

Merkel细胞癌单中心治疗及转归

任梦薇^{1,2}, 薛学敏^{3*}, 刘鹏²

Treatment and Outcome of Merkel Cell Carcinoma in A Single Center

REN Mengwei^{1,2}, XUE Xuemin^{3*}, LIU Peng² (*: Contributed Equally as the First Author)

1. Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Hebei Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Langfang 065001, China; 2. Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100000, China; 3. Department of Pathology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100000, China
Corresponding Author: LIU Peng, E-mail: drliupeng@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical features, treatment, and outcome characteristics of patients with Merkel cell carcinoma. **Methods** The clinical manifestations, laboratory tests, diagnosis and treatment, and follow-up data of six patients with Merkel cell carcinoma were retrospectively analyzed. **Results** Among the six patients with Merkel cell carcinoma, four were males and two were females, with a median age of 66 years old (57-76 years old). All six patients presented with skin swelling, and the clinical stages were as follows: stage I in three patients, stage III in one patient, and stage IV in two patients. Two patients were treated with surgery alone, three patients with surgery combined with radiotherapy and/or chemotherapy, and one patient with immunotherapy combined with chemotherapy. Until the follow-up time, four patients had no disease progression, one patient died because of disease progression, and one patient remained under treatment. **Conclusion** Limited-stage Merkel cell carcinoma is primarily treated with surgery and radiotherapy, meanwhile, metastatic Merkel cell carcinoma needs systemic therapy, and first-line immune checkpoint inhibitors targeting PD-1/ PD-L1 pathway can achieve better therapeutic results.

Key words: Merkel cell carcinoma; Cutaneous neuroendocrine carcinoma; Surgery; Radiotherapy; Chemotherapy; Immune checkpoint inhibitors

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 探讨Merkel细胞癌患者的临床特征、治疗方法及转归特点。**方法** 回顾性分析2017年以来中国医学科学院肿瘤医院收治的6例Merkel细胞癌患者的临床表现、辅助检查、诊治经过及随访资料。**结果** 6例Merkel细胞癌患者中男4例、女2例, 中位发病年龄66岁(57~76岁)。6例患者均以出现皮肤肿物起病, 临床分期: I期3例、III期1例、IV期2例。单纯手术治疗2例、手术联合放疗和(或)化疗3例, 免疫治疗联合化疗1例。截至随访时间, 4例疾病无进展, 1例因疾病进展死亡, 1例仍规律治疗中。**结论** 局限期Merkel细胞癌以手术、放疗为主, 转移性Merkel细胞癌多需应用全身治疗, 一线选择靶向程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡配体1(PD-L1)途径的免疫检查点抑制剂可取得较好的治疗效果。

关键词: Merkel细胞癌; 皮肤神经内分泌癌; 手术治疗; 放疗; 化疗; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R739.5

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期: 2022-09-22; 修回日期: 2022-12-25

作者单位: 1. 065001 廊坊, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/河北中国医学科学院肿瘤医院内科; 2. 100000 北京, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科; 3. 100000 北京, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科

通信作者: 刘鹏(1973-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事肿瘤内科化疗及淋巴瘤、头颈肿瘤的治疗, E-mail: drliupeng@163.com, ORCID: 0000-0002-9752-3275

作者简介: 任梦薇(1991-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事恶性肿瘤的内科治疗, ORCID: 0000-0001-6129-6325; 薛学敏(1984-), 男, 博士, 主治医师, 主要从事淋巴瘤的病理诊断, ORCID: 0000-0003-1365-4030 (*: 共同第一作者)

0 引言

Merkel细胞癌(Merkel cell carcinoma, MCC)是一种罕见的侵袭性皮肤恶性肿瘤, 多发于老年人暴露于阳光的皮肤部位, 具有高度复发和转移倾向^[1]。目前的治疗手段以手术、放疗为主, 可实现较高的局部控制率, 但患者远期进展率仍然较高。化疗在转移性Merkel细胞癌患者中可以达到较高的治疗反应率, 但疾病控制持续时间同样有限^[2]。近年来, 靶向程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡配体1(PD-L1)途径的免

