

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i3.8847>

Perfil epidemiológico de carcinoma de células de Merkel: estudio de cohorte en un centro de referencia

Epidemiological profile of Merkel cell carcinoma: A cohort study in a reference center.

Valeria Álvarez-Rivero,¹ María Fernanda Santos-Ortiz,¹ María Teresa Rosas-Morett,¹ Juan Daniel Osorio-Barboza,² María Teresa de Jesús Vega-González,³ Dorian Yarih García-Ortega⁴

Resumen

OBJETIVO: Describir el perfil epidemiológico, características demográficas, clínicas e histológicas del carcinoma de células de Merkel en un centro de referencia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectivo, efectuado en el Instituto Nacional de Cancerología de México, del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2020. La información se recolectó de una base de datos retrospectiva con seguimiento prospectivo con las variables: edad de manifestación, sexo, lugar de procedencia, comorbilidades, inmunosupresión, síntomas locales, topografía, morfología, sobreinfección, biopsia previa, histopatología, metástasis, TNM, tipo de tratamiento, recurrencia y muerte cáncer-específica; la información obtenida se analizó y contrastó con la bibliografía.

RESULTADOS: Se incluyeron 47 pacientes con mediana de edad de 75 años, el sexo predominante fue el femenino (n = 27). El lugar de procedencia más frecuente fue la Ciudad de México, con 16 casos. De los 47 pacientes 33 tenían alguna enfermedad asociada potencialmente con inmunosupresión. Las extremidades fueron la topografía más común; el tratamiento de elección en la mayoría de los casos fue cirugía acompañada o no de manejo a la región ganglionar. La etapa clínica más frecuente fue la IV en 16 pacientes, seguida de los localmente avanzados en 14 pacientes. La supervivencia global fue de 39.9 meses (IC95%: 4-61 meses).

CONCLUSIONES: El carcinoma de células de Merkel es una neoplasia maligna poco frecuente en nuestra población, tiene predominio por el sexo femenino, en la octava década de la vida y principalmente afecta las extremidades.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de células de Merkel; epidemiología; Latinoamérica; tumores cutáneos malignos.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the epidemiological profile, demographic, clinical and histological characteristics of Merkel cell carcinoma in a reference center.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective cohort study was done at National Institute of Cancer of Mexico, from January 1st 2007 to December 31st 2020. The information was collected from a retrospective database with prospective follow-up with the variables: age at presentation, sex, place of origin, comorbidities, immunosuppression, local symptoms, topography, morphology, infection, previous biopsy, histopathology, metastasis, TNM, type of treatment, recurrence and specific cancer death; the information obtained was analyzed and contrasted with the literature.

¹ Residente de Dermatología, Departamento de Dermatología, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

² Médico pasante del Servicio Social, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

³ Dermatóloga, Departamento de Dermatología.

⁴ Cirujano oncológico, Departamento de Piel, Partes Blandas y Tumores Óseos. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2022

Aceptado: diciembre 2022

Correspondencia

Dorian Yarih García Ortega
dgarciao@incan.edu.mx

Este artículo debe citarse como:

Álvarez-Rivero V, Santos-Ortiz MF, Rosas-Morett MT, Osorio-Barboza JD, Vega-González MTJ, García-Ortega DY. Perfil epidemiológico de carcinoma de células de Merkel: estudio de cohorte en un centro de referencia. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (3): 332-341.

RESULTS: Forty-seven patients with a median age of 75 years were included, the predominant sex was female (n = 27). The most frequent place of origin was Mexico City with 16 cases. Thirty-three patients had a disease potentially associated with immunosuppression. The extremities were the most common topography. The treatment of choice in most cases was surgery with or without management of the lymph node region. The most frequent clinical stage was IV in 16 patients, followed by locally advanced stage in 14 patients. Overall survival was 39.9 months (95% CI: 4-61 months).

CONCLUSIONS: Merkel cell carcinoma is a rare malignant neoplasm in our population, it is predominantly female, in the eighth decade of life and mainly in the extremities.

KEYWORDS: Merkel cell carcinoma; Epidemiology; Latin America; Malignant skin tumors.

