



مورد نگاری

گزارش یک مورد مرکل سل کارسینوما در جوشگاه گاز خردل

مسعود ملکی^۱ MD، *ناصر طیبی میبیدی^۲ MD، زری جاویدی^۳ MD، یلدا ناهیدی^۴ MD

^{۱،۳} دانشیار بیماری های پوست، ^۲ استادیار پاتولوژی، ^۴ رزیدنت بیماری های پوست

تاریخ دریافت: ۸۵/۵/۱۹ - تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۱/۲۶

خلاصه

مقدمه: مرکل سل کارسینوما یک کارسینوم اولیه نوروآندوکراین نادر پوستی می باشد که در افراد مسن در مناطق در معرض آفتاب به خصوص سر و گردن دیده می شود. تماس بیش از حد با اشعه ماورای بنفش ممکن است در اتیولوژی آن نقش داشته باشد. تماس با گاز خردل می تواند باعث ایجاد واکنش های پوستی و افزایش نتو پلاسم های پوستی و احتمالاً مرکل سل کارسینوما شود. هدف از این مطالعه گزارش موردی از مرکل سل کارسینوما در یک مجروح شیمیایی و بررسی مقالات تاکنون منتشر شده درباره این بیماری می باشد.

معرفی بیمار: بیمار آقای م. ن. ۶۰ ساله با سابقه مواجهه با گازهای شیمیایی خردل در جنگ تحمیلی ایران و عراق و ایجاد توده ندولر خونریزی دهنده با سابقه سه ماهه در پوست سر می باشد که در بررسی هیستولوژی و رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی ضایعه تشخیص مرکل سل کارسینوما داده شد. **نتیجه گیری:** این اولین مورد مرکل سل کارسینوما گزارش شده در ایران در زمینه مواجهه با گاز شیمیایی خردل می باشد و ممکن است گاز خردل یک عامل اتیولوژیک برای این تومور باشد.

کلمات کلیدی: مرکل سل کارسینوما، گاز خردل، سلاح شیمیایی

مقدمه

مرکل سل کارسینوما (MCC)^۱ کارسینوم نرواندوکرین و مهاجم غیرملانومی اولیه پوست است که اولین بار توسط توکر^۲ در سال ۱۹۷۲ شرح داده شد. عمدتاً در افراد مسن سفید پوست و در مناطق مواجه با آفتاب به ویژه سر و گردن به صورت ندول یا پلاک منفرد سفت قرمز یا ارغوانی بدون درد با رشد سریع و تهاجمی که حتی با درمان تمایل زیادی برای عود موضعی، تهاجم لنفاوی و متاستاز دوردست دارد، تظاهر می نماید. در این مقاله مرد ۶۰ ساله ای از مجروحین شیمیایی جنگ تحمیلی عراق به ایران معرفی می شود که همزمان با بازال سل کارسینوما (BCC)^۳ پوست صورت، مرکل سل کارسینوما پوست اسکالپ نیز داشت. هدف از این مقاله گزارش اولین مورد مرکل سل کارسینوما در یک مجروح شیمیائی و آشنایی بیشتر با این تومور نادر و شناخت تازه های علمی آن می باشد.

معرفی بیمار

آقای م. ن. ۶۰ ساله اهل اصفهان و ساکن فردوس با توده ندولر خونریزی دهنده سر با سابقه سه ماهه در سال ۱۳۸۴ به بخش پوست بیمارستان امام رضا (ع) مراجعه می نماید. در معاینه علاوه بر چند پاپول کوچک پیگمانته روی صورت، یک ندول زخمی سفت با سطح کرمی رنگ در برخی نقاط با ته رنگ قرمز متمایل به آبی و مناطق خونریزی دهنده به قطر ۳ سانتی متر در پوست فرق سر که تغییرات شبه رادیو در میت و کراتوز سولار متعدد را نشان می دهد، مشاهده می شود (شکل ۱).



