

Zastosowanie radioterapii u chorych z neuroendokrynnym rakiem skóry (tzw. rakiem Merkla)

Patricia Tai, Edward Yu, Juan Pacella

W pracy omówiono znaczenie radioterapii w leczeniu neuroendokrynnego raka skóry (raka Merkla, Merkel cell carcinoma, MCC). Pozyskano w tym celu dane z dwóch kanadyjskich ośrodków (Allan Blair Cancer Center i London Regional Cancer Program) oraz wyciągi z rejestru z lat 1987-2005. Analizą objęto w sumie 79 chorych z potwierdzonym MCC. U wszystkich chorych z wyjątkiem trzech zmiana pierwotna dotyczyła skóry. U sześciu chorych stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych, a u trzech – przerzuty odległe. Czternastu chorych zostało z powodu nawrotu choroby skierowanych do ośrodków onkologicznych: 2/14 z powodu wznowy miejscowej, 8/14 z powodu wznowy węzłowej, 2/14 z powodu zarówno wznowy miejscowej, jak i węzłowej, oraz 2/14 z powodu wznowy odległej. W całej grupie było w sumie 40 mężczyzn i 39 kobiet. Mediana wieku wyniosła 80 lat (zakres: 48-94). Mediana okresu obserwacji wyniosła 21 miesięcy (zakres: 0,5-150,4).

U 22 chorych (grupa A) zastosowano radioterapię w momencie rozpoznania – w 21 przypadkach jako pooperacyjne leczenie adjuwantowe i w jednym przypadku jako leczenie pierwotne bez leczenia chirurgicznego. Odsetek 5-letnich przeżyć specyficznych dla choroby (CSSR) wyniósł 42%. Odsetek przeżyć 5-letnich pokrywa się z odsetkiem przeżyć 10-letnich, ponieważ krzywa przeżycia osiąga plateau na etapie 4,5 roku i nie ulega dalszym zmianom. Pacjenci zmarli z powodu innych przyczyn niż MCC. Całkowity odsetek przeżyć 5-letnich (OSR) osiągnął w grupie A 19%.

U 57 chorych (grupa B) zastosowano wyłącznie leczenie operacyjne, bez pooperacyjnej radioterapii adjuwantowej. Odsetek 5-letniego i 10-letniego CSSR wyniósł 63% ($p=0,8$ przy zastosowaniu testu log-rank dla porównania dwóch grup chorych). Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 30%, 10-letnich – 13% ($p=0,6$, grupa A vs grupa B). Odsetek powikłań związanych z radioterapią był minimalny. Załedwie u jednego chorego ze zmianą w okolicy stawu skokowego doszło do odrzucenia przeszczepu skórnoego, co spowodowało konieczność utrzymania drenażu przez okres roku, do momentu zagojenia rany. W jednym przypadku po usunięciu pachowych węzłów chłonnych oraz napromienieniu do dawki 50 Gy w 25 frakcjach w ciągu 35 dni obserwowano obrzęk limfatyczny kończyny górnej (który wymagał stosowania rękawa uciskowego). Radioterapia po wycięciu chirurgicznym jest dobrze tolerowana. Zaleca się ją szczególnie w sytuacji, kiedy istnieje wysokie ryzyko wznowy. Napromienianie powinno się rozpocząć jak najszybciej od momentu skierowania chorego.

Słowa kluczowe: neuroendokrynnny rak skóry, rak Merkla, skóra, radioterapia, czynniki prognostyczne

Wstęp

Neuroendokrynnny rak skóry (rak Merkla, *Merkel cell carcinoma*, MCC) nazywany był niegdyś rakiem trabekularnym. Jest to rzadko spotykany, wysoce złośliwy pierwotny neuroendokrynnny rak skóry. MCC rozpoznawany jest najczęściej u ludzi białych w podeszłym wieku. Występuje niemal równie często u pacjentów obu płci, choć bywa, że obserwowany jest nieco częściej u kobiet [1]. Około 78% chorych z MCC przekroczyło 59 rok życia. U osób poniżej 60 roku życia MCC występuje równie często u obu płci,