ANTECEDENTES

El carcinoma de células de Merkel es una neoplasia maligna cutánea primaria con diferenciación neuroendocrina, poco frecuente y con un curso evolutivo muy agresivo; clásicamente afecta zonas fotoexpuestas en pacientes de la tercera edad.¹ Fue descrito por primera vez en 1972 por Toker y colaboradores como un “carcinoma trabecular de la piel”, debido a que se creía que tenía un origen de índole ecrina.² El nombre se cambió a carcinoma de células de Merkel porque las células tumorales se asemejan a las células de Merkel, que están presentes en la capa basal de la epidermis, en particular alrededor de los folículos pilosos; a través del tiempo se lograron identificar gránulos electrodensos en el citoplasma de las células tumorales, explicando con esto la teoría de un origen neuroendocrino, similar a las células de Merkel de la epidermis; sin embargo, su origen continúa siendo un gran debate.³ La carcinogénesis del carcinoma de células de Merkel se asocia con la existencia de infección por poliomavirus (MCPyV, también conocido como poliomavirus humano 5 [HPyV5]) o exposición crónica a la luz ultravioleta (UV). Esta afección ha recibido distintos nombres: apu-

doma cutáneo, carcinoma primario de células pequeñas de la piel, carcinoma anaplásico de la piel, carcinoma endocrino de la piel y carcinoma de células de Merkel; términos que reflejan su diferenciación neuroendocrina, la morfología de las células y su semejanza histológica con el carcinoma pulmonar de células pequeñas.⁴

En términos clínicos, se manifiesta como una lesión de aspecto nodular o neoformación subcutánea, única, rosada, azul o rojizo con telangiectasias superficiales, tamaño variable de 0.5 hasta 5 cm.⁵ El 5% de los carcinomas de células de Merkel inicia con enfermedad ganglionar en ausencia de primario cutáneo.⁶ A pesar de ser infrecuente, se ha comunicado el carcinoma de células de Merkel en mucosas y su curso clínico es de mayor agresividad.⁷ El mnemotécnico AEIOU (asintomático, expansión rápida, inmunosupresión, mayor de 50 años [O, de *older* por su significado en inglés] y ubicación expuesta a los rayos UV en una persona con color de piel más claro) se usa a menudo como una herramienta clínica para ayudar en el diagnóstico; el 89% de los pacientes con este diagnóstico tienen al menos tres de estas características.⁴

La sospecha clínica de carcinoma de células de Merkel es compleja por la ausencia de características distintivas y su carácter asintomático. La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) propuso guías específicas para la evaluación del carcinoma de células de Merkel que incluyen: 1) examen físico de piel y nódulos linfáticos; 2) realización de biopsia de la lesión de sospecha con una evaluación inicial con tinción de hematoxilina-eosina y el reporte deberá incluir índice de Breslow y evidencia de invasión linfática; e inmunohistoquímica con un panel que incluya citoqueratina 20 (CK-20) y TTF-1; 3) biopsia de ganglio centinela en pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos; 4) biopsia por aspiración con aguja fina o biopsia con aguja de corte (trucut) para pacientes con ganglios linfáticos clínicamente positivos; en caso de ser positivo; 5) resonancia magnética, tomografía computada o tomografía por emisión de positrones, y 6) considerar la consulta con una junta multidisciplinaria de tumores.⁷ Casi el 33% de los pacientes tienen metástasis locorregionales en el momento del diagnóstico primario (metástasis en tránsito o metástasis en los ganglios linfáticos).

El objetivo de este trabajo es describir la epidemiología, características demográficas, clínicas e histológicas del carcinoma de células de Merkel en un centro de concentración de la Ciudad de México durante un periodo de 13 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio tipo cohorte retrospectiva realizado en un centro de referencia nacional, la información se obtuvo de una base de datos retrospectiva con seguimiento prospectivo del servicio de Piel, Partes Blandas y Tumores Óseos del Instituto Nacional de Cancerología de México, durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2020, de pacientes con diagnóstico de carcinoma de células de Merkel. Se registraron datos sociodemográficos como

edad de aparición, sexo, lugar de procedencia, comorbilidades, inmunosupresión, síntomas locales, topografía, morfología, sobreinfección, biopsia previa, histopatología, metástasis, TNM, tipo de tratamiento, recurrencia y muerte cáncer-específica. Se excluyeron los casos con expediente clínico incompleto o que abandonaron el tratamiento.

