



# **CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL**

## **RACCOMANDAZIONI DI DIAGNOSI E TERAPIA**

**Gruppo di Studio Tumori Cutanei Anno 2025**

**Coordinatori:** Virginia Caliendo, Marcella Ocelli, Pietro Quaglino, Paola Savoia

**Gruppo di lavoro:** Martina Bertello, Paola Calamaro, Massimo Chiarpenello, Claudia Di Santo, Manlio Flavio Massarengo, Michela Camilla Milanesio, Alessia Reali.

**Approvato dal Gruppo di Studio**

Trattasi di un tumore cutaneo raro, di origine neuroendocrina, ad alta malignità. È localmente invasivo ed è caratterizzato da un elevato rischio di recidive locali e di metastasi linfonodali e parenchimali (osso, polmone, fegato, encefalo).

### Descrizione sintetica dell'iter diagnostico

Condizione	Procedure	Modalità di accesso	Tempi previsti di accesso
<p>Paziente portatore sulla cute di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nodulo rosso ciliegia-brunastro indolente</li> <li>• in rapido accrescimento</li> <li>• in zone fotoesposte</li> <li>• età avanzata</li> <li>• positività nota per infezione da polyomavirus</li> <li>• immunodepressione secondaria a comorbilità concomitanti (es. leucemia, linfoma, infezione da HIV/AIDS)</li> <li>• immunodepressione farmaco-indotta (es. da immunosoppressori nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• visita dermatologica</li> <li>• dermatoscopia</li> <li>• visita dermochirurgica o di chirurgia plastica/generale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CUP</li> <li>• MMG</li> <li>• Specialista ambulatorial e</li> </ul>	<p>Neoformazione nodulare a rapida insorgenza - nel più breve tempo possibile <b>Codice U</b></p>

## Descrizione sintetica dei trattamenti

Condizione	Procedure	Modalità di accesso	Tempi previsti di accesso
<p>Neoplasia cutanea sospetta per Ca a cellule di Merkel</p> <p><b>Asportabile</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exeresi (con margini minimi per conferma istologica, seguita da escissione ampia con margini di 1-2 cm)</li> <li>Es. istologico*</li> <li>Stadiazione (ETG bacino linfonodale, PET<sup>1</sup> o se non eseguibile TC (collo)/torace/addome con mdc + RMN o TC cranio con mdc; RMN delle parti molli in caso di T4)</li> <li>Biopsia Linfonodo Sentinella contestuale all'escissione ampia (se stadiazione negativa)<sup>2</sup></li> </ul>	<p>Ambulatorio dermatologico o ambulatorio dermochirurgico o di chirurgia plastica/generale</p>	
<p>Neoplasia cutanea sospetta per Ca a cellule di Merkel</p> <p><b>Localmente avanzata (non operabile)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biopsia incisionale diagnostica</li> <li>Stadiazione (ETG bacino linfonodale, PET* o se non eseguibile TC (collo)/torace/addome con mdc + RMN o TC cranio con mdc; RMN delle parti molli in caso di T4)</li> <li>Radioterapia**</li> <li>Immunoterapia (Avelumab) ***</li> </ul>	<p>Ambulatorio dermatologico o ambulatorio dermochirurgico o di chirurgia plastica/generale</p> <p>Servizio di Radioterapia</p> <p>Oncologia</p>	

\* le mts a distanza interessano prevalentemente osso, polmone, fegato e cervello. È consigliata qualora possibile la PET/TC, la quale è in grado di evidenziare con maggiore sensibilità eventuali mts ossee e mts in transit (in particolare degli arti).

\*\*in letteratura vi è univocità di consensi nel raccomandare l'esecuzione del SLNB nei pz con diagnosi di carcinoma a cellule di Merkel, indipendentemente dalle dimensioni del tumore primitivo, che non presentino al momento della diagnosi evidenza clinica o strumentale di coinvolgimento linfonodale. Anche nel carcinoma a cellule di Merkel del distretto testa/collo è raccomandata l'esecuzione del SLNB. In questo distretto vi è un'elevata percentuale di SLNB falsamente negativi (circa 17-19%), ma in tal caso non è giustificato effettuare alcun ulteriore trattamento chirurgico, bensì va considerata l'esecuzione di RT a livello del bacino linfonodale.