疫检查点抑制剂在此类患者的治疗中显示出持久的高应答率，目前已成为晚期MCC患者的一线治疗药物^[3]。本文回顾分析了中国医学科学院肿瘤医院2017年以来收治的6例Merkel细胞癌患者临床资料，总结其临床特点，以期提高肿瘤医师对此疾病的认识。

1 资料与方法

入选对象为2017年8月—2022年7月在中国医学科学院肿瘤医院住院、资料完整且经病理活检确诊的6例MCC患者，采用电话或门诊复查形式对所有患者进行随访，随访日期截至2022年7月31日。回顾性分析患者的一般情况、临床表现、实验室检查、影像检查、治疗及预后等资料，总结其特点。

2 结果

2.1 一般资料

6例患者中，男4例、女2例，中位发病年龄66岁（57~76岁）。6例患者均以出现皮肤肿物起病，临床分期：Ⅰ期3例、Ⅲ期1例、Ⅳ期2例。单纯手术治疗2例、手术联合放疗和（或）化疗3例，免疫治疗联合化疗1例，详细信息见表1。

2.2 诊治经过

例2、3、5患者临床分期为Ⅰ期，经病理活检确诊为MCC后，均行根治性手术切除肿瘤。例2、3患者术后行局部容积调强放射治疗（volumetric modulated arc therapy, VMAT）。例2患者放疗结束后未行其他治疗，例3患者放疗结束后行环磷酰胺+长春新碱+多柔比星脂质体方案化疗3周期。上述3例患者截至随访日期，疾病均无复发。

例1患者2016年12月9日发现左臀部肿物，于当地医院行肿物切除术，术后病理示：Merkel细胞癌，再次行局部扩大切除术，术后病理示：可

见癌组织残存。术后3个月患者再次发现右腹股沟肿物，并逐渐增大，来我院就诊并行PET-CT后考虑为右腹股沟淋巴结转移。2017年8月4日行右腹股沟淋巴结清扫术，术后病理提示Merkel细胞癌转移，临床分期为Ⅲ期。于2017年11月9日起行吉西他滨+顺铂方案化疗4周期，复查CT示：腹盆腔、腹膜后及腹股沟区未见明显肿大淋巴结。之后患者未行其他进一步治疗，截至随访日期，疾病无复发。

例4患者2017年12月22日发现右肩皮肤局部隆起性肿物，于当地医院行局部活检，病理考虑皮肤原发Merkel细胞癌。之后患者就诊于我院，PET-CT示右肩部皮下肿物、左侧腹股沟区皮肤增厚，伴代谢增高，考虑为恶性。右侧腋窝淋巴结代谢增高，考虑转移的可能性大。腰4-5椎体水平椎管内条状代谢增高，高度警惕转移。2018年4月19日行左腹股沟肿物切除+右肩前肿物切除术，术后病理：（左腹股沟肿物）皮肤中分化鳞状细胞癌。（右肩部肿物）分化差的癌，结合病史，首先考虑为高级别神经内分泌癌（Merkel细胞癌），伴少部分鳞状细胞癌及鳞状上皮原位癌（约占比10%）。免疫组织化学结果示：AE1/AE3（++），Vimentin（-），P63（-），CK5/6（散灶-），CK7（散灶+），CK20（+），Syno（+），CD56（+++），ChrA（+），CK18（+），Ki-67（约40%）。术后3周患者右腋前、右胸壁新发2处肿物、且进行性增大，遂于2018年5月24日再次行肿物切除+右腋窝淋巴结清扫术，术后病理示：Merkel细胞癌，局灶伴鳞状分化（<5%）。淋巴结可见转移性癌（4/22），部分呈Merkel细胞癌形态，少部分呈鳞状细胞癌形态。腰椎增强MRI示：腰4-5椎体水平椎管内条状异常信号灶，考虑转移可能性大。患者临床分期Ⅳ期，建议行全身化疗，但患者及家属拒绝继续治疗，于2019年3月7日疾病进展死亡。