La supervivencia libre de enfermedad se calculó desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de recidiva tumoral o muerte, o el último seguimiento. La supervivencia global se definió como el tiempo entre la fecha de diagnóstico y la fecha de muerte o último seguimiento.

Análisis estadístico

Las variables con distribución normal se expresaron con media y desvío estándar (DS) y aquellas con distribución no paramétrica con mediana y rangos intercuartiles. Los datos categóricos se expresaron en frecuencia absoluta, porcentaje e intervalo de confianza del 95% (IC95%). La supervivencia global y supervivencia libre de progresión se evaluaron mediante curvas Kaplan-Meier comparando subgrupos con prueba log-rank. Se consideró significativo un valor de p menor de 0.05.

Para el análisis y procesamiento de los datos se utilizó el programa SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Macintosh, versión 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

RESULTADOS

De 2007 hasta 2020, se incluyeron en el estudio 47 pacientes. Hubo predominio de mujeres (27/47). La mediana de edad fue de 75 años (rango intercuartil [RIC] 64-82 años). El lugar de procedencia más frecuente fue la Ciudad de México con 16 casos, seguido del Estado de México con 8 casos y Veracruz con 5. Otros sitios de procedencia fueron Michoacán (4),

Oaxaca (2), Guanajuato (2), San Luis Potosí (2), Tlaxcala (2), Coahuila (1), Morelos (1), Querétaro (1) y Chiapas (1). Treinta y siete pacientes tenían comorbilidades, que se distribuyeron de la siguiente forma: hipertensión arterial: 24/47, diabetes mellitus: 15/47, dislipidemia: 1/47 y 13 pacientes tenían más de una. Se identificó en 33/47 pacientes algún padecimiento asociado potencialmente con inmunosupresión, entre los que destacaron enfermedades crónico-degenerativas como diabetes mellitus 2, desnutrición y VIH en 19/47 y administración de esteroides en 14 (**Cuadro 1**). Las extremidades fueron la topografía más común, presente en 20 pacientes, seguidas de la cara en 13 pacientes y la

piel cabelluda en 13 pacientes. En la mayoría de los pacientes la manifestación fue como neoformaciones ulceradas, con mediana de tamaño de 5 cm (RIC: 2.1-8), en 3 pacientes (6.38%) no se identificó la lesión primaria y los pacientes iniciaron con enfermedad ganglionar; en 13 pacientes (27.7%) se documentaron bordes mal definidos (**Figuras 1 y 2**). De los 47 pacientes 34 refirieron síntomas locales (dolor, ardor, prurito), mientras que en sólo 3 casos se encontraron datos de sobreinfección. Catorce pacientes recibieron tratamiento previo fuera de nuestra institución, la resección quirúrgica incompleta fue el abordaje más frecuente (12 pacientes). Del total de pacientes tratados

Cuadro 1. Características sociodemográficas (continúa en la siguiente página)

	Total Núm. (%)	Mujeres Núm. = 27 (%)	Hombres Núm. = 20 (%)	P
Comorbilidades				0.254
Ninguna	10 (21.3)	4 (14.8)	6 (30)	
Hipertensión	24 (51)	3 (11.1)	5 (25)	
Diabetes mellitus 2	15 (31.9)	9 (33.3)	6 (30)	
Dislipidemia	1 (2.1)	1 (3.7)	0	
Más de una	13 (27.7)	10 (37)	3 (15)	
Inmunosupresión				
Ninguna	14 (29.8)	7 (25.9)	7 (35)	
Enfermedad crónico-degenerativa	19 (40.4)	12 (44.4)	7 (35)	
Asociada con medicamentos	14 (29.8)	8 (29.6)	6 (30)	0.751
Edad de manifestación (mediana)		75.5	72.1	
Síntomas				0.495
Presentes	34 (72.3)	19 (70.4)	15 (75)	
Ausentes	13 (27.7)	8 (29.6)	5 (25)	
Topografía				0.668
Cara	13 (27.7)	7 (25.9)	6 (30)	
Cuello	1 (2.1)	0	1 (5)	
Piel cabelluda	13 (27.7)	8 (29.6)	5 (25)	
Extremidades	20 (42.6)	12 (44.4)	8 (40)	
Bordes				0.250
Bien definidos	34 (72.3)	18 (66.7)	16 (80)	
Mal definidos	13 (27.7)	9 (33.3)	4 (20)	

