

Remisión espontánea de tumor de células de Merkel

Vásquez-Ramírez M¹, Puebla-Miranda M¹, Cuestas-Mejías TC², Cortés-Gutiérrez ME², González-Alcudia AA³

Resumen

El carcinoma de células de Merkel es una neoplasia originada de células neuroendocrinas presentes en la capa basal de la epidermis. Lo describió Toker desde hace cuatro décadas, al reportar la remisión en pacientes con este tipo de cáncer. Se trata de una neoplasia poco frecuente, pero que ha aumentado su frecuencia en las últimas décadas debido a los factores de riesgo, como la exposición solar y a su mayor diagnóstico, se caracteriza por ser agresivo y con rápido crecimiento. Desde su descripción se han reportado casos de remisión espontánea, en tumores locales y con metástasis; existen ciertos factores que podrían promover este fenómeno, como la toma de biopsia o la coinfección por un poliomavirus, en muchos de los casos sin un factor desencadenante reconocido. Se comunica el caso de una paciente de 59 años de edad con carcinoma de células de Merkel que remitió de manera espontánea posterior a la toma de biopsia.

PALABRAS CLAVE: células de Merkel, tumor neuroendocrino, tumor epitelial, remisión espontánea.

Dermatol Rev Mex 2017 May;61(3):245-252.

Spontaneous remission of Merkel cell carcinoma.

Vásquez-Ramírez M¹, Puebla-Miranda M¹, Cuestas-Mejías TC², Cortés-Gutiérrez ME², González-Alcudia AA³

Abstract

Merkel cell carcinoma is a neoplasm originated from the neuroendocrine cells on the skin, on the basal layer. It was described by Toker, four decades ago, when he reported patients with this type of cancer. Although this is an uncommon neoplasm, its incidence has been increasing due to a higher exposure to sunlight, which is the most relevant risk factor for developing Merkel cell carcinoma. Sunlight exposure is also associated with a more aggressive and a rapid growth rate neoplasm. Since the description there has been several reports of spontaneous remission, in local tumors and with metastases, presenting certain factors that could promote this phenomenon, such as biopsy or the coinfection with a polyomavirus, in many of the cases without a recognized factor. This paper reports the case of a 59 year-old woman with Merkel cell carcinoma who presented spontaneous remission after incisional biopsy.

KEYWORDS: Merckell cell; neuroendocrine tumor; epithelial tumor; spontaneous remission

¹ Servicio de Dermatología.

² Servicio de Patología.

³ Residencia de Medicina Interna.
Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

Recibido: junio 2016

Aceptado: agosto 2016

Correspondencia

Dra. M Vásquez Ramírez
dermatopatologamvr@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Vásquez-Ramírez M, Puebla-Miranda M, Cuestas-Mejías TC, Cortés-Gutiérrez ME, González-Alcudia AA. Remisión espontánea de tumor de células de Merkel. Dermatol Rev Mex. 2017 mayo;61(3):245-252.

ANTECEDENTES

Las células de Merkel las descubrió Friedrich Merkel en 1875; se encuentran en la piel, a nivel de la capa basal de la epidermis en la unión dermoepidérmica, además de las mucosas, a excepción de la conjuntiva.¹ El carcinoma trabecular o de Merkel fue descrito en 1972 por Toker, quien reportó cinco pacientes mayores de uno y otro sexo con carcinoma trabecular en la piel.²

El carcinoma de células de Merkel, de tipo neuroendocrino, se manifiesta típicamente como un nódulo en zonas fotoexpuestas, como la cabeza, el cuello o las extremidades superiores, no doloroso, de crecimiento rápido, con frecuentes recidivas locales.³ La manifestación clínica nos invita a realizar un diagnóstico diferencial con otras afecciones, como carcinoma de células basales, melanoma amelanótico u otras malignidades cutáneas. La importancia en el reconocimiento de esta enfermedad es el aumento en la incidencia del mismo desde las últimas décadas, probablemente debido a su descubrimiento hace menos de 45 años y a los factores de riesgo del mismo. El pronóstico de supervivencia a los cinco años de diagnóstico es de 60%;⁴ sin embargo, se han reportado al menos 30 casos desde 1986, en los que ocurrió regresión espontánea del tumor tras la toma de biopsia.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 59 años de edad, originaria de Oaxaca, Oaxaca, residente del Estado de México, soltera, ama de casa, sin antecedentes heredofamiliares ni personales patológicos relevantes para el padecimiento actual, que inició seis meses antes de la consulta de Dermatología con un tumor sobre la ceja derecha, asintomático, con crecimiento progresivo, por lo que la paciente acudió con un médico particular, quien realizó aspirado de la lesión y biopsia,

