

Rak z komórek Merkla – analiza 13 przypadków

Marta Rogowska¹, Marian Reinfuss¹, Paweł Blecharz²,
Piotr Brandys¹, Marcin Hetnał¹, Tomasz Walasek¹

Cel pracy. Prezentacja obrazu klinicznego, metod i wyników leczenia chorych na raka z komórek Merkla w oparciu o retrospektywną analizę własnego materiału klinicznego.

Materiał i metody. W latach 1995-2009 w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii leczono 13 chorych na raka z komórek Merkla, w tym 3 mężczyzn i 10 kobiet w średnim wieku 74 lat. U 9 chorych z badanej grupy stwierdzono raka w I° zaawansowania, u 3 – II° i u 1 chorej – III°. U 7 chorych rak zlokalizowany był na skórze kończyn, u 4 – skórze głowy i 2 – skórze pośladków. U wszystkich chorych usunięto chirurgicznie zmianę pierwotną, a u 6 zastosowano pooperacyjną radioterapię.

Wyniki. 5 lat bez objawów nowotworu przeżyło 4 (30,8%) chorych, 5 chorych zmarło z powodu wystąpienia przerzutów odległych raka, a 4 z innych przyczyn, nie wykazując cech nawrotu procesu nowotworowego.

Wnioski. Pierwotnym postępowaniem z wyboru u chorych na raka z komórek Merkla jest miejscowe wycięcie guza pierwotnego z marginesem co najmniej 2-3 cm, wraz z usunięciem podejrzanych lub przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych. Wskazanie do pooperacyjnego napromieniania łoży po usunięciu guza mają chorzy z guzem pierwotnym powyżej 2 cm średnicy oraz nacieczonym przez raka, makro- lub mikroskopowo, marginesem operacyjnym.

Merkel cell carcinoma: analysis of 13 patients

Aim. The aim of our paper is to present a retrospective analysis of the clinical manifestations, and the methods and results of treatment of patients with Merkel cell carcinoma (MCC) basing upon our own clinical material.

Material and methods. We present 13 patients with Merkel cell carcinoma treated at The Cracow Branch of the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology between the years 1995 and 2009 – 10 women and 3 men with a median age 74 years. The clinical stages were assessed to be I in 9 cases II in 3 cases and III in one case. In case of 7 patients the primary tumor was localized on the skin of the extremities, in another 4 patients it was localised on the scalp and in 2 cases on the skin of the buttocks. All patients were treated with surgery, while in 6 cases we administered postoperative radiotherapy.

Results. Five-year disease free survival was observed in 4 patients (30.8 %), 5 patients died due to metastases and 4 died due to other causes but free of symptoms of cancer.

Conclusions. The treatment of choice in patients with MCC is wide local excision of the primary tumor with a 2-3 cm margin and removal of suspicious or metastatic lymph nodes. If the surgical margins are positive (macroscopically or microscopically) or the tumor is larger than 2 cm in diameter, postoperative adjuvant radiotherapy to the tumor bed should be considered.

Słowa kluczowe: rak z komórek Merkla, chirurgia, radioterapia

Key words: Merkel cell carcinoma, surgery, radiotherapy

Wstęp

Rak z komórek Merkla (Merkel cell carcinoma – MCC) jest neuroendokrynnym nowotworem skóry o agresywnym przebiegu klinicznym, z dużą skłonnością do występowania nawrotów miejscowych, przerzutów do regio-

nalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych [1-12]. Agelli i Clegg wykazali w 2007 r., że zachorowalność na MCC wynosiła w USA 0,24/100 000 rocznie [13]. Według danych zaprezentowanych przez Hodgsona wskaźnik zachorowalności wzrósł 3-krotnie z 0,15/100 000 w 1986 r. do 0,44/100 000 w 2001 r., co oznacza roczny wzrost zachorowalności o 8% [14]; tendencja wzrostowa utrzymuje się nadal [4, 5]. Mimo tego wzrostu MCC jest nadal nowotworem rzadko występującym, a prezentowane w piśmiennictwie grupy chorych zazwyczaj nie przekraczają

¹ Zakład Radioterapii

² Klinika Ginekologii Onkologicznej
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie

kilku – do kilkunastu, rzadko kilkudziesięciu chorych [2, 8, 15-18]. Uniemożliwia to przeprowadzenie prospektywnych, kontrolowanych badań klinicznych i rozwiązanie istniejących kontrowersji wokół przebiegu klinicznego, leczenia i rokowania w tej grupie chorych.

