

Merkelcellscancer

Nationellt vårdprogram

2023-08-22 Version: 1.3

Innehållsförteckning

Kapitel 1	6
Sammanfattning	6
Kapitel 2	8
Inledning	8
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde	8
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version	8
2.3 Standardiserat vårdförlopp	8
2.4 Lagstöd	9
2.5 Evidensgradering	9
2.6 Förkortningar	10
Kapitel 3	12
Mål med vårdprogrammet	12
Kapitel 4	13
Bakgrund och orsaker	13
4.1 Bakgrund	13
4.2 Epidemiologi	13
4.3 Orsaker	14
4.3.1 Merkelcellspolyomavirusinfektion	14
4.3.2 Äftlighet	15
Kapitel 5	16
Primär- och Sekundärprevention	16
5.1 Levnadsvanor	16
5.1.1 Yttre riskfaktorer	16
5.2 Primärprevention	16
5.3 Sekundärprevention	17
Kapitel 6	18
Symtom och tidig utredning fram till PAD-svar	18
6.1 Praktiska råd vid klinisk diagnostik	18
6.2 Symtom och kliniska fynd	18
6.3 Anamnes, klinisk undersökning	19
6.3.1 Dermatoskopi	19
6.3.2 Diagnostisk excision	19
6.3.3 Biopsier	19
6.4 Ingång till SVF	20
6.5 Diagnosbesked	20
6.5.1 Hållpunkter för diagnosbesked och uppföljande samtal	20
6.5.2 Omvårdnad vid diagnosbesked	21
Kapitel 7	22
Fortsatt utredning efter diagnos	22
7.1 Utredning	22

7.2	Algoritm för diagnos och utredning efter PAD-svar.....	23
7.2.1	Excision eller utvidgad excision av primärtumören	23
7.2.2	Råd vid praktisk diagnostik.....	24
7.2.3	Remissuppgifter vid vidare utredning av MCC.....	24
7.2.4	Utredning av regionala lymfkörtlar.....	24
7.2.5	Radiologisk utredning.....	25
7.2.6	Merkelcellspolyomavirus-serologi.....	25
Kapitel 8	27
Kategorisering av tumören	27
8.1	Patologins roll i den diagnostiska processen.....	27
8.2	Anvisningar för provtagarens hantering av provet	28
8.3	Anamnestisk remissinformation	28
8.4	Klassificering av tumören	29
8.4.1	Klassifikation och stadiindelning	29
Kapitel 9	33
Multidisciplinär konferens	33
Kapitel 10	34
Primär behandling	34
10.1	Kirurgisk behandling.....	36
10.2	Portvaktsskörtelbiopsi och lymfkörtelkirurgi.....	37
10.2.1	Portvaktsskörtelbiopsi	37
10.2.2	Lymfkörtelutrymning	38
10.3	Onkologisk behandling.....	38
10.3.1	Adjuvant strålbehandling	38
10.3.2	Adjuvant immunterapi.....	44
10.3.3	Adjuvant cytostatikabehandling	44
10.3.4	Strålbehandling som primär behandling	44
10.4	Behandling vid lokoregionalt återfall.....	44
Kapitel 11	46
Behandling vid avancerad sjukdom	46
11.1	Metastaserad sjukdom	46
11.1.1	Immunterapi.....	46
11.1.2	Cytostatika.....	47
11.1.3	Isolerad hyperterm perfusion och elektrokemoterapi.....	48
Kapitel 12	49
Palliativ vård och insatser	49
Kapitel 13	51
Omvårdnad och rehabilitering	51
13.1	Kontaktsjuksköterska	51
13.2	Min vårdplan	51
13.3	Aktiva överlämningar.....	52
13.4	Löpande cancerrehabilitering	52
13.4.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	52
13.4.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering.....	53
13.5	Psykosociala aspekter vid MCC	53
13.6	Sex och samlevnad.....	54

Kapitel 14	55
Specifik omvårdnad och rehabilitering vid Merkelcellscancer	55
14.1 Omvårdnad i samband med kirurgi	55
14.1.1 Kirurgi med hudtransplantat	55
14.1.2 Kirurgi i huvud-halsområdet	55
14.1.3 Kirurgi vid axill- och inguinalutrymning	56
14.1.4 Senkomplikationer efter lymfkörtelutrymning	56
14.2 Omvårdnad i samband med strålbehandling	56
14.2.1 Biverkningar	57
14.2.2 Hudreaktioner och omvårdnad vid strålbehandling	57
14.2.3 Smärta	57
14.2.4 Nutrition	58
14.2.5 Oral mukositis	58
14.2.6 Svampinfektion	59
14.2.7 Muntorrhet	59
14.3 Omvårdnad i samband med immunterapi	59
14.3.1 Symtommonitorering och patientinformation	60
14.4 Omvårdnad i samband med cytostatikabehandling	60
14.4.1 Illamående	60
14.4.2 Hand-fotsyndrom	61
14.4.3 Oral mukositis	61
14.5 Omvårdnad av maligna tumörsår vid Merkelcellscancer	62
Kapitel 15	63
Egenvård	63
15.1 Nationella riktlinjer	63
15.2 Kontrollera huden	63
15.3 Sunda solvanor	64
15.4 Komplementär och alternativ medicin och behandling	64
15.5 Tobak	64
15.6 Alkohol	65
15.7 Fysisk aktivitet	65
Kapitel 16	66
Uppföljning	66
16.1 Mål med uppföljningen	67
16.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering	67
16.3 Självrapportering av symtom	67
Kapitel 17	68
Underlag för nivåstrukturering	68
Kapitel 18	69
Kvalitetsregister	69
18.1 Diagnosspecifikt kvalitetsregister	69
18.2 Palliativregistret	69
18.3 Cancerregistret	69
Kapitel 19	70
Kvalitetsindikatorer och målnivåer	70
19.1 Kirurgi	70
19.2 Onkologi	70

Kapitel 20	71
Referenser	71
Kapitel 21	83
Vårdprogramgruppen.....	83
21.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	83
21.2 Vårdprogramgruppens medlemmar.....	83
21.3 Adjungerade författare	84
21.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen	84
21.5 Jäv och andra bindningar	84
21.6 Vårdprogrammets förankring.....	84
Bilaga 1	86
Kvalitetsbilaga för patologi (KVA-ST-bilaga) – Merkelcellscancer.....	86
Bilaga 2	97
Bilbaga.....	97
Bilaga 3	109
Stöd för adjuvant cytostatikabehandling i litteraturen	109

KAPITEL 1

Sammanfattning

Merkelcellscancer (MCC) är en ovanlig men mycket aggressiv malign hudtumör där tidig upptäckt och snar behandling är av allra högsta vikt. Cirka 50 nya fall av MCC diagnostiseras årligen i Sverige. MCC är vanligare hos ljushyade, hos äldre, efter kronisk UV-exponering, vid immunsuppression och vid hematologisk malignitet, med eller utan infektion med Merkelcellspolyomavirus (MCPyV).

Omhändertagande på universitetssjukhus, eller motsvarande enligt regionala rutiner rekommenderas, med en sammanhållen vårdkedja och skyndsamt multidisciplinärt och multiprofessionellt omhändertagande. Samtliga patienter bör diskuteras på multidisciplinär konferens (MDK). Kirurgisk kompetens behövs för hudtäckning och rekonstruktion av huddefekter på extremiteter, bål och inom huvud-halsområdet, samt för portvaktsskörtelbiopsi och lymfkörtelutrymning. Onkologisk klinik behövs för medicinsk onkologisk behandling samt extern strålbehandling.

Radikal excision och primärslutning av MCC, om möjligt med 1–2 cm marginal ned till muskelfascia, perikondrium eller periost och samtidig portvaktsskörtelbiopsi, bör utföras skyndsamt efter biopsi som visat MCC. Vid palpabla regionala lymfkörtlar rekommenderas mellannåls- eller finnålsbiopsi, beroende på vilken metod som ger snabbast svar. Patienter med MCC stadium III eller IV bör om möjligt (med hänsyn till resektabilitet och operabilitet) genomgå tumörexcision med fria marginaler.

MR används för diagnostik av spridning inom CNS, och för bukorgan kan MR eller kontrastförstärkt ultraljud användas. Ultraljud kan vägleda finnålsbiopsi av icke-palpabla metastassuspekt förändringar som observerats med DT eller FDG-PET-DT. Vid inoperabel MCC med kliniskt misstänkta metastaser bör helkroppss FDG-PET-DT eller DT göras.

Adjuvant strålbehandling till tumörområdet bör erbjudas vid stadium I–III och inledas inom 4–6 veckor efter operation.

Patienter med positiv portvaktsskörtelbiopsi, eller kliniskt upptäckt och regional metastas verifierad via PAD eller cytologiskt, bör erbjudas lymfkörtelutrymning eller regional strålbehandling. Strålbehandling mot regionala lymfkörtlar bör erbjudas vid tumörer i stadium III som inte genomgått lymfkörtelutrymning, oavsett stadium om portvaktsskörtelbiopsi inte är möjlig eller inte lyckats, samt efter lymfkörtelutrymning vid extrakapsulär växt eller multipla engagerade lymfkörtlar. Inom huvud-halsregionen kan adjuvant strålbehandling till regionala lymfkörtlar övervägas även vid negativ portvaktsskörtelbiopsi.

Vid icke-resektabel lokal eller regional sjukdom samt vid metastaserad sjukdom bör systemisk behandling övervägas, i första hand med PDL1-hämmare. Andra alternativ är kirurgi, strålbehandling, isolerad hyperterm perfusion (ILP) och platinumbaserad cytostatikabehandling. För symtomkontroll vid avancerad MCC bör strålbehandling övervägas vid tumörsår och smärta.

Om patientens symtom är svårbehandlade eller situationen komplex av andra skäl, kan palliativt team kontaktas för rådgivning och stöd eller så kan patient remitteras till specialiserat palliativt team för kontinuerlig palliativ vård.

Klinisk uppföljning bör ske med inspektion av hudkostymen samt palpation av lymfkörtlarna var 3:e månad det första året och därefter var 6:e månad i upp till 3 år. Patienter med MCC stadium T1N0 kan följas var 6:e månad även under det första året. Bilddiagnostik med DT, FDG-PET-DT eller MRT hjärna rekommenderas vid klinisk misstanke om spridd sjukdom.

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet riktar sig till alla som utreder och behandlar patienter med Merkelcellscancer (MCC). Vårdprogrammet gäller för MCC hos vuxna (> 18 år), ICD C77. För barn < 18 år kontaktas omgående närmaste barnonkologiska center för utredning och diagnostik.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2023-08-22. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum sydöst.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2021-05-19	Version 1.0. fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan.
2021-08-31	Version 1.1 Avsnitt 8.4.1.3 Klinisk och patologisk stadiindelning: "Tumörstorlek" utbytt mot "klinisk tumördiameter". Fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan.
2022-05-10	Version 1.2 fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan. Publicering av KVASt-dokument samt mindre justeringar i avsnitt 8.1 Patologins roll i den diagnostiska processen samt i avsnitt 8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet, i enlighet med KVASt-dokumentet.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Version 1.3, 2023-08-22

Tillägg av information om MCC på ögonlock samt information om TRIM-studien. Tillägg av rekommendation angående primär bilddiagnostik vid MCC i huvud- och halsområdet, se kap [7 Fortsatt utredning efter diagnos](#).

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För MCC finns ännu inte något fastställt standardiserat vårdförlopp. Dock bör omhändertagande, utredning och behandling utföras utan väntetider och med största skyndsamhet på grund av cancerformens aggressivitet. I vårdprogrammet ges riktlinjer för tidsramar avseende utredning och behandling.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla det. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Primärvården har enligt hälso- och sjukvårdslagen ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). I lagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Enligt **vårdgarantin** (hälso- och sjukvårdslagen 2017:30 9 kap. 1 §) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

Annan relevant lagstiftning som berör cancervården är patientlagen och patientrörlighetsdirektivet.

Patientlagen (2014:821 3 kap.) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat möjliga alternativ för vård, förväntade väntetider, risk för biverkningar och om metoder för att förbygga sjukdom eller skada. Patienten har också rätt att få information om att hen har möjlighet att själv välja mellan likvärdiga behandlingar, att få en ny medicinsk bedömning och att få en fast vårdkontakt.

Enligt det så kallade **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns på sidorna om planerad vård utomlands hos Försäkringskassan.

2.5 Evidensgradering

Då MCC är en ovanlig cancerform saknas större randomiserade studier med prospektiva, statistiskt säkerställda data över prognos och behandlingsresultat. Vårdprogramgruppen har därför baserat sina rekommendationer resultat som dokumenterats i mindre studiegrupper, metaanalyser och den egna kollektiva erfarenheten. Evidensvärdering av rekommendationer har gjorts enligt GRADE med skalan starkt (+++), måttligt (++), begränsat (+) och otillräckligt (+) vetenskapligt underlag. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har inte gjorts. Alla rekommendationer är bedömda som GRADE (++), såvida inte annat anges. Avseende exempelvis checkpointhämmare, där prospektiva fas II-studier genomförts, är evidensen GRADE (+++). Målet har varit att i första hand skapa ett välfungerande arbetsverktyg och underlag för utredning och behandling i praktisk klinik. Vårdprogrammet baseras alltså inte på en fullständig vetenskaplig evidensanalys.

Rekommendationerna är ofta samlade i en ruta i inledningen av varje avsnitt. I vissa avsnitt är det svårt att bryta ut rekommendationerna från underlaget, och då är de i stället insprängda i texten.

I slutet av vårdprogrammet finns referenser.

Läs mer om GRADE här: www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/.

2.6 Förkortningar

Förkortning	Förklaring
AJCC	American Joint Committee of Cancer
AE1/AE3	Keratin-cocktail som detekterar cytokeratin 1–8, 10, 14–18 och 19
BerEP4	Immunohistokemisk färgning med antikropp mot EpCAM (epitelial cell adhesion enolase molecule)
CI	Confidence interval, konfidensintervall
CK20	Cytokeratin 20
CD56	Ett glykoprotein på cellytan som ses vid bl.a. neuroendokrina tumörer
CK7	Cytokeratin 7
CD99	Cluster of differentiation 99
C-myc	Ett protein nödvändigt för normal celledelning i normala celler, vid mutation blir c-myc en onkgen
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
DT	DT, datortomografi (skiktröntgen)
EES	Europeiska ekonomiska samarbetsområdet
EMA	European Medicines Agency
EWS-Fli-1	En proto-onkgen som förekommer hos majoriteten av Ewings sarkom
FDA	Federal Drug Administration
FDG	Fluorodeoxyglukos
FISH	Fluorescence in situ hybridization
Fli-1	Friend leukemia integration-1 transkriptionsfaktor, en proto-onkgen
FYSS	Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Gy	Gray
HR	Hazard ratio
LN	Lymph node, lymfkörtel
MCC	Merkelcellscancer
MCPyV	Merkelcellspolyomavirus
MDK	Multidisciplinär konferens
MRT	Magnetresonanstomografi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NT-rådet	Rådet för nya terapier
NRS	Numeric rating scale
NSE	Neuronspecifikt enolas
PAD	Patologisk-anatomisk diagnos
PAX5	Gen som kodar för Paired Box Protein 5

PCR	Polymerase chain reaction
PET	Positronemissionstomografi
PET-DT	Positronemissionstomografi kombinerad med datortomografi
RCC	Regionalt cancercentrum
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SPECT	Single photon emission computed tomography
SVF	Standardiserat vårdförlopp
TdT	Terminal deoxynucleotidyl transferase = DNA
TROG	Trans Tasman Radiation Oncology Group
TTF1	Ett protein på kromosom 14
UV	Ultraviolett
VAS	Visuell analog skala
WHO	World Health Organization, Världshälsoorganisationen
ÖNH	Öron, näsa, hals

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Det övergripande målet med detta vårdprogram är att ge en gemensam grund för handläggning av patienter med misstänkt eller bekräftad Merkelcellscancer (MCC), så att variationerna mellan olika regioner och sjukhus minimeras.

Då MCC är en mycket aggressiv cancerform är största skyndsamhet väsentlig vid utredning och behandling.

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

Rekommendationer

Merkelcellscancer (MCC) är en ovanlig men högaggressiv hudtumör där tidig upptäckt och snar behandling är av allra högsta vikt. MCC är vanligare hos patienter med

- hög ålder
- ljus hud
- kronisk UV-exponering i anamnesen (tänk på tidigare hudcancer som ett indirekt tecken på detta)
- immunsuppression (pga. medicinsk behandling, infektion, cancer eller annan sjukdom)
- infektion med Merkelcellspolyomavirus (MCPyV).

4.1 Bakgrund

Merkelcellscancer (MCC) är en ovanlig men aggressiv hudtumör. En tidigare benämning på MCC är trabekulär cancer. Genesen till MCC är omdiskuterad, se nedan, men traditionellt har MCC ansetts utgå från neuroendokrina celler, Merkelceller, i överhuden (epidermis). Ordinära Merkelceller och cellerna i MCC delar samma morfologi och histologi, men trots detta kan man inte med säkerhet säga att alla MCC uppstår från normala Merkelceller [1, 2].

Teorier finns till exempel om ett möjligt tumörcellsursprung från dermala fibroblaster, epidermala keratinocyter, eller en stamcell i huden [3, 4]. Framtida studier kommer sannolikt att kunna påvisa MCC:s tumörcellsursprung.

MCC utmärker sig genom sin snabba tillväxt och att den metastaserar lätt. Kliniskt presenterar sig MCC som en snabbväxande, fast, oöm, hudfärgad eller blårröd knuta i solexponerad hud. MCC misstas ofta för någon benign lesion såsom lipom, dermatofibrom, epidermal cysta eller pyogen granulom [5] varför rätt diagnos ofta fördröjs. MCC kan även likna basalcellscancer, skivepitelcancer, keratoakantom, hypo- eller amelanotiska melanom, kutana metastaser från annan intern malignitet (särskilt småcellig lungcancer) och tumörer utgående från hår- eller talgkörtlar (adnextumörer). För bilder på MCC, se bilaga 2 Bildbilaga. Sjukdomsutbredningen vid diagnos (lokal eller spridd sjukdom) har mycket stor betydelse för överlevnaden, varför det är viktigt att misstänka, diagnostisera och på rätt sätt åtgärda MCC så tidigt som möjligt.

4.2 Epidemiologi

Det är främst äldre personer (> 50 år) med ljus hudtyp som drabbas av MCC. I första hand uppkommer MCC på kroniskt solexponerade ytor av huden. MCC är i Sverige aningen vanligare hos män än hos kvinnor [6].

I Sverige var incidensen för MCC 0,19 per 100 000 personer åldersstandardiserat till världspopulationen år 2012 [6]. Man har sett en tydlig trend att incidensen för MCC ökar, inte bara i Sverige utan i hela världen [6-10] vilket anses dels bero på en ökad andel äldre i

befolkningen, men även på bättre diagnostik. I Sverige innebär det ca 50 nya patienter per år som diagnostiseras med MCC.

Internationellt har medelåldern för insjuknande rapporterats vara drygt 70 år [11] och i Sverige har medianåldern rapporterats till 81 år [6].

Forskning har visat att cirka 80 % av alla MCC uppstår på solexponerade lokaler [5]. I en stor analys från USA såg man att MCC var allra vanligast i huvud-halsregionen (43 %), följt av övre extremiteter och skuldror (24 %), nedre extremiteter inklusive höfter (15 %) och bålen (11 %) [12]. För Sverige sågs liknande siffror med 52 % av MCC lokaliserade i huvud-halsregionen följt av 19 % lokaliserade till övre extremiteter [6]. Ungefär 2,5 % av MCC utgår från ögonlocken. Histopatologisk analys av friska ögonlock har visat att Merkelcellerna framför allt är lokaliserade i anslutning till ciliernas hårfolliklar centralt på ögonlocket. Ögonlockstumörer sitter i ca 75 % av fallen i det övre ögonlocket nära ögonlockskanten [13].

4.3 Orsaker

MCC har ett omdiskuterat tumörcellsursprung (se avsnitt 4.1 Bakgrund) men har traditionellt ansetts utvecklas när Merkelceller i hudens översta lager (epidermis) transformeras och får maligna egenskaper. Flera faktorer har associerats med risken att utveckla MCC. Både yttre (exogena) och inre (endogena) faktorer spelar roll. Främst är det UV-strålning, immunsupprimerande behandling och infektion med Merkelcellspolyomavirus (MCPyV) som anges som viktiga *yttre* faktorer (se även 4.3.1). Ålder, hudtyp och immunpåverkande sjukdomar är viktiga *inre* faktorer som kan predisponera för MCC [5, 14-28].

Risk- och orsaksfaktorerna kan sammanfattas i följande lista:

- Ljus hud
- Hög ålder
- MCPyV-infektion
- Kumulativ UV-exponering
- Immunsuppression
 - HIV
 - B-cells maligniteter och andra hematologiska sjukdomar
 - Organtransplantation med påföljande immunsuppressiv medicinering
- Andra aktiva maligniteter.

4.3.1 Merkelcellspolyomavirusinfektion

År 2008 upptäckte man en ny typ av polyomavirus, MCPyV, i tumörmaterial från MCC [29]. MCPyV är ett naket, dubbelsträngat DNA-onkovirus som även kan påträffas i frisk vävnad hos människor utan MCC, men man vet inte prevalensen för virusinfektionen på befolkningsnivå. Idag vet man att MCPyV är vanligt förekommande hos vuxna människor [30-32], men trots att många i vuxen ålder är infekterade med MCPyV så utvecklar väldigt få MCC. Exakt patogenes och hur virusinfektionen påverkar celler till en malign transformation vet man ännu inte, men teorier finns (se nedan).

När man i olika länder undersökt virusförekomsten i tumörmaterial från MCC ses stora skillnader. I USA och andra länder i norra hemisfären har man visat att ca 80 % av alla MCC är associerade med förekomst av MCPyV. I Australien verkar dock endast ca 25 % av tumörerna

vara positiva för MCPyV [29, 33-37]. Den stora skillnaden i påvisad virusförekomst kan tyda på att MCC kan initieras på olika sätt, beroende på vilka riskfaktorer som dominerar, eller att analysmetoderna kan skilja sig åt.

Det är dock sannolikt att de flesta MCPyV-infektioner inte orsakar cancer [38]. Människor med MCC och MCPyV-infektion smittar inte och inga åtgärder behöver vidtas.

4.3.1.1 Sannolik patogenes för MCPyV-associerade respektive MCPyV-negativa MCC

Liksom vid all annan cancer krävs även vid MCC flera genetiska förändringar, mutationer, i värdcellen för att cancerutveckling ska börja. Vad som orsakar dessa mutationer kan variera, men för MCC misstänks MCPyV-infektion och mutationer på grund av UV-strålning vara de huvudsakliga orsakerna.

När MCPyV infekterar celler och virusets DNA integreras i värdcellens DNA kan vissa av värdcellens funktioner förändras, vilket leder till obalans i cellmiljön och förändring i cellernas funktionssätt. Man har sett att MCPyV ger upphov till i huvudsak två onko-proteiner som betraktas som drivande i cancerutvecklingen. MCPyV kan orsaka både ett avvikande uttryck av onkogener (som sätter igång cancerutveckling) och ett minskat uttryck av tumörsuppressorgener (gener vars genprodukter i normala fall motarbetar en felaktig cellproliferation). Detta sammantaget kan ge upphov till cancerutveckling. Studier har visat att MCPyV kan påverka onkogenen c-myc och hämma suppressorgenen retinoblastoma tumor suppressor protein (RB1). [39-43].

Patogenesen vid MCPyV-negativa MCC är fortfarande oklar, men studier har visat att det i dessa MCC föreligger en hög ”mutationsbörda” och att en stor andel av mutationerna är orsakade av UV-strålning [44-48]. Dessa UV-associerade MCC antyder att cancerutvecklingen kan skilja sig från de MCC där MCPyV förekommer.

4.3.2 Ärftlighet

Inga svenska studier finns som studerat om det finns en ärftlighet bakom fall med MCC. I internationell litteratur finns inte heller ärftliga fall av MCC beskrivna. Tumörernas somatiska mutationer (virusorsakade och/eller UV-orsakade) talar också för att mutationerna är förvärvade under livet och inte nedärvda.

KAPITEL 5

Primär- och Sekundärprevention

5.1 Levnadsvanor

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor som gäller levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens [Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor](#).

Sedan 2019 är Strålsäkerhetsmyndigheten nationellt ansvarig för primär prevention av hudcancer. Läs mer i [Strålsäkerhetsmyndighetens råd och rekommendationer om sol och solarier](#).

WHO, världshälsoorganisationen, har också sammanställt 12 råd som syftar till att medvetandegöra människor om hälsosamma levnadsvanor för att själv kunna minska risken att drabbas av cancer, [Europeiska kodexen mot cancer](#) [49].

5.1.1 Yttre riskfaktorer

MCC beror, liksom de flesta andra hudcancerformerna, i hög utsträckning på UV-strålning. Det är därför viktigt att på en befolkningsnivå informera om sunda vanor i soliga miljöer. För MCC är en kumulativ exponering av UV-ljus (inkluderande artificiellt UV-ljus från till exempel solarier) av stor betydelse. Det är därför viktigt att rikta in de preventiva insatserna mot att få människor att ändra sitt generella beteende i soliga miljöer och förstå att UV-bestrålning sker även utanför stranden eller semesterresan.

Immunsuppression genom läkemedel eller andra sjukdomar är en annan viktig riskfaktor att upplysa sin patient om. De som får immunpåverkande läkemedel bör särskilt informeras om en generellt ökad risk för hudcancer, inklusive MCC (se även avsnitt [4.3 Orsaker](#)). Risken för hudcancerutveckling hänger dock intimt ihop med UV-exponering, varför den primära preventionen i första hand bör inriktas mot minskad UV-exponering.

5.2 Primärprevention

Rekommendationer

- Individuellt anpassade solskyddsråd kan ges baserade på Strålsäkerhetsmyndighetens råd*.
- Användning av solarier i kosmetiskt syfte bör avrådas, särskilt för personer under 18 år.
- Farhågan för en ökad risk för D-vitaminbrist om man vistas mindre i solen bör inte påverka strävan att minska UV-exponeringen i befolkningen.

Strålsäkerhetsmyndighetens råd (lätt modifierade)

- Det bästa skyddet mot intensiv eller längre UV-exponering är kläder, hatt och solglasögon.

- Komplettera med upprepad användning av solskyddsmedel, där kläder, hatt och solglasögon inte kan skydda.
- Solen är som starkast när den står som högst på himlen, vilket den gör mitt på dagen klockan 11–15 sommartid.

För att förhindra uppkomst av MCC rekommenderas i första hand att minska risken för UV-orsakade mutationer. Man vet att UV-exponering dämpar immunförsvaret, vilket därigenom också kan samverka till uppkomst av hudcancer, inklusive MCC. Den bästa primärpreventionen är därför att undvika att bränna sig i solen (akut solskada) samt att minska den totala (successivt adderade) UV-exponeringen under livet. Det finns (idag) inget känt sätt att skydda sig mot en MCPyV-infektion, varför ingen specifik preventionsåtgärd kan rekommenderas för detta.

5.3 Sekundärprevention

Rekommendationer

- Möjligheter bör ges att få misstänkta hudförändringar undersöka.
- Läkare bör känna igen alarmsymtom och högriskindivider för MCC.
- Högriskgrupper bör undervisas i hur de själva bör undersöka sin hud och ges god tillgänglighet till hudundersökning inom sjukvården.

Tidig upptäckt av MCC är avgörande för överlevnaden i sjukdomen, varför medvetenhet om att cancerformen finns och hur den kan se ut är viktigt att förmedla till läkare, övrig vårdpersonal och riskgrupper. För diagnostisering, se avsnitt [6.2 Symtom och kliniska fynd](#). Se även bilaga 2 Bildbilaga.

Högriskindivider såsom immunsupprimerade patienter bör av behandlande läkare instrueras särskilt om vikten av att själva vara uppmärksamma på avvikande hudförändringar och kontakta sjukvården vid misstanke om sådana. Individualiserad uppföljning inom sjukvården, i enlighet med riktlinjer för till exempel organtransplanterade personer, bör i övrigt tillämpas.

God tillgänglighet i sjukvården är viktig för att underlätta för de patienter som vill söka för en misstänkt hudförändring.

KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning fram till PAD-svar

6.1 Praktiska råd vid klinisk diagnostik

Patienter som söker för en ny tillkommen, snabbt växande hudförändring bör alltid undersökas prioriterat. Vid undersökningen bör hela hudkostymen kontrolleras och ytliga lymfkörtlar palperas. Ett snart omhändertagande är mycket betydelsefullt för att snabbt kunna verifiera Merkelcellscancer (MCC) och eventuell spridd sjukdom. Den kliniska diagnosen av MCC är ofta fördröjd på grund av okunskap om tumörens utseende och kliniska presentation [50]. Den engelska akronymen med de kliniska kriterierna AEIOU kan vara till hjälp för att misstänka att en lesion är MCC [5]:

- **A**symtomatisk lesion.
- **S**nabbväxande lesion (**E**xpanding rapidly).
- **I**mmunsuppression.
- **Å**lder > 50 år (**O**lder than age 50 years).
- **K**roppsdel exponerad för **U**V-ljus.

