



Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza



Coordinatore

PIERFRANCO CONTE

Coordinamento Tecnico-Scientifico

ALBERTO BORTOLAMI

Coordinamento Organizzativo

FORTUNATA MARCHESE

Coordinatori Scientifici

VANNA CHIARION SILENI, STEFANIA GORI, CARLO RICCARDO ROSSI

Componenti Gruppo di Lavoro PDTA per pazienti affetti da carcinoma a cellule di Merkel

MAURO ALAIBAC, FRANCO BASSETTO, VANNA CHIARION SILENI, SARA CINGARLINI, ANNA DAL MAS PIER, PAOLO DEI TOS ANGELO, STEFANIA GORI, GIOVANNI MANDOLITI, RENZO MAZZAROTTO, MARIA CRISTINA MONTESCO, LUIGI NALDI, CARLO RICCARDO ROSSI, MICHELE SICOLO, ANTONELLA VECCHIATO



BOZZA

PRESENTAZIONE

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini. A seguito della delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 che istituiva la Rete Oncologica del Veneto, è stato attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per i pazienti affetti da carcinoma a cellule di Merkel.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia. Il valore aggiunto di questo PDTA è anche quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle cure palliative/hospice o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/ unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, in accordo a quanto previsto dal Piano Socio Sanitario 2012-2016 della Regione Veneto.

L'obiettivo finale è di implementare quanto più possibile la conoscenza della patologia e una pronta presa in carico del paziente e di garantire a tutti i pazienti affetti da questa neoplasia una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo. La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del gruppo di lavoro che ha redatto questa prima edizione, aggiornare le varie problematiche alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

Prof. Carlo Riccardo Rossi Dr.ssa

Vanna Chiarion Sileni

Dr.ssa Stefania Gori

BOZZA

ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE

Coordinatori scientifici: CARLO RICCARDO ROSSI, VANNA CHIARION SILENI, STEFANIA GORI

Componenti	Qualifica
ALAIBAC MAURO	Direttore Clinica Dermatologica Azienda Ospedaliera di Padova - Università degli Studi di Padova - Professore Associato Malattie Cutanee e Veneree - Università degli Studi di Padova
BASSETTO FRANCO	Direttore della Clinica di Chirurgia Plastica Azienda Ospedaliera-Università degli Studi di Padova - Professore Ordinario di Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica - Università degli Studi di Padova
CHIARION SILENI VANNA	Responsabile Struttura Oncologia del melanoma e dell'esofago - Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova
CINGARLINI SARA	Dirigente medico - UOC di Oncologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
DAL MAS PIER ANNA	Direttore UOC Dermatologia - Azienda ULSS 1 Dolomiti - Belluno
DEI TOS ANGELO PAOLO	Direttore del Dipartimento di Patologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana – Treviso - Professore Ordinario di Anatomia Patologica - Università degli Studi di Padova
GORI STEFANIA	Direttore UOC Oncologia - IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar (VR)
MANDOLITI GIOVANNI	Direttore SOC Radioterapia - Azienda ULSS 5 Polesana - Rovigo
MAZZAROTTO RENZO	Direttore UOC Radioterapia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
MONTESCO M. CRISTINA	Responsabile Struttura Anatomia e Istologia patologica - Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova
NALDI LUIGI	Direttore UOC Dermatologia - Azienda ULSS 8 Berica - Vicenza
ROSSI CARLO RICCARDO	Direttore Chirurgia Oncologica Melanomi e Sarcomi - Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova – Professore Ordinario di Chirurgia Generale – Università degli Studi di Padova
SICOLO MICHELE	Direttore UO Medicina Nucleare - Azienda ULSS 3 Serenissima - Mestre - Venezia
VECCHIATO ANTONELLA	Dirigente medico - Chirurgia Oncologica Melanomi e Sarcomi - Istituto Oncologico Veneto IRCCS Padova

COORDINATORE TECNICO-SCIENTIFICO RETE ONCOLOGICA DEL VENETO

CONTE PierFranco

Metodologia e Coordinamento ROV

BORTOLAMI Alberto - Coordinamento Tecnico-Scientifico Gruppo di lavoro

MARCHESE Fortunata - Coordinamento Organizzativo ed educativo Gruppo di lavoro

POZZA Virginia - Redazione e elaborazione documento

TOGNAZZO Sandro - Individuazione indicatori

IL PRESENTE DOCUMENTO E' STATO REDATTO CON IL SUPPORTO METODOLOGICO DEL COORDINAMENTO DELLA RETE ONCOLOGICA DEL VENETO.

IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI INFORMATIVI:

- **DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 2067 del 19 novembre 2013.** Istituzione della Rete Oncologica Veneta (ROV). Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2012-2016.
- **DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 1689 del 26 ottobre 2016.** Approvazione di un modello organizzativo per l'accesso del paziente alla Rete Oncologica Veneta e delle azioni per il governo della spesa farmaceutica e previsione di un finanziamento a funzione a favore dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) IRCCS per l'anno 2017.
- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) 2017 per i tumori neuroendocrini
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma. Version 2.2018
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers Version 1.2018

INDICE

INTRODUZIONE ED EZIOPATOGENESI.....	9
EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL IN VENETO.....	11
MAPPE.....	15
NOTE.....	23
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	35
ALLEGATI.....	39
CENTRI DI RIFERIMENTO.....	49

BOZZA

INTRODUZIONE

Il carcinoma a cellule di Merkel (CCM) è un tumore maligno della pelle, raro ed aggressivo, descritto inizialmente da Toker nel 1972 come carcinoma trabecolare della pelle. Le cellule di Merkel sono cellule neurosecretorie, derivanti dalla cresta neurale, situate nello strato basale dell'epidermide e coinvolte nei processi di mecano-recezione.

EZIOPATOGENESI

L'ipotesi che il carcinoma a cellule di Merkel derivi dalla trasformazione maligna di tali cellule è controversa. Le cellule di Merkel infatti non subiscono divisione cellulare e non sono presenti nel derma, dove il CCM prende origine. La neoplasia è più frequente in aree dove le cellule di Merkel sono meno rappresentate. Alcuni studi suggeriscono che il CCM origini da cellule staminali totipotenti del derma oppure da precursori di cellule B (1)

Nel 2008, Chang e Moore dimostrarono la presenza di un Polyoma virus (chiamato Merkel Cell polyomavirus, MCV o MCPyV) integrato nell'80% dei CCM, suggerendo che l'infezione e l'integrazione del DNA virale precedono l'espansione clonale delle cellule tumorali. Il restante 20% dei CCM, negativi al MCPyV, è provocato da un danno indotto da esposizione ad UV (2).

BOZZA

EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL IN VENETO

BOLLA

BOZZA

Dalla metà degli anni 90, sono stati introdotti codici specifici di diagnosi in ambito ICD - 9 (M8246/3: carcinoma neuroendocrino e M8247/3: CCM) consentendo una registrazione accurata della neoplasia.

Negli Stati Uniti, l'incidenza è 0,7 casi/100.000 ab/anno (dati SEER 2013), sovrapponibile a quella registrata in molti paesi Europei. L'incidenza aumenta con l'età con un incremento di 10 volte tra il gruppo 40-45aa e 60-65 e di altre 10 volte nel gruppo > 85 aa. Il rapporto M/F = 1. Le sedi più colpite sono il capo collo (50% dei casi), quindi il tronco (30%) e gli arti (10%) (3)

INCIDENZA NELLA REGIONE VENETO

Secondo i dati del Registro Tumori del Veneto, i casi di CCM incidenti nel triennio 2013 – 2015 sono complessivamente 90, si riferiscono al 96% della popolazione regionale, in quanto l'ULSS 4 Veneto Orientale non è attualmente censita dal Registro. La distribuzione nelle diverse ULSS è riportata nella Tabella sottostante.