que fue no concluyente. Se agregó un segundo tumor en la región preauricular del mismo lado, correspondiente al ganglio parotídeo de 1.5 cm de diámetro, por lo que acudió a consulta del servicio de Dermatología del Hospital Juárez de México, donde se observó una dermatosis localizada en la cabeza de donde afectaba la cara a nivel de la región ciliar derecha; la dermatosis tenía aspecto monomorfo y monolesional, constituida por neoformación exofítica ovalada de 3.5x2 cm de diámetro, de consistencia firme, no adherida a planos profundos, superficie con telangiectasias al centro y del color de la piel en el resto de la lesión, de borde regular (Figuras 1 y 2).



Figura 1. Dermatitis en la región ciliar, vista superior.



Figura 2. Dermatitis en la región ciliar, vista lateral.

Se realizó nueva biopsia incisional de la lesión ciliar con sospecha diagnóstica de probable tumor de células de Merkel a descartar estirpe linfoide. En los cortes teñidos con hematoxilina-eosina el reporte fue de una infiltración difusa de la dermis por células con escaso citoplasma, desproporción núcleo/citoplasma y cromatina característica en “sal y pimienta”(Figura 3). La inmunomarcación reveló positividad paranuclear puntiforme para citoqueratina 20 (Figura 4), y difusa para enolasa, cromogranina, así como resultado negativo para TTF-1 (resultados no mostrados). El aspecto histopatológico en correlación con el resultado positivo de citoqueratina 20 y negativo de TTF-1 fue consistente con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino primario cutáneo: carcinoma de células de Merkel.

La paciente fue enviada al servicio de Oncología de Cabeza y Cuello, donde se solicitó realizar tomografía axial computada de cuello, tórax y abdomen, sin datos patológicos, sin encontrar adenomegalias; panendoscopia y gammagrama óseo negativos, estadio IIA, por lo que se decidió vigilancia de la paciente, quien se mantuvo sin tratamiento y tres meses más tarde se encontraba con disminución del tumor (Figura 5), por

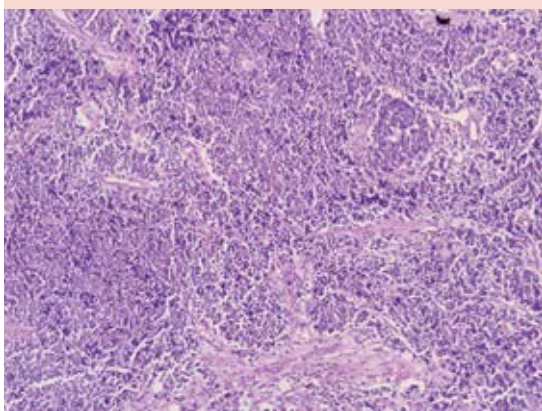


Figura 3. Corte histopatológico, tinción hematoxilina y eosina 100x.

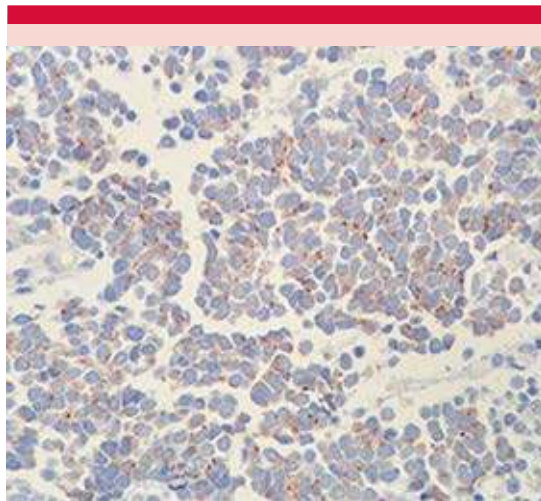


Figura 4. Inmunomarcación con citoqueratina 20 positiva.