表1 6例Merkel细胞癌患者基本资料

Table 1 Basic information of six patients with MCC

Patient No.	Gender	Age (years)	Clinical stage	Treatment	Response evaluation	PFS (months)	Outcome
1	Male	59	Ⅲ	Surgery+chemotherapy	CR	NR	Survival at 53 months of follow-up
2	Male	68	Ⅰ	Surgery+radiotherapy	CR	NR	Survival at 54 months of follow-up
3	Female	57	Ⅰ	Surgery+radiotherapy+ chemotherapy	CR	NR	Survival at 58 months of follow-up
4	Male	76	Ⅳ	Surgery	PD	2.6	Death with overall survival of 15 months
5	Female	74	Ⅰ	Surgery	CR	NR	Survival at 36 months of follow-up
6	Male	64	Ⅳ	Immunotherapy + chemotherapy	PR	NR	Continuing treatment

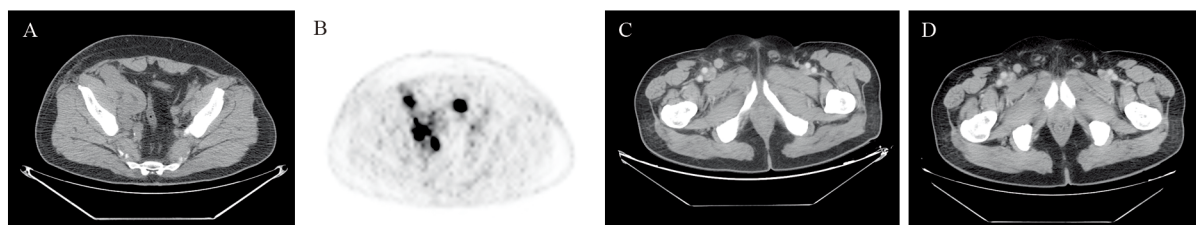
Notes: the response evaluation criteria were implemented based on the RECIST guideline (version 1.1). NR: not reported; MCC: Merkel cell carcinoma.

例6患者2020年11月6日无意中发现右膝关节处皮肤肿物，直径约2 cm，2021年4月13日于外院行皮肤肿物切除术，术后未行病理检查。2021年10月1日患者无意中再次发现右腹股沟区肿物，直径约3 cm，外院病理活检示：神经内分泌癌，不排除转移的可能。患者于2022年2月21日来我院就诊，PET-CT示：左侧锁骨上/下区、胸主动脉旁、腹膜后、双侧髂血管旁、右侧腹股沟多发肿大淋巴结，伴摄取增高，大者最大截面约4.9 cm×3.0 cm，见图1A，SUV_{max} 8.0，见图1B。再次行右腹股沟肿物穿刺活检，病理回报示：符合高级别神经内分泌癌（小细胞型），建议结合临床，进一步鉴别转移性小细胞癌及发生于皮肤的Merkel细胞癌，见图2。免疫组织化学结果显示：AE1/AE3（+），CD56（++），ChrA（++），Syno（+++），Ki-67（+，80%），Rb-1（++），P53（-），LCA（-），CK18（+++），WT-1（+），Desmin（-），MyoD1（-），EMA（-），Mam-maglobin（-），CK20（+），PD-L1 Neg（-），PD-L1（22C3）（CPS=5）。结合患者以皮肤肿物起病，PET-CT肺部检查仅见双肺多发小结节、类结节，未见摄取增高，同时文献报道肺转移性小