po 60 roku życia zdarza się częściej u kobiet. Nowotwór ten najczęściej występuje w obrębie głowy i szyi (50,8%) i na kończynach (30,7%). W momencie rozpoznania wielkość jego osiąga średnio 29 mm. W przypadku MCC nie można postawić jednoznacznego rozpoznania klinicznego, jest ono możliwe dopiero po wykonaniu badań histologicznych, a w szczególności dzięki zastosowaniu technik immunohistochemicznych pozwalających stwierdzić obecność filamentów pośrednich i markerów neuroendokrynnnych [2]. Dokładna etiologia raka Merkla nie została poznana, ale postuluje się, że jego powstawanie może być związane z narażeniem na światło słoneczne. Prowadzone ostatnio badania wykazały obecność zmian chromosomalnych w chromosomach 1, 11 i 13 [3].

Interesujące są aspekty immunologiczne raka Merkla. W literaturze znaleźć można opisy co najmniej 10 przypadków samoistnej remisji, zarówno częściowej, jak i całkowitej [4, 5]. MCC występuje częściej u osób z upośledzoną odpornością i można znaleźć pojedyncze

¹ Department of Radiation Oncology
Allan Blair Cancer Centre
Regina
Kanada

² Department of Radiation Oncology
London Regional Cancer Program
University of Western Ontario, London
London ON
Kanada

doniesienia dotyczące jego wyleczenia po zastosowaniu TNF-u [6] i interferonu [7].

Postępowanie terapeutyczne w raku Merkla jest przedmiotem wielu kontrowersji. Wątpliwości budzi zwłaszcza stosowanie leczenia adjuwantowego i jego wybór. Kolejny dylemat wiąże się z wyborem właściwego postępowania w przypadku wznowy i/lub rozsiewu, ponieważ choroba ta dotyczy przede wszystkim osób w wieku podeszłym, u których tolerancja agresywnego leczenia jest zdecydowanie mniejsza. Poniżej przedstawiamy omówienie tej jednostki chorobowej w oparciu o doświadczenia naszych dwóch ośrodków oraz o dane z piśmiennictwa.

Material i metody

W celu przeprowadzenia analizy retrospektywnej pozyskaliśmy dane chorych z MCC, przeszukując komputerowe rejestry z dwóch ośrodków (Allan Blair Cancer Center, Regina, Saskatchewan i London Regional Cancer Programme, London, Ontario). Zwracaliśmy w szczególności uwagę na takie informacje jak: lokalizacja i rozległość zmian w momencie zgłoszenia się chorych, czas trwania choroby, schorzenia współistniejące, ewentualne uprzednie napromienianie, rozmiar zmiany pierwotnej/węzła, rozłożenie leczenia w czasie, zakres leczenia chirurgicznego/napromieniania, margines chirurgiczny, technika radioterapii, schematy chemioterapii, wznowa, przeżycie oraz stan chorych w chwili ostatniej obserwacji. Przeżycia rzeczywiste były obliczane metodą Kaplana-Meiera i porównywane z zastosowaniem testu *log-rank*. W celu przeprowadzenia wielowariantowej oceny czynników ryzyka zastosowaliśmy model proporcjonalnego ryzyka wg Cox'a.

W literaturze znaleźliśmy 665 przypadków raka Merkla. W celu sformułowania odpowiedzi na stawiane w związku z leczeniem MCC pytania przeprowadziliśmy odpowiednie analizy statystyczne.

Wyniki

Przeglądając rejestry od 1987 do 2005 roku, znaleźliśmy w sumie 79 przypadków chorych z definitywnie potwierdzonym rakiem Merkla (51 przypadków z ośrodka w Regina i 28 przypadków z ośrodka w Ontario). W grupie tej znalazło się 40 mężczyzn i 39 kobiet. Mediana wieku wyniosła 80 lat (zakres: 48-94 lata). Mediana okresu obserwacji wyniosła 21 miesięcy (zakres 0,5-150,4 miesiąca). U wszystkich chorych, z wyjątkiem trzech, pierwotna zmiana dotyczyła skóry. U sześciu chorych stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych, a u trzech – przerzuty odległe. Czternastu chorych zostało z powodu nawrotu choroby skierowanych do ośrodków onkologicznych: 2/14 z powodu wznowy miejscowej, 8/14 z powodu wznowy węzłowej, 2/14 z powodu zarówno wznowy miejscowej, jak i węzłowej, oraz 2/14 z powodu wznowy odległej.