Figura 5. Revisión tres meses después de la toma de biopsia.

lo que se decidió la toma de segunda biopsia, que reportó fibrosis cicatricial, con inflamación crónica inespecífica perivascular, negativa para neoplasia.

DISCUSIÓN

Se trata de un tumor maligno, dependiente de las células de Merkel; recientemente se postuló que su origen depende de células madre epidérmicas.⁵ Afecta típicamente a adultos mayores, con edad media en mujeres de 76.2 años y en hombres de 73.6 años, sólo 4% de los pacientes tiene diagnóstico a los 49 años o antes, 9 de cada 10 personas lo padecen después de los 50 años y 2 de cada 3 después de los 70 años.⁴ Se asocia con estados de inmunosupresión, individuos con infección por VIH, trasplantados, artritis reumatoide y malignidades de células de tipo B; además de exposición al sol por las mutaciones C y T inducidas por la luz ultravioleta, por tal razón es un diagnóstico poco frecuente en personas de piel negra.⁶ Los pacientes tienen riesgo elevado de padecer otros tumores, que incluyen neoplasias de glándulas salivales, de las vías biliares, intrahepáticas, vesicales y linfoma no Hodgkin. Shuda y su grupo reportaron un poliomavirus, integrado en su genoma en 80% de las células,⁷ posteriormente denominado poliomavirus de Merkel.

El tumor de células de Merkel se incluye entre un pequeño grupo de neoplasias caracterizadas por células monomorfas "azules", con núcleos redondos u ovales y escaso citoplasma. El núcleo contiene cromatina dispersa y son comunes las mitosis. Se han descrito tres patrones característicos: sólido, trabecular y difuso, este último es más frecuente. Por lo general existe traslape en los patrones; sin embargo, no produce un efecto en el pronóstico, por lo que no se describen en los reportes de patología.⁸

Las células tumorales expresan marcadores epiteliales y neuroendocrinos. Las citoqueratinas

AE1/3, CAM5.2 y 20 se presentan en punteado paranuclear o de forma difusa en el citoplasma. Los marcadores neuroendocrinos incluyen sinaptofisina, enolasa, cromogranina A y CD56.⁸

La inmunomarcación es indispensable para el diagnóstico de certeza del carcinoma de células de Merkel, no sólo para probar la diferenciación neuroendocrina, sino para excluir metástasis de carcinomas neuroendocrinos primarios pulmonares (TTF-1 positivos)⁹ o melanomas de células pequeñas (S100 positivos) con los que el carcinoma de células de Merkel puede coexistir.

El 66% de los pacientes tiene enfermedad local, 27% enfermedad ganglionar y 7% enfermedad metastásica. En 95% de las veces afecta la cabeza y el cuello, como el caso que comunicamos, seguido de las extremidades y el tronco.¹⁰ Las cinco características encontradas más comúnmente se resumen con el acrónimo AEIOU (Cuadro 1).¹¹

La supervivencia a cinco años del diagnóstico depende del estadio de la enfermedad: estadio I: 81%; estadio II: 67%; estadio III: 52% y estadio IV: 11%. En la mayoría de los pacientes la neoplasia está limitada a la piel (estadios I y II), 25% de los pacientes está en estadio III, mientras que 5% muestra metástasis a distancia al momento del diagnóstico.¹²

La muerte sobreviene, por lo general, tras la diseminación del tumor en el hígado, los huesos,

Cuadro 1. Características clínicas. El 89% reúne tres o más criterios, 52%, cuatro o más y 7%, cinco criterios¹¹

A	Asintomático
E	Expansión rápida (<3 meses)
I	Inmunosupresión
O	Edad mayor de 50 años
U	Exposición a rayos UV

los pulmones, el sistema nervioso central y los ganglios.¹³

Una biopsia positiva de ganglio centinela es un factor de pronóstico adverso, incrementa 19 veces el riesgo de recurrencia o de metástasis.⁸

La cirugía es el tratamiento de elección en la enfermedad clínicamente localizada, escisión local en estadios I y II, se recomienda la toma de márgenes de 2 a 3 cm, a excepción de su localización en la cabeza y el cuello donde los márgenes pueden ser menores; también se recomienda la biopsia de ganglio centinela en estos mismos estadios por su potencial metastásico. En caso de encontrar un ganglio positivo, el tratamiento a este nivel mejora el pronóstico. En nuestro caso, no se tomó biopsia de ganglio porque remitió espontáneamente. La radioterapia se prescribe en los casos con enfermedad local avanzada y regional, el tratamiento estándar se basa en 50 a 60 Gy en fracciones iguales durante cinco a seis semanas.¹⁰

