediante marker tumore-specifici (citocheratina, cromogranina, enolasi, sinaptofisina) risulta fondamentale per la diagnosi.

Le dimensioni del tumore e il coinvolgimento linfonodale sembrano rappresentare i fattori prognostici più importanti (11, 15, 16). I margini di escissione giocano un ruolo chiave per una corretta radicalità oncologica; infatti, l'ampia escissione con margini di 2-3 cm ha diminuito l'incidenza di recidive locali (15). Nella nostra casistica tutti i pazienti hanno subito un'escissione radicale con almeno 3 cm di margine apparentemente libero e solo 3 pazienti hanno avuto una recidiva locale.

Il linfonodo sentinella dovrebbe essere utilizzato solo in pazienti senza evidenza clinica di coinvolgimento linfonodale, consentendo un'adeguata stadiazione della malattia e imponendo uno step chirurgico maggiormente invasivo solo ai pazienti che evidenziano metastasi linfonodali (casi n. 1, 4 e 7).

Inoltre, la tecnica del SLB consente di avviare i pazienti verso la bonifica chirurgica delle stazioni linfo-

nodali coinvolte dalla neoplasia ancora quando il tumore è in uno stadio precoce e non quando i linfonodi siano clinicamente evidenti. D'altra parte, i pazienti con metastasi linfonodali clinicamente evidenti dovranno essere sottoposti in prima istanza a linfadenectomia locoregionale (caso n. 5).

Il linfonodo sentinella appare essere un indice prognostico specifico e sensibile nel MCC (6, 10, 17). Nella nostra casistica, infatti, in 2 casi (casi n. 4 e 7) il linfonodo sentinella positivo per metastasi ha preceduto di un breve lasso di tempo un comportamento neoplastico aggressivo con rapida diffusione ai linfonodi locoregionali e metastasi a distanza.

In accordo con Pan (1), la tecnica del linfonodo sentinella dovrebbe essere considerata un mezzo terapeutico vantaggioso per diagnosticare la diffusione locoregionale. Inoltre, in accordo con gli studi prospettici su melanoma e linfonodo sentinella, rimuovendo un linfonodo con micrometastasi il rischio di disseminazione del MCC non sembrerebbe essere più alto che per i pazienti senza metastasi al linfonodo sentinella. Pertanto l'asportazione di un linfonodo affetto da sole micrometastasi potrebbe risultare terapeutica negli stadi precoci di malattia. Infatti, nella nostra esperienza, il paziente positivo per micrometastasi nel linfonodo sentinella (caso n. 1) non ha evidenziato altre metastasi linfonodali allo svuotamento radicale ed è attualmente libero da malattia (ad oltre 5 anni dall'intervento), mentre i pazienti che hanno evidenziato metastasi nel contesto del linfonodo sentinella hanno presentato metastasi diffuse anche agli altri linfonodi locoregionali. Ribadiamo quindi che, anche se da validare statisticamente, l'asportazione di un linfonodo sentinella affetto da micrometastasi potrebbe considerarsi terapeutica.

Per quel che concerne la terapia adiuvante, 2 pazienti su 3 che hanno beneficiato della radioterapia postoperatoria (casi n. 1 e 6) sono rimasti liberi da malattia, come evidenziato dai follow-up clinico-strumentali. Dei 4 pazienti sottoposti a polichemioterapia post-linfadenectomia (casi n. 4, 5, 7, 9), 2 hanno evidenziato ripresa locale di malattia e 2 sono liberi da malattia (di questi ultimi, un paziente ha associato radioterapia e polichemioterapia).

Conclusioni

Nella nostra casistica il linfonodo sentinella negativo e la radioterapia postoperatoria appaiono correlati ad un miglioramento della prognosi del MCC. In un paziente la linfadenectomia radicale associata alla radioterapia adiuvante sembra aver controllato la diffusione locoregionale della neoplasia. La polichemioterapia, invece, non migliora significativamente la sopravvivenza.

In 3 casi il linfonodo sentinella positivo si è dimo-

strato estremamente utile per la diagnosi in fase preclinica di diffusione locoregionale della malattia. Questo ha consentito a questi pazienti di essere tempestivamente sottoposti a linfadenectomia locoregionale, ottenendo così un miglioramento della prognosi. Inoltre, il linfonodo sentinella sembra essere un indice sensibile per la stadiazione e per la prognosi della malattia, evitando ai pazienti una chirurgia estremamente aggressiva in prima istanza, gravata da alta morbilità, soprattutto in pazienti anziani.

Il MCC, sfortunatamente, rimane ancora una patologia estremamente aggressiva e dal comportamento

biologico estremamente variabile, associata a frequente e rapida diffusione metastatizzazione locoregionale e a distanza, con una prognosi infausta e difficile controllo locoregionale, nonostante i miglioramenti nella terapia chirurgica e di quella adiuvante.

In conclusione, vogliamo segnalare che, come per il melanoma cutaneo, la rimozione di un linfonodo sentinella con micrometastasi può ridurre il rischio di disseminazione di MCC e morte del paziente, come evidenziato nel caso n. 1. L'asportazione del linfonodo sentinella con sole micrometastasi potrebbe quindi rappresentare una terapia negli stadi precoci della malattia.

Bibliografia

1. Pan D, Narayan D, Ariyan S. Merkel cell carcinoma: five case reports using sentinel lymph node biopsy and a review of 110 cases. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110(5): 1259-65.
2. Camisa C, Weissmann A. Friederich Sigmund Merkel part II: the cell. *Am J Dermatopathol* 1982; 4:527.
3. Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of skin: an ultrastructural study. *Cancer* 1978;42:2311-2321.
4. Koljonen V, Bohling T, Grantho G, Tukiainen E. Merkel cell carcinoma; a clinicopathological study of 34 patients. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(7):607-10.
5. Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: a clinicopathological study with prognostic implications. *J Cutan Pathol* 2004 Mar; 31(3):217-23.
6. Suarez C, Rodrigo JP, Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A. Merkel cell carcinoma of head&neck. *Oral Oncol* 2004; 40(8):773-9.
7. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:143.
8. Akhtar S, Oza KK, Wright J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:755-67.
9. Messina JL, Reintgen DS, Cruse CW, et al. Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (Cutaneous Neuroendocrine) Carcinoma. *Ann Surg Oncology* 1997;4(5):389-95.
10. Mehrany K, Otiy CC, Weeing RH, Phillips PK, Roenigk RK, Nguyen TH. A meta-analysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2002; 28(2): 113-7; discussion 117.
11. Hoas K, Koestler E, Schonloebe J, Klemm E, wollina U. Merkel cell carcinoma-a retrospective analysis of 17 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003 Jan; 17 (1): 20-4.
12. Shaw JH, Rumall E. Merkel cell tumor. Clinical behaviour and treatment. *Br J Surg* 1991;78:138-142.
13. Herbst A, Haynes HA, Ngheim P. The standard of care for Merkel cell carcinoma should include radiation and lymph node surgery. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:640-641.
14. Tai PT, Yu E, Winqvist et al. Chemotherapy in neuroendocrine Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000;18:2493-2499.
15. Smith K, Skelton H. Overview of Merkel cell carcinoma and recent advances in research-Editorial. *J Dermatol* 2003;Sep 42(9):749-51.
16. Allen PJ, Zhang Z.F, Coit D.G. Surgical management of Merkel cell carcinoma. *Ann Surg* 1999; Jan 229(1):97-105.
17. Muller A, Keus R, Neumann N, et al. Management of Merkel cell carcinoma: case series of 36 patients. *Oncol Report* 2003;10:577-585.