

MORTEN KRISTOFFER NYRUD*

Seksjon for onkologisk plastikkirurgi
Avdeling for plastikk- og rekonstruktiv kirurgi
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

* Nåværende arbeidssted:

Seksjon for plastikk- og rekonstruktiv kirurgi
Kirurgisk avdeling
Sykehuset Østfold Moss

ÅSE BRATLAND

Seksjon for hode-hals-onkologi
Avdeling for kreftbehandling
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

LINN LANDRØ

Seksjon for hudsykdommer
Avdeling for revmatologi, hud- og infeksjons-
sykdommer
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

TRINE BREVIG

Avdeling for patologi
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

TRULS RYDER

Seksjon for onkologisk plastikkirurgi
Avdeling for plastikk- og rekonstruktiv kirurgi
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

ROBERT HERMANN

Seksjon for onkologisk plastikkirurgi
Avdeling for plastikk- og rekonstruktiv kirurgi
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

LARS FRICH

lfrich@ous-hf.no
Seksjon for onkologisk plastikkirurgi
Avdeling for plastikk- og rekonstruktiv kirurgi
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Merkelcellekarsinom

Merkelcellekarsinom er en sjelden, men aggressiv tumor med høyt metastaseringspotensial. En hurtig-voksende, uøm, rødlilla kutan knute på soleksponte områder hos eldre pasienter bør vekke mistanke om tilstanden. Sammenstilling av anamnese, kliniske funn, radiologiske funn og patologiske funn kan være nødvendig for å stille korrekt diagnose. Eksisjon med 1–2 cm margin, direkte lukning og samtidig vaktpostlymfeknutebiopsi bør utføres raskt. Adjuvant strålebehandling av tumortomten kan være aktuelt. Etter at diagnosen er stilt, bør utredning og behandling skje på sykehus med særskilt erfaring med tilstanden.

Merkelcellekarsinom er en sjelden, aggressiv form for hudkreft som kan vokse raskt, og som har høy risiko for lokalt residiv og tidlig spredning. Sykdommen forekommer hyppigst på soleksponte områder (1). På diagnosetidspunktet har en tredjedel av pasientene spredning til regionale lymfeknuter og én av ti pasienter fjernmetastaser (2–4). En antok tidligere at tumorcellene utgikk fra merkelceller, som er nevroendokrine celler lokalisert i basallaget i epidermis (2), men utgangspunktet regnes som uavklart (5).

Insidensen av merkelcellekarsinom er økende (6, 7). I Norge ble det registrert 146 tilfeller i perioden 2001–10 og 265 tilfeller i perioden 2011–20 (Datautleveringsenheten, Kreftregisteret, personlig meddelelse). Solekspontering er en predisponerende faktor (8, 9). Andre disponerende faktorer er høy alder, lys hudtype, immunsuppresjon og infeksjon med merkelcellepolyomavirus (1, 10). Merkelcellepolyomavirus påvises hos 80 % av pasientene med merkelcellekarsinom (10, 11). Utvikling av merkelcellekarsinom i fravær av infeksjon

med merkelcellepolyomavirus er forbundet med et mer aggressivt forløp og dårligere prognose (12).

Tilstanden er sjelden, og prospektive randomiserte studier for behandling og oppfølging mangler. Internasjonale retningslinjer er basert på retrospektive studier. Flere internasjonale retningslinjer (4, 13) bygger på anbefalinger utgitt av National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (3). Med hensyn til behandling og prognose har merkelcellekarsinom mange likhetstrekk med malignt melanom, men til forskjell fra malignt melanom er merkelcellekarsinom svært strålesensitivt. I tillegg er tumordiameter av betydning for stadienndeling ved merkelcellekarsinom. Korrekt initial vurdering og behandling er av stor betydning for prognosen. Oslo universitetssykehus har sannsynligvis mest erfaring med håndtering av pasienter med tilstanden i Norge.