Cel pracy

Celem pracy jest retrospektywne przedstawienie własnego materiału klinicznego obejmującego chorych na MCC i próba porównania go z materiałami innych autorów oraz zbiorczymi opracowaniami prezentowanymi w piśmiennictwie.

Materiał, metody i wyniki

Materiał obejmuje 13 chorych na MCC leczonych w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii w latach 1995-2009. Szczegółową charakterystykę tej grupy chorych przedstawia Tabela I.

Jak wynika z Tabeli I, w skład omawianej grupy chorych wchodziło 3 mężczyzn i 10 kobiet. Wiek chorych wahał się od 61 do 88 lat; średnio wynosił 74 lata; wszyscy chorzy mieli powyżej 60 lat, 10 z nich powyżej 70 lat, 3 – powyżej 80 lat.

Zaawansowanie procesu nowotworowego określono według zmodyfikowanego systemu Yienpruksawana i wsp. z 1991 r. [19]. W systemie tym, w I° zaawansowania, MCC jest ograniczony do skóry (I°A – guz nie przekracza 2 cm w największym wymiarze, I°B – guz przekracza 2 cm), w II° stwierdza się obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych, III° – obecność przerzutów odległych. U 9 chorych z badanej grupy rozpoznano MCC w I° (I°A – 4 chorych, I°B – 5 chorych), u 3 chorych – II° i u 1 chorej – III° zaawansowania.

U 7 chorych MCC zlokalizowany był na skórze kończyn (podudzie – 4 chorych i po 1 chorym – udo, przedramię i dłoń), u 4 na skórze terenu głowy (policzek – 2 chorych i po 1 na skroń i czole) i u 2 na skórze pośladków.

U wszystkich chorych chirurgicznie usunięto zmianę pierwotną, z tego u 9 chorych margines operacyjny wolny od nacieku raka wynosił 1,5 do 2,5 cm, u 3 tylko 0,5-1 cm, a u 1 chorej, w III° zaawansowania, wykonano zabieg o charakterze paliatywnym, wycinając owrzodzoną, krwawiącą zmianę, bez marginesu operacyjnego. U 3 chorych w II° zaawansowania operacyjnie usunięto przerzutowo zmienione, regionalne węzły chłonne, wykonując lymfangiektomię pachwinowo-biodrową.

Pooperacyjną radioterapię przeprowadzono u 6 chorych (5 chorych – I° zaawansowania, 1 chorej – II°), podając na lożę po usuniętym guzie dawkę 50 Gy w 25 frakcjach, w czasie 5 tygodni (3 chorych) lub 60 Gy w 30 frakcjach, w czasie 6 tygodni. U 2 chorych na MCC w I°B zaawansowania przeprowadzono dodatkowo PNW, podając dawkę 50 Gy w 25 frakcjach, w czasie 5 tygodni.

U 2 chorych, w okresie rozsiewu procesu nowotworowego do płuc, zastosowano chemioterapię (cysplatyna + etopozyd), nie uzyskując regresji. U 1 chorej przeprowadzono paliatywną radioterapię przerzutów MCC do kości.

Spośród 13 chorych z omawianej grupy, 5 lat bez objawów nowotworu przeżyło 4 (30,8%) chorych. Kolejnych 4 chorych zmarło w okresie od 7 do 21 miesięcy po leczeniu, z powodu zawału mięśnia sercowego (1 chorej), krwotoku mózgowego (2 chorych) i niewydolności krążenia (1 chorej); 3 z nich nie wykazywało cech nawrotu procesu nowotworowego. 5 chorych zmarło z powodu wystąpienia przerzutów odległych MCC do kości, płuc, opłucnej, jamy otrzewnowej, wątroby.

Bezobjawowe przeżycie 5-letnie uzyskano wyłącznie u chorych na MCC w I° zaawansowania (I°A – 2 chorych, I°B – 2 chorych); chorzy ci byli napromieniani pooperacyjnie na lożę po usuniętym guzie pierwotnym, a u 2 z nich zastosowano również

PNW. Wznowę miejscową MCC stwierdzono u 3 chorych, żadna z nich nie była pooperacyjnie napromieniana.