细胞癌很少为CK20阳性^[4]，因此患者最终诊断为皮肤Merkel细胞癌，临床分期Ⅳ期，2022年3月15日起行替雷利珠单抗+依托泊苷+顺铂方案（替雷利珠单抗200 mg d1+依托泊苷200 mg d1~3+顺铂50 mg d1~3/q21d）治疗。1周期化疗后患者中性粒细胞计数最低降至 $0.05 \times 10^9/L$ ，依据CTCAE 5.0不良反应评价标准，为4级中性粒细胞减少。患者未发热，予G-CSF对症升白细胞治疗后好转，后续治疗结束后予加用PEG-G-CSF治疗，患者未再出现血细胞减少。2周期后复查CT示：原左侧锁骨上/下区、胸主动脉旁、腹膜后、双侧髂血管旁、右侧腹股沟多发肿大淋巴结，较前明显缩小，部分已显示不具体，可测大者最大截面约1.5 cm×1.5 cm，见图1C，疗效评价为PR。继续原方案治疗至4周期后复查CT示：原左侧锁骨上/下区、胸主动脉旁、腹膜后、双侧髂血管旁、右侧腹股沟多发肿大淋巴结，较前明显缩小，部分已显示不具体，可测大者直径约1.3 cm，见图1D，疗效评价维持PR。患者目前继续原方案治疗中，耐受尚可。

3 讨论

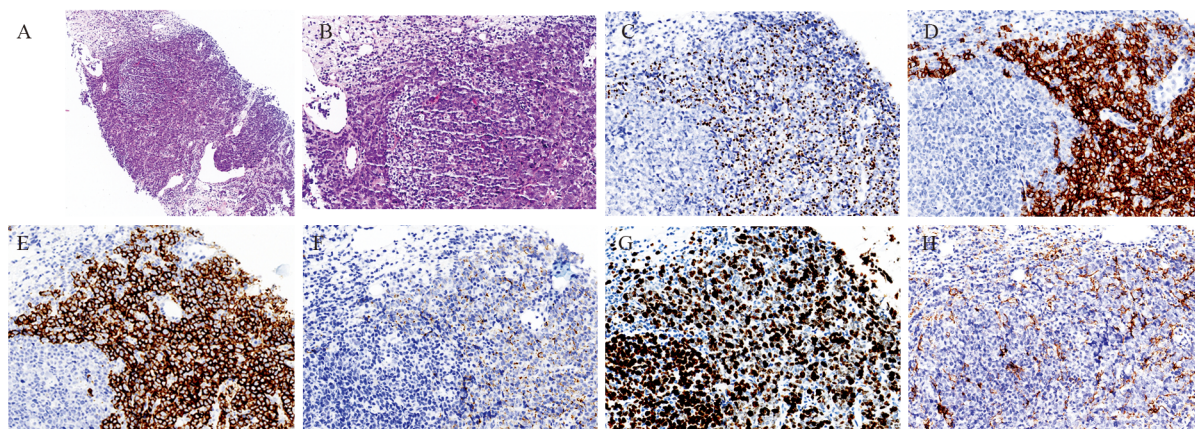
MCC是一种罕见的侵袭性皮肤神经内分泌恶



A: pre-treatment PET-CT (CT image); B: pre-treatment PET-CT (PET image); C: CT after two cycles of treatment; D: CT after four cycles of treatment

图1 例6患者影像检查

Figure 1 Imaging examinations of patient No. 6



A: HE (×40); B: HE (×100); C: AE1/AE3 (×100); D: CD56 (×100); E: Syn (×100); F: CgA (×100); G: Ki-67 (×100); H: PD-L1 (×100)

图2 例6患者HE染色及免疫组织化学染色

Figure 2 HE staining and immunohistochemical staining of patient No. 6

性肿瘤，是最具侵略性的皮肤癌之一，其增长迅速，并常出现早期转移。Toker于1972年首次描述该病，并根据组织病理学模式将其命名为“皮肤小梁癌”^[5]。在发病时，65%的患者表现为局部病变，26%的患者合并局部淋巴结受累，8%的患者合并全身转移，其对应的5年生存率分别为51%、35%和14%^[6]。疾病复发的中位时间为7~9个月，其中80%~90%患者疾病复发发生于2年内^[7]。已知的MCC的风险因素包括：浅色皮肤、老年、男性、免疫抑制及合并其他恶性肿瘤^[1]。