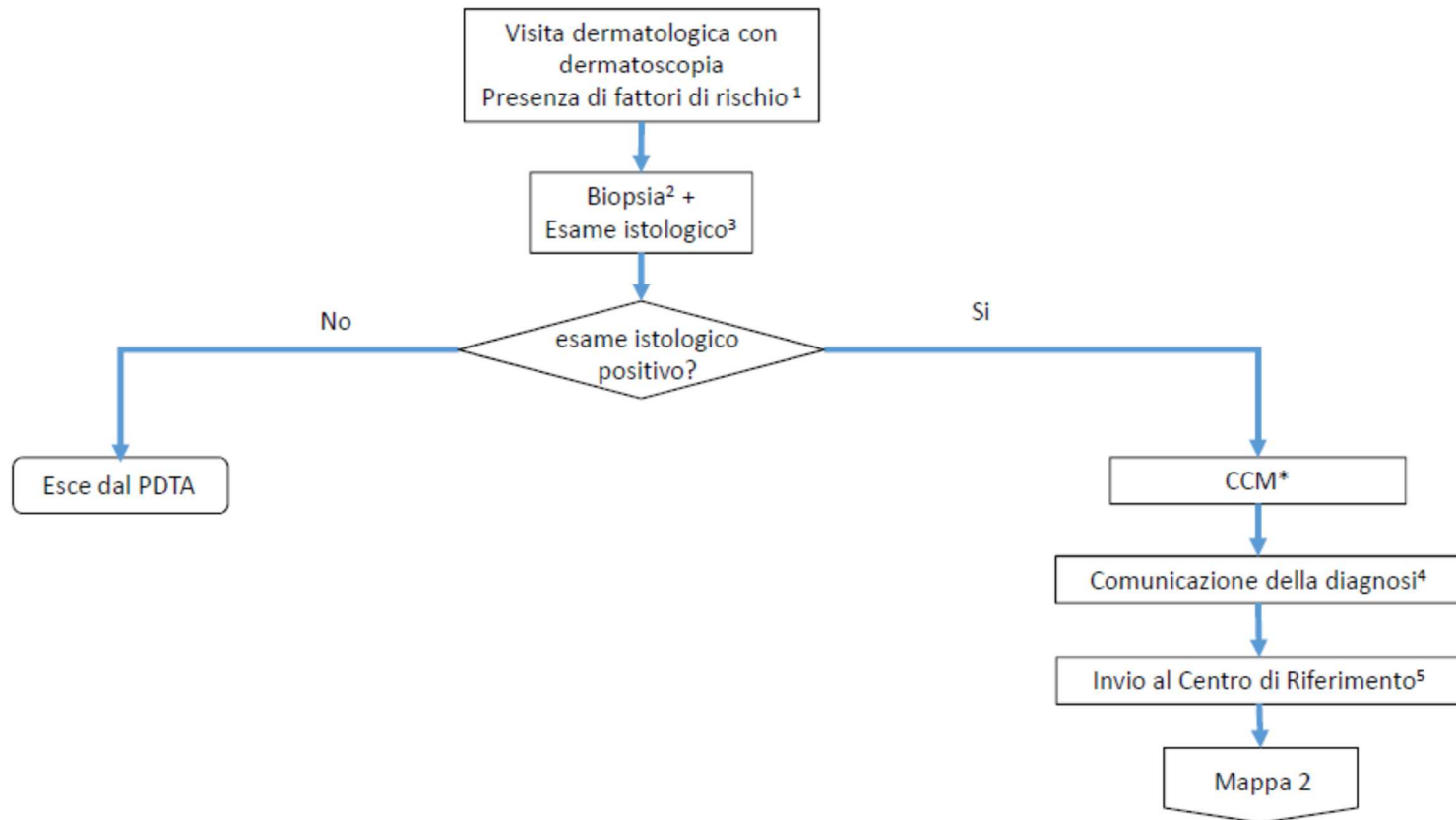
ULSS di residenza	N°casi complessivi nel Triennio	Popolazione residente	Tasso incidenza annuo
1 Dolomiti	6	206.856	0,96
2 Marca Trevigiana	18	885.447	0,67
3 Serenissima	15	626.847	0,79
5 Polesana	5	243.095	0,68
6 Euganea	19	934.332	0,67
7 Pedemontana	6	367.982	0,54
8 Berica	7	499.332	0,46
9 Scaligera	14	922.383	0,50
Veneto eccetto ULSS 4	90	4.686.274	0,64