Närmare 9 av 10 patienter med MCC uppfyller minst tre av dessa kriterier. Närvaro av minst tre av dessa kriterier bör därför föranleda att hudförändringen skyndsamt biopseras eller helst excideras i sin helhet, med begäran om snabb svar för histopatologisk bedömning, för att kunna fastställa diagnosen [5].

6.2 Symtom och kliniska fynd

Klinisk diagnostik av MCC är en utmaning. MCC är ofta en asymtomatisk, snabbt växande, oftast solitär, kutan eller subkutan tumör lokaliserad framförallt på solexponerade lokaler. Drygt hälften av alla MCC uppstår i huvud-halsregionen, men kan vara lokaliserade varsomhelst på övriga hudkostymen [6, 50-53]. Kliniskt noteras oftast en röd-rosa till violett knuta i huden, vilken ofta felaktigt tolkas som en benign hudförändring (t.ex. cysta, chalazion, lipom eller pyogen granulom) [5] eller annan malign tumör (t.ex. skivepitelcancer, basalcellscancer, lymfom eller metastas) [50]. Makroskopisk ulceration förekommer men är inte specifikt för MCC. I ögonregionen sitter tumören typiskt nära ögonlockskanten i övre ögonlocket och är ofta associerad med milphosis (ögonfransförlust) [54].

MCC metastaserar i huvudsak till regionala lymfkörtlar, hud, lunga, skelett och hjärna [1]. På grund av att många MCC ofta diagnostiseras i ett sent skede kan det redan vid diagnos förekomma samtidig spridd sjukdom, vilket är viktigt att diagnostisera tidigt. Man ska därför alltid ta för vana att palpera ytliga lymfkörtlar på patienter med oklara snabbväxande tumörer.

För bilder på MCC, se bilaga 2 [Bildbilaga](#).

6.3 Anamnes, klinisk undersökning

Anamnestiska uppgifter om hur snabbt lesionen kommit och om eventuell immunsuppression (på grund av läkemedel eller andra sjukdomar) föreligger är viktigt att ta reda på. En klinisk undersökning av förändringen, omkringliggande hud samt ytliga lymfkörtelstationer ingår i status.

Patienter som söker på grund av en snabbt växande (inom 3 månader), röd-violett eller rosa hudförändring, ofta utan symtom, bör därför utredas vidare med högprioriterad excision eller biopsi av tumören [5]. I den kliniska undersökningen bör om möjligt dermatoskopi och foton ingå.

6.3.1 Dermatoskopi

Specifika dermatoskopiska fynd för MCC saknas ännu, men så kallade ”milky red areas”, polymorfa kärl, linjära-irreguljära kärl samt förgrenade kärl har beskrivits [55-58]. Dermatoskopi bör generellt användas frikostigt vid undersökning av alla hudtumörer. Bilddokumentation både makroskopiskt och dermatoskopiskt är en stor fördel och kan gärna bifogas remiss vid fortsatt utredning. Detta kan bidra till framtida ökade kunskaper om dermatoskopiska särdrag för MCC. För exempel på MCC sett genom dermatoskop, se bild 1–7 i bilaga 2 [Bildbilaga](#).

6.3.2 Diagnostisk excision

När alarmsymtom för okänd hudtumör eller specifikt MCC uppstår (se avsnitt [6.1 Praktiska råd vid klinisk diagnostik](#)) bör man sträva efter en högprioriterad utredning och diagnos, baserad på histopatologisk undersökning. Detta uppnås enklast med en diagnostisk excision eller hudbiopsi om tumören är lättillgänglig för denna diagnostik. Om tumören finns på en lokal där det är lätt att excidera den i sin helhet är det att föredra framför partiell biopsitagning. Väntetid på excision får dock inte fördröja utredningen utan bör prioriteras i klass med hudmelanom. Det finns inga randomiserade studier på klinisk marginal vid diagnostisk excision. Radikalitet är dock viktigt och en liten klinisk marginal (2 mm) rekommenderas.

Vid misstanke om MCC rekommenderas begäran om snabb svar för histopatologisk bedömning. Före excisionen bör primärtumörens största mått (största längd och bredd) mätas i mm med linjal eller måttband och anges i PAD-remissen och journal. Tumören kan ha tillväxat sedan föregående bedömning, och de kliniska måtten vid operationstillfället ligger till grund för stadiindelningen. Excisionspreparatet bör inte skäras genom, då detta kan försvåra patologernas diagnostik. Se även avsnitt [8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet](#) och kapitel [10 Primär behandling](#).

6.3.3 Biopsier

All biopsitagning görs med fördel inom specialistsjukvården, där man lättare kan göra en differentialdiagnostisk bedömning mot hypo- eller amelanotiska maligna melanom (som inte bör biopsieras utan excideras i sin helhet).

Biopsin bör tas där tumören är tjockast. Om varken hudstansbiopsi eller diagnostisk excision är möjlig rekommenderas finnålsbiopsi eller mellannålsbiopsi. Se även avsnitt [8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet](#).



6.4 Ingång till SVF

I Sverige saknas ett standardiserat vårdförlopp (SVF) för MCC, men hög prioritering av handläggningen är nödvändig. Tiden från klinisk misstanke om MCC till biopsi eller diagnostisk excision och diagnos bör vara minst i paritet med tidsprioriteringen för hudmelanom.

6.5 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienterna bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds.
- Patienterna bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.
- Patienterna bör få kontaktuppgifter till sjukvården och information om fortsatt planering och ska erbjudas en kontaktsjuksköterska.
- Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro [59, 60].
- Alla beslut om utredning och behandling ska ske i samråd med patienten, och även med de närstående om patienten önskar. Patienter ska vid behov erbjudas professionell tolk.

6.5.1 Hållpunkter för diagnosbesked och uppföljande samtal

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till en ny medicinsk bedömning.
- Ge praktisk information, t.ex. vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som hen kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.

- Dokumentera tydligt i journalen vilken diagnosinformation som gavs samt hur beskedet emottogs av patient och närstående.

Vid uppföljande samtal:

- Komplettera informationen från diagnosbeskedet.
- Be patienten att själv berätta vad hen vet om diagnos och planerad behandling.
- Komplettera därefter med ytterligare information.
- Upprätta "Min vårdplan" i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Informera om och börja använda strukturerade bedömningsinstrument (som till exempel för att bedöma rehabiliteringsbehov och planera insatser).

6.5.2 Omvårdnad vid diagnosbesked

Det är vanligt med chock och oro i samband med diagnosbesked, och de flesta patienter har stort behov av information, stöd och förståelse för sina egna reaktioner. Patienten bör alltid rekommenderas att ta med sig en närstående [61, 62]. Ofta är det ordet "cancer" som ger en chock, och det är svårt att i detta skede ta in information [61]. Patienten och närstående bör erbjudas att en kontaktsjuksköterska är med vid diagnosbesked och liknande samtal, för att kunna ge stöd och efteråt följa upp vad som sagts. Den snabba progressen och den dåliga prognosen vid MCC gör att många vårdinsatser behöver komma igång fort, och kontaktsjuksköterskan har en viktig roll i att samordna vården med utgångspunkt i den dialog och de beslut som tas under samtalet.

KAPITEL 7

Fortsatt utredning efter diagnos

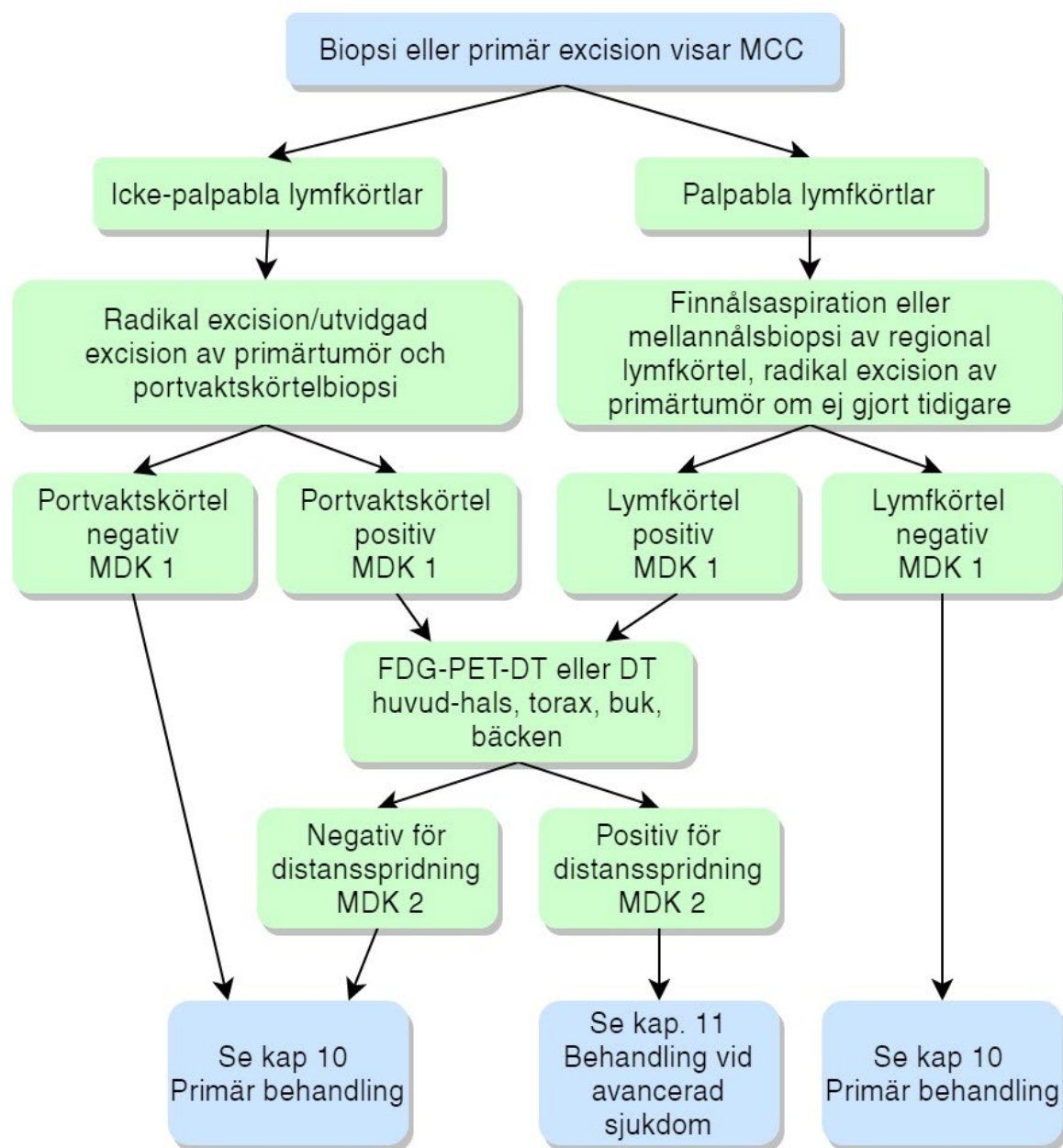
Evidens och rekommendationer

- Radikal eller utvidgad excision, gärna med 1-2 cm marginal ned till muskelfascia, perikondrium eller periost, bör ske skyndsamt efter biopsi eller diagnostisk excision som visat MCC.
- Primär bilddiagnostik innan eventuell SN diagnostik rekommenderas inte rutinmässigt, men bör övervägas vid avancerad Merkelcellscancer (MCC) i huvud- och halsområdet (\geq T2) och/eller vid suspekt tumörväxt ner i fascia, muskel, brosk eller ben, vid kranialnervspåverkan samt vid palpabla regionala lymfkörtlar på halsen.
- Portvaktskörtelbiopsi rekommenderas i samband med radikal excision (efter biopsi) eller utvidgad excision (om tidigare radikalt exciderat med snäv marginal) för patienter med MCC med kliniskt negativa (icke-palpabla) regionala lymfkörtlar.
- Mellannålsbiopsi eller finnålsaspiration rekommenderas till alla patienter med MCC med palpabla regionala lymfkörtlar. Metod väljs efter vad som ger snabbast svar.
- Efter kirurgisk behandling bör patienter diskuteras på MDK.
- Patienter med regional spridning till lymfkörtlar bör utredas med helkroppss-FDG-PET-DT eller DT hjärna, torax, buk och bäcken för bedömning av eventuell spridd sjukdom.

7.1 Utredning

Det finns inget standardiserat vårdförlopp för Merkelcellscancer (MCC), dock bör hela förloppet ske skyndsamt.

7.2 Algoritm för diagnos och utredning efter PAD-svar



[63]

7.2.1 Excision eller utvidgad excision av primärtumören

Målet med kirurgisk behandling är att tumören excideras radikalt [63]. I bästa fall åstadkoms detta redan vid den diagnostiska excisionen (se avsnitt [6.3.2 Diagnostisk excision](#)) men om den diagnostiska excisionen inte varit radikal, om en partiell biopsi varit diagnosgrundande eller om portvaktsskörtelbiopsi är aktuellt oavsett radikalitet behöver en utvidgad excision göras, gärna med 1–2 cm marginal och ned till muskelfascia [63]. Mindre marginal är acceptabelt så länge radikalitet uppnås och särskilt om postoperativ strålbehandling kommer att erbjudas. Bäst är om man kan

primärsluta defekten för att skyndsamt kunna initiera postoperativ strålbehandling [64]. Det krävs fler studier för att bestämma optimal kirurgisk behandling för tidiga stadier av MCC [65]. Mohs kirurgi, med perioperativ marginalbedömning, används internationellt på vissa lokaler när det är sparsamt med vävnad men tekniken erbjuds inte för MCC i Sverige för närvarande [66, 67]. Se även avsnitt [10.1 Kirurgisk behandling](#).

7.2.2 Råd vid praktisk diagnostik

Oklara biopsisvar och svar som inte stämmer med den kliniska bedömningen ska diskuteras med patolog och helst vid MDK.

7.2.3 Remissuppgifter vid vidare utredning av MCC

Patienten bör remitteras till universitetssjukhus med tillgång till specialister inom kirurgi med kompetens för hudtäckning och rekonstruktion av huddefekter på extremiteter, bål och inom huvud-halsområdet, samt för portvaktsskörtelbiopsi och lymfkörtelutrymning. Innehåll i remissen efter PAD-bekräftad MCC:

- Lokalisation och storlek.
- Foto.
- Anamnes (fynd efter hudkostymkontroll och lymfkörtelstationer), allmäntillstånd och samsjuklighet, läkemedel (särskilt trombocythämmare eller antikoagulantika), social situation, eventuella språkhinder eller funktionsnedsättning.
- PAD-svar inklusive datum för biopsi.
- Hur patienten fick sitt PAD-besked.
- Kontaktuppgifter till patienten inklusive aktuella telefonnummer.
- Uppgifter för direktkontakt med inremitterande (direktnummer).

7.2.4 Utredning av regionala lymfkörtlar

7.2.4.1 Icke-palpabla regionala lymfkörtlar

Portvaktsskörtelbiopsi är en viktig undersökning för att identifiera subkliniska regionala lymfkörtelmetastaser, för klinisk stadieindelning och behandling [63]. Portvaktsskörtelbiopsi rekommenderas för alla patienter med MCC med kliniskt icke-palpabla regionala lymfkörtlar [63]. För patienter där portvaktsskörtelbiopsi inte är möjlig på grund av kirurgitekniska begränsningar kan strålbehandling vara ett alternativ [68, 69].

Patienter med positiv portvaktsskörtelbiopsi (se avsnitt [7.2.4.2 Palpabla regionala lymfkörtlar](#)) bör utredas vidare för bedömning av metastaserad sjukdom. I fall där ingen metastaserande sjukdom upptäckts bör strålbehandling av regionala lymfkörtelstationer efter eventuell lymfkörtelutrymning göras. Preliminär evidens har visat bra resultat av strålbehandling mot lymfkörtelstationer särskilt hos patienter där stora kirurgiska ingrepp inte kan göras [68]. Utan adjuvant strålbehandling kan 17 % av patienterna med tumör < 1 cm få metastaser till regionala lymfkörtlar [70, 71].

Adjuvant strålbehandling av tumörområdet och vid regional spridning även regionala lymfkörtlar rekommenderas för patienter med en eller flera av följande riskfaktorer för återfall [72]:

- primärtumör > 1 cm
- primär tumör i huvud-halsregionen
- positiva eller begränsade kirurgiska resektionsmarginaler
- lymfovaskulär invasion
- flera positiva regionala lymfkörtlar
- extrakapsulära metastaser
- immunsupprimerade patienter.

7.2.4.2 Palpabla regionala lymfkörtlar

Kliniskt misstänkta metastaser i en regional lymfkörtel bör undersökas, exempelvis med finnålsaspiration eller mellannålsbiopsi. Om biopsi bekräftar metastaser i lymfkörteln bör patienten utredas med helkroppsp-PET eller DT huvud-hals, torax, buk och bäcken med kontrast, med eller utan MRT hjärna, för att identifiera och kvantifiera regionala och distala metastaser. [63]. Om radiologi inte visar distala metastaser rekommenderas MDK för ställningstagande till strålbehandling med eller utan lymfkörtelutrymning. Adjuvant cytostatikabehandling visar ingen påverkan på överlevnad [63].

7.2.5 Radiologisk utredning

Initial radiologisk undersökning efter PAD-verifierad MCC är fortfarande omdiskuterad. Generellt rekommenderas inte initial radiologisk undersökning för bedömning av subkliniska eller regionala lymfkörtelmetastaser hos patienter utan kliniskt misstänkta regionala lymfkörtelmetastaser [63]. Portvaktskörtelbiopsi (SNB) är istället den mest pålitliga åtgärden för att identifiera subkliniska regionala lymfkörtelmetastaser [63]. Primär bilddiagnostik innan eventuell SN diagnostik bör dock övervägas vid avancerade MCC i huvud- och halsområdet (\geq T2) och/eller vid suspekt tumörväxt ner i fascia, muskel, brosk eller ben, vid kranialnervspåverkan samt vid palpabla regionala lymfkörtlar på halsen [73], [74]. Helkroppsradiologisk undersökning rekommenderas endast för patienter som har icke-operabel MCC med kliniskt misstänkta metastaser. För att vid dessa tillfällen identifiera och kvantifiera regionala och distala metastaser bör helkroppsp-FDG-PET-DT med diagnostisk DT (med i.v. kontrastmedel), alternativt enbart DT med i.v. kontrastmedel utföras [63]. Vid de flesta kliniska FDG-PET-DT-undersökningar används som markör sockeranalogen FDG (fluorodeoxyglukos) kopplad till 18-F.

MR används för diagnostik av spridning inom CNS eller karakterisering av fokala, metastassuspekta förändringar i bukens parenchymatösa organ. Kontrastförstärkt ultraljud kan användas för att karakterisera malignitetsmisstänkta fokala förändringar i bukens parenchymatösa organ, särskilt lämpligt där injektion av jod- eller gadolinium kontrastmedel är kontraindicerad. Ultraljud används för att vägleda finnålsbiopsi av metastassuspekta, icke-palpabla förändringar som observerats vid tidigare DT/ FDG-PET-DT [75].

7.2.6 Merkelcellspolyomavirus-serologi

Merkelcellspolyomavirus (MCPyV) serologi för att detektera antikroppar mot proteinet ”small T-antigen” (T-Ag) används inte för närvarande i Sverige, men studier har visat att seronegativa patienter har högre risk för återfall. Hos seropositiva patienter kan hög titer betyda att risken för

återfall är lägre [\[63\]](#). Det har också beskrivits att initial provtagning för T-Ag ger prognostisk information som kan påverka uppföljningen [\[76-79\]](#). Se även avsnitt [4.3.1 Merkelcellspolyomavirusinfektion](#).

KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

Rekommendationer

- Diagnostisk stansbiopsi bör tas där tumören är som tjockast men inte inom ulcererat område.
- Excisionspreparatet eller tumören bör inte skäras igenom eller delar avlägsnas av provtagaren då det försvårar orientering, radikalitetsbedömning och adekvat sampling av tumörmaterialet.
- Misstänk eller uteslut Merkelcellscancer (MCC) vid ”små-, blåcelliga tumörer”.
- Primär immunohistokemisk utredning: CK20, synaptofysin, CK7, TTF1, CD56, CD45, S100 samt CD99 bör utföras i samtliga fall av misstänkt MCC [80, 81].
- Perinukleär dot-like eller diffus cytoplasmatisk CK20 reaktivitet [82, 83] och samtidig synaptofysin-positivitet är obligatorisk för diagnosen av MCC.
- Invasionsnivå anges alltid i svaret då denna uppgift samt *klinisk diameter* avgör stadiindelningen.

8.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Syftet med det histopatologiska utlåtandet är att ge behandlande läkare information som behövs för optimal behandling och prognosbedömning av patientens Merkelcellscancer (MCC).

De viktigaste delarna i den histopatologiska bedömningen är korrekt diagnos, bedömning av tumörens invasionsnivå samt mikroskopisk bedömning av radikalitet. Den kliniska tumördiametern och invasionsnivån nedom subkutan fettvävnad är avgörande för prognosen och är grunden för klassifikation av MCC enligt AJCC 8 [12]. Övriga histopatologiska riskfaktorer som är associerade med sämre prognos men inte används i klassificering och stadiindelning är ökad tumörtjocklek enligt Breslow, mitosförekomst, infiltrativ växtmönster, lymfovaskulär invasion och samtidig förekomst av annan malignitet [84].

Immunhistokemiskt uppvisar MCC både epiteliala och neuroendokrina drag [85]. Immunohistokemisk undersökning med antikroppar mot CK20, synaptofysin samt CK7, TTF1, CD56, CD45, S100, CD99 bör utföras i samtliga fall av misstänkt MCC [81]. Perinukleär dot-like eller diffus cytoplasmatisk CK20 reaktivitet [82, 83] och samtidig synaptofysin-positivitet är obligatorisk för diagnosen av MCC. Kutana tumörer med neuroendokrin differentiering som saknar CK20 reaktivitet klassificeras som neuroendokrin cancer UNS och kräver klinisk korrelation och vidare utredning.

Lymfkörtelmetastaser påvisas hos ca 26 % av patienter med MCC och är associerade med sämre överlevnad [12]. Dödligheten vid regionala metastaser är lägre än vid fjärrmetastaserad sjukdom (5-årsöverlevnad 35,4 % respektive 13,5 %) [12]. Portvaktskörtelbiopsi rekommenderas vid utredningen av samtliga patienter med MCC utan palpabla lymfkörtelmetastaser. Det finns inget allmänt accepterat protokoll för undersökning av portvaktskörtel men användning av immunohistokemiska färgningar [86] rekommenderas för att öka detektionsnivån. Lämpligast

används de antikroppar som den aktuella tumören uttrycker starkast enligt följande protokoll (HE, antikropp 1, antikropp 2, HE). Identifiering av en enda Merkelcell i en portvaktscörtel är tillräckligt för klassifikation som metastas.

Histopatologiskt kan MCC vara svår att skilja från andra lågt differentierade, kutana och icke-kutana maligniteter som inräknas i gruppen ”små-, blåcelliga tumörer” [87, 88].

Samtliga dessa maligniteter saknar CK20 reaktivitet [87, 88].

Viktiga CK20-negativa differentialdiagnoser och fallgröpar är:

- Småcellig lungcancer: kutana metastaser av småcellig lungcancer uppvisar typiskt reaktivitet med TTF-1 och oftast CK7 [89, 90]. TTF-1-positiva Merkelcellscarcinom har dock rapporterats med klon SPT24 och SP141 [81, 91].
- Malignt melanom: den småcelliga varianten är en ovanlig fenotyp av malignt melanom [92]. Melanocytära markörer som HMB-45, Melan-A, och S-100 eller SOX10 bekräftar diagnosen.
- Ewings sarkom: uppvisar reaktivitet med CD56, CD99 och Fli-1. I tveksamma fall kan FISH för Ewings translokation eller PCR för ESW-Fli-1 fusionsprodukt vägleda [87].
- Basalcellscancer: kan uttrycka vissa neuroendokrina markörer som chromogranin A, CD56 och i sällsynta fall synaptofysin. MCC uppvisar ofta reaktivitet med Ber-EP4 i likhet med BCC [93-95].
- Lymfoblastiskt lymfom av både av T- och B cellstyp uttrycker TdT och kan vara CD45 negativ. Majoriteten av MCC uppvisar reaktivitet med TdT och PAX5, liksom B-cells lymfoblastiskt lymfom [96, 97].

8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Samtliga preparat skickas i ett tillräckligt stort kärl med 4-procentig buffrad formalin och med åtminstone 10 x preparatets volym. Preparatburken ska vara markerad med patientens namn, personnummer, typ av preparat och lokalisation med sidoangivelse i relevanta fall.

Preparatet bör hanteras varsamt, i synnerhet stansbiopsier, för att undvika artefakter som försvårar bedömningen (fragmentering, klämartefakter). Detta gäller i synnerhet MCC som är extra känsligt för klämskador och uttorkning, vilket kan äventyra diagnostiken och resultatet av den immunhistokemiska analysen.

Biopsier tas lämpligast där tumören är som tjockast men inte ulcererad. Excisionspreparatet eller tumören får inte skäras igenom då det försvårar orientering, radikalitetsbedömning och adekvat sampling av tumörmaterialet. Delar av preparatet får inte avlägsnas. Vid avsteg från dessa rutiner krävs samråd med handläggande patologavdelning.

Excisionspreparat kan märkas med sutur för orientering. Tunna eller svårorienterade preparat, till exempel från huvud- och halsområdet, nålas med fördel på korkplatta. Skiss eller bild kan eventuellt bifogas.

8.3 Anamnestisk remissinformation

Remissinformation till patologen.

I samband med provtagning ska följande anges:

- Frågeställning.
- Tumörens lokalisation.
- Tumörens diameter i mm.
- Typ av preparat: excision, stansbiopsi, shavebiopsi, curretage,
 - vid biopsi: var i tumören har biopsin tagits (perifert, centralt, annat).
- Klinisk excisionsmarginal.
- Anamnes, ange särskilt
 - immunosuppression (till exempel autoimmuna sjukdomar, organtransplantation, HIV)
 - tumörens utveckling över tid
 - tidigare behandlad eller recidiverande MCC
 - hudcancer eller annan malignitet (KLL, annan blodmalignitet, solida tumörer).
- Kliniskt utseende, eventuellt foto.
- Uppgifter för direktkontakt med inremitterande (direktnummer).

8.4 Klassificering av tumören

Obligatoriska uppgifter i en histopatologisk bedömning

- Diagnos.
- Invasionsnivå: dermis, subkutan fettvävnad, fascia, muskulatur, brosk, skelett.
- Radikalitet: MCC i resektionsytan: ja/nej.
- Övriga uppgifter som bör anges om förekommande: lymfovaskulär invasion, anslutande annan cancer (skivepitelcancer, basalcelscancer, aktinisk keratos, annat).

8.4.1 Klassifikation och stadieindelning

Klinisk tumördiameter och tumörens invasionsnivå är grunden för klassifikationen av MCC i huden enligt AJCC8 [12, 98]. *AJCC T categories for eyelid carcinoma* medger en mer detaljerad stadieindelning för tumörer mindre än 2 cm. Det kan vara en fördel att klassificera MCC på ögonlock enligt denna klassifikation då tumörstorleken har prognostisk betydelse. Till exempel har den förväntade sjukdomsfria överlevnaden för patienter med MCC på ögonlock i stadium T2a eller mindre visat sig vara 100 % efter 3 år [99].

8.4.1.1 Klinisk TNM-stadieindelning av MCC, AJCC VICC 8:e upplagan

Primärtumör

T-stadium	T-kriterier
Tx	Vävnadsprovet otillräckligt för kategorisering av tumör
T0	Okänd primärtumör
Tis	Tumör in situ
T1	Tumörens diameter ≤ 2 cm
T2	Tumörens diameter > 2 cm upp till ≤ 5 cm
T3	Tumörens diameter > 5 cm
T4	Tumörväxt ner i fascia, muskel, brosk eller ben

Angående prognostisk klinisk stadieindelning, se tabell 8.4.1.3 Klinisk och patologisk stadieindelning.

