

3. Carcinoma a cellule di Merkel

3.1 Note introduttive

Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC, *Merkel cell carcinoma*), precedentemente denominato carcinoma trabecolare, fu descritto per la prima volta da Toker nel 1972. Nasce dalle cellule neuroendocrine cutanee ed ha tendenza alla metastatizzazione regionale e a distanza. Colpisce più spesso i soggetti anziani, il distretto testa-collo ed il genere femminile. L'etiologia è sconosciuta, ma epidemiologicamente esiste un legame con gli stati immunodepressivi. Nel 2008 Feng et al. hanno identificato un polyomavirus, fino ad allora sconosciuto, presente nell'80% dei MCC (1). Questo reperto è stato confermato da altri studi e il virus è stato chiamato Merkel cell polyomavirus (MCPyV). Recentemente tecniche di indagine ad alta sensibilità hanno dimostrato che MCPyV è presente in quasi tutti i casi anche se con *loads* estremamente variabili (2,3). E' stata osservata forte correlazione della presenza del virus con stati di alterata risposta immunitaria cellulo-mediata (4,5).

Bibliografia

1. Amber K, McLeod MP, Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2013;39:232–8.
2. Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, DoRosario A, Scanlon JJ, Laga AC, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J Clin Invest* 2012;122:4645–53.
3. Bhatia K, Goedert JJ, Modali R, Preiss L, Ayers LW. Immunological detection of viral large T antigen identifies a subset of Merkel cell carcinoma tumors with higher viral abundance and better clinical outcome. *Int J Cancer* 2010;127:1493–6.
4. Robak E, Biernat W, Krykowski E, Jeziorski A, Robak T. Merkel cell carcinoma in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine and rituximab. *Leuk Lymphoma* 2005;46:909–14.
5. Tadmor T, Liphshitz I, Aviv A, Landgren O, Barchana M, Polliack A. Increased incidence of chronic lymphocytic leukaemia and lymphomas in patients with Merkel cell carcinoma – a population based study of 335 cases with neuroendocrine skin tumour. *Br J Haematol* 2012;157:457–62.

3.2 Diagnostica

Clinicamente è possibile solo una diagnosi presuntiva di MCC. E' stato coniato a tal proposito l'acronimo AEIOU, che sta per *asymptomatic/lack of tenderness, expanding rapidly, immune suppression, older than age 50, and UV-exposed site on a person with fair skin* (1).

Bibliografia

1. M. Heath, N. Jaimes, B. Lemos et al., "Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 58, no. 3, pp. 375–381, 2008.

3.2.1 Diagnostica anatomo-patologica

Il MCC è costituito da una popolazione di cellule di piccola e media taglia, monomorfe, con nucleo tondeggiante e scarso citoplasma.

Vengono distinte tre varianti morfologiche: solida, trabecolare e diffusa. Il loro significato prognostico ha uno scarso livello di evidenza (1).

Le cellule tumorali esprimono marcatori epiteliali e neuroendocrini.

Citocheratine ad ampio spettro (AE1/AE3, CAM5.2) e citocheratina 20 (CK 20) sono espresse in forme morfologicamente diverse (dot-like-paranucleare, cap-like paranucleare o citoplasmatica diffusa).

I marcatori neuroendocrini sono sempre espressi (sinaptofisina, cromogranina A, CD 56 e altri).

La diagnosi differenziale con localizzazione di carcinoma a piccole cellule polmonare (SCLC) è un problema importante per i patologi. Sia il MCC che lo SCLC esprimono marcatori epiteliali e neuroendocrini.

I marcatori che maggiormente contribuiscono alla diagnosi differenziale sono la CK20 e il TTF1 (12). CK 20 è raramente espressa nello SCLC mentre lo è intensamente nel MCC; al contrario TTF1 è presente nella maggior parte degli SCLC del polmone come pure nel 40% di localizzazioni extrapolmonari di SCLC (2,3).

L'espressione di TTF1 non si osserva nei MCC anche se recentemente Ishida et al. hanno riportato un singolo caso di MCC con positività per TTF1 (4).

Occorre poi tenere presente che esistono MCC negativi per CK20 e TTF1 (5)

Recentemente Filtenborg-Barnkob e Bzorek hanno riportato che la proteina di fusione ALK è costantemente espressa nei MCC e assente negli SCLC (6). La specificità dell'espressione di ALK (clone D5F3) per i MCC è prossima al 100%. Tuttavia il riarrangiamento del gene non è mai dimostrabile in FISH.

La presenza di espressione di neurofilamenti in forma di *dot-like structures* paranucleari nei MCC è ampiamente nota sin dagli anni 80, è più specifica della CK20, tuttavia è ampiamente sotto utilizzata nella maggior parte dei laboratori di istopatologia (7).

ISL1 un marcatore neuroendocrino molto espresso nei tumori pancreatici ben differenziati, è presente nel 90% dei MCC. Tuttavia esso colora intensamente i citoplasmici degli SCLC, dei carcinomi midollari della tiroide, dei feocromocitomi e dei neuroblastomi (7).

Si riportano di seguito marcatori non neuroendocrini frequentemente espressi nel MCC che possono essere utili per sostenere la diagnosi, ma non sono specifici per MCC.

- a) KOC-IMP3 (*K homology domain-containing protein overexpressed in cancer*) è presente nel 90% dei MCC soprattutto nei casi biologicamente più aggressivi (8).
- b) PAX8 (*paired box gene 8*). L'espressione di PAX8 è utile nel discriminare tumori neuroendocrini ben differenziati pancreatici (primitivi o secondari) da quelli che si sviluppano in sede extrapancreatica (ileo, polmone, duodeno etc) (9). I carcinomi neuroendocrini di alto grado esprimono PAX8 a prescindere dalla sede e MCC è positivo nel 90% dei casi (10).
- c) MCC esprime anche marcatori della linea linfoide B come, ad esempio PAX5 (*paired box gene 5*) nella quasi totalità dei casi (11) e TdT (*terminal deoxynucleotidyl transferase*) tra il 53 al 78% negli studi riportati (12, 13). Queste osservazioni portarono alla recente formulazione della teoria che MCC sia una neoplasia ad origine dalle cellule linfoidi B (11). MCPyV potrebbe cioè trasformare linfociti pro/pre-B in cellule del MCC.
- d) VDR (*Vitamin D receptor*) è presente in tutti i MCC studiati (14).

Carcinoma a cellule di Merkel e Check-point inhibitors

Come premesso il MCC si sviluppa più frequentemente in pazienti immunodepressi o immunosoppressi (15). Inoltre è noto che i pazienti immunosoppressi portatori di MCC hanno sopravvivenza ridotta rispetto a pazienti immunocompetenti, a parità di stadio (16,17,18). Terapie anti PD-1 hanno dimostrato un *Response Rate* dell'80% in trial di fase 1 in pazienti con MCC (19). In altri studi si è osservato come la sopravvivenza possa correlare con profili di espressione di geni coinvolti nella risposta immunitaria e con la densità

dell'infiltrato infiammatorio (20, 21). Un intenso infiltrato intratumorale di linfociti CD8+ correla indipendentemente con l'*outcome*, migliorando la prognosi (22). Nello stesso modo un incremento di linfociti tumore-associati (TILs) CD3+ è significativamente associato con una migliore sopravvivenza (21). A fronte di queste osservazioni la valutazione dell'espressione immunoistochimica di questi marcatori potrebbe essere eseguita a scopo predittivo.