目前的发病机制模型将MCC分为两种类型：80%的MCC由Merkel细胞多瘤病毒（MCPyV）感染引起，为MCPyV阳性肿瘤，肿瘤突变负荷（tumor mutational burden, TMB）通常较低；而其余20%MCPyV阴性肿瘤往往多发生在头部、颈部或躯干，并且有研究报道MCPyV阴性肿瘤中与复发率增加、总生存率下降有关^[3]。最近的遗传学分析也发现MCPyV阴性肿瘤的TMB较高，高通量测序（NGS）和全外显子组测序（WES）可见TP53、RB1基因突变，提示其发病机制可能与紫外线介导的损伤相关^[8]。应用免疫组织化学或PCR方法检测MCPyV感染，有助于MCC的精确诊断、治疗选择和预后评估。MCPyV血清学检测也可应用于MCPyV阳性患者的随访监测。

MCC通常发生于老年患者的头部、颈部等暴露于阳光照射的部位，但也可发生于躯干及四肢皮肤，黏膜表面极少发病^[1]。临床上，MCC的皮肤原发病灶多表现为快速生长、无痛、红紫色的结节或斑块。最常见的转移部位是区域淋巴结、远处皮肤、肺、骨和脑^[5]。一些罕见MCC病例表现为单纯的淋巴结肿大、而没有可识别的皮肤原发病变，约占所有MCC患者的4%^[9]。组织病理学上，MCC与其他小圆细胞肿瘤形态类似，可见具有稀疏细胞质的小圆形细胞、丰富的有丝分裂和细胞质中致密的核心颗粒^[3]。MCC患者的免

疫组织化学染色通常表现为CK20、神经内分泌标志物（包括CgA、Syn、CD56、NSE）、NF、SATB2阳性^[5]。MCC可与鳞状细胞癌（SCC）、Bowen病和（或）基底细胞癌（BCC）同时发生，其中SCC是最常见的并发肿瘤，占有MCC的5%~34%^[10]。现有的病例报道多提示与单纯MCC相比，MCC合并SCC患者的发病年龄更大，肿瘤侵袭性更强、更易发生转移，预后更差^[10-11]。

MCC的罕见性使其难以开展前瞻性临床研究，因而在很长一段时间内，缺乏对MCC有效治疗手段的权威共识。2009年起，美国国家综合癌症网络（NCCN）开始发布针对MCC患者治疗的相关指南。根据最新的NCCN指南，目前手术切除及辅助放疗仍然是治疗局部疾病的首选策略。局限期MCC患者一般要进行扩大切除术和前哨淋巴结活检，手术边缘通常为距肿瘤边缘1~2 cm，手术切除后，高危肿瘤患者应接受原发部位50~66 Gy的辅助放射治疗。对于无法手术或不适合手术的患者，可行根治性放射治疗，建议剂量60~66 Gy^[12]。

对于转移性MCC患者，其治疗手段应当联合手术、放射治疗及全身治疗。既往对MCC患者应用的化疗方案大多基于小细胞肺癌方案，一线治疗药物通常选择依托泊苷联合卡铂/顺铂，而治疗失败后，二线治疗可能选择包括蒽环类药物、紫杉醇、吉西他滨、伊立替康、环磷酰胺、长春新碱、博来霉素和5-氟尿嘧啶等在内的各种组合。联合化疗在转移性MCC患者中的客观缓解率（ORR）为31.3%~61%，一线治疗的ORR高于二线治疗，中位无进展生存期（mPFS）只有大约3个月^[2]，见表2。

近年来，随着免疫疗法的迅速发展，已有多种涉及PD-1和PD-L1途径的免疫检查点抑制剂（ICIs）在晚期MCC患者中进行了I/II期临床试验。基于已知的MCC免疫敏感度，ICIs治疗可以实现与化疗类似的反应率及更长的有效时间，ORR为33.0%~68.0%，mPFS为2.7~16.8个月，见表3。