شکل ۱ - ندول زخمی سفت روی اسکالپ همراه تغییرات رادیو در میت و کراتوزهای سولار

پوست سر از حدود ده سال پیش نمای رادیو در میت شدید پیدا نموده و بیمار بجز مواجهه با گازهای شیمیایی مورد استفاده در جنگ تحمیلی سابق، هیچ گونه اشعه درمانی سر را نمی دهد. بیمار مجروح شیمیایی با گاز خردل در سال ۱۳۶۳ بوده، ضایعات پیگمانته سر و صورت بیمار از سال ۱۳۶۵ شروع شده و ندول خونریزی دهنده سر بیمار از سه ماه قبل به طور ناگهانی بزرگ شده است. در معاینه سیستمیک لنفادنوپاتی ناحیه ای و هیپاتواسپلنومگالی نداشت. بیمار با تشخیص احتمالی کارسینوم سلول بازال برای ضایعات صورت و کارسینوم سلول اسکواموس (SCC)^۴ برای ضایعه سر بیوپسی شد. نتیجه آسیب شناسی برای ضایعات پاپولر صورت بازال سل کارسینوما و جهت ندول روی سر انفیلتراسیون سلول های لنفومی در پوست و یا مرکل سل کارسینوما گزارش و توصیه به رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی گردید که با توجه به نتیجه رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی (IHC) که CD20، CD45RO، LCA، EMA منفی بوده و سیتوکرین، سیناپتوفیزین، کروموگرانین و NSE مثبت بودند تشخیص مرکل سل کارسینوما داده شد. در رادیوگرافی و سی تی اسکن جمجمه توده نسج نرم، بدون تهاجم موضعی به استخوان و در CXR، سی تی اسکن قفسه صدری، شکم و لگن لنفادنوپاتی و یا ضایعه متاستاتیک به کبد و ریه دیده نشد. آزمایش کامل خون (CBC) و LDH بیمار طبیعی بود. بیمار با تشخیص MCC جهت حذف کامل توده به جراح پلاستیک معرفی شد و توده به طور کامل با مارژین سالم حداقل ۲ سانتی متر حذف گردید. در بررسی ماکروسکوپی نمونه ارسالی به آسیب شناسی تومور نیمه کروی بزرگ به ابعاد ۳×۳×۳/۵ سانتی متر با سطح برش سفت، کرمی رنگ با کانونهای قهوه ای رنگ گزارش شد. در بررسی میکروسکوپی آزار نئوپلازیک اولسروانوازیو دارای کانونهای نکروز و خونریزی با طرح سفت و در برخی مناطق ترابکولر ساخته شده از سلولهای گرد کوچک با سیتوپلاسم اندک و هسته های نامساوی با کروماتین وزیکولر و میتوز کم بدون ابتلاء عمق برداشت و فاسیا مشاهده شد و در رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی مجدد تشخیص مرکل سل کارسینوما تایید گردید (شکل ۲ و ۳).