Cuadro 1. Características sociodemográficas (continuación)

	Total Núm. (%)	Mujeres Núm. = 27 (%)	Hombres Núm. = 20 (%)	p
T				0.066
T0	3 (7)	3 (11.5)	0	
Tis	3 (7)	1 (3.8)	2 (11.8)	
T1	2 (4.7)	2 (7.7)	0	
T2	13 (30.2)	9 (34.6)	4 (23.5)	
T3	12 (27.9)	8 (30.8)	4 (23.5)	
T4	10 (23)	3 (11.5)	7 (41.2)	
N				0.216
N0	16 (34.8)	7 (25.9)	9 (47.4)	
N1	20 (43.5)	12 (44.4)	8 (42.1)	
N2	4 (8.7)	4 (14.8)	0 (0)	
N3	6 (13)	4 (14.8)	2 (10.5)	
M				0.684
M0	32 (68.1)	18 (66.7)	14 (70)	
M1a	0	0	0	
M1b	14 (29.8)	8 (29.6)	6 (30)	
M1c	1 (2.1)	1 (3.7)	0 (0)	
Etapa clínica				0.062
0	3 (6.4)	0	3 (15)	
I	1 (2.1)	1 (3.7)	0	
IIA	10 (21.3)	5 (18.5)	5 (25)	
IIB	3 (6.4)	0	3 (15)	
IIIA	13 (27.7)	10 (37)	3 (15)	
IIIB	1 (2.1)	1 (3.7)	0	
IV	16 (34)	10 (37)	6 (30)	

dentro de la institución, 33 recibieron tratamiento quirúrgico y de éstos, 16 recibieron, además, tratamiento coadyuvante. En cuanto a los márgenes quirúrgicos, en el 76.2% fueron negativos, en el 23.8% se encontraron positivos o a menos de 1 mm, por lo que fueron re-resecados hasta alcanzar márgenes negativos. Veintiocho pacientes fueron sometidos a resección del tumor primario más ganglio centinela y de éstos, 22 pacientes fueron positivos y se llevaron a disección complementaria. Del total de los pacientes, 22 recibieron tratamiento co-

adyuvante, el más frecuente fue radioterapia a la región ganglionar, seguida de quimioterapia, el esquema de elección fue carboplatino/etopósido y tres casos recibieron inmunoterapia. Se identificó permeación linfático-vascular en 8 casos. Los marcadores inmunohistoquímica positivos más frecuentes fueron citoqueratina 20 (35), sinaptofisina (21) y cromogranina (20); los marcadores negativos correspondieron a proteína s-100 (4) y CD99 (4). Otros marcadores positivos constantes fueron: citoqueratina AE1/AE3 (14), CD99 (8), ki67 (6, 30-60%) y CD56



Figura 1. Paciente con carcinoma de células de Merkel diseminado con primario desconocido.

(5) [Cuadro 2]. Según la clasificación TNM, se encontró un 27.7% de lesiones en T2, un 25.5% en T3 y el 21.3% en T4; identificamos N1 en un 43.5%, N0 en el 34.8% y N3 en un 13%. Las metástasis se encontraron en un 31.9%; el principal sitio de manifestación fue el pulmón en 14 pacientes. El estadio clínico más frecuente fue el IV en 16 pacientes, seguido de los localmente avanzados en 14 pacientes y el resto fueron enfermedades tempranas (estadio 0-II). De los 47 pacientes, 6 tuvieron recurrencia de la enfermedad y la modalidad de tratamiento fue radioterapia (n = 3) y cirugía (n = 2). La supervivencia global fue de 39.9 meses (IC95%: 4-61 meses) y se encontró una notoria diferencia con respecto a la supervivencia en los pacientes que iniciaron con enfermedad metastásica vs temprana. **Figura 3**