Vi har inntrykk av at kunnskapen om utredning og behandling av merkelcellekarsinom er mangelfull blant mange leger. Formålet med denne artikkelen er å gi en kortfattet oversikt over diagnostikk og behandling av

merkelcellekarsinom. Den er rettet mot leger i spesialist- og primærhelsetjenesten og er basert på skandinaviske og internasjonale retningslinjer samt egen klinisk erfaring.

Primærdiagnostikk

Klinisk feiltolkes ofte merkelcellekarsinom som plateepitelkarsinom, basalcellekarsinom eller en godartet tilstand som cyste, lipom eller fibrom (1). En hurtigvoksende, uøm, rød-lilla kutan knute på solesponerte områder hos eldre eller immunosupprimerte pasienter bør vekke mistanke om merkelcellekarsinom (1) (figur 1).

Ved mistanke om merkelcellekarsinom anbefales diagnostisk eksisjonsbiopsi av hele tumoren (4). Marginer er ikke spesifisert i retningslinjene, men eksisjonsbiopsi bør etter vår mening utføres som ved melanomsuspekt hudlesjon, med 2–5 mm margin ut i normal hud og med en underliggende pute av subdermalt fett (14). Ved lesjoner lokalisert på steder hvor arr kan være kosmetisk skjemmende, eller lesjoner som ikke kan eksideres i sin helhet, kan stansebiopsi tas der tumoren er tykkest, men ikke fra et område med ulcerasjon. Klinisk tumordiameter er sentralt for stadielinndeling (15). Lesjonens diameter bør måles før eksisjon fordi formalinfiksert vev skrumper og tumordiameteren kan underestimeres på fiksert preparat (3, 16).

Ved innsending av et resektat til patolog bør det opplyses på remissen at det er mistanke om merkelcellekarsinom. Lokalisasjon og klinisk tumordiameter bør angis. Immunhistokjemisk undersøkelse er nødvendig for å differensiere merkelcellekarsinom fra primært og sekundært småcellet uddifferensiert karsinom, lymfom, melanom, sarkom og metastase til hud fra småcellet lungekarsinom. De fleste merkelcellekarsinomer er positive for markøren CK20 og negative for TTF-1. Som et minimum bør markørene CK20, LCA, melan-A eller S-100 og TTF-1 undersøkes (4). I tillegg anbefales CK7, AE1/AE3, kromogranin, synoptofysin og merkelcellepolyomavirus, eventuelt også NF og SATB2 (5). Andre markører undersøkes avhengig av hva som skal utelukkes. Det kan være utfordrende å stille diagnosen, spesielt ved avvikende resultat av immunhistokjemisk undersøkelse.

Sammenstilling av anamnese, kliniske funn, radiologiske funn og patologiske funn kan være nødvendig for å stille korrekt diagnose. Tumorsatellitter og mikrometastaser sees ofte ved siden av hovedtumor. Tumor-

tromber foreligger hos en høy andel av pasientene, og det kan være vanskelig å oppnå frie marginer selv når tumor fjernes med klinisk gode marginer (figur 2).

AJCC-systemet (American Joint Committee on Cancer) benyttes for stadielinndeling av merkelcellekarsinom og er basert på tumordiameter, innvekst i omkringliggende strukturer (muskel, fascie, brusk eller bein), spredning til regionale lymfeknuter og fjernmetastaser (3, 15, 16) (tabell 1). De viktigste parametrene for korrekt håndtering av pasienten er tumordiameter, invasjonsnivå og beskrivelse av perifer og dyp margin. Andre parametre som bør rapporteres, er tumortykkelse, karinfiltrasjon, lokale satellittmetastaser, mitoser, tumorinfiltrerende lymfocytter og merkelcellepolyomavirusstatus. Ved ett eller flere av følgende karakteristika regnes pasienten som høyrisikopasient: primærtumor i hode-hals-regionen, immunosuppresjon, tumordiameter > 2 cm eller lymfovaskulær infiltrasjon (3).

Etter at diagnosen merkelcellekarsinom er stilt, bør videre utredning og behandling skje på sykehus hvor kirurg, patolog og onkolog har erfaring med krefttypen, og hvor den onkologiske avdelingen har kompetanse på radikal strålebehandling mot hode-hals-regionen.