¹ Merkel cell carcinoma

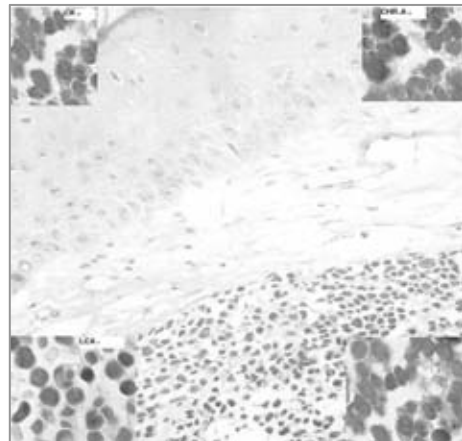
² Toker

³ Basalcell carcinoma

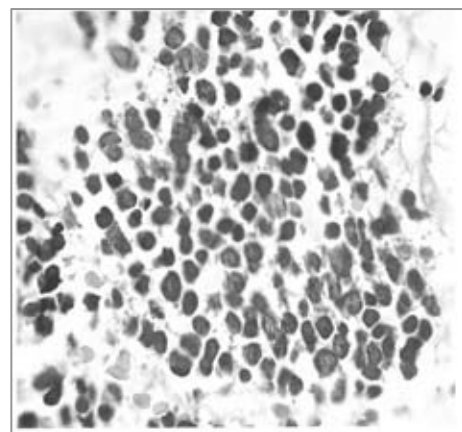
⁴ Srcel cell carcinoma

بحث

مرکل سل کارسینوما اولین بار توسط توکر^۱ در سال ۱۹۷۲ با عنوان ترابکولار سل کارسینوما^۲ به دلیل نمای بافت شناسی شرح داده شد (۵ - ۸). با توجه به مشاهده گرانول های نروسکرتوری با محور متراکم توسط تانگ و توکر^۳، پیشنهاد شد که ترابکولار کارسینوما پوست مشتق از سلول مرکل است و در سال ۱۹۸۰ نام مرکل سل کارسینوما پیشنهاد گردید (۲، ۴، ۵). بروز سالانه تومور بر حسب سن ۰/۲۳ در هر صد هزار نفر سفید پوست و ۰/۰۱ در هر صد هزار نفر سیاه پوست می باشد (۲، ۶). هاگسون^۴ بالاترین انسیدانس MCC را، ۴/۲۸ در هر هزار نفر در بیماران بالای ۸۵ سال نشان داد (۷). اکثر موارد در افراد مسن رخ داده و سن متوسط مراجعه ۶۹ سالگی می باشد و فقط ۵ درصد موارد قبل از سن ۵۰ سالگی اتفاق می افتد. بروز مرکل سل کارسینوما در مردان بیشتر از زنان بوده و عمدتاً در سفیدپوستان رخ می دهد (۱، ۲، ۶، ۸). مواجهه با نور آفتاب، بیشتر از همه مبتلا می شوند (۱، ۲، ۶، ۸). نور آفتاب یکی از علل ایجاد MCC است. اشعه ماوراء بنفش A و B، پرتودرمانی، مواجهه طولانی مدت و مسمومیت با آرسنیک می توانند سبب مرکل سل کارسینوما شوند (۱، ۲، ۳، ۵، ۱۰). مواجهه با گاز خردل می تواند سبب ایجاد واکنش های پوستی و نیز عوارض دیررس همچون ایجاد خال و آتزیوم گیلیسی، بوون، بازال سل کارسینوما و اسکواموس سل کارسینوما حتی در پوست مناطق پوشیده شود (۱۱ - ۱۳). در بررسی نوشتجات موجود، تاکنون گزارشی با عنوان ایجاد مرکل سل کارسینوما در مجروحین شیمیایی مشاهده نگردید. این تومور در افراد با سرکوب ایمنی ثانویه، عفونت HIV و بیماران مبتلا به سرطان شایع تر است (۱، ۲، ۳، ۶). نسبت قابل توجهی از موارد مرکل سل کارسینوما همراه با نئوپلاسمهای پوست نظیر بازال سل کارسینوما و اسکواموس سل کارسینوما رخ می دهند ولی همراهی با سایر نئوپلاسم ها نیز گزارش شده است (۱، ۳، ۶). خطر واقعی ایجاد نئوپلاسم دوم بعد از تشخیص مرکل سل کارسینوما برای هر سال ۲/۱٪ بود (۶). این



شکل ۲ - انفیلتراسیون منتشر اینتردرمال سلولهای منونوکلئر آتیبیک (کروموگرانین، سیناپتوفیزین و انولاز اختصاصی نورون مثبت و LCA منفی در چهار کادر در اطراف تصویر



شکل ۳ - صفحه سلولی متشکل از سلولهای با هسته های

هیپرکروم نامساوی و سیتوپلاسم اندک (H&E - ۱۰۰×) به طور خلاصه با بررسی سابقه بیمار به نظر می رسد که دو سال بعد از مواجهه با گاز خردل در سال ۱۳۶۵ به تدریج ضایعات پیگمانته احتمالاً کراتوز اکتینیک و سپس پاپول های کوچک روی پوست سر و صورت بازال سل کارسینوما ایجاد شده و به گفته بیمار روی یکی از این ضایعات توده ای با رشد سریع و شدیداً خونریزی دهنده مرکل سل کارسینوما سوار شده است. با توجه به سن ۶۰ سال، مذکر بودن، محل ضایعه در سر و اندازه سه سانتیمتری تومور و در هیستولوژی وجود سلولهای کوچک، طرح سولید و تهاجم به بافت چربی زیر جلد، علی رغم تظاهر تومور در طی سه ماه و مارژینهای سالم برداشت جراحی به نظر می رسد پروگنوز نامطلوبی داشته باشد.