Mediana czasu od wystąpienia objawów do rozpoznania wyniosła 4 miesiące (zakres: 0,5-36 miesięcy).

U 22 chorych (grupa A) zastosowano radioterapię już na początku leczenia – w 21 przypadkach jako pooperacyjne leczenie adjuwantowe i w jednym przypadku jako leczenie pierwotne bez leczenia chirurgicznego. Odsetek 5-letnich przeżyć specyficznych dla choroby (CSSR) wyniósł 42%. Odsetek przeżyć 5-letnich pokrywa się

z odsetkiem przeżyć 10-letnich, ponieważ krzywa przeżycia osiąga *plateau* na etapie 4,5 roku i nie ulega dalszym zmianom. Pacjenci zmarli z powodu innych przyczyn niż MCC. Całkowity odsetek przeżyć 5-letnich (OSR) osiągnął w grupie A 19%.

U 57 chorych (grupa B) zastosowano wyłącznie leczenie operacyjne, bez pooperacyjnej radioterapii adjuwantowej. Odsetek 5-letnich i 10-letnich przeżyć specyficznych dla choroby wyniósł 63% ($p=0,8$ przy zastosowaniu testu *log-rang* dla porównania dwóch grup chorych). Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 30%, 10-letnich – 13% ($p=0,6$, grupa A vs grupa B).

Jednoczesna chemioterapia i radioterapia stosowana była zaledwie w dwóch przypadkach u stosunkowo młodych chorych – odpowiednio 48 i 55 lat. W pierwszym przypadku w momencie zgłoszenia się do lekarza choroba osiągnęła postać węzłową, a pacjent zmarł po 21 miesiącach z powodu postępu nowotworu. W drugim przypadku stwierdzono wyłącznie zmianę pierwotną o średnicy 0,7 cm. Chory ten jest obecnie obserwowany od 51 miesięcy i jest w dobrym stanie ogólnym.

Odsetek powikłań związanych z radioterapią był minimalny. Zaledwie u jednego chorego ze zmianą w okolicy stawu skokowego doszło do odrzucenia przeszczepu skórno, co spowodowało konieczność utrzymania drenażu przez okres roku, do momentu zagojenia rany. W jednym przypadku po usunięciu pachowych węzłów chłonnych oraz napromienieniu do dawki 50 Gy w 25 frakcjach w ciągu 35 dni obserwowano obrzęk limfatyczny kończyny górnej (który wymagał stosowania rękawca uciskowego).

W przypadku dwóch pacjentów w okresie oczekiwania na leczenie stwierdzono bardzo szybki postęp choroby nowotworowej. Dwóch chorych przeżyło skuteczne leczenie ratujące z powodu wznowy (odpowiednio jeden przypadek wznowy miejscowej i jeden przypadek wznowy węzłowej) z zastosowaniem wyłącznie radioterapii, bez leczenia chirurgicznego. U dwóch chorych doszło do wznowy węzłowej poza obszarem napromienianym, co podkreśla wagę precyzyjnego planowania leczenia celem przeprowadzenia radioterapii w odpowiednim polu.

Dyskusja

Rozpoznanie MCC

Rozpoznanie kliniczne dokonywane jest na podstawie typowych objawów klinicznych. Charakterystyczny dla raka Merkla jest szybko rosnący, niebolesny, twardy, nie tkliwy, błyszczący, sino-czerwony guzek śródskórny o średnicy 0,5-5 cm, czasem przypominający łuskę. Zazwyczaj zmiana znajduje się na obszarze skóry wystawionym na działanie promieni słonecznych w obrębie głowy i szyi, ale zdarza się również na kończynach, tułowie, narządach płciowych oraz w okolicy krocza i odbytu. Rozmieszczenie zmian ma charakter przypadkowy. W analizowanej przez nas grupie chorych mediana czasu od zaobserwowania objawów do postawienia rozpoznania wyniosła 4 miesiące (zakres: 0,5-36). Opóźnienia

w rozpoczęciu leczenia wiązały się z gorszymi wynikami. Chorzy z szybką progresją guza nie powinni mieć odwlekanego leczenia ani nie powinni być umieszczani na liście oczekujących.