A pesar del comportamiento maligno del tumor, por su alta tasa de recurrencia y metástasis, se han descrito casos de remisión espontánea, el primer caso se reportó en 1986 (Cuadro 2).¹⁴

Entre los 30 casos comunicados en esta revisión, en diversos países (Australia, Estados Unidos, España, Italia, Japón, Croacia, Francia, Canadá), todos se confirmaron por inmunohistoquímica, con predominio en mujeres, siendo más frecuente en la cabeza y el cuello. Desde entonces, se han encontrado al menos 30 casos descritos en la bibliografía, en pacientes con enfermedad local (estadio I) y en pacientes con recurrencias locales o regionales (estadio II).

La remisión ocurre más en mujeres, en el sitio del daño ganglionar, cuando el sitio primario es en la cabeza y el cuello y tras la toma de biopsia o aspiración con aguja fina. No se conoce con exactitud el mecanismo de la regresión espontánea, se ha sugerido un posible papel de la biopsia (los procedimientos quirúrgicos pueden estimular el sistema inmunitario en contra de las células neoplásicas). También se ha postulado un papel relacionado con las citocinas de células T en la regresión de tumores neuroendocrinos.⁴²

La remisión de la lesión toma uno a cinco meses. La incidencia de este fenómeno es más alta de la esperada en otro tipo de tumores (0.0013% en neoplasias malignas, 1.5% en carcinoma de Merkel).³⁴

Cuadro 2. Reporte de casos con remisión espontánea de carcinoma de células de Merkel³⁴ (Continúa en la siguiente página)

Autor/año	Sexo/edad	Lugar primario	Tratamiento inicial	Recurrencia	Tratamiento	Seguimiento
O'Rourke/1986 ¹⁴	Femenino/90	Mejilla	Cirugía	Piel	Biopsia	18 meses
Bayrou/1991 ¹⁵	Femenino/69	Sien	Cirugía, radioterapia	Piel y ganglios regionales	Biopsia, radioterapia, quimioterapia	15 años
Kayashima/1992 ¹⁶	Femenino/68	Frente	Biopsia	-	-	11 años
Kayashima/1992 ¹⁶	Femenino/86	Mejilla	Biopsia	-	-	36 meses
Djilali-Bouzi-na/1992 ¹⁷	Femenino/83	Mejilla	Biopsia	-	-	1 año
Duncan/1993 ¹⁸	Masculino/79	Cuero cabelludo	Biopsia	-	-	28 meses
Hashimoto/1993 ¹⁹	Femenino/69	Mejilla	Biopsia	-	-	1 año

Cuadro 2. Reporte de casos con remisión espontánea de carcinoma de células de Merkel³⁴ (continuación)