¹ Cyril toker

² Trabecular cell carcinoma

³ Tang and Toker

⁴ Hodgson

بیماری می تواند در بیماران مبتلا به دیسپلازی اکتودرمی مادرزادی و بیماری کادان^۱ هم مشاهده شود (۲، ۵). گزارش از ایجاد این بیماری بر اسکار سوختگی قدیمی نیز وجود دارد (۵). مرکل سل کارسینوما به صورت پلاک یا ندول بدون درد، منفرد اریتماتو، بنفش تا ارغوانی تیره با سطح براق غالباً با تلائزکتازی سطحی و با رشد سریع تظاهر می نماید (۱، ۲، ۶). اندازه تومور بستگی به محل آن داشته، عمدتاً موارد موجود بر صورت یا گردن کوچکتر از نواحی دیگر هستند (۱). اکثر ضایعات کمتر از ۲۰ میلی متر قطر داشته ولی اندازه آنها تا چند سانتی متر هم می رسد (۱). تومور می تواند از طریق سیستم لنفاتیک درم انتشار یافته و ایجاد ضایعات اقماری متعدد کند (۲). محل های شایع ابتلاء شامل سر و گردن (۴۸٪)، اندامها (۳۸٪) و تنه (۱۴٪) می باشند (۱۴). به ندرت مرکل سل کارسینوما در غشاء های مخاطی نواحی سر و گردن رخ داده و پروگنوز بدی دارد (۶). در یک سوم موارد گره های لنفاوی ناحیه ای در زمان مراجعه بیمار درگیر بوده و انتشار خونی در حدود ۵۰٪ در سیر بیماری رخ می دهد (۲). وضعیت ابتلاء گره لنفاوی قوی ترین پیشگویی کننده انتشار دوردست تومور است. محل های ثانویه ابتلاء شامل پوست (۲۸٪)، گره های لنفاوی (۲۷٪)، کبد (۱۳٪)، ریه (۱۰٪)، استخوان (۱۰٪) (۲) و مغز (۶٪) می باشد (۲، ۱۵). باخمن^۲ یک مورد متاستاز مرکل سل کارسینوما به پانکراس را گزارش نمود (۱۶). در نمای ماکروسکوپی، بیشتر موارد این بیماری کوچک (قطر کمتر از ۲ سانتی متر) اما در زمان برداشت تا عمق بیشتر از ۵ میلی متر تهاجم نموده اند (۱۷). از نظر میکروسکوپ نوری، این بیماری مشخص می شود با پرولیفراسیون داخل درمی سلول های کوچک گرد تا بیضی آبی رنگ یک اندازه مترکم که می تواند به بافت زیر جلدی یا اپیدرم روی ضایعه گسترش یابد. سلول ها معمولاً بیضی شکل و تا ۱۵ میکرومتر قطر داشته، سیتوپلاسم اندکی دارند. هسته ها با کروماتین گرانولر ریز و هستک اندک یا بدون هستک با میتوز و اشکال آپوتوتیک فراوان می باشند. تریاد هسته های وزیکوله با هستکهای کوچک، میتوز فراوان و آپوتوز پیشنهادکننده مرکل سل