DISCUSIÓN

El carcinoma de células de Merkel es una neoplasia cutánea maligna poco frecuente con un curso biológico muy agresivo; las estadísticas

epidemiológicas de este padecimiento son poco conocidas debido a la rareza del mismo y están basadas en estudios retrospectivos. Becker y colaboradores publicaron un proyecto que buscaba establecer e investigar una inmunoterapia innovadora contra carcinoma de células de Merkel que se basaba en la administración dirigida de interleucina 2 al microambiente tumoral en población de la Unión Europea y que lleva el nombre de IMMOMEC (*IMMune MOdulating strategies for treatment of MERkel cell Carcinoma*); identificaron más de 19,000 casos de carcinoma de células de Merkel en el periodo de 2003 a 2007 y más de 12,000 casos para el análisis de tendencias temporales entre 1990 y 2007, destacando un aumento de la incidencia en Estados Unidos, Canadá, Australia, Países Bajos e Italia a partir del decenio 1990.⁸ La incidencia descrita en la bibliografía es de 0.01-0.23 por 100,000 habitantes, siendo más común en personas de raza blanca;⁹ sin embargo, antes de 1990 algunas bases de datos reportaban una incidencia de carcinoma de células de Merkel de 0, por lo que la verdadera incidencia pudiese



Figura 2. Paciente con carcinoma de células de Merkel con múltiples lesiones en tránsito, algunas de ellas confluentes.

estar sesgada por falta de registros; en población mexicana no hay estudios que reporten esta incidencia.⁸

El carcinoma de células de Merkel es más frecuente en hombres;^{10,11} sin embargo, en nuestro estudio se observó predominio en el sexo femenino con una frecuencia del 57.4%. La edad avanzada es un factor de riesgo importante;

Cuadro 2. Marcadores inmunohistoquímicos

	Positivo	Negativo
Citoqueratina 20	35	0
Sinaptofisina	21	3
Cromogranina	20	1
Citoqueratina AE1/AE3	14	0
CD99	8	4
Ki-67 (30-60%)	6	0
CD56	5	0
CD45	2	2
CD3	2	0
Enolasa neuroespecífico (ENE)	2	0
EMA	2	0
TTF1	2	2
FLI1	2	0
S-100	1	4
CD20	1	1
Citoqueratina 7	1	1
Citoqueratina 18	1	0
Vimentina	1	0
Ber-EP4	1	0
Antígeno epitelial de membrana	1	0
SATB-2	1	0
C-kit	1	0
p63	0	2
Citoqueratina 5/6	0	1
BCL2	0	1
RO	0	1
HMB45	0	1
Desmina	0	1
Napsina A	0	1
GATA 3	0	1

se tiene bien documentado que existe mayor incidencia de esta neoplasia en pacientes de la octava década de la vida y se piensa que esta incidencia se incrementa a partir de los 65 años de edad.¹² En un estudio realizado en Nueva Zelanda por Robertson y colaboradores, la edad promedio al diagnóstico fue de 77.2 años.¹³ En

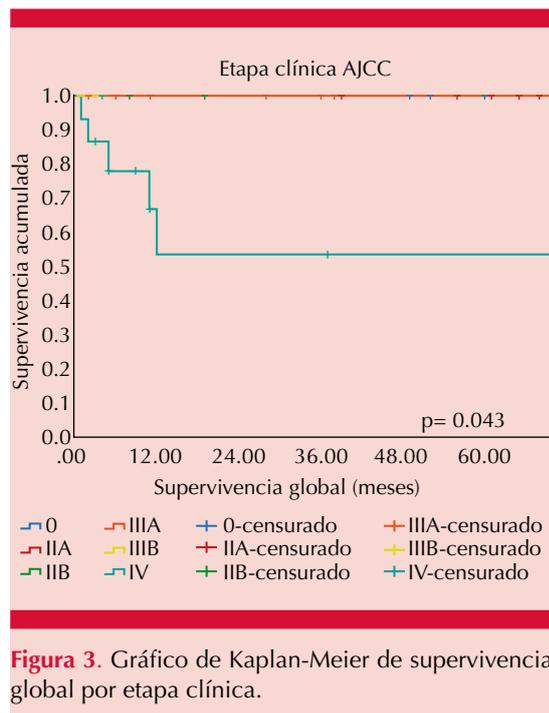


Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global por etapa clínica.

nuestra población encontramos una edad media de manifestación de 75 años en mujeres y de 72 años en hombres, lo que coincide con lo reportado por Robertson.