Dyskusja

Omawiana grupa 13 chorych na MCC nie różni się istotnie, pod względem składu klinicznego, od prezentowanych w piśmiennictwie [1, 5, 6, 12, 16-25]. Średni wiek chorych wynosił 74 lata; wszyscy chorzy mieli powyżej 60 lat. Według danych piśmiennictwa MCC jest nowotworem ludzi w podeszłym wieku, tylko około 5% chorych ma poniżej 50 lat, natomiast 76% powyżej 65 lat; średni wiek występowania MCC to około 70 lat [3, 6, 14, 26]. Chociaż MCC może rozwinąć się w każdej okolicy ciała, to zazwyczaj występuje w terenie narażonym na ekspozycję słoneczną: około 50% przypadków pojawia się w terenie głowy i szyi, 35% na kończynach, 10% na tułowiu i narządach rodnych, a pozostałe ok. 5% to np. gruczoły Bartholina, śluzówka jamy nosa, jamy ustnej, gardła, krtani [1, 2, 6-8, 12, 20, 27]. W badanej grupie zmiany nowotworowe zlokalizowane były na skórze kończyn, terenu głowy oraz tułowia. Według danych piśmiennictwa, w chwili rozpoznania, u 55-86% chorych stwierdza się MCC w I° zaawansowania, u 9-37% – II° i u 1-8% – III° [1, 2, 5, 12, 15, 25, 26]. Podobny podział stwierdzono w badanej grupie chorych.

U wszystkich chorych z badanej grupy leczenie rozpoczęto od miejscowego wycięcia guza; nie ulega wątpliwości, że jest to pierwotne postępowanie z wyboru u chorych na MCC. Zdecydowana większość autorów zaleca szerokie wycięcie zmiany, z marginesem co najmniej 2-3 cm wraz z usunięciem podejrzanych lub przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych [2, 7, 9]. W badanej grupie u 3 chorych margines operacyjny, wolny od nacieku MCC, wynosił tylko 0,5-1 cm; chorzy ci nie byli pooperacyjnie napromieniani i u wszystkich stwierdzono wznowę miejscową MCC.

U chorych w I° zaawansowania MCC postępowanie z regionalnymi węzłami chłonnymi jest przedmiotem kontrowersji. Większość autorów wykonuje obecnie mapowanie wraz z usunięciem węzła wartowniczego, ale stosowana jest również obserwacja klinicznie niezmiennych węzłów chłonnych lub elektywne ich usunięcie [3, 7, 9, 10, 11, 28, 29]. Część autorów proponuje pooperacyjną radioterapię terenu po usuniętym guzie pierwotnym i/lub nawet terenu spływu chłonki i regionalnych węzłów chłonnych [3, 7, 9-11, 16, 26].

W badanej grupie 9 chorych na MCC w I° zaawansowania leczenie chirurgiczne ograniczono do miejscowego wycięcia guza pierwotnego; regionalne węzły chłonne, klinicznie niezmiennione, wyłącznie obserwowano (7 chorych) lub napromieniano profilaktycznie (2 chorych). Tylko u 1 chorego, (z grupy wyłącznie obserwowanej) stwierdzono, w trakcie obserwacji, wystąpienie przerzutów raka w regionalnych węzłach chłonnych.

U 5 chorych na MCC w I° zaawansowania przeprowadzono pooperacyjną radioterapię loży po usuniętym guzie pierwotnym. 4 spośród tych chorych przeżyło 5 lat bez objawów raka, 1 zmarła z powodu rozsiewu procesu