Regional spridning

N-stadium	N-kriterium
Nx	Regionala lymfkörtelmetastaser kan inte bedömas
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
N1	Regional lymfkörtelmetastas
N2	In transit-metastas utan regional lymfkörtelmetastas
N3	In transit-metastas med regional lymfkörtelmetastas

Distala metastaser

M-stadium	M-kriterier
M0	Inga bevis för distala metastaser efter klinisk eller radiologisk undersökning
M1	Kliniskt eller radiologiskt bevis för distala metastaser
M1a	Distala metastaser i hud, subcutis eller distal lymfkörtelmetastaser
M1b	Lungmetastaser
M1c	Distala metastaser i andra inre organ

[63]

8.4.1.2 Patologisk stadieindelning av MCC enligt AJCC8/ UICC 8:e upplagan

Primärtumör (pT)

Patologisk T-kategori motsvarar klinisk T-kategori, se avsnitt [8.4.1.1 Klinisk TNM-stadieindelning av MCC, AJCC VICC 8:e upplagan](#).

Regional spridning (pN)

pN-stadium	pN-kriterium
pNx	Regionala lymfkörtlar kan ej bedömas (tidigare avlägsnade av annan orsak eller ej avlägsnade för patologisk bedömning)
pN0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser vid patologisk bedömning
pN1	Regional lymfkörtelmetastas
pN1a(sn)	Kliniskt okänd regional lymfkörtelmetastas, identifierad vid portvaktskörtelbiopsi
pN1a	Kliniskt okänd regional lymfkörtelmetastas, identifierad efter lymfkörtelutrymning
pN1b	Kliniskt och/eller radiologiskt påvisad regional lymfkörtelmetastas, mikroskopiskt bekräftad
pN2	In transit-metastas utan regional lymfkörtelmetastas
pN3	In transit-metastas med regional lymfkörtelmetastas

Fjärrmetastaser (pM)

pM-stadium	pM-kriterier
pM0	Inga bevis för distala metastaser efter klinisk eller radiologisk undersökning
pM1	Distala metastaser, mikroskopiskt bekräftat
pM1a	Distala metastaser i hud, subcutis eller distal lymfkörtelmetastaser, mikroskopiskt bekräftat
pM1b	Lungmetastaser, mikroskopiskt bekräftat
pM1c	Distala metastaser i andra inre organ, mikroskopiskt bekräftat

8.4.1.3 Klinisk och patologisk stadiindelning

Stadium		Primärtumör-område	Lymfkörtlar	Fjärrmetastaser
0		In situ	N0: Inga metastaser till lymfkörtlar	M0: Inga fjärrmetastaser
I	Klinisk	T1: ≤ 2 cm max klinisk tumördiameter	N0: Lymfkörtlar kliniskt utan spridning (ingen patologisk undersökning gjord)	M0: Inga fjärrmetastaser
I	Patologisk	pT1 ≤ 2 cm max klinisk tumördiameter	pN0: Lymfkörtlar utan spridning (patologisk undersökning)	pM0: Inga fjärrmetastaser
IIA	Klinisk	T2, T3: > 2 cm klinisk tumördiameter	N0: Lymfkörtlar kliniskt utan spridning (ingen patologisk undersökning gjord)	M0: Inga fjärrmetastaser

Stadium		Primärtumör-område	Lymfkörtlar	Fjärrmetastaser
			undersökning gjord)	
IIA	Patologisk	pT2, pT3: > 2 cm klinisk tumördiameter	pN0: Lymfkörtlar utan spridning (patologisk undersökning)	pM0: Inga fjärrmetastaser
IIB	Klinisk	T4: Primärtumör invaderar ben, muskel, fascia eller brosk	N0: Lymfkörtlar kliniskt utan spridning (ingen patologisk undersökning gjord)	M0: Inga fjärrmetastaser
IIB	Patologisk	pT4: Primärtumör invaderar ben, muskel, fascia eller brosk	pN0: Lymfkörtlar utan spridning (patologisk undersökning)	pM0: Inga fjärrmetastaser
III	Klinisk	Alla T	N1, N2, N3: Lymfkörtlar kliniskt med tumör (ingen patologisk undersökning gjord)	M0: Inga fjärrmetastaser
IIIA	Patologisk	pT1, pT2, pT3, pT4	pN1a, pN1a(sn): Lymfkörtlar positiva enbart med patologisk undersökning (ej kliniskt upptäckbara)	pM0: Inga fjärrmetastaser
IIIA		pT0: Ej upptäckbar ("okänd primärtumör")	pN1b: Lymfkörtlar kliniskt med tumör och bekräftade via patologisk undersökning	pM0: Inga fjärrmetastaser
IIIB	Patologisk	Alla pT	pN1b, pN2, pN3: Lymfkörtlar kliniskt med tumör och bekräftade via patologisk undersökning ELLER in transit-metastaser	pM0: Inga fjärrmetastaser
IV	Klinisk	Alla T	Alla N: +/- regionala lymfkörtlar involverade	M1: Fjärrmetastaser konstaterade vid klinisk undersökning
IV	Patologisk	Alla pT	Alla pN: +/- regionala lymfkörtlar involverade	pM1: Fjärrmetastaser konstaterade vid patologisk undersökning

KAPITEL 9

Multidisciplinär konferens

Multidisciplinära konferenser (MDK) ökar sannolikheten för att patienterna ska få bästa möjliga behandling och är viktiga för utbildning samt för identifiering av patienter som kan inkluderas i kliniska studier. I samtliga fall av Merkelcellscancer (MCC) ska en MDK hållas.

MDK kan följas av, eller till viss del ersättas av, ett mottagningsbesök där patienten träffar kirurg, onkolog samt kontaktsjuksköterska samtidigt, en så kallad multidisciplinär mottagning. En sådan mottagning innebär en fördel för patienterna eftersom de får ta del av information från både onkolog och kirurg. Det förutsätter att demonstration av bilddiagnostik och patologpreparat inte är nödvändigt.

I nedanstående situationer bör ytterligare en MDK eller en multidisciplinär mottagning genomföras före behandlingsbeslut:

- Vid återfall efter kurativt syftande behandling.
- Vid positiv portvaktskörtel.
- Om patienten själv önskar att handläggningen diskuteras vid en MDK.

Följande personalkategorier bör medverka vid MDK:

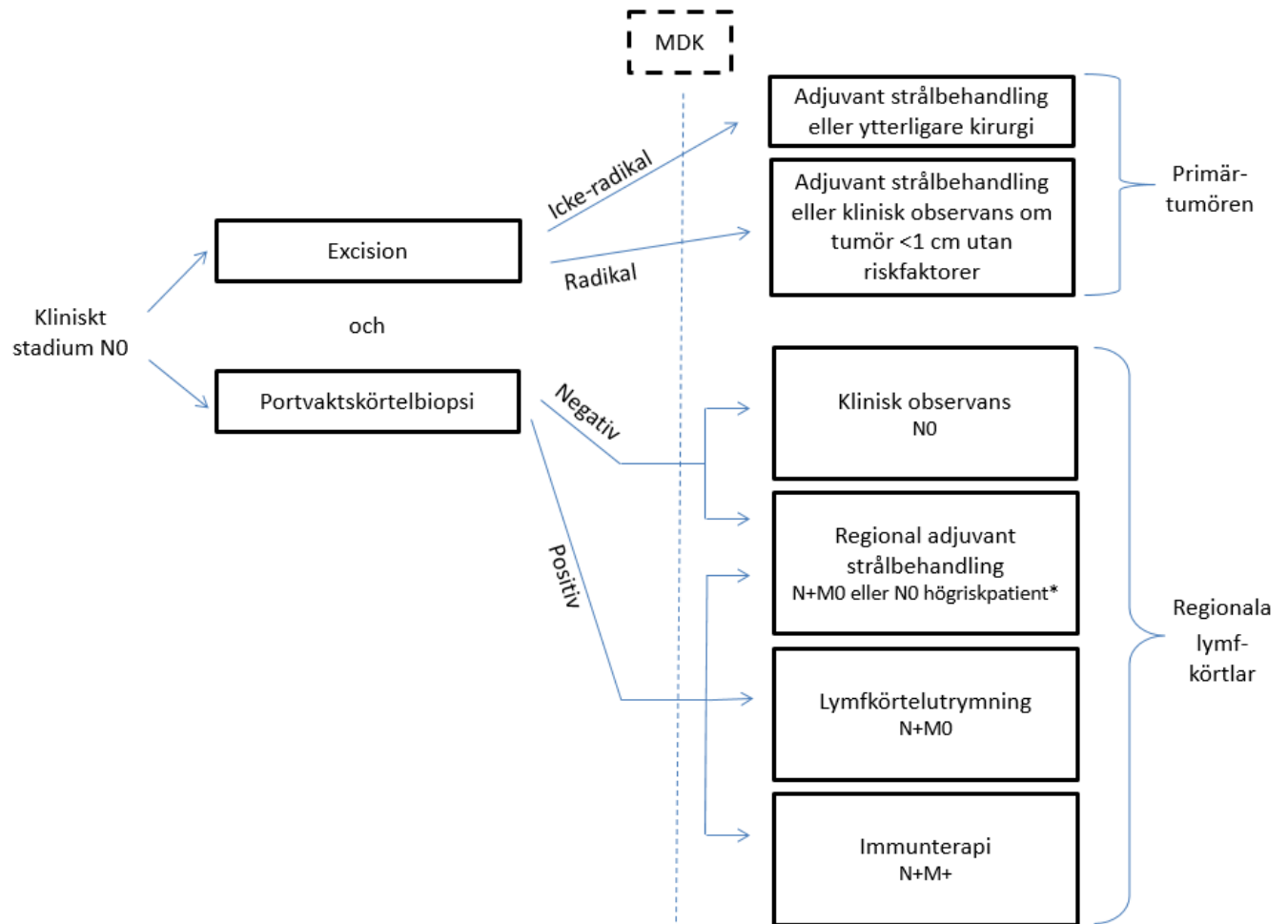
- Kirurg/ÖNH-kirurg/plastikkirurg/hudläkare.
- Onkolog med kunskap om MCC.
- Kontaktsjuksköterska.
- Patolog.
- Övriga specialister och personalkategorier vid behov.

Allmänna rutiner vid MDK:

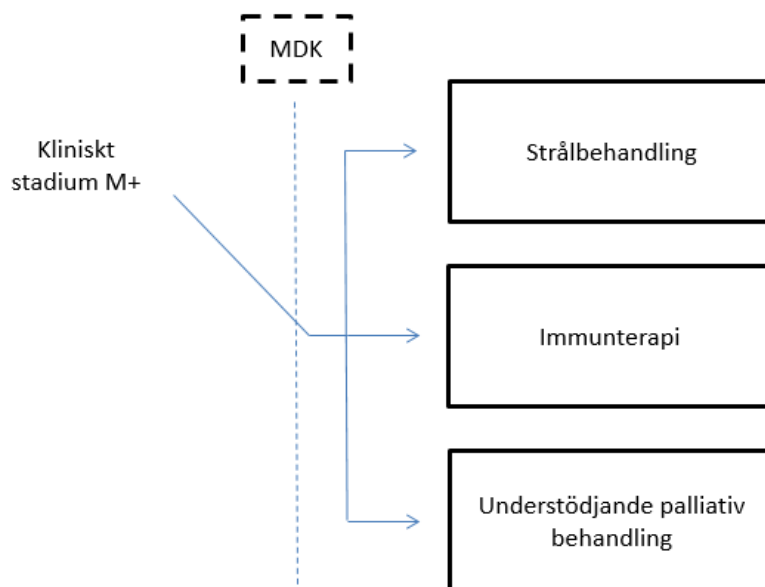
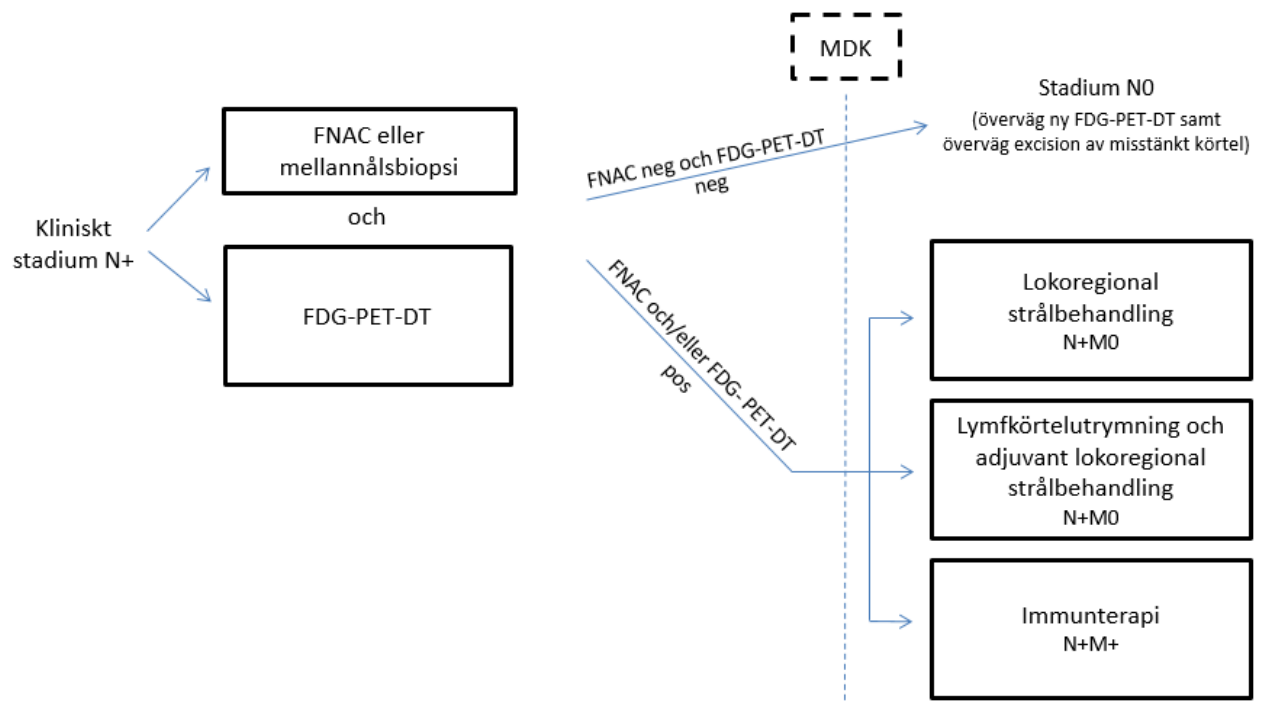
- Patientansvarig läkare presenterar en specifik frågeställning, samsjuklighet, status, relevanta laborativvärden och patientens synpunkter.
- Patologipreparat demonstreras endast i oklara fall med specifik frågeställning som kräver förtydligande.
- Bilddiagnostik demonstreras.
- Efter en MDK ska eventuell ny information, slutsatser av diskussionen och rekommendationer för fortsatt handläggning dokumenteras i journalen.
- Förutsatt att det inte medför fördröjningar bör patienten erbjudas att få information av teamet i samband med MDK och om hen vill även ta med en närstående.
- Patienten ska informeras om rekommendationerna snarast möjligt.

KAPITEL 10

Primär behandling



*Definitionen av högriskpatient är när minst en av följande riskfaktorer föreligger: lymfovaskulär invasion, positiva marginaler, tumörstorlek > 1 cm, immunsuppression eller primärtumör i huvud-halsregionen.



10.1 Kirurgisk behandling

Evidens och rekommendationer

- Patienter med Merkelcellscancer (MCC) stadium I, II och III bör genomgå radikal tumörexcision, gärna med 1–2 cm marginal ned till muskelfascia, perikondrium eller periost samt portvaktsskörtelbiopsi.
- Efter kirurgisk behandling bör patienterna diskuteras på multidisciplinär konferens, se kap. 9 Multidisciplinär konferens.
- Vid bristande kirurgisk radikalitet av primärtumören bör lokal strålbehandling erbjudas om re-excision inte kan utföras.
- Patienter med positiv portvaktsskörtelbiopsi, eller kliniskt upptäckt och PAD-verifierad regional metastas, bör erbjudas lymfkörtelutrymning och/eller regional strålbehandling, beroende på PAD-svar.
- Patienter med MCC stadium IV bör diskuteras på multidisciplinär konferens (MDK). Excision av primärtumören med fria marginaler kan övervägas så länge det inte fördröjer onkologisk behandling. Dessutom rekommenderas systembehandling och eventuellt kirurgi av metastaser samt i selekterade fall strålbehandling, se kapitel [11 Behandling vid avancerad sjukdom](#).
- Tumörexcision och portvaktsskörtelbiopsi bör utföras vid centrum med tillgång till specialister inom kirurgi, nuklearmedicin och patologi.

Merkelcellscancer (MCC) är snabbväxande och skyndsam behandling är essentiellt [5, 100]. Patienter med MCC stadium I, II eller III bör genomgå radikal kirurgisk excision, om möjligt samtidigt som portvaktsskörtelbiopsin (angående klinisk stadiindelning av MCC, se tabell i avsnitt 8.4.1.3 Klinisk och patologisk stadiindelning). Annan behandling än kirurgi av primärtumören är kopplad till sämre utfall [101-103]. Målet med kirurgi är att uppnå fria marginaler. Hos patienter som inte genomgår lokal adjuvant strålbehandling är fria marginaler kopplat till minskad risk för återfall och bättre överlevnad [104-106] medan marginalerna tycks vara av mindre betydelse hos patienter som genomgår lokal adjuvant strålbehandling [107]. Ingen prospektiv, randomiserad studie har genomförts på detta område.

Några studier har visat att en minskad risk för lokala återfall är kopplad till vida marginaler på 2-3 cm [108-110], medan andra studier inte har visat högre risk för återfall hos patienter som genomgått excision med 1 cm marginal [111, 112]. Internationellt rekommenderas radikal excision med 1–2 cm marginal ned till fascia, perikondrium eller periost [113]. Kirurgiska marginaler bör balanseras mot ingreppets morbiditet. När det gäller ögonlocken bör hänsyn tas till ögonlockens och därmed ögats funktion vilket kan begränsa hur stor marginal man kan ta. En makroskopisk kirurgisk marginal på åtminstone 5 mm skall dock eftersträvas [114]. Oavsett lokal bör defekten efter excision primärslutas och transplanterat undvikas för att adjuvant strålbehandling ska kunna inledas så snart som möjligt efter kirurgi.

Före excisionen bör primärtumörens största mått (största längd och bredd) mätas i mm med linjal eller måttband. Tumören kan ha tillväxut sedan inskrivningen, och de kliniska måtten vid excision ligger till grund för stadiindelningen. I operationsberättelsen bör excisionsmarginaler (uppmätta med linjal eller måttband) anges i mm, liksom excisionsdjup, det vill säga om excisionen går ned till fascia, perikondrium, periost eller motsvarande, och anatomisk lokalisering. I PAD-remissen bör ovanstående anges liksom eventuell suturmarkering, och den anatomiska lokaliseringen bör vid behov förtydligas med skiss eller foto. Komplicerade preparat fästs på

korkplatta och orienteras med tusch och nålar tillsammans med en skiss. Remissen bör även innehålla information om tidigare tumörsjukdomar inklusive hematologiska maligniteter, och tidigare eller pågående immunsuppression.

Innan vävnadsrekonstruktion som involverar extensiv underminering eller vävnadsförflyttning utförs bör fria histologiska marginaler säkerställas och portvaktsskörtelbiopsi utföras [113]. Om patienten planeras för adjuvant strålbehandling bör extensiv vävnadsförflyttning och delhudstransplantat i möjligaste mån undvikas, så att start av strålbehandling inte försenas.

Se även avsnitt [14.1 Omvårdnad i samband med kirurgi](#).

10.2 Portvaktsskörtelbiopsi och lymfkörtelkirurgi

10.2.1 Portvaktsskörtelbiopsi

Portvaktsskörteln är definitionsmässigt den första lymfkörteln som dränerar det hudområde där primärtumören sitter. Portvaktsskörtelbiopsi är därför bästa stället att selektivt leta efter mikroskopisk, det vill säga ockult, metastasering [115].

För stadiindelning, exaktare prognostisering och för att kunna optimera fortsatt behandling rekommenderas portvaktsskörtelbiopsi till patienter med MCC om inte klinisk regional eller fjärrmetastasering föreligger [113, 116-119]. Med hjälp av portvaktsskörtelbiopsi påvisas ockult sjukdom i kliniskt negativa lymfkörtlar hos 24–30 % av patienterna [117, 119, 120].

Regionalt återfall i samma lymfkörtelregion trots negativ portvaktsskörtelbiopsi, det vill säga falskt negativa portvaktsskörtelbiopsifynd, har beskrivits förekomma hos ca 17–19 % av patienter med MCC [117, 119]. Portvaktsskörtelbiopsi är kontraindicerat om hög samsjuklighet föreligger eller om diametern på primärtumören är så stor att någon representativ radionuklid injektion inte kan göras. Hög ålder utgör inte i sig någon kontraindikation till portvaktsskörtelbiopsi.

En portvaktsskörtelbiopsi kräver oftast en operation i narkos. Före operationen injiceras fyra kvaddlar med ett svagt radioaktivt ämne, oftast isotopen teknetium Tc99, ytligt i huden runt om primärtumören eller vid ärret där den suttit. Sedan görs en skintigrafi för att värdera antalet och lokaliseringen av portvaktsskörtlarna. För säkrare anatomisk lokalisering av portvaktsskörtlar i huvud- och halsregionen rekommenderas istället Single Photon Emission Computed Tomography with Computed Tomography (SPECT-CT) som ger en anatomisk korrelation till radionuklidens fördelning. Detta är viktigt på grund av varierande lymfdränage med multipla lymfkörtelstationer i huvud- och halsregionen.

Under operationen injiceras dessutom en blå färg (Patent Blue V®) på samma sätt och lokal som isotopen för att lättare identifiera portvaktsskörteln. Injektion av blå färg är dock inte obligat. Portvaktsskörtlar definieras som de lymfkörtlar som är blåfärgade och de lymfkörtlar som är radioaktiva (där lymfkörtlar med en radioaktivitet > 10 % av den mest radioaktiva lymfkörteln ska exstirperas). Vid portvaktsskörtelbiopsi i huvud- och halsområdet ska lokaliseringen, det vill säga lymfkörtelstationen, för varje exstirperad portvaktsskörtel anges på PAD-remissen och lymfkörtlarna bör skickas i separata preparatburkar.

Identifiering av en enda Merkelcell i en portvaktsskörtel är tillräckligt för klassifikation som mikrometastas. Positiv portvaktsskörtelbiopsi (påvisad mikrometastasering) är associerad med mer avancerade primärtumörer (större diameter och tjocklek samt närvaro av lymfovaskulär invasion), men det finns ingen tydlig nedre storleksgräns på primärtumören då spridning till portvaktsskörteln är utesluten [86, 118].

Se även avsnitt [14.1 Omvårdnad i samband med kirurgi](#).

10.2.2 Lymfkörtelutrymning

Vid positiv portvaktstörtelbiopsi eller vid kliniskt konstaterad lymfkörtelmetastas bör bildiagnostik i form av DT med kontrast eller FDG-PET-DT utföras och patienten bör diskuteras på MDK. I första hand rekommenderas kompletterande lymfkörtelutrymning och eventuellt efterföljande adjuvant strålbehandling. Ett alternativ, som kan lämpa sig bättre för vissa patientgrupper, är att endast ge strålbehandling, se avsnitt [10.3.1 Adjuvant strålbehandling](#).

Omfattningen av lymfkörtelutrymningen beror på metastasutbredningen inom lymfkörtelstationen, och omfattningen betyder mindre när operationen kompletteras med strålbehandling. Generellt rekommenderas dock vid inguinala metastaser en komplett inguinal lymfkörtelutrymning utan att ta med iliakala körtlar, vid axillmetastaser en utrymning omfattande nivå I–III, och vid halslymfkörtelmetastaser bör i första hand ett selektivt ingrepp göras.

Se även avsnitt [14.1 Omvårdnad i samband med kirurgi](#).

10.3 Onkologisk behandling

10.3.1 Adjuvant strålbehandling

Rekommendationer

- Adjuvant strålbehandling till tumörområdet bör erbjudas till patienter med MCC stadium I–III. Endast observation kan övervägas för patienter med stadium I utan riskfaktorer (positiva marginaler, primärtumör i huvud-halsregionen, lymfovaskulär invasion eller immunsuppression) och primärtumör < 1 cm som exciderats radikalt med vid marginal.
- Adjuvant strålbehandling bör inledas utan dröjsmål, senast inom 4–6 veckor efter operation.
- Strålbehandling till dränerande regionala lymfkörtlar bör erbjudas till patienter med tumörstadium II–III som inte genomgått lymfkörtelutrymning, eller då portvaktstörteldiagnostik inte är möjlig eller inte har lyckats.
- Adjuvant strålbehandling till dränerande regionala lymfkörtlar bör ges vid stadium III efter lymfkörtelutrymning vid extrakapsulär växt eller multipla engagerade lymfkörtlar.
- Adjuvant strålbehandling till dränerande regionala lymfkörtlar vid lokalisation inom huvud- och halsregionen kan övervägas även vid negativ portvaktstörteldiagnostik på grund av sämre prognos samt större svårigheter för tillförlitlig diagnostik på grund av mer komplicerat lymfkörteldränage.

10.3.1.1 Stöd för adjuvant strålbehandling i litteraturen

Adjuvant strålbehandling rekommenderas och används för att förebygga återfall både lokalt och lokoregionalt vid MCC, trots avsaknad av större randomiserade studier. Det finns flera retrospektiva studier som visar att lokoregional återfallsfrekvens minskar samt total överlevnad ökar [[104](#), [121-123](#)].

På grund av den snabba tillväxten av MCC så bör strålbehandling initieras utan dröjsmål. I NCCN Guidelines rekommenderas strålstart senast inom 4–6 veckor efter operation eftersom fördröjning riskerar att leda till ett sämre utfall [107, 124].

Den största studien som stödjer adjuvant strålbehandling hos MCC-patienter är en analys av 6 908 patienter insamlade från National Cancer Database, USA [123]. Hos 4 843 patienter med stadium I–II (utan lymfkörtelengagemang) var adjuvant strålbehandling associerad med ökad totalöverlevnad (HR = 0,71, 95 % CI 0,64–0,80). Däremot såg man ingen förbättring i totalöverlevnad för de 2 065 patienterna med stadium III (HR = 0,98 95 % CI 0,86–1,12).

I en retrospektiv studie från Moffitt Cancer Center kunde man däremot visa att patienter med kliniskt eller patologiskt positiva lymfkörtlar som gavs postoperativ strålbehandling fick bättre lokoregional kontroll och bättre sjukdomsspecifik överlevnad än patienter med negativa lymfkörtlar [121]. Till skillnad från övriga så var patienterna i denna kohort mer konsekvent behandlade med likartade marginaler och samtliga genomgick portvaktsskörtelbiopsi.

Data finns som indikerar att det finns fördelar med att prioritera tidig strålbehandling framför större kirurgiska marginaler och radikalitet vad gäller risk för lokala återfall [107, 124].

10.3.1.2 Doser och marginaler

MCC är en strålkänslig malignitet och uppvisar god respons på strålbehandling. Vanliga adjuvanta doser till patienter med negativa (fria) marginaler är 2 Gy per fraktion upp till 50 Gy, 5 fraktioner i veckan. Bolus bör användas där det är tillämpligt för att uppnå adekvat dos i hudytan. Target är operationsområdet (ärrer) och 3–5 cm är vanliga marginaler. Doser som använts i studier är heterogena men god erfarenhet finns av 50 Gy adjuvant. För patienter med mikroskopiskt positiva marginaler rekommenderas högre slutdoser upp till 56–60 Gy. För patienter med makroskopiskt positiva marginaler, eller där radikalitet inte kan uppnås på grund av kosmetiska skäl, rekommenderas slutdoser upp till 60–66 Gy.

Se även [14.2 Omvårdnad i samband med strålbehandling](#).

10.3.1.3 Adjuvant strålbehandling mot primärtumörområdet

Postoperativ strålbehandling till operationsområdet rekommenderas och flera studier har visat förbättrad överlevnad och förbättrad lokoregional kontroll [104, 121–123]. Vid tumörer under 1 cm utan högriskmarkörer som lymfovaskulär spridning, positiva marginaler, lokalisation i huvud-halsregionen och immunsuppression är observation ett alternativ [125]. Se även [10.3.1.5 Tabell: Adjuvant strålbehandling utifrån kliniskt och patologiskt stadium](#) samt [14.2 Omvårdnad i samband med strålbehandling](#).

10.3.1.4 Adjuvant strålbehandling till regionala lymfkörtlar

Vid inkomplett diagnostik, vid lokalisation inom huvud-hals, vid kontraindikationer för portvaktsskörtelbiopsi, eller då portvaktsskörtelbiopsi inte lyckats, bör strålbehandling övervägas till regionala lymfkörtlar på grund av risk för mikroskopisk sjukdom.