BOZZA

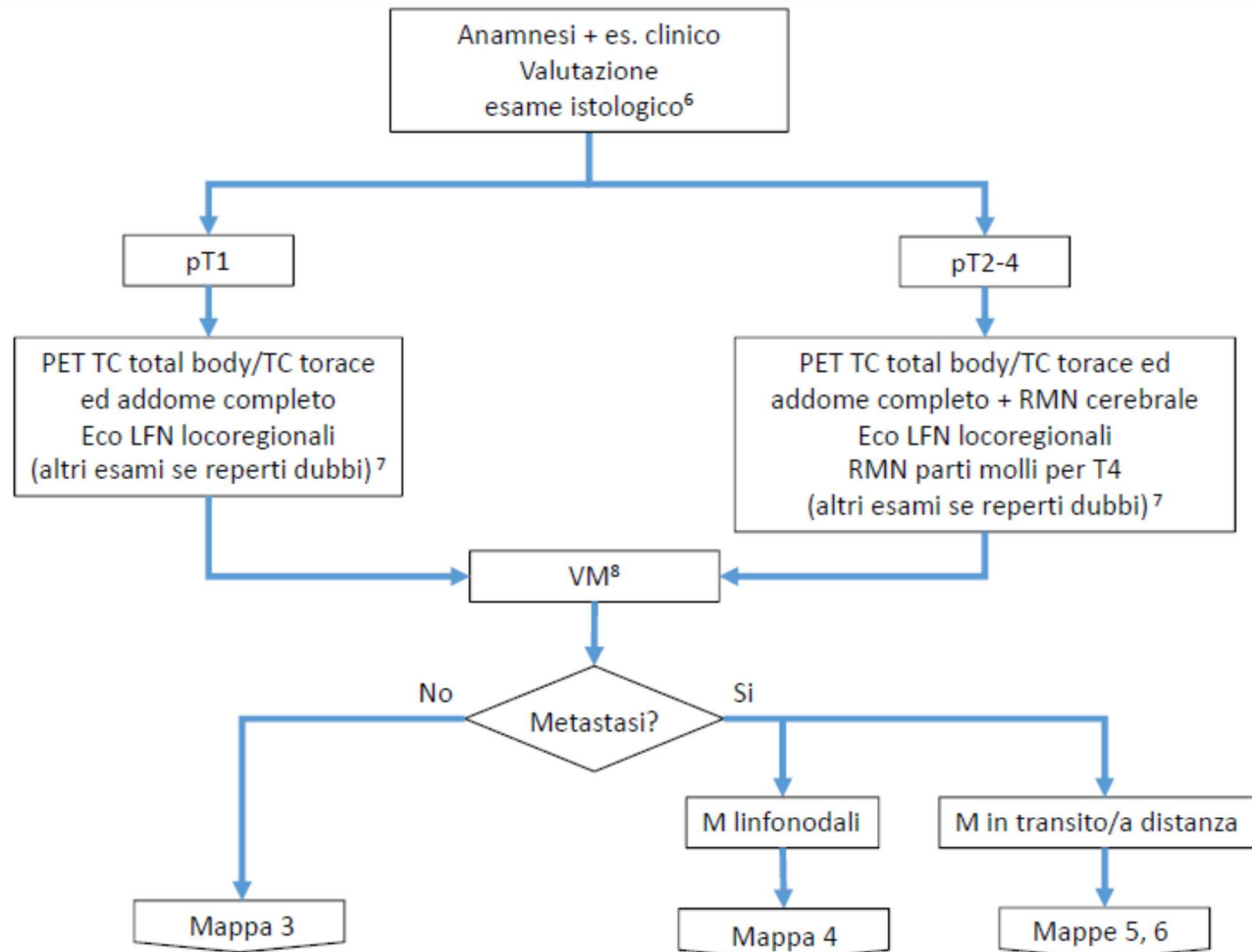
BOLLA

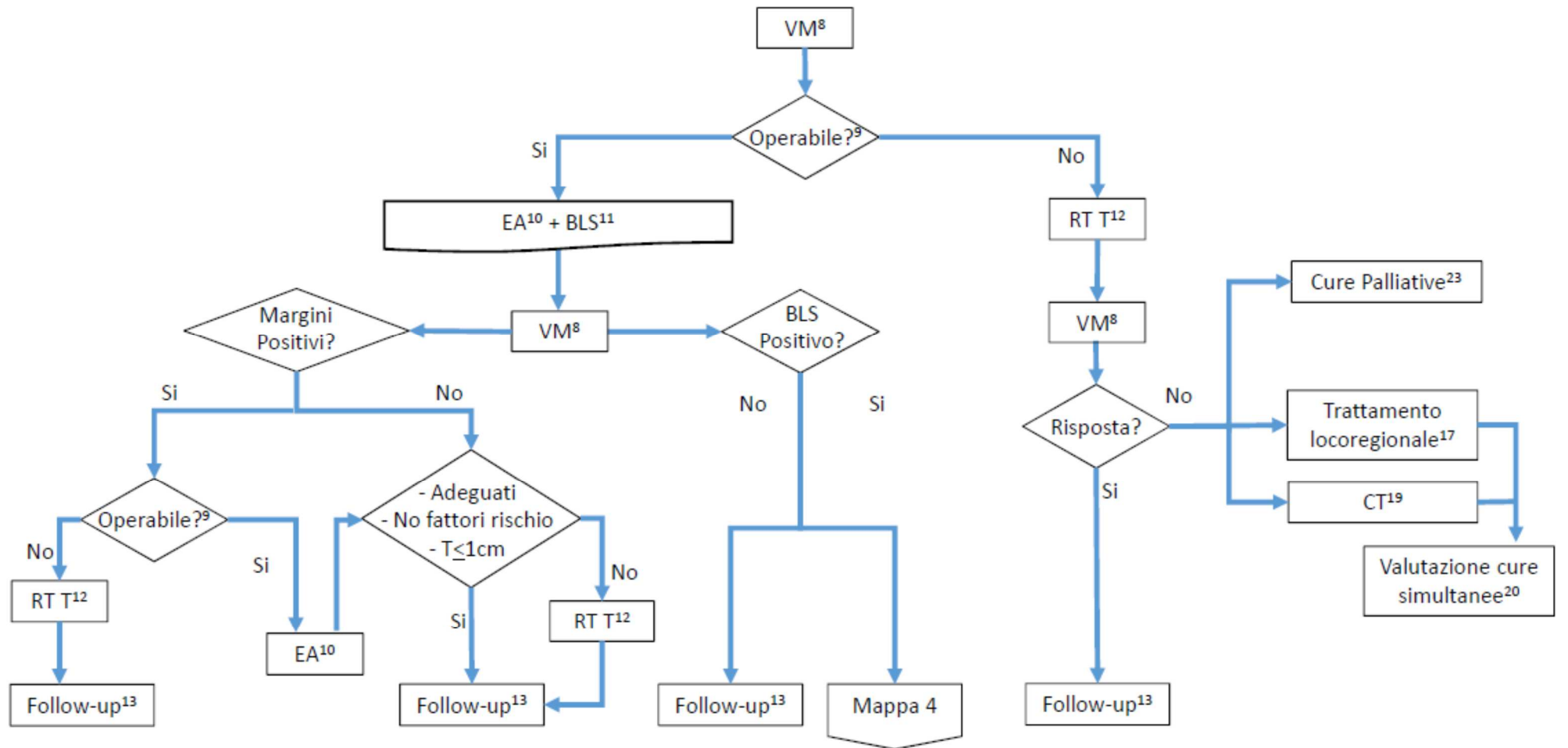
MAPPE

BOZZA

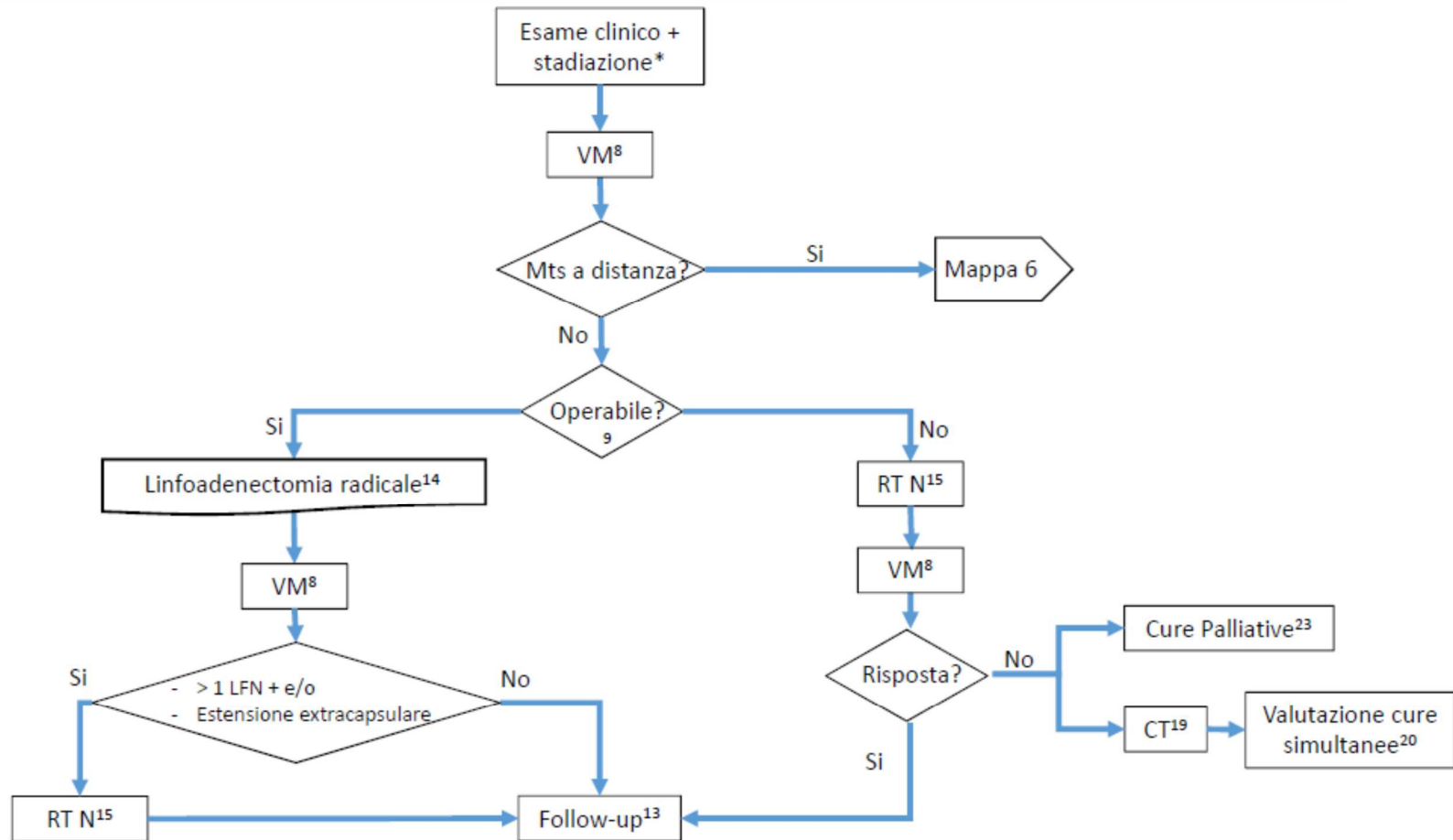


*CCM= Carcinoma a Cellule di Merkel





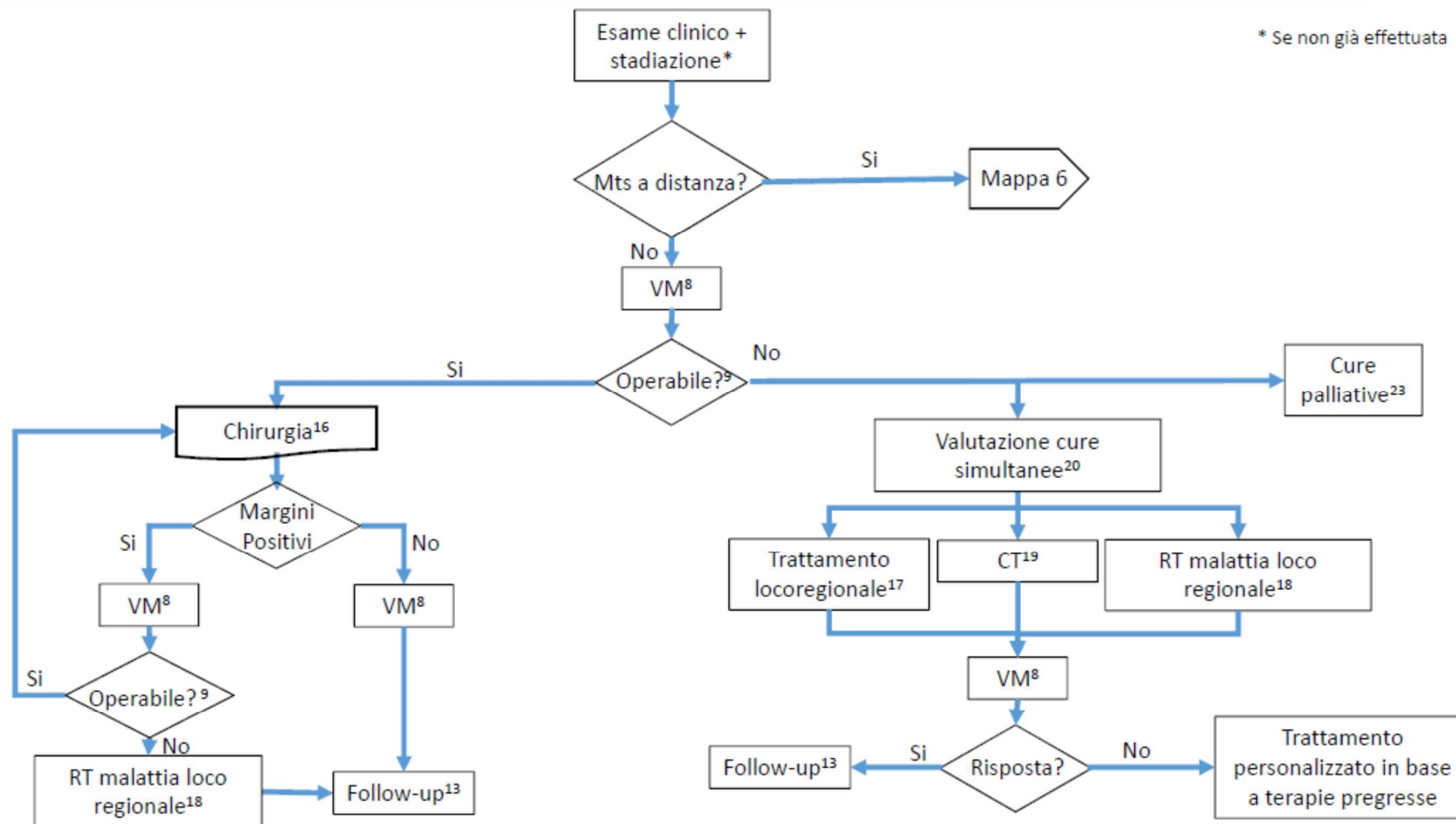
Metastasi linfonodali

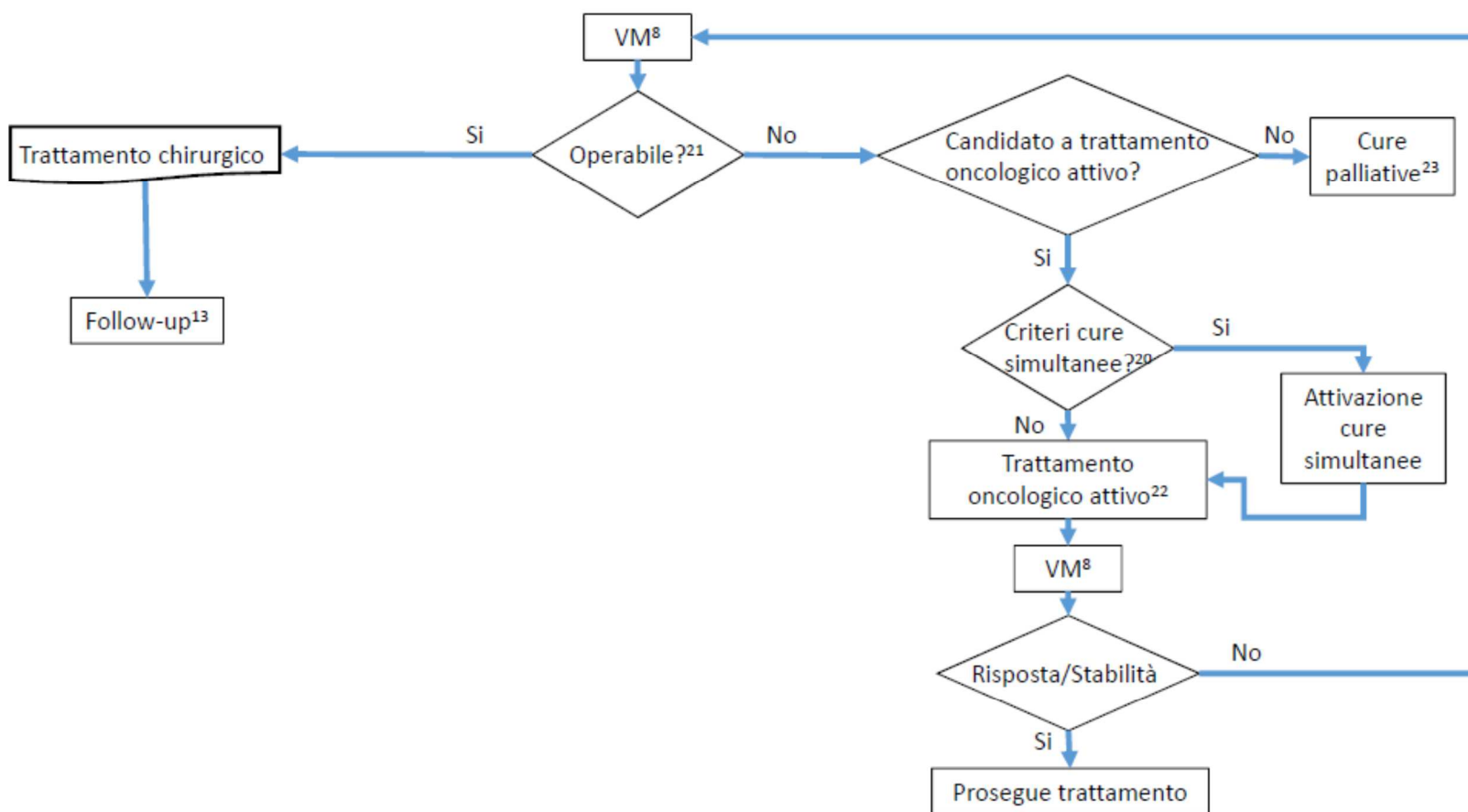


* Se non già effettuata

Metastasi in transito

* Se non già effettuata





BOZLA

NOTE

NOTA 1: CARATTERISTICHE CLINICHE DEL CCM

Il CCM si presenta con modalità aspecifiche: lesione nodulare di colore rosso ciliegia o violaceo, di consistenza aumentata, con superficie liscia, lucida, a margini netti.

Presenta crescita rapida (settimane/mesi) spesso con ulcerazione. Non vi sono quindi criteri clinici che consentono la diagnosi precoce.

Sedi più interessate sono capo-collo (50%), seguite da tronco (30%) ed arti (10%).

Alcune caratteristiche dermoscopiche, pur non essendo patognomoniche, possono indirizzare verso la diagnosi di CCM: vasi lineari irregolari e polimorfi, aree rosate di aspetto opalescente-lattiginoso, aree rotondeggianti bianche-brillanti, disordine architetturale e aree prive di struttura.

Eventuali fattori di rischio sono:

- Pelle chiara, età > 55 aa
- Immunosoppressione, emopatia, infezione HIV
- Immunodeficienza congenita o acquisita
- Esposizione solare cronica
- Associazione con tumori cutanei non melanoma

Una lesione con le caratteristiche cliniche indicate, in presenza o meno di fattori di rischio, va biopsiata.

NOTA 2: BIOPSIA

Va effettuata asportando completamente la lesione con margine di tessuto sano di 2 mm, riportando nella richiesta istologica le dimensioni della lesione asportata. Solo nel caso di lesione di grandi dimensioni o in sedi particolari è indicata una biopsia incisionale. (ALLEGATO 1)

NOTA 3: DIAGNOSI E REFERTAZIONE ISTOLOGICA

La diagnosi di carcinoma a cellule di Merkel deve essere supportata da opportune indagini immunoistochimiche. Il pannello immunoistochimico utilizzato dovrebbe comprendere almeno i seguenti anticorpi: citocheratina 20, AE1-AE3 o CAM5.2, sinaptofisina e/o cromogranina, TTF1, S100, CD45, MART1.