表2 关于转移性MCC化疗的临床研究

Table 2 Previous clinical studies on chemotherapy for metastatic MCC

Studies	Voog, <i>et al.</i> (1999) ^[13]	Iyer, <i>et al.</i> (2014) ^[14]	Cowey, <i>et al.</i> (2017) ^[15]
Regimens	CAV; EP; doxorubicin + cisplatin	EP; topotecan; others	EP; CAV; topotecan; gemcitabine; irinotecan; paclitaxel
Line	1 st , 2 nd , and 3 rd	1 st , 2 nd	1 st , 2 nd , and more
Patient(<i>n</i>)	72	62	67
ORR(1 st line/2 nd line)	61%/45%	55%/23%	31.3%/22%
mPFS(months) (1 st line/2 nd line)	—/—	3.1/2	4.6/2.1
mOS (months) (1 st line/2 nd line)	9/—	9.5/5.7	10.2/4.4
Follow-up (months)	41(24-120)	25.8(6.7-51.8)	—

Notes: CAV: Cyclophosphamide + doxorubicin (or epirubicin)+vincristine; EP: etoposide+platinum; —: not reported

表3 关于MCC治疗的Ⅱ期抗PD-1/PD-L1临床试验

Table 3 Summary of phase II anti-PD-1/PD-L1 clinical trials for the treatment of MCC

Trial	Keynote 017 ^[16]	Checkmate 358 ^[17]	JAVELIN Merkel 200 (Part A) ^[18]	JAVELIN Merkel 200 (Part B) ^[19]
Drug	Pembrolizumab	Nivolumab	Avelumab	Avelumab
Line	1 st	1 st , 2 nd , and 3 rd	1 st	>2 nd
Patient(n)	50	25	116	88
ORR	56%(24% CR, 32% PR)	68%(14% CR, 54% PR)	39.7%(16.4% CR, 23.3% PR)	33.0%(11.4% CR, 21.6% PR)
mPFS(months)	16.8(4.6-NR)	NR	4.1(1.4-6.1)	2.7(1.4-6.9)
mOS(months)	NR(26-NR)	NR	20(12.4-NR)	12.6(7.5-17.1)
Grade 3-4 treatment related AEs	28%	20%	20.5%	73.9%
Treatment discontinuation	14%(including one treatment-related death)	12%	15.4%	9.1%
Follow-up(months)	14.9(0.4-36.4)	6.5(1.3-8.8)	21.2(14.9-36.6)	21.2 (14.9-36.6)

ICIs治疗的耐受性良好，11.4%~28.0%的患者治疗后发生3~4级不良事件，9.1%~15.4%的患者因发生治疗相关不良事件而停止治疗，现有的临床研究中仅有1例治疗相关死亡。同时，在MCC患者中，已有研究证明在TMB低（MCPyV阳性）和TMB高（MCPyV阴性）的病例中均可以看到对ICI治疗的反应性^[20]。与黑色素瘤和非小细胞肺癌等肿瘤不同，近期有研究提示MCC患者肿瘤微环境中PD-1（而非PD-L1）的表达程度可能与ICIs治疗的反应性相关，提示其可能有希望作为预测治疗反应的生物标志物^[21]。

针对特定突变或致癌驱动基因的治疗也可能在MCC的治疗中发挥一定的作用。帕唑帕尼、卡博替尼等血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂^[22]和奥曲肽、兰瑞肽等生长抑素类似物^[23]在小规模的病例报道中显示出良好的前景，但其结论仍有待于通过更大规模的临床试验进一步证实。

MCC在我国发病率极低，既往国内相关研究多为个案报道，且多为早期患者，治疗上一般采用手术扩大切除及放射治疗等局部根治手段。本研究所纳入的6例MCC患者中，临床分期Ⅰ期患者共3例，手术及局部放疗后疾病控制良好、随访至今未见肿瘤复发，提示对于局限期疾病，手术及放射治疗可作为有效的首选治疗手段；而临床分期Ⅲ~Ⅳ期的局部晚期和转移性MCC患者共3例，且均为60岁以上老年患者，此类患者大多已丧失手术机会，或因体力状态、并发症等原因无法耐受手术治疗，疾病通常进展迅速、生存率低，对于他们而言，选择合适的全身药物治疗方案控制肿瘤发展、最大限度延长生存期则显得至关重要。本研究此3例患者，除1例手术后疾病迅速复发、因个人意愿放弃全身药物治疗后最终疾病进展死亡外，其余2例患者均在应用化疗、