Tab. I. Charakterystyka 13 chorych na MCC

Lp.	Rok leczenia	Płeć	Wiek	Lokalizacja guza pierwotnego	Zaawansowanie MCC	Metoda leczenia	Przeżycie	Przyczyna zgonu
1.	1995	K	71	udo	II°	MWG + LPB	46 miesięcy	przerzuty do płuc i oplotnej, przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, wznowa miejscowa
2.	1999	M	88	dłoń	I°B	MWG + rtg poop. łoży guza – 50 Gy/25 fr./5 tyg.	28 miesięcy	przerzuty do wątroby, przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
3.	2001	M	61	pośladek	II°	MWG + LPB + rtg poop. łoży guza – 50 Gy/25 fr./5 tyg.	18 miesięcy	przerzuty do kości żeber i kręgosłupa, przelew z naciekaniem rdzenia kręgowego
4.	2001	K	72	przedramię	I°A	MWG + rtg poop. łoży guza – 60 Gy/30 fr./6 tyg.	5-letnie bezobjawowe	-
5.	2002	K	71	policzek	I°A	MWG + rtg poop. łoży guza – 60 Gy/30 fr./6 tyg.	5-letnie bezobjawowe	-
6.	2002	K	71	podudzie	I°B	MWG, zdyskwalifikowana od poop. rtg – zły stan sprawności	7 miesięcy	krwotok mózgowy, bez cech nawrotu MCC
7.	2005	M	63	skroń	I°B	MWG + poop. rtg łoży guza – 50 Gy/25 fr./5 tyg. + PNW	5-letnie bezobjawowe	-
8.	2005	K	79	podudzie	II°	MWG + LPB	16 miesięcy	przerzuty do płuc i wątroby, wznowa miejscowa
9.	2005	K	67	policzek	I°B	MWG + poop. rtg – 60 Gy/30 fr./6 tyg. + PNW – 50 Gy/25 fr./5 tyg.	5-letnie bezobjawowe	-
10.	2006	K	79	czoło	III°	MWG bez marginesu, rtg paliatywna przerzutów do węzłów chłonnych szyi	4 miesiące	przerzuty odległe do płuc, wznowa miejscowa
11.	2008	K	74	podudzie	I°B	MWG, zdyskwalifikowana od poop. rtg – zły stan sprawności	21 miesięcy	zawał mięśnia sercowego, bez cech nawrotu MCC
12.	2009	K	81	podudzie	I°A	MWG, odmowa poop. rtg	8 miesięcy	krwotok mózgowy, wznowa miejscowa
13.	2009	K	87	pośladek	I°A	MWG, zdyskwalifikowana od poop. rtg – zły stan sprawności	11 miesięcy	niewydolność krążenia, bez cech nawrotu MCC

K – kobieta, M – mężczyzna. MWG – miejscowe wycięcie guza, rtg poop. – pooperacyjna teleradioterapia, LPB – lymfangiektomia pachwinowo-biodrowa, PNW – profilaktyczne napromienianie terenu regionalnych węzłów chłonnych

nowotworowego do wątroby oraz rozległych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. U 3 chorych nie przeprowadzono radioterapii z powodu skrajnie złego stanu sprawności; chore zmarły z powodu krwotoków mózgowych i niewydolności krążenia w okresie od 7-21 miesięcy od leczenia. Jedna chora odmówiła pooperacyjnej radioterapii i zmarła po 8 miesiącach z powodu krwotoku mózgowego, z objawami wznowy miejscowej MCC.

Obecnie, według zgodnej opinii większości autorów, wskazania do pooperacyjnego napromieniania łoży po usuniętym guzie pierwotnym mają ci chorzy na MCC w I° zaawansowania, u których istnieje wysokie ryzyko miejscowego nawrotu procesu nowotworowego, a więc z guzem pierwotnym powyżej 2 cm w największym wymiarze, z nacieczonym przez raka makro- lub mikroskopowo marginesem operacyjnym oraz ze stwierdzoną mikroskopowo inwazją nowotworową naczyń lub okołonerwową [7, 9, 10, 26, 27, 30, 31].

Przyjmuje się, że obszar napromieniany (CTV – *clinical target volume*) powinien obejmować całą bliźną pooperacyjną, z marginesem 3-5 cm wokół niej [2, 3, 11, 27], a optymalna dawka promieniowania, z zastosowaniem klasycznej frakcjonacji, to 45-50 Gy w grupie chorych zoperowanych radykalnie (duży guz, mały margines operacyjny) i 55-60 Gy w grupie chorych zoperowanych mikro- lub makroskopowo nieradykalnie [7, 9, 11, 12, 15, 16, 22-24]. Nie wymagają pooperacyjnej radioterapii łoży po usuniętym guzie pierwotnym, chorzy na dobrze zróżnicowanego MCC, z guzem pierwotnym poniżej 2 cm, zoperowani doszczętnie, z marginesem operacyjnym, mikroskopowo, wolnym od nacieku raka, szerokim na co najmniej 2 cm [1, 6, 10, 11, 27].

W badanej grupie, u 2 chorych na MCC w I°B zaawansowania, przeprowadzono profilaktyczne napromienianie terenu regionalnych węzłów chłonnych; 2 chorych przeżyło 5 lat bez objawów raka. Postępowanie to było zgodne z poglądami części autorów, którzy proponują elektywne napromienianie terenu splotu chłonki i regionalnych węzłów chłonnych u wszystkich chorych na MCC w I° zaawansowania, z grupy o wysokim ryzyku nawrotu miejscowego [2, 11, 26, 27]. Wprowadzenie obecnie, do praktyki klinicznej, oceny węzła chłonnego wartowniczego (*sentinel lymph node dissection* – SLND) pozwoliło uściślić wskazania do profilaktycznego wycięcia regionalnych węzłów chłonnych i/lub napromieniania ich terenu. Większość autorów rekomenduje napromienianie regionalne u tych chorych na MCC w I° zaawansowania, u których stwierdza się przerzut nowotworu w węzle wartowniczym oraz u chorych, u których nie wykonano SLND. Dawka promieniowania powinna wynosić 50 Gy, podanych w 25 frakcjach, w czasie 5 tygodni [9-11, 26, 27, 31, 32].