Il referto istologico oltre alla diagnosi deve riportare i seguenti parametri:

- Dimensioni del tumore
- Stato dei margini di escissione: laterali e profondo
- Invasione linfovaskolare: presente/assente
- Interessamento extracutaneo (fascia muscolare, cartilagine/osso, galea) presente/assente
- Presenza nel campione di una seconda malignità (es. Carcinoma Squamoso).

Si sottolinea che il parametro istoprognostico fondamentale, che definisce il T e predice la sopravvivenza, è il diametro massimo della lesione.

Parametri addizionali che possono avere rilevanza clinica e che quindi è raccomandabile riportare nel referto sono: spessore (misurato in mm dallo strato granuloso al punto di massima infiltrazione), indice mitotico, infiltrato linfocitario e tipo di crescita (nodulare, se il tumore è ben circoscritto, oppure infiltrativo; se il tumore esibisce entrambi i pattern di crescita va riportato come infiltrativo). Questi parametri non sono correntemente usati, ma sono raccomandati per un report standardizzato, ai fini di valutazioni prognostiche future. (ALLEGATO 2)

NOTA 4: COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

Il paziente deve essere informato sulla diagnosi dallo specialista che ha eseguito la biopsia. Il medico referente costituisce il punto di accesso alla Rete Oncologica e si fa carico di attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

NOTA 5: CENTRO DI RIFERIMENTO

I centri di riferimento, identificati in base a funzioni specifiche di competenza, numerosità di casistica trattata, presenza di specialisti dedicati e del Gruppo Multidisciplinare sono gli stessi indicati dalla Regione Veneto nel Decreto 118 del 08.10.2018, per la Rete del Melanoma Cutaneo.

NOTA 6: ANAMNESI ed ESAME CLINICO

Il paziente viene preso in carico dal dermatologo o dal chirurgo.

L'anamnesi raccoglie dati riguardanti i fattori di rischio (immunosoppressione) ed i sintomi del paziente. Un esame obiettivo accurato evidenzia eventualmente la presenza di un residuo di malattia dopo la biopsia, di metastasi linfonodali e di metastasi in transito, oltre che

orientare per la diffusione a distanza. È raccomandato un esame approfondito di tutta la pelle, alla ricerca di lesioni sospette, data la frequente associazione tra CCM ed altre neoplasie cutanee. In base all'esame istologico del tumore ed all'esame clinico viene formulata la stadiazione TNM. (ALLEGATO 3)

Il CCM a volte esordisce con metastasi linfonodali, senza la presenza di una lesione cutanea. In tal caso è fondamentale la valutazione istologica adeguata della linfadenopatia ed una visita dermatologica accurata alla ricerca di una eventuale lesione primitiva e di cicatrici di pregresse asportazioni.

NOTA 7: STADIAZIONE STRUMENTALE

Per l'elevato rischio di diffusione della malattia, in tutti i pazienti è indicata la stadiazione con 18F-FDG PET TC total body o con la TAC torace ed addome completo. La 18F-FDG PET TC permette uno studio più completo del paziente in particolare in caso di CCM degli arti (ricerca di metastasi in transito) e nel sospetto di malattia diffusa (interessamento scheletrico). Inoltre, può essere determinante nella ricerca del tumore primitivo, nei casi di diagnosi differenziale tra CCM della cute e metastasi cutanea da carcinoma neuroendocrino non cutaneo oppure da carcinoma a piccole cellule del polmone, soprattutto quando la diagnosi istologica è complessa.

L'espressione dei recettori di membrana per la somatostatina, soprattutto il tipo 2 e 5, per una elevata percentuale di casi di questi tumori e la recente disponibilità di kit con analoghi della somatostatina (DOTATOC) marcabili con Gallio 68, disponibile mediante generatori Ge68/Ga68, permettono di utilizzare l'indagine PET con tali radiofarmaci in casi selezionati risultati dubbi o negativi con le altre procedure. Tale metodica inoltre potrebbe essere utile al fine di una eventuale terapia radio metabolica con gli analoghi della somatostatina marcati con isotopi beta-emittenti come il Lutezio 177.

Per lo studio dei linfonodi loco-regionali, l'ecografia permette di identificare linfonodi sospetti e di giungere alla diagnosi di metastasi linfonodali attraverso un esame citologico su ago aspirato eco guidato. Nei casi positivi sarà evitata la biopsia del linfonodo sentinella e pianificata la linfadenectomia.

Non vi è indicazione univoca all'esecuzione di RMN cerebrale con mezzo di contrasto (mdc), ai fini della ricerca di metastasi cerebrali. Pertanto si propone di completare la stadiazione con RMN cerebrale per il CCM T2 – T4, mentre nei pazienti T1 la si propone solo su indicazione clinica.

Nei casi di tumore primitivo T4, può essere indicata una RMN delle parti molli per valutazione dell'interessamento dei tessuti profondi.

Nel caso in cui l'esordio sia dato da linfadenopatia in assenza di tumore primitivo, il paziente viene considerato stadio IIIa (T0, N1b) e va stadiazione con 18F-FDG PET TC e RMN cerebrale.

NOTA 8: VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

Tutti i casi vengono discussi all'interno del Gruppo Multidisciplinare che è costituito da:

- Dermatologo
- Chirurgo oncologo, Chirurgo plastico
- Radiologo
- Medico Nucleare
- Anatomico Patologo
- Oncologo medico
- Radioterapista
- Case manager
- Psicologo

Il Case manager, che ha competenze nella pratica clinico-assistenziale, cui fa riferimento il PDTA, e conoscenze sull'organizzazione dei servizi, è il punto di riferimento del paziente. Garantisce il rispetto del PDTA (pianificazione delle procedure, tempistiche adeguate) in tutte le fasi della malattia. Il meeting multidisciplinare è il momento in cui avviene la discussione dei casi clinici riferiti, con lo scopo di condividere la diagnosi e lo stadio della malattia. La stadiazione del paziente viene formulata in base alla classificazione TNM dell'AJCC 2017 (ALLEGATO 3). Segue la formulazione della strategia terapeutica, con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche, con valutazione della risposta. Durante il meeting vanno considerati anche approcci riabilitativi, necessità di cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise.

NOTA 9: CRITERI DI OPERABILITA' DEL TUMORE PRIMITIVO (T)

I criteri di operabilità sono:

- condizioni generali e presenza di particolari fattori di rischio del paziente
- estensione della malattia (possibilità di intervento con intento radicale)
- possibilità di riparazione adeguata e di recupero funzionale
- valutazione di eventuali trattamenti pregressi, con particolare attenzione a radioterapia.

NOTA 10: ESCISSIONE AMPIA (TRATTAMENTO DEL T)

L'escissione ampia ha lo scopo di ottenere margini istologicamente negativi, bilanciando la radicalità con la morbilità dell'intervento. È raccomandato di effettuare la radicalizzazione contestualmente alla biopsia del linfonodo sentinella. I margini consigliati sono compresi tra 1 e 2 cm; in profondità va asportata la fascia muscolare e, a livello del cuoio capelluto, la galea. Pur in assenza di raccomandazione basata sull'evidenza, si consiglia:

- T1: margine di 1 cm
- T2-4: margine di 2 cm

La ricostruzione per chiusura diretta è da preferire, se realizzabile. La riparazione con lembo e/o trapianto di cute va effettuata soltanto quando i margini siano istologicamente negativi all'esame definitivo e sia stata effettuata la biopsia del linfonodo sentinella. Nella scelta del tipo di ricostruzione si deve tenere conto anche dei tempi di guarigione, in vista di un'eventuale RT adiuvante, che non va ritardata.

NOTA 11: BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA

La biopsia del linfonodo sentinella va effettuata contestualmente all'escissione ampia del tumore primitivo, per evitare alterazioni del drenaggio linfatico. Fino ad oggi, non sono identificate caratteristiche del tumore primitivo in grado di predire il rischio di positività del linfonodo sentinella. Pur in assenza di una correlazione tra lo stato del linfonodo sentinella e la prognosi di malattia, in termini sviluppo di recidiva locale e di sopravvivenza, la biopsia del linfonodo sentinella va sempre considerata, allo scopo di stadiare accuratamente il paziente e per un miglior controllo loco regionale di malattia.