\* Vedi Allegato 1

\*\* Vedi Allegato 2

\*\*\* Vedi Allegato 3

### Schema di trattamento in base allo staging patologico (8th edizione AJCC)

<p>Ca a cellule di Merkel</p> <p>Stadio 0: tumore in situ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampliamento con exeresi a <b>1 cm</b></li> </ul>	<p>Ambulatorio dermatologico o ambulatorio dermochirurgico o di chirurgia plastica/generale</p>	
<p>Stadi I (T1 N0 M0) IIA (T2/3 N0 M0) IIB (T4 N0 M0)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ampliamento exeresi (<b>margini di 1 cm</b> nell'AJCC stage I, ossia per T ≤ 2 cm; <b>margini di 2 cm</b> nell'AJCC stage II ossia per T &gt; 2 cm o se infiltrazione di fascia/muscolo/cartilagine/osso)</li> <li>• Radioterapia del letto operatorio con dosi da 50 a 66 Gy. Considerare omissione della RT su letto operatorio se T &lt; 1 cm dopo ampia escissione senza fattori di rischio.</li> <li>• Biopsia linfonodo sentinella (SLNB)<sup>3</sup> Nei pazienti con linfonodo sentinella negativo è un'opzione l'osservazione clinica ma nei casi in cui si abbia un</li> </ul>	<p>Ambulatorio dermatologico o ambulatorio dermochirurgico o di chirurgia plastica/generale</p> <p>Servizio di Radioterapia</p> <p>Oncologia</p>	

<p><b>Casi inoperabili per età e/o condizioni cliniche</b></p>	<p>rischio di linfonodo sentinella falso negativo <sup>4</sup> (confidenza con il tipo di chirurgia) o quando non si reperisce è indicata RT adjuvante del bacino linfonodale. Sono casi da riferire al GIC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia esclusiva che, se con intento curativo, deve essere condotta con fotoni/elettroni a dosi da 60 a 66 Gy.</li> <li>• Eventuale radioterapia palliativa ipofrazionata per lesioni sanguinanti/dolorose</li> <li>• Immunoterapia (Avelumab)</li> </ul>		
<p>Stadi IIIA (T0 N1b M0 and anyT N1a M0)</p> <p>IIIB (any T N1b/2/3 M0)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se paziente <b>operabile</b> dissezione linfonodale<sup>3</sup></li> <li>• Se viene eseguito linfonodo sentinella ed è positivo completare il trattamento con RT del bacino linfonodale o esclusiva o in combinazione a dissezione linfonodale dopo discussione GIC</li> <li>• Nel caso di linfonodi positivi o multiplo interessamento linfonodale o ECE+ la dissezione linfonodale seguita da RT adjuvante del bacino linfonodale è raccomandata</li> <li>• Radioterapia del letto operatorio con dosi da 50 a 66 Gy è sempre raccomandata</li> </ul>	<p>Ambulatorio dermatologico o ambulatorio dermochirurgico o di chirurgia plastica/generale</p> <p>Servizio di Radioterapia</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nel paziente critico <b>non operabile</b> RT radicale del primitivo e del bacino linfonodale/immunoterapia* */***</li> <li>• Valutazione per eventuali trial clinico di terapia (neo)adiuvante</li> </ul>	Oncologia	
<p>Stadio IV (anyT anyN M1)</p> <p><b>1^ linea di trattamento</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutazione per eventuali trial clinici</li> <li>• Immunoterapia con Avelumab***</li> <li>• Chemioterapia con cisplatino o carboplatino + etoposide (nei pazienti con controindicazioni ad immunoterapia)***</li> <li>• Trattamenti locali palliativi (chirurgia, radioterapia) da valutare se metastasi sintomatiche e recidive oligometastatiche metacrone con lunghi intervalli liberi di malattia)</li> <li>• Simultaneous care</li> <li>• BSC</li> </ul>	<p>Oncologia</p> <p>Servizio di Radioterapia</p> <p>Cure Palliative</p>	
<p><b>Linee successive di trattamento</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valutazione per eventuali trial clinici</li> <li>• Chemioterapia (derivati del platino + etoposide)***</li> <li>• Immunoterapia con Avelumab se non effettuata in prima linea***</li> <li>• RT palliativa</li> </ul>	<p>Oncologia</p> <p>Servizio di Radioterapia</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simultaneous care</li> <li>• BSC</li> </ul>	Cure Palliative	
Plurime riprese loco-regionali o impossibilità ad eseguire una resezione chirurgica radicale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT**</li> <li>• Elettrochemioterapia</li> <li>• Trattamento perfusionale isolato di arto (ILP)</li> </ul>	Servizio di Radioterapia  Ambulatorio dermochirurgico o di chirurgia generale	

<sup>3</sup>In letteratura vi è univocità di consensi nel raccomandare l'esecuzione del SLNB nei pz con diagnosi di carcinoma a cellule di Merkel, indipendentemente dalle dimensioni del tumore primitivo, che non presentino al momento della diagnosi evidenza clinica o strumentale di coinvolgimento linfonodale. Anche nel Merkel del distretto testa/collo è raccomandata l'esecuzione del SLNB.

<sup>4</sup>I pz con SLNB + dovrebbero essere sottoposti a linfadenectomia radicale (CLND) del bacino linfonodale coinvolto così come i pz con evidenza clinica o strumentale di metastasi linfonodali. La CLND prevede nella dissezione ascellare i 3 livelli, nella dissezione inguinale i LN femorali e gli iliaco-otturatori e nella dissezione laterocervicale almeno i primi 4 livelli.

Vi è un'alta percentuale di SLNB falsamente negativi (circa 17-19%), ma in tal caso è giustificata la discussione multidisciplinare.

In a review of 29 studies that included patients with stage I-II MCC, no significant difference in regional recurrence rate was demonstrated with versus without adjuvant RT. In selected clinical situations, there is value in adjuvant regional RT. It is recommended in patients with profound immunosuppression, if SLNB is not carried out or its accuracy is questionable [i.e. anatomic compromise, aberrant LN drainage or the presence of multiple sentinel LN (SLN) basins which is typical in head, neck or midline trunk MCC

Si raccomanda inoltre l'esecuzione della radioterapia post-operatoria (50-55 Gy) a livello del bacino linfonodale.

\*\* Vedi Allegato 2

\*\*\* Vedi Allegato 3

### Follow-up

Le procedure indicate e la loro periodicità ricalcano quelle indicate dalle linee guida della NCCN nel 2025 e della EORTC nel 2022.

È necessario attenzionare non soltanto le procedure finalizzate alla diagnosi precoce di ripresa di malattia ma anche gli interventi utili alla riabilitazione, al controllo delle tossicità tardive correlate ai trattamenti eseguiti e all'educazione alla salute. Se il GIC comprende più patologie dovrà essere compilata una tabella per patologia.

Il rischio di recidiva per il carcinoma a cellule di Merkel varia tra il 25% e il 50%, più alto nei primi 2-3 anni. Circa il 40%-50% dei pazienti sviluppa metastasi linfonodali e circa il 33%

metastasi a distanza, tra cui pelle/tessuti molli (25%), fegato (23%), ossa (21%), pancreas (8%), polmone (7%) e cervello (5%).

Procedura	Periodicità	Dove viene svolta
<b>Stadi I e II</b> <b>In assenza di fattori di rischio (immunosoppressione):</b> Esame clinico completo della cute e dei bacini linfonodali  Ecografia su cicatrice chirurgica, bacino linfonodale e linfonodi loco-regionali	Ogni 6 mesi per i primi 3 anni, poi ogni 12 mesi fino al 5°, poi su indicazione clinica.  Ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni, poi su indicazione clinica	Oncologia Dermatologia Radiologia Medicina Nucleare
<b>Stadi IIIA - IIIB</b>  Esame clinico completo della cute e dei bacini linfonodali  PET-TC/TC total body + eco linfonodi loco-regionali + RMN encefalo	Ogni 3 mesi per i primi 3 anni, poi ogni 6 mesi fino al 5° anno poi annuale fino al 10° anno  Ogni 3 mesi per i primi 3 anni, poi ogni 6 mesi fino al 5° anno, poi su indicazione clinica	Dermatologia Oncologia Radiologia Medicina Nucleare
<b>Stadio III non resecabile, inoperabile - Stadio IV</b>  Esame clinico completo della cute e dei bacini linfonodali  PET-TC/TC total body + eco linfonodi loco-regionali + RMN encefalo	A seconda del trattamento in corso  Considerare utilità della PET-TC nella valutazione della risposta all'immunoterapia	Oncologia Radiologia Medicina Nucleare