



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Actualización en el carcinoma de células de Merkel: Epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y estadificación



B. Llombart^{a,*}, C. Requena^a y J. Cruz^b

^a Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 9 de abril de 2016; aceptado el 29 de julio de 2016

Disponible en Internet el 19 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de células
de Merkel;
Clínica;
Histología;
Inmunohistoquímica;
Poliomavirus;
Estadificación

Resumen El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor poco frecuente, con un curso evolutivo muy agresivo, que con frecuencia origina recidivas locorregionales y metástasis. Asienta predominantemente en zonas fotoexpuestas en pacientes ancianos. Su incidencia se ha cuadruplicado en las últimas décadas debido al envejecimiento de la población y a un mayor diagnóstico gracias al uso de técnicas inmunohistoquímicas. La patogénesis del CCM no está clara, pero la radiación ultravioleta, la inmunosupresión y la presencia del poliomavirus MCPyV en el genoma del tumor parecen desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de esta neoplasia.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión actualizada sobre los diferentes aspectos de la epidemiología, la etiopatogenia y la clínica del CCM. A su vez, detallamos los aspectos histológicos e inmunohistoquímicos necesarios para su diagnóstico y revisamos la estadificación por su importante trascendencia en el pronóstico de estos pacientes.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.llombart@uv.es (B. Llombart).

KEYWORDS

Merkel cell carcinoma;
Clinical features;
Histology;
Immunohistochemistry;
Polyomaviruses;
Staging

Update on Merkel Cell Carcinoma: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, Diagnosis, and Staging

Abstract Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare, highly aggressive tumor, and local or regional disease recurrence is common, as is metastasis. MCC usually develops in sun-exposed skin in patients of advanced age. Its incidence has risen 4-fold in recent decades as the population has aged and immunohistochemical techniques have led to more diagnoses. The pathogenesis of MCC remains unclear but UV radiation, immunosuppression, and the presence of Merkel cell polyomavirus in the tumor genome seem to play key roles. This review seeks to update our understanding of the epidemiology, etiology, pathogenesis, and clinical features of MCC. We also review histologic and immunohistochemical features required for diagnosis. MCC staging is discussed, given its great importance in establishing a prognosis for these patients.

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma de células de Merkel (CCM), o carcinoma neuroendocrino primario cutáneo, es un tumor cutáneo poco frecuente que afecta a pacientes ancianos y tiene un curso evolutivo muy agresivo, que frecuentemente origina recidivas locorregionales y metástasis. Debido a un incremento en su incidencia y al descubrimiento de un virus en su patogenia, el interés en el CCM ha aumentado en los últimos años.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión actualizada sobre los diferentes aspectos de la epidemiología, la etiopatogenia y la clínica del CCM. Se revisan los aspectos histológicos e inmunohistoquímicos necesarios para su diagnóstico y estadificación actual del paciente según la *American Joint Committee on Cancer*.

Historia

Inicialmente fue descrito por Toker et al. en 1972¹ con el nombre de «carcinoma trabecular de la piel», sugiriendo un posible origen glandular. Seis años después estos autores² identifican mediante un estudio ultraestructural la presencia de gránulos electrodensos en el citoplasma de las células tumorales, proponiendo un origen neuroendocrino, similar a las células de Merkel de la epidermis. Actualmente su origen celular sigue siendo un tema a debate, lo que explica la cantidad de términos empleados para nombrarlo desde que fue descrito: apudoma cutáneo, carcinoma primario de células pequeñas de la piel, carcinoma anaplásico de la piel, carcinoma endocrino de la piel, merkeloma, carcinoma neuroendocrino primario cutáneo y CCM³⁻⁵. Todos estos términos reflejan su diferenciación neuroendocrina, la morfología de sus células y su semejanza histológica con el carcinoma de células pequeñas de pulmón.

El nombre «carcinoma neuroendocrino cutáneo» es quizás el que refleja mejor las características inmunohistoquímicas y ultraestructurales del tumor, pero el término más empleado en la literatura, y que se acepta universalmente es CCM o «tumor de Merkel».

Epidemiología

El CCM es un tumor muy poco frecuente, pero característicamente muy agresivo, duplicando en mortalidad al melanoma⁶. Representa menos del 1% de los tumores cutáneos malignos⁷, sin embargo constituye la tercera causa de muerte por cáncer de piel después del melanoma y del carcinoma epidermoide⁸.

La incidencia actual en España es desconocida, pero en Estados Unidos ha ido en aumento de manera progresiva, triplicándose en las últimas décadas, de 0,15 a 1,44 por 100.000 habitantes entre 1981 y 2011^{9,10}. Este incremento es debido a un mayor conocimiento de la enfermedad por parte del dermatólogo y del patólogo, a una mayor facilidad diagnóstica por el uso de las técnicas inmunohistoquímicas y a un aumento de la población de riesgo a causa de la exposición ultravioleta, la edad avanzada y estados de inmunosupresión¹¹.

El CCM afecta casi exclusivamente a la raza blanca, mientras que es excepcional en la raza negra. Es algo más frecuente en varones que en mujeres en algunos trabajos (1,4:1), pero en otros no encuentran predominio por el sexo^{7,12}.

Este tumor ocurre con mayor frecuencia en personas de edad avanzada, con un pico de incidencia entre la séptima y la octava décadas de la vida¹³. La edad media al diagnóstico es de 75 años, y solo el 5% de los pacientes son menores de 50 años¹², y habitualmente asociados a algún tipo de inmunosupresión. No obstante, se han descrito casos en niños en los que el más joven tenía 7 años¹⁴.

Etiopatogenia y población de riesgo

El CCM afecta a individuos de raza blanca, de fototipo claro (I-III), en lugares fotoexpuestos y asociados a otros tumores cutáneos. Estos datos van a favor de un papel de las radiaciones ultravioletas en su etiopatogenia^{15,16}. Además ha sido descrito tras la irradiación, en pacientes tratados con PUVA terapia o expuestos a arsénico¹⁷ y la aparición en áreas de eritema *ab igne*¹⁸. Los pacientes con CCM presentan también otros tumores fotoinducidos cutáneos como carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y melanoma. Estos tumores

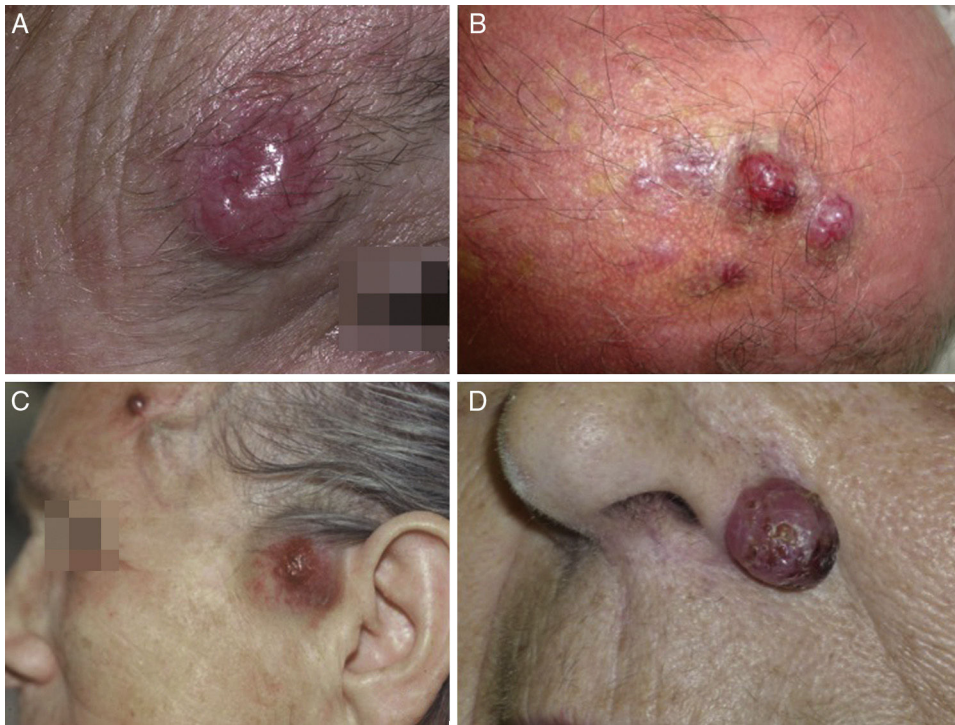


Figura 1 Clínica del carcinoma de células de Merkel. A: lesión nodular eritematosa, bien delimitada, de superficie lisa, brillante con telangiectasias en su superficie. B: placa mal delimitada con múltiples nódulos en superficie. C: carcinoma de células de Merkel diseminado. D: carcinoma de células de Merkel de pequeño tamaño.

pueden aparecer antes o después del CCM. Los pacientes con melanoma presentan un riesgo 3 veces mayor que la población general de desarrollar un CCM¹⁹.