Kirurgisk behandling

Målet med kirurgisk behandling er radikal eksisjon av primærlesjonen. Ingen randomiserte studier har evaluert hvilken eksisjonsmargin som er tilstrekkelig (3, 17). I en retrospektiv studie av 6 156 pasienter med lokalisert merkelcellekarsinom var klinisk eksisjonsmargin på over 1 cm assosiert med bedret overlevelse sammenlignet med en margin på

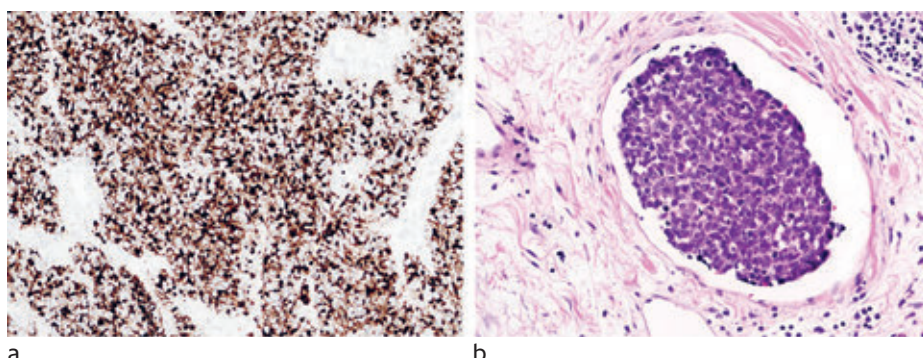


Figur 1 Kutan metastase fra merkelcellekarsinom.

1 cm eller mindre. Det ble ikke funnet ytterligere økt overlevelse ved marginer over 2 cm (18). Internasjonale retningslinjer anbefaler eksisjon av tumor med 1–2 cm margin ned til muskelfascie, perikondrium eller periost (3, 4, 19).

I ansiktet setter tilgrensende vitale strukturer og kosmetiske vurderinger grense for eksisjonsmarginene. Rekonstruksjon som krever underminering av vev eller lappeplastikk, anbefales ikke før det er bekreftet at tumor er fritt fjernet (3). Adjuvant strålebehandling av tumortomten er ofte aktuelt. Ved planlagt adjuvant stråleterapi av tumortomten kan kortere marginer enn 1–2 cm aksepteres, slik at man kan lukke såret direkte fremfor å foreta rekonstruksjon med hudtransplantat (3). Kirurgisk behandling bør koordineres slik at vaktpostlymfeknutebiopsi utføres i samme seanse som utvidet eksisjon. Ved Oslo universitetssykehus (Radiumhospitalet) tilstrebes 1 cm eksisjonsmargin ved stadium I og 2 cm margin ved stadium II (tabell 1).

Klinisk vurdering av regionale lymfeknute-



Figur 2 a) Immunhistokjemisk undersøkelse av merkelcellekarsinom med markøren CK20 (cytokeratin 20), som ofte viser paranukleær globulus (såkalt dot-like positivitet). b) Tumortrombe fra merkelcellekarsinom i et kar. Foto: Trine Brevig

Tabell 1 Stadieinndeling av merkelcellekarsinom etter AJCC-systemet (American Joint Committee on Cancer), versjon 8 (16).

Stadium	Kriterium
I	Primærlesjon diameter ≤ 2 cm
II	Primærlesjon diameter > 2 cm eller innvekst i underliggende strukturer
III	Alle primærlesjoner med spredning til regionale lymfeknuter
IV	Alle primærlesjoner med fjernmetastaser

stasjoner bør inngå i preoperativ undersøkelse av alle pasienter med mistenkt eller bekreftet merkelcellekarsinom. Pasienter med palpable regionale lymfeknuter bør utredes med ultralydveiledet finnålsaspirasjon. En tredel av pasientene uten palpable lymfeknuter har mikroskopiske lymfeknutemetastaser (20), og vaktpostlymfeknutebiopsi anbefales for disse pasientene (3, 4, 19). Vaktpost-

lymfeknutebiopsi forutsetter at pasienten tåler narkose. Teknikken ved vaktpostlymfeknutebiopsi er som for kutant melanom (14). Vaktpostlymfeknuter identifiseres ved at en radioaktiv isotop injiseres intradermalt rundt tumor eller arr. En eller flere regionale vaktpostlymfeknuter identifiseres ved scintigrafi eller SPECT-CT (*single photon emission computed tomography*) og fjernes samtidig med at