Autor/año	Sexo/edad	Lugar primario	Tratamiento inicial	Recurrencia	Tratamiento	Seguimiento
Tanita/1996 ²⁰	Femenino/75	Mejilla	Biopsia	-	-	1 año
Yanguas/1997 ²¹	Masculino/65	Oreja	Cirugía	Piel y ganglios regionales	Biopsia	18 meses
Connolly/1997 ²²	Masculino/85	Frente	Cirugía	Piel y ganglios regionales	Biopsia	50 meses
Satoh/1997 ²³	Masculino/87	Mejilla	Biopsia	-	-	2 meses
Brown/1999 ²⁴	Masculino/89	Cuero cabelludo	Cirugía	Piel y ganglios regionales	Biopsia	33 meses
Marou/2000 ²⁵	Femenino/82	Mejilla	Biopsia	-	-	1 año
Connelly/2000 ²⁶	Femenino/71	Mejilla	Biopsia	-	-	11 meses
Sais/2002 ²⁷	Femenino/78	Muslo	Biopsia	-	-	40 meses
Junquera/2005 ²⁸	Femenino/79	Mejilla	Biopsia	-	-	6 años
Kubo/ 2007 ²⁹	Femenino/87	Mejilla	Biopsia	Piel y ganglios regionales	Biopsia	6 meses
Vesely/2008 ³⁰	Femenino/67	Mejilla	Biopsia	-	-	6 meses
Missoten/2008 ³¹	Masculino/90	Párpado	Biopsia	-	-	18 meses
Missoten/2008 ³¹	Femenino/81	Párpado	Biopsia	Piel y ganglios regionales	Biopsia	2 años
Giovanni/2008 ³²	Femenino/76	Ceja	Cirugía	-	-	13 meses
Karkos/2009 ³³	Femenino/79	Nariz	Biopsia	-	-	30 meses
Ciudad/2010 ³⁴	Femenino/86	Mejilla	Biopsia	-	-	18 meses
Ciudad/2010 ³⁴	Masculino/92	Cuero cabelludo	Biopsia	-	-	23 meses
Castaño/2010 ³⁵	Masculino/93	Mejilla	Biopsia	-	-	24 meses
Wooff/ 2010 ³⁶	Femenino/94	Ceja	Cirugía	Ganglios	Cirugía	33 meses
Sugamata/ 2011 ³⁷	Masculino/71	Párpado	Cirugía	Piel	Cirugía y quimioterapia	2 años
Pang/2015 ³⁸	Femenino/86	Nariz	Biopsia	-	-	-
Jansen/2015 ³⁹	-	Pie	Biopsia	-	-	-
Cirillo/2015 ⁴⁰	Masculino/89	Cuero cabelludo	Biopsia	-	Biopsia radioterapia	24 meses
Khader/2015 ⁴¹	Femenino/40	Rodilla	Biopsia	-	-	24 meses

Nuestra paciente cumplía algunas de las características AEIOU de los tumores de células de Merkel y mostró un crecimiento rápido de la lesión, en un sitio donde ya se ha descrito este tipo de neoplasia y la regresión del mismo ocurrió en los primeros tres meses en estadio IIA. Al no encontrar afectación de los ganglios

en la tomografía y demostrar disminución del tamaño del tumor con tejido fibrótico en el estudio histológico, se decidió no realizar biopsia de ganglio centinela, debido a esta decisión se realizó seguimiento clínico de la paciente.⁴³ No se determinó el estado de poliomavirus en este caso. No fue posible encontrar casos reportados

de regresión tumoral en México. En la actualidad la paciente está libre de enfermedad tras cuatro años de la remisión.

REFERENCIAS

1. Tseng J, Dhungel B, et al. Merkel cell carcinoma: what makes a difference? *Am J Surg* 2015;209:342-346.
2. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972;105:107-110.
3. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Neural and neuroendocrine neoplasms (other than neurofibromatosis). *Dermatology*. Spain: Elsevier, 2008;1805-1807.
4. Online Cancer.org. Atlanta: American Cancer Society (Consultado el 16 de julio de 2016). Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/skincancer-merkelcell/detailedguide/skin-cancer-merkel-cell-carcinoma-what-is-merkel-cell-carcinoma>.
5. Morrison KM, Miesegaes GR, Lumpkin EA, Maricich SM. Mammalian Merkel cells are descended from the epidermal lineage. *Dev Biol* 2009;366:76-83.
6. Khader A, George S, Balakrishnan S, Aravindan KP. Spontaneous regression in an ulcerated CK7 positive Merkel cell carcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81:170-173.
7. Shuda M, Feng H, Kwun HJ, et al. T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:16272-16277.
8. Czapiewski P, Biernat P. Merkel cell carcinoma—recent advances in the biology, diagnostics and treatment. *Int J Biochem Cell Biol* 2014;53:536-546.
9. Cheuk W, Kwan MY, Suster S, Chan JK. 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* 2001;125:228-231.
10. Hughes MP, Hardee ME, Cornelius LA, et al. Merkel cell carcinoma: epidemiology, target, and therapy. *Curr Dermatol Rep* 2014;3:46-53.
11. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:375-381.
12. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: Prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23:2300-2309.
13. Ellis DL, Davis RS. Evidence-based management of primary and localized Merkel cell carcinoma: A review. *Int J Dermatol* 2013;52:1248-1258.
14. O'Rourke MG, Bell JR. Merkel cell tumor with spontaneous regression. *J Dermatol Surg Oncol* 1986;12:994-996.
15. Bayrou O, Avril MF, Charpentier P, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the skin. Clinicopathologic study of 18 cases. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:198-207.
16. Kayashima K, Ono T, John M, et al. Spontaneous regression in Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1991;127:550-553.
17. Djilali-Bouzina F, Cribier B, Heid E. Regressive neuroendocrine carcinoma after partial biopsy. *Nouv Dermatol* 1992;11:767-770.
18. Duncan WC, Tsechen JA. Spontaneous regression of Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:653-654.
19. Hashimoto Y, Koike K, Kawagishi N. Merkel cell tumor with spontaneous regression after biopsy. *Hifuka no Rinsho* 1993;35:169-172.
20. Tanita M, Tabata N, Kato T. Merkel cell carcinoma with spontaneous regression. *Skin Cancer* 1996;11:70-72.
21. Yanguas I, Goday JJ, González-Güemes M, et al. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 1997;137:296-298.
22. Connelly TJ, Kowalczyk AP. Another case of spontaneous regression of Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma. *Dermatol Surg* 1997;23:588-590.
23. Satoh M, Kikkawa Y, Iwatsuki K. Spontaneous regression of Merkel cell tumour after biopsy. *Hifuka no Rinsho* 1997;39:1449-1951.
24. Brown TJ, Jackson BA, Macfarlane DF, Goldberg LH. Merkel cell carcinoma: spontaneous resolution and management of metastatic disease. *Dermatol Surg* 1999;25:23-25.
25. Marou K, Kayashima KI, Onco T. Regressing Merkel cell carcinoma—a case showing replacement of tumor cells by foamy cells. *Br J Dermatol* 2000;142:1184-1189.
26. Connelly TJ, Cribier B, Brown TJ, et al. Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma: a review of the 10 reported cases. *J Dermatol Surg* 2000;26:853-856.
27. Sais G, Admella C, Soler T. Spontaneous regression in primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma: a rare immune phenomenon? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:82-83.
28. Junquera L, Torre A, Vicente JC, et al. Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:376-380.
29. Kubo H, Matsushita S, Fukushima T, et al. Spontaneous regression of recurrent and metastatic Merkel cell carcinoma. *J Dermatol* 2007;34:773-777.
30. Vesely MJ, Murray DJ, Neligan PC, et al. Complete spontaneous regression in Merkel cell carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:165-171.
31. Misotten GS, de Wolff-Rouendaal D, de Keizer RJ. Merkel cell carcinoma of the eyelid review of the literature and report of patients with Merkel cell carcinoma showing spontaneous regression. *Ophthalmology* 2008;115:195-201.
32. Giovanni A, Mancini M, Torroni A. Total spontaneous regression of advanced Merkel cell carcinoma after biopsy: review and a new case. *Dermatol Surg* 2008;34:815-822.

33. Karkos PD, Sastry A, Hampal A, Al-Jafari M. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma of the nose. *Head Neck* 2010;32:411-414.
34. Ciudad C, Avilés JA, Alfageme F, et al. Spontaneous regression in Merkel cell carcinoma: report of two cases with a description of dermoscopic features and review of the literature. *Dermatol Surg* 2010;36:687-693.
35. Castaño JE, Jewett BS, Sargi ZB. Spontaneous resolution of Merkel cell carcinoma of the cheek after incisional biopsy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:1033-1034.
36. Wooff JC, Trites JR, Walsh NM, Bullock MJ. Complete spontaneous regression of metastatic Merkel cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2010;32:614-617.
37. Sugamata A, Goya K, Yoshizawa N. A case of complete spontaneous regression of extremely advanced Merkel cell carcinoma. *J Surg Case Rep* 2011;10:7-11.
38. Pang C, Sharma D, Sankar T. Spontaneous regression of Merkel cell carcinoma: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2015;7C:104-108.
39. Jansen SC, Groeneveld-Haenen CP, Klinkhamer PJ, Roumen RM. Spontaneous regression and recurrence of stage III Merkel cell carcinoma. *BMJ Case Rep* 2015;2015.
40. Cirillo F. Spontaneous regression of primitive Merkel cell carcinoma. *Rare Tumors* 2015;7:5961.
41. Khader A, George S, Balakrishnan S, Aravindan KP. Spontaneous regression in an ulcerated CK7 positive Merkel cell carcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;8:170-173.
42. Triozzi PL, Fernandez AP. The role of the immune response in Merkel cell carcinoma. *Cancers* 2013;5:234-254.
43. Lebbe C, Becker J, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:2396-2403.