Esta neoplasia aparece con más frecuencia en personas inmunodeprimidas^{12,20}, especialmente en pacientes con trasplante cardíaco²¹ o renal²², o que están recibiendo tratamiento inmunosupresor con azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida e inhibidores de mTOR²³ y en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)²⁴. Por tanto, la inmunosupresión es un factor de riesgo para su desarrollo, y además, estos casos presentan un curso más agresivo y surgen en edades más tempranas. El periodo medio de aparición tras el trasplante es aproximadamente de 10 años, y en estos pacientes la proporción de melanoma en relación con el CCM es de 1:6 frente a la población general, cuya relación es de 1:65.

En los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana existe un riesgo 13 veces mayor para el desarrollo del CCM en comparación con la población general. En un estudio realizado en 14 pacientes con VIH y CCM se detectó que la mayoría de los pacientes eran varones y más jóvenes (49 años) que los pacientes con CCM no VIH (70 años)²⁵. A diferencia de lo que ocurre en la población general, el tumor se localiza en áreas no expuestas (35% en nalgas), y la media de supervivencia es de menos de 19 meses tras el diagnóstico.

Infrecuentemente se ha descrito la asociación de CCM en pacientes con enfermedades hematológicas²⁶ (leucemia linfática crónica, linfoma no Hodgking, mieloma múltiple), tumores sólidos²⁷ (pulmón, páncreas, próstata, mama o colon) y enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y

enfermedad inflamatoria intestinal)^{28,29}. De todos ellos la leucemia linfocítica crónica es la enfermedad que más frecuentemente se asocia a CCM. Se ha descrito de manera esporádica la asociación con displasia ectodérmica congénita y con la enfermedad de Cowden³⁰.

El descubrimiento más importante relacionado con la patogenia del CCM ha sido la caracterización en el año 2008 de un virus, llamado poliomavirus de células de Merkel (MCV o MCPyV) en el genoma de las células del tumor. Feng et al.³¹ encuentran el genoma de este virus en el 80% de los CCM analizados (8/10), y solamente en el 8% de controles en diferentes órganos y en el 16% de controles en piel sana. Estudios posteriores han confirmado que aproximadamente el 80% de los CCM tienen el poliomavirus. No obstante, la incidencia de casos que presentan el poliomavirus es variable, y algunos investigadores relacionan esta variabilidad con las diferentes áreas geográficas.

Clínica

El CCM en la mayoría de los casos se presenta como una tumoración nodular única, firme, de coloración eritematosa, violácea o púrpura, bien delimitada y móvil con respecto a planos profundos. La superficie de la lesión es suave, lisa, brillante, raramente se ulcera y con frecuencia presenta telangiectasias^{32,33} (fig. 1 A). En ocasiones la lesión se presenta como una placa única dérmica o subcutánea o como una placa multinodular (fig. 1 B), y de manera menos frecuente como una lesión multifocal o diseminada (fig. 1 C)³⁴⁻³⁶. Se han descrito casos pediculados (fig. 1 D)³⁷.

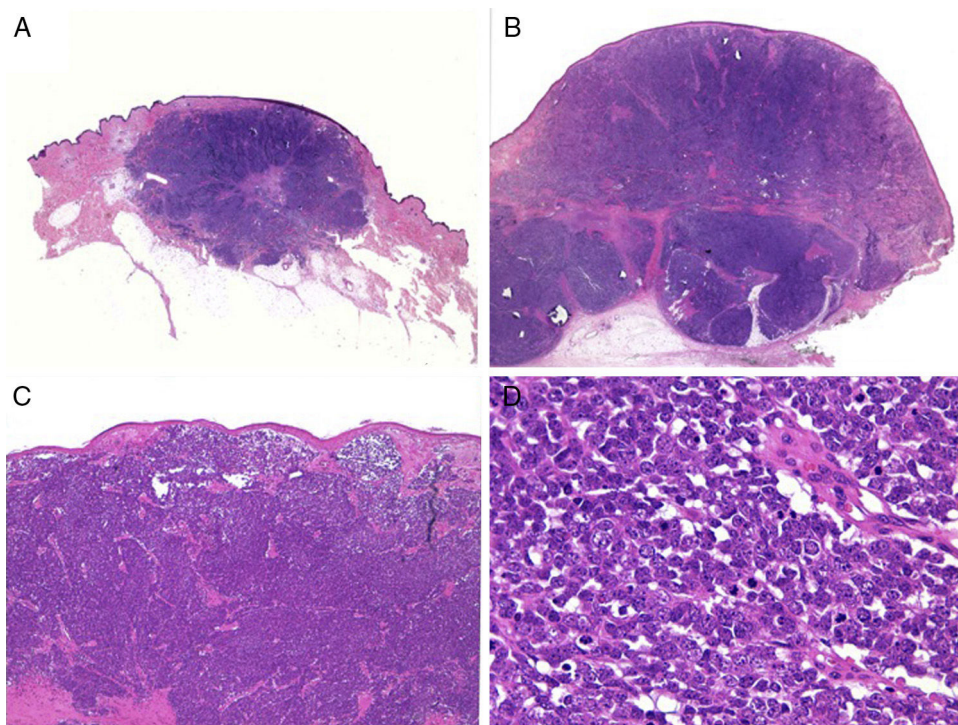


Figura 2 Estudio histológico. A y B: panorámica de un carcinoma de células de Merkel. Tumor bien delimitado, no encapsulado, nodular (A y B: hematoxilina-eosina, $\times 10$). C: tumor localizado en la dermis constituido por células redondas, basófilas y monomorfas (hematoxilina-eosina, $\times 100$). D: las células son redondas, azules, con escaso citoplasma y núcleo con cromatina fina y granular. En el tumor se observan numerosas figuras mitóticas (hematoxilina-eosina, $\times 400$).

La lesión es asintomática y el paciente consulta al médico por el rápido crecimiento del tumor en semanas o meses³⁸. El tamaño medio de la tumoración es de 2-4 cm al establecer el diagnóstico^{5,33,39-41}. En lesiones de gran tamaño en ocasiones se observa la presencia de un halo inflamatorio eritematoso peritumoral. En la histología de estas áreas no se observa infiltrado inflamatorio, y sí la presencia de invasión vascular. Por tanto, la presencia de este halo es un signo clínico de mal pronóstico.

El CCM es más frecuente en áreas fotoexpuestas, pero puede asentar en cualquier área cutánea o mucosa. Su localización más frecuente es la cabeza y el cuello en alrededor de un 50%, seguido de las extremidades en un 40% y un 10% en el tronco y en los glúteos^{32,35,42,43}. La región periorbitaria es una localización muy frecuente (10%) (fig. 1 A), y en esta localización se suele confundir con un proceso benigno tipo quiste o chalazión. En raras ocasiones se ha descrito en zonas no expuestas como la mucosa genital^{44,45}, perianal y orofaríngea⁴⁶.