Biopsja cienkoigłowa umożliwia wczesne postawienie pewnego rozpoznania tego wybitnie złośliwego nowotworu i pozwala na wczesne zaplanowanie leczenia operacyjnego [8]. Pomyłki diagnostyczne zdarzają się w następujących sytuacjach: 1. Współistnienie pierwotnego neuroendokrynnego raka skóry z płaskonabłonkowym lub podstawnokomórkowym rakiem skóry. Implikuje to konieczność dokładnego badania całego preparatu raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego tak, aby nie przegapić ewentualnego utkania agresywnego raka Merkla. 2. Maskowanie raka Merkla spowodowane obecnością desmoplazji [9]. 3. Różnicowanie z chłoniakiem, który stanowi podstawowy element rozpoznania różnicowego w przypadku nieodróżnicowanych okrągłokomórkowych nowotworów skóry. Łańcuchowa reakcja polimerazy i sekwencjonowanie oraz badania immunohistochemiczne stanowią podstawę rozpoznania różnicowego [10].

Wzorce niepowodzenia leczenia i czynniki prognostyczne

Typowe wzorce niepowodzenia leczenia to przerzuty odległe, które obserwuje się w sumie u 40% chorych, tj. u 25% w momencie rozpoznania i u 15% po radioterapii, oraz wznowy miejscowe obserwowane u 30-65% chorych. Warto zaznaczyć, że u niektórych chorych rak Merkla miał powolny przebieg i leczenie zapewniało dobrą kontrolę choroby. Niemniej wyniki niektórych badań wskazują, że nawet chorzy w stadium I narażeni są na znaczne ryzyko progresji nowotworu, jako że u 53% spośród nich obserwuje się zajęcie regionalnych węzłów chłonnych lub przerzuty do narządów trzewnych. Mediana przeżycia dla chorych we wszystkich stadiach choroby wynosi 47 miesięcy [11].

Rokowanie jest bardzo złe, zwłaszcza jeśli choroba ma charakter uogólniony. Wznowy miejscowe wiążą się ze złym rokowaniem nawet po leczeniu. Zajęcie węzłów chłonnych na jakimkolwiek etapie choroby obserwowane jest w 65% przypadków (u 20% w momencie rozpoznania i u kolejnych 45% w późniejszym okresie); przerzuty odległe dotyczą 35% chorych. Wydaje się, że za bardzo złe rokowanie chorych z rakiem Merkla odpowiadają raczej przerzuty odległe niż wznowy węzłowe [12, 13].

Uogólnienie choroby było prawie zawsze poprzedzone pojawieniem się przerzutów do węzłów chłonnych i nieuchronnie prowadziło do zgonu chorego, bez względu na zastosowane leczenie. Sugeruje to, że przerzutowanie ma w tej chorobie charakter kaskadowy, co może usprawiedliwiać decyzję o elektywnym usunięciu regionalnych węzłów chłonnych. Zalecenia dotyczące postępowania chirurgicznego obejmują szerokie wycięcie zmiany pierwotnej i albo elektywne, albo wczesne terapeutyczne usunięcie regionalnych węzłów chłonnych [14]. Ostatnie doniesienia w literaturze są bardzo kontrowersyjne,

ponieważ postuluje się, że radioterapia adiuwantowa nie wiąże się z żadnymi korzyściami dla chorego, pod warunkiem, że zastosowano skuteczne leczenie chirurgiczne [15], podczas gdy w myśl innych autorów pooperacyjna radioterapia jest postępowaniem standardowym [16, 17]. Istnieją również kontrowersje dotyczące kwalifikowania chorych z guzami o wymiarze powyżej 1 cm do badania Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG). Faktem jest, że jedyne zakończone dotychczas badanie prospektywne chorych z rakiem Merkla zostało przeprowadzone przez TROG [18]. Trwają również dyskusje co do tego, czy brak znamienności statystycznej w zakresie leczenia adiuwantowego może mieć znaczenie kliniczne [19].