Otro factor de riesgo es la exposición a radiación ultravioleta (RUV), estos tumores tienden a aparecer en áreas con fotoexposición RUV intensa; los pacientes con fototipos claros se ven afectados con mayor frecuencia. De igual forma, se ha reportado que los pacientes con antecedente de neoplasias malignas hematológicas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad autoinmunitaria y antecedentes de trasplante de órganos sólidos tienen un mayor riesgo de padecer carcinoma de células de Merkel.¹² En la serie de casos comunicada se observa que el 70% de los pacientes tenían un estado de inmunosupresión.

La topografía clásica reportada del carcinoma de células de Merkel es la cara y el cuello, mientras que la morfología más frecuente es la variedad

nodular;⁷ esta serie difiere con publicaciones previas, ya que las extremidades inferiores correspondieron a la topografía más afectada, pero coincide con la manifestación nodular como la morfología más común.

La cirugía es la modalidad de tratamiento principal del carcinoma de células de Merkel, ésta es necesaria para la microestadificación precisa de la lesión primaria y de la enfermedad regional. No obstante, existe controversia con respecto al manejo de estos pacientes debido a la ausencia de ensayos clínicos prospectivos, la mayor parte de las indicaciones terapéuticas se basan en consensos de expertos.¹⁴

El sistema de estadificación actual de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 8ª edición divide la manifestación en enfermedad local, regional y diseminada, describiendo los datos que respaldan las características del tumor primario para determinar el estadio T, así como características adicionales que el panel de NCCN recomienda incluir en la caracterización del tumor primario. El examen clínico y los estudios de imagen iniciales son útiles para la determinación del estadio clínico N y el estadio M, que a su vez determinarán el enfoque terapéutico. Aunque existe evidencia de que los pacientes con enfermedad ganglionar clínicamente positiva y tumor primario no identificable tienen mejores resultados que aquellos con tumor primario sincrónico, estos hallazgos no repercuten en la estadificación de la AJCC; las recomendaciones de la NCCN para la evaluación patológica del estado ganglionar y el manejo de las regiones ganglionares son iguales para ambos grupos de pacientes.^{14,15} A pesar de que nuestra casuística no reporta índice de Breslow, existen estudios en los que se correlaciona el grosor del tumor, tamaño, índice de Breslow y tasa de mitosis con positividad del ganglio centinela, mientras que otros autores no han confirmado la consistencia del índice de Breslow de la lesión con positividad del ganglio centinela, incluso se ha reportado

que no existe un índice histológico que pueda servir como marcador de gravedad o extensión de la enfermedad por lo que en muchos centros continúa sin evaluarse la profundidad de la lesión.^{16,17} Izikson y su grupo reportaron no haber encontrado una correlación directa entre el grosor del índice de Breslow con el estadio clínico del carcinoma de células de Merkel, por lo que recomiendan interpretar este hallazgo en correlación con otros factores.¹⁶

Este estudio tiene algunas limitaciones propias de los estudios retrospectivos en enfermedades poco comunes, por lo que la cantidad de pacientes es reducida, además, se trata de la experiencia en una sola institución que, aunque es de referencia a nivel nacional, pudiese no representar consistentemente la realidad de la enfermedad; sin embargo, al ser el primer estudio a nuestro conocimiento que explora el perfil epidemiológico en nuestro país y al existir poca información en poblaciones similares como Latinoamérica, nos permite conocer la manifestación y el comportamiento de esta enfermedad y tener en mente sus principales características es necesario para un diagnóstico oportuno y proporcionar el manejo adecuado a los pacientes que repercute en reducción de la morbilidad y la mortalidad.

