

Allegato 1

Aspetti anatomo-patologici e referto istologico

Il carcinoma a cellule di Merkel corrisponde al carcinoma neuroendocrino primitivo cutaneo ¹, ed è stato descritto per la prima volta nel 1972 da Toker come carcinoma trabecolare ².

A livello macroscopico, si presenta come un nodulo di colore roseo o violaceo.

All'esame istologico, si presenta come un tumore a "piccole cellule rotonde blu".

Il pattern di crescita può essere di tipo espansivo o infiltrativo, talvolta di tipo trabecolare.

Nella maggioranza dei casi è un nodulo situato nel derma e nel sottocute. Raramente può avere un coinvolgimento intraepidermico.

Solo in rarissimi casi si presenta come un tumore esclusivamente intraepidermico o con interessamento di strutture annessiali (carcinoma a cellule di Merkel in situ)¹.

Le cellule sono in genere di piccola o media taglia, con voluminoso nucleo caratterizzato da una cromatina c.d. "a sale e pepe". Numerose le figure mitotiche e i corpi apoptotici. L'invasione dei vasi linfatici è frequentemente osservata ¹.

Dal punto di vista diagnostico, occorre distinguere il carcinoma a cellule di Merkel "puro" dal carcinoma neuroendocrino combinato, che risulta associato a un altro carcinoma (il più frequente il carcinoma squamoso, da cui verosimilmente origina la componente neuroendocrina).

Inoltre altre neoplasie possono entrare in diagnosi differenziale, tra cui il carcinoma basocellulare, il melanoma, il sarcoma di Ewing, il linfoma, e una metastasi di carcinoma neuroendocrino. Le indagini immunoistochimiche consentono la distinzione tra questi tumori.

A livello immunoistochimico il carcinoma a cellule di Merkel esprime marcatori neuroendocrini (cromogranina, sinaptofisina, CD56, INSM-1), ed epiteliali (citocheratina AE1-AE3, cam 5.2, 34betaE12, EMA, Ber-EP4).

Caratteristica è la positività per Citocheratina 20 con un pattern c.d. "dot-like", paranucleare.

Le cellule tumorali esprimono inoltre neurofilamenti e SATB2 ³.

Il TTF-1 in genere è negativo nel carcinoma a cellule di Merkel, consentendo così di distinguere il carcinoma a cellule di Merkel dal carcinoma a piccole cellule di origine polmonare. Tuttavia, si segnala che in rari casi, con l'utilizzo di alcuni cloni, può dare altresì un risultato positivo ¹.

Aspetti molecolari

Da un punto di vista eziologico, circa l'80% dei carcinomi a cellule di Merkel insorge de novo ed è correlato all'integrazione del Merkel cell polyomavirus (MCPyV) nel genoma della cellula tumorale.

Nel virus due oncoproteine, l'antigene LT e l'antigene sT, sono maggiormente implicate nel processo oncogenetico. L'antigene sT inibisce la degradazione proteasomale dell'antigene LT e di altre

proteine oncogeniche target del sistema di degradazione ubiquitina-proteasoma, tra cui c-Myc e ciclina E, con conseguente stimolo oncogenetico. Una mutazione dell'oncoproteina LT determina una molecola troncata che presenta estrema affinità con il gene RB1, inibendone la funzione di oncosoppressore e sostenendo la replicazione cellulare ⁴.

I tumori correlati al MCPyV si caratterizzano per una positività immunohistochimica per RB1 e una bassa espressione di p53 (patter “wild type”) ⁵.

Raramente, il carcinoma a cellule di Merkel non è associato al MCPyV. In tali pazienti altri agenti eziologici, come il danno solare e l'immunosoppressione, sono responsabili di un elevato carico mutazionale ⁶. Anche i carcinomi neuroendocrini combinati non sono associati a MCPyV e mostrano un profilo genetico con elevato carico mutazionale.

Questi tumori si caratterizzano per mutazioni somatiche di geni oncosoppressori p53 e di RB1, che all'immunohistochimica determinano un pattern mutato di p53 e l'assenza di espressione immunohistochimica per la proteina RB1 ⁵.

L'eziologia ha un valore prognostico importante: i tumori associati al MCPyV hanno una prognosi più favorevole ¹. E' possibile la dimostrazione della presenza del MCPyV nel carcinoma o mediante indagine immunohistochimica (cloni Ab3 o CM2B4) o mediante indagini molecolari, quali la PCR.

Referto istologico

Il referto istologico dopo la biopsia escissionale dovrebbe includere le dimensioni del tumore; il coinvolgimento di altre strutture come fascia, muscolo, cartilagine o ossa; i margini chirurgici; la profondità del tumore; l'invasione linfovaskolare; l'infiltrazione linfocitaria intratumorale (TILs); il profilo immunohistochimico; lo stato di MCPyV e la conta mitotica ⁷.

Per quanto riguarda l'adeguatezza dei margini chirurgici nel carcinoma a cellule di Merkel in stadio iniziale, le linee guida del NCCN indicano di avere margini di resezione ≥ 1 cm ⁸. Numerosi studi hanno però evidenziato che per l' overall survival (OS) non è importante la distanza della neoplasia dai margini, quanto che i margini siano liberi da cellule tumorali ⁹.

L'esame istologico del linfonodo sentinella, secondo le raccomandazioni del NCCN, richiede di includere in toto i linfonodi asportati. Prima di determinare la negatività del linfonodo sentinella occorre esaminare multipli (almeno due) livelli, con corredo di indagine immunohistochimica, preferibilmente Citocheratina 20 o Citocheratina AE1-AE3. Nel referto istologico occorre inoltre riportare il numero di linfonodi esaminati, la dimensione massima del deposito metastatico e la presenza o assenza di estensione extranodale ⁸.