Uważa się, że bez względu na stopień zaawansowania i zakres stosowanego leczenia rak Merkla rokuje gorzej u mężczyzn [12]. Młodszy wiek chorych (definiowany jako poniżej 70 r.ż.) został uznany za korzystny czynnik prognostyczny w badaniu australijskim, w którym wyniki wspomnianego powyżej badania TROG zostały zestawione z historyczną grupą kontrolną spełniającą te same kryteria włączenia [20].

Podjęliśmy się zatem analizy 665 opisanych w piśmiennictwie przypadków chorych z rakiem Merkla. Celem naszym było sformułowanie odpowiedzi rzutujących na istniejące w chwili obecnej kontrowersje dotyczące postępowania terapeutycznego. Analiza jednowariantowa wykazała, że korzystne czynniki prognostyczne to: wiek do 65 r.ż. ($p=0,009$), rozmiar zmiany pierwotnej do 1 cm ($p=0,02$) oraz płeć żeńska ($p=0,002$). Przeprowadziliśmy analizy jednowariantowe w trzech grupach chorych, tj. leczonych z lub bez pooperacyjnej radioterapii oraz leczonych wyłącznie radioterapią z pominięciem postępowania chirurgicznego. Najlepsze wyniki uzyskano w grupie leczonej chirurgicznie bez radioterapii uzupełniającej. Druga w kolejności w zakresie odsetka przeżyć specyficznych dla choroby była grupa chorych leczonych chirurgicznie z następową radioterapią ($p=0,019$). W odniesieniu do przeżyć całkowitych stwierdzono, porównując te same grupy, zaledwie graniczną znamienność statystyczną ($p=0,067$), aczkolwiek również w tym przypadku najlepsze wyniki osiągnięto w grupie chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie, podczas gdy grupa chorych leczonych chirurgicznie z uzupełniającą radioterapią uplasowała się na miejscu drugim.

Wielowariantowa analiza przeprowadzona w kierunku odsetka przeżyć specyficznych dla choroby wykazała, że zdecydowanie korzystne znaczenie prognostycznie miały następujące czynniki: przynależność do grupy leczonej wyłącznie chirurgicznie ($p=0,03$), płeć żeńska ($p=0,02$), wiek do 65 r.ż. ($p=0,004$) oraz wymiary zmiany pierwotnej do 1 cm ($p=0,01$). Wielowariantowa analiza przeprowadzona w kierunku przeżycia całkowitego wykazała, że zdecydowanie korzystne znaczenie prognostycznie miały następujące czynniki: brak schorzeń współistniejących ($p=0,03$), płeć żeńska ($p=0,02$), wiek do 65 r.ż. ($p=0,004$) oraz wymiary zmiany pierwotnej do 1 cm ($p=0,01$).

Wyniki publikowane w piśmiennictwie pozostają w zgodzie z wynikami obserwowanymi w analizowanej przez nas grupie 79 chorych. Obserwowaliśmy, że odsetek całkowitych przeżyć 5-letnich był największy w grupie chorych leczonych chirurgicznie bez uzupełniającej radioterapii – 30% vs 19% w grupie chorych leczonych chirurgicznie z następową radioterapią. Wśród możliwych wyjaśnień tego zjawiska warto wymienić potencjalne odchylenia liczbowe wynikające z mniej zaawansowanego stadium choroby w momencie rozpoczęcia leczenia, mniejszą liczbę schorzeń współistniejących oraz inne korzystne czynniki prognostyczne.