Un problema aperto rimane quello di validare ed omogeneizzare le metodiche di valutazione dell'espressione immunocitochimica di PD-1 con cloni diversi in funzione di opzioni farmacologiche diverse (Dako 28-8 per nivolumab; Dako 22-C3 per pembrolizumab; SP142 di Spring/Ventana per atezolizumab e SP263 Spring/Ventana per durvalumab) per meglio definire le possibilità di risposta al farmaco.

Bibliografia

1. 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;46:622–34.
2. Cheuk W, Kwan MY, Suster S, Chan JK. Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:228–31.
3. Quinn AM, Blackhall F, Wilson G, Danson S, Clamp A, Ashcroft L, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma: a clinicopathological study with identification of potential diagnostic mimics. *Histopathology* 2012;61:454–64.
4. Ishida M, Okabe H. Merkel cell carcinoma concurrent with Bowen's disease: two cases, one with an unusual immunophenotype. *J Cutan Pathol* 2013.
5. Calder KB, Coplowitz S, Schlauder S, Morgan MB. A case series and immunophenotypic analysis of CK20-/CK7+ primary neuroendocrine carcinoma of the skin. *J Cutan Pathol* 2007;34:918.
6. Filtenborg-Barnkob BE, Bzorek M. Expression of anaplastic lymphoma kinase in Merkel cell carcinomas. *Hum Pathol* 2013;44:1656–64.
7. McCalmont T. Paranuclear dot like neurofilament reliably identify Merkel cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2010 ; 37(8):821-3.
8. Agaimy A, Erlenbach-Wunsch K, Konukiewitz B, Schmitt AM, Rieker RJ, Vieth M, et al. ISL1 expression is not restricted to pancreatic well-differentiated neuroendocrine neoplasms, but is also commonly found in well and poorly differentiated neuroendocrine neoplasms of extrapancreatic origin. *Mod Pathol* 2013;26:995–1003.
9. Pryor JG, Simon RA, Bourne PA, Spaulding BO, Scott GA, Xu H. Merkel cell carcinoma expresses K homology domain-containing protein overexpressed in cancer similar to other high-grade neuroendocrine carcinomas. *Hum Pathol* 2009;40:238–43.
10. Haynes CM, Sangoi AR, Pai RK. PAX8 is expressed in pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors and in extrapancreatic poorly differentiated neuroendocrine carcinomas in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Cancer Cytopathol* 2011;119:193–201.
11. Sangoi AR, Cassarino DS. PAX-8 expression in primary and metastatic Merkel cell carcinoma: an immunohistochemical analysis. *Am J Dermatopathol* 2013;35:448–51.
12. Zur Hausen A, Rennspieß D, Winnepenninckx V, Speel EJ, Kurz AK. Early B-cell differentiation in Merkel cell carcinomas: clues to cellular ancestry. *Cancer Res* Q62013
13. Sur M, AlArdati H, Ross C, Alowami S. TdT expression in Merkel cell carcinoma: potential diagnostic pitfall with blastic hematological malignancies and expanded immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 2007;20:1113–20
14. Kolhe R, Reid MD, Lee JR, Cohen C, Ramalingam P. Immunohistochemical expression of PAX5 and TdT by Merkel cell carcinoma and pulmonary small cell carcinoma: a potential diagnostic pitfall but useful discriminatory marker. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:142–7.
15. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*. 2002;359:497-8.
16. Guler-Nizam E, Leiter U, Metzler G, Breuninger H, Garbe C, Eigentler TK. Clinical course and prognostic factors of Merkel cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol*. 2009;161:90-4.
17. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Grotz TE, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:425-32.
18. 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. *J Invest Dermatol*. 2013;133:642-6.
19. Nghiem P BS, Daud A, Friedlander P, Kluger H, Kohort H, Kudchadkar R, Lipson E, Lundgren L, Margolin K, Reddy S, Shantha E, Sharfman W, Sharon E, Thompson J, Topalian S, and Cheever M. Activity of PD-1 blockade with pembrolizumab as first systemic therapy in patients with advanced Merkel Cell Carcinoma. *European Society for Medical Oncology 2015; Annual Meeting 22LBA*.

20. Paulson KG, Iyer JG, Simonson WT, Blom A, Thibodeau RM, Schmidt M, et al. CD8+ lymphocyte intratumoral infiltration as a stage-independent predictor of Merkel cell carcinoma survival: a population-based study. *Am J Clin Pathol.* 2014;142:452-8
21. Sihto H, Bohling T, Kavola H, Koljonen V, Salmi M, Jalkanen S, et al. Tumor infiltrating immune cells and outcome of Merkel cell carcinoma: a population-based study. *Clin Cancer Res.* 2012;18:2872-81.

3.2.2 Diagnostica strumentale radiologica (vedasi parte generale, cap. 1 paragrafo 1.4)

3.2.3 Diagnostica strumentale funzionale

Il contributo delle metodiche medico-nucleari si esplica, in fase di stadiazione, sia nello studio dei linfonodi regionali con la biopsia del linfonodo sentinella (LS) sia nella ricerca delle metastasi a distanza (PET/CT).

3.2.3.1 Biopsia del Linfonodo Sentinella

E' noto che la presenza di metastasi linfonodali ha un significato prognostico sfavorevole (1) e che la diagnosi può essere difficile in quanto in un terzo dei casi si tratta di micrometastasi (2).

La ricerca del linfonodo sentinella con tecnica radioisotopica è una metodica consolidata soprattutto nel carcinoma mammario e nel melanoma, ma con esperienze di rilievo anche nel MCC.

La metodica permette di identificare il linfonodo sentinella con un minimo traumatismo chirurgico, ha una elevata sensibilità anche per le micrometastasi e riduce notevolmente i reperti di falsa-negatività della semplice valutazione clinica.

In una *review* del 2011 che ha valutato 22 lavori, 75 dei 241 (31.1%) pazienti analizzati avevano una positività del linfonodo sentinella e le recidive sono state 16 (21%) mentre in 166/241 (68.9%) pazienti la biopsia del linfonodo sentinella risultava negativa con 17 (10%) recidive. Si segnala una minor sensibilità della metodica in caso di localizzazione della neoplasia nella regione testa-collo (3).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di una casistica molto più ampia. Yoshitsugu Shibayama et al (2014) riporta l'esperienza di un unico centro su 403 pazienti: di questi, 128 (31.8 %) avevano il linfonodo sentinella (LS) positivo; 16 di questi 128 (12.5 %) sviluppavano una recidiva (6 linfonodale, 10 a distanza). Dei 275 pazienti con negatività del LS, 27 (9.8 %) andavano incontro a recidiva (19 linfonodali, 8 a distanza). I pazienti con LS positivo avevano un più alto rischio di localizzazioni a distanza (OR 2.82; P = 0.037; 95 % CI 1.089–7.347). La frequenza di false negatività era in totale 12.9%. Tale frequenza non variava introducendo l'approccio immunoistochimico con anticorpi anti-CK20 per la diagnosi di micrometastasi (4).

In una *review* realizzata su 153 pazienti analizzati prospetticamente, Fields RC e collaboratori riportano l'assenza di significative differenze in termini di recidive o morte fra pazienti con positività o negatività del LS. Il lavoro presenta comunque un importante limite metodologico: il 60% dei pazienti con biopsia del LS positiva è stato sottoposto a radioterapia e/o chemioterapia versus il 7% dei pazienti negativi (5).