免疫治疗后实现了肿瘤的缓解和长期生存。基于现有的临床研究，ICIs治疗显示出的令人鼓舞的疗效使其逐渐替代传统的细胞毒性化疗，成为转移性MCC的标准一线治疗，但是，仍有大约50%的晚期MCC患者对ICIs治疗无反应^[20]，化疗基于其较高的ORR仍可作为此类患者的重要治疗手段，可以减轻肿瘤负荷、改善患者生活质量。此外，ICIs辅助/新辅助治疗及与化疗的联合治疗也需要更多的临床数据进一步验证，其疗效同样值得期待。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] Walsh NM, Cerroni L. Merkel cell carcinoma: A review[J]. J Cutan Pathol, 2021, 48(3): 411-421.

[2] Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, *et al.* Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma[J]. Future Oncol, 2017, 13(14): 1263-1279.

[3] Xue Y, Thakuria M. Merkel Cell Carcinoma Review[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2019, 33(1): 39-52.

[4] Bobos M, Hytiroglou P, Kostopoulos I, *et al.* Immunohistochemical distinction between merkel cell carcinoma and small cell carcinoma of the lung[J]. Am J Dermatopathol, 2006, 28(2): 99-104.

[5] Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, *et al.* Merkel cell carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17077.

[6] Harms KL, Healy MA, Nghiem P, *et al.* Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(11): 3564-3571.

[7] Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, *et al.* Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(10): 2300-2309.

- [8] Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, *et al.* UV-Associated Mutations Underlie the Etiology of MCV-Negative Merkel Cell Carcinomas[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(24): 5228-5234.
- [9] Vandeven N, Lewis CW, Makarov V, *et al.* Merkel Cell Carcinoma Patients Presenting Without a Primary Lesion Have Elevated Markers of Immunity, Higher Tumor Mutation Burden, and Improved Survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(4): 963-971.
- [10] Suárez AL, Louis P, Kitts J, *et al.* Clinical and dermoscopic features of combined cutaneous squamous cell carcinoma (SCC)/neuroendocrine [Merkel cell] carcinoma (MCC)[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(6): 968-975.
- [11] Ansai SI, Noro S, Ogita A, *et al.* Case of Merkel cell carcinoma with squamous cell carcinoma possibly arising in chronic radiodermatitis of the hand[J]. *J Dermatol*, 2015, 42(2): 207-209.
- [12] National Comprehensive Cancer Network. Merkel Cell Carcinoma (Version 2.2022)[DB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf.
- [13] Voog E, Biron P, Martin JP, *et al.* Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma[J]. *Cancer*, 1999, 85(12): 2589-2595.
- [14] Iyer JG, Blom A, Doumani R, *et al.* Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(9): 2294-2301.
- [15] Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, *et al.* Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(19): 1699-1710.
- [16] Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, *et al.* Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(9): 693-702.
- [17] Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, *et al.* 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)[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13_suppl): CT074.
- [18] D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, *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[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(9): e180077.
- [19] D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, *et al.* Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000674.
- [20] Harms PW, Harms KL, Moore PS, *et al.* The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(12): 763-776.
- [21] Knepper TC, Montesion M, Russell JS, *et al.* The Genomic Landscape of Merkel Cell Carcinoma and Clinicogenomic Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(19): 5961-5971.
- [22] Tarabaskar ES, Thomas H, Blom A, *et al.* Clinical Benefit from Tyrosine Kinase Inhibitors in Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Case Series of 5 Patients[J]. *Am J Case Rep*, 2018, 19: 505-511.
- [23] Akaike T, Qazi J, Anderson A, *et al.* High somatostatin receptor expression and efficacy of somatostatin analogues in patients with metastatic Merkel cell carcinoma[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(2): 319-327.

[编辑校对: 刘红武]

作者贡献:

任梦薇: 查阅文献、论文撰写

薛学敏: 病例筛选、资料收集

刘 鹏: 论文修改、研究指导