Vid konstaterad metastasering till regionala lymfkörtlar bör lymfkörtelutrymning erbjudas med eventuell efterföljande strålbehandling, och då lymfkörtelutrymning inte är möjlig bör patienten erbjudas strålbehandling. Det finns stöd för god lokoregional kontroll med enbart strålbehandling [126–128]. Mot bakgrund av att många patienter kan bli aktuella för adjuvant strålbehandling efter lymfkörtelutrymning på grund av multipla engagerade lymfkörtlar och extrakapsulär växt, så kan definitiv strålbehandling övervägas som enda behandling. Detta eftersom strålbehandling



kombinerat med lymfkörtelutrymning kan ge ytterligare betydande sjuklighet. Beslut bör förankras på MDK.

I en retrospektiv studie jämfördes lymfkörtelutrymning och strålbehandling och båda alternativen gav likvärdiga resultat. Studien har kritiserats då den innehöll få patienter, och i strålbehandlingsarmen återfanns patienter med både ockult lymfkörtelmetastasering och palpabla metastaser. Resultaten kan därför inte direkt överföras till kliniken [126].

Adjuvant strålbehandling rekommenderas till regionala lymfkörtlar i följande fall:

- Kliniskt stadium IIA (då ingen portvaktskörtelbiopsi utförts).
- Stadium IIB.
- Oavsett stadium om det vid lymfkörtelutrymning finns extranodal växt eller multipla engagerade körtlar.

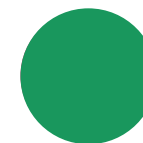
Adjuvant strålbehandling till regionala lymfkörtlar bör övervägas:

- Oavsett stadium vid förekomst av riskfaktorer som immunsuppression, lymfovaskulär invasion, primärtumör > 1 cm, eller primär tumör i huvud-halsregionen.
- Kliniskt stadium I (då ingen portvaktskörtelbiopsi utförts).

Se även avsnitt [10.3.1.5 Tabell: Adjuvant strålbehandling utifrån kliniskt och patologiskt stadium](#) samt avsnitt [14.2 Omvårdnad i samband med strålbehandling](#).

10.3.1.5 Tabell: Adjuvant strålbehandling utifrån kliniskt och patologiskt stadium

Stadium		Primärtumör- område	Lymfkörtlar	Fjärrmetastaser	Behandling av primärtumörområde vid radikal operation	Behandling av primärtumörområde vid icke-radikal operation	Behandling av regionala lymfkörtlar
0		In situ	Inga metastaser till lymfkörtlar	Inga fjärrmetastaser	Observation	Utvidgad excision	Observation
I	Klinisk	≤ 2 cm max tumörstorlek	Lymfkörtlar kliniskt utan spridning (ingen patologisk undersökning gjord)	Inga fjärrmetastaser	Strålbehandling om primärtumör > 1 cm och/eller riskfaktorer. 50 Gy.	Strålbehandling 56– 60 Gy vid mikroskopiskt positiva marginaler. 60–66 Gy vid makroskopiskt positiva marginaler.	Strålbehandling 50 Gy mot lymfkörtlar övervägs om primärtumör > 1 cm och/eller riskfaktorer. Vid tumör ≤ 1 cm och utan riskfaktorer överväg observation.
I	Patologisk	≤ 2 cm max tumörstorlek	Lymfkörtlar utan spridning (patologisk undersökning)	Inga fjärrmetastaser	Strålbehandling om primärtumör > 1 cm och/eller riskfaktorer. 50 Gy.	Strålbehandling 56– 60 Gy vid mikroskopiskt positiva marginaler. 60–66 Gy vid makroskopiskt positiva marginaler.	Strålbehandling mot lymfkörtlar övervägs om primärtumör > 1 cm och/eller riskfaktorer. Vid tumör ≤ 1 cm och utan riskfaktorer överväg observation. 50 Gy.
IIA	Klinisk	> 2 cm tumörstorlek	Lymfkörtlar kliniskt utan spridning (ingen patologisk undersökning gjord)	Inga fjärrmetastaser	Strålbehandling adjuvant 50 Gy.	Strålbehandling 56– 60 Gy vid mikroskopiskt positiva marginaler. 60–66 Gy vid makroskopiskt positiva marginaler.	Strålbehandling mot regionala lymfkörtlar 50 Gy.



IIA	Patologisk	> 2 cm tumorstorlek	Lymfkörtlar utan spridning (patologisk undersökning)	Inga fjärrmetastaser	Strålbehandling adjuvant 50 Gy.	Strålbehandling 56– 60 Gy vid mikroskopiskt positiva marginaler. 60–66 Gy vid makroskopiskt positiva marginaler.	Strålbehandling mot regionala lymfkörtlar överbägs vid riskfaktorer*. 50 Gy.
IIB	Klinisk	Primärtumör invaderar ben, muskel, fascia eller brosk	Lymfkörtlar kliniskt utan spridning (ingen patologisk undersökning gjord)	Inga fjärrmetastaser	Strålbehandling 60– 66 Gy.	Strålbehandling 60– 66 Gy.	Strålbehandling mot regionala lymfkörtlar 50 Gy.
IIB	Patologisk	Primärtumör invaderar ben, muskel, fascia eller brosk	Lymfkörtlar utan spridning (patologisk undersökning)	Inga fjärrmetastaser	Strålbehandling 60– 66 Gy.	Strålbehandling 60– 66 Gy.	Strålbehandling mot regionala lymfkörtlar 50 Gy.
III	Klinisk	Alla	Lymfkörtlar kliniskt med tumör (ingen patologisk undersökning gjord)	Inga fjärrmetastaser	Strålbehandling T1–T3: 50 Gy T4: 66 Gy		Lymfkörtelutrymning. Strålbehandling efter lymfkörtelutrymning om extranodal växt eller överbägs vid andra riskfaktorer*. 50–66 Gy beroende på radikalitet. Om pat. ej operabel, strålbehandling 60–66 Gy.

IIIA	Patologisk	Alla	Lymfkörtlar positiva enbart med patologisk undersökning (ej kliniskt upptäckbara)	Inga fjärrmetastaser	Strålbehandling T1–T3: 50 Gy T4: 66 Gy.	Strålbehandling 60–66 Gy.	Lymfkörtelutrymning. Strålbehandling efter lymfkörtelutrymning om extranodal växt eller överväg vid andra riskfaktorer*. 50–66 Gy beroende på radikalitet. Om pat. ej operabel, strålbehandling 60–66 Gy.
		Ej upptäckbar ("okänd primärtumör")	Lymfkörtlar kliniskt med tumör och bekräftade via patologisk undersökning	Inga fjärrmetastaser		Strålbehandling efter lymfkörtelutrymning om extranodal växt eller överväg vid andra riskfaktorer.	Lymfkörtelutrymning. Strålbehandling efter lymfkörtelutrymning om extranodal växt eller överväg vid andra riskfaktorer*. 50–66 Gy beroende på radikalitet. Om pat. ej operabel, strålbehandling 60–66 Gy.
IIIB	Patologisk	Alla	Lymfkörtlar kliniskt med tumör och bekräftade via patologisk undersökning ELLER in transit-metastaser	Inga fjärrmetastaser	Strålbehandling T1–T3: 50 Gy. T4: 66 Gy.	Strålbehandling mot primärtumör och in transit-metastaser. 60–66 Gy. Om för stort område, överväg systemisk behandling.	Lymfkörtelutrymning vid N+-sjukdom. Strålbehandling efter lymfkörtelutrymning om extranodal växt eller överväg vid andra riskfaktorer*. 50–66 Gy beroende på radikalitet. Om pat. ej operabel, strålbehandling 60–66 Gy.
IV		Alla	+/- regionala lymfkörtlar involverade	Fjärrmetastaser konstaterade vid klinisk undersökning	Systemisk behandling eller palliativ vård. Strålbehandling kan ges, doser beroende på indikation.	Systemisk behandling eller palliativ vård. Strålbehandling kan ges, doser beroende på indikation.	Systemisk behandling eller palliativ vård. Strålbehandling kan ges, doser beroende på indikation.

*Lymfovaskulär spridning, tumörstorlek >1 cm, positiva marginaler, huvud-halslokalisering och immunsuppression anses som riskfaktorer.



10.3.2 Adjuvant immunterapi

Rekommendationer

- Adjuvant immunterapi rekommenderas inte utanför kliniska studier.
- Inklusion i kliniska studier rekommenderas där det är möjligt.

Behandling med checkpointhämmare har visat lovande resultat hos patienter med metastatisk MCC (se avsnitt [11.1 Metastaserad sjukdom](#)), men det finns ännu inga data som stödjer adjuvant immunterapi. Det pågår två randomiserade fas II-studier som studerar nivolumab (NCT02196961) och avelumab (NCT03271372) i adjuvant situation, och en fas III-studie som undersöker pembrolizumab (NCT03712605).

Neoadjuvant behandling med immunterapi undersöks för närvarande med nivolumab (NCT02488759) i en fas I/II-studie. Preliminära resultat från 25 patienter presenterades på [American Society of Clinical Oncologys årliga möte 2018](#). Man såg ”major pathological response” i kirurgiska preparat (färre än 10 % viabla tumörceller) i 11 av 17 fall (65 %) efter 2 doser av nivolumab. Detta behöver studeras längre för att bekräfta dessa resultat, liksom för att kunna avgöra om neoadjuvant behandling kan påverka behovet av kirurgiska marginaler och adjuvant strålbehandling hos patienter med god patologisk respons.

Se även avsnitt [14.3 Omvårdnad i samband med immunterapi](#) samt [Nationella regimbiblioteket](#).

10.3.3 Adjuvant cytostatikabehandling

Rekommendationer

- Adjuvant cytostatikabehandling rekommenderas inte.

Adjuvant cytostatikabehandling rekommenderas inte på grund av svaga data och en risk för sämre svar på efterföljande behandling med immunterapi. Systemisk cytostatikabehandling har visat bra men kortvarig effekt för patienter med metastatisk sjukdom. Vid subgruppsanalys fanns ett visst stöd för ökad överlevnad med cytostatikabehandling vid lokalisation i huvud- och halsregionen samt manligt kön, primärtumör > 3 cm och positiva marginaler [[122](#)]. Se även bilaga 3 [Stöd för adjuvant cytostatikabehandling i litteraturen](#).

10.3.4 Strålbehandling som primär behandling

Definitiv strålbehandling bör övervägas till patienter i stadium I–III när kirurgi av någon orsak inte är möjlig (vid exempelvis inoperabla patienter, patienter som avböjer operation, oacceptabelt kosmetiskt resultat, etc.). Högre stråldoser, 60–66 Gy, rekommenderas [[68](#), [129](#), [130](#)]. Data finns för MCC i huvud-halsregionen som visar att med enbart strålbehandling uppnås lokal kontroll i 75–85 % av fallen, medan ca 60 % av patienterna riskerar återfall framförallt utanför strålat område [[128](#), [129](#)]. Se även avsnitt [14.2 Omvårdnad i samband med strålbehandling](#).

10.4 Behandling vid lokoregionalt återfall

Vid misstänkt återfall görs om möjligt finnålsaspirationscytologi samt en FDG-PET-DT varefter patienten igen diskuteras på MDK. Lokoregionalt återfall vid fjärrmetastaser bör behandlas

individuellt beroende på om kirurgi eller strålbehandling är genomförbar. Återfall i det primära ärrområdet behandlas i första hand med kirurgi. Satellitmetastaser och in transit-metastaser behandlas med kirurgi, strålbehandling eller isolerad hyperterm perfusion, se kapitel [11 Behandling vid avancerad sjukdom](#). Återfall i regionala lymfkörtlar behandlas med kirurgi eller strålbehandling.

KAPITEL 11

Behandling vid avancerad sjukdom

11.1 Metastaserad sjukdom

Rekommendationer

- Metastaserad sjukdom diagnostiseras säkrast med helkroppss FDG-PET-DT.
- Vid metastaserad sjukdom av Merkelcellscancer (MCC) bör systemisk behandling, i första hand med PDL1-hämmare, övervägas.
- Vid progress på eller om kontraindikation föreligger för PDL1-hämmare bör platinumbaserad cytostatikabehandling övervägas.
- Då MCC i de allra flesta fall är en högproliferativ sjukdom, rekommenderas kontinuerlig behandling utan uppehåll.

För patienter med metastaserad sjukdom måste behandlingen individanpassas så att allmäntillstånd och eventuell samsjuklighet beaktas. Därför rekommenderas att samtliga patienter diskuteras på en multidisciplinär konferens. I de flesta fall är systemisk behandling indicerad i första hand, men kirurgisk exstirpation och/eller extern strålbehandling kan vara av värde i selekterade fall vid oligometastasering eller för symtomlindring.

Merkelcellscancer (MCC) är en aggressiv sjukdom där det finns stor risk för metastasering. I stora metaanalyser beskrivs att minst hälften av alla patienter utvecklar lymfkörtelmetastasering och att en tredjedel utvecklar fjärrmetastaser [[131-134](#)].

På grund av detta är det inte ovanligt att patienter redan vid diagnos har metastaserad sjukdom. Således krävs en noggrann klinisk undersökning redan vid diagnos samt portvaktsskörtelbiopsi (SNB), se avsnitt [7.2.5 Radiologisk utredning](#), då behandlingsupplägg och prognos skiljer sig markant mellan lokoregional och fjärrmetastaserad sjukdom.

11.1.1 Immunterapi

Data från två fas II-studier med avelumab respektive pembrolizumab vid metastaserad MCC talar för en god tumörhämmande effekt av checkpointblockad. Avelumab är en PD-L1-hämmare och den idag enda checkpointhämmaren godkänd av EMA för behandling av MCC. Behandlingen rekommenderas av NT-rådet vid metastaserad MCC sedan mars 2018. Pembrolizumab är en PD1-hämmare och har godkänd indikation för metastaserad MCC av FDA. Värt att notera är att ingen av studierna har en kontrollarm, detta då det är svårt att rekrytera patienter på grund av den låga incidensen. Trots detta anser författarna och läkemedelsmyndigheter (se ovan) att immunterapi bör vara det första alternativet då det finns goda förutsättningar till respons och responserna ofta har lång duration, jämfört med cytostatikabehandling.

Avelumab godkändes baserat på en fas II-studie där 88 MCC patienter behandlades i andra linjen, efter progress på cytostatikabehandling, och 116 patienter behandlades i första linjen. De

patienter som fått avelumab i andra linjen beskrivs ha en objektiv responsrate på 33 %. Responsdurationen var mycket lång; 71 % av responserna varade i minst 12 månader och durationen av respons var 40,5 månader (median). Den progressionsfria överlevnaden var 2,7 månader i median och den totala överlevnaden var på 12,6 månader i median. Toxiciteten som rapporterades var låg, 11,4 % av patienterna utvecklade grad 3–4-biverkningar. För behandlingsnaiva patienter som fick avelumab i första linjen beskriver studien en objektiv responsrate på 40 % och durationen av respons var 18,2 månader. [135, 136].

Pembrolizumab godkändes av FDA baserat på en fas II-studie där 50 patienter behandlades i första linjen. Här rapporteras en objektiv responsrate på 56 %. Median för progressionsfri överlevnad var 16,8 månader medan median för responsduration och totalöverlevnad inte var nådda efter 15 månaders uppföljning. I denna studie var toxiciteten högre än för avelumab (se ovan) – 28 % av patienterna fick grad 3–4-biverkningar [137].

Preliminära resultat med nivolumab har nyligen presenterats där 25 patienter med 0–2 tidigare systemiska behandlingar inkluderats. En objektiv responsrate på 68 % rapporterades [138].

Behandlingstiden för immunterapi är fortfarande oklar, men i den studie som ligger till grund för godkännande av avelumab gavs behandlingen till dess progress var bekräftad, oacceptabel toxicitet uppkommit eller annan anledning där behandling inte lämpade sig. Behandling med pembrolizumab har getts under 2 års tid. I andra maligniteter finns studier som visar att minst 12 månaders behandling förbättrar generell överlevnad, men utöver detta ses bara skillnader i progressionsfri överlevnad [139]. Dock saknas fortfarande studier som studerar just detta.

Se även avsnitt [14.3 Omvårdnad i samband med immunterapi](#) samt [Nationella regimbiblioteket](#).

11.1.2 Cytostatika

Evidensen för cytostatikabehandling vid metastaserad MCC är mer begränsad då de enda studier som är gjorda är retrospektiva. Dessa talar dock för att cytostatika också är ett effektivt behandlingsalternativ. Hur sekvensering av cytostatikabehandling i förhållande till immunterapi bör göras har inte studerats prospektivt, men då studier indikerat att avelumab-behandling är klart effektivast i första linjen (se ovan) bör denna behandling övervägas i första hand, även om de ovan nämnda studierna med avelumab och nivolumab talar för en god effekt av immunterapi även efter cytostatikabehandling.

I första hand finns evidens för platinum-baserade regimer, ffa i kombination med etoposid. I andra linjen kan cyklofosamid i kombination med doxorubicin eller epirubicin och vinkristin (CAV) vara effektivt. Responsraten i första linjens behandling är hög (40–60 %) men responsdurationen överlag kort (2–9 månader). Resultaten är betydligt sämre i senare linjer [140] [141–145].

En dödlighet på 3–10 % har rapporterats vid cytostatikabehandling av MCC-patienter, där äldre patienter har en högre risk [140–145].

Då MCC i de allra flesta fall är en högproliferativ sjukdom, rekommenderas kontinuerlig behandling utan uppehåll.

Se även avsnitt [14.4 Omvårdnad i samband med cytostatikabehandling](#).



11.1.3 Isolerad hyperterm perfusion och elektrokemoterapi

Isolerad hyperterm perfusion (isolated limb perfusion, ILP) är en behandling där den av tumör drabbade extremiteten isoleras kirurgiskt från systemcirkulationen, ansluts till en hjärt-lungmaskin och perfunderas därefter med mycket höga doser av cytostatika under 60-90 minuter varefter extremiteten sköljs ut och cirkulationen återställs. Det cytostatika som används är melfalan som doseras baserat på extremitetsvolym, och ibland även med tillägg av TNF-alpha (1–4 mg). Behandlingen ger mycket goda resultat med mycket liten risk för systemiska biverkningar. ILP är standardbehandling vid in-transit-metastaser av melanom lokaliserade till extremiteter, med objektiv respons hos cirka 90 % av patienterna och komplett respons hos cirka 60 % [146]. Kunskapsläget för MCC är betydligt mer begränsat, i den tillgängliga litteraturen finns totalt 16 fall beskrivna och där hade totalt 88 % av patienterna komplett respons, vilket talar för en mycket god behandlingseffekt [147]. Baserat på dessa data rekommenderas således ILP som första linjens behandling vid isolerade in-transit metastaser eller inoperabla recidiv lokaliserade till extremiteter. ILP har låg komplikationsfrekvens om den utförs vid centrum specialiserade på behandlingen och i Sverige är denna behandling helt centraliserad till Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg.

Elektrokemoterapi (EKT) är en behandling som medför att cytostatikakoncentrationen i tumören ökas betydligt genom att elektricitet gör cellmembranen genomsläppliga för cytostatika som tillförts intravenöst eller lokalt. Strömmen leds in genom elektroder som placerats vid tumören. Litteraturen för behandling av MCC är mycket sparsam, och baseras i huvudsak på enstaka fallrapporter som rapporterar god effekt [148, 149]

KAPITEL 12

Palliativ vård och insatser

Rekommendationer

- Specialister i palliativ medicin samt sjuksköterskor i palliativ omvårdnad bör inkluderas i ett multidisciplinärt team i vården av patienter med Merkelcellscancer (MCC) för att förbättra symtomkontroll och ge stöd till patienter och deras närstående.
- Patienter och närstående bör vid komplexa vårdbehov erbjudas remiss till ett specialiserat palliativt team i alla stadier av sjukdomen.
- Specialister i sårbehandling kan med fördel inkluderas i det multidisciplinära teamet i vården av patienter med destruerande tumörsår/Merkelcellssår för att förbättra symtomkontroll och livskvalitet.
- Strålbehandling bör övervägas vid tumörsår och smärta, t.ex. vid skelettsmärta.
- Brytpunktssamtal bör dokumenteras i journalen.

Merkelcellscancer (MCC) är en aggressiv och snabbväxande malignitet som drabbar framförallt äldre. Då palliativa insatser inleds kan sjukdomen vara spridd till multipla organ. Tumörens ursprung i huden gör att smärtande tumörsår inte är ovanligt.

Patienter och närstående behöver ses som en enhet och bådas behov ska tillmötesgå i enlighet med intentionen i palliativ vård. Det är inte ovanligt med ouppfyllda vårdbehov, exempelvis i form av upplevelser av bristande information hos närstående och upplevelser av bristande känslomässigt stöd hos patienter [150]. Redan vid diagnos bör patient och närståendes behov av stödjande samtal uppmärksammas.

För att tidigt upptäcka, förebygga och behandla symtom till exempel i form av smärta, sår, blödningar, andnöd eller ångest, bör symtom aktivt efterfrågas och vid behov erbjudas behandling vid varje patientkontakt redan från diagnos av MCC. För symtomkontroll vid avancerad MCC, exempelvis vid maligna tumörsår, se kapitel [14 Specifik omvårdnad och rehabilitering vid Merkelcellscancer](#).

Om patientens symtom är svårbehandlade eller situationen komplex av andra skäl, kan palliativt team kontaktas för rådgivning och stöd eller så kan patient remitteras till specialiserat palliativt team för kontinuerlig palliativ vård.

Brytpunktssamtal bör dokumenteras i journalen. Dokumentera om det är brytpunkt från kurativ till palliativ behandling eller brytpunkt till livets slutskede. I brytpunktsamtalet bör man ta reda på hur patienten tänker om sin sjukdom och vad hen har för önskemål vid ytterligare försämring, när det gäller vårdplats och övriga hjälpinsatser.

Varje vårdenhet som vårdar döende patienter bör ha väl utarbetade rutiner för symtomlindring i livets slutskede. Rutinerna bör även omfatta existentiella och religiösa aspekter och omhändertagande av närstående.

Efter dödsfall bör rutinen vara att erbjuda efterlevandesamtal till de närstående och speciellt uppmärksamma barn som närstående.



Läs mer här:

- [Nationellt vårdprogram palliativ vård](#)
- [Svenska palliativregistret](#)
- [Nationella vårdplanen för palliativ vård](#) som är ett beslutsstöd för vård av patienter i livets slutskede från Palliativt utvecklingscentrum, Lund.
- [Palliativ vård – förtydligande och konkretisering av begrepp, Socialstyrelsen 2018](#), s. 20.

KAPITEL 13

Omvårdnad och rehabilitering

Rekommendationer

- Alla patienter med Merkelcellscancer (MCC) bör få en kontaktsjuksköterska och en individuell vårdplan.
- Vid MCC bör patienter och närstående erbjudas att kontaktsjuksköterskan är med vid diagnosbesked och liknande samtal.
- Alla patienter med MCC bör bedömas fortlöpande avseende upplevelsen av ohälsa och få möjlighet till en individuellt anpassad cancerrehabilitering.

Begreppet omvårdnad innebär att patienten får vård utifrån sin upplevelse, sina behov och förutsättningar. Det kan delas upp i två spår: dels den allmänna omvårdnaden som är oberoende av sjukdom och medicinsk behandling, dels den specifika omvårdnaden som kräver kunskap om den aktuella sjukdomen och dess behandling. Dessa två möts i den personcentrerade vården kring patienten och stärker patientens upplevelse av en god och trygg vård med hög kvalitet. Läs mer här: [Svensk sjuksköterskeförening om omvårdnad och god vård](#).

13.1 Kontaktsjuksköterska

Enligt den nationella cancerstrategin ska varje patient erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten, och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821).

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>.

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och individuella vårdplan och om möjligt även registreras i kvalitetsregister.

13.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Syftet är att patienten och de närstående ska få begriplig och individanpassad information om stöd, råd och åtgärder under behandling och rehabilitering. Vårdplanen ska vara ett hjälpmedel för patienten och de närstående att kunna vara delaktiga i vård och behandling. Planen ska vara dokumenterad i patientjournalen och vara framtagna tillsammans med patienten med utgångspunkt i patientens behov och resurser. Vårdplanen ska innehålla kontaktuppgifter till läkare, kontaktsjuksköterska och kurator samt till andra viktiga stödfunktioner. Läs mer på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-varldplan/>. [Min vårdplan erbjuds analogt på papper eller i digital form](#).

En nationell Min Vårdplan finns för hudcancer med nationell patientinformation.



13.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”. Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa vårdgivare. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att den mottagande enheten bekräftat att de tagit över ansvaret. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, rehabilitering och palliativ vård ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

Patienter med MCC har ofta flera olika vårdgivare samtidigt, och rapportering av väsentlig information till övriga ansvariga vårdenheter eller boendeformer som rör sjukdom, behandling och psykosociala aspekter är en viktig del i kontaktsjuksköterskans arbete. Vid aktiv överlämning ska patienten tillfrågas om vilken information hen tycker är viktig att lämna över. Patienten och de närstående ska alltid veta vem som ansvarar för vad när flera vårdgivare är inkopplade.

13.4 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering innebär att se hela människan i sitt livssammanhang, och syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Målet är att alla patienter med cancer och deras närstående ska få möjlighet till rehabiliteringsinsatser utifrån sina unika situationer, behov och egna resurser, som kan skifta under processen. Tiden efter behandling kan vara en svår period; patienten är hemma och har inte längre samma kontakt med sjukvården. Inte sällan skapar kvarstående symtom och rädsla för återfall en oro, och därför är information och stöd i vad som är ett normalt förlopp viktigt. Kontaktsjuksköterskan har här en viktig roll.

Exempel på rehabiliteringsinsatser kan vara:

- krisstöd i samband med utredning, diagnos, behandling och efter behandling
- mobilisering och fysiska rehabiliteringsåtgärder för att återfå funktion efter behandling, enskilt eller under handledning av fysioterapeut eller arbetsterapeut
- insatser av social karaktär såsom information om samhällets resurser
- stöd och råd för att vara fysiskt aktiv i syfte att orka med behandlingar och förebygga fatigue.

[Läs mer i Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering.](#)

13.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå.

Inför cancerbehandling (kirurgi/strålbehandling/medicinsk cancerbehandling) bör patientens behov av prehabiliteringsinsatser bedömas avseende fysisk förmåga, nutrition, sociala och psykologiska aspekter samt levnadsvanor i syfte att optimera effekten av behandling och minska risken för komplikationer [151, 152]. Vid hudcancer är det ofta värdefullt att också bedöma oro

och ångest [153, 154], och identifiera personer med behov av psykosocialt stöd också i uppföljningsskedet. Se även avsnitt [Prehabilitering i Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

Strukturerade bedömningsinstrument bör användas för att bedöma rehabiliteringsbehov och planera insatser. Det finns flera olika instrument och i Sverige används exempelvis [Hälsoskattningsinstrumentet](#) och distresstermometer. För att bedöma ångest och depression mer specifikt används [Hospital Anxiety and depression scale \(HADS\)](#) [153, 155, 156].

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller en annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården enligt 2 § hälso- och sjukvårdslagen har skyldighet att ge dem information, råd och stöd. Närstående bör i god tid få information från vårdpersonal om att de kan ansöka om närståendepenning från Försäkringskassan när de avstår från att arbeta för att vara nära den som är sjuk, oavsett om den sjuke är hemma eller på sjukhus.

13.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

Med utgångspunkt i patientens diagnos och specifika behov kan rehabiliteringen delas upp i grundläggande eller specialiserad rehabilitering. All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

[Läs mer i Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering.](#)

13.5 Psykosociala aspekter vid MCC

MCC drabbar främst äldre personer och är en ovanlig men aggressiv och snabbväxande cancerform [111]. Återfallsrisken är hög och lokala återfall eller regional spridning sker hos cirka hälften av patienterna [157], varför patienter och närstående ofta är oroliga och rädda [158]. Med tanke på den aggressiva sjukdomen är tillgången till psykosocialt stöd för patienter och närstående mycket viktig för denna patientgrupp [158], och kontaktsjuksköterskan behöver vid upprepade tillfällen bedöma psykosocial oro och informationsbehov för att kunna erbjuda rätt insatser [61]. Det är även viktigt med information om samhälleliga rättigheter både för patient och närstående.

Vid behandling av MCC används olika metoder såsom kirurgi och strålbehandling i kurativt eller palliativt syfte. Mer än hälften av tumörerna sitter i solexponerade områden i huvud-halsområdet [6, 157]. Behandlingen påverkar ofta utseendet och kan därmed få betydande negativa konsekvenser för självbilden och självförtroendet. Förändring till följd av sjukdom blir då extra tydlig för den som drabbas och patienten kan reagera med depression eller vrede [159].