Nella stadiazione della malattia, in assenza di evidenza clinica e/o radiologica di interessamento secondario linfonodale, la metodica della biopsia del LS è altamente consigliata, indipendentemente dal volume della neoplasia. L'indicazione è più dubbia in caso di localizzazione della neoplasia nella regione testa-collo per una minor sensibilità della metodica in detta sede. Dall'esperienza di una singola Istituzione, La Mayo Clinic, recentemente pubblicata, si evince che il linfonodo sentinella era presente nel 26% dei casi, che nessuna caratteristica del paziente o del tumore correlava significativamente con la positività del linfonodo sentinella, che non vi era differenza statisticamente significativa tra i gruppi con LS negativo e positivo, mentre nel gruppo LS+ le metastasi in transit era significativamente maggiori, che le metastasi a distanza non erano significativamente differenti nei due gruppi per quanto maggiori nel gruppo LS+, e infine che la disease specific survival (DSS) non era significativamente differente tra i due gruppi a 1, 3 e 5 anni (6).

3.2.3.2 18FDG-PET/CT

Il ruolo della FDG-PET/CT nel MCC non è ancora chiaramente definito ma, secondo i dati di letteratura, appare promettente sia in fase di stadiazione che nella diagnosi di recidiva. Il limite di questi dati è che risultano tutti retrospettivi.

Concannon R., nel 2010, su 18 pazienti riporta una modifica dello staging nel 33% dei casi e nel management nel 43% (7). Questi dati vengono confermati da Maury G. nel 2011 su 15 pazienti (cambio di management nel 46% dei casi) (8).

Nel 2013, Hawryluk EB riporta uno studio in cui 97 pazienti sono stati sottoposti a 270 PET/CT, sia in fase di stadiazione che nel sospetto di recidiva. Durante la stadiazione, la FDG-PET/CT ha innalzato lo stadio nel 16% dei pazienti mentre nella diagnosi della recidiva ha evidenziato localizzazioni metastatiche non note, soprattutto a livello dello scheletro e del midollo osseo (9).

In un recente lavoro retrospettivo in cui sono stati analizzati 66 pazienti dello stesso centro (9) è stato riportato, un cambiamento della strategia terapeutica in un terzo dei casi (33% in stadiazione, 32% durante il monitoraggio e 36% nella valutazione della risposta alla chemioterapia). Sensibilità, specificità, PPV e NPV sono risultati rispettivamente 97, 89, 94 e 94%. Sono stati diagnosticati 4 casi incidentali di neoplasia, confermati istologicamente in un secondo momento (10).

La FDG-PET/CT può essere considerata:

- come completamento di stadiazione, nei pazienti a maggior rischio come in caso di positività della biopsia del LS;
- come approfondimento diagnostico nel sospetto di recidiva;
- come valutazione della risposta alla terapia, se è stato effettuato uno studio FDG PET/CT basale pre trattamento.

3.2.3.3 68Ga-DOTA peptidi PET/CT

In una elevata percentuale di casi MCC esprime i recettori della somatostatina, soprattutto il sottotipo 2, che possono essere evidenziati in vivo mediante peptidi analoghi della somatostatina radiomarcati. In letteratura è disponibile un limitato numero di casi studiati con scintigrafia con octreotide radiomarcato che comunque non rivela un significativo impatto sul management del paziente (11).

Recentemente, la disponibilità della PET/CT con DOTA-peptidi marcati con 68Ga, rivelatasi più sensibile della scintigrafia nello studio delle neoplasie neuroendocrine esprimenti i recettori della somatostatina, in particolare GEP-NEN, ha generato nuovo interesse anche nel MCC.

In uno studio retrospettivo condotto in un unico centro tedesco, 24 pazienti sono stati sottoposti a PET con 68Ga-DOTATOC, effettuata come esame strumentale di pratica clinica sulla base di una formula ad “uso compassionevole”. È stata osservata una sensibilità del 73% per le metastasi linfonodali, 100% per quelle scheletriche e 67% per quelle dei tessuti molli ed infine, un cambiamento nella gestione terapeutica nel 13% dei casi (12).

Bibliografia

1. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, Johnson TM, Liegeois-Kwon NJ, Otley CC, Paulson KG, Ross MI, Yu SS, Zeitouni NC, Byrd DR, Sondak VK, Gershenwald JE, Sober AJ, Nghiem P. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Nov;63(5):751-61.
2. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: the Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. Gupta SG, Wang LC, Penas PF et al *Arch Dermatol* 2006; 142:685– 690.
3. Sentinel lymph node in nonmelanoma skin cancer. Salguero-Fernández I, Rios-Buceta L, Jaén-Olasolo P. *Actas Dermosifiliogr.* 2011 Oct;102(8):589-98.
4. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with Merkel cell carcinoma: statistical analysis of 403 reported cases. Shibayama Y, Imafuku S, Takahashi A, Nakayama J. *Int J Clin Oncol.* 2014 Apr 1.

5. Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. Fields RC, Busam KJ, Chou JF et al *Ann Surg Oncol* 2011; 18:2529–2537.
6. Sentinel lymphnode biopsy in Merkel cell carcinoma: The Mayo Clinic experience of 150 patients. Sims JR, Grotz TE, Pockaj GA, et al. *Surg Oncol*, 2018; 27:11-17.
7. The impact of (18)F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: results from Westmead Hospital, Sydney, Australia. Concannon R, Larcos GS, Veness M. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan;62(1):76-84
8. Interest of (18)F-FDG PET-CT scanning for staging and management of merkel cell carcinoma: a retrospective study of 15 patients. Maury G, Dereure O, Du-Thanh A, Mariano-Goulart D, Guillot B. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Dec;25(12):1420-7.
9. Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: a study of 270 scans in 97 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. Hawryluk EB, O'Regan KN, Sheehy N, Guo Y, Dorosario A, Sakellis CG, Jacene HA, Wang LC. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Apr;68(4):592-9.
10. The impact of (18)F-FDG-PET/CT on Merkel cell carcinoma management: a retrospective study of 66 scans from a single institution. George A, Girault S, Testard A, Delva R, Soulié P, Couturier OF, Morel O. *Nucl Med Commun*. 2014 Mar;35(3):282-90.
11. Comparison of 18F-FDG PET/CT and 111In pentetreotide scan for detection of Merkel cell carcinoma. Lu Y, Fleming SE, Fields RC, Coit DG, Carrasquillo JA. *Clin Nucl Med*. 2012 Aug;37(8):759-62).
12. Somatostatin receptor expression in Merkel cell carcinoma as target for molecular imaging. Buder K, Lapa C, Kreissl MC, Schirbel A, Herrmann K, Schnack A, Bröcker EB, Goebeler M, Buck AK, Becker JC. *BMC Cancer*. 2014 Apr 17;14:268.

3.3 Stadiazione

Dopo vari sistemi classificativi e stadiativi del MCC l'ultimo ed attuale sistema di stadiazione del MCC è quello della Union for International Cancer Control (UICC), TNM eighth edition, 2017 (1).

Classificazione TNM

TX Primary tumour cannot be assessed T0 No evidence of primary tumour

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension

T2 Tumour more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension

T3 Tumour more than 5 cm in greatest dimension

T4 Tumour invades deep extradermal structures, i.e., cartilage, skeletal muscle, fascia or bone

NX Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Regional lymph node metastasis

N2 In transit metastasis without lymph node metastasis N3 In transit metastasis with lymph node metastasis

Note:

In transit metastasis: a discontinuous tumour distinct from the primary lesion and located between the primary lesion and the draining regional lymph nodes or distal to the primary lesion.