W zaleceniach dotyczących wyboru postępowania brano równieź pod uwagę inne czynniki prognostyczne. Należą do nich mały rozmiar komórek oraz wysoki odsetek mitoz, które były kojarzone z niskim odsetkiem przeżyć [20]. Jeśli odrzuci się czynnik rozmiaru komórek, wówczas gorsze przeżycie wiąże się z płcią męską i głębokością naciekania, aczkolwiek wyniki te nie osiągają znamienności statystycznej [20]. Pooperacyjna radioterapia lub chemioterapii może zmniejszyć ryzyko wznowy. Powinno się je stosować u chorych ze złymi czynnikami prognostycznymi. Wymieniane w literaturze złe czynniki prognostyczne to: przerzuty do węzłów chłonnych, wymiary zmiany powyżej 1 cm (w badaniu TROG [18]), wymiary zmiany powyżej 2 cm [15], płeć męska [2], zajęcie węzłów chłonnych, wznowa choroby lub makroskopowo stwierdzone pozostawienie zmian chorobowych po leczeniu chirurgicznym [18]. W badaniu TROG jako jedno z kryteriów dla zastosowania radiochemioterapii przyjęto rozmiar zmiany powyżej 1 cm, co było kwestionowane przez innych autorów [15]. Wyniki przeprowadzonej przez nas analizy wykazały, że kryterium 1 cm może być przydatne w kwalifikowaniu chorych z rakiem Merkla do badań klinicznych.

Podstawą wstępnego leczenia neuroendokrynnego raka skóry pozostaje leczenie chirurgiczne. W leczeniu małych zmian może być ono skuteczne, nawet jeśli stosowane jest jako jedyne postępowanie, pod warunkiem zachowania odpowiednich marginesów wycięcia. Opisano także przypadki całkowitej regresji MCC po zastosowaniu pierwotnej radioterapii w przypadku nieoperacyjnych chorych w wieku podeszłym [21-23]. Również w przypadku dużej zmiany o wymiarze 3 cm opisano skuteczne leczenie z zastosowaniem wyłącznie radioterapii, aczkolwiek w momencie opublikowania tego doniesienia okres obserwacji wyniósł zaledwie 18 miesięcy [22]. Niestety istnieją również opisy przypadków, w których zastosowanie wyłącznie radioterapii doprowadziło zaledwie do częściowej regresji guza [24, 25].

Znaczenie pooperacyjnej radioterapii w leczeniu raka Merkla było przedmiotem doniesień Meeuwissen i in. [16], Shaw'a i in. [26], Hasle'a [27] oraz Savage'a i in. [11]. Meeuwissen i in. [16] przedstawili grupę 80 chorych, spośród których u wszystkich chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie stwierdzono nawrót choroby, a mediana czasu do wystąpienia wznowy wyniosła 5,5 miesiąca. Dla porównania, w grupie chorych napromieniowanych po operacji nawrót choroby stwierdzono tylko u 10/34 cho-

rych, a mediana czasu do wystąpienia wznowy wyniosła 16,5 miesiąca.

Wnioski

Ponieważ szybkość progresji jest w przypadku raka Merkla nieprzewidywalna, wszyscy zgłaszający się z tego powodu chorzy powinni być ocenieni i leczeni bez jakiegokolwiek zwłoki. Zaleca się dokładne planowanie radioterapii celem uniknięcia jakichkolwiek braków w zakresie obszaru napromieniania. Postępowanie w MCC pozostaje przedmiotem kontrowersji, zwłaszcza w zakresie leczenia adiuwantowego. Ze względu na rzadkie występowanie tej jednostki chorobowej dalsze badania w formie kontrolowanych, prospektywnych badań klinicznych mogą wymagać wielośrodkowej, międzynarodowej współpracy. Sugerujemy, że jest wysoce prawdopodobne, że rozmiar guza na poziomie 1 cm może stanowić właściwy punkt odcięcia podczas kwalifikacji chorych do badania, aczkolwiek supozycja ta powinna być jeszcze przebadana.