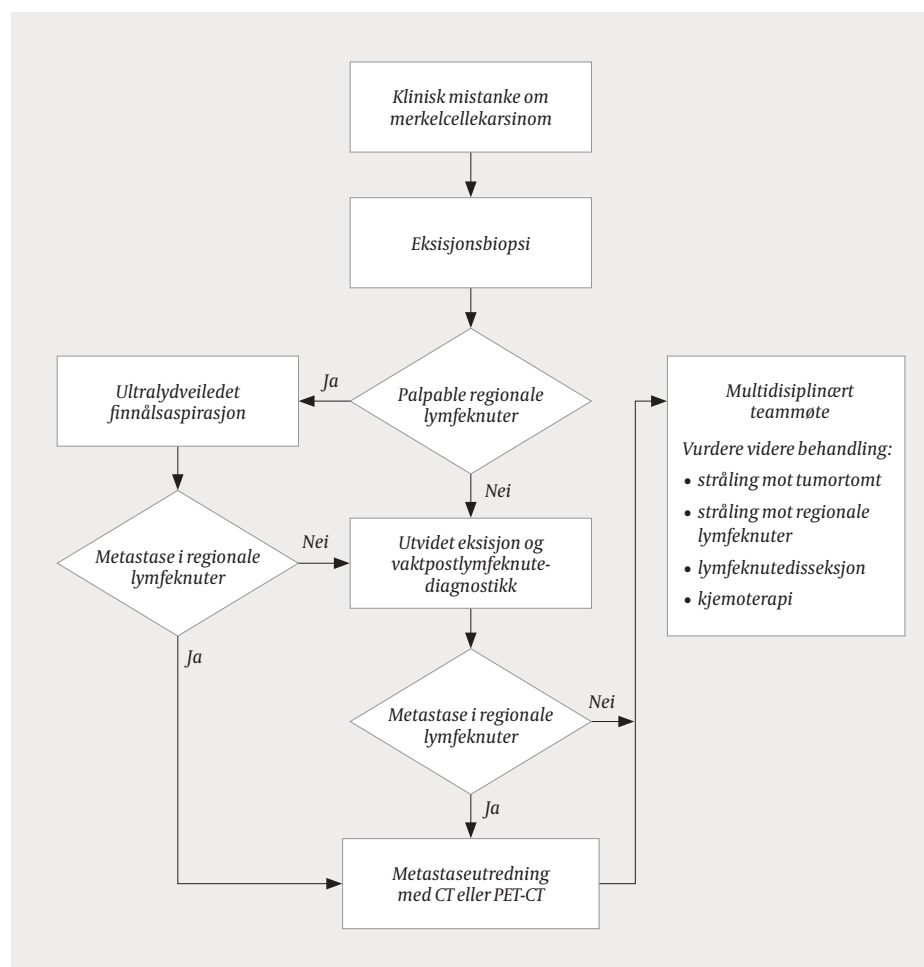
det gjøres utvidet eksisjon. Ved diagnostikk av vaktpostlymfeknuter benyttes immunmarkører for de antistoffene den aktuelle tumoren uttrykker sterkest, i utgangspunktet CK20 og NSE (13). Ved funn av metastaser i regionale lymfeknuter gjøres metastaseutredning med CT eller PET-CT. Figur 3 viser et forslag til initial utredning og behandling av merkelcellekarsinom.