The regional lymph nodes are those appropriate to the site of the primary tumour. See page 8.

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

M1a Skin, subcutaneous tissues or non regional lymph node(s) M1b Lung

M1c Other site(s)

pTNM

The pT category corresponds to the T category. For pM see page 8.

pN0 Histological examination of a regional lymphadenectomy specimen will ordinarily include 6 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0.

pNX Regional lymph nodes cannot be assessed
 pN0 No regional lymph node metastasis
 pN1 Regional lymph node metastasis
 pN1a (sn) Microscopic metastasis detected on sentinel node biopsy
 pN1a Microscopic metastasis detected on node dissection
 pN1b Macroscopic metastasis (clinically apparent)
 pN2 In transit metastasis without lymph node metastasis
 pN3 In transit metastasis with lymph node metastasis

Note:

In transit metastasis: a discontinuous tumour distinct from the primary lesion and located between the primary lesion and the draining regional lymph nodes or distal to the primary lesion.

Stadio clinico

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2,3	N0	M0
Stage IIB	T4	N0	M0
Stage III	Any T	N1-3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Stadio patologico

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2,3	N0	M0
Stage IIB	T4	N0	M0
Stage IIIA	T0	N1b	M0
	T1-4	N1a,N1a(sn)	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Bibliografia

- (1) Union for International Cancer Control. Briely JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH, eds. TNM Classification of Malignant Tumors, **8th ed.** Oxford UK and Hoboken, NJ: John Wiley; 2017

3.4 Malattia resecabile

3.4.1 Stadio localizzato

3.4.1.1. Chirurgia della lesione primitiva

La chirurgia è il trattamento primario del MCC. Il trattamento del MCC localizzato (stadio TNM I e II), cioè in assenza di metastasi linfonodali regionali o a distanza, richiede la resezione chirurgica ampia, con margini di resezione di 1-2 cm fino alla fascia muscolare, che viene conservata (1) (**livello di evidenza 2++**).

Il rischio di recidiva locale del MCC resecato, anche in forma di satellitosi o di metastasi *in-transit*, è molto elevato ed è stato attribuito a due possibili fattori: l'inadeguatezza della qualità dell'exeresi chirurgica e la mancata radioterapia adiuvante, come si evince da una *review* derivante dall'analisi di 18 serie in cui 279/926 (30.1%) pazienti con malattia localizzata hanno avuto una recidiva locale (2) (**livello di evidenza 2+**).

L'indicazione sull'esatta ampiezza dei margini di resezione chirurgica differisce nelle diverse casistiche retrospettive (3,4) poiché tale parametro non è stato studiato in maniera sistematica. Allo stesso modo non esistono dati che dimostrino un miglioramento della sopravvivenza globale con la resezione ampia, anche se alcune serie hanno dimostrato un miglior controllo locale.

Da queste analisi emerge anche che la valutazione intraoperatoria dei margini di resezione può essere utile nelle sedi critiche, quando l'ottenimento di margini ampi non è possibile.

Alcuni autori hanno proposto una tecnica di chirurgia micrografica chiamata "tecnica di Mohs" che consente un'asportazione completa del tumore grazie ad un preciso controllo microscopico dei bordi e del fondo dei frammenti di cute asportati. Questo tipo di tecnica chirurgica, usata anche nell'asportazione di altri tipi di tumore cutaneo, permette di raggiungere elevate probabilità di rimozione del tumore (99%) senza dover sacrificare eccessive quantità di tessuto sano circostante: nei pochi casi di MCC trattati, l'incidenza di recidiva locale è risultata simile a quella osservata dopo resezione ampia (4) (**livello di evidenza 3**).

3.4.1.2 Ricostruzione plastica

La ricostruzione è generalmente effettuata nello stesso tempo della resezione del tumore primitivo. I margini patologici dovrebbero essere verificati prima di ogni ricostruzione maggiore (National Comprehensive Cancer Center Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Merkel cell carcinoma. V.I.2007. <http://www.nccn.org>).

3.4.2 Stadio localmente avanzato

3.4.2.1 Chirurgia dei linfonodi loco-regionali

La biopsia del linfonodo sentinella (BLS) è importante per la stadiazione ed il trattamento del MCC, nonostante non vi sia chiara evidenza di impatto sulla sopravvivenza globale (5).

In alcune serie, i tassi di recidiva loco-regionale risultano elevati quando la stadiazione linfonodale viene omessa e complessivamente il tasso di linfonodi sentinella positivi in pazienti clinicamente negativi è risultato del 25-30% (5, 6, 7). La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata qualsiasi sia il diametro del tumore primitivo.

Ad oggi non è ancora definito se esiste una correlazione tra diametro del tumore primitivo e rischio di metastasi linfonodali. In una serie retrospettiva di 213 pazienti sottoposti ad ampia exeresi del tumore primitivo e a valutazione istologica del bacino linfonodale di drenaggio mediante BLS, metastasi linfonodali sono state evidenziate nel 3.7% (2/54) dei pazienti con tumore primitivo di diametro $\leq 1,0$ cm e nel 32.07% (51/159) dei pazienti con tumore primitivo di diametro $>1,0$ cm (8).

Ad oggi non esistono studi clinici che abbiano indagato il ruolo della dissezione linfonodale elettiva (ELND), in assenza di malattia clinicamente evidente. Sulla base di studi su piccoli gruppi di pazienti è stata suggerita la linfadenectomia elettiva in caso di tumore primitivo di grandi dimensioni, con più di 10 mitosi per HPF, invasione linfatica o vascolare e con istotipo a piccole cellule, ma questo non è formalmente accettato (9, 10) (**livello di evidenza 2++**).

La BLS è stata proposta per la stadiazione del MCC ed è da preferirsi alla dissezione linfonodale elettiva perché considerata una metodica adeguata e riproducibile per la stadiazione loco-regionale, anche se il significato della sua positività è ancora poco chiaro (11,12).

Sulla base dell'esperienza dei centri di riferimento, la BLS è quindi attualmente indicata nei pazienti che non hanno evidenza di localizzazioni metastatiche all'esame clinico e alle indagini strumentali (stadi I A-B, stadi II A-B-C).

La maggior parte dei lavori che hanno studiato la BLS nel MCC concludono per un vantaggio in termini di controllo loco-regionale, anche se i follow-up di questi studi sono mediamente brevi.

La BLS dovrebbe essere eseguita in concomitanza all'exeresi del tumore primario, nel momento in cui le vie linfatiche sono ancora intatte. Nei pazienti in cui la BLS evidenzia una localizzazione linfonodale di malattia, è indicato il completamento della dissezione linfonodale del bacino interessato (CLND).

Una metanalisi basata su 10 serie ha dimostrato una forte correlazione tra la positività del LS ed il rischio di recidiva a breve termine, e conseguentemente che la dissezione linfonodale terapeutica è efficace nella prevenzione della recidiva precoce loco-regionale (13) (**livello di evidenza 2++**).