Per la valutazione istologica del linfonodo sentinella, tenuto conto della difficoltà nell'identificare piccoli depositi metastatici nelle sezioni colorate con Ematossilina-Eosina, è raccomandabile l'utilizzo di almeno una colorazione immunoistochimica. L'esame istologico del linfonodo sentinella deve riportare i seguenti dati:

- Dimensioni delle metastasi linfonodali (diametro massimo del maggiore aggregato neoplastico in mm)
- Presenza di cellule tumorali isolate nel linfonodo
- Estensione extra nodale nei linfonodi regionali

Questi parametri sono utili per una valutazione retrospettiva della casistica.

NOTA 12: RADIOTERAPIA T

In mancanza di trials prospettici randomizzati, la standardizzazione del trattamento radiante è supportata da bassi livelli di evidenza.

La radioterapia a finalità adiuvante sulla lesione primitiva è indicata in tutti i casi; può essere omessa, considerando la sola osservazione con FU clinico-strumentale, in caso di lesioni piccole ($T \leq 1$ cm) dopo escissione ampia con margini negativi ed in assenza di fattori di rischio (invasione linfovaskolare e deficit immunitari).

Benché vi siano evidenze limitate sulla dose più appropriata, nella pratica, la dose totale può essere differenziata in base allo stato dei margini di resezione:

- 50 – 56 Gy, nel caso di margini negativi
- 56 – 60 Gy nel caso di margini positivi
- 60 – 66 Gy nel caso di margini chirurgici macroscopicamente interessati dalla neoplasia, non più suscettibili di radicalizzazione.

Non ci sono evidenze a supporto di un frazionamento diverso da quello convenzionale (2 Gy/die) in questo setting. I volumi di irradiazione possono essere così definiti: CTV (clinical target volume) = letto chirurgico della lesione primitiva + 3-5 cm di margine. PTV (Planning Target Volume) = CTV + margini per il set-up.

Il trattamento va iniziato precocemente appena raggiunta la guarigione della ferita chirurgica.

La radioterapia esclusiva viene programmata con intento curativo al posto della chirurgia, nel caso di tumore non resecabile in maniera completa oppure di controindicazioni alla chirurgia per comorbidità oppure per rifiuto del trattamento chirurgico da parte del paziente. Dovrebbe essere prevista una dose totale di 60 – 66 Gy in frazionamento convenzionale (2Gy/die). I volumi di irradiazione basati sull'imaging ed esame clinico possono essere definiti come CTV = GTV (gross tumor volume) + 3 – 5 cm di margine (tenendo conto della eventuale vicinanza a strutture critiche. PTV = CTV + margini per gli errori di set-up.

Il trattamento può essere erogato mediante l'uso di fotoni X o elettroni, in base alla profondità dell'estensione della lesione e alla possibilità di ottenere una adeguata copertura. L'uso del bolus non è routinario e deve essere valutato dosimetricamente per raggiungere una adeguata copertura della cute.

NOTA 13: FOLLOW UP

I pazienti con CCM sviluppano metastasi linfonodali nel 50% e metastasi a distanza nel 30% dei casi; inoltre circa il 90% delle recidive si sviluppa entro i primi 2 anni. Nella valutazione del rischio del paziente, oltre allo stadio iniziale, va comunque sempre considerata anche la condizione di immunosoppressione. Il controllo prevede l'esame clinico completo del paziente con particolare attenzione alla cute ed alle stazioni linfonodali; il paziente va inoltre educato all'autoesame, per la ricerca di segni precoci di recidiva loco regionale. Rispetto all'imaging, sono raccomandati gli esami strumentali prescritti alla stadiazione.

I controlli sono programmati ogni 3 – 6 mesi per i primi 3 anni ed ogni 6 – 12 nel 4° – 5° anno. Quindi va eseguito un controllo annuale fino al 10° anno, con esami su indicazione clinica. Lo schema di FU che può essere proposto è il seguente

STADIO I e IIa

Controllo ogni 6 mesi con:

18F-FDG PET TC /TAC torace-addome completo + Eco lfn loco regionali alternata a Eco addome + Eco lfn loco regionali+ Rx torace per 3 anni poi annuale fino al 5° anno, quindi controlli annuali fino al 10° anno, con esami su indicazione clinica.

STADIO IIb, IIIa, IIIb

Controllo ogni 3 mesi con:

18F FDG PET TC / TAC torace-addome completo + RMN cerebrale+ Eco lfn loco regionali alternata a Eco addome + Eco lfn loco regionali + Rx torace per 3 anni, poi ogni 6 mesi fino al 5° anno, quindi annuale fino al 10° anno, con esami su indicazione clinica.

NOTA 14: LINFOADENECTOMIA

La dissezione linfonodale radicale è indicata in caso di linfonodo sentinella positivo o di metastasi linfonodali rilevate clinicamente o con esami strumentali e confermate da prelievo citologico o istologico. L'estensione della dissezione è in rapporto alla regione anatomica da trattare, come indicato in ALLEGATO 4.

NOTA 15: RADIOTERAPIA N

La radioterapia sulle stazioni di drenaggio linfonodale è indicata per:

a) PAZIENTI N + CLINICO

dopo linfadenectomia, se > 1 lfn positivo e/o estensione extracapsulare: dose totale 50 – 60 Gy

se linfadenectomia non effettuata: dose totale 60 – 66 GY

b) PAZIENTI BLS POSITIVO

se linfadenectomia non effettuata: dose totale 50 – 56 GY

dopo linfadenectomia se > 1 linfonodo positivo e/o estensione extracapsulare: dose totale 50 – 60 Gy

In caso di BLS negativo, la RT non trova indicazioni; va presa in considerazione (con dose totale di 46 – 50 Gy) nel caso in cui ci sia rischio per una falsa negatività del BLS:

- escissione ampia eseguita prima del BLS,
- identificazione incerta del linfonodo sentinella,
- impossibilità di effettuare immunoistochimica adeguata,
- T in sedi anatomiche con drenaggi multipli o aberranti, come il capo-collo.

Inoltre, questa irradiazione elettiva deve essere presa in considerazione nel paziente fortemente immunodepresso. I volumi target di irradiazione sono rappresentati dalla stazione di drenaggio linfonodale della lesione primitiva, sommati ai margini per ottenere il volume di pianificazione.

NOTA 16: CHIRURGIA NELLE METASTASI IN TRANSITO

La chirurgia radicale delle metastasi in transito è indicata nel caso di un numero limitato di metastasi operabili conservativamente. L'asportazione va eseguita con margini microscopicamente negativi.

NOTA 17: TRATTAMENTO LOCO REGIONALE

- Perfusione Ipertermico Antiblastica (ALLEGATO 5)

La perfusione ipertermico antiblastica rappresenta la prima opzione di trattamento delle metastasi in transito degli arti non resecabili.

- Electrochemioterapia (ALLEGATO 6)

L'elettrochemioterapia è indicata nelle metastasi in transito localizzate a tronco, capo e collo, non resecabili chirurgicamente e non trattabili con RT. Trova inoltre indicazioni nelle localizzazioni agli arti quando la perfusione sia controindicata per comorbidità oppure come completamento dopo perfusione.

NOTA 18: RADIOTERAPIA NELLA MALATTIA LOCO-REGIONALE

La RT è il trattamento di prima scelta in caso di metastasi in transito del tronco e capo – collo, con interessamento di un'area estesa e non aggredibili chirurgicamente. Il dosaggio raccomandato è 60 – 66 Gy.

NOTA 19: CHEMIOTERAPIA NELLA MALATTIA LOCO-REGIONALE

Pur non essendo raccomandata come trattamento nella malattia loco-regionale, può essere considerata, in assenza di altre possibilità. I farmaci indicati sono carboplatino + etoposide, secondo lo schema riportato:

Carboplatino AUC5 G1 ogni 21 giorni

Etoposide 100 mg /m² G1-2-3 ogni 21 giorni

NOTA 20: VALUTAZIONE CURE SIMULTANEE

Il paziente viene avviato ad un programma di cure simultanee secondo i seguenti criteri generali:

- Malattia avanzata, non terminale
- Terapie antitumorali in corso

- Presenza di quadri clinici complessi (dolore; dispnea; linfostasi, edema e trasudato arti inferiori; trombizzazione grossi vasi; deficit neurologici; denutrizione; colonizzazione cutanea; distress psicologico)
- Necessità di cure continuative

NOTA 21: CHIRURGIA NELLE METASTASI A DISTANZA

La chirurgia delle metastasi da CCM può avere indicazione con intento curativo, tenendo conto di alcuni fattori prognostici fondamentali:

- Numero di metastasi
- Sede
- Numero di organi coinvolti
- Intervallo libero da malattia
- Tempo di raddoppiamento
- Performance status.