13.6 Sex och samlevnad

Hudcancer och dess behandling kan påverka utseende, kroppsuppfattning och relationer [61]. Sexuell hälsa är mkt mer än ett aktivt sexliv. Det handlar också om närhet som är ett av våra grundläggande behov och i samband med cancer är det vanligt att behovet av närhet ökar. Samtal om sex och samlevnad bör ingå som en naturlig del av rehabiliteringssamtalet. Målet är att stötta och stärka den psykosociala situationen, som bör följas upp kontinuerligt i dialog med patienten och de närstående.

Patienten och eventuellt hens partner bör, när det är aktuellt, informeras om att samliv och sexualitet kan påverkas av behandlingen, och att oro och nedstämdhet är vanligt vid cancerdiagnos.

För ytterligare information samt definition av sexualitet, se [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

KAPITEL 14

Specifik omvårdnad och rehabilitering vid Merkelcellscancer

14.1 Omvårdnad i samband med kirurgi

14.1.1 Kirurgi med hudtransplantat

Hudtransplantatet skyddas närmast av salvkompress och utanpå detta ett förband som har god uppsugningsförmåga och utövar ett lätt tryck mot hudtransplantatet. Ytterst ett skyddsförband. Förbanden brukas sitta orörda 5–7 dygn. Då förbandet avlägsnas har hudtransplantatet en blåviolett färg som under de följande veckorna successivt närmar sig den normala hudfärgen. Då hudtransplantatet läkt in efter cirka 2 veckor rekommenderas insmörjning med vitt vaselin, eller annan fet oparfymerad salva, flera gånger dagligen i upp till 2–3 månader tills hudens talgproduktion är etablerad.

14.1.2 Kirurgi i huvud-halsområdet

Kirurgi vid Merkelcellscancer (MCC) i huvud-halsområdet kan bli omfattande och det finns risk för svåra funktionella och kosmetiska defekter. Patienten behöver bedömas och behandlas multiprofessionellt och multidisciplinärt både pre- och postoperativt avseende nutrition, röst- och talpåverkan, spottkörtelfunktion, gap- och sväljförmåga med mera. Specifika omvårdnadsbehov kan exempelvis handla om problem med lambåer, fistlar, komplicerade sår, fatigue, smärta, munhåleproblem och förändrat utseende.

För mer information, se specifik omvårdnad i [Nationellt vårdprogram för huvud- och halscancer](#).

14.1.2.1 Kirurgi vid lymfkörtelutrymning i huvud-halsområdet

Efter operationen har patienten ett eller två aktiva drän på halsen som tar hand om överflödigt lymfvätska och tidigt ger tecken på ev. postoperativ blödning. Dränen avvecklas normalt inom 2–3 dagar och därefter kan patienten oftast lämna sjukhuset. Det är viktigt med fysioterapi för att inte stelna i nacke, axel och skuldra. Efter en portvaktkörtelbiopsi på halsen behöver inte alltid drän användas.

Senkomplikationer, förutom känselnedsättning runt ärret och hudområdet motsvarande n. auricularis magnus utbredningsområde, är ovanliga efter en selektiv halslymfkörtelutrymning och mycket ovanliga efter portvaktkörtelbiopsi på halsen. Vid utbredd metastasering måste naturligtvis ibland viktiga strukturer som exempelvis marginella facialisgrenen, n. accessorius eller andra kranialnerver tas med i resektatet med efterföljande sjuklighet. Beroende på operationsteknik (radikal eller modifierad radikal neck dissection) finns större eller mindre risk

för accessoriuspares. Bedömning av en fysioterapeut bör göras innan utskrivning, och remittering för uppföljning i primärvården bör ske vid behov.

14.1.3 Kirurgi vid axill- och inguinalutrymning

Drän läggs in i sårhålan för att ta hand om överflödiga sår- och lymfvätska. Dränet kan avlägsnas polikliniskt. Även enbart portvaktörtelbiopsi (där drän inte används) ger en del övergående komplikationer (axillen 5 % och ljumsken 14 %) som sårinfektion, blödning och serom, rapporterat i en större studie från 2016 [160]. Dessa tidiga komplikationer är mer frekventa, men fortfarande övergående, vid lymfkörtelutrymning på respektive lokal (axillen 28 % och ljumsken 49 %). I ljumsken kan dock den tidiga postoperativa sjukligheten vara ganska utdragen och uttalad, vilket patienterna bör informeras om preoperativt.

Efter axillkirurgi är det viktigt att träna upp rörligheten i axel och skuldra, för att förhindra att ärrvävnad orsakar stramhet och rörelseinskränkningar. En fysioterapeut bör första dagen postoperativt träffa patienten för att tillsammans gå igenom träningsprogrammet för axelrörligheten och inleda träningen med att rörligheten tas ut till smärtgränsen. Patienten bör informeras om risken för besvär med lymfsträngar och nedsatt känsel i och runt axillen. Patienten ska följas upp hos fysioterapeuten [161] cirka 4–6 veckor efter operation för kontroll av rörligheten samt bedömning av tidiga tecken på lymfödem.

14.1.4 Senkomplikationer efter lymfkörtelutrymning

Senkomplikationer efter lymfkörtelutrymningar förekommer. Erysipelas i den extremitet eller i det område som dränerats av den utrymda körtelstationen är ovanlig, men risken är förhöjd livet ut. Det är viktigt att informera patienterna om denna risk. Huden måste vårdas med omsorg, särskilt vid småsår eller insektsbett, och patienterna bör ha låg tröskel för att uppsöka sjukvård vid en misstänkt begynnande infektion.

Lymfödem är den vanligaste senkomplikationen och risken för att utveckla kroniskt lymfödem uppges till 33 % för nedre extremiteter [162] och 9 % för övre extremiteter [163], men kan öka till ca 50 % vid tillägg av axillär strålbehandling [164]. Efter inguinal eller ilioinguinal utrymning rekommenderas majoriteten av patienterna att använda en preoperativt utprovad kompressionsstrumpa dagtid i 3–6 månader postoperativt. Den vetenskapliga evidensen för att kompressionsstrumpan minskar risken för lymfödem är dock relativt låg. Det är viktigt att man vid uppföljningen efter operationen är observant på om lymfödem utvecklats och om så är fallet ska dessa patienter remitteras till en lymfödemmottagning. Övervikt och inaktivitet ökar risken för lymfödem varför viktreduktion och fysisk aktivitet bör uppmuntras. Perifer vaskulär sjukdom ökar risken för benlymfödem [163].

För information om behandling av lymfödem, se [Svensk Förening för Lymfologi](#) och [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

14.2 Omvårdnad i samband med strålbehandling

Strålbehandling kan användas i kombination med kirurgi eller som en enskild behandling. Detta innebär kirurgi för att avlägsna tumören och därefter kompletterande strålbehandling när operationssåret är läkt. Strålbehandling som metod kan väljas när tumören inte kan avlägsnas på kirurgisk väg eller när patienten inte är i skick för att klara en kirurgisk åtgärd.

14.2.1 Biverkningar

Olika biverkningar kan uppstå vid strålbehandling. Det finns akuta biverkningar som uppträder snabbt efter en viss tidpunkt i behandlingen men även sena biverkningar som kan uppkomma vid en senare tidpunkt efter att strålbehandlingen är avslutad. Detta beror på de olika celltypernas känslighet. Eftersom friska celler har större reparationsförmåga än tumörceller fungerar strålning som behandlingsmetod. Biverkningarna har också att göra med vilket ställe på kroppen som bestrålas [165].

14.2.2 Hudreaktioner och omvårdnad vid strålbehandling

Rekommendationer

- Använd en bedömningsskala för att gradera hudreaktionen, exempelvis RTOG.
- Inspektera det bestrålade området dagligen.
- Hel hud smörjs dagligen med mjukgörande, fuktgivande kräm eller lotion.
- Huden som bestrålas ska vara kladdfri (smörj inte direkt innan strålbehandlingen).
- Eventuell klåda mäts med VAS eller NRS och i första hand används fuktgivande kräm mot klådan.
- Rekommendera löst sittande kläder för att undvika skav på huden.
- Rekommendera elektrisk rakapparat istället för hyvel för att undvika skärsår på huden.

De flesta patienter som strålbehandlas drabbas av någon grad av hudbiverkningar; ca 85 % av de som behandlas i kurativt syfte drabbas i varierande omfattning och intensitet. Svårighetsgraden beror på strålningsrelaterade samt patientrelaterade faktorer. Faktorer som är relaterade till patienten kan vara nutritionsstatus, förmåga att följa hudvårdsråd, rökning och samtidig behandling med cytostatika eller immunterapi. Reaktionerna pågår under strålbehandlingsperioden och kan förvärras inom 7–10 dagar efter avslutad behandling, för att sedan avta under 2–3 veckor. Det är viktigt att hudreaktioner läggs om fortlöpande och att patienten kontaktar vården vid tecken på infektion. Hudområdet bör inspekteras dagligen samt bedömas med exempelvis bedömningsskalan RTOG (Therapy Oncology Group, Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria).

Onkologisjuksköterskans kunskap om omvårdnadsåtgärder vid strålbehandling är essentiell för patientens egenvård vid de olika stadierna av hudreaktioner. Noggrann information om omvårdnadsåtgärder och stöttning av patienten under behandlingstiden har stor betydelse för förekomsten av strålbiverkningar [166].

14.2.3 Smärta

Rekommendationer

- Gradera smärta med visuell analog skala (VAS) eller Numeric rating scale (NRS).
- Lokalanestesi såsom Lidokainhydroklorid Oral Cleaner (munsköljväska) kan användas främst som smärtlindring innan måltid upp till 60 ml/dag.
- Opioider tilläggs vid svårare smärta där bedömning görs av behandlande läkare för optimal smärtlindring.
- Smärtekonsult och annan specialvård såsom medicinsk tandvård, fysioterapi, remiss till hudklinik och kurator kan vara till hjälp för att hantera smärtan.

Patienter som får strålbehandling kan drabbas av smärta i det bestrålade området, och detta är vanligt i samband med bestrålning i huvud-halsområdet. Även biverkningar från cytostatika kan orsaka smärta, exempelvis cytostatikautlöst mukositis. Smärta kan även vara psykogen då emotionell stress vid en cancersjukdom och behandling kan ge upphov till huvudvärk och myalgi. Underliggande psykiska problem kan förvärra smärtproblematiken och göra det svårt att lindra med opioider. Vid psykogen smärta ska behandlingen alltid riktas mot den psykiska grundorsaken [165]. Se även [Nationellt vårdprogram huvud- och halscancer](#).

14.2.4 Nutrition

Rekommendationer

- Dietistkontakt bör upprättas och patienten genomgå nutritionsbedömning om näringsintaget kan påverkas av behandlingen.
- Behovet av nasogastrisk sond för hjälp med nutrition ska bedömas innan och under behandlingen.
- Uppföljning ska ske under behandlingstiden med täta kontakter med dietist och behandlande personal. Det är även viktigt med fortsatt uppföljning efter behandlingen, eftersom nutritionsproblem kan kvarstå en tid efteråt.

Vid strålbehandling mot huvud-halsområdet kan patientens nutrition påverkas i hög utsträckning. Kaloribehovet är större under behandlingsperioden, och det är därför viktigt med kostråd så att patienten inte går ner i vikt under behandlingen. Patienten kan också under och efter avslutad behandling uppleva förändrad smak och lukt av livsmedel. Nutritionen kan då påverkas ur ett socialt perspektiv, när de egna upplevelserna av mat inte delas av andra. Det finns då risk för social påverkan på livskvaliteten [165].

14.2.5 Oral mukositis

Rekommendationer

- Använd WHO:s skala mukositisindex vid symtomkontroll.
- Rekommendera god munhygien med mild tandkräm utan laurilsulfat.
- Rekommendera sköljning med lidokainhydroklorid eller annan oral lösning för lokalbedövning.
- Rekommendera rengöring av munhåla med mjuk tandborste 2–4 gånger per dag.
- Sköljning med fysiologisk koksaltlösning (NaCl) kan underlätta.
- Läkemedel i form av munsölj kan användas för att förhindra inflammation vid behandling. 5-fluoruracil som är antiinflammatoriskt kan vara bra, dock med observandum på produkter som innehåller alkohol.

De flesta som strålbehandlas i huvud-halsområdet kan drabbas av oral mukositis, som är en skada samt inflammation av epitel och närmast underliggande vävnad i munnen och svalget. Kliniska fynd på mukositis är rodnad och sårbildning samt blödningar.

De tidigaste tecknen på mukositis kan visa sig en bit in i strålbehandlingen och mot slutet av behandlingen kan den vara som mest märkbar. Mukositis som orsakas av strålning kvarstår åtminstone två veckor efter avslutad behandling innan den börjar avta [167].

Behandlingar vid oral mukosit används för att reducera inflammationer och irritation i munslemhinnan vid strålbehandling samt för att främja välbefinnandet och underlätta [168, 169]nutrition. Se även [Nationellt vårdprogram huvud- och halscancer](#).

14.2.6 Svampinfektion

Rekommendationer

- Inspektera slemhinnor i svalg och mun regelbundet. Var aktsam på förändrad smak av livsmedel.
- Mekanisk rengöring med mjuka kompresser som dränks in med vichyvatten kan lindra.
- Tandproteser tas ut och rengörs. Skölj med svampdödande medel (exempelvis med ett klorhexidinpreparat som finns receptfritt) två veckor efter avslutad behandling.
- Flukonazol eller motsvarande kan behövas för att behandla svampinfektion hos patienter som har strålbehandlats i huvud- hals regionen.

Svampinfektion, primär oral candidos, kan uppstå i samband med onkologiska behandlingar då miljön i munhålan förändras. Typiska symtom är vita beläggningar, rodnad och en brännande känsla i slemhinnorna. Ställningstagande till behandling tas av tandläkare eller läkare.

14.2.7 Muntorrhet

Rekommendationer

- Var aktsam på om patienten har svårt att svälja segt slem.
- Regelbundna kontroller av tandläkare och tandhygienist och rätt till särskilt tandvårdsbidrag, se information hos [Försäkringskassan](#).

Egenvårdsråd

- Använd saliversättningsmedel såsom munsprej med en blandning av olja och vatten.
- Ha ett vattenglas stående vid sängen om natten och drick vatten ofta under dagtid.

Vid strålbehandling där spottkörtlarna omfattas i strålfältet kan muntorrhet efter avslutad behandling uppstå i munhåla och svalg. Första reaktionen är segt slem och därefter kan salivproduktionen minska och helt upphöra. Salivproduktionen kan eventuellt återkomma med en viss produktion av saliv, dock med viss begränsning. Sväljsvårigheter (dysfagi) samt ökad risk för karies till följd av minskad salivproduktion kan bli besvärande samt psykosocialt påfrestande.

14.3 Omvårdnad i samband med immunterapi

Rekommendationer

- Patienterna bör få regelbunden symtommonitorering hos kontaktsjuksköterskan eller den behandlande läkaren. Använd gärna Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-skalan vid bedömning av symtom:
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

- Patienten, de närstående och andra vårdgivare bör få muntlig och skriftlig information om behandlingen och hantering av biverkningar.

14.3.1 Symtommonitorering och patientinformation

Vid immunterapi aktiveras patientens egna T-celler mot tumören. På grund av detta kan det uppstå immunrelaterade biverkningar i flera organsystem av autoimmun karaktär, som i de flesta fall är lindriga, men som kan bli allvarliga och kräva behandling. Alla biverkningar graderas i enlighet med CTCAE-skalan från grad 1 till 5, där grad 1 är mild, grad 2 måttlig, grad 3 svår och grad 4 är livshotande, se CTCAE-skalan v. 4.0 (Nationella Regimbiblioteket: [Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi med checkpointhämmare](#)).

Snabb handläggning av immunrelaterade biverkningar är nödvändig. Kontaktsjuksköterskan har en viktig roll i att utbilda patienten, de närstående och andra vårdgivare om immunterapi och biverkningar. Inför varje ny behandling följer kontaktsjuksköterskan eller den behandlande läkaren upp patienten avseende biverkningar och blodprover. En bra inledning vid symtomkontrollen är en allmän fråga om patienten kan utföra sina normala aktiviteter. Patienterna instrueras att kontakta sin kontaktsjuksköterska eller behandlande läkare utan dröjsmål även vid relativt lätta symtom. Det är viktigt att biverkningarna hanteras tidigt och ofta multidisciplinärt för behandlingsframgång [[157](#), [170](#), [171](#)].

Immunterapi har generellt sett signifikant mindre biverkningar än cytostatikabehandling [[172](#)]. Det finns en risk att patienter underrapporterar symtom på grund av rädsla för att inte få behandling [[170](#), [173](#)].

För omvårdnad vid specifika biverkningar av immunterapi, se länkar:

- [Kunskapsbanken, Stöddokument](#) och de tre dokumenten:
 - Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi med checkpointhämmare
 - Omvårdnad - Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med immunterapi
 - Omvårdnad vid kortisonbehandling av immunrelaterade biverkningar.
- [Nationellt vårdprogram akut onkologi](#).

14.4 Omvårdnad i samband med cytostatikabehandling

Cytostatika ges i palliativt syfte vid metastatisk sjukdom i de fall där patienten inte har varit aktuell för, eller haft effekt av, immunterapi. Biverkningarna behöver vägas mot effekten på symtomen, särskilt som patienterna är äldre.

Omvårdnadsproblem som kan uppkomma vid cytostatikabehandling är exempelvis nedsatt aptit, mukositis, illamående, hudbiverkningar, håravfall och neuropatier. För nutritionsproblem och övrig symtomlindring, se [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

14.4.1 Illamående

Inför start av cytostatikabehandling bör kontaktsjuksköterskan utföra en individuell riskbedömning för illamående och informera om antiemetikabehandling. Insatt antiemetikabehandling behöver också utvärderas inför varje ny kur och i dialog med ansvarig onkolog justeras vid behov.

Egenvårdsråd:

- Ät små mål ofta.
- Salt mat kan dämpa illamåendet.
- Vid illamående på morgonen kan det vara bra att äta torr och knaprig mat, såsom rostat bröd och kex, innan uppstigning.

Se även rekommendationer om antiemetika på [Kunskapsbanken, Stöddokument](#), broschyr [Råd om mat och dryck vid illamående](#) från Dietister inom onkologi samt patientbroshyr [Mat vid cancer](#) från Cancerfonden.

14.4.2 Hand-fotsyndrom

Egenvårdsråd

- Undvik tryck, friktion och värmeexponering i händer och fötter.
- Rengör huden varsamt med oparfymerad tvål och undvik hett vatten.
- Smörj in huden med mjukgörande kräm som innehåller karbamid dagligen omedelbart efter dusch. Smörj in huden även i förebyggande syfte.
- Använd fotvänliga skor. Regelbunden medicinsk fotvård kan lindra problemen.

Hand-fotsyndrom (HFS) är ofta inte livshotande, men kan leda till behandlingsuppehåll, kräva dosreduktion och därmed påverka behandlingsresultatet. Hudbiverkningarna har också ofta en negativ inverkan på patientens livskvalitet [174].

HFS påverkar framför allt huden på handflator, fingrar, fotsulor, tår och naglar. Det kan vara olika typer av besvär som är mer eller mindre uttalade beroende på cytostatikatyp och individuella variationer.

Mer information: [Radiumhemmets forskningsfonder /Information om hand- och fotsyndrom \(HFS\)](#).

14.4.3 Oral mukositis

Mukositis är en skada samt inflammation av epitel och närmast underliggande vävnad i munnen och svalget. Kliniska fynd på mukositis är rodnad och sårbildning samt blödningar.

De tidigaste tecknen på mukositis kan börja 4–5 dagar efter start av cytostatikabehandling. 7–14 dagar in i behandlingen är mukositen som mest tydlig. Mukositis orsakad av cytostatika läker spontant efter cirka 3 veckor.

För att regelbundet bedöma och mäta graden av mukositis kan WHO:s skala mukositisindex 0–4 vara till hjälp [169].

Att skölja med lidokainhydroklorid eller annan oral lösning för lokalbedövning samt hålla god munhygien med mild tandkräm utan laurylsulfat, kan vara en hjälp för att främja välbefinnandet och underlätta nutrition [168].



14.5 Omvårdnad av maligna tumörsår vid Merkelcellscancer

MCC i avancerade stadier ulcererar ofta, och tumörsåren uppträder vanligen som prolifererande, svamp- eller blomkålsliknande sår eller som destruerande, kraterliknande sår. En onkologisk behandling och en symtomatisk lokal sårbehandling kan minska patientens besvär påtagligt. En strukturerad bedömning och optimal sårbehandling i dialog med patienten är en viktig omvårdnadsaspekt för att skapa förutsättningar för livskvalitet trots dessa sår [168].

För mer information, se [Regionalt vårdprogram maligna tumörsår](#).

KAPITEL 15

Egenvård

Rekommendationer

- Alla Merkelcellscancer (MCC)-patienter bör få individuellt anpassad information och undervisning om egenkontroller av huden och sunda solvanor.
- Patienten bör informeras om att komplementär och alternativ medicin kan ha en negativ påverkan på effekterna av cancerläkemedel.
- Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning.
- Patienten bör rekommenderas att vara restriktiv med alkohol under alla typer av cancerbehandling.
- Patienten bör informeras om vikten av fysisk aktivitet efter förmåga, både konditionsträning och styrketräning, för fysisk funktion och emotionellt välbefinnande.

15.1 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder ([riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor](#)) är användbara även under cancerbehandling. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning. Broschyren ”[Hälsosamma levnadsvanor för dig som har eller har haft cancer](#)” utgår ifrån Socialstyrelsens riktlinjer. Se även [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

15.2 Kontrollera huden

Patienter som haft Merkelcellscancer (MCC) bör undervisas i regelbundna egenkontroller av huden för att tidigt reagera på en förändring. Ofta har patienten behov av upprepad information och stöd [61] och om möjligt behöver även närstående inkluderas i undervisningen.

Efter en MCC-diagnos bör patienten uppmanas att ta för vana att själv systematiskt undersöka sin hud cirka varannan månad enligt nedan.

I den egna hudundersökningen ingår att:

- Inspektera och känna igenom operationsåret och inspektera hela huden för att se om nya knutor eller andra avvikande hudförändringar uppkommit.
- Känna efter förstorade lymfkörtlar i armhålor, ljumskar och på halsen. I synnerhet bör det lymfkörtelområde som dränerar primärtumörområdet undersökas. Det görs lättast när patienten tvålär in sig i duschen. Höger och vänster sida bör jämföras.

Vid misstänkt hudförändring bör patienten uppmanas att utan dröjsmål kontakta sin kontaktsjuksköterska eller motsvarande på ansvarig klinik, för att få en snar tid till läkare för bedömning.



15.3 Sunda solvanor

Patienten ska ges råd om solskydd och om ett klokt beteende i solen. Råden bör innehålla information om att undvika direkt solstrålning mellan klockan 11 och 15 då solen är som starkast. Kläder, solglasögon och hatt bör i första hand användas som solskydd. Solskyddskräm med hög skyddsfaktor (SPF 30–50) som innehåller skydd mot både UVA och UVB kan ge ett visst skydd, men bör endast användas som komplement till andra solskyddande åtgärder såsom kläder, hatt och skugga. Används solskyddskräm bör den återappliceras regelbundet, eftersom effekten avtar med tid, slitage och när man svettas eller badar.

Solens strålar är också olika starka på olika breddgrader, och påverkas också av om man vistas på vatten, stranden eller snö. Patienten bör informeras om och ta hänsyn till detta vid resor. Informationen bör också innehålla en varning för solariesolande (i icke-medicinskt syfte) i syfte att bli brun.

Patienter som genomgått en strålbehandling bör vara noga med att undvika solbestrålning av det bestrålade området under behandlingstiden och därefter skydda och helst undvika att sola huden helt.

För ytterligare information kan patienten hänvisas till [Strålsäkerhetsmyndighetens webbplats](#). Här finns också ”[Min soltid](#)” för att beräkna hur länge man kan vara ute i solen utan att bli solbränd.

15.4 Komplementär och alternativ medicin och behandling

Patienten bör informeras om att komplementär och alternativ medicin kan ha en negativ påverkan på effekterna av cancerläkemedel [175, 176]. Det är viktigt att skapa en relation så att patienten och de närstående känner sig trygga med att berätta för vårdpersonalen om vilken eventuell komplementär eller alternativ medicin och behandling de använder.

För mer information, se [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#) samt [RCCs hemsida](#).

15.5 Tobak

Tobaksanvändning är skadligt för hälsan, för personer både med och utan cancer. Komplikationsrisken är större för rökare än icke-rökare i samband med operation. Personer som röker får också mer biverkningar än icke-rökare av såväl cytostatikabehandling som strålbehandling [177-183]. Se även patientbroschyr [Strålbehandling](#) från Cancerfonden.

Vad gäller konsumtion av tobak i andra former, exempelvis snus eller e-cigarett, saknas vetenskaplig evidens för hälsorisker i samband med cancerbehandling.

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp.

Patienterna kan också ringa [den nationella Sluta röka-linjen](#) 020-84 00 00.

För mer information, se kapitel Levnadsvanor och egenvård i [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

15.6 Alkohol

Patienten bör rekommenderas att vara restriktiv med alkohol under alla typer av cancerbehandling. Alkoholen ökar kraftigt risken för komplikationer och biverkningar, även i små mängder [184-186]. Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa [den nationella Alkohollinjen](tel:020-844448) 020-84 44 48.

För mer information, se kapitel Levnadsvanor och egenvård i [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

15.7 Fysisk aktivitet

Studier har visat att fysisk aktivitet, både konditionsträning och styrketräning, kan minska oro, depression och sömnsvårigheter och har en positiv effekt på livskvalitet, fysisk funktion och emotionellt välbefinnande hos patienter med cancer [187-189]. Alla patienter bör rekommenderas fysisk aktivitet enligt de rekommendationer som gäller övrig befolkning utifrån [de riktlinjer som WHO formulerat](#) och som ges i [FYSS](#). Fysisk aktivitet på recept kan användas. Se även kapitel Fysisk aktivitet och träning i [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#), samt www.vardgivarguiden.se.

KAPITEL 16

Uppföljning

Rekommendationer

- Regelbundna täta kontroller rekommenderas efter Merkelcellscancer (MCC) på grund av en hög risk för återfall lokalt, regionalt till lymfkörtlar och som fjärrmetastasering.
- Patienter i stadium I-IIIB rekommenderas inklusion i TRIM studien.
- Klinisk uppföljning bör ske med inspektion av hela hudkostymen vid mottagning med dermatoskopikunskap samt palpation av lymfkörtlar var 3:e månad under ett år och därefter var 6:e månad i upp till 3 år. Vid MCC stadium T1N0 kan uppföljning ske var 6:e månad redan under det första året.
- Uppföljningsintervall bör individualiseras och hänsyn tas till riskfaktorer och lokalisation av primärtumör, stadium och immunsuppression hos patient samt för patienten tillgängliga behandlingsalternativ.
- Bilddiagnostik med DT, FDG-PET-DT eller MRT hjärna rekommenderas vid klinisk misstanke om återfall.
- Kontroller syftar till att tidigt upptäcka återfall lokalt, regional spridning till lymfkörtlar och metastasering.
- Samtliga patienter bör erbjudas utbildning om egenkontroll och god tillgänglighet till kontaktsjuksköterska och sjukvård.

Regelbundna och täta kontroller rekommenderas för Merkelcellscancer (MCC) på grund av en hög risk för återfall lokalt och regionalt och stor risk för fjärrmetastasering. Återfall finns beskrivet i 25–50 % av MCC-fallen, hälften utvecklar lymfkörtelmetastaser och runt en tredjedel fjärrmetastaser. Tiden till återfall är i median 8–9 månader och 90 % av fallen sker inom 24 månader [63].

Uppföljningsintervall bör individualiseras och hänsyn tas till lokalisation av primärtumör, stadium och förekomst av immunsuppression. Immunsuppression ökar risken för andra hudtumörer varför observans på detta också rekommenderas.

I och med att ny, effektiv systemisk behandling etablerats på senare år (se avsnitt [11.1 Metastaserad sjukdom](#)) är det av stor vikt att ta reda på om radiologiska undersökningar under uppföljningsperioden för patienter med riskfaktorer för återfall kan förbättra prognosen genom att återfallen upptäcks tidigare. Därför pågår en nationell studie (TRIM), se [Cancerstudier i Sverige](#). TRIM startades för patienter med malignt melanom och en tilläggsstudie för att inkludera patienter med MCC i stadium I-IIIB har därefter lagts till. Alla patienter som bedöms uppfylla inklusionskriterierna bör erbjudas deltagande i denna nationella studie.