Etter primær kirurgisk behandling og utredning av regionale lymfeknuter skal videre behandling diskuteres i multidisiplinært teammøte (3). Ved metastase til regionale lymfeknuter tar møtet stilling til om det skal anbefales lymfeknutedisseksjon, eventuelt med adjuvant strålebehandling, eller kun strålebehandling. Nyere studier indikerer at stråling kan være et alternativ til lymfeknutedisseksjon for pasienter med metastase til regionale lymfeknuter. I en ikke-randomisert studie av 163 pasienter med metastase til vaktpostlymfeknuter fant en ingen forskjell i femårsoverlevelse mellom gruppen som ble operert med kompletterende lymfeknutedisseksjon og eventuelt adjuvant stråling, og gruppen som fikk stråling alene (21). I en ikke-randomisert studie av 50 pasienter med metastase til regionale lymfeknutedestasjoner fant man at lymfeknutedisseksjon med etterfølgende strålebehandling og strålebehandling alene ga likeverdig resultat (22).

Strålebehandling

Amerikanske retningslinjer fra National Comprehensive Cancer Network anbefaler observasjon for ikke-immunsupprimerte pasienter med primærlesjoner med diameter under 1 cm uten lymfovaskulær infiltrasjon hvor det er gjort vid eksisjon med frie marginer. Adjuvant strålebehandling av tumortomten bør vurderes for alle andre pasienter (3). Tyske retningslinjer anbefaler at stråling vurderes i alle sykdomsstadier (4).

Ved Oslo universitetssykehus anbefales adjuvant stråling av tumortomten ved primærlesjon med diameter over 2 cm og ved primærlesjon med diameter under 2 cm som er fjernet med ufrie eller knappe marginer, og hvor reeksisjon ikke er mulig. Anbefalt total stråledose er 50–60 Gy, avhengig av tumorstørrelse og histologisk vurdering (23). Strålebehandling bør initieres så raskt som mulig med oppstart senest fire til seks uker etter primæreksisjon (3, 13). Primær strålebehandling kan tilbys pasienter som av ulike årsaker ikke er kandidater for kirurgi.



Figur 3 Forslag til initial utredning og behandling av merkelcellekarsinom. Lesjonens diameter bør dokumenteres før eksisjonsbiopsi. Eksisjonsbiopsi gjøres med 2–5 mm margin ut i normal hud og med en underliggende pute av subdermalt fett. Utvidet eksisjon bør gjøres med 1–2 cm margin avhengig av tumordiameter.

Strålebehandling mot regionale lymfeknutestasjoner bør vurderes hos pasienter i stadium II-III som ikke har gjennomgått lymfeknutedisseksjon, eller hvis vaktpostlymfeknutebiopsi ikke er mulig. Etter lymfeknutedisseksjon vurderes adjuvant strålebehandling mot regionale lymfeknutestasjoner ved ekstrakapsulær tumorvekst (13). Vi har i tillegg praktisert adjuvant strålebehandling mot regionale lymfeknutestasjoner ved multiple metastaser og knappe marginer etter lymfeknutedisseksjon.

Medikamentell behandling

Kjemoterapi har vanligvis høy responsrate ved metastatisk merkelcellekarsinom. Varigheten av responsen er kort med en medianverdi på to til ni måneder. Behandlingen er forbundet med høy risiko for alvorlige bivirkninger som hematologisk eller gastrointestinal toksisitet, nyresvikt, sepsis og død (3, 24). Pasienter med metastaserende sykdom uten betydelig komorbiditet bør vurderes for kjemoterapi. Ved metastaserende sykdom benyttes som førstevalg kombinasjonsregimer med platina og etoposid (PV-kur), alternativt antrasyklin, cyklofosfamid og vinkristin (ACO/ECO-kur) hos eldre og allment reduserte pasienter.

I en studie av 88 pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom med sykdomsprogressjon etter kjemoterapi, ga immunsjekkpunkt-hemmeren avelumab en responsrate på 33 % etter en median oppfølgingstid på 41 måneder (25). Fra 2021 er anti-PD-L1-antistoffet avelumab tilgjengelig som andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom. Andre immunsjekkpunkt-hemmere som pembrolizumab og nivolumab har vist effekt ved merkelcellekarsinom (26, 27), men er ikke godkjent for bruk i Norge.