Un'altra metanalisi (14) di 12 serie retrospettive evidenzia che la biopsia del LS è positiva in un terzo dei pazienti che, in assenza della valutazione del LS sarebbero risultati clinicamente e radiologicamente sottostadiati e che l'incidenza di recidiva locale è tre volte più alta nei pazienti con il LS positivo rispetto ai pazienti con LS negativo ($p=0.03$). Tra il 2006 e il 2010, un'altra analisi retrospettiva, mono-istituzionale condotta su 95 pazienti trattati prospetticamente ha mostrato che il LS è stato individuato in 93 casi di cui 42 positivi per metastasi linfonodali. Per identificare il LS sono state impiegate tecniche di immunohistochimica e sono state analizzate diverse caratteristiche del tumore e del paziente ma non è stato identificato alcun fattore predittivo di positività del LS. Pertanto la biopsia del LS può essere considerata curativa in tutti i pazienti con linfonodi clinicamente negativi e in assenza di metastasi a distanza (15) (**livello di evidenza 2+**).

In un altro studio retrospettivo mono-istituzionale effettuato dal 1996 al 2010 su 153 pazienti con MCC clinicamente localizzato e sottoposti a biopsia del LS i più importanti fattori predittivi di positività del linfonodo sentinella sono risultati le dimensioni del tumore e l'invasione linfo-vascolare (16) (**livello di evidenza 3**).

In una review su 161 pazienti con MCC, la biopsia del LS ha permesso di identificare la presenza di micrometastasi in un terzo dei casi. La recidiva loco-regionale è emersa nel 56% dei pazienti con LS positivo e nel 39% dei pazienti con LS negativo (17).

L'analisi immunohistochimica è risultata efficace nell'identificazione di un maggior numero di metastasi linfonodali in pazienti con MCC e dovrebbe quindi essere sempre associata all'ematossilina/eosina nella valutazione del LS (18, 19).

Come per altre malattie, l'affidabilità della biopsia del LS nel distretto testa-collo è minore e può condurre a falsi negativi (20).

Sulla base di un piccolo numero di studi retrospettivi, la dissezione terapeutica dei linfonodi regionali dopo la biopsia del LS risultato positivo sembra ridurre ma non eliminare totalmente il rischio di successiva recidiva loco-regionale e di metastasi *in-transit* (7, 14, 21) (**livello di evidenza 2+**).

Ad oggi mancano dati provenienti da studi prospettici randomizzati che dimostrino che la chirurgia dei linfonodi loco-regionali migliori la sopravvivenza.

Un possibile vantaggio sul controllo locale e a distanza, ancora da dimostrare, è stato ipotizzato per l'associazione chirurgia dei linfonodi loco-regionali e radioterapia, in considerazione della radiosensibilità del MCC (22).

Trattamento della malattia metastatica loco-regionale

La dissezione linfonodale terapeutica è indicata in presenza di metastasi linfonodali macroscopiche, associata alla radioterapia adiuvante.

Dal momento che non esistono dati che dimostrano un impatto della radioterapia loco-regionale sulla sopravvivenza globale ma solo sul controllo locale, l'indicazione sulla malattia localmente avanzata va discussa caso per caso ed in ambito multidisciplinare (23).

La satellitosi e le metastasi *in transit* richiedono il trattamento chirurgico quando il numero, le dimensioni e la sede consentono una rimozione completa della malattia.

La perfusione isolata di arto (ILP) con TNF e Alkeran è indicata come trattamento di salvataggio dell'arto, con un tasso di successo fino al 70% in pazienti altrimenti candidati all'amputazione. Una alternativa è rappresentata dalla infusione isolata dell'arto (ILI), che ha una efficacia del 10-15% inferiore ma il vantaggio di essere meno invasiva e ripetibile (24).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Il MCC in stadio I e II dovrebbe essere presa in considerazione un'ampia resezione chirurgica con margini negativi e conservazione funzionale oppure con biopsia del LS (1,5,15).	Positiva debole
BASSA	Il MCC in stadio III potrebbe essere presa in considerazione un'ampia resezione chirurgica con margini negativi e conservazione funzionale e linfadenectomia (CLND e ELND, per gli stadi IIIA e IIIB rispettivamente) (7,14,21).	Positiva debole

Bibliografia

- Tai P. A practical update of surgical management of merkel cell carcinoma of the skin. *ISRN Surg* 2013; 2013: 850797.
- Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, et al. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Onc* 2001; 8:204-208.
- Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G. Local control of primary Merkel cell carcinoma: review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 885-892.
- O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatol Surg* 1997; 23: 929-933.
- Gupta SG, Wang LC, Penas PF, et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: the Dana Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 2006; 142:685-690.
- Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al.: Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 23 (10): 2300-9, 2005.
- Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, et al.: A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 30 (6): 624-36, 2007.
- Stokes JB, Graw KS, Dengel LT, et al.: Patients with Merkel cell carcinoma tumors < or = 1.0 cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis. *J Clin Oncol* 27 (23): 3772-7, 2009.
- Haag ML, Glass LF, Fenske NA: Merkel cell carcinoma. *Diagnosis and treatment. Dermatol Surg* 21 (8): 669-83, 1995.
- Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, et al.: Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. *Arch Surg* 126 (12): 1514-9, 1991.
- Messina JL, Reintgen DS, Cruse CW, et al.: Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. *Ann Surg Oncol* 4 (5): 389-95, 1997 Jul-Aug.
- Rodrigues LK, Leong SP, Kashani-Sabet M, et al.: Early experience with sentinel lymph node mapping for Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 45 (2): 303-8, 2001.
- Mehrany K, Otley CC, Weenig RH, et al.: A meta-analysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 28 (2): 113-7; discussion 117, 2002.
- Schwartz JL, Griffith KA, Lowe L, et al.: Features predicting sentinel lymph node positivity in Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol* 29 (8): 1036-41, 2011.
- Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al.: Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. *Ann Surg Oncol* 18 (9): 2529-37, 2011.
- Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, et al. Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution. *Ann Surg Onc* 2013; 20:1365-1373.
- Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007; 110:1-12.
- Allen PJ, Busam K, Hill AD, et al. Immunohistochemical analysis of sentinel lymph nodes from patients with Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2001; 92:1650-1655.
- Willis AI, Ridge JA. Discordant lymphatic drainage patterns revealed by serial lymphoscintigraphy in cutaneous head and neck malignancies. *Head Neck* 2007; 29:979-985.

20. Maza S, Trefzer U, Hofmann M, et al.: Impact of sentinel lymph node biopsy in patients with Merkel cell carcinoma: results of a prospective study and review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33 (4): 433-40, 2006.
21. Busse PM, Clark JR, Muse VV, et al.: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 19-2008. A 63-year-old HIV-positive man with cutaneous Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med* 358 (25): 2717-23, 2008.
22. Russell-Jones R. The value of sentinel lymph node biopsy in Merkel Cell Carcinoma. *Br J Dermatol* 2016, Jun 7 doi: 10.1111/bjd.14787. [Epub ahead of print]
23. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, Peris K, Saiag P, Middleton MR, Bastholt L, Tetsori A, Stratigos A, Garbe C on behalf of EDF, EADO and EORTC. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer* (2015) 51, 2396-2403.
24. Belgrano V, Ben-Shabat I, Bergh P, Bagge RO. Isolated limb perfusion as a treatment option for rare types of tumors. *Int J of Hyperthermia*, 2016 June 7: 1-5.