Uppföljning rekommenderas var 3:e månad i ett år och därefter var 6:e månad i upp till 3 år om inga återfall eller metastaser observeras. Inspektion av hela hudkostymen vid mottagning med dermatoskopikunskap bör ingå vid uppföljningen liksom palpation av lymfkörtelstationer. Det finns litet stöd för något specifikt uppföljningsintervall med bilddiagnostik, och det rekommenderas i stället vid klinisk misstanke. Frågan om huruvida rutinmässig bildiagnostik utan klinisk misstanke kan övervägas för högriskpatienter, i enlighet med flera internationella riktlinjer,

har diskuterats i vårdprogramsgruppen. Konsensus har uppnåtts om att det är angeläget med en klinisk studie för att undersöka nyttan av rutinemässig bilddiagnostik och därför rekommenderas deltagande i TRIM-studien (se ovan).

16.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen vid MCC har två huvudsakliga syften. Det ena är att tidigt upptäcka återfall och metastasering. Det andra är att följa patientens behov av rehabilitering, inte minst eftersom det vid lymfkörtelutrymning och strålbehandling finns ökad risk för besvärande lymfödem.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

16.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#), vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument. I Sverige används exempelvis Hälsoenkätinstrumentet, se även avsnitt [13.4 Löpande cancerrehabilitering](#).

Patienten har ibland flera vård- och omsorgsgivare samtidigt, och rehabiliteringsinsatser behöver därför ofta koordineras och samordnas av kontaktsjuksköterskan.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen.
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd.
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov.
- Nästa avstämning.
- Lymfödem är en risk vid lymfkörtelutrymning eller strålbehandling mot lymfkörtlar. Behandling med kompressionshjälpmedel och lymfterapi kan vara aktuellt.

16.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar:

- Nya hudförändringar kring operationsområdet.
- Nya knutor vid regionala lymfkörtelstationer.



KAPITEL 17

Underlag för nivåstrukturering

För att handlägga patienter med Merkelcellscancer (MCC) på bästa sätt krävs en sammanhållen vårdkedja, skyndsamt multidisciplinärt och multiprofessionellt omhändertagande samt en viss patientvolym.

Eftersom MCC är en så pass ovanlig cancerform med cirka 50 fall per år i Sverige rekommenderas omhändertagande på universitetssjukhus eller motsvarande enligt regionala rutiner.

- Enheten bör delta i multidisciplinära konferenser.
- Kompetens behövs för kirurgisk excision och rekonstruktion/hudtäckning inom huvudhalsområdet, bål och extremiteter, portvaktskörtelbiopsi och lymfkörtelutrymningar.
- Onkologisk klinik behövs med möjlighet att ge extern strålbehandling och medicinsk onkologisk behandling.

KAPITEL 18

Kvalitetsregister

18.1 Diagnosspecifikt kvalitetsregister

Det finns inget nationellt kvalitetsregister för Merkelcellscancer (MCC) i Sverige. Vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna finns sedan 1987 ett kvalitetsregister där nya fall av MCC som behandlats vid sjukhuset registreras. Där registreras uppgifter om diagnos, tumörens storlek, lokalisation, primär behandling, ledtider för diagnostik och primär behandling, eventuella återfall, behandling av återfall samt överlevnad.

18.2 Palliativregistret

Svenska palliativregistret är ett nationellt kvalitetsregister där vårdgivare registrerar hur vården av en person i livets slutskede varit. Alla vårdenheter som vårdar döende patienter bör vara registrerade i registret, och varje dödsfall bör rapporteras i dödsfallsenkäten för löpande kvalitetsutveckling. Syftet är att förbättra vården i livets slut oberoende av diagnos och vem som utför vården. Vårdpersonal besvarar en enkät med cirka 30 frågor som handlar om hur vården varit sista veckan i livet. Sedan använder personalen resultatet för att se vilken kvalitet som vården håller och vad som behöver förbättras. Registret används även för uppföljning av åtgärder och för forskning.

18.3 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag, och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar landsting, regioner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara maligna tumörsjukdomar, utan även vissa tillstånd som är benigna, premaligna eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information, se: [Cancercentrum.se/Cancerregistret](https://cancercentrum.se/Cancerregistret).

Samtliga fall av MCC ska anmälas till cancerregistret. Anmälan görs [elektroniskt via CanINCA](#) eller på [blankett](#).



KAPITEL 19

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Nedan följer kvalitetsindikatorer och målnivåer för diagnosen som skulle vara relevanta om det fanns ett nationellt kvalitetsregister.

19.1 Kirurgi

- Väntetid remiss till första besök.
Definition: Andel patienter som fått nybesök på specialistklinik pga. misstänkt eller konstaterad MCC inom en vecka efter utfärdande av remiss.
- Väntetid från diagnos till primär excision och portvaktsskörtelbiopsi.
- Väntetid från primär excision och portvaktsskörtelbiopsi till PAD-besked.
Definition: Andel patienter som fått PAD-besked om cancerdiagnos inom 11 dagar efter utförd portvaktsskörtelbiopsi.
- MDK.
Definition: Andel patienter utan fjärrmetastaser som diskuterats på MDK. Definitionen av MDK är att hudläkare, kirurg och onkolog deltar.
- Kurativt syftande behandling vid lokaliserad MCC.
Definition: Andel patienter med lokaliserad MCC som fått kurativt syftande behandling.

19.2 Onkologi

- Andel patienter där man tagit ställning till adjuvant behandling.
- Strålbehandling rapporterad till kvalitetsregister.
- Kontaktsjuksköterska.
- MDK.
- Väntetid från primär excision och portvaktsskörtelbiopsi till behandlingsbeslut hos onkolog.
- Väntetid från beslut till start av adjuvant strålbehandling.
- Väntetid från beslut till start av systemisk behandling.

KAPITEL 20

Referenser

1. Xue Y, Thakuria M. Merkel Cell Carcinoma Review. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2019;33(1):39-52.
2. Narisawa Y, Inoue T, Nagase K. Evidence of proliferative activity in human Merkel cells: implications in the histogenesis of Merkel cell carcinoma. *Archives of dermatological research*. 2019;311(1):37-43.
3. Tilling T, Moll I. Which are the cells of origin in merkel cell carcinoma? *Journal of skin cancer*. 2012;2012:680410.
4. Sunshine JC, Jahchan NS, Sage J, Choi J. Are there multiple cells of origin of Merkel cell carcinoma? *Oncogene*. 2018;37(11):1409-16.
5. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(3):375-81.
6. Zaar O, Gillstedt M, Lindelof B, Wennberg-Larko AM, Paoli J. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(10):1708-13.
7. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, Lachance K, Thomas H, Chapuis AG, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(3):457-63.e2.
8. Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993-2007. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011;47(4):579-85.
9. Youlten DR, Soyer HP, Youl PH, Fritschi L, Baade PD. Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia, 1993-2010. *JAMA dermatology*. 2014;150(8):864-72.
10. Girschik J, Thorn K, Beer TW, Heenan PJ, Fritschi L. Merkel cell carcinoma in Western Australia: a population-based study of incidence and survival. *The British journal of dermatology*. 2011;165(5):1051-7.
11. 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. *Journal of cutaneous pathology*. 2010;37(1):20-7.
12. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(11):3564-71.
13. North VS, Habib LA, Yoon MK. Merkel cell carcinoma of the eyelid: A review. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(5):659-67.
14. Paulson KG, Iyer JG, Blom A, Warton EM, Sokil M, Yelistratova L, et al. Systemic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(3):642-6.
15. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9305):497-8.

16. Vlad R, Woodlock TJ. Merkel cell carcinoma after chronic lymphocytic leukemia: case report and literature review. *American journal of clinical oncology*. 2003;26(6):531-4.
17. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ, Beebe TM, Gross TG, Alloway RR, et al. Immunosuppression and Merkel cell cancer. *Transplantation proceedings*. 2002;34(5):1780-1.
18. Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation*. 1999;68(11):1717-21.
19. Kassem A, Technau K, Kurz AK, Pantulu D, Loning M, Kayser G, et al. Merkel cell polyomavirus sequences are frequently detected in nonmelanoma skin cancer of immunosuppressed patients. *International journal of cancer*. 2009;125(2):356-61.
20. Lanoy E, Dores GM, Madeleine MM, Toro JR, Fraumeni JF, Jr., Engels EA. Epidemiology of nonkeratinocytic skin cancers among persons with AIDS in the United States. *AIDS (London, England)*. 2009;23(3):385-93.
21. Koljonen V, Sahi H, Bohling T, Makisalo H. Post-transplant Merkel Cell Carcinoma. *Acta dermato-venereologica*. 2016;96(4):442-7.
22. Manganoni MA, Farisoglio C, Tucci G, Venturini M, Marocolo D, Aquilano MC, et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection: a case report and review of the literature. *AIDS patient care and STDs*. 2007;21(7):447-51.
23. Tadmor T, Aviv A, Polliack A. Merkel cell carcinoma, chronic lymphocytic leukemia and other lymphoproliferative disorders: an old bond with possible new viral ties. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22(2):250-6.
24. Koljonen V, Kukko H, Pukkala E, Sankila R, Bohling T, Tukiainen E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia patients have a high risk of Merkel-cell polyomavirus DNA-positive Merkel-cell carcinoma. *British journal of cancer*. 2009;101(8):1444-7.
25. Clarke CA, Robbins HA, Tatalovich Z, Lynch CF, Pawlish KS, Finch JL, et al. Risk of merkel cell carcinoma after solid organ transplantation. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(2).
26. Arron ST, Canavan T, Yu SS. Organ transplant recipients with Merkel cell carcinoma have reduced progression-free, overall, and disease-specific survival independent of stage at presentation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(4):684-90.
27. Howard RA, Dores GM, Curtis RE, Anderson WF, Travis LB. Merkel cell carcinoma and multiple primary cancers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2006;15(8):1545-9.
28. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, Boyd HA, Moore PS, Wohlfahrt J, et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(11):793-801.
29. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science (New York, NY)*. 2008;319(5866):1096-100.
30. Carter JJ, Paulson KG, Wipf GC, Miranda D, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Association of Merkel cell polyomavirus-specific antibodies with Merkel cell carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(21):1510-22.
31. Viscidi RP, Rollison DE, Sondak VK, Silver B, Messina JL, Giuliano AR, et al. Age-specific seroprevalence of Merkel cell polyomavirus, BK virus, and JC virus. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2011;18(10):1737-43.
32. Martel-Jantin C, Pedergrana V, Nicol JT, Leblond V, Tregouet DA, Tortevoe P, et al. Merkel cell polyomavirus infection occurs during early childhood and is transmitted

- between siblings. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2013;58(1):288-91.
33. Garneski KM, Warcola AH, Feng Q, Kiviat NB, Leonard JH, Nghiem P. Merkel cell polyomavirus is more frequently present in North American than Australian Merkel cell carcinoma tumors. *The Journal of investigative dermatology*. 2009;129(1):246-8.
 34. Dabner M, McClure RJ, Harvey NT, Budgeon CA, Beer TW, Amanuel B, et al. Merkel cell polyomavirus and p63 status in Merkel cell carcinoma by immunohistochemistry: Merkel cell polyomavirus positivity is inversely correlated with sun damage, but neither is correlated with outcome. *Pathology*. 2014;46(3):205-10.
 35. Schadendorf D, Nghiem P, Bhatia S, Hauschild A, Saiag P, Mahnke L, et al. Immune evasion mechanisms and immune checkpoint inhibition in advanced merkel cell carcinoma. *Oncoimmunology*. 2017;6(10):e1338237.
 36. Leroux-Kozal V, Leveque N, Brodard V, Lesage C, Dudez O, Makeieff M, et al. Merkel cell carcinoma: histopathologic and prognostic features according to the immunohistochemical expression of Merkel cell polyomavirus large T antigen correlated with viral load. *Human pathology*. 2015;46(3):443-53.
 37. Santos-Juanes J, Fernandez-Vega I, Fuentes N, Galache C, Coto-Segura P, Vivanco B, et al. Merkel cell carcinoma and Merkel cell polyomavirus: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2015;173(1):42-9.
 38. Viscidi RP, Shah KV. Cancer. A skin cancer virus? *Science (New York, NY)*. 2008;319(5866):1049-50.
 39. Houben R, Shuda M, Weinkam R, Schrama D, Feng H, Chang Y, et al. Merkel cell polyomavirus-infected Merkel cell carcinoma cells require expression of viral T antigens. *Journal of virology*. 2010;84(14):7064-72.
 40. Shuda M, Kwun HJ, Feng H, Chang Y, Moore PS. Human Merkel cell polyomavirus small T antigen is an oncoprotein targeting the 4E-BP1 translation regulator. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(9):3623-34.
 41. Shahzad N, Shuda M, Gheit T, Kwun HJ, Cornet I, Saidj D, et al. The T antigen locus of Merkel cell polyomavirus downregulates human Toll-like receptor 9 expression. *Journal of virology*. 2013;87(23):13009-19.
 42. Griffiths DA, Abdul-Sada H, Knight LM, Jackson BR, Richards K, Prescott EL, et al. Merkel cell polyomavirus small T antigen targets the NEMO adaptor protein to disrupt inflammatory signaling. *Journal of virology*. 2013;87(24):13853-67.
 43. Erstad DJ, Cusack JC, Jr. Mutational analysis of merkel cell carcinoma. *Cancers*. 2014;6(4):2116-36.
 44. Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, Schroder J, Madore J, Wilmott JS, et al. UV-Associated Mutations Underlie the Etiology of MCV-Negative Merkel Cell Carcinomas. *Cancer research*. 2015;75(24):5228-34.
 45. Harms PW, Vats P, Verhaegen ME, Robinson DR, Wu YM, Dhanasekaran SM, et al. The Distinctive Mutational Spectra of Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma. *Cancer research*. 2015;75(18):3720-7.
 46. 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*. 2016;7(3):3403-15.
 47. 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. *International journal of cancer*. 2002;99(3):352-60.

48. Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, Blom A, Lachance K, Shinohara MM, et al. Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma: A More Aggressive Subtype Based on Analysis of 282 Cases Using Multimodal Tumor Virus Detection. *The Journal of investigative dermatology*. 2017;137(4):819-27.
49. Greinert R, de Vries E, Erdmann F, Espina C, Auvinen A, Kesminiene A, et al. European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015;39 Suppl 1:S75-83.
50. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, Cerroni L, Lebbe C, Veness M, et al. Merkel cell carcinoma. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3:17077.
51. Becker JC, Kauczok CS, Ugurel S, Eib S, Brocker EB, Houben R. Merkel cell carcinoma: molecular pathogenesis, clinical features and therapy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2008;6(9):709-19.
52. 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(6):622-34.
53. Schadendorf D, Lebbe C, Zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;71:53-69.
54. Merritt H, Sniegowski MC, Esmali B. Merkel cell carcinoma of the eyelid and periorcular region. *Cancers*. 2014;6(2):1128-37.
55. Jalilian C, Chamberlain AJ, Haskett M, Rosendahl C, Goh M, Beck H, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of Merkel cell carcinoma. *The British journal of dermatology*. 2013;169(2):294-7.
56. Harting MS, Ludgate MW, Fullen DR, Johnson TM, Bichakjian CK. Dermatoscopic vascular patterns in cutaneous Merkel cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(6):923-7.
57. Dalle S, Parmentier L, Moscarella E, Phan A, Argenziano G, Thomas L. Dermoscopy of Merkel cell carcinoma. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2012;224(2):140-4.
58. Scalvenzi M, Palmisano F, Ilardi G, Varricchio S, Costa C. Clinical, dermoscopic and histological features of a Merkel cell carcinoma of the hand. *Journal of dermatological case reports*. 2013;7(1):15-7.
59. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. *World journal of surgery*. 2008;32(6):964-70.
60. Lithner MZ, T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). *Vård i Norden* 1998.
61. Bath-Hextall F, Nalubega S, Evans C. The needs and experiences of patients with skin cancer: a qualitative systematic review with metasynthesis. 2017;177(3):666-87.
62. Moseholm E, Lindhardt BO, Rydahl-Hansen S. The experiences of health-related quality of life in patients with nonspecific symptoms who undergo a diagnostic evaluation for cancer: a qualitative interview study. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. 2017;31(3):463-73.
63. NCC Guidelines Version 2.2019 Merkel cell carcinoma: National Comprehensive Cancer Network; 2019 [cited 2020 June 24]. Available from: https://merkelcell.org/wp-content/uploads/2019/01/MCC_v.2.2019.pdf.
64. Nghiem P, Park SY. Less Toxic, More Effective Treatment-A Win-Win for Patients With Merkel Cell Carcinoma. *JAMA dermatology*. 2019.

65. Emge DA, Cardones AR. Updates on Merkel Cell Carcinoma. *Dermatologic clinics*. 2019;37(4):489-503.
66. Kline L, Coldiron B. Mohs Micrographic Surgery for the Treatment of Merkel Cell Carcinoma. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2016;42(8):945-51.
67. O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 1997;23(10):929-33.
68. Harrington C, Kwan W. Outcomes of Merkel cell carcinoma treated with radiotherapy without radical surgical excision. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(11):3401-5.
69. Veness M, Howle J. Radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: the Westmead Hospital experience of 41 patients. *The Australasian journal of dermatology*. 2015;56(1):19-24.
70. Tai P, Yu E, Assouline A, Lian JD, Kurian J, Krzisch C. Management of Merkel cell carcinoma with emphasis on small primary tumors--a case series and review of the current literature. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2010;9(2):105-10.
71. Jouary T, Leyral C, Dreno B, Doussau A, Sassolas B, Beylot-Barry M, et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(4):1074-80.
72. Patricia Tai M, BS, DABR, FRCR, FRCPC Song Youn Park, MDP Paul T Nghiem, MD, PhD. Staging and treatment of Merkel cell carcinoma UpToDate2019 [cited 2020 sept 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/staging-and-treatment-of-merkel-cell-carcinoma?search=merkel%20cell%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H19.
73. Treglia G, Kakhki VR, Giovanella L, Sadeghi R. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with Merkel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *American journal of clinical dermatology*. 2013;14(6):437-47.
74. Sachpekidis C, Sidiropoulou P, Hassel JC, Drakoulis N, Dimitrakopoulou-Strauss A. Positron Emission Tomography in Merkel Cell Carcinoma. *Cancers*. 2020;12(10).
75. Integrativ medicin: Regionala cancercentrum i Samverkan; [cited 2020 4 Mars]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/stockholm-gotland/vara-uppdag/vardprocesser/integrativ-cancervard/>.
76. Samimi M, Molet L, Fleury M, Laude H, Carlotti A, Gardair C, et al. Prognostic value of antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigens and VP1 protein in patients with Merkel cell carcinoma. *The British journal of dermatology*. 2016;174(4):813-22.
77. Paulson KG, Lewis CW, Redman MW, Simonson WT, Lisberg A, Ritter D, et al. Viral oncoprotein antibodies as a marker for recurrence of Merkel cell carcinoma: A prospective validation study. *Cancer*. 2017;123(8):1464-74.
78. Touze A, Le Bidre E, Laude H, Fleury MJ, Cazal R, Arnold F, et al. High levels of antibodies against merkel cell polyomavirus identify a subset of patients with merkel cell carcinoma with better clinical outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(12):1612-9.
79. Vandeven N, Lewis CW, Makarov V, Riaz N, Paulson KG, Hippe D, et al. Merkel Cell Carcinoma Patients Presenting Without a Primary Lesion Have Elevated Markers of

- Immunity, Higher Tumor Mutation Burden, and Improved Survival. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2018;24(4):963-71.
80. Llombart B, Requena C, Cruz J. Update on Merkel Cell Carcinoma: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, Diagnosis, and Staging. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(2):108-19.
 81. 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. *Journal of clinical pathology*. 2001;54(9):727-9.
 82. 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. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21(2):226-34.
 83. Wong HH, Wang J. Merkel cell carcinoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(11):1711-6.
 84. Andea AA, Coit DG, Amin B, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer*. 2008;113(9):2549-58.
 85. 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(2):238-45.
 86. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Kraus DH, et al. Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(9):2529-37.
 87. Daoud MA, Mete O, Al Habeeb A, Ghazarian D. Neuroendocrine carcinoma of the skin-an updated review. *Seminars in diagnostic pathology*. 2013;30(3):234-44.
 88. Pulitzer MP, Amin BD, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: review. *Advances in anatomic pathology*. 2009;16(3):135-44.
 89. Jerome Marson V, Mazieres J, Groussard O, Garcia O, Berjaud J, Dahan M, et al. Expression of TTF-1 and cytokeratins in primary and secondary epithelial lung tumours: correlation with histological type and grade. *Histopathology*. 2004;45(2):125-34.
 90. Masai K, Tsuta K, Kawago M, Tatsumori T, Kinno T, Taniyama T, et al. Expression of squamous cell carcinoma markers and adenocarcinoma markers in primary pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013;21(4):292-7.
 91. Creytens D. TTF-1 Positivity in Merkel Cell Carcinoma: The Chosen Clone Matters. *Am J Dermatopathol*. 2020;42(5):386-7.
 92. Song HS, Kim YC. Small cell melanoma. *Annals of dermatology*. 2014;26(3):419-21.
 93. Tzorakoleftheraki SE, Iliadis A, Kostopoulos I, Koletsa T. TdT expression in normal and neoplastic sebaceous cells. *Histopathology*. 2017;71(6):985-8.
 94. Panse G, McNiff JM, Ko CJ. Basal cell carcinoma: CD56 and cytokeratin 5/6 staining patterns in the differential diagnosis with Merkel cell carcinoma. *Journal of cutaneous pathology*. 2017;44(6):553-6.
 95. Vega Memije ME, Luna EM, de Almeida OP, Taylor AM, Cuevas González JC. Immunohistochemistry panel for differential diagnosis of Basal cell carcinoma and trichoblastoma. *Int J Trichology*. 2014;6(2):40-4.
 96. Buresh CJ, Oliai BR, Miller RT. Reactivity with TdT in Merkel cell carcinoma: a potential diagnostic pitfall. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(6):894-8.

97. Sung CO, Ko YH, Park S, Kim K, Kim W. Immunoreactivity of CD99 in non-Hodgkin's lymphoma: unexpected frequent expression in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *J Korean Med Sci.* 2005;20(6):952-6.
98. Trinidad CM, Torres-Cabala CA, Prieto VG, Aung PP. Update on eighth edition American Joint Committee on Cancer classification for Merkel cell carcinoma and histopathological parameters that determine prognosis. *Journal of clinical pathology.* 2019;72(5):337-40.
99. Sniegowski MC, Warneke CL, Morrison WH, Nasser QJ, Frank SJ, Pfeiffer ML, et al. Correlation of American Joint Committee on Cancer T category for eyelid carcinoma with outcomes in patients with periocular Merkel cell carcinoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2014;30(6):480-5.
100. 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. *Annals of surgery.* 1988;207(2):201-7.
101. Liang E, Brower JV, Rice SR, Buehler DG, Saha S, Kimple RJ. Merkel Cell Carcinoma Analysis of Outcomes: A 30-Year Experience. *PloS one.* 2015;10(6):e0129476.
102. Siva S, Byrne K, Seel M, Bressel M, Jacobs D, Callahan J, et al. 18F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in the staging of Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2013;54(8):1223-9.
103. Wright GP, Holtzman MP. Surgical resection improves median overall survival with marginal improvement in long-term survival when compared with definitive radiotherapy in Merkel cell carcinoma: A propensity score matched analysis of the National Cancer Database. *American journal of surgery.* 2018;215(3):384-7.
104. Harrington C, Kwan W. Radiotherapy and Conservative Surgery in the Locoregional Management of Merkel Cell Carcinoma: The British Columbia Cancer Agency Experience. *Annals of surgical oncology.* 2016;23(2):573-8.
105. Kukko H, Bohling T, Koljonen V, Tukiainen E, Haglund C, Pokhrel A, et al. Merkel cell carcinoma - a population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2012;48(5):737-42.
106. Mattavelli I, Patuzzo R, Torri V, Gallino G, Maurichi A, Lamera M, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma patients undergoing sentinel node biopsy. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2017;43(8):1536-41.
107. Finnigan R, Hruby G, Wratten C, Keller J, Tripcony L, Dickie G, et al. The impact of preradiation residual disease volume on time to locoregional failure in cutaneous Merkel cell carcinoma--a TROG substudy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2013;86(1):91-5.
108. Gollard R, Weber R, Kosty MP, Greenway HT, Massullo V, Humberson C. Merkel cell carcinoma: review of 22 cases with surgical, pathologic, and therapeutic considerations. *Cancer.* 2000;88(8):1842-51.
109. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, Urmacher C, Knapper WK. Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960).* 1991;126(12):1514-9.
110. O'Connor WJ, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al].* 1996;22(3):262-7.
111. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *Journal of*

- clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(10):2300-9.
112. Perez MC, de Pinho FR, Holstein A, Oliver DE, Naqvi SMH, Kim Y, et al. Resection Margins in Merkel Cell Carcinoma: Is a 1-cm Margin Wide Enough? *Annals of surgical oncology*. 2018;25(11):3334-40.
 113. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Blitzblau R, et al. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2018;16(6):742-74.
 114. Herbert HM, Sun MT, Selva D, Fernando B, Saleh GM, Beaconsfield M, et al. Merkel cell carcinoma of the eyelid: management and prognosis. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(2):197-204.
 115. Amersi F, Morton DL. The role of sentinel lymph node biopsy in the management of melanoma. *Advances in surgery*. 2007;41:241-56.
 116. Henness S, Vereecken P. Management of Merkel tumours: an evidence-based review. *Current opinion in oncology*. 2008;20(3):280-6.
 117. 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. *The British journal of dermatology*. 2016;174(2):273-81.
 118. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(16):2396-403.
 119. Karunaratne YG, Gunaratne DA, Veness MJ. Systematic review of sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Head & neck*. 2018;40(12):2704-13.
 120. Kachare SD, Wong JH, Vohra NA, Zervos EE, Fitzgerald TL. Sentinel lymph node biopsy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(5):1624-30.
 121. Strom T, Carr M, Zager JS, Naghavi A, Smith FO, Cruse CW, et al. Radiation Therapy is Associated with Improved Outcomes in Merkel Cell Carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(11):3572-8.
 122. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. The role of adjuvant therapy in the management of head and neck merkel cell carcinoma: an analysis of 4815 patients. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2015;141(2):137-41.
 123. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, et al. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(9).
 124. Foote M, Harvey J, Porceddu S, Dickie G, Hewitt S, Colquist S, et al. Effect of radiotherapy dose and volume on relapse in Merkel cell cancer of the skin. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;77(3):677-84.
 125. Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. Merkel cell carcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2006;4(7):704-12.
 126. Fang LC, Lemos B, Douglas J, Iyer J, Nghiem P. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116(7):1783-90.
 127. Bishop AJ, Garden AS, Gunn GB, Rosenthal DI, Beadle BM, Fuller CD, et al. Merkel cell carcinoma of the head and neck: Favorable outcomes with radiotherapy. *Head & neck*. 2016;38 Suppl 1:E452-8.

128. Sundaresan P, Hruby G, Hamilton A, Hong A, Boyer M, Chatfield M, et al. Definitive radiotherapy or chemoradiotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2012;24(9):e131-6.
129. Veness M, Foote M, Gebiski V, Poulsen M. The role of radiotherapy alone in patients with merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;78(3):703-9.
130. Pape E, Rezvoy N, Penel N, Salleron J, Martinot V, Guerreschi P, et al. Radiotherapy alone for Merkel cell carcinoma: a comparative and retrospective study of 25 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(5):983-90.
131. Mercer D, Brander P, Liddell K. Merkel cell carcinoma: the clinical course. *Annals of plastic surgery*. 1990;25(2):136-41.
132. Pitale M, Sessions RB, Husain S. An analysis of prognostic factors in cutaneous neuroendocrine carcinoma. *The Laryngoscope*. 1992;102(3):244-9.
133. Akhtar S, Oza KK, Wright J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;43(5 Pt 1):755-67.
134. 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. *Annals of surgical oncology*. 2001;8(3):204-8.
135. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2018;4(9):e180077.
136. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, 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(1).
137. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, Sharfman WH, Kudchadkar RR, Brohl AS, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. 2019;37(9):693-702.
138. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, Awada A, Boer JPD, Kudchadkar RR, et al. Abstract CT074: Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer research*. 2017;77(13 Supplement):CT074.
139. Danson S, Hook J, Marshall H, Smith A, Bell S, Rodwell S, et al. Are we over-treating with checkpoint inhibitors? *British journal of cancer*. 2019;121(8):629-30.
140. Sharma D, Flora G, Grunberg SM. Chemotherapy of metastatic Merkel cell carcinoma: case report and review of the literature. *American journal of clinical oncology*. 1991;14(2):166-9.
141. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 1999;85(12):2589-95.
142. Tai PT, Yu E, Winquist E, Hammond A, Stitt L, Tonita J, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(12):2493-9.
143. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future oncology (London, England)*. 2017;13(19):1699-710.

144. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabadkar ES, Anderson A, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med.* 2016;5(9):2294-301.
145. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, Eigentler TK, Kiecker F, Pfohler C, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget.* 2017;8(45):79731-41.
146. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, Villegas-Portero R, Nieto-Garcia A. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist.* 2010;15(4):416-27.
147. Belgrano V, Ben-Shabat I, Bergh P, Olofsson Bagge R. Isolated limb perfusion as a treatment option for rare types of tumours. *Int J Hyperthermia.* 2016;32(6):595-9.
148. Solari N, Spagnolo F, Ponte E, Quaglia A, Lillini R, Battista M, et al. Electrochemotherapy for the management of cutaneous and subcutaneous metastasis: a series of 39 patients treated with palliative intent. *J Surg Oncol.* 2014;109(3):270-4.
149. Holdsworth R, Liew S. Electrochemotherapy for treatment of Merkel cell carcinoma: A case report. *JPRAS Open.* 2015;6:49-52.
150. Wang T, Molassiotis A, Chung BPM, Tan J-Y. Unmet care needs of advanced cancer patients and their informal caregivers: a systematic review. *BMC Palliative Care.* 2018;17(1):96.
151. Faithfull S, Turner L, Poole K, Joy M, Manders R, Weprin J, et al. Prehabilitation for adults diagnosed with cancer: A systematic review of long-term physical function, nutrition and patient-reported outcomes. 2019;28(4):e13023.
152. Stout NL, Sleight A, Pfeiffer D, Galantino ML, deSouza B. Promoting assessment and management of function through navigation: opportunities to bridge oncology and rehabilitation systems of care. *Supportive Care in Cancer.* 2019;27(12):4497-505.
153. Radiotis G, Roberts N, Czajkowska Z, Khanna M, Körner A. Nonmelanoma skin cancer: disease-specific quality-of-life concerns and distress. *Oncology nursing forum.* 2014;41(1):57-65.
154. Czajkowska Z, Radiotis G, Roberts N, Korner A. Cognitive adaptation to nonmelanoma skin cancer. *Journal of psychosocial oncology.* 2013;31(4):377-92.
155. Körner A, Garland R, Czajkowska Z, Coroiu A, Khanna M. Supportive care needs and distress in patients with non-melanoma skin cancer: Nothing to worry about? *European Journal of Oncology Nursing.* 2016;20:150-5.
156. Pereira MG, Baia V, Machado JC. Coping and quality of life in patients with skin tumors in the follow-up stage: The mediating role of body image and psychological morbidity. *Journal of psychosocial oncology.* 2016;34(5):400-12.
157. Rubin KM, Hoffner B, Bullock AC. Caring for Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(5):150924.
158. Kaufman HL, Dias Barbosa C, Guillemin I, Lambert J, Mahnke L, Bharmal M. Living with Merkel Cell Carcinoma (MCC): Development of a Conceptual Model of MCC Based on Patient Experiences. *The Patient - Patient-Centered Outcomes Research.* 2018;11(4):439-49.
159. Hellbom M, Thomé B. Rehabilitering vid cancersjukdom : att möta framtiden. Stockholm: Natur & Kultur; 2013.
160. Theodore JE, Frankel AJ, Thomas JM, Barbour AP, Bayley GJ, Allan CP, et al. Assessment of morbidity following regional nodal dissection in the axilla and groin for metastatic melanoma. *ANZ journal of surgery.* 2017;87(1-2):44-8.

161. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(1):7-17.
162. Soderman M, Thomsen JB, Sorensen JA. Complications following inguinal and ilioinguinal lymphadenectomies: a meta-analysis. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2016;50(6):315-20.
163. Friedman JF, Sunkara B, Jehnsen JS, Durham A, Johnson T, Cohen MS. Risk factors associated with lymphedema after lymph node dissection in melanoma patients. *American journal of surgery*. 2015;210(6):1178-84; discussion 84.
164. Starritt EC, Joseph D, McKinnon JG, Lo SK, de Wilt JH, Thompson JF. Lymphedema after complete axillary node dissection for melanoma: assessment using a new, objective definition. *Annals of surgery*. 2004;240(5):866-74.
165. Reitan AM, Schølberg TK, Jones L. *Onkologisk omvårdnad : patient, problem, åtgärd*. Stockholm: Liber; 2003.
166. Granroth H, Mattsson M. *Omvårdnadsåtgärder vid hudkomplikationer i samband med strålbehandling* [Student thesis]2006.
167. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):Cd000978.
168. Förebyggande behandling av inflammationer i munnen (oral mukosit) vid cancerbehandling. : Statens beredning för medicinsk och social utvärdering.; 2012 [cited 2020 June 24]. Available from: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-kommentar/forebyggande-behandling-av-inflammationer-i-munnen-oral-mukosit-vid-cancerbehandling/>.
169. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*. 2004;6(5):423-31.
170. Milne D, Hyatt A, Billett A, Gough K, Krishnasamy M. Exploring the Experiences of People Treated With Immunotherapies for Advanced Melanoma and Those Caring for Them: "Real-World" Data. *Cancer Nurs*. 2020;43(2):E97-e104.
171. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA oncology*. 2016;2(10):1346-53.
172. Trinh S, Le A, Gowani S, La-Beck NM. Management of Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: a Minireview of Current Clinical Guidelines. *Asia-Pacific journal of oncology nursing*. 2019;6(2):154-60.
173. Madden KM, Hoffner B. Ipilimumab-Based^[P] Therapy: Consensus Statement From the Faculty of the Melanoma Nursing Initiative on Managing Adverse Events With Ipilimumab Monotherapy and Combination Therapy With Nivolumab. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(4 Suppl):30-41.
174. Rosen AC, Case EC, Dusza SW, Balagula Y, Gordon J, West DP, et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *American journal of clinical dermatology*. 2013;14(4):327-33.
175. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3200-1.

176. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter. . 2005:102.
177. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(2):153-62.
178. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2006;13(3):300-7.
179. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22(5):634-8.
180. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2002;38(11):1520-5.
181. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7.
182. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(3):392-8.
183. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(3):367-71.
184. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *British journal of anaesthesia*. 2009;102(3):297-306.
185. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol Exposure as a Risk Factor for Adverse Outcomes in Elective Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;14(11):1732-41.
186. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol Screening and Risk of Postoperative Complications in Male VA Patients Undergoing Major Non-cardiac Surgery. *Journal of General Internal Medicine*. 2011;26(2):162-9.
187. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Clin Otolaryngol*. 2012;37(5):390-2.
188. Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: An individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;52:91-104.
189. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvao DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010;42(7):1409-26.

KAPITEL 21

Vårdprogramgruppen

21.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

21.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Lisa Villabona, ordförande, med.dr, specialistläkare i onkologi, patientområde huvud, hals, lunga, hud, Tema Cancer, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Alexander Shams, specialistläkare, Hudkliniken, Universitetssjukhuset i Linköping, RCC Sydöst

Anna Hafström, docent, överläkare, Öron-näsa-hals-kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, RCC Syd

Daniel Lieb Nosek, överläkare, klinisk patologi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, patologrepresentant

Ebba Lindqvist, docent, bitr. överläkare, Verksamhetsområde kirurgi, Södersjukhuset, Stockholm

Giuseppe Masucci, docent, överläkare, Cancercentrum, Karolinska universitetssjukhuset, Solna, RCC Stockholm Gotland

Gustav Ullenhag, professor, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, RCC Mellansverige

Görel Ingner, specialistsjuksköterska, Neuroendokrina tumörsjukdomar, Isotoperapiavdelningen, Skånes universitetssjukhus, Lund, omvårdnadsrepresentant

Hannah Björn Andtback, specialistläkare i onkologi, patientområde huvud, hals, lunga, hud, Tema Cancer, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Inger Berg, patientrepresentant

John Paoli, professor, överläkare, Avdelningen för dermatologi och venerologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet samt Hudkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, RCC Väst



Kari Nielsen, docent, överläkare, Hudklinikerna, Skånes universitetssjukhus, Lund, samt Helsingborgs lasarett, Svenska sällskapet för dermatologisk kirurgi och onkologi

Liselott Sahlberg, processledare och samordnande kontaktsjuksköterska hudcancerprocessen, RCC Stockholm Gotland, patientområde huvud, hals, lunga, hud, Tema cancer, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Margareta Nilsson, överläkare, verksamhetsområde neuroradiologi, Skånes universitetssjukhus, Lund

Max Levin, docent, överläkare, Jubileumskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Oscar Zaar, docent, överläkare, Hudkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Roger Olofsson Bagge, professor, överläkare, Sektionen för bröst- och melanomkirurgi, Kirurgiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Viveca Björnhagen Säfwenbergh, med.dr, kirurgi, tidigare överläkare vid Kliniken för rekonstruktiv plastikkirurgi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Zinaida Bucharbajeva, överläkare, Hud och STD, Norrlands Universitetssjukhus, Processledare malignt melanom, Region Västerbotten, RCC Norr

21.3 Adjungerade författare

Eva Dafgård Kopp, med.dr, oftalmologi, St Eriks ögonsjukhus, Solna

Kersti Sjövall, överläkare, specialist inom oftalmologi, ögonkliniken, Västerås sjukhus

21.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer medverkade till den föregående versionen av vårdprogrammet: Anna Sundlöv, Maja Zemmler och Rachel Cardoso Fróes.

21.5 Jäv och andra bindningar

Inga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har några pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Sydöst.

21.6 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Lisa Villabona till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se.

Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från RCC:s arbetsgrupper, enskilda kliniker, företag och företrädare för patienter och profession.

- Dietisternas Riksförbund
- Föreningen för sjuksköterskor inom Öron, Näsa, Hals och Huvud-Halskirurgi (FÖNH)
- Läkemedelsrådet i Region Skåne
- Nationell arbetsgrupp för cancerläkemedel (NAC)
- Palliativt centrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset
- Regional arbetsgrupp onkologi, region Sydöst
- Sjuksköterskor i cancervård och Svensk sjuksköterskeförening
- Svensk förening för medicinsk radiologi (SFMR)
- Svensk förening för nuklearmedicin (SFNM)
- Svensk förening för palliativ medicin (SFPM)
- Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering (SWEDPOS)
- Sveriges arbetsterapeuter

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

BILAGA 1

Kvalitetsbilaga för patologi (KVA-ST-bilaga) – Merkelcellscancer

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Riktlinjer för handläggning Merkelcellscancer			Dokument nr.
Framtagen av Hud-KVA-ST	Utgåva 1		

Nationellt vårdprogram	1
Klinisk bakgrundsinformation och patologins roll i den diagnostiska processen	86
Hudpreparat.....	89
Portvaktsskörtel	91
Terapeutisk lymfkörtelutrymning	92
Rekommenderat klassifikationssystem.....	93
Förslag till mall för histopatologiskt utlåtande	93
Koder och beteckningar	94
Kvalitetsarbete för patologin	94
Hud-KVA-ST-gruppen.....	94
Rekommenderad litteratur	95
Referenser	95

Klinisk bakgrundsinformation och patologins roll i den diagnostiska processen

Anamnes, klinisk bedömning och dermatoskopi är användbara för att skilja ut Merkelcellscancer (MCC) från andra hudtumörer, men den kliniska diagnostiken är svår. Den histopatologiska bedömningen av MCC är ”gold standard” och avgörande för diagnos, klinisk handläggning och prognos.

MCC är en högmalign tumör som har oklart ursprung. Det är associerat med kronisk solskada och Merkelcellpolyomavirus. Tumörcellerna kan vara små, medelstora eller stora med hyperkromatiska kärnor och sparsam cytoplasma.

Det är avgörande att skilja MCC från andra tumörer som basalcellscancer, hudadnextumörer, melanom och lymfom samt metastaser av småcelligt lungcancer och neuroendokrina tumörer.

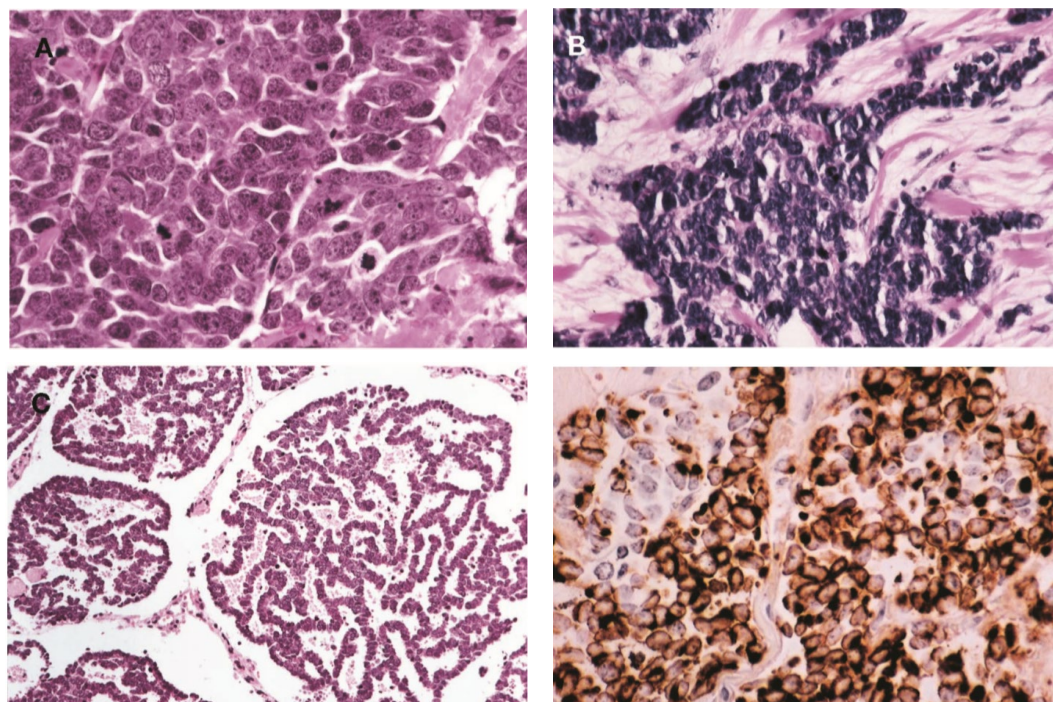
Immunohistokemisk undersökning med antikroppar mot CK20, synaptofysin samt CK7, TTF1, CD56, CD45, S100, CD99 bör utföras i samtliga fall av misstänkt MCC [1, 2]. Perinukleär ”dot-like” eller diffus cytoplasmatisk CK20-reaktivitet [3, 4] och samtidig synaptofysinpositivitet är obligatorisk för diagnosen av MCC. Kutana tumörer med neuroendokrindifferentiering som saknar CK20-reaktivitet klassificeras som neuroendokrin cancer UNS och kräver klinisk korrelation och vidare utredning. Lymfkörtelmetastaser påvisas hos ca 26 % av patienter med MCC och är associerat med sämre överlevnad. Dödligheten vid regionala och nodala metastaser är lägre jämfört med fjärrmetastaserad sjukdom (5-årsöverlevnad 35,4 % jämfört med 13,5 %) [5]. Sentinel node biopsi används vid utredningen av samtliga patienter med MCC utan palpabla lymfkörtelmetastaser. Det finns inget allmänt accepterat protokoll för undersökning av portvaktsskörtel men användning av immunohistokemiska färgningar rekommenderas för att öka detektionsnivån. Lämpligast används de antikroppar som den aktuella tumören uttrycker starkast enligt följande protokoll (HE, antikropp 1, antikropp 2, HE) [6]. Identifiering av en enda Merkelcell i en portvaktsskörtel är tillräckligt för klassifikation som metastas.

Histologiskt har MCC traditionellt indelats i tre subtyper: intermediära, småcelliga och trabekulära [7-9]. Huruvida de olika subtyperna skulle ha någon klinisk betydelse är mycket omdiskuterat. I tidiga mindre studier har ett sådant samband ej kunnat fastslås [10].

Den intermediära subtypen uppvisar ett diffust, solitt växtmönster. Cellerna är inte lika kompakt arrangerade och cytoplasman är inte lika riklig som kan ses i den trabekulära typen. Mitoser och fokala nekrotiska områden ses ofta. Den återfinnes också i anslutning till hudadnex, men kan även engagera epidermis. Det är den vanligast förekommande subtypen.

Den småcelliga subtypen imiterar andra småcelliga tumörer. Tumören är dermalt belägen och cellerna växer i solida sjok och kluster. Ofta finns områden av nekros och ”krossartefakter”.

I den trabekulära subtypen är cellerna arrangerade i distinkta kluster och trabekler. De individuella cellernas är runda till polygonala, tätt arrangerade och med relativt riklig, välavgränsad cytoplasma. Antalet mitoser är lågt till måttligt. Denna subtyp återfinnes ofta i anslutning till hudadnexstrukturer, särskilt hårfolliklar och är den minst vanliga tumorsubtypen [7].



Figur 1. A. Intermediär/solid typ av MCC med vesikulära, basofila cellkärnor, prominenta nukleoler och flertalet mitoser. B. Småcellig typ, histologiskt snarlik småcellig lungcancer. C. Trabekulär typ, ovanlig och ofta förekommande som liten del av en blandtumör. D. Immunfärgning av MCC uppvisande cytokeratinuttryck (CK20) med perinukleära "dots". efter Goessling W, McKee PH, Mayer RJ (2002), Merkelcellscancer.

Syftet med det histopatologiska utlåtandet är att ge behandlande läkare den information som behövs för optimal handläggning och prognosbedömning. För bättre diagnostisk säkerhet vid bedömning av oklara och svårvärderade fall rekommenderas användning av gällande kriterier, immunhistokemiska färgningar, nedsnittning, konsultation hos dermatopatolog och klinisk-patologisk korrelation.

Radikalitetsbedömning är avgörande för vidare handläggning. Med radikal excision menas att tumören är i snitten borttagen i sin helhet och det finns ordinär dermis mellan tumören och den tuschmarkerade resektionsytan. Excisionen är inte radikal när tumören eller tumörstromat når resektionsytan.

Multidisciplinär konferens (MDK) är ett forum där patologen medverkar i utvalda fall. Specifik frågeställning ska då anges vid anmälan till konferensen. Rutinmässig eftergranskning och demonstration av alla fall avråds.

För detaljerad information avseende epidemiologi, klinisk bild, handläggning m.m., se [Nationellt vårdprogram Merkelcellscancer](#).

Hudpreparat

Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Generella anvisningar

Preparatet bör hanteras varsamt, i synnerhet stansbiopsier, för att undvika artefakter som försvårar bedömningen (fragmentering, klämartefakter). Detta gäller i synnerhet MCC som är extra känsligt för klämskador och uttorkning, vilket kan äventyra diagnostiken och resultatet av den immunhistokemiska analysen.

Preparatet eller tumören får inte skäras igenom. Delar av tumören får inte avlägsnas. Vid avsteg från dessa rutiner krävs samråd med handläggande patologavdelning.

Preparatet skickas i ett tillräckligt stort kärl med 4-procentig buffrad formalin och med åtminstone 10 x preparatets volym.

Preparatburken ska vara markerad med patientens namn, personnummer, typ av preparat och lokalisation med sidoangivelse i relevanta fall.

Hudpreparat

Komplett excision inkluderande fettvävnad ger möjlighet till säkrast histopatologisk diagnos av MCC. I fall där hela förändringen av olika skäl inte excideras (t.ex. vid stora förändringar eller på känsliga lokaler som ansikte, öron, ögonlock, handflator, fotsulor och genitalier) bör anges var i tumören biopsi har tagits. Stansbiopsier bör tas där tumören är tjockast men ej ulcererad. Shavebiopsi och skrap rekommenderas inte på grund av suboptimal bedömbarhet (morfologi, invasion, radikalitet).

Tunna eller svårorienterade preparat t.ex. från ögonlockshud nålas med fördel på korkplatta. Excisionspreparat kan märkas med sutur. Skiss eller bild kan eventuellt bifogas.

Anamnestisk remissinformation

Remissinformation till patologen.

I samband med provtagning ska följande anges:

- Frågeställning:
- Tumörens lokalisation.
- Tumörens diameter i mm.
- Typ av preparat: stansbiopsi, shavebiopsi, skrap, excision
 - Vid biopsi: var i tumören har biopsin tagits (perifert, centralt, annat).
- Klinisk excisionsmarginal.
- Anamnes, ange särskilt
 - Immunosuppression (till exempel autoimmuna sjukdomar, organtransplantation, HIV).
 - Tumörens utveckling över tid.
 - Tidigare behandlad eller recidiverande MCC.
 - Hudcancer eller annan malignitet (KLL, annan blodmalignitet, solida tumörer).
- Kliniskt utseende, eventuellt foto.
- Uppgifter för direktkontakt med inremitterande (direktnummer).



Utskärningsanvisningar

Principiellt ska hela förändringen bäddas i form av ca 3 mm tjocka tvärsnitt för histopatologisk undersökning. Korssnitt skall inte användas. Vid MCC är det inte ovanligt med intralymfatiska mikrotromber eller isolerade celler utanför huvudtumören, vilket skulle kunna förklara den höga andelen lokalrecidiv [PMID: 29072302]. Man kan därför överväga att bädda mer än enbart tumören i primärexcisionen och vara frikostig vid bäddning av den utvidgade excisionen.

För detaljerade instruktioner, se dokumentet [”Handläggning av hudprover – provtagningsanvisningar, utskärningsprinciper och snittning”](#).

Snittning och analyser

- Delade stansbiopsier ska inte trimmas.
- Minst två snittnivåer skall framställas från varje kloss.
- H&E rekommenderas som rutinfärgning.

Immunohistokemisk undersökning med antikroppar mot CK20, synaptofysin samt CK7, TTF1, CD56, CD45, S100 och CD99 bör utföras i samtliga fall av misstänkt MCC [1, 2]. Perinukleär ”dot-like” eller diffus cytoplasmatisk CK20 reaktivitet [3, 4] och samtidig synaptofysinpositivitet är obligatorisk för diagnosen av MCC. Kutana tumörer med neuroendokrin differentiering som saknar CK20-reaktivitet klassificeras som neuroendokrin cancer UNS och kräver klinisk korrelation och vidare utredning.

Histopatologiskt kan MCC vara svår att skilja från andra lågt differentierade, kutana och icke-kutana maligniteter som inräknas i gruppen ”små-, blåcelliga tumörer”. Samtliga dessa maligniteter saknar CK20-reaktivitet [11, 12].

Viktiga CK20-negativa differentialdiagnoser är:

- Småcellig lungcancer: Kutana metastaser av småcellig lungcancer uppvisar typiskt reaktivitet med TTF-1 och oftast CK7 [13, 14]. TTF-1-positiva MCC har dock rapporterats med klon SPT24 och SP141 [15].
- Malignt melanom: Den småcelliga varianten är en ovanlig fenotyp av malignt melanom [16]. Melanocytära markörer som HMB-45, Melan-A, och S-100 eller SOX10 bekräftar diagnosen.
- Ewings sarkom: uppvisar reaktivitet med CD56, CD99 och Fli-1. I tveksamma fall kan FISH för Ewings translokation eller PCR för ESW-Fli-1 fusionsprodukt vägleda [11, 17].
- Basalcellscancer: kan uttrycka vissa neuroendokrina markörer som chromogranin A CD56 och i sällsynta fall synaptofysin. MCC uppvisar ofta reaktivitet med Ber-EP4 i likhet med BCC. [18-20]
- Lymfoblastiskt lymfom av både av T- och B-cellstyp uttrycker TdT och kan vara CD45-negativ. Majoriteten av MCC uppvisar reaktivitet med TdT och PAX5, liksom B-cells lymfoblastiskt lymfom [21-23].

Tabell 1. Immunohistokemiska markörer för differentialdiagnoser till Merkelcellscancer [2].

Tumör	AE1/AE3	CK20	CK7	TTF-1	CD56	CD45	S100	CD99	TdT
Merkelcellscancer	+	+	-	± b	+	-	-	±	±
Småcellig lungcancer	+	-	±	+	+	-	-	±	-
Melanom	- ^a	-	-	-	+	-	+	-	-
Ewing's sarkom	- ^a	-	-	-	+	-	-	+	-
Basalcellscancer	+	-	±	-	±	-	-	-	-
Lymfom	-	-	-	-	-	+	-	-	±
Lymfoblastiskt lymfom	-	-	-	-	-	±	-	±	+

^a Cytokeratiner uttrycks ibland i melanom och Ewing's sarkom.

^b Klon SPT24 och SP141

Information i remissens svarsdel

MCC bör besvaras enligt mall.

Obligatoriska uppgifter i utlåtandet:

- Diagnos
- Invasionsnivå: dermis, subkutan fettvävnad, fascia, muskel, brosk, skelett.
- MCC i resektionsytan: ja/nej.

Övrigt:

Lymfovaskulär invasion, anslutande annan cancer (skivepitelcancer, basalcellscancer, aktinisk keratos, annat).

Portvaktskörtel

Portvaktskörtelbiopsi rekommenderas för stadiindelning.

Provtagningsanvisningar

För generella anvisningar se Hudpreparat.

Histopatologisk undersökning utförs vanligtvis på 1-3 portvaktskörtlar från en region. Kirurgen avgör vad som är portvaktskörtel och icke-portvaktskörtel.

Om det finns icke-portvaktskörtlar bör dessa skickas i separata preparatburkar.

Anamnestisk remissinformation

- Preoperativ diagnos.
- Lokalisation med sidoangivelse.
- Antal portvaktskörtlar.



- Antal eventuella icke-portvaktstörtlar

Utskärningsanvisningar

Se [KVASt-bilaga i Nationellt vårdprogram malignt melanom](#).

Snittning och analyser

Odelad portvaktstörtel trimmas ner till en nivå nära centralplanet. Delad eller skivad portvaktstörtel ska inte trimmas, utan snittas försiktigt tills hela snitt kan framställas.

Från centralplanet av den odelade lymfkörteln, från varje halva av den delade lymfkörteln och från varje skiva av den skivade lymfkörteln framställs 4 konsekutiva snitt som färgas med de antikroppar som den aktuella tumören uttrycker starkast, enligt nedan:

- snitt 1 H&E
- snitt 2 antikropp 1
- snitt 3 antikropp 2
- snitt 4 H&E.

Ytterligare snittnivåer kan framställas vid behov (t.ex. fragmenterade snitt, oklara fall).

Information i remissens svarsdelen

Obligatoriska uppgifter:

- Totalantal undersökta lymfkörtlar och antal lymfkörtlar med metastaser
- Förekomst av perikapsulär infiltration

Terapeutisk lymfkörtelutrymning

Anvisningar för provtagarens hantering av provet

För generella anvisningar se Hudpreparat.

Anamnestisk remissinformation

- Preoperativ diagnos.
- Preoperativt och peroperativt påvisade metastaser/palpabla metastaser.
- Lokalisation med sidoangivelse.

Utskärningsanvisningar

Preparatets vikt alternativt mått anges.

Palpabla lymfkörtlar och eventuella lymfkörtelkonglomerat fridissekeras, därefter undersöks resterande fettvävnad för att påvisa små lymfkörtlar. Vidare utskärning görs utifrån lymfkörtlarnas tjocklek i centralplanet som portvaktstörtel.

Delade körtlar bäddas i separata kassetter. Flera odelade körtlar kan bäddas tillsammans om de har liknande storlek. Lymfkörtelkonglomerat skivas och representativa skivor bäddas.

Totalantal lymfkörtlar och förekomst av lymfkörtelkonglomerat anges. Preparat från halslymfkörtelutrymning hanteras enligt anvisningar i [KVASt för Halslymfkörtelutrymning/neckpreparat](#).

Snittning och analyser

En snittnivå framställs från varje kloss och färgas med H&E. Immunhistokemiska färgningar med de antikroppar som den aktuella tumören uttrycker starkast används vid behov.

Information i remissens svarsdelen

Obligatoriska uppgifter:

- Totalantal undersökta lymfkörtlar och antal lymfkörtlar med metastaser.
- Förekomst av perikapsulär infiltration.
- Förekomst av konglomerat av lymfkörtelmetastaser.
- Inväxt i närliggande annan vävnad.

Rekommenderat klassifikationssystem

Klinisk tumördiameter och tumörens invasionsnivå är grunden för klassifikationen av MCC i huden enligt AJCC8/UICC8 [5, 24]. Avseende klassifikation vg se avsnitt [8.4.1 Klassifikation och stadiindelning](#) i vårdprogrammet.

Förslag till mall för histopatologiskt utlåtande

Makroskopisk beskrivning

- Provets lokalisation¹:
- Preparatets typ:
- Preparatets mått:
- Förändringens mått:
- Förändringens utseende²:

Mikroskopisk bedömning

- Beskrivning³:
- Diagnos:
- Invasionsnivå⁴:
- MCC i resektionsytan: ja/nej.
- Övrigt⁵:

¹Enligt uppgift på remiss och preparatburk. Om provets lokalisation inte framgår skriv: ej angiven.

²Form, färg, avgränsning, symmetri, yta m.m. Kan ersättas av skiss.

³Det är viktigt att kort beskriva de egenskaper som ligger till grund för bedömning av lesionen, inklusive diagnostiska överväganden vid bedömning av problemfall.