¹ Cowden

² Bachmann

برداشتن پروفیلاکسی گره‌های لنفاوی را برای تومورهای با خطر زیاد عود توصیه می‌کنند که این موارد شامل تومورهای به اندازه بزرگتر از دو سانتی‌متر، متیوز بالاتر از ده عدد در هر میدان درشت نمایی بزرگ، مشاهده تهاجم به لنفاتیکها و طرح منتشر و سلول کوچک در ریزی می‌باشد (۲). بیماران با ابتلاء وسیع گره‌های لنفاوی (مرحله II) احتمال بیشتری برای ایجاد تومور در نواحی دوردست دارند و سوروی ۵ ساله ۴۷٪ است. بنابراین علاوه بر اصول درمانی برای محل اولیه که مشابه مرحله I بیماری است، برداشتن گره‌های لنفاوی می‌تواند در زمان برداشت ضایعه اولیه انجام شود ولی تصمیم‌گیری برای حذف گره‌های لنفاوی باید به دقت و با در نظر گرفتن قابل عمل بودن گره‌ها، وضعیت عمومی بیمار و محل گره‌های لنفاوی مبتلا صورت گیرد (۲). پرتودرمانی می‌تواند به عنوان درمان قطعی برای توده گره لنفاوی استفاده شود (۲۱). وجود متاستاز دوردست (مرحله III) چشم انداز بدی داشته و سوروی متوسط این افراد فقط ۹ ماه است (۲). اصل درمان رادیوتراپی می‌باشد گر چه پاسخ به رادیوتراپی در ۹۶ درصد موارد گزارش شده ولی به نظر نمی‌رسد سوروی را بهبود بخشد (۱). متاستاز دور دست شایع و در ۲۸-۷۰ درصد موارد رخ می‌دهد (۲).

شایع‌ترین رژیم شیمی درمانی مورد استفاده ترکیب سیکلوفسفامید/ دوکسوروبیسین (یا اپی‌رویسین)/ وینکریستین + پردنیزون، و اتوپوساید/ سیس پلاتین (یا کربوپلاتین) با میزان پاسخ کلی ۶۰-۷۵٪ و جواب دهی کامل ۳۵-۴۰٪ می‌باشد (۲، ۶). ایمونوتراپی با TNF- α و 2b - انترفرون آلفا ممکن است در درمان مراحل اولیه MCC جایی داشته باشد (۱). بقاء کلی کارسینوم های سلول های مرکل سر و گردن در طی ۵ سال بین ۴۰ و ۶۸٪ بوده، این تومور در ۳۴٪ بیماران سبب مرگ و میر شده است (۳، ۶). مرکل سل کارسینوما دارای بروز عود موضعی ناحیه‌ای ۴۱-۶۲ درصد با متاستازهای دور دست که عمدتاً در ضایعات مراحل بالاتر دیده می‌شود می‌باشد (۶). عود موضعی در ۳۵٪ بیماران، ابتلاء گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای در ۵۲٪ و متاستازهای دوردست در ۳۴٪ موارد رخ می‌دهد (۳، ۶). بیماران با مرکل سل کارسینوما سر و گردن معمولاً بالاترین میزان عود را داشته (۶۲/۵٪ موارد) و تقریباً ۹۰٪ آنها در طی دو سال ایجاد می‌شود (۶). در ده مورد پسرفت خودبخودی کامل