CONCLUSIONES

El carcinoma de células de Merkel es un carcinoma cutáneo primario con diferenciación neuroendocrina, poco frecuente y con un curso evolutivo muy agresivo. Este trabajo es el primero realizado en México; reúne información acerca de los hallazgos epidemiológicos de esta afección, los cuales están reportados de manera escasa no solamente en nuestro país, sino a nivel global. En nuestro estudio encontramos predominio del sexo femenino, con mediana de edad de 74.1 años; como era de esperarse por la edad, el 78.4% de los pacientes tenía comorbilidades, y de éstas, en un 70% se encontraron

estados de inmunosupresión. Las extremidades inferiores representaron la topografía más frecuente. El manejo de elección fue la cirugía y el factor asociado con mayor riesgo de morir por la enfermedad fue una etapa clínica avanzada al momento del diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Walsh NM, Cerroni L. Merkel cell carcinoma: A review. *J Cutan Pathol* 2021; 48 (3): 411-421. doi: 10.1111/cup.13910.
2. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972; 105 (1): 107-110. doi: 10.1001/archderm.1972.01620040075020.
3. Silva EG, Ordóñez NG, Lechago J. Immunohistochemical studies in endocrine carcinoma of the skin. *Am J Clin Pathol* 1984; 81: 558-562. doi: 10.1093/ajcp/81.5.558.
4. Brousse C, Baumelou E, Moisson P, Epardeau B, Mignot L. Merkel cell carcinoma: primary cutaneous neuroendocrine tumor. *Rev Med Interne* 1996; 17: 1025-1028. doi: 10.1016/s0248-8663(97)80847-8.
5. García-Salces I, Cortázar VJ, Sánchez SP, Pérez PJ, Agurruza IJM, Grasa JM, Lázaro J, Carapeto FJ. Tumor de Merkel: estudio clínico, histológico, inmunohistoquímico y submicroscópico. *Med Cutan Iber Lat Am* 2008; 36 (1): 13-17.
6. Harms KL et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (11): 3564-3571. doi: 10.1245/s10434-016-5266-4.
7. Coggshall K, Tello TL, North JP, Yu SS. Merkel cell carcinoma: An update and review: Pathogenesis, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78 (3): 433-442. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.001.
8. Becker J, Stang A, zur Hausen A, Fischer N, et al. Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusions from the EU project IMMOMEK. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67 (3): 341-351. doi: 10.1007/s00262-017-2099-3.
9. Ruan J, Reeves M. A Merkel cell carcinoma treatment algorithm. *Arch Surg* 2009; 144: 582-585. doi: 10.1001/archsurg.2009.91.
10. Schadendorf D, Lebbé C, zur Hausen A, Avril MF, et al. Merkel cell carcinoma: epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer* 2017; 71: 53-69. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.022
11. Papamichail M, Nikolaidis I, Nikolaidis N, Glava C, Lentzas I, Marmagkiolis K, Karassavsa K, Digalakis M. Merkel cell carcinoma of the upper extremity: Case report and update. *World J Surg Oncol* 2008; 6: 1-6. doi: 10.1186/1477-7819-6-32.
12. Emge DA, Cardones AR. Updates on Merkel cell carcinoma. *Dermatol Clin* 2019; 37 (4): 489-503. doi: 10.1016/j.det.2019.06.002.

13. Robertson JP, Liang ES, Martin RC. Epidemiology of Merkel cell carcinoma in New Zealand: a population-based study. *Br J Dermatol* 2015; 173: 835-837. doi: 10.1111/bjd.13782.
14. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R, Bowen GM, Contreras CM, Daniels GA, Decker R, Farma JM, Fisher K, Gastman B, Ghosh K, Grekin RC, Grossman K, Ho AL, Lewis KD, Loss M, Lydiatt DD, Messina J, Nehal KS, Nghiem P, Puzanov I, Schmults CD, Shaha AR, Thomas V, Xu YG, Zic JA, Hoffmann KG, Engh AM. Merkel cell carcinoma. Version 1. 2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16 (6): 742-774. doi: 10.6004/jnccn.2018.0055.
15. Schmults C et al. Merkel cell carcinoma, Version 2. *J Natl Compr Canc Netw* 2022.
16. Izikson L, Helm T, Sroa N, Zeitouni NC. Clinical stage of Merkel cell carcinoma and survival are not associated with Breslow thickness of biopsied tumor. *Dermatol Surg* 2012; 38 (8): 1351-1356. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02398.x
17. Heath ML, Nghiem P. Merkel cell carcinoma: if no Breslow, then what? *J Surg Oncol* 2007; 95 (8): 614-615. doi: 10.1002/jso.20726.