Nel referto istologico non deve mancare la stadiazione patologica, definita dalla UICC / AJCC 8^a edizione ¹⁰ che è la seguente riportata:

Stadiazione patologica (pTNM) UICC AJCC 8 ^a edizione	
Tumore primitivo (T)	
Categoria T	Criteri
Tx	Il T non può essere valutato (per esempio nei tumori asportati con

	curettage)
T0	Non evidenza di tumore primitivo
Tis	Neoplasia in situ
T1	Diametro massimo del tumore ≤ 2 cm
T2	Diametro massimo del tumore compreso tra > 2 cm e ≤ 5 cm
T3	Diametro massimo del tumore > 5 cm
T4	Tumore infiltrante fascia, muscolo, cartilagine, tessuto osseo.
Linfonodi regionali (N)	
Categoria N	
Nx	Linfonodi regionali non valutabili (asportati precedentemente per altri motivi o linfonodi regionali non asportati)
N0	Non evidenza di metastasi nei linfonodi regionali esaminati istologicamente
N1	Metastasi in linfonodi regionali
N1a(sn)	Metastasi linfonodale clinicamente occulta e individuata solamente con biopsia del linfonodo sentinella
N1a	Metastasi linfonodale regionale clinicamente/radiologicamente occulta, individuata solo all'esame istologico
N1b	Metastasi linfonodale regionale individuata clinicamente/radiologicamente e confermata istologicamente
N2	Metastasi in transito (situate tra il tumore primitivo e la stazione linfonodale che drena quel distretto cutaneo) in assenza di metastasi linfonodali
N3	Metastasi in transito (situate tra il tumore primitivo e la stazione linfonodale che drena quel distretto cutaneo) e metastasi linfonodali
Metastasi a distanza (M)	
Categoria M	
M0	Non evidenza di metastasi a distanza all'esame clinico/strumentale
M1	Metastasi a distanza confermate istologicamente
M1a	Metastasi a distanza e istologicamente confermate in sede cutanea, sottocutanea o in linfonodi non regionali.
M1b	Metastasi al polmone, confermate istologicamente.
M1c	Metastasi in altre sedi, istologicamente confermate.

Stadiazione prognostica			
T	N	M	Stadio
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I

T2-3	N0	M0	IIA
T4	N0	M0	IIB
T1-4	N1a(sn) o N1a	M0	IIIA
T0	N1b	M0	IIIA
T1-4	N1b-N3	M0	IIIB
T0-T4	Qualsiasi N	M1	IV

Riferimenti bibliografici:

1. Jane Messina, Klaus J. Busam, Richard A. Scolyer, Michael Tetzlaff, Thibault Kervarrec. Merkel cell Carcinoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 12).
2. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol 1972; 105:107–11
3. Fukuhara M, Agnarsdóttir M, Edqvist PH, Coter A, Ponten F. SATB2 is expressed in Merkel cell carcinoma. Arch Dermatol Res. 2016 Aug;308(6):449-54. doi: 10.1007/s00403-016-1655-6. Epub 2016 Jun 4. PMID: 27262585.
4. Erstad DJ, Cusack JC Jr. Mutational analysis of merkel cell carcinoma. Cancers (Basel). 2014 Oct 17;6(4):2116-36. doi: 10.3390/cancers6042116. PMID: 25329450; PMCID: PMC4276959.
5. Pulitzer MP, Brannon AR, Berger MF, Louis P, Scott SN, Jungbluth AA, Coit DG, Brownell I, Busam KJ. Cutaneous squamous and neuroendocrine carcinoma: genetically and immunohistochemically different from Merkel cell carcinoma. Mod Pathol. 2015 Aug;28(8):1023-32. doi: 10.1038/modpathol.2015.60. Epub 2015 May 29. PMID: 26022453; PMCID: PMC4920599.
6. Goh G, Walradt T, Markarov V, Blom A, Riaz N, Doumani R, Stafstrom K, Moshiri A, Yelistratova L, Levinsohn J, Chan TA, Nghiem P, Lifton RP, Choi J. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. Oncotarget. 2016 Jan 19;7(3):3403-15. doi: 10.18632/oncotarget.6494. PMID: 26655088; PMCID: PMC4823115.
7. Lugowska I, Becker JC, Ascierto PA, Veness M, Blom A, Lebbe C, Migliano E, Hamming-Vrieze O, Goebeler M, Kneitz H, Nathan P, Rutkowski P, Slowinska M, Schadendorf D, Piulats JM, Petrelli F, van Akkooi ACJ, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Merkel-cell carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Open. 2024 May;9(5):102977. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102977. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38796285; PMCID: PMC11145756.
8. National Comprehensive Cancer Network. Merkel Cell Carcinoma (Version 2.2025) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf accesso effettuato il 20/05/2025.
9. Cowman AW, Lourdault K, Hanes D, Nassoiy S, Shin P, Aguilar T, Goldfarb M, Essner R. Importance of Surgical Margins in Patients with Early-Stage Merkel Cell Carcinoma. Dermatol Ther (Heidelb). 2025 Mar;15(3):733-746. doi: 10.1007/s13555-025-01345-x. Epub 2025 Feb 23. PMID: 39988692; PMCID: PMC11909352.
10. Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.). (2017). AJCC Cancer Staging Manual (8th ed.). Springer International Publishing.