⁴Dermis, subkutan fettvävnad, fascia, muskulatur, brosk, skelett.

⁵Övriga uppgifter som bör anges om förekommande: lymfovaskulär invasion, anslutande annan cancer (skivepitelcancer, basalcelscancer, aktinisk keratos, annat).

Koder och beteckningar

SNOMED-koder

Förenklad kodning rekommenderas enligt nedan för att underlätta kvalitetsarbete. Topografikoden T02X bör anges.

Tabell 2. Rekommenderade SNOMED-koder.

Merkelcellscancer	M82473
Merkelcellscancer metastas	M82476
Merkelcellscancer recidiv	M82477
Merkelcellscancer misstänkt	M82471

Kvalitetsarbete för patologin

Kompetenskrav

För att säkerställa diagnostisk kvalitet bör MCC handläggas av specialister med kompetens och erfarenhet av hudtumörer och neuroendokrina tumörer. Läkare under utbildning kan handlägga dessa fall efter delegering av medicinskt ansvarig patolog.

Hud-KVAST-gruppen

Medlemmar

Katarzyna Lundmark (katarzyna.lundmark@regionostergotland.se) sammankallande, med.dr, överläkare, ansvarig patolog i Nationellt vårdprogram för malignt melanom, Klinisk patologi och genetik, Universitetssjukhuset i Linköping, Linköping, Region Sydöst.

Anna Coter (anna.coter@regionvastmanland.se) överläkare, Klinisk patologi, Laboratoriemedicin, Västerås sjukhus Västerås, Region Västmanland.

Iva Johansson (iva.johansson@vgregion.se) överläkare, Klinisk patologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Britta Krynitz (britta.krynitz@sll.se) med.dr, överläkare, Klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, Region Stockholm-Gotland.

Lena Mölne (lana.molne@vgregion.se) med.dr, överläkare, Klinisk patologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, Region Väst.

Daniel Lieb Nosek (daniel.nosek@regionvasterbotten.se) överläkare, Klinisk patologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, Region Norr.

Ismini Vassilaki (ismini.vassilaki@sll.se) överläkare, Klinisk patologi och cytologi, Karolinska Universitetslaboratoriet; seniorkonsult, patolog/dermatopatolog, Dermipath AB.

Granskning

Dokumentet är granskat av den nationella vårdprogramgruppen för MCC.

Rekommenderad litteratur

WHO Classification of skin tumors 4th ed: WHO; 2018 Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R.

Weedon's Skin Pathology. 5th ed: Elsevier; 2020. Patterson J (ref)

McKee's Pathology of the skin. 5th ed: Elsevier; 2019 Calonje JE, Brenn T, Lazar A, Billings S (ref).

Referenser

1. 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. *Journal of clinical pathology*. 2001;54(9):727-9.
2. Llombart B, Requena C, Cruz J. Update on Merkel Cell Carcinoma: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, Diagnosis, and Staging. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(2):108-19.
3. 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. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21(2):226-34.
4. Wong HH, Wang J. Merkel cell carcinoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(11):1711-6.
5. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(11):3564-71.
6. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, Panageas KS, Pulitzer MP, Kraus DH, et al. Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(9):2529-37.
7. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Archives of dermatology*. 1972;105(1):107-10.
8. Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Franke WW. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest*. 1985;52(4):334-53.
9. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993;29(2 Pt 1):143-56.

10. Pilotti S, Rilke F, Bartoli C, Grisotti A. Clinicopathologic correlations of cutaneous neuroendocrine Merkel cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1988;6(12):1863-73.
11. Daoud MA, Mete O, Al Habeeb A, Ghazarian D. Neuroendocrine carcinoma of the skin- an updated review. *Seminars in diagnostic pathology*. 2013;30(3):234-44.
12. Pulitzer MP, Amin BD, Busam KJ. Merkel cell carcinoma: review. *Advances in anatomic pathology*. 2009;16(3):135-44.
13. Jerome Marson V, Mazieres J, Groussard O, Garcia O, Berjaud J, Dahan M, et al. Expression of TTF-1 and cytokeratins in primary and secondary epithelial lung tumours: correlation with histological type and grade. *Histopathology*. 2004;45(2):125-34.
14. Masai K, Tsuta K, Kawago M, Tatsumori T, Kinno T, Taniyama T, et al. Expression of squamous cell carcinoma markers and adenocarcinoma markers in primary pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013;21(4):292-7.
15. Creytens D. TTF-1 Positivity in Merkel Cell Carcinoma: The Chosen Clone Matters. *Am J Dermatopathol*. 2020;42(5):386-7.
16. Song HS, Kim YC. Small cell melanoma. *Annals of dermatology*. 2014;26(3):419-21.
17. Lucas DR, Bentley G, Dan ME, Tabaczka P, Poulik JM, Mott MP. Ewing sarcoma vs lymphoblastic lymphoma. A comparative immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol*. 2001;115(1):11-7.
18. Tzorakoleftheraki SE, Iliadis A, Kostopoulos I, Koletsis T. TdT expression in normal and neoplastic sebaceous cells. *Histopathology*. 2017;71(6):985-8.
19. Panse G, McNiff JM, Ko CJ. Basal cell carcinoma: CD56 and cytokeratin 5/6 staining patterns in the differential diagnosis with Merkel cell carcinoma. *Journal of cutaneous pathology*. 2017;44(6):553-6.
20. Vega Memije ME, Luna EM, de Almeida OP, Taylor AM, Cuevas González JC. Immunohistochemistry panel for differential diagnosis of Basal cell carcinoma and trichoblastoma. *Int J Trichology*. 2014;6(2):40-4.
21. Buresh CJ, Oliai BR, Miller RT. Reactivity with TdT in Merkel cell carcinoma: a potential diagnostic pitfall. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(6):894-8.
22. 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 carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(5):687-92.
23. Sung CO, Ko YH, Park S, Kim K, Kim W. Immunoreactivity of CD99 in non-Hodgkin's lymphoma: unexpected frequent expression in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *J Korean Med Sci*. 2005;20(6):952-6.
24. Trinidad CM, Torres-Cabala CA, Prieto VG, Aung PP. Update on eighth edition American Joint Committee on Cancer classification for Merkel cell carcinoma and histopathological parameters that determine prognosis. *Journal of clinical pathology*. 2019;72(5):337-40.

BILAGA 2

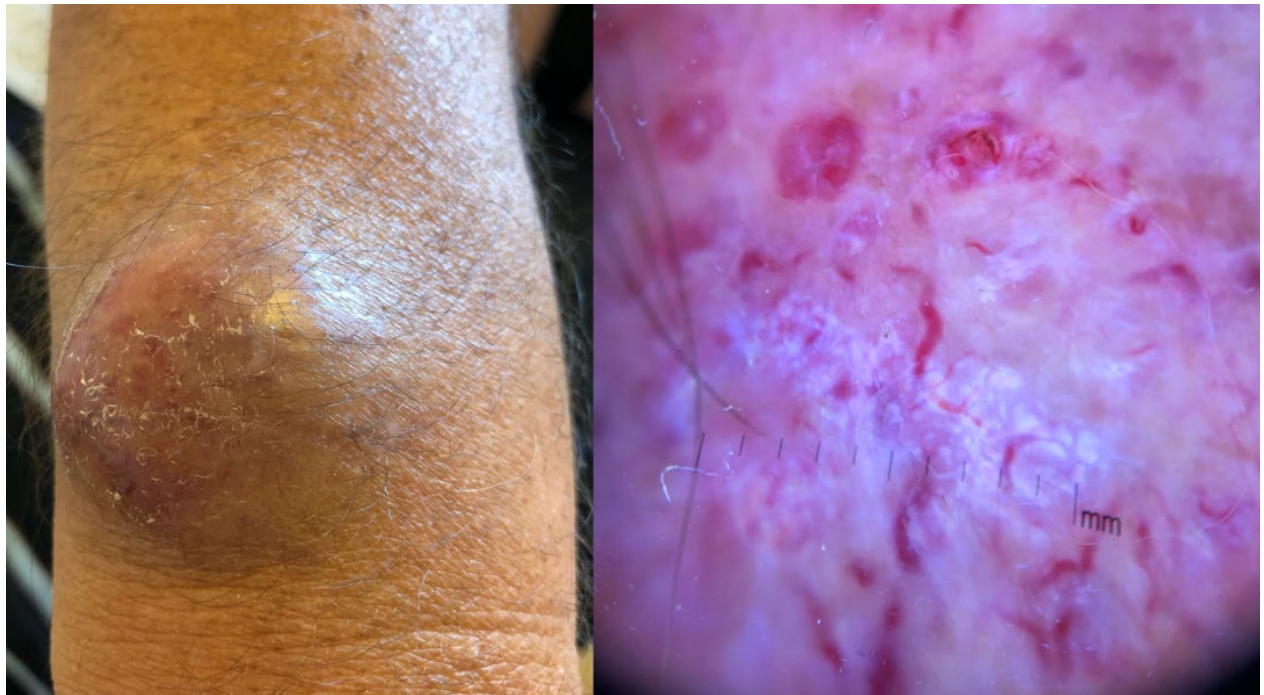
Bildbilaga



1. Primär MCC underarm.



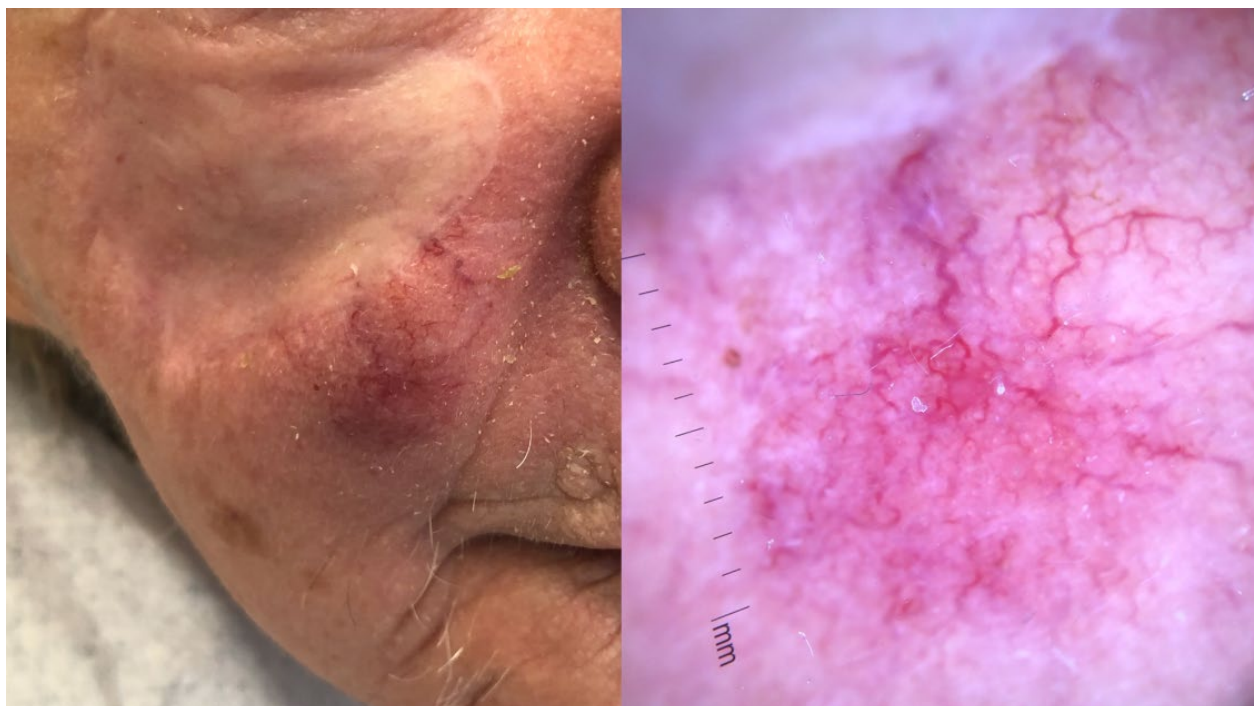
2. Primär MCC vänster stortå.



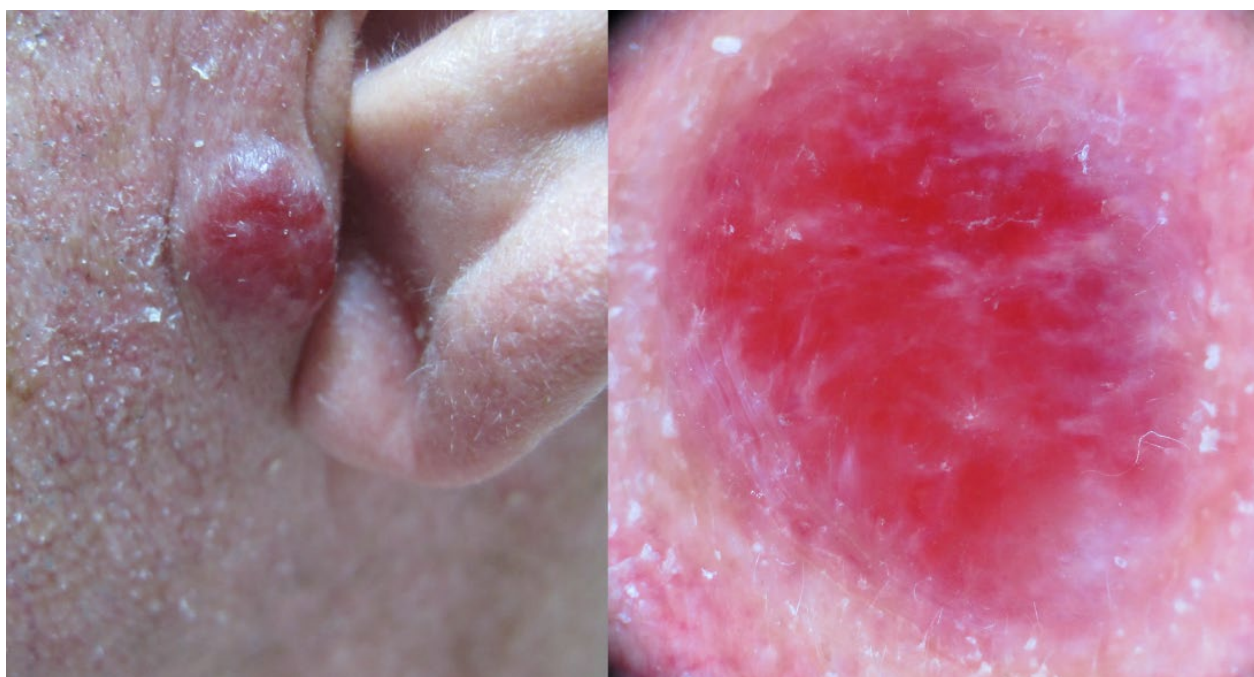
3. Primär MCC vrist.



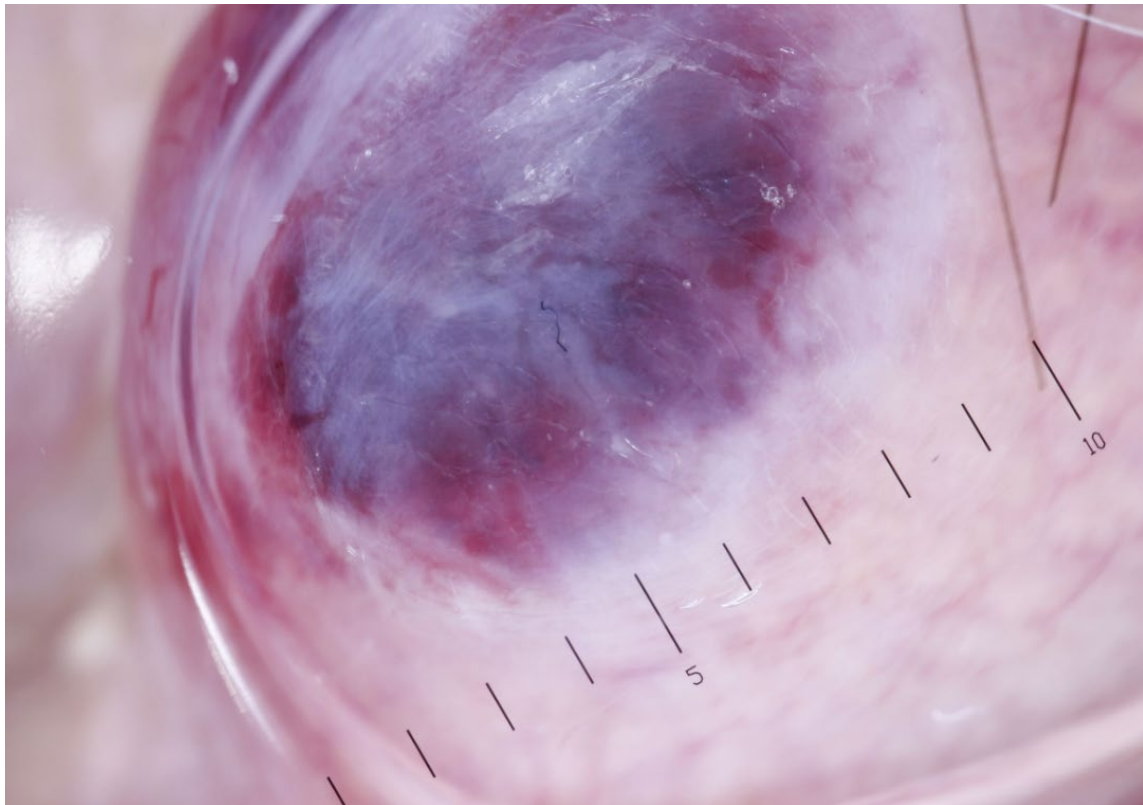
4. Primär MCC, överarm, med metastaser på bröstet.



5. Recidiv av MCC, höger kind.



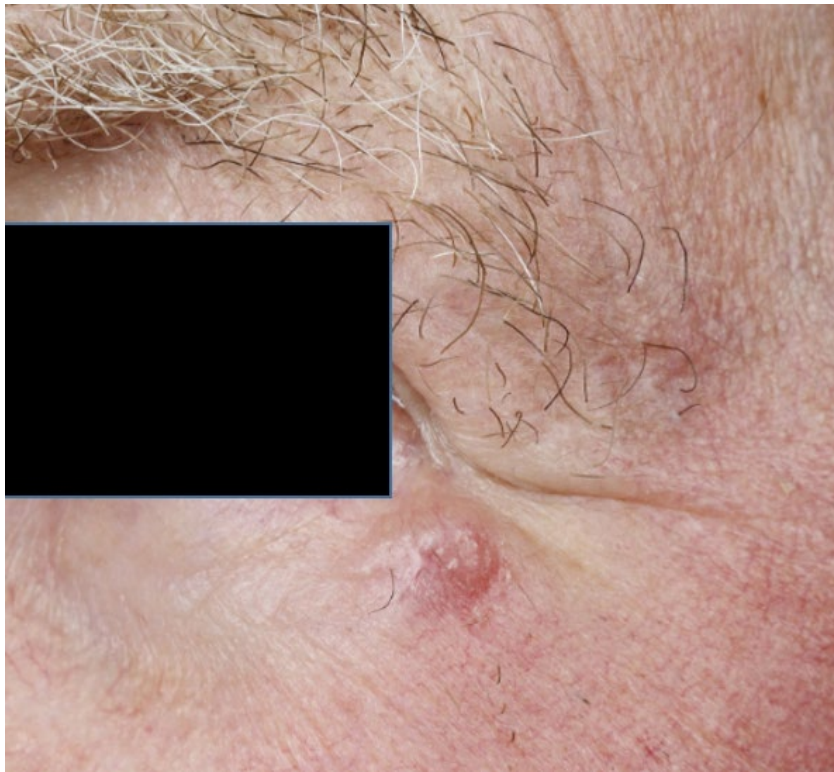
6. Primär MCC vid örat.



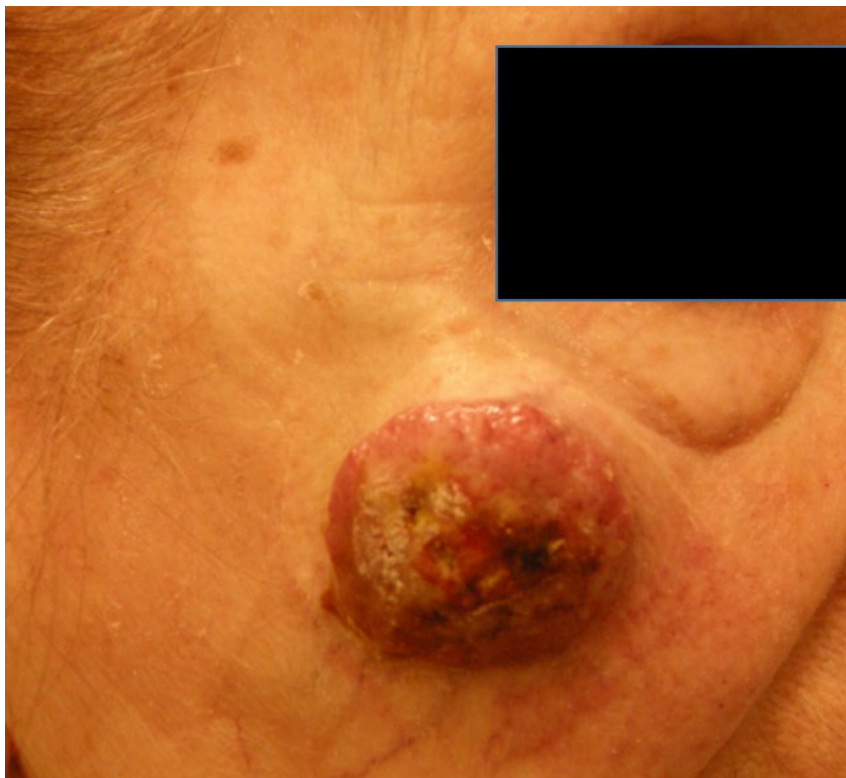
7. MCC sett genom dermatoskop.



8. Primär MCC tinning.



9. Primär MCC intill nedre ögonlock.



10. Primär MCC, höger kind.



11. Primär MCC kind.



12. Primär MCC skalp.



13. Primär MCC, handled.



14. Primär MCC, glabella.



15. Primär MCC subkutan, sträcksida armbåge.



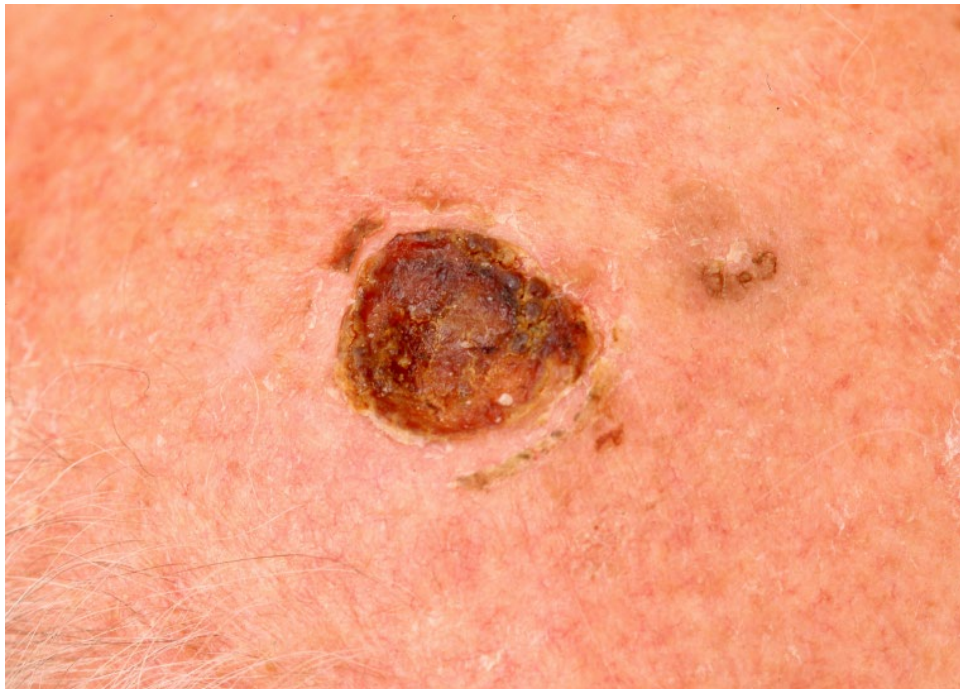
16. Primär MCC, klinika.



17. Primär MCC, sträcksida armbåge.



18. Primär MCC, klinka.



19. Ulcererad MCC.



20. Primär MCC, undre ögonlock.



21. Primär MCC, haka.



22. MCC på klinka med ärr efter tidigare biopsi.



23. Primär MCC tinning.



24. Primär MCC, skalp, med satelliter.

BILAGA 3

Stöd för adjuvant cytostatikabehandling i litteraturen

Cytostatika ensamt eller i kombination med strålbehandling i den adjuvanta situationen är osäkert och kontroversiellt. Dessutom finns en oro för den immunsuppressiva effekten av cytostatika. Immunsystemet har en viktig roll mot MCC, baserat på ökad incidens hos immunsupprimerade patienter, associationen med MCPyV samt rapporter av spontan regression. Det finns inga starka data från randomiserade studier som utvärderar effekten av adjuvant cytostatika eller kombinationen adjuvant cytostatika och strålbehandling.

Den största studien som stödjer kombinationsbehandling är en retrospektiv studie med 4 815 patienter med MCC i huvud-halsregionen [1]. Ca 65 % hade en primärtumör < 2 cm i storlek. 18 % av patienterna hade positiva lymfkörtlar, i hälften av fallen var lymfkörtelstatus inte känd. I studien fick 1 995 patienter enbart kirurgi, 2 330 patienter postoperativ strålbehandling, 393 postoperativ kombinationsbehandling med strålbehandling och cytostatika och 97 patienter endast cytostatikabehandling. Medianöverlevnaden hos patienter som fått kombinationsbehandling och strålbehandling var 3,4 år. Patienter som fick postoperativ kombinationsbehandling och patienter som fick enbart adjuvant strålbehandling hade en överlevnadsfördel jämfört med de som fått enbart kirurgi (HR = 0,62, 95 % CI 0,47–0,81; HR = 0,80, 95 % CI 0,70–0,92). Adjuvant kombinationsbehandling var associerat med bättre överlevnad jämfört med enbart strålbehandling för patienter med positiva marginaler (HR = 0,41, CI 0,25–0,93), tumörstorlek > 3 cm (HR = 0,52, CI 0,30–0,90) samt manligt kön (HR = 0,69, CI 0,50–0,94).

I en annan stor studie från National Cancer Database inkluderades 6 908 patienter med MCC, inklusive 2 065 patienter med stadium III [2]. Varken adjuvant cytostatika eller kombinationsbehandling med strålbehandling och cytostatika påverkade total överlevnad jämfört med patienter som inte fick cytostatikabehandling.

I den prospektiva TROG 96:07-studien inkluderades 53 patienter med högrisk MCC baserat på återfall efter primärbehandling, positiva regionala lymfkörtlar och primärtumör > 1 cm eller resttumör efter kirurgi [3, 4]. Patienterna fick strålbehandling (2 Gy x 25 5 ggr per vecka upp till 50 Gy) med synkron karboplatin (AUC 4,5) samt etoposid (80 mg/m² dag 1 och 3) under vecka 1, 4, 7 och 10. Medianuppföljning var 48 månader och man kunde se treårsöverlevnad, lokoregional kontroll och (distal) kontroll på 76, 75 respektive 76 procent [4]. I en jämförelse med historiska kontroller (kirurgi och strålbehandling utan cytostatika) sågs däremot ingen skillnad i total överlevnad [3].

Tidigare cytostatikabehandlade patienter kan ha lägre svarsfrekvens vid behandling med immunterapi, vilket kan vara till nackdel för patienter vid ett eventuellt återfall av sjukdomen. I JAVELIN Merkel 200-studien sågs att de objektiva responserna på avelumab i andra linjen (tidigare cytostatikabehandling) var lägre (28 mot 62 %) [5, 6].



1. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. The role of adjuvant therapy in the management of head and neck merkel cell carcinoma: an analysis of 4815 patients. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2015;141(2):137-41.
2. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, Moshiri A, Parvathaneni U, Byrd D, et al. Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy in Merkel Cell Carcinoma: Survival Analyses of 6908 Cases From the National Cancer Data Base. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(9).
3. Poulsen MG, Rischin D, Porter I, Walpole E, Harvey J, Hamilton C, et al. Does chemotherapy improve survival in high-risk stage I and II Merkel cell carcinoma of the skin? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;64(1):114-9.
4. Poulsen M, Rischin D, Walpole E, Harvey J, Mackintosh J, Ainslie J, et al. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(23):4371-6.
5. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1374-85.
6. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2018;4(9):e180077.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se