U chorych w II° zaawansowania MCC, oprócz miejscowego wycięcia guza pierwotnego, usuwa się przerzutowo zmienione regionalne węzły chłonne. Większość autorów, choć nie wszyscy, stosuje pooperacyjną radio-, a nawet radiochemioterapię, zarówno terenu łoży guza, jak i regionalnych węzłów chłonnych [2, 3, 7, 21]. Wskazania do pooperacyjnej radioterapii łoży po usuniętym

guzie w tej grupie chorych są takie same, jak u chorych na MCC w I° zaawansowania. Jeśli chodzi o węzły chłonne to z badań retrospektywnych wynika, że pooperacyjna radioterapia zmniejsza niebezpieczeństwo regionalnych niepowodzeń leczenia, a stosowana dawka promieniowania powinna wynosić nie mniej niż 50 Gy [3, 6, 9-11, 15]. Bichakjian i wsp. uważają, że bezwzględne wskazania do pooperacyjnej radioterapii mają chorzy z licznymi przerzutowo zmienionymi węzłami chłonnymi oraz chorzy z przejściem nacieku raka poza torebkę węzła chłonnego [10]. W badanej grupie, spośród 3 chorych na MCC w II° zaawansowania, tylko 1 chory był pooperacyjnie napromieniany na łożę po usuniętym guzie, żaden na teren po usuniętych, przerzutowo zmienionych, regionalnych węzłach chłonnych. Wszyscy chorzy zmarli z powodu przerzutów odległych, u 2 nienapromienianych stwierdzono wznowę miejscową raka.

W badanej grupie nie było wprawdzie takich chorych, ale należy przypomnieć, iż chorzy na MCC w I° i II° zaawansowania, nie kwalifikujący się do leczenia operacyjnego, mogą być leczeni radykalnie wyłącznie przy pomocy napromieniania. Skuteczność tego postępowania jest jednak niższa, aniżeli leczenia skojarzonego, chirurgicznego z pooperacyjnym napromienianiem [2, 9, 11, 21, 30, 33]. Są również zwolennicy kojarzenia radio- i chemioterapii, choć jak dotychczas nie wykazano wyraźnych korzyści tego postępowania [9, 11, 34].

Jak pokazuje przypadek chorej leczonej w COOK w 2006 r., chorzy w III° zaawansowania MCC kwalifikują się do leczenia paliatywnego, głównie systemowego. Najczęściej stosowanymi schematami są: cyklofosfamid + doksorubicyna (lub epirubicyna) + winkrystyna ± prednizolon oraz etopozyd + cysplatyna (karboplatyna); w szczególnych sytuacjach stosuje się paliatywną chirurgię lub radioterapię (np. uciskających lub krwawiących zmian skórnych, przerzutów do kości lub mózgu) [1-3, 7, 9-11, 15, 34].

Podsumowanie

Obserwacje własne, o charakterze kazuistycznym, oraz dane piśmiennictwa pozwalają określić charakterystyczne cechy populacyjne i kliniczne MCC, a więc: zaawansowany wiek chorych, najczęstsza lokalizacja na skórze terenu głowy i szyi, kończyn i tułowia, agresywny przebieg kliniczny z dużą skłonnością do nawrotów miejscowych, przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych.

Pierwotnym postępowaniem z wyboru u chorych na MCC jest miejscowe usunięcie guza pierwotnego, z marginesem o co najmniej 2-3 cm, wraz z usunięciem podejrzanych lub przerzutowo zmienionych regionalnych węzłów chłonnych. Wskazania do pooperacyjnego napromieniania łoży po usuniętym guzie mają chorzy z guzem pierwotnym powyżej 2 cm oraz z nacieczonym przez raka, makro- lub mikroskopowo, marginesem operacyjnym. U chorych z przerzutami MCC do regionalnych węzłów

chłonnych wskazane jest pooperacyjne napromienianie terenu spływu chłonki i węzłów.