3.4.2.2 Radioterapia

Nel MCC in stadio localmente avanzato quando la chirurgia non è realizzabile, la radioterapia (RT) assume un ruolo di esclusività, sebbene i dati di letteratura siano pochi e riguardino casistiche monoistituzionali. Le dosi consigliate per ottenere un buon controllo locale del campo di irradiazione sono di 55 Gy in 20-25 frazioni. Gli autori dello studio suggeriscono l'utilizzo di dosi > 55 Gy per il trattamento della malattia macroscopica mentre per pazienti con scarso performance status e comorbidità clinicamente significative oppure per il trattamento di lesioni viscerali o come palliazione sintomatica, uno schema ipofrazionato di 25 Gy in sole 5 frazioni, o di 8 Gy in singola frazione (1) **(livello di evidenza 2+)**.

Le linee guida NCCN version 1.2013, propongono nel caso di malattia macroscopica residua o non resecabile dosi superiori, di 60-66 Gy (2) **(livello di evidenza 4)**.

L'indicazione ad irradiare una sede linfonodale non indagata, in assenza quindi di un dato istologico riguardante il LS e/o la dissezione linfonodale, è stata oggetto dell'unico studio randomizzato disponibile in letteratura. Si tratta di uno studio prospettico di fase III a due bracci, in aperto, che ha valutato l'efficacia della RT adiuvante sui linfonodi del territorio di drenaggio del tumore asportato verso l'osservazione in 83 pazienti con MCC in stadio I trattati in 20 centri di riferimento francesi dal 1993 al 2005. Il disegno dello studio è ben descritto e viene descritta la modalità di randomizzazione. Considerando arbitrariamente una differenza del 10% si osserva uno sbilanciamento tra i due gruppi solo in termini di genere. Lo studio è stato chiuso prematuramente nel 2005 per netta diminuzione dell'arruolamento per l'introduzione sistematica della biopsia del LS che ha mostrato un chiaro vantaggio nel controllo loco regionale dall'irradiazione della sede linfonodale con dosi di 50 Gy in 25 frazioni e con campo diretto di elettroni. Considerata l'esiguità dei pazienti arruolati, lo studio non ha potuto dimostrare un beneficio anche per l'OS (3) **(livello di evidenza 1-)**. L'indicazione ad un trattamento post-operatorio della sede del tumore primitivo sia con margini positivi con dosi di 56-60 Gy, sia con margini negativi con dosi di 50-56 Gy, emerge da alcuni lavori retrospettivi. La prima revisione storica di Medina-Franco e collaboratori (4) **(livello di evidenza 3)** ha mostrato una netta e statisticamente significativa ($p = 0.00001$) diminuzione del tasso di ripresa locale nei pz irradiati. Più recentemente è stato osservato che, nei pazienti che non si sottopongono al trattamento radiante post-operatorio il tasso di recidiva locale e di recidiva loco-regionale sono rispettivamente di 3.7 volte e 2.9 volte maggiori (5) **(livello di evidenza 3)**. L'applicabilità dei risultati dello studio è però bassa, in relazione all'elevata presenza di stadi I (88%), la non chiara descrizione delle modalità chirurgiche e la mancanza di descrizione di dosi e volumi della radioterapia post-operatoria. Non è stato possibile evidenziare un vantaggio in sopravvivenza, in quanto gli autori hanno identificato un numero di pazienti triplo rispetto a quello analizzato, per poter dare una rilevanza statistica al dato.

Un lavoro retrospettivo della British Columbia University (6) ha evidenziato l'importanza di una resezione di tumore primitivo con margini adeguati, in quanto nei casi in cui i margini chirurgici risultavano > 1 cm, le recidive locali erano molto basse (7,1 %) indipendentemente dalla realizzazione della radioterapia adiuvante. Più recentemente altri studi retrospettivi e di coorte hanno supportato la necessità, con vantaggio in sopravvivenza in pazienti sottoposti a RT post-operatoria sulle sede del tumore primitivo (dosi variabili da 46 a 60 Gy per R+). Sulla sede dei linfonodi regionali è stata riportata attività della RT nel caso di dissezione linfonodale positiva (pN+) o nel caso di LS+ con dosi di 46-50 Gy (7,8,9) (**livello di evidenza 2 +**). In alcuni di questi studi si suggerisce anche un vantaggio in OS in caso di irradiazione sulla sede del tumore primitivo e sulla sede dei linfonodi loco regionali (10); gli autori però data la natura retrospettiva dello studio, l'esiguità del campione e l'elevata possibilità di *bias* di selezione, suggeriscono cautela nel considerare il risultato.

Una revisione fatta nell'Educational Book dell'ASCO 2015 (11) ha mostrato come per la malattia con LS negativo e dimensioni < 1 cm, resecata radicalmente e senza fattori prognostici negativi (invasione vascolare o presenza di immunosoppressione), la radioterapia adiuvante potrebbe essere evitata.

3.4.2.3 Chemioterapia adiuvante

In uno studio monocentrico retrospettivo su 251 pazienti (periodo 1970 - 2002) all'analisi multivariata l'uso della chemioterapia in adiuvante è stato associato ad una ridotta sopravvivenza: 28 (12%) su 237 pazienti con stadio localizzato o, più spesso, localmente avanzato (N+) hanno ricevuto chemioterapia adiuvante (regimi differenti, prevalentemente carboplatino/etoposide).

Nello specifico, nel gruppo N+ i 23 pazienti che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante hanno avuto una sopravvivenza inferiore rispetto ai 53 pazienti non trattati (3) (**livello di evidenza 3**).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	La RT sulla sede del tumore primitivo non resecabile potrebbe essere presa in considerazione.	Positiva debole
BASSA	La RT adiuvante sui linfonodi regionali potrebbe essere presa in considerazione in caso di pN+ o di LS+ (6-8).	Positiva debole
BASSA	La RT adiuvante sulla sede del tumore primitivo potrebbe essere presa in considerazione (4,5).	Positiva debole

Bibliografia

- 1 The role of radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: reporting the australian experience of 43 patients. Veness M, Foote M, GebSKI BA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 78 (3): 703-709, 2010.
- 2 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Merkel Cell carcinoma (Version 1.2013)
- 3 Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. Jouary T, Layral C, Dreno B et al; Annals of Oncology; 23:1074-1080, 2012.
- 4 Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. Medina-Franco. Annals Surgical Oncology; 8 (3) 204-208, 2001.
- 5 Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL et al. Arch Dermatol ; 142: 693-700, 2006.

- 6 Radiotherapy and Conservative Surgery in the Locoregional Management of Merkel Cell Carcinoma: The British Columbia Cancer Agency Experience. Harrington C, Kwan W. Ann Surg Onco DOI 10.1245/s10434-015-4812-9.
- 7 Merkel cell carcinoma: epidemiology, target and therapy. Hughes MP, Hardee ME, Cornelius LA et al. Curr Derm Rep; 3: 46-53, 2014.
- 8 Radiotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma: a Review of the literature. Khan L, Barnes EA. Journal of Skin Cancer; ID 654981, 2012.
- 9 Radiotherapy is associated with significant improvement in local and regional control in Merkel cell carcinoma. Kang SH, Haydu LE, Yeong Hong Goh R et al. Radiation Oncology; 7: 171, 2012.
- 10 Merkel cell carcinoma: assessing the effect of wide local excision, lymph node dissection, and radiotherapy on recurrence and survival in early-stage disease: results for a review of 82 consecutive cases diagnosed between 1992-2004. Jabbour J, Cumming R, Scolyer RA et al. Annals of Surgical Oncology; 14 (6): 1943-1952, 2006.
- 11 Merkel Cell Carcinoma: Emerging Biology, Current Approaches, and Future Directions. Tothill R, Estall V, Rischin D. 2015 ASCO EDUCATIONAL BOOK.