مارکرهای دسمین و میوگلوبین مثبت واکتین ویژه عضله منفی استفاده می‌شود (۹). از RT-PCR برای شناسایی سلول های کارسینوم مرکل در گردش خون محیطی و افزایش حساسیت شناسایی میکرومتاستاز در گره لنفاوی دیده‌بان می‌توان استفاده کرد (۱). جهت مرحله‌بندی تومور باید معاینه دقیق بالینی با مشاهده تمامی بدن جهت این بیماری، ضایعات اقماری و کاشته شدگی‌های درمی تومور و یا وجود نئوپلاسمهای دیگر صورت گیرد، به علاوه لمس نواحی درنه شونده و تعیین وضعیت گره لنفاوی با توجه خاص به گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای انجام شود. بررسیهای آزمایشگاهی شامل فرمول شمارش، آنزیم های کبدی، LDH و الکترولیت‌های سرم می‌باشد (۱، ۲). روشهای پرتونگاری در زمان تشخیص شامل گرافی قفسه صدری، سونوگرافی شکم و گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای و در موارد تومورهای با ریسک بالا، سی تی اسکن مغز و اسکن اسکلتی، قفسه صدری و کبد است (۱، ۲). بیوپسی گره لنفاوی دیده‌بان یک روش مرحله‌بندی جدید است (۱). خطر عود یا متاستاز در بیماران با گره دیده‌بان متاستاتیک ۱۹ برابر بیشتر می‌باشد (۶). مرحله‌بندی پیشنهاد شده توسط سوان و یانگ پراک^۱ و همکاران که عموماً پذیرفته شده، بیماران را به سه گروه تقسیم می‌نماید (۱، ۲۱). مرحله I (موضعی) که حدود ۷۵٪ بیماران در این مرحله مراجعه می‌کنند، تنها تومور اولیه وجود دارد (۱) و ۶٪. مرحله I به دو گروه تقسیم می‌شود: Ia که تومور اندازه‌ای کمتر از ۲ سانتی‌متر دارد و Ib که اندازه تومور بیشتر از دو سانتی‌متر است (۶). مرحله II (موضعی ناحیه‌ای) متاستازهای ناحیه‌ای یا به گره‌های لنفاوی ناحیه وجود دارد که ۲۱٪ افراد در این مرحله قرار می‌گیرند (۱، ۶). مرحله III متاستاز دور دست به گره لنفاوی، پوست، کبد، ریه، استخوان و مغز دیده می‌شود و ۴٪ از مبتلایان در این مرحله به پزشک مراجعه می‌کنند (۱، ۶). برای بیماری که دارای تومور موضعی است (مرحله I) اصل درمان جراحی و رادیوتراپی است (۲). بقاء زندگی ۵ ساله در این مرحله ۶۴٪ است (۱). برداشتن تومور با حداقل ۳ سانتی‌متر مارژین سالم درمان انتخابی تومور اولیه است (۱، ۲). به طور کلی برداشتن پروفیلاکتیک گره‌های لنفاوی به عنوان روش رایج و معمول توصیه نمی‌شود. برخی جراحان

¹ Yeingpruk - Sawan

نتیجه گیری

مارژین های جراحی سالم بیانگر پیش آگهی خوب بوده، اما به نظر نمی رسد عامل مهمی در مواردی که پس از جراحی پرتو درمانی شده اند باشد (۲). ویژگی های هیستولوژیک نظیر اندازه کوچک سلولهای توموری، میتوز زیاد (بیشتر از $10/hpf$)، طرح منتشر انفیلتراسیون شدید لنفوسیتی و تهاجم به بافت چربی زیر جلد بیانگر پیش آگهی بد و سوروی پائینتری است (۳، ۶، ۹، ۲۳). بنابراین مهم است که عمق تهاجم در ارزیابی میکروسکوپی گزارش گردد (۲۳). مشاهده شده که عمق تهاجم و ارتشاح لنفوسیتی بهترین نماد پیش آگهی بوده است (۲۳). در ایمنوهیستوشیمی رنگ پذیری بیشتر از ۵۰ درصد سلول های توموری برای Ki67، به طور چشمگیری با پیش آگهی بد بیماری همراه بوده است (۹).

این بیماری رخ داده است (۲، ۶، ۲۲). میزان عود در افرادی که پرتودرمانی بعد از جراحی شده اند ۱۰/۵٪ در مقایسه با ۵۲/۶٪ در افرادی که پرتودرمانی نشده اند، بوده است (۸). چندین متغیر بالینی پیشگویی کننده پیش آگهی بد شناخته شده اند. وجود ابتلاء گره لنفاوی پیشگویی کننده قوی کاهش سوروی و بیماری متاستاتیک دور دست است (۲، ۳). دیگر عوامل پیش آگهی بد شامل سن جوان و سن بالاتر از ۶۰ سال محللهای سر و گردن، ران و باتک جنس مرد، اندازه اولیه تومور بیشتر از ۵ یا ۲۰ میلیمتر، گره لنفاوی بزرگتر از ۳ سانتیمتر، عدم انجام پرتودرمانی برای بیماران، مدت زمان وجود بیماری کمتر از ۳ ماه قبل از مراجعه و درمان ایمنوسوپرسیو اخیر، مرحله بالینی پیشرفته، عود موضعی و بیماری متاستاتیک دور دست می باشند (۲، ۳، ۶، ۹، ۲۳). در یک بررسی تمامی تومورهایی که متاستاز دور دست داشتند بزرگتر از ۳۰ میلیمتر قطر داشتند (۹).