Patricia Tai MD

Department of Radiation Oncology
Allan Blair Cancer Centre
4101, Dewdney Avenue
Regina SK S4T 7T1
anada
ptai2@yahoo.com

Piśmiennictwo

1. Akosa AB, Nield DV, Saad MN. Merkel cell carcinoma: a clinicopathological report of 3 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994; 32: 111-3.
2. Meyer-Pannwitz U, Kummerfeldt K, Boubaris P i wsp. Merkel cell tumor or neuroendocrine skin carcinoma. *Langenbecks Arch Chir* 1997; 382: 349-58.
3. Leonard JH, Leonard P, Kearsley JH. Chromosomes 1,11, and 13 are frequently involved in karyotypic abnormalities in metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1993; 67: 65-70.
4. Takenaka H, Kishimoto S, Shibagaki R i wsp. Merkel cell carcinoma with partial spontaneous regression: an immunohistochemical, ultrastructural, and TUNEL labeling study. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 614-8.
5. Connelly TJ, Kowalczyk AP. Another case of spontaneous regression of Merkel cell (neuroendocrine) carcinoma. *Dermatol Surg* 1997; 23: 588-90.
6. Hata Y, Matsuka K, Ito O i wsp. Two cases of Merkel cell carcinoma cured by intratumor injection of natural human tumor necrosis factor. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 547-53.
7. Boyle F, Pendlebury S, Bell D. Further insights into the natural history and management of primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 315-23.
8. Perez-Guillermo M, Sola-Perez J, Abad-Montano C i wsp. Merkel cell tumor of the eyelid and the cytologic aspect in fine-needle aspirates: report of a case. *Diagn Cytopathol* 1994; 10: 146-51.
9. Kossard S, Wittal R, Killingsworth M. Merkel cell carcinoma with a desmoplastic portion. *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 517-22.
10. Miettinen M. Keratin 20: immunohistochemical marker for gastrointestinal, urothelial, and Merkel cell carcinomas. *Mod Pathol* 1995; 8: 384-8.
11. Savage P, Constenla D, Fisher C i wsp. The natural history and management of Merkel cell carcinoma of the skin: a review of 22 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol R Coll Radiol* 1997; 9: 164-7.
12. Crown J, Lipzstein R, Cohen S i wsp. Chemotherapy of metastatic Merkel cell cancer. *Cancer Invest* 1991; 9: 129-32.

13. Leong AS, Philips GE, Pieterse AS i wsp. Criteria for the diagnosis of primary endocrine carcinoma of the skin (Merkel cell carcinoma). A histological, immunohistochemical and ultrastructural study of 13 cases. *Pathology* 1986; 18: 393-9.
14. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT i wsp. Merkel cell carcinoma: prognosis and management. *Arch Surg* 1991; 126: 1514.
15. 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.
16. Meeuwissen J, Bourne R, Kearsley J. The importance of postoperative radiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Biol Phys* 1995; 31: 325-31.
17. Bouren R, O'Rourke ME. Management of Merkel Cell tumor. *Aust NZ J Surg* 1988; 58: 971-4.
18. Poulsen M, Rischin D, Walpole E i wsp. High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study-TROG 96: 07. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4371.
19. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP i wsp. Merkel cell carcinoma: improved outcome with the addition of adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7235; author reply 7237. Comment on: *J Clin Oncol* 2005; 23: 2300.
20. Skelton HG, Smith KJ, Hitchcock CL i wsp. 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.
21. Ashby MA, Jones DH, Tasker AD i wsp. Primary cutaneous neuroendocrine (Merkel cell or trabecular carcinoma) tumour of the skin: a radioresponsive tumour. *Clin Radiol* 1989; 40: 85-7.
22. Pople IK. Merkel cell tumour of the face successfully treated with radical radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14: 79-81.
23. Schnabel T, Glag M. Breast metastases of Merkel cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1617-8.
24. Dini M, Lo Russo G. Merkel cell carcinoma of the eyelid. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7: 108-12.
25. Kacker A, Thaker A, Singh M i wsp. Primary neuroendocrine carcinoma of the skin arising from the post aural region. *J Laryngol Otol* 1992; 106: 258-60.
26. Shaw JH, Rumball E. Merkel cell tumour: clinical behaviour and treatment. *Br J Surg* 1991; 78: 138-42.
27. Hasle H. Merkel cell carcinoma: the role of primary treatment with radiotherapy. *Clin Oncol R Coll Radiol* 1991; 3: 114-6.

Otrzymano: 12 maja 2006 r.

Przyjęto do druku: 20 maja 2006 r.