3.5 Malattia non resecabile

3.5.1 Stadio localmente avanzato

Lo studio prospettico di fase II TROG (Trans-Tasman Radiation Oncology Group), ha valutato il trattamento sincrono di cisplatino/etoposide associato a radioterapia in 53 pazienti con MCC localmente avanzato e ad alto rischio nel periodo 1996 - 2001. L'alto rischio era definito da uno o più dei seguenti fattori: recidiva dopo terapia iniziale, N+, T > 1 cm, malattia residua macroscopica dopo chirurgia resettiva, primitività ignota. La RT veniva somministrata sia su T che su N per 50 Gy in 25 frazioni per complessive 5 settimane. I pazienti venivano trattati con chemioterapia concomitante (carboplatino AUC 4.5 - giorno 1 - + etoposide 80 mg/m²/die - giorni 1-3) e ripetuta nelle settimane 1, 4, 7 e 10. Con un follow-up di 48 mesi la sopravvivenza totale, il controllo loco-regionale e a distanza sono stati osservati rispettivamente nel 76%, 75% e 76% dei casi. In analisi multivariata N+ è risultato il principale fattore predittivo di sopravvivenza totale. Si è verificata tossicità cutanea di grado 3-4 nel 64% dei pazienti, neutropenia G 3-4 nel 53% e neutropenia febbrile nel 35% dei casi. Non si sono verificati decessi per tossicità da farmaco. Questo studio suggerisce che il trattamento chemio-radioterapico concomitante può influire positivamente sul controllo loco-regionale e sulla sopravvivenza globale in una popolazione di pazienti con MCC localmente avanzato ad alto rischio poiché i risultati emersi sono superiori se confrontati storicamente con quelli in letteratura (4) (**livello di evidenza 2+**).

3.5.2 Stadio metastatico

Il paziente con MCC in stadio avanzato dovrebbe essere gestito clinicamente in Centri di riferimento per la patologia, che abbiano un gruppo multidisciplinare dedicato. Laddove ciò non fosse possibile è auspicabile che vi sia interazione multidisciplinare, anche tra professionisti e strutture diverse, coinvolgendo specialisti dedicati alla patologia in questione. Eventuali studi clinici che possano coprire l'indicazione andrebbero considerati prioritariamente.

3.5.2.1 Chemioterapia

Tradizionalmente il MCC con metastasi a distanza viene trattato con chemioterapia palliativa. Per la similitudine clinico-biologica tra MCC e il microcitoma polmonare, i chemioterapici più utilizzati sono etoposide, cisplatino/carboplatino, doxorubicina, dacarbazina, vincristina, ciclofosfamide e metotrexate, sia in monoterapia che in combinazione.

Non esistono studi randomizzati di confronto tra vari regimi chemioterapici.

Una recente revisione sistematica della letteratura, che ha incluso 33 studi di chemioterapia per MCC metastatico, ha riportato che in due terzi circa dei casi veniva utilizzato il platino, con o senza etoposide, e nel rimanente terzo regimi senza platino, come ad esempio CAV (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina). Esclusi i case report e le case series e considerando 5 studi retrospettivi/revisioni la percentuale di risposte obiettive tumorali era 52-61% alla prima linea e 23% alla seconda linea chemioterapica. Indipendentemente dalla linea la durata di risposta era inferiore ai sei mesi e la progression free survival (PFS) era di 3 mesi in prima e 2 mesi in seconda linea. Infine, la sopravvivenza globale (OS), riportata in due dei cinque studi, era di circa 9 mesi. (1).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con MCC in stadio localmente avanzato non resecabile o metastatico potrebbero essere presi in considerazione regimi chemioterapici simili a quelli proposti nel microcitoma polmonare (1,2).	Positiva debole
BASSA	La chemioterapia adiuvante non dovrebbe essere proposta nel MCC radicalmente resecato (3).	Negativa debole
BASSA	Nei pazienti con MCC in stadio localmente avanzato non resecabile o recidiva loco-regionale potrebbe essere preso in considerazione un regime chemioterapico con carboplatino/etoposide associato a radioterapia (4).	Positiva debole

3.5.2.2 Inibitori dei nuovi checkpoint immunitari

L'elevata frequenza di associazione del MCC col MCPyV, la correlazione della prognosi del MCC con gli stati di immunosoppressione, l'elevato carico mutazionale nel MCC MCPyV negativo e l'espressione di marcatori come il PD-L1 nel tessuto tumorale e nel microambiente leucocitario peritumorale dei pazienti con MCC hanno indotto a sperimentare gli inibitori dei nuovi check-point immunitari nel MCC.

Pembrolizumab, Avelumab e Nivolumab sono stati studiati sia in pazienti pre-trattati con chemioterapia sia in pazienti che non avevano ricevuto precedente chemioterapia. La percentuale di risposte tumorali obiettive è stata 56-73% in prima linea e 33-50% in seconda, PFS 17 mesi in prima e 3 mesi in seconda, OS non raggiunta in prima e 13 mesi in seconda (1-3 Nghiem 2016, Kaufman 2016, D'Angelo 2018).

Il PFS nello studio del pembrolizumab di prima linea è stata di 17 mesi, con i due terzi dei pazienti vivi a due anni, risultati di gran lunga superiori a quelli storici relativi alla chemioterapia (Nghiem, ASCO 2018).

Nello studio pubblicato con Avelumab in pazienti pre-trattati con chemioterapia, sebbene la percentuale di risposte obiettive ed il PFS siano risultati pressochè sovrapponibili a quelli noti per la chemioterapia, in più dei due terzi dei pazienti responsivi la risposta durava almeno un anno, fatto completamente nuovo e molto più favorevole rispetto a quanto noto per la chemioterapia, che va aggiunto ad una OS di 13 mesi con Avelumab rispetto ai quasi 6 per la chemioterapia. Da notare che il 36% dei pazienti è vivo a due anni.

Sulla base di questo studio, il Javelin Merkel 200, nel 2017 l'FDA ha approvato Avelumab per il CCM metastatico indipendentemente dalla linea di terapia (4) (NCCN 2018 guidelines, Bichakjian 2018).

Sia in prima che in seconda linea i risultati degli studi hanno mostrato un plateau di PFS, che si raggiunge intorno ai 10-11 mesi, a dimostrazione che le neoplasie che rispondono tendono a mantenere la risposta. Pertanto, con l'immunoterapia, a differenza che con la chemioterapia, il problema rimane la resistenza primaria, mentre la resistenza secondaria sembra irrisoria. In altre parole la progressione tumorale dopo il primo anno è relativamente bassa.

Effettuando un confronto storico con la chemioterapia per Avelumab si nota una percentuale di PFS del 29% a 1 anno e del 26% a due anni, rispetto a 5% e 0% rispettivamente per la chemioterapia (Nghiem ASCO 2018).

Il profilo di tossicità dei tre farmaci immunoterapici si è rivelato sovrapponibile e in linea con quanto conosciuto dall'esperienza in altri settori dell'oncologia.

La risposta agli anti-PD-1/PD-L1 non è risultata significativamente diversa in correlazione ad alcuni potenziali fattori predittivi, quali PD-L1+ vs. PD-L1-, MCPyV+ vs. MCPyV-, carico mutazionale alto vs. basso.

In Italia ad ottobre 2018 Avelumab ha ottenuto l'approvazione e la rimborsabilità per il trattamento di pazienti con MCC metastatico sia in prima che in ulteriore linea terapeutica.

In Italia, inoltre, è possibile attualmente proporre terapia con anti-PD-1/PD-L1 nell'ambito di studi clinici di prima e ulteriore linea.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	In pazienti con MCC metastatico la terapia con avelumab dovrebbe essere presa in considerazione (2, 3).	Positiva forte

Bibliografia

1. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2016; 374:2542–52.
2. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1374–85.
3. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe 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. *JAMA Oncol* 2018;
4. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018 Jun;16(6):742-774.

Bibliografia

1. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal L, et al. *Future Oncol* 2017;
2. P. J. Allen, W. B. Bowne, D. P. Jaques, M. F. Brennan, K. Busam, and D. G. Coit, Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 2300–2309.
3. Poulsen M, Rischin D, Walpole E et al. Trans-Tasman Radiation Oncology Group, High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study-TROG 96:07. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4371-4376.
4. [ClinicalTrials.gov: NCT02155647](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02155647).
5. Cirillo F, Filippini L, Lima GF, Caresana G, Alquati P. Tumore a cellule di Merkel: segnalazione di un caso e trattamento con octreotide. *Min Chir* 1997; 52: 1359-1365.
6. Fakiha M, Letertre P, Vuillez JP, Lebeau J. Remission of Merkel cell tumor after somatostatin analog treatment. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2010; 6 (3): 382-384.
7. Grosse Perdekamp MT, Zarrabi MH. Treatment of metastatic Merkel cell tumor with Octreotide: Report of two cases and review of the literature. *ASCO Annual Meeting* 20, abstr 235, 2001.
8. Krasagakis K, Krüger-Krasagakis S, Eberle J, Tsatsakis A, Tosca AD, Stathopoulos EN. Co-expression of KIT receptor and its ligand stem cell factor in merkel cell carcinoma. *Dermatology* 2008; 218 (1): 37–43.
9. Kondapalli L, Soltani K, Lacouture ME. The promise of molecular targeted therapies: protein kinase inhibitors in the treatment of cutaneous malignancies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 53 (2): 291–302.
10. Krasagakis K, Fragiadaki I, Metaxari M et al. KIT receptor activation by autocrine and paracrine stem cell factor stimulates growth of merkel cell carcinoma in vitro. *Journal of Cellular Physiology* 2011; 226 (4): 1099–1109.
11. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. *Journal of Skin Cancer* 2013: 327150.

12. Samlowski WE, Moon J, Tuthill RJ, Heinrich MC, Balzer-Haas NS, Merl SA, DeConti RC, Thompson JA, Witter MT, Flaherty LE, Sondak VK. A phase II trial of imatinib mesylate in merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin): A Southwest Oncology Group study (S0331). *Am J Clin Oncol* 2010; 33 (5): 495-499.
13. Loader DE, Feldmann R, Baumgartner Breier MF, Schrama D, Becker JC, Steiner A. Clinical remission of Merkel cell carcinoma after treatment with imatinib. *Journal of American Academy of Dermatology (Letter)* 2013; 69 (4): e181-3.
14. Peuvrel L, Quereux G, Brocard A, Renaut JJ, Dréno B. Treatment of a multicentric Merkel cell carcinoma using imatinib. *Eur J Dermatol* 2011; 21 (6): 1009-10.
15. Davids MS, Charlton A, Ng SS, Chong ML, Laubscher K, Dar M et al. Response to a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor pazopanib in metastatic Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol [Case Reports]* 2009; 27 (26): e97-100.

Altre terapie

Il MCC in stadio metastatico può beneficiare anche di trattamenti locali palliativi, quali chirurgia e radioterapia, in particolare per metastasi cutanee e per situazioni oligometastatiche metacrone con lunghi intervalli liberi.

Poiché in molti casi il MCC esprime funzionalmente i recettori della somatostatina, sono stati studiati sia gli analoghi “freddi” (octreotide e lanreotide) sia quelli “caldi” (terapia radiorecettoriale, PRRT).

I dati di letteratura riguardanti gli analoghi “freddi” sono sporadici ed eterogenei. L’uso di octreotide e lanreotide in pazienti con MCC non è indicato se non nell’ambito di studi clinici.

Nei pazienti che presentano una forte positività alla PET/CT con analoghi della somatostatina radiomarcanti, può essere valutata, solo nell’ambito di studi clinici, la possibilità della PRRT con 90Y/177Lu DOTATOC/DOTATATE (1-2).

L’infiltrazione locale di IFN α -2b (1), l’utilizzo di Tumor Necrosis Factor (TNF) (2), l’ipertermia associata a basse dosi di RT (3), la RT associata a TNF- α , IFN γ e melphalan (4) e l’elettrochemioterapia (5) hanno mostrato aneddoticamente remissioni di malattia con una sopravvivenza libera da progressione relativamente lunga.

Bibliografia

1. Durand JM, Weiller C, Richard MA, Portal I, Mongin M. Treatment of Merkel cell tumour with interferon - α - 2b (letter). *Br J Dermatol* 1991; 124: 509.
2. Hata Y, Matsuka K, Ito O et al. Two cases of Merkel cell carcinoma cured by intratumor injection of natural human tumor necrosis factor. *Plastic Reconstructive Surgery* 1997; 99 (1): 547-553.
3. Knox SJ, Kapp DS. Hyperthermia and radiation therapy in the treatment of recurrent Merkel cell tumors. *Cancer* 1998; 62: 1479-1486.
4. Olieman AF, Lienard D, Eggermont AM et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, and melphalan for locally advanced non melanoma skin tumors of the extremities: a multicenter study. *Arch Surg* 1999; 134: 303-307.
5. Scelsi D, Mevio N, Bertino G, Occhini A, Brazzelli V, Morbini P, Benazzo M, Electrochemotherapy as a new therapeutic strategy in advanced Merkel cell carcinoma of head and neck region. *Radiology and Oncology* 2013; 47 (4): 366-369.
6. Balducci M, De Bari B, Manfrida S, D'Agostino GR, Valentini V. Treatment of Merkel cell carcinoma with radiotherapy and imiquimod (Aldara): a case report. *Tumori* 2010; 96 (3): 508-511.

Bibliografia

1. Schmidt MC, Uhrhan K, Markiefka B, et al.(68)Ga-DotaTATE PET-CT followed by Peptide Receptor Radiotherapy in combination with capecitabine in two patients with Merkel Cell Carcinoma. *Int J Clin Exp Med.* 2012;5(4):363-6.
2. Salavati A, Prasad V, Schneider CP, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of Merkel cell carcinoma using (177)lutetium-labeled somatostatin analogs in combination with radiosensitizing chemotherapy: a potential novel treatment based on molecular pathology.. *Ann Nucl Med.* 2012 May;26(4):365-9. 1.
3. Basu S, Ranade R Favorable Response of Metastatic Merkel Cell Carcinoma to Targeted 177Lu-DOTATATE Therapy: Will PRRT Evolve to Become an Important Approach in Receptor-Positive Cases?. *J Nucl Med Technol.* 2016 Jun;44(2):85-7. doi: 10.2967/jnmt.115.163527. Epub 2015 Oct 15. Review.