Están publicados casos de CCM localizados en ganglio en ausencia de tumor primario en la piel⁴⁷. Cabe destacar que estos CCM primarios nodales se encuentran asociados a un mejor pronóstico que los primarios cutáneos con afectación ganglionar⁴⁸. Además, se han descrito casos de CCM que regresan de manera parcial o total de forma espontánea o tras la realización de una biopsia^{49,50}.

En algunos casos se diagnostican CCM *in situ* o de pequeño tamaño (Baby Merkel) en el seguimiento de pacientes con carcinomas basocelulares o epidermoides, o como hallazgo incidental en piezas quirúrgicas de otros tumores⁵¹⁻⁵⁴. En estos casos el pronóstico es mejor.

El CCM puede parecer en su inicio una lesión benigna y demorar así el tratamiento, por lo que se ha definido el acrónimo «AEIOU» (Asintomático, Expansión rápida, Inmunosupresión, mayores de 50 años —Old— y exposición Ultravioleta) en un intento de resumir las características clínicas más importantes de dicho tumor, y de esa forma no retrasar el diagnóstico. La sospecha diagnóstica inicial de CCM generalmente no se plantea como primera opción, solamente en un 1% de todos los casos⁵⁵.

El diagnóstico diferencial clínico es muy variado e incluye tanto lesiones benignas (quiste epidérmico, dermatofibroma, fibroma, angioma y chalazión) como malignas (carcinoma espinocelular, melanoma amelanótico, metástasis cutáneas de otros tumores, linfomas, carcinoma basocelular, queratoacantoma y tumores anexiales)⁵⁴.

La dermatoscopia no es característica en el CCM, pero se ha descrito la presencia de estructuras rosadas lechosas en zonas con desorganización arquitectural y la presencia de vasos arboriformes que deben hacer sospechar una lesión maligna, y entre ellas el CCM^{56,57}.

Histología

Macroscópicamente es un tumor bien delimitado, no encapsulado, firme y homogéneo. Microscópicamente es una lesión dérmica constituida por grupos de células redondas, basófilas, monomorfas, con núcleos grandes vesiculosos con cromatina fina y granular, que se conoce como «en sal y pimienta»⁵⁸ (fig. 2). Es frecuente observar áreas necróticas, núcleos picnóticos y abundantes figuras mitóticas (fig. 2 D).

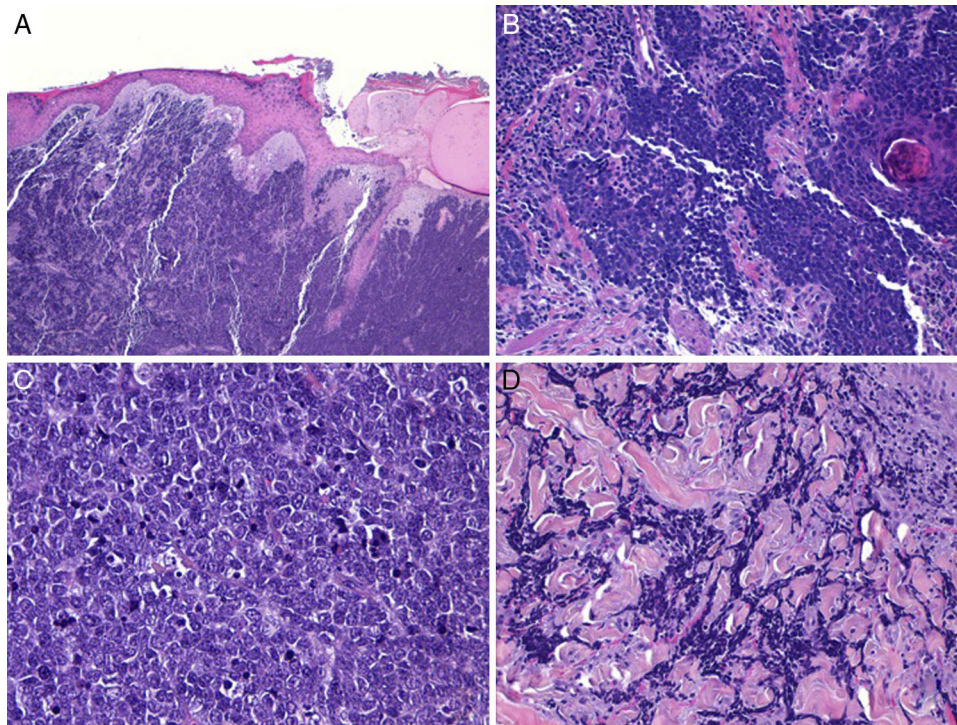


Figura 3 Histología de un carcinoma de células de Merkel con un patrón infiltrativo. A: tumoración en dermis con epidermis conservada (Hematoxilina-eosina $\times 100$); B: la tumoración infiltra ampliamente la dermis (hematoxilina-eosina $\times 200$). C: células atípicas, pequeñas, redondas y basófilas (hematoxilina-eosina $\times 400$). D: infiltración de la tumoración entre los haces de colágeno (hematoxilina-eosina $\times 200$).

La invasión vascular es común, al igual que la presencia de un infiltrado inflamatorio abundante alrededor del tumor formado por linfocitos y células plasmáticas, y en ocasiones se observa infiltrado inflamatorio intratumoral.

Habitualmente existe una zona de separación del tumor con la epidermis (fig. 3), solo se encuentra ulceración de la epidermis en aproximadamente un 15% de los casos y menos de un 10% de los CCM presentan afectación epidérmica (epidermotropismo)^{42,59}. Excepcionalmente se han descrito casos confinados exclusivamente a la epidermis (CCM *in situ*)^{53,60} o con mínima afectación dérmica⁵¹. En la epidermis puede formar agregados o adoptar un patrón pagetoide que puede imitar a otros tumores de crecimiento intraepidérmico como el melanoma, la micosis fungoide, la enfermedad de Bowen o la enfermedad de Paget⁶¹.

En esta tumoración se han descrito diferentes patrones histológicos (patrón trabecular, nodular y difuso) sin implicaciones pronósticas⁶². El patrón trabecular descrito por Toker en 1972¹, es poco frecuente y suele estar limitado a la periferia de la lesión. Se caracteriza porque las células se organizan en trabéculas separadas por un estroma fibroso, y estas células se encuentran apiladas dando un aspecto compacto, con formación de estructuras que recuerdan a glándulas y rosetas. El patrón más frecuente es el nodular, y se caracteriza porque las células se disponen formando nódulos sólidos. El aspecto general de este patrón recuerda bastante al de un linfoma. El patrón difuso se caracteriza por un infiltrado de células pequeñas, en sábana, separadas por un estroma abundante. La actividad mitótica es muy alta y existen grandes áreas de necrosis. En este caso el aspecto

es similar al carcinoma de células pequeñas del pulmón. Es muy frecuente encontrar varios de estos patrones dentro de un mismo tumor.

De manera excepcional se ha descrito CCM con patrones de diferenciación divergente en el 5% de los casos⁶³. El patrón con diferenciación glandular ecrina^{64,65} se confirma por la expresión inmunohistoquímica de CK7 y CEA. También se han descrito casos con diferenciación escamosa⁶⁶, melanocítica⁶³, muscular y otros con patrón de «linfoepitelioma»⁶⁷. Estos casos con infiltración linfoide se han relacionado con la regresión tumoral. La diferenciación sarcomatosa puede ser de tipo «fibrosarcomatosa»⁶⁸, «leiomiomasarcomatosa»⁶⁹, «rabdomyosarcomatosa» o «fibroxantoma atípico» con la presencia de células gigantes multinucleadas⁷⁰. En algunos casos se ha descrito, incluso, CCM con diferenciación glandular, escamosa y melanocítica en un mismo tumor⁶³. Su capacidad para diferenciarse hacia otras líneas celulares iría a favor de un origen a partir de células madre pluripotenciales^{71,72} y no de la teoría clásica de que procede de las células de Merkel de la epidermis.