Lek. Marta Rogowska

Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
e-mail: rogowskam@vp.pl

Piśmiennictwo

- Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP i wsp. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2300-9.
- Ziółkowska E, Pietrusińska E, Biedka M i wsp. Rak z komórek Merkla – neuroendokrynną rak skóry, postępowanie. *Onkol Prakt Klin* 2008; 4: 141-4.
- Swann MH, Yoon J. Merkel cell carcinoma. *Semin Oncol* 2007; 34: 51-6.
- Lemos B, Nghiem P. Merkel cell carcinoma: more deaths but still no pathway to blame. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2100-3.
- Heath M, Jaimes N, Lemos B i wsp. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOV features. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 375-81.
- Medina- Franco H, Urist MM, Fiveash J i wsp. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 204-8.
- Eng TY, Boersma MG, Fuller CD i wsp. A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 624-36.
- Gawęcki W, Wierzbicka M, Kaczmarek J i wsp. Rak z komórek Merkla w śliniance przyusznej – przegląd piśmiennictwa i opis przypadku. *Otolaryngol Pol* 2007; 61: 724-9.
- Alonso RS, Lahbabi I, Ben Hassel M i wsp. Carcinoma à cellules de Merkel: prise en charge et place de la radiothérapie. *Cancer Radiother* 2008; 12: 352-9.
- Bichakjian ChK, Lowe L, Lao ChD i wsp. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007; 110: 1-12.
- Guihard S, Noël G. Les tumeurs à cellules de Merkel, rôle de la radiothérapie. Analyse de la littérature. *Cancer/Radiother* 2009; 13: 47-54.
- Assouline A, Levy A, Mazon J-J i wsp. Prise en charge des carcinomes à cellules de Merkel: place de la radiothérapie chez les patients âgés. *Cancer Radiother* 2010; 14: 1-4.
- Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 832-41.
- Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol* 2005; 89: 1-4.
- Eng TY, Boersma MGK, Fuller CD i wsp. Treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 510-15.
- Poulsen M, Round C, Keller J i wsp. Factors influencing relapse – free survival in Merkel cell carcinoma of the lower limb – a review of 60 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; in press.
- McAfee WJ, Morris CG, Mendenhall CH i wsp. Merkel cell carcinoma: treated and outcomes. *Cancer* 2005; 104: 1761-4.
- Roeder F, Krempien R, Sterzing F i wsp. Radiotherapy for localized and advanced Merkel cell carcinoma of the skin: a single institution case series. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 229-33.
- Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT i wsp. Merkel cell carcinoma: prognosis and management. *Arch Surg* 1991; 126: 1514-9.
- 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.
- Lawenda BD, Arnold MG, Tokarz VA i wsp. Analysis of radiation therapy for the control of Merkel cell carcinoma of the head and neck based on 36 cases and a literature review. *ENT-Ear, Nose and Throat J* 2008; 87: 634-43.
- Roeder F, Krempien R, Sterzing F i wsp. Radiotherapy for localized and advanced Merkel cell carcinoma of the skin: a single institution case series. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 229-33.
- Clark JR, Veness MJ, Gilbert R i wsp. Merkel cell carcinoma of head and neck: is adjuvant radiotherapy necessary? *Head Neck* 2007; 29: 249-57.
- Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL i wsp. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2006; 142: 693-700.
- Mojica P, Smith D, Ellenhorn JDI. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1043-7.
- Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T. Merkel cell cancer of the skin. *Ann Oncol* 2006; 17: 1489-95.
- Veness MJ, Perera L, McCourt J i wsp. Merkel cell carcinoma: improved outcome with adjuvant radiotherapy. *ANZ J Surg* 2005; 75: 275-81.
- Mehrany K, Otley CC, Weenig RH i wsp. A meta-analysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2002; 28: 113-7.
- Fang F, Heath ML, Nghiem P. Outcomes in sentinel lymph node positive or clinically positive Merkel cell carcinoma treated with nodal irradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: abstr. 2972.
- Eich HT, Eich D, Staar S i wsp. Role of postoperative radiotherapy in the management of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 50-6.
- Miller SJ, Alam M, Andersen J i wsp. National Comprehensive Cancer Network. Merkel cell carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4: 704-12.
- Schmalbach CE, Lowe L, Teknos TN i wsp. Reliability of sentinel lymph node biopsy for regional staging of head and neck Merkel cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 610-4.
- Mortier L, Mirabel X, Fournier C i wsp. Radiotherapy alone for primary Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1587-90.
- Poulsen MG, Rischin D, Porter I i wsp. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 114-9.

Otrzymano: 14 kwietnia 2010 r.

Przyjęto do druku: 17 maja 2010 r.