References:

- 1- Krasagakis K, Tosca AD. Overview of merkel cell carcinoma and recent advances in research. *Int J Dermatol* 2003; 42, 669-676.
- 2- Poulsen M. Merkel cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol* 2004; 5: 593-99
- 3- 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
- 4- Krasagakis K, Almand Roesler B, Zouboulis CC, Tebbe B, Wartenberg E, Wolf KD, Orfanos CE. Merkel cell carcinoma: report of ten cases with emphasis on clinical course, treatment, and in vitro drug sensitivity. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 727-32.
- 5- Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary merkel Cell carcinoma in the united states. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 832-41
- 6- Suarez C, Rodrigo JP, Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A. Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*. 2004 Sep; 40(8): 773-9
- 7- Hodyson NC: Merkel cell carcinoma : Changing incidence trends. *J Surg Oncol* 2005, 89: 1-4.
- 8- 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 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001, 8: 204-208.
- 9- Llombart B, Monteagudo C, Lopez – Guerrero JA, Carda C, Jorda E, Sanmartin O , Almenar S, Molina I, Martin JM, Llombart – bosch A. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology*. 2005 Jun; 46(6): 622-34.
- 10- Ho SY, Tsai YC, Lee MC, Guo HR. Merkel cell carcinoma in patients with long – term ingestion of arsenic. *J Occup Health*. 2005 Mar; 47(2): 188-92 .
- 11- Firooz A, Komeili A, Dowlati y. Eruptive melanocytic nevi and cherry angiomas secondary to exposure to sulfur mustard gas. *J Am Acad dermatol*. 1999 Apr; 40(4): 646-7.
- 12- Klehr NW. Late manifestations in former mustard gas workers with special reference to cutaneous findings. *Z Hautkr*. 1984 Sep 1; 59(17) : 1161-4, 1167-70.
- 13- Inada S, Hiragun K, Seo K, Yamura T. Multiple Bowen's disease observed in former Workers of a poison gas factory in Japan, with special reference to mustard gas exposure. *J Dermatol*. 1978 Apr; 5(2): 49-60

¹buttock

- 14- Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, Cavanaugh SX, Valenzuela F, Herman TS. Treatment of merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2004 Oct; 27(5): 510-5.
- 15- Faye N, Lafitte F, Martin Duverneuil N, Guillevin R, Teriitehau C, Cordolianiys YS , Chiras J. Merkel cell tumor; report of two cases and review of the literature. *J Neuroradiol*. 2005 Mar; 32(2): 138-41.
- 16- Bachmann J, Kleeff J, Bergmann F, Shrikhande SV, Hartschub W, Buchler MW, Friess H. Pancreatic Metastasis of merkel cell carcinoma and concomitant insulinoma: case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2005, 3: 58 .
- 17- Nolan RC, Chan MT, Heenan PJ. A clinicopathologic review of lethal nonmelanoma skin cancers in western Australia. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 101-8 .
- 18- Mc Niff 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 Sep; 32(8): 541 .
- 19- Liu Y , Mangini J, Saad R, Silverman AR, Abell E, Tung MY, Graner SR, Silverman JF. Diagnostic value of microtubule – associated protein – 2 in merkel cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2003 Dec; 11(4): 326-9.
- 20- Dong HY, Liu W, Cohen P, Mahle CE, Zhang W. B-cell specific activation protein encoded by the PAX-5 gene is commonly expressed in merkel cell carcinoma and small cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 May; 29(5): 687-92.
- 21- Mc Afee WJ, Morris CG, Mendenhall CM, Werning JW, Mendenhall NP, Mendenhall WM. Merkel cell carcinoma treatment and outcomes. *Cancer* 2005 Oct; 104(8): 1761-64.
- 22- Youker SR. Merkel cell carcinoma. *Adv Dermatol*. 2003; 19: 185-205.
- 23- Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: a clinicopathologic study with prognostic implications. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 217-223.