Elektrokjemoterapi er en palliativ, lokal behandling hvor kjemoterapi kombineres med strømpulser. Strømpulsene tilføres gjennom elektroder som plasseres i tumor. Elektrokjemoterapi er hovedsakelig benyttet som symptomlindring ved væskende eller illeluktende hudlesjoner (28). Isolert ekstremitetsperfusjon kan være et alternativ ved in-transit-metastaser eller inoperable residiv på ekstremiteter (13, 29, 30). Både elektrokjemoterapi og isolert ekstremitetsperfusjon utføres i nar-kose og er sentralisert til Radiumhospitalet.

Oppfølging

Pasienter med merkelcellekarsinom har høy risiko for lokoregionalt residiv og fjernmeta-

staser og bør følges regelmessig, primært ved en onkologisk avdeling. Median tid til residiv oppstår, er 8–9 måneder, og 90 % av tilbakefallene skjer innen 24 måneder (3).

Ved kontroller bør det utføres inspeksjon av hud og palpasjon av lymfeknutestasjoner. Bruk av bildeundersøkelser individualiseres basert på kliniske funn og risikoprofil. For pasienter med antistoffer mot merkelcellepolymavirus kan økende antistofftiter være en tidlig indikator på residiv (31), men dette er ikke innarbeidet i retningslinjer. Ved Oslo universitetssykehus følges pasientene av onkolog hver tredje måned i ett til to år, deretter hver sjette måned i inntil fem år. Kontrollene omfatter inspeksjon av hud og palpasjon av lymfeknutestasjoner samt blodprøve til analyse av tumormarkøren nevronspsifikk enolase (NSE), som er en markør for sykdomsaktivitet ved nevroendokrin kreft, inkludert merkelcellekarsinom (32). Radiologisk undersøkelse med CT eller PET-CT anbefales årlig de første to årene eller ved indikasjon. Pasienter med mange solinduserte forandringer i huden kan henvises til hudlege.

Artikkelen er fagfellevurdert.

Mottatt 1.10.2021, første revisjon innsendt 9.2.2022, godkjent 20.2.2022.

MORTEN KRISTOFFER NYRUD

var lege i spesialisering i plastikkirurgi under arbeidet med artikkelen. Han er nå konstituert overlege. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ÅSE BRATLAND

er ph.d., spesialist i onkologi, overlege, seksjonsleder og fagansvarlig for hudkreft. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LINN LANDRØ

er ph.d., spesialist i hud- og veneriske sykdommer, overlege og førsteamanuensis. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TRINE BREVIG

er spesialist i patologi og overlege med fagansvar for hud. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TRULS RYDER

er spesialist i plastikkirurgi og seksjonsoverlege. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ROBERT HERMANN

er spesialist i generell kirurgi og plastikkirurgi og overlege. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

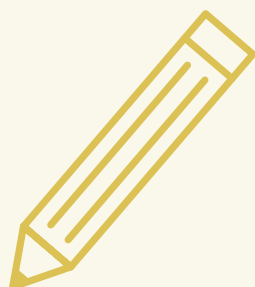
LARS FRICH

er dr.med., spesialist i generell kirurgi og plastikkirurgi og overlege. Han er medisinsk redaktør i Tidsskriftet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LITTERATUR

- 1 Heath M, Jaimes N, Lemos B et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 375–81.
- 2 Becker JC, Stang A, DeCaprio JA et al. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17077.
- 3 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Merkel cell carcinoma. Version 1.2021. Lest 20.2.2022.
- 4 Becker JC, Eigentler T, Frerich B et al. S2k guidelines for Merkel cell carcinoma (MCC, neuroendocrine carcinoma of the skin) - update 2018. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 562–76.
- 5 Walsh NM, Cerroni L. Merkel cell carcinoma: A review. *J Cutan Pathol* 2021; 48: 411–21.
- 6 Zaar O, Gillstedt M, Lindelöf B et al. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1708–13.
- 7 Paulson KG, Park SY, Vandeven NA et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 457–463.e2.
- 8 Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary

- Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 832–41.
- 9 Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA et al. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Res* 2015; 75: 5228–34.
 - 10 Feng H, Shuda M, Chang Y et al. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319: 1096–100.
 - 11 Becker JC, Houben R, Ugurel S et al. MC polyomavirus is frequently present in Merkel cell carcinoma of European patients. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 248–50.
 - 12 Arora R, Gupta K, Vijaykumar A et al. DETECTing Merkel cell polyomavirus in Merkel tumors. *Front Mol Biosci* 2020; 7: 10.
 - 13 Regionala cancercentrum i samverkan. Merkel-cells cancer. Nasjonalt vårdprogram. 31.8.2021, versjon: 1.1. Lest 20.2.2022.
 - 14 Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. IS-2931. 2020. Lest 20.2.2022.
 - 15 Trinidad CM, Torres-Cabala CA, Prieto VG et al. Update on eighth edition American Joint Committee on Cancer classification for Merkel cell carcinoma and histopathological parameters that determine prognosis. *J Clin Pathol* 2019; 72: 337–40.
 - 16 Amin MB, Edge S, Greene F et al. AJCC cancer staging manual. 8. utg. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer, 2017.
 - 17 Perez MC, de Pinho FR, Holstein A et al. Resection margins in Merkel cell carcinoma: Is a 1-cm margin wide enough? *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 3334–40.
 - 18 Andruska N, Fischer-Valuck BW, Mahapatra L et al. Association between surgical margins larger than 1 cm and overall survival in patients with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 540–8.
 - 19 Lebbe C, Becker JC, Grob JJ et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2396–403.
 - 20 Gunaratne DA, Howle JR, Veness MJ. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience and statistical analysis of 721 reported cases. *Br J Dermatol* 2016; 174: 273–81.
 - 21 Lee JS, Durham AB, Bichakjian CK et al. Completion lymph node dissection or radiation therapy for sentinel node metastasis in Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 386–94.
 - 22 Fang LC, Lemos B, Douglas J et al. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 1783–90.
 - 23 Patel SA, Qureshi MM, Sahni D et al. Identifying an optimal adjuvant radiotherapy dose for extremity and trunk Merkel cell carcinoma following resection: An analysis of the national cancer database. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 1007–14.
 - 24 Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M et al. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2017; 13: 1263–79.
 - 25 D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e000674.
 - 26 Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ et al. Durable tumor regression and overall survival in patients with advanced Merkel cell carcinoma receiving pembrolizumab as first-line therapy. *J Clin Oncol* 2019; 37: 693–702.
 - 27 Topalian SL, Bhatia S, Amin A et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the Checkmate 358 trial. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2476–87.
 - 28 Morley J, Grocott P, Purssell E et al. Electrochemotherapy for the palliative management of cutaneous metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 2257–67.
 - 29 Spasojevic M, Mariathasan AB, Frich L et al. Kreftbehandling med isolert ekstremitetsperfusion. *Tidsskr Nor Legeforen* 2021; 141: 1186–9.
 - 30 van Veenendaal LM, Madu MF, Tesselaaar MET et al. Efficacy of isolated limb perfusion (ILP) in patients with Merkel cell carcinoma (MCC): A multicenter experience. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 2157–62.
 - 31 Paulson KG, Lewis CW, Redman MW et al. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: A prospective validation study. *Cancer* 2017; 123: 1464–74.
 - 32 van Veenendaal LM, Bertolli E, Korse CM et al. The clinical utility of neuron-specific enolase (NSE) serum levels as a biomarker for Merkel cell carcinoma (MCC). *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 1019–28.



Vil du publisere i Tidsskriftet?

DET SETTER VI PRIS PÅ

Kontakt oss, så hjelper vi deg med forslag om hvordan du går frem med akkurat dine data eller din idé.

Finn mer informasjon og forfatterveiledning på tidsskriftet.no.

 Tidsskriftet