El CCM se presenta hasta en un 15% de los casos en colisión con otro tumor⁴². El más frecuente es el carcinoma de células escamosas⁵³, y también se ha reportado la asociación con queratosis actínica, enfermedad de Bowen⁷³ y carcinoma basocelular⁷⁰. De manera anecdótica se ha descrito la asociación con quiste epidérmico, quiste tricolémico, tricoblastoma, poroma⁷⁴ y lentigo maligno.

En ocasiones se ha descrito la regresión espontánea del tumor, pero el mecanismo por el que esto ocurre es

Tabla 1 Datos anatomopatológicos que debe incluir un informe de diagnóstico histológico de carcinoma de células de Merkel**Tumor**

Tipo de procedimiento (biopsia, exéresis; reexéresis, otra:.....)
 Tumor macroscópico (presente o ausente)
 Localización tumoral:.....
 Tamaño tumoral (cm):.....
 Grosor tumoral (mm)^a:.....
 Márgenes (laterales y profundos/afectados o libres) (distancia.....mm)
 Invasión linfovascular (presente o ausente)
 Invasión de músculo, hueso, fascia o cartílago
 Índice mitótico (por mm²)^a:...../mm²
 Infiltrado linfocitario peritumoral^a (presencia o ausencia) (denso o no denso) (tipo celular de infiltrado: linfocitario, plasmocitario, otro:.....)
 Infiltrado linfocitario intratumoral^a (presencia o ausencia) (denso o no denso) (tipo celular de infiltrado: linfocitario, plasmocitario, otro:.....)
 Patrón de crecimiento tumoral^a (nodular o infiltrativo)
 Presencia de diferenciación divergente^a: escamosa, ecrina, melanocítica, sarcomatosa, otra:.....
 Presencia de otro tumor asociado^a (carcinoma escamoso, carcinoma basocelular, queratosis actínica, otro:.....)
 Técnicas inmunohistoquímicas:
 CKAE1/AE3 (positivo [___%], negativo)
 CK20 (positivo [___%], negativo)
 CK7 (positivo [___%], negativo)
 Cromogranina (positivo [___%], negativo)
 Sinaptofisina (positivo [___%], negativo)
 CD56 (positivo [___%], negativo)
 TTF1 (positivo [___%], negativo)

Ganglio

Tipo de procedimiento (ganglio centinela, linfadenectomía)
 Localización
 Diagnóstico con hematoxilina: positivo, negativo, equívoco
 Diagnóstico con inmunohistoquímica: positivo, negativo, equívoco
 Técnica inmunohistoquímica empleada:

Número de ganglios (total):..... y número de ganglios afectos.....
 Carga tumoral (porcentaje área afecta y tamaño del foco metastásico más grande.....mm)
 Localización de la metástasis: subcapsular, parénquima, centro germinal
 Extensión extranodal (presente, ausente, equívoco)

Estadificación patológica (pTNM):.....

Lista adaptada del trabajo de Rao et al.⁷⁶, Wang et al.⁷⁷ y Bichakjian et al.⁷⁸

^a Elementos sugeridos, clínicamente importantes, pero actualmente no son usados para el tratamiento.

desconocido. Takenaka et al.⁷⁵ han sugerido un potencial efecto al realizar la biopsia mediante la estimulación del sistema inmune. Histológicamente la zona de regresión muestra infiltrado linfocitario perivascular, fundamentalmente de fenotipo CD8 y fibrosis. Se ha sugerido que los mecanismos de defensa inmunológica del huésped son determinantes en el proceso del CCM, lo cual abre la posibilidad de aplicación de terapia inmunológica en el futuro.

En la **tabla 1** se detallan aquellos aspectos histológicos que deberían estar reflejados en el informe anatomopatológico ante un diagnóstico de CCM⁷⁶⁻⁷⁸.

Inmunohistoquímica

El estudio inmunohistoquímico ayuda en el diagnóstico de CCM, porque se trata de un carcinoma neuroendocrino, y presenta una expresión conjunta de citoqueratinas y marcadores neuroendocrinos. Se ha descrito un riesgo de error

en el diagnóstico de alrededor del 66% si se utiliza solo la microscopía óptica⁷⁹.

La mayoría de los CCM se marcan positivamente para las citoqueratinas de bajo peso molecular (CK8, 18, 19 y 20), mientras que las citoqueratinas de alto peso molecular (CK7) no se expresan. En la mayoría de los estudios publicados consideran muy útil valorar la expresión de la CK20 y la CK7⁸⁰, que es positiva en la primera y negativa en la segunda en el 90% de los casos. La CK20 presenta una tinción citoplasmática paranuclear, en motas, muy característica (*dot-like*) (fig. 4), y es uno de los principales pilares para su diagnóstico. Sin embargo, hay que señalar que la ausencia de positividad para CK20 no descarta el diagnóstico de CCM. Incluso se han descrito casos que presentan positividad para CK7 y negatividad para CK20⁸¹.

Entre los marcadores neuroendocrinos la enolasa neuronal específica es muy sensible, pero poco específica, ya que aparece en otras neoplasias (melanoma, otros tumores neuroendocrinos y carcinoma de pulmón de células

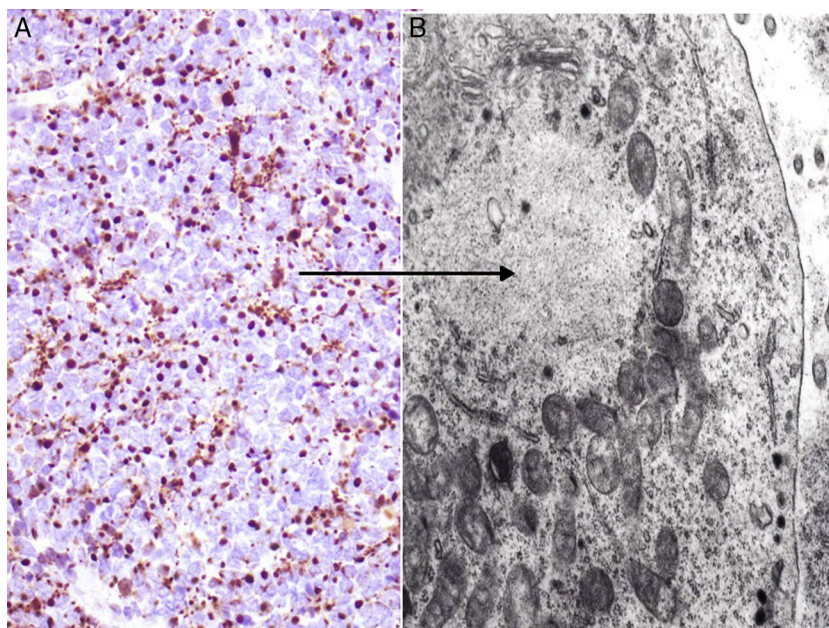


Figura 4 Inmunohistoquímica del carcinoma de células de Merkel. A: tinción citoplasmática positiva de la citoqueratina 20 con una disposición característica paranuclear (*dot-like*). B: microscopia electrónica de una célula tumoral donde se aprecian todos los filamentos intermedios agrupados.

pequeñas). La cromogranina y la sinaptofisina son proteínas presentes en los gránulos neurosecretorios (fig. 5), y expresan una tinción citoplasmática típica en cúmulos globulares del 100% cromogranina B, 72% cromogranina A y 50% sinaptofisina^{42,82,83}. En este sentido cabe reseñar la inmunotinción para CD56, una glucoproteína presente en las células

neuroendocrinas y cuya expresión citoplasmática se ha descrito en aproximadamente el 94% de los CCM⁸⁴.