NOTA 22: TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO

In assenza di trial clinico disponibile per altre sperimentazioni cliniche, il trattamento di prima scelta è l'immunoterapia con anti PD-L1 (Avelumab). Il trattamento va continuato fino alla progressione di malattia o a tossicità; il dosaggio raccomandato è 10 mg / kg ogni 14 gg.

In caso di esclusione del trattamento immunoterapico per comorbidità o immunosoppressione, oppure di sospensione per progressione/tossicità, si prendono in considerazione trattamenti chemioterapici contenenti platino. Lo schema di riferimento è il carboplatino+etoposide (nota 19). La radioterapia a scopo palliativo trova indicazione nel trattamento sintomatico di metastasi encefaliche, ossee e linfonodali profonde che provocano dolore da compressione, lesioni cutanee e sottocutanee sanguinanti. In questo caso è preferibile l'uso di schemi ipofrazionati da 300 cGy per 10 sedute alla singola frazione da 800 cGy, in base alla sede delle lesioni ed alla clinica.

In caso di malattia metastatica cerebrale limitata, documentata alla RM, ed indici prognostici favorevoli (es. GPA scale) con malattia primitiva controllata, è preferibile un trattamento radiante stereotassico (radiochirurgia o radioterapia stereotassica frazionata, in base al volume totale da irradiare). In caso di malattia metastatica cerebrale estesa e indici prognostici sfavorevoli, è indicato un trattamento radiante pan encefalico (30 Gy in 10 sedute o 20 Gy in 5 sedute).

NOTA 23: CURE PALLIATIVE

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative, nel contesto appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari, sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inefficacia delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia ed un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50
- Prognostico: previsione di una sopravvivenza < 3 mesi

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale entro 30 giorni dal decesso del paziente o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo, quando non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.

BOLVA

BOZZA

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

BOZZA

EPIDEMIOLOGIA

- 1) Jankowski M, et al.: Merkel cell carcinoma: Is this a true carcinoma? *Exp Dermatol* 23: 792-794, 2014
- 2) Chang Y, Moore PS: Merkel cell carcinoma: A virus –induced human cancer. *Annu Rev Pathol* 7: 123-244, 2012
- 3) Becker JC, et al: Epidemiology, biology and therapy of Merkel cell carcinoma: conclusion from the EU project IMMOMECC. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2018

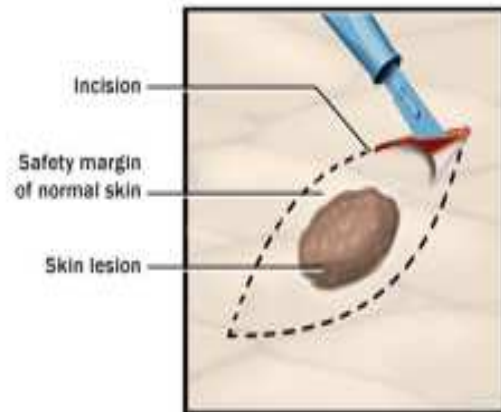
BOLVA

BOZZA

BOZZA

ALLEGATI

ALLEGATO 1: TECNICA DELLA BIOPSIA



Biopsia escissionale di lesione sospetta

L'orientamento della losanga deve essere longitudinale a livello degli arti, in modo da prevenire alterazioni del decorso linfatico (biopsia del linfonodo sentinella) ed evitare, al contempo, chiusure complesse al momento della radicalizzazione. L'orientamento deve, invece, essere lungo le linee di forza cutanee a livello della testa, del collo e del tronco per facilitare l'eventuale radicalizzazione, senza interferire sull'accuratezza della biopsia del linfonodo sentinella.

Biopsia incisionale

La lesione non è contenuta completamente entro i margini dell'incisione.

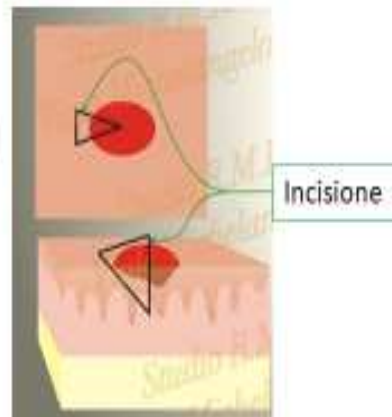
Tale biopsia viene eseguita solo nei casi in cui la lesione non può essere escissa completamente per motivi morfologici o topografici.

Criteri per adeguatezza della biopsia:

Profondità minima: 3 mm

Lunghezza minima: 3-6 mm

Larghezza minima: 1-2 mm



ALLEGATO 2: REPORT CLINICO - PATOLOGICO STANDARDIZZATO – PROPOSTA

TUMORE

Dati clinici:

- 1) Tumore primitivo sconosciuto
- 2) Immunosoppressione (si / no, tipo)
- 3) Linfonodi loco regionali (palpabili / non palpabili)

Dati patologici:

TUMORE

- 1) Massimo diametro del T in mm (misurazione clinica o patologica)
- 2) Stato dei margini (laterali e profondo)
- 3) Invasione linfovascolare (presente/assente)
- 4) Estensione extracutanea (fascia, muscolo, cartilagine ed osso)
- 5) Spessore in mm
- 6) Indice mitotico (mitosi/mm²)
- 7) Presenza di linfociti infiltranti il tumore (presenti = brisk, nobrisk, NOS/assenti)
- 8) Tipo di crescita del tumore (nodulare o infiltrante)
- 9) Presenza di altra neoplasia cutanea nel campione di tessuto

ALLEGATO 3

TNM (AJCC 2017)

Tumore primitivo (T)	
Categorie	Criteri
Tx	Non valutabile (es. curettage)
T0	Non evidenza di T. (primitivo occulto)
Tis	Tumore In Situ
T1	Diametro massimo ≤ 2 cm
T2	Diametro massimo > 2 cm ≤ 5 cm
T3	Diametro massimo > 5 cm
T4	Invasione di fascia-muscolo-cartilagine-osso

Linfonodi Regionali (LR)

	Categorie	Criteri
Stadiazione Clinica (cN)	Nx	LR clinicamente non valutabili (pregressa asportazione, habitus, altra causa)
	N0	No metastasi LR all'esame clinico e/o radiologico
	N1	Metastasi LR
	N2	Metastasi in transito senza metastasi LR
	N3	Metastasi in transito con metastasi LR
Stadiazione patologica (pN)	Nx	LR clinicamente non valutabili (pregressa asportazione, habitus, altra causa)
	N0	No metastasi linfonodali all'istologico
	N1	Metastasi LR
	N1a (sentinella)	Metastasi LR clinicamente occulte identificate con biopsia linfonodo sentinella
	N1a	Metastasi LR clinicamente occulte identificate alla dissezione linfonodale
	N1b	Metastasi LR identificate ad esame clinico e/o radiologico istologicamente confermate
	N2	Metastasi in transito senza metastasi LR
	N3	Metastasi in transito con metastasi LR

Metastasi a distanza (M)

	Categorie	Criteri
Stadiazione Clinica (cM)	M0	No metastasi a distanza all'esame clinico e/o radiologico
	M1	Metastasi a distanza all'esame clinico e/o radiologico
	M1a	Metastasi a distanza a cute, sottocute e/o linfonodi (sedi extra-regionali)
	M1b	Metastasi al polmone
	M1c	Metastasi viscerali in tutte le altre sedi
Stadiazione patologica (pM)	M0	No metastasi a distanza all'esame clinico e/o radiologico
	M1	Metastasi a distanza microscopicamente confermate
	M1a	Metastasi a distanza a cute, sottocute e/o linfonodi (sedi extra-regionali) microscopicamente confermate
	M1b	Metastasi al polmone microscopicamente confermate
	M1c	Metastasi viscerali in tutte le altre sedi microscopicamente confermate