El diagnóstico diferencial histológico se debe realizar con otros tumores de células redondas y pequeñas, principalmente con metástasis cutánea de carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma epidermoide poco

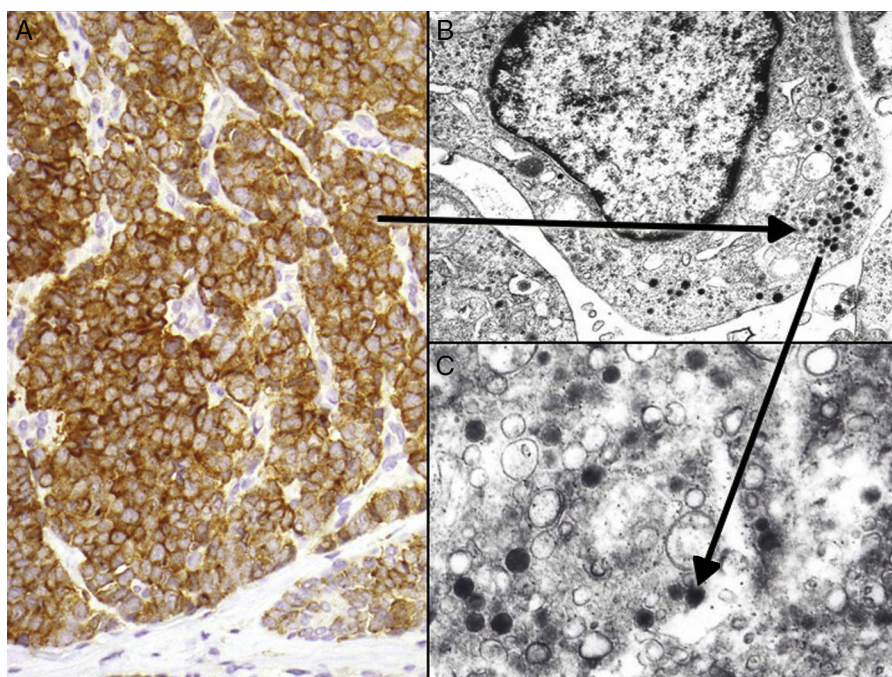


Figura 5 Inmunohistoquímica del carcinoma de células de Merkel. A: tinción inmunohistoquímica de diferenciación neuroendocrina (cromogranina) con la tinción citoplasmática granular característica. B y C: microscopia electrónica que corresponde a los gránulos electrodensos dispersos en el citoplasma que presentan las células tumorales del CCM.

Tabla 2 Diagnóstico diferencial inmunohistoquímico del carcinoma de células de Merkel

Tumor	CK	CK20	CK7	TTF-1/MASH1	CD56/Cr	LCA	S-100	CD99
Carcinoma de Merkel	+	+	-	-	+	-	-	+/-
Carcinoma de células pequeñas de pulmón	+	-	+	+	+	-	-	+/-
Linfoma	-	-	-	-	-	+	-	-
Melanoma	- ^a	-	-	-	+	-	+	-
Sarcoma de Ewing	- ^a	-	-	-	+	-	-	+

+/-: el CCM y el carcinoma de células pequeñas de pulmón expresan CD99 a nivel citoplasmático pero no de membrana; CK: citoqueratinas (AE1/AE3); Cr: cromogranina; LCA: antígeno leucocitario común; MASH1: en humanos el gen que codifica es ASCL1 (mammalian achaete-scute homolog); TTF-1: factor de transcripción del tiroides.

^a El melanoma y el sarcoma de Ewing pueden en algunos casos expresar citoqueratinas.

diferenciado, un linfoma o un melanoma anaplásico de células redondas. En la [tabla 2](#) se recogen los principales diagnósticos diferenciales y las principales técnicas inmunohistoquímicas utilizadas. El diagnóstico definitivo de CCM requiere negatividad para la proteína S-100, antígeno común leucocitario y citoqueratinas de alto peso molecular^{85,86}.

La tinción inmunohistoquímica de membrana del CD99 es característica del sarcoma de Ewing. Sin embargo, en varias series^{42,87} un 40-55% de los CCM eran positivos para CD99, aunque a nivel citoplásmico.

El factor de transcripción tiroidea (TTF-1) es una proteína nuclear que interviene en la activación de la transcripción durante la embriogénesis en el tiroides y el epitelio respiratorio⁸⁸. Es típicamente positivo en el cáncer de pulmón y tiroides y negativo en el CCM, de modo que se considera más específica del CCM la negatividad del TTF-1 que la positividad para CK20, ya que la CK20 puede ser negativa hasta en un 20% de los casos, mientras que el CCM prácticamente nunca expresa el TTF-1 (3%)⁸⁹⁻⁹¹. Estudios recientes han encontrado la utilidad del MASH1, un gen relacionado con el desarrollo embriológico de células del cerebro y del sistema neuroendocrino, en el diagnóstico diferencial entre las metástasis cutáneas por un carcinoma de células pequeñas del pulmón y el CCM, sobre todo en casos raros positivos para TTF-1. El CCM no expresa MASH1, mientras que el 83% de carcinomas de células pequeñas del pulmón resultan positivos para este marcador^{91,92}. De este modo, una combinación de TTF-1, MASH1 y CK 20 debería proporcionar la mayor sensibilidad y especificidad para distinguir entre CCM y otros carcinomas de células pequeñas.

En resumen, la detección inmunohistoquímica de filamentos intermedios, fundamentalmente CK20⁴⁹ y marcadores neuroendocrinos como CD56, cromogranina o sinaptofisina, y la ausencia de expresión de TTF1, MASH1, CK7, proteína S-100 y antígeno leucocitario común (ALC) es útil en diferenciar CCM de otros tumores de células redondas y azules de la piel ([tabla 2](#))⁴³.

Estudio ultraestructural

La microscopía electrónica ha tenido un papel clave en el conocimiento de este tumor⁹³, pero en la actualidad no se solicita, puesto que la microscopía óptica y la inmunohistoquímica son suficientes para el diagnóstico. Las células del CCM presentan las mismas características que las células de Merkel, un núcleo lobulado y múltiples pequeños nucléolos.

Dentro del citoplasma se aprecian abundantes ribosomas y un aparato de Golgi prominente.

Dos elementos ultraestructurales son característicos de la célula del CCM: los filamentos intermedios ([fig. 4](#)) y los gránulos electrodensos⁹⁴ ([fig. 5](#)). Característicamente los gránulos electrodensos intracitoplasmáticos son de entre 100 y 250 nm de diámetro. El carcinoma de células pequeñas de pulmón y otros carcinomas del sistema neuroendocrino también presentan gránulos electrodensos.

Alrededor del citoplasma de las células neoplásicas también se aprecian agregados paranucleares de filamentos intermedios o cuerpos fibrosos. Los filamentos intermedios se disponen en el carcinoma de células pequeñas de pulmón en una posición perinuclear, a diferencia del CCM que es típicamente paranuclear.

Estudio citogenético y molecular

Existen alteraciones citogenéticas en un 30-47% de los CCM, fundamentalmente en el cromosoma 1 y también en los cromosomas 3, 11 y 13⁹⁵. Estudios de hibridación genómica comparada encuentran ganancias y pérdidas muy similares a las observadas en el cáncer de pulmón de células pequeñas.

Se han descrito alteraciones en el oncogén bcl-2⁹⁶ y mutaciones del gen P53⁹⁷, que podrían estar en relación con la progresión y una mayor agresividad del tumor. Parece ser que el número de mutaciones somáticas en el CCM está inversamente relacionado con la presencia del virus de poliovirus. Las muestras poliovirus positivas presentan pocas mutaciones y las muestras poliovirus negativas tienen una gran cantidad de mutaciones y una firma mutacional (RB y P53) que se corresponde con las mutaciones observadas en el cáncer de células pequeñas de pulmón^{98,99}.

Estadificación

Determinar el estadio de los pacientes con CCM tiene gran importancia para establecer el pronóstico y tratamiento más adecuado. Clásicamente la estadificación se realizaba de manera sencilla según el sistema descrito por Yiangpruksawan⁴¹: estadio I enfermedad localizada en la piel (IA-lesión <2 cm; IB-lesión ≥ 2 cm); estadio II enfermedad ganglionar regional; estadio III enfermedad metastásica. En el año 2010 la *American Joint Committee on Cancer* propone una nueva estadificación más completa¹⁰⁰ ([tabla 3](#)), basada en el análisis de más de 4.000 casos. En ella se pone de

Tabla 3 TNM según la *American Joint Committee on Cancer* para el carcinoma de células de Merkel

T	N	M
Tx, el tumor primario no puede ser evaluado	Nx, La afectación ganglionar no puede ser evaluada	Mx, las metástasis no pueden ser evaluadas
T0, no hay evidencia de tumor primario	N0, no hay afectación ganglionar	M0, no hay metástasis
Tis, tumor primario <i>in situ</i>	-cN0, no hay afectación ganglionar detectada clínicamente (inspección, palpación y/o radiología)	M1, metástasis a distancia
T1, tumor primario ≤ 2 cm	-pN0, no hay afectación ganglionar detectada tras estudio anatomopatológico	-M1a, metástasis a la piel, tejido celular subcutáneo o ganglios linfáticos a distancia
T2, tumor primario > 2 - ≤ 5 cm	-pNx, ganglios no estudiados histológicamente	-M1b, metástasis al pulmón
T3, tumor primario > 5 cm	N1a, micrometástasis ^a	-M1c, metástasis en otras vísceras
T4, tumor primario afectando el hueso, el músculo, la fascia o el cartílago	N1b, macrometástasis ^b	
	N2, metástasis en tránsito ^c	

^a Micrometástasis: afectación del ganglio clínicamente oculta y que se detecta en el ganglio centinela o en una linfadenectomía electiva.

^b Macrometástasis: existe evidencia clínica y comprobación anatomopatológica del ganglio linfático regional o en punción biopsia.

^c Metástasis en tránsito: metástasis que se localiza entre el tumor primario y los ganglios linfáticos regionales o distalmente a la tumoración primaria. Fuente: Lemos et al.¹⁰⁰

manifiesto la importancia del tamaño tumoral (T) y el conocimiento del estado de los ganglios linfáticos regionales (N) y metástasis (M) en relación con la supervivencia. Según esta clasificación existen 4 estadios clínicos en el momento del diagnóstico (tabla 4). Los primeros 2 estadios corresponden a pacientes con la enfermedad localizada únicamente en la piel, el tercer estadio incluye pacientes con afectación de los ganglios regionales, y el cuarto estadio refleja diseminación metastásica. Los pacientes con verdadera enfermedad local (estadio I-II) tienen alrededor del 50% de probabilidades de sobrevivir a los 5 años, porcentaje que decrece a menos del 20% cuando existe enfermedad metastásica (estadio IV) (tabla 4). El tamaño tumoral es el factor pronóstico más importante cuando el tumor está localizado solo en la piel (estadio I y II). La mayoría de estudios encuentran que los CCM con un tamaño superior a 2 cm presentan peor pronóstico ($\geq T2$)⁷⁷. Sin embargo, no se ha visto que existan diferencias significativas entre un tamaño > 2 cm- ≤ 5 (T2) y > 5 cm (T3) y, por eso, ambos se incluyen en el mismo estadio II (tabla 4). No obstante, independientemente del tamaño

tumoral, si la lesión de la piel invade la fascia, el músculo, el hueso o el cartílago pasa a considerarse un T4 y sí que implica un peor pronóstico.

En la nueva clasificación se distingue si la ausencia de afectación ganglionar está confirmada mediante estudio anatomopatológico (pN0) o no lo está (cN0) y su negatividad se establece solo por criterios clínicos y radiológicos. Esta distinción entre clínica e histología es muy importante, pues hasta un tercio de los pacientes con aparente enfermedad local presentan metástasis ocultas¹⁰¹. No obstante, la presencia de micrometástasis (N1a) implica un pronóstico mucho mejor (42% de supervivencia a los 5 años) que las macrometástasis (N1b) (26% de supervivencia a los 5 años) (tabla 4).

Los pacientes que comienzan con enfermedad metastásica al diagnóstico presentan una supervivencia aproximada del 44% al año¹⁰⁰. La nueva clasificación realiza categorías en función del lugar de la metástasis (tablas 3 y 4), sin embargo la localización de la metástasis no diferencia la supervivencia.

Tabla 4 Estatificación según la *American Joint Committee on Cancer* para el carcinoma de células de Merkel

Estadio	Tumor	Ganglios	Metástasis	Supervivencia a 5 años (%) ^a
0	Tis	N0	M0	100
IA	T1	pN0	M0	79
IB	T1	cN0	M0	60
IIA	T2/T3	pN0	M0	58
IIB	T2/T3	cN0	M0	49
IIC	T4	N0	M0	47
IIIA	Cualquier T	N1a	M0	42
IIIB	Cualquier T	N1b/N2	M0	26
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	18

^a Datos obtenidos a partir del artículo de Lemos et al.¹⁰⁰.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 1972;105:107–10.
- Tang CK, Toker C. Trabecular carcinoma of the skin: an ultrastructural study. *Cancer.* 1978;42:2311–21.
- Silva EG, Ordonez NG, Lechago J. Immunohistochemical studies in endocrine carcinoma of the skin. *Am J Clin Pathol.* 1984;81:558–62.
- Brousse C, Baumelou E, Moisson P, Epardeau B, Mignot L. [Merkel cell carcinoma: primary cutaneous neuroendocrine tumor]. *Rev Med Interne.* 1996;17:1025–8.
- Cotlar AM, Gates JO, Gibbs FA Jr. Merkel cell carcinoma: Combined surgery and radiation therapy. *Am Surg.* 1986;52:159–64.
- Lemos B, Nghiem P. Merkel cell carcinoma: More deaths but still no pathway to blame. *J Invest Dermatol.* 2007;127:2100–3.
- Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:832–41.
- Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: Current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:166–9.
- Vilar-Coromina N, Perez Bueno F, Alsina Maqueda M, Vilar-dell Gil L, Izquierdo Font A, Marcos-Gragera R. [Merkel cell cancer of the skin: Population-based incidence and survival, 1995-2005]. *Med Clin (Barc).* 2009;132:701–3.
- Guler-Nizam E, Leiter U, Metzler G, Breuninger H, Garbe C, Eigentler TK. Clinical course and prognostic factors of Merkel cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol.* 2009;161:90–4.
- Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: A population based study. *J Cutan Pathol.* 2010;37:20–7.
- Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: Case series and literature review of 1,024 cases. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:204–8.
- Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, Goytia V, Jones WE 3rd, Joyner M, et al. A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2007;30:624–36.
- Schmid C, Beham A, Feichtinger J, Aubock L, Dietze O. Recurrent and subsequently metastasizing Merkel cell carcinoma in a 7-year-old girl. *Histopathology.* 1992;20:437–9.
- Iacocca MV, Abernethy JL, Stefanato CM, Allan AE, Bhawan J. Mixed Merkel cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:882–7.
- Popp S, Waltering S, Herbst C, Moll I, Boukamp P. UV-B-type mutations and chromosomal imbalances indicate common pathways for the development of Merkel and skin squamous cell carcinomas. *Int J Cancer.* 2002;99:352–60.
- Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med.* 1998;339:1247–8.
- Hewitt JB, Sherif A, Kerr KM, Stankler L. Merkel cell and squamous cell carcinomas arising in erythema ab igne. *Br J Dermatol.* 1993;128:591–2.
- Howard RA, Dores GM, Curtis RE, Anderson WF, Travis LB. Merkel cell carcinoma and multiple primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1545–9.
- Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation.* 1999;68:1717–21.
- Maksymiuk B, Wygoda A, Zakliczynski M, Palen P. Primary undifferentiated small cell carcinoma (Merkel cell carcinoma) in a patient after heart transplantation-case report. *Pol J Pathol.* 2002;53:177–80.
- Urbatsch A, Sams WM Jr, Urist MM, Sturdivant R. Merkel cell carcinoma occurring in renal transplant patients. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41 2 Pt 2:289–91.
- Gooptu C, Woollons A, Ross J, Price M, Wojnarowska F, Morris PJ, et al. Merkel cell carcinoma arising after therapeutic immunosuppression. *Br J Dermatol.* 1997;137:637–41.
- An KP, Ratner D. Merkel cell carcinoma in the setting of HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:309–12.
- Izikson L, Nornhold E, Iyer JG, Nghiem P, Zeitouni NC. Merkel cell carcinoma associated with HIV: Review of 14 patients. *AIDS.* 2011;25:119–21.
- Ziprin P, Smith S, Salerno G, Rosin RD. Two cases of merkel cell tumour arising in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol.* 2000;142:525–8.
- Akhtar S, Oza KK, Wright J. Merkel cell carcinoma: Report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:755–67.
- Sahi H, Koljonen V, Bohling T, Neuvonen PJ, Vainio H, Lamminpaa A, et al. Increased incidence of Merkel cell carcinoma among younger statin users. *Cancer Epidemiol.* 2012;36:421–4.
- Ma JE, Brewer JD. Merkel cell carcinoma in immunosuppressed patients. *Cancers (Basel).* 2014;6:1328–50.
- Van Gele M, Leonard JH, Van Roy N, Cook AL, de Paepe A, Speleman F. Frequent allelic loss at 10q23 but low incidence of PTEN mutations in Merkel cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2001;92:409–13.
- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 2008;319:1096–100.
- Tai P. Merkel cell cancer: Update on biology and treatment. *Curr Opin Oncol.* 2008;20:196–200.
- Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL, McCarthy WF, Lupton GP, Graham JH. Merkel cell carcinoma: Analysis of clinical, histologic, and immunohistologic features of 132 cases with relation to survival. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:734–9.
- Katenkamp D, Watzig V. [Neuroendocrine carcinoma of the skin. Morphology and differential diagnosis based on 2 clinical cases]. *Zentralbl Allg Pathol.* 1984;129:383–92. German.
- Eftekhari F, Wallace S, Silva EG, Lenzi R. Merkel cell carcinoma of the skin: Imaging and clinical features in 93 cases. *Br J Radiol.* 1996;69:226–33.
- Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG 3rd, Franzini D, Harris B, Copeland EM 3rd. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis, and treatment. *Ann Surg.* 1988;207:201–7.
- Mamalis N, Medlock RD, Holds JB, Anderson RL, Crandall AS. Merkel cell tumor of the eyelid: A review and report of an unusual case. *Ophthalmic Surg.* 1989;20:410–4.

38. Dinh V, Feun L, Elgart G, Savaraj N. Merkel cell carcinomas. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:527–44.
39. Pitale M, Sessions RB, Husain S. An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *Laryngoscope.* 1992;102:244–9.
40. Smith DE, Bielamowicz S, Kagan AR, Anderson PJ, Peddada AV. Cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma. A report of 35 cases. *Am J Clin Oncol.* 1995;18:199–203.
41. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, Urmacher C, Knapper WK. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg.* 1991;126:1514–9.
42. Llombart B, Monteagudo C, Lopez-Guerrero JA, Carda C, Jorda E, Sanmartin O, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology.* 2005;46:622–34.
43. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:143–56.
44. Bottles K, Lacey CG, Goldberg J, Lanner-Cusin K, Hom J, Miller TR. Merkel cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol.* 1984;63:615–5S.
45. Copeland LJ, Cleary K, Sneige N, Edwards CL. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the vulva: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1985;22:367–78.
46. Rocamora A, Badia N, Vives R, Carrillo R, Ulloa J, Ledo A. Epidermotropic primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin with Pautrier-like microabscesses. Report of three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:1163–8.
47. Eusebi V, Capella C, Cossu A, Rosai J. Neuroendocrine carcinoma within lymph nodes in the absence of a primary tumor, with special reference to Merkel cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1992;16:658–66.
48. Foote M, Veness M, Zarate D, Poulsen M. Merkel cell carcinoma: The prognostic implications of an occult primary in stage IIIB (nodal) disease. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:395–9.
49. Cirillo F. Spontaneous regression of primitive Merkel cell carcinoma. *Rare Tumors.* 2015;7:5961.
50. Val-Bernal JF, Garcia-Castano A, Garcia-Barredo R, Landeras R, de Juan A, Garijo MF. Spontaneous complete regression in merkel cell carcinoma after biopsy. *Adv Anat Pathol.* 2011;18:174–7.
51. Requena C, Traves V, Llombart B, Guillen C. Incipient merkel cell carcinoma: A report of 2 cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:71–4.
52. Ferringer T, Rogers HC, Metcalf JS. Merkel cell carcinoma in situ. *J Cutan Pathol.* 2005;32:162–5.
53. Al-Ahmadie HA, Mutasim DF, Mutema GK. A case of intraepidermal Merkel cell carcinoma within squamous cell carcinoma in-situ: Merkel cell carcinoma in-situ. *Am J Dermatopathol.* 2004;26:230–3.
54. Arias S, Sierra M, Gutiérrez MT, García V. Características clínicas del carcinoma de Merkel. 1.ª ed. Madrid: Editorial Aula Médica; 2013. Vol. 26. p. 49-52.
55. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Penas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: The AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:375–81.
56. Harting MS, Ludgate MW, Fullen DR, Johnson TM, Bichakjian CK. Dermatoscopic vascular patterns in cutaneous Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:923–7.
57. Suarez AL, Louis P, Kitts J, Busam K, Myskowski PL, Wong RJ, et al. Clinical and dermoscopic features of combined cutaneous squamous cell carcinoma (SCC)/neuroendocrine [Merkel cell] carcinoma (MCC). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:968–75.
58. Smith PD, Patterson JW. Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin). *Am J Clin Pathol.* 2001;115 Suppl:S68–78.
59. D'Agostino M, Cinelli C, Willard R, Hofmann J, Jellinek N, Robinson-Bostom L. Epidermotropic Merkel cell carcinoma: A case series with histopathologic examination. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:463–8.
60. Smith KJ, Skelton HG 3rd, Holland TT, Morgan AM, Lupton GP. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma with an intraepidermal component. *Am J Dermatopathol.* 1993;15:528–33.
61. LeBoit PE, Crutcher WA, Shapiro PE. Pagetoid intraepidermal spread in Merkel cell (primary neuroendocrine) carcinoma of the skin. *Am J Surg Pathol.* 1992;16:584–92.
62. Gould VE, Lee I, Hammar SP. Neuroendocrine skin carcinoma coexpressing cytokeratin and neurofilament proteins. *Ultrastruct Pathol.* 1985;9:83–90.
63. Martin B, Poblet E, Rios JJ, Kazakov D, Kutzner H, Brenn T, et al. Merkel cell carcinoma with divergent differentiation: histopathological and immunohistochemical study of 15 cases with PCR analysis for Merkel cell polyomavirus. *Histopathology.* 2013;62:711–22.
64. Saeb-Lima M, Montante-Montes de Oca D, Albores-Saavedra J. Merkel cell carcinoma with eccrine differentiation: A clinicopathologic study of 7 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2008;12:410–4.
65. Koba S, Nagase K, Ikeda S, Aoki S, Misago N, Narisawa Y. Merkel cell carcinoma with glandular differentiation admixed with sweat gland carcinoma and spindle cell carcinoma: Histogenesis of merkel cell carcinoma from hair follicle stem cells. *Am J Dermatopathol.* 2015;37:e31–6.
66. Gould E, Albores-Saavedra J, Dubner B, Smith W, Payne CM. Eccrine and squamous differentiation in Merkel cell carcinoma. An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 1988;12:768–72.
67. Foschini MP, Eusebi V. Divergent differentiation in endocrine and nonendocrine tumors of the skin. *Semin Diagn Pathol.* 2000;17:162–8.
68. Tan KB, Murali R, Karim RZ, Dutta B, Dutta R, McCarthy SW, et al. Merkel cell carcinoma with fibrosarcomatous differentiation. *Pathology.* 2008;40:314–6.
69. Covello R, Licci S, Ferrari A, Morelli L, Catricala C. Merkel cell carcinoma of the thumb with squamous and leiomyosarcomatous differentiation. *Eur J Dermatol.* 2010;20:529–30.
70. Plaza JA, Suster S. The Toker tumor: Spectrum of morphologic features in primary neuroendocrine carcinomas of the skin (Merkel cell carcinoma). *Ann Diagn Pathol.* 2006;10:376–85.
71. Walsh NM. Primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin: Morphologic diversity and implications thereof. *Hum Pathol.* 2001;32:680–9.
72. Tilling T, Moll I. Which are the cells of origin in merkel cell carcinoma? *J Skin Cancer.* 2012;2012:680410.
73. Casari A, Argenziano G, Piana S, Lallas AE, Moscarella E, Lombardi M, et al. Merkel cell carcinoma arising on a pre-existing Bowen's disease: Is it just by chance? *G Ital Dermatol Venereol.* 2015 Jul 29. [Epub ahead of print].
74. Molina-Ruiz AM, Bernardez C, Requena L, Rutten A. Merkel cell carcinoma arising within a poroma: Report of two cases. *J Cutan Pathol.* 2015;42:353–60.
75. Takenaka H, Kishimoto S, Shibagaki R, Nagata M, Yasuno H. Merkel cell carcinoma with partial spontaneous regression: An immunohistochemical, ultrastructural, and TUNEL labeling study. *Am J Dermatopathol.* 1997;19:614–8.
76. Rao P, Balzer BL, Lemos BD, Liegeois NJ, McNiff JM, Nghiem P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients

- with merkel cell carcinoma of the skin. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:341-4.
77. Wang TS, Byrne PJ, Jacobs LK, Taube JM. Merkel cell carcinoma: Update and review. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30:48-56.
 78. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, Johnson TM, et al. Merkel cell carcinoma: Critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer.* 2007;110:1-12.
 79. Goepfert H, Remmler D, Silva E, Wheeler B. Merkel cell carcinoma (endocrine carcinoma of the skin) of the head and neck. *Arch Otolaryngol.* 1984;11070:7-12.
 80. Aneiros J, Almodóvar A, Caba M. Carcinoma de células de Merkel: estudio histopatológico, inmunohistoquímico, ultraestructural y molecular. 1.^a ed. Madrid: Editorial Aula Médica; 2013. Vol. 26. p. 58-64.
 81. Calder KB, Coplowitz S, Schlauder S, Morgan MB. A case series and immunophenotypic analysis of CK20-/CK7+ primary neuroendocrine carcinoma of the skin. *J Cutan Pathol.* 2007;34:918-23.
 82. Weiler R, Fischer-Colbrie R, Schmid KW, Feichtinger H, Busolati G, Grimelius L, et al. Immunological studies on the occurrence and properties of chromogranin A and B and secretogranin II in endocrine tumors. *Am J Surg Pathol.* 1988;12:877-84.
 83. Krasagakis K, Tosca AD. Overview of Merkel cell carcinoma and recent advances in research. *Int J Dermatol.* 2003;42:669-76.
 84. McNiff JM, Cowper SE, Lazova R, Subtil A, Glusac EJ. CD56 staining in Merkel cell carcinoma and natural killer-cell lymphoma: Magic bullet, diagnostic pitfall, or both. *J Cutan Pathol.* 2005;32:541-5.
 85. Chan JK, Suster S, Wenig BM, Tsang WY, Chan JB, Lau AL. Cytokeratin 20 immunoreactivity distinguishes Merkel cell (primary cutaneous neuroendocrine) carcinomas and salivary gland small cell carcinomas from small cell carcinomas of various sites. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:226-34.
 86. Sibley RK, Dehner LP, Rosai J. Primary neuroendocrine (Merkel cell?) carcinoma of the skin. I. A clinicopathologic and ultrastructural study of 43 cases. *Am J Surg Pathol.* 1985;9:95-108.
 87. Nicholson SA, McDermott MB, Swanson PE, Wick MR. CD99 and cytokeratin-20 in small-cell and basaloid tumors of the skin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2000;8:37-41.
 88. Bickle K, Glass LF, Messina JL, Fenske NA, Siegrist K. Merkel cell carcinoma: A clinical, histopathologic, and immunohistochemical review. *Semin Cutan Med Surg.* 2004;23:46-53.
 89. Byrd-Gloster AL, Khoor A, Glass LF, Messina JL, Whitsett JA, Livingston SK, et al. Differential expression of thyroid transcription factor 1 in small cell lung carcinoma and Merkel cell tumor. *Hum Pathol.* 2000;31:58-62.
 90. Leech SN, Kolar AJ, Barrett PD, Sinclair SA, Leonard N. Merkel cell carcinoma can be distinguished from metastatic small cell carcinoma using antibodies to cytokeratin 20 and thyroid transcription factor 1. *J Clin Pathol.* 2001;54:727-9.
 91. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemistry in dermatopathology: A review of the most commonly used antibodies (part II). *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:181-203.
 92. Ralston J, Chiriboga L, Nonaka D. MASH1: A useful marker in differentiating pulmonary small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2008;21:1357-62.
 93. Warner TF, Uno H, Hafez GR, Burgess J, Bolles C, Lloyd RV, et al. Merkel cells and Merkel cell tumors. Ultrastructure, immunocytochemistry and review of the literature. *Cancer.* 1983;52:238-45.
 94. Gould VE, Dardi LE, Memoli VA, Johannessen JV. Neuroendocrine carcinomas of the skin: Light microscopic, ultrastructural, and immunohistochemical analysis. *Ultrastruct Pathol.* 1980;1:499-509.
 95. Van Gele M, Leonard JH, Van Roy N, Van Limbergen H, Van Belle S, Cocquyt V, et al. Combined karyotyping, CGH and M-FISH analysis allows detailed characterization of unidentified chromosomal rearrangements in Merkel cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2002;101:137-45.
 96. Plettenberg A, Pammer J, Tschachler E. Merkel cells and Merkel cell carcinoma express the BCL-2 proto-oncogene. *Exp Dermatol.* 1996;5:183-8.
 97. Van Gele M, Kaghad M, Leonard JH, Van Roy N, Naeyaert JM, Geerts ML, et al. Mutation analysis of P73 and TP53 in Merkel cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2000;82:823-6.
 98. Harms PW, Collie AM, Hovelson DH, Cani AK, Verhaegen ME, Patel RM, et al. Next generation sequencing of Cytokeratin 20-negative Merkel cell carcinoma reveals ultraviolet-signature mutations and recurrent TP53 and RB1 inactivation. *Mod Pathol.* 2016;29:240-8.
 99. Goh G, Walradt T, Markarov V, Blom A, Riaz N, Doumani R, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget.* 2015;19:3403-15.
 100. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: Analysis of 5,823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:751-61.
 101. Gupta SG, Wang LC, Penas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 2006;142:685-90.