Stadiazione AJCC del carcinoma a cellule di Merkel, 8° edizione

STADIAZIONE CLINICA*				STADIAZIONE PATOLOGICA^			
Stadio	T	N	M	Stadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0
IIA	T2-3	N0	M0	IIA	T2-3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0	IIB	T4	N0	M0
III	Ogni T	N1-3	M0	IIIA	T1-4	N1a (SN)/N1a	M0
					T0	N1b	M0
				IIIB	T1-4	N1b-3	M0
IV	Ogni T	Ogni N	M1	IV	Ogni T	Ogni N	M1

* La stadiazione clinica comprende l'esame istologico del tumore primitivo e la valutazione clinica e radiologica delle metastasi

^ La stadiazione patologica comprende l'esame istologico del tumore primitivo e le informazioni patologiche riguardanti i linfonodi regionali dopo biopsia del linfonodo sentinella o linfadenectomia

Harms KL et al, Ann Surg Oncol. 2016

ALLEGATO 4: LINFOADENECTOMIE

Latero cervicale modificata

Lo svuotamento latero cervicale I – V livello è indicata in caso di linfadenopatia clinicamente evidente; l'asportazione della parotide viene effettuata se la ghiandola risulta coinvolta. Nel caso di metastasi linfonodali al linfonodo sentinella, la linfadenectomia è selettiva, con asportazione dei linfonodi in base alla sede del primitivo, del linfonodo sentinella e del flusso linfatico evidenziato alla linfo-scintigrafia.

Limiti:

- Posteriore: margine anteriore del m. trapezio
- Anteriore: linea mediana del collo
- Superiore: margine inferiore della mandibola
- Inferiore: clavicola

Incisione a Y lungo il corpo del m. sternocleidomastoideo, fino all'estremità mediale della clavicola; dal 3 medio dell'incisione si diparte una seconda incisione orizzontale, obliqua in alto, fino a 2 cm dalla sinfisi mentoniera. Allestimento dei 3 lembi cutanei; la dissezione linfonodale inizia a livello dell'estremità inferiore del m sternocleidomastoideo, retratto posteriormente, e procede prossimalmente, lungo i grossi vasi del collo, risparmiando la vena giugulare interna ed il nervo accessorio spinale. La dissezione prosegue in senso anteriore rimuovendo i linfonodi del triangolo sottomandibolare. Nel caso in cui sia indicata la parotidectomia superficiale si completa lo svuotamento con i seguenti tempi chirurgici:

- Prolungamento dell'incisione cutanea in sede antitragica
- Isolamento del tronco del facciale e creazione di un piano di clivaggio tra tessuto parotideo e rami nervosi
- Asportazione del lobo superficiale della parotide

Ascellare

Per l'ascella la linfadenectomia comprende il I, II e III livello linfonodale.

Limiti:

- Superiore: m. succlavio
- Inferiore: n toracico ungo, all'ingresso nel m dentato anteriore

- Posteriore: margine anteriore del m. gran dorsale
- Anteriore: margine laterale del m grande pettorale

Incisione orizzontale della cute dal pilastro ascellare anteriore a quello posteriore. Allestimento dei lembi cutanei fino al piano fasciale secondo i limiti dello svuotamento. Linfadenectomia del I, II e III livello in blocco con il muscolo piccolo pettorale, rispettando i nervi toracico lungo e toraco dorsale.

Inguino-iliaco-otturatoria

Per l'inguine la linfadenectomia prevede l'asportazione dei linfonodi inguinali, iliaci esterni ed otturatori.

Tempo inguinale

Limiti:

- Superiore: fascia del muscolo obliquo esterno
- Inferiore: apice del triangolo di Scarpa
- Mediale margine del m adduttore lungo della coscia
- Laterale: margine del m sartorio

Incisione della cute a losanga, 5 cm sopra la spina iliaca anteriore-superiore fino all'apice del triangolo di Scarpa, a 10 – 12 cm dal ligamento inguinale. Allestimento dei lembi cutanei fino al piano fasciale. Isolamento, legatura e sezione della vena grande safena al vertice inferiore del triangolo di scarpa ed alla giunzione safeno-femorale. Legatura e sezione di tutte le collaterali dei vasi femorali, fino ad isolare l'arteria, e la vena. Asportazione dei linfonodi superficiali e profondi.

Tempo iliaco

Limiti:

- Superiore: biforcazione dell'arteria iliaca comune
- Inferiore: linfonodo di Cloquet
- Mediale: fossa otturatoria

Sezione del legamento inguinale e della parete muscolare a 3 cm dalla spina iliaca anteriore superiore, per un tratto di circa 10 cm, in verticale. Legatura e sezione dei vasi epigastrici e circonflessi interni. Linfadenectomia iliaca esterna (arteria e vena) a partire dall'incrocio dell'uretere, per via extraperitoneale. Linfadenectomia otturatoria.

ALLEGATO 5

Tecnica della perfusione d'arto

La tecnica della perfusione d'arto è ormai standardizzata. L'asse vascolare dell'arto (vasi iliaci o femorali dell'arto inferiore e vasi ascellari o brachiali per l'arto superiore) viene esposto, isolato (legatura delle collaterali) e cannulato. Un tourniquet, posizionato alla radice dell'arto, ne completa l'isolamento vascolare dal circolo sistemico. L'arto viene perfuso ed ossigenato con sangue eparinizzato, collegando l'arteria e la vena ad una macchina cuore-polmone. Il sangue viene riscaldato finché l'arto non raggiunge la temperatura di 40.5° C. I farmaci (melphalan +/-TNF) iniettati in bolo nel circuito, sono perfusi per 60 minuti. Al termine della perfusione, l'arto viene lavato con una soluzione polisalina allo scopo di rimuovere eventuali residui del farmaco e prodotti di degradazione delle cellule. L'intervento si conclude con la ricostruzione vascolare.

ALLEGATO 6

Elettrochemioterapia

È un trattamento eseguito in regime di Day Hospital o ambulatoriale in sedazione. Consiste nell'applicazione di un campo elettrico nella lesione/i da trattare attraverso una sonda munita di aghi, seguita dalla somministrazione sistemica o direttamente nel nodulo di un farmaco chemioterapico (bleomicina) che passa all'interno della cellula neoplastica attraverso il meccanismo di elettroporazione. E' una metodica con basso profilo di morbilità e ripetibile in più sedute. Non esistono casistiche per valutare i tassi di risposta, ma solo case report.

CENTRI DI RIFERIMENTO

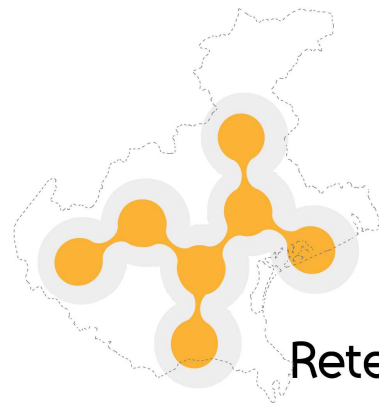
Le competenze per la diagnosi ed il trattamento del carcinoma a cellule di Merkel sono sovrapponibili a quelle per il melanoma cutaneo. I Centri di riferimento di I e II livello, quindi, si identificano con quelli indicati dalla Regione Veneto per il melanoma cutaneo nel Decreto 118 del 08.10.2018 e riportati nella Tabella seguente.

POLO ONCOLOGICO	CENTRI DI 2° LIVELLO	CENTRI DI 1° LIVELLO
Ospedale di Treviso (ULSS 1-2)		ULSS 1 (OC Belluno e Feltre) ULSS 2 (OC Treviso)
Ospedale Venezia Mestre (ULSS 3-4)		ULSS 3 (OC Mestre, OC Mirano, OC Venezia)
Dipartimento Oncol. Padova (IOV-AOPD) (ULSS 5-6)	IOV + AOPD	ULSS 5 (OC Rovigo)
Ospedale di Vicenza (ULSS 7-8)		ULSS 8 (OC Vicenza)
AOU Verona (ULSS 9)	AOU Verona	

Le Oncologie autorizzate dalla Regione Veneto alla prescrizione di Avelumab indicato in monoterapia nel CCM metastatico, indicate nel decreto 129 del 31 ottobre 2018, sono

- UOC Oncologia - Istituto Oncologico Veneto
- UOC Oncologia – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

ONCOLOGIA



Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza