

# I tumori rari cutanei e i progetti della rete per il loro trattamento

**Franco Picciotto**

**UO Tumori della C**

**IRCC Candiolo**



DOCUMENTO  
I tumori  
e mor-  
bilità  
Now i  
mortalità  
appassione



## INCIDENZA

## AIRTUM 2009

## ITALIA

### UOMINI



### DONNE



**\* Tumori Cutanei Non Melanoma**

# ANNO 2009, RESIDENTI IN PIEMONTE ASSISTENZA ONCOLOGICA

## b) Ricoveri chirurgici **5197 Ricoveri (10,2 % del Totale)**

Tipo o sede di tumore:	N	%C	Durata media	Tariffa media	Tariffa totale
Cavità orale, nasali, faringe	845	1,7	11,2	5.861	4.952.478
Esofago	97	0,2	21,2	9.950	965.159
Stomaco	709	1,4	20,7	9.577	6.790.347
Colon	2.832	5,5	15,4	8.449	23.927.343
Retto	1.364	2,7	15,0	8.086	11.028.931
Fegato	245	0,5	9,4	11.890	2.913.740
Vie biliari	226	0,4	20,8	9.221	2.084.048
Pancreas	326	0,6	22,3	10.332	3.368.345
Intestino, Perit., Retroperit.	218	0,4	17,1	7.596	1.658.379
Laringe	519	1,0	12,7	7.277	3.776.753
Polmone	1.322	2,6	9,4	7.685	10.159.721
Pleura	179	0,3	0,6	6.134	1.090.056
Altri t. intratoracici	83	0,1	9,8	7.513	490.303
Osso e cartilagini	83	0,2	13,4	7.722	687.223
Tessuti molli, sarcomi K.	241	0,5	7,6	5.122	1.234.366
Cute-melanomi	993	2,0	2,8	3.729	3.725.282
Cute-altri t.	4.188	8,2	1,6	2.057	8.636.043
Mammella	5.204	10,2	3,8	3.351	17.439.900
Utero-collo	297	0,6	7,0	4.801	1.450.636
Utero-corpo	802	1,6	7,0	4.391	3.521.935
Ovaio	467	0,9	10,8	6.655	3.107.783
Prostata	2.228	4,4	7,2	4.314	9.611.864
Testicolo	197	0,4	4,1	4.155	818.549
Altri t. app. genitale	217	0,4	8,8	3.642	799.392
Vescica	6.025	11,6	5,3	3.202	19.775.553
Rene e pelvi renale	841	1,6	10,4	8.031	6.754.035



**I TUMORI  
IN PIEMONTE**  
ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

**RAPPORTO 2011**

200

9



Sensibile aumento di incidenza dei Tumori  
Cutanei non melanocitici anche in Italia



Continua crescita del ricorso alla Biopsia  
Incisionale o Escissionale come  
strumento di diagnosi



Diffusione della Tecnica del Linfonodo  
Sentinella anche nei tumori cutanei  
Non Melanocitici

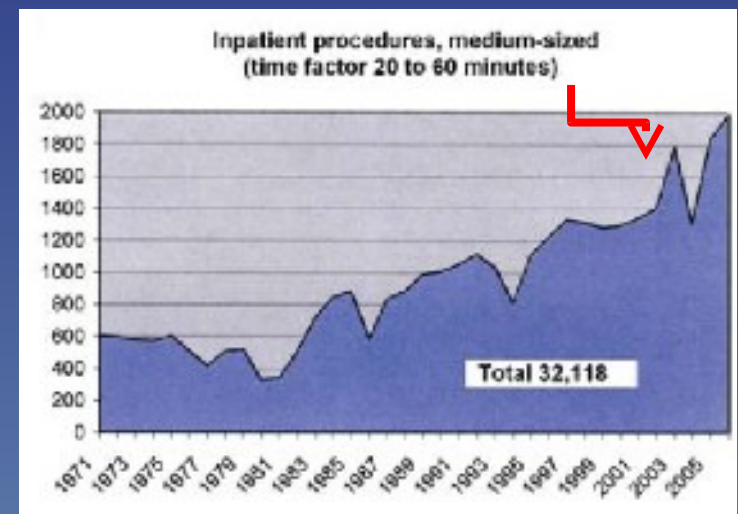
# La Dermochirurgia: una disciplina in forte espansione (300 %)

**Dermatology – a surgical discipline – as exemplified by surgical procedures at the Hospital of Munich Thalkirchner Strasse**

Christian Kunte\*, Wolfgang Pfützner\*, Karin Kerschenlohr, Birger Konz  
Department of Dermatology and Allergy, Ludwig Maximilian University Munich

## Einführung zum Thema

## *Operative Dermatologie – eine Positionsbestimmung*



# TUMORI RARI DELLA CUTE e GIC

- Dermatologo
- Dermochirurgo
- Chirurgo Plastico
- Chirurgo Generale /  
Chirurgo Oncologo
- Otorino
- Oncologo Medico
- Anatomo Patologo
- Medico Nucleare
- Radiologo
- Radioterapista

## GLI OBIETTIVI

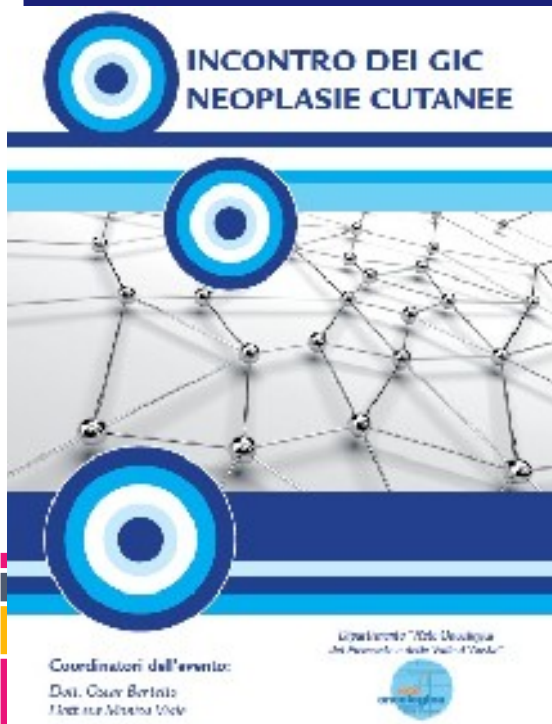
- Colmare le disuguaglianze nell'accesso ai percorsi diagnostico-terapeutici
- Promuovere la collaborazione per migliorare la Qualità dei Servizi Erogati



# Rete Regionale dei Tumori Rari della Cute

- Censire l'incidenza dei Tumori Rari della Cute in Piemonte
- Individuare i Centri con esperienza specifica
- Migliorare i Percorsi Integrati
- Promozione di Eventi formativi multidiscipl.
- Implementazione di Linee Guida
- Analisi HTA dei nuovi strumenti disponibili (SPECT-TAC, Mappe di Probabilità, Laser)

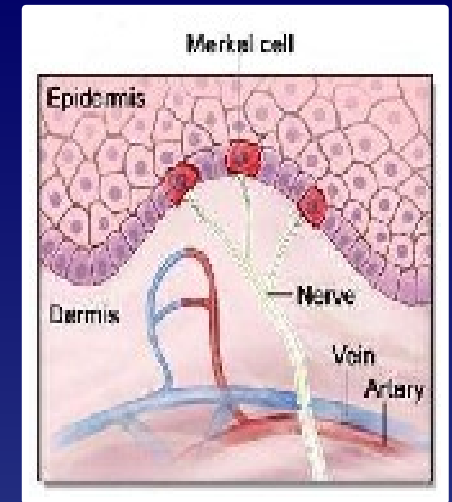
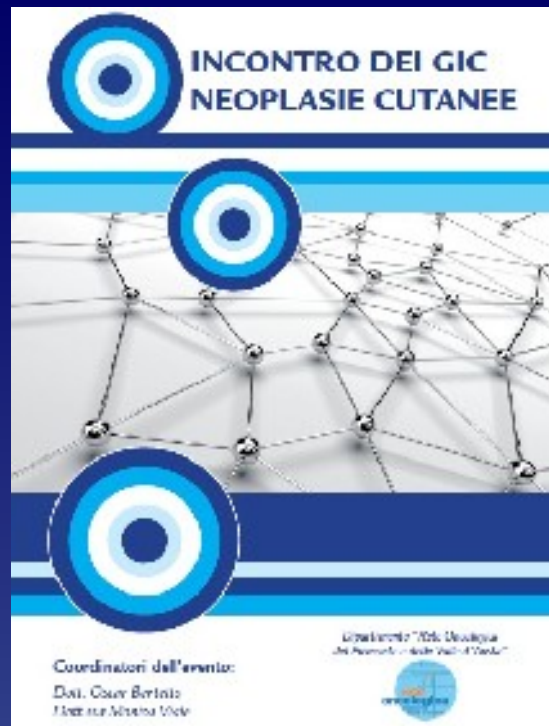
# Tumori rari della cute



- Carcinoma a cellule di Merkel
- Carcinomi annessiali
  - Porocarcinoma
  - Carcinoma sebaceo
- Tumori parti molli (Sarcomi della cute)
  - (Vascolare, Linfatica, Muscolare, Fibroistiocitica)







# Il Tumore a cellule di merkel



# Il Carcinoma di Merkel: un tumore raro con oltre 1800 Articoli su PubMed e 300 Revisioni

orphanet  
Il portale delle malattie rare e dei farmaci orfani

Malattie rare Farmaci orfani Centri specializzati Laboratori di diagnosi Ricerche e sperimentazioni Associazioni dei pazienti Centri Orphanet

Ricerca per soggetto Classificazione Geni Farmacologia applicata ai pazienti Farmacologia dedicata ai professionisti

Homepage > Malattie rare > Carcinoma

Selezione lingua  
Powered by Google Translate

**RICERCA SEMPLICE**

(5 esempi di risultati)

- Nome della malattia
- Nomenclatura del gene
- Numero MIM
- Codice OMIM
- Numero Orpha

**ALTRE OPZIONI DI RICERCA**

> Elenco alfabetico

Rare Disease  $\leq$  500 /  
1.000.000 person /  
year

**Carcinoma cutaneo neuroendocrino**

Numero Orpha	: ORPHA79140
Prevalenza delle malattie rare	: 1-5 / 1.000.000
Trasmissione	: Sporadica
Età di esordio	: Età adulta
Codice OMIM	: 1114
Numero MIM	: -

NCBI Resources How To

PubMed  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed  
Merkel Cell Carcinoma

RSS Save search Times Advanced

Display Settings Summary, 20 per page, Sorted by Relevance Added

Send In Filter your results:

Results: 1 to 20 of 1791

First Prev Page 1 of 90 Next Last

Free Full Text (202)  
Review (201)

☐ The spectrum of Merkel cell polyomavirus expression in Merkel cell carcinoma, in a variety of cutaneous neoplasms, and in neuroendocrine carcinomas from different anatomical sites.

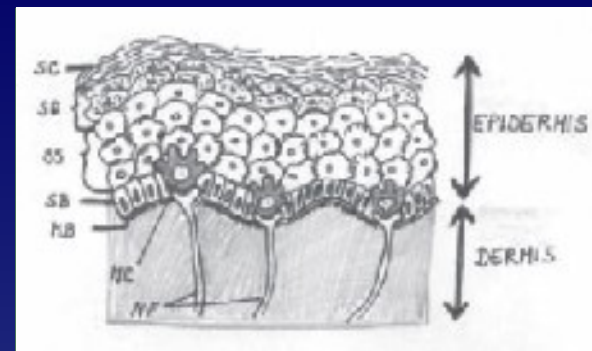
1 Li Y, Walsh NM, Pastan AS, et al.

Hum Pathol. 2011 Sep 20. [Epub ahead of print]

PMID: 21940035 [PubMed - as supplied by publisher]

Related citations

# INTRODUZIONE



- ❖ Benchè descritto per la prima volta più di trenta anni fa, il Carcinoma di Merkel presenta ancora molti punti oscuri
- ❖ E' un tumore di origine dermica, neuroendocrino, altamente aggressivo
- ❖ Mostra, infatti, una elevata tendenza alla diffusione sia loco-regionale sia sistemica, con un alto tasso di recidive
- ❖ Con circa 1500 nuovi casi / anno negli USA la sua incidenza è 40 volte meno frequente del melanoma cutaneo
- ❖ E' documentata la sua presenza anche in altre specie, compreso il cane ed i

# INTRODUZIONE

- ❖ Risulta letale in un terzo dei pazienti
- ❖ Pazienti in stadio IV della malattia hanno una sopravvivenza media di 6,8 mesi
- ❖ Le possibilità terapeutiche comprendono la sola terapia chirurgica o in associazione con la radioterapia
- ❖ La chemioterapia è invece raccomandata nelle forme disseminate e nelle recidive

# Epidemiologia ed Eziologia

- ❖ L'incidenza, aggiustata per età, è di 2 – 4 nuovi casi per 1.000.000 di persone/anno
- ❖ Sia nel maschio sia nella femmina l'incidenza aumenta con l'età, gradualmente tra i 50 e 65 anni, poi progressivamente
- ❖ Il 50% dei casi colpisce soggetti di età superiore a 75 anni
- ❖ E', essenzialmente, una patologia dell'anziano di razza caucasica
- ❖ L'esposizione a radiazione UVB viene considerata un fattore di rischio

# Tumore di Merkel e trapianto d'organo

- ❖ E' nota la maggior incidenza del Tumore di Merkel nei trapiantati di rene, fegato, cuore e midollo osseo
- ❖ In particolare, molti casi vengono segnalati nei trapiantati di rene
- ❖ In media, insorge a sette anni di distanza dal trapianto d'organo
- ❖ Il rischio nei portatori di trapianto renale è 66 volte più elevato che nei soggetti normali (Finnish Cancer Registry and the National Renal Transplant Registry).



11

11

11



# Sedi Anatomiche e Incidenza

- ❖ Testa e Collo (48 %)
- ❖ Arto Superiore (19 %)
- ❖ Arto Inferiore (16 %)
- ❖ Tronco (11 %)

La localizzazione al tronco si caratterizza per una maggiore frequenza di diffusione metastatica al momento della prima diagnosi

# Localizzazione extracutanea: mucose

- ❖ Circa il 5% dei Tumori di Merkel interessa le mucose
- ❖ La sede più colpita è la laringe, in entrambi i sessi
- ❖ Seguono la bocca e la lingua
- ❖ Faringe
- ❖ Genitali

# Localizzazione extracutanea: mucose

- ❖ La localizzazione a carico delle mucose è maggiormente aggressiva della forma cutanea, sia in termini di disseminazione loco-regionale sia in termini di disseminazione metastatica a distanza e di incidenza di recidive
- ❖ In letteratura sono anche segnalate forme fulminanti

# Presentazione Clinica

- ❖ Abitualmente il Tumore di Merkel si presenta come una lesione cutanea non dolente, in rapida crescita, di colore rosso/roseo o blu/violaceo
- ❖ In media, il tempo che intercorre tra comparsa della lesione cutanea ed accertamento bioptico è di tre mesi
- ❖ Al momento della prima diagnosi il diametro medio della lesione primaria è compreso tra 1,8 e 2,1 centimetri

# Carcinoma di Merkel a sede Extracutanea

- ❖ Tumori identici al Carcinoma a Cellule di Merkel in termini di Istologia, Immunoistochimica e Citogenetica possono insorgere a livello dei linfonodi, della cavità orale, della mammella e delle ghiandole salivari
- ❖ Non è attualmente chiaro se si tratti di vere lesioni primitive o di localizzazioni secondarie di lesioni primitive cutanee regredite o, ancora, di carcinomi neuroendocrini a sede occulta



## Merkel Cell Carcinoma

Version 2.2011  
NCCN.org



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines™ Version 2.2011 Merkel Cell Carcinoma

### CLINICAL PRESENTATION

Suspicious lesion  
• H&P  
• Complete skin  
and lymph node  
examination

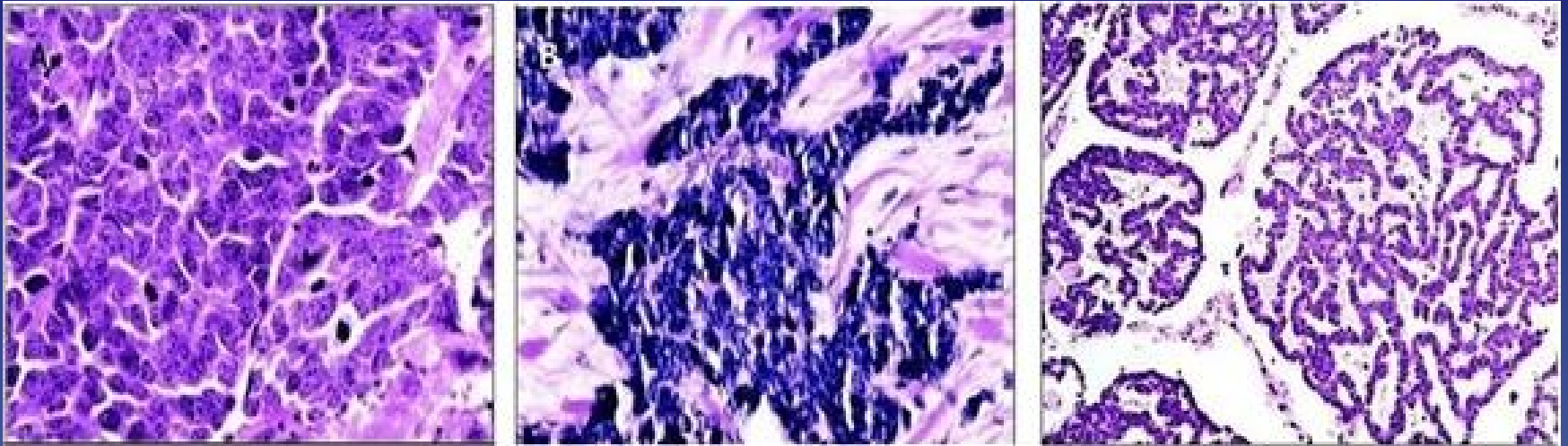
### PRELIMINARY WORKUP

Biopsy  
• H&E  
• Immunopanel<sup>a</sup>

### DIAGNOSIS

Merkel cell  
carcinoma

# Varianti Istologiche



**INTERMEDIATE  
TRABECULAR**

**SMALL-CELL**

# Caratteristiche Biottiche (ImmunolstoChimica)

## Biopsy Characteristics for MCC and Tumors Resembling MCC

Tumor	Stain					
	CAM5.2 or AE1/AE3	CK20	NSE	CK7 or TTF-1	LCA	S100
MCC	+	+	+	-	-	-
SCLC	+	-	+	+	-	-
Lymphoma	-	-	-	-	+	-
Melanoma	-	-	+	-	-	+

SCLC = small cell lung cancer



# Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Merkel Cell Carcinoma of the Skin

*Priya Rao, MD; Bonnie L. Balzer, MD, PhD; Bianca D. Lemos, MD; Nanette J. Liegeois, MD; Jennifer M. McNiff, MD; Paul Nghiem, MD, PhD; Victor G. Prieto, MD, PhD; M. Timothy Smith, MD; Bruce Robert Smoller, MD; Mark R. Wick, MD; David P. Frishberg, MD; for the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists*

Arch Pathol Lab Med—Vol 134, March 2010

# Protocollo per l'esame

## istologico

- ❖ **DIMENSIONI DEL TUMORE**
- ❖ **SPESSORE DEL TUMORE**
- ❖ **MARGINI**
- ❖ **INVASIONE LINFO-VASCOLARE**
- ❖ **INDICE MITOTICO**
- ❖ **INFILTRAZIONE LINFOCITARIA**
- ❖ **CARATTERI DI CRESCITA DEL TUMORE**

# Fattori a Potenziale Valenza

## Prognostica

- ❖ Anticorpi MCPyV+ (assenza/presenza)
- ❖ Iperespressione del Ki-67 correlata con la progressione metastatica
- ❖ Iperespressione della matrice metalloproteinasi associata con le metastasi
- ❖ Espressione nucleare della Survivina (proteina antiapoptotica) correlata con una più alta mortalità e con un tasso più elevato di diffusione metastatica
- ❖ Espressione della p63 correlata con un decorso clinico più aggressivo



# STADIAZIONE

- ❖ Radiografia del Torace
- ❖ Ecografia Linfonodale
- ❖ TAC Torace e Addome
- ❖ PET-CT solo in casi selezionati
- ❖ Scintigrafia con 111 In-Octreotide
- ❖ Al momento non sono noti Markers specifici
- ❖ Esami ematochimici di routine



# STADI

- ❖ Stadio I (dimensioni  $< 2$  cm)

- ❖ Stadio II (dimensioni  $> 2$  cm)

- ❖ Stadio III (metast. regionali):

a (micrometastasi)

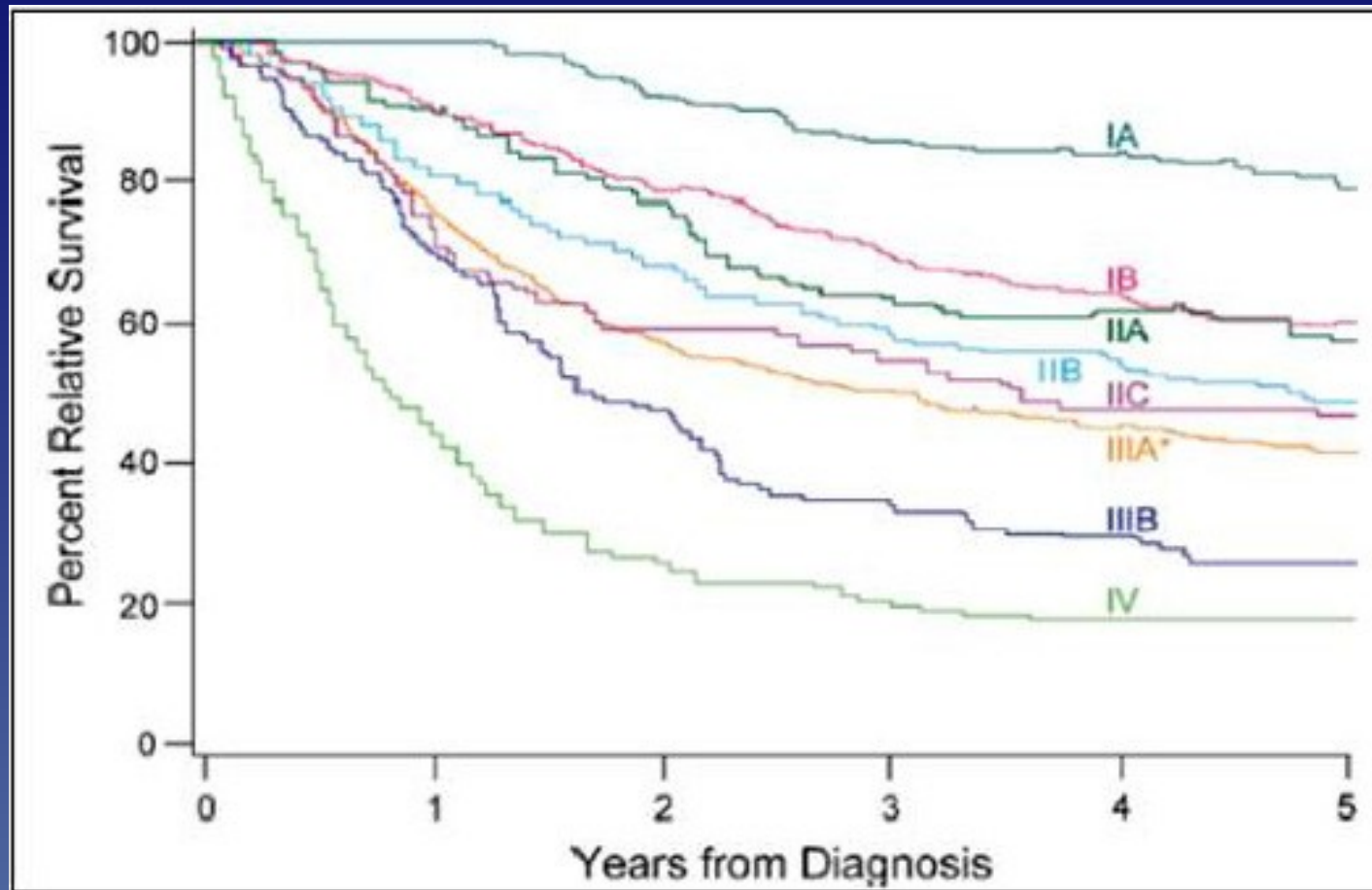
b (macrometastasi)

- ❖ Stadio IV (metast. a distanza)

# Sopravvivenza a 5 anni

- ❖ Stadio I : 81 %
- ❖ Stadio II : 67 %
- ❖ Stadio III : 52 %
- ❖ Stadio IV : 11 %

# Prognosi



# Margini Chirurgici

## Rural and Remote Health

The International Electronic Journal of Rural and Remote Health Research, Education Practice and Policy

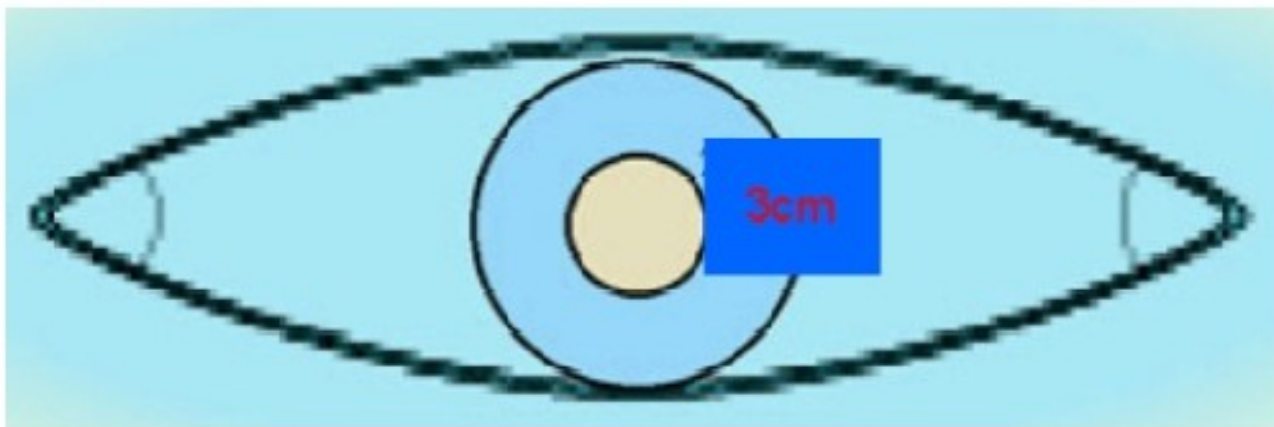


Figure 3: Elliptical excision with 3 cm free margins adequate for Merkel cell carcinoma

## Merkel Cell Carcinoma

Version 2.2011  
NCCN.org



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines™ Version 2.2011 Merkel Cell Carcinoma

### PRINCIPLES OF EXCISION

#### Goal:

- Clear surgical margins when clinically feasible.

#### Varied Approaches:

- 1-2 cm margins to investing fascia of muscle or pericranium with clear pathologic margins, when clinically feasible.
- Mohs technique<sup>1,2</sup>
- Modified Mohs = Mohs technique with additional final margin for permanent section assessment.
- CCPDMA= Complete circumferential and peripheral deep-margin assessment.

#### Reconstruction:

- Immediate reconstruction in most cases.
- It is preferable to delay reconstruction involving extensive undermining or flaps until negative surgical margins are assessed and certified pathologically clear.
- When primary closure is not possible, consider split-thickness skin grafting (STSG) to monitor for recurrence.



# La Biopsia del Linfonodo Sentinella nel Carcinoma a cellule di Merkel

© 2011 by American Society of Clinical Oncology



## Features Predicting Sentinel Lymph Node Positivity in Merkel Cell Carcinoma

Jennifer L. Schwartz, Kent A. Griffith, Lori Lowe, Sandra L. Wong, Scott A. McLean, Douglas R. Fullen, Christopher D. Lao, James A. Hayman, Carol R. Bradford, Riley S. Rees, Timothy M. Johnson and Christopher K. Bichakjian

Author Affiliations

Corresponding author: Jennifer L. Schwartz, MD, University of Michigan Health System, 1910 Taubman Center, 1500 E Medical Center Dr, Ann Arbor, MI 48109-0314, e-mail: jennschw@med.umich.edu.

### Abstract

**Conclusion** Increasing clinical size, increasing tumor thickness, increasing mitotic rate, and infiltrative tumor growth pattern were significantly associated with a greater likelihood of a positive SLN. By using the growth pattern and tumor thickness model, no subgroup of patients was predicted to have a lower than 15% to 20% likelihood of a positive SLN. This suggests that all patients presenting with MCC without clinical evidence of regional lymph node disease should be considered for SLN biopsy.

- **Dimensioni**
- **Spessore**
- **Indice di Mitosi**
- **Aspetto Infiltrante**



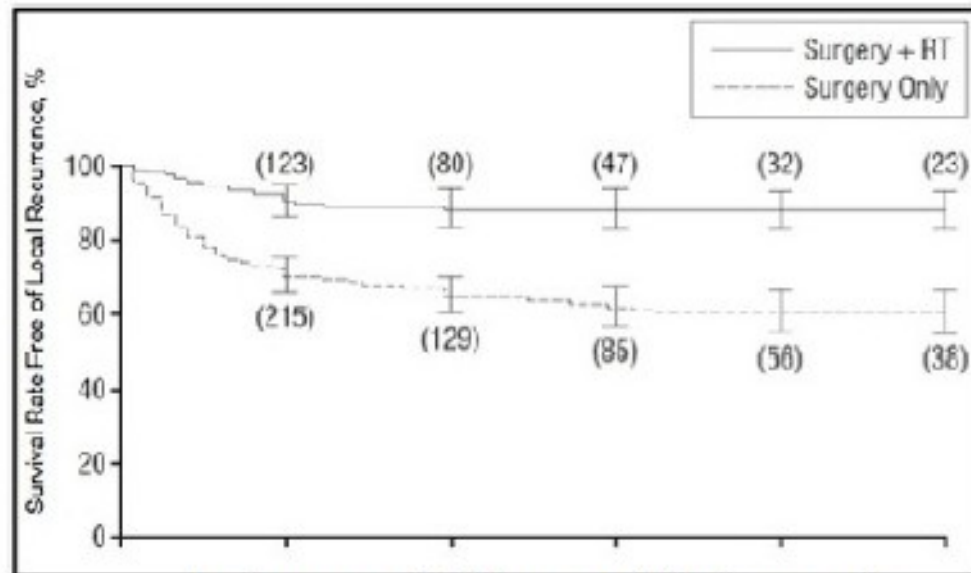
# Carcinoma di Merkel e Radioterapia

- ❖ E' indicata la Radioterapia sia sulla sede della lesione primaria sia sul bacino linfonodale loco-regionale per le forme allo Stadio III
- ❖ La Dose Totale non deve essere inferiore a 50 Gy.

# Chirurgia Versus Chirurgia + Radioterapia

Treatment (n)	%		
	Local Recurrence	Nodal Recurrence	Distant Recurrence
Surgery only (429)	24.5%	44.8%	9.2%
Surgery + Radiotherapy (156)	9.6%	13.2%	6.8%
P value	<0.001	<0.001	.62

Adapted from Lewis, 2006.



Local recurrence is 3.7 times more likely if surgery only

## Merkel Cell Carcinoma

Version 2.2011  
NCCN.org

## NCCN Guidelines™ Version 2.2011 Merkel Cell Carcinoma

### PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY

#### Dose recommendations for radiation therapy:

##### **Primary Site:**

- |   |          |
|---|----------|
| ➤ Negative resection margins                  | 50-56 Gy |
| ➤ Microscopic (+) resection margins           | 56-60 Gy |
| ➤ Gross (+) resection margins or unresectable | 60-66 Gy |

##### **Nodal Bed:**

##### • No SLNB or LN Dissection

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| ➤ Clinically (-) but at risk for subclinical disease | 46-50 Gy                |
| ➤ Clinically evident lymphadenopathy                 | 60-66 Gy <sup>1,2</sup> |

##### • After SLNB without LN Dissection

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| ➤ Negative SLN biopsy: axilla or groin                                     | Radiation not indicated <sup>3</sup> |
| ➤ Negative SLN biopsy: head and neck, if at risk for false negative biopsy | 46-50 Gy <sup>3</sup>                |
| ➤ Microscopic N+ on SLNB: axilla or groin                                  | 50 Gy <sup>4</sup>                   |
| ➤ Microscopic N+ on SLNB: head and neck                                    | 50-56 Gy <sup>4</sup>                |

##### • After LN Dissection

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| ➤ Lymph node dissection: axilla or groin | 50-54 Gy <sup>5</sup> |
| ➤ Lymph node dissection: head and neck   | 50-60 Gy              |

## Merkel Cell Carcinoma


Ramahi, Emma; Choi, Jehee; Fuller, Clifton D.; Eng, Tony Y.

**American Journal of Clinical Oncology.**, POST AUTHOR CORRECTIONS, 17 March 2011

doi: 10.1097/COC.0b013e318210f83c

Ramahi , Emma Ramahi , Emma BA Emma Ramahi BA Jehee Choi <D

### **Abstract:**



Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare, clinically aggressive cutaneous neuroendocrine neoplasm with a high mortality rate. Though the etiology is not precisely known, Merkel cell polyomavirus DNA has been found recently in a large percentage of MCC tumors. Other suggested risk factors include sun exposure, immunosuppression, and a history of prior malignancy. Work up of patients with MCC most notably includes nodal staging via clinical examination or sentinel lymph node biopsy. The prognosis for most patients with MCC is poor, and the rarity of MCC precludes the prospective, randomized clinical trials necessary to elucidate optimum treatment protocols. Most published data support the use of a multimodality approach centered around surgical excision with negative margins, sentinel lymph node biopsy to establish the presence or absence of nodal metastases, adjuvant radiotherapy to decrease the risk of recurrence, and systemic chemotherapy in the case of widespread disease.

# Carcinoma di Merkel e Linfonodo Sentinella: esperienza personale

**33**

%

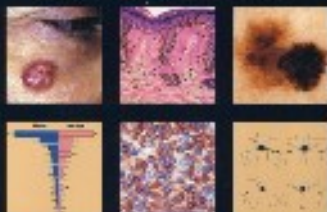




Pathology & Genetics

Skin Tumours

Fourth Edition, 2017, Volume 9 of the series



## WHO histological classification of appendageal tumours

### Tumours with apocrine and eccrine differentiation

#### Malignant tumours

Tubular carcinoma	8211/3
Microcystic adnexal carcinoma	8407/3
Porocarcinoma	8409/3
Spiradenocarcinoma	8403/3
Malignant mixed tumour	8940/3
Hidradenocarcinoma	8400/3
Mucinous carcinoma	8480/3
Digital papillary carcinoma	8408/3
Adenoid cystic carcinoma	8203/3
Apocrine carcinoma	8401/3
Paget disease of breast	8543/3
Extramammary Paget disease	8542/3

#### Benign tumours

Hidrocystoma	8404/0
Syringoma	8409/0
Poroma	8409/0
Syringoblastoma	8392/0
Hidradenoma	8400/0
Spiradenoma	8403/0
Cylindroma	8200/0

Tubular adenoma	8211/0
Tubular papillary adenoma	8263/0
Syringocystadenoma papilliferum	8406/0
Hidradenoma papilliferum	8405/0
Mixed tumour (chondroid syringoma)	8940/0

### Tumours with follicular differentiation

#### Malignant tumours

Pilomatrical carcinoma	8110/3
Proliferating tricholemmal tumour	8103/1

#### Benign tumours

Trichoblastoma	8100/0
Pilomatricoma	8110/0
Tricholemmoma	8102/0
Multiple tricholemmomas	8102/0
Trichofolliculoma	8101/0
Fibrofolliculoma / trichodiscoma	8391/0

### Tumours with sebaceous differentiation

Sebaceous carcinoma	8410/3
Sebaceous adenoma	8410/0
Sebaceoma	8410/0
Cystic sebaceous tumour	8410/0

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (786) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.





# List of rare skin tumours

## Epidermal and appendage tumours

Apocrine carcinoma.

Hidradenocarcinoma.

Eccrine porocarcinoma.

Sebaceous carcinoma.

Tumours associated with Muir-Torre syndrome.

Eccrine epithelioma (syringoid carcinoma).

Microcystic adnexal carcinoma.

Primary adenoid cystic carcinoma.

Primary mucoepidermoid carcinoma.

Primary mucinous carcinoma.

Digital papillary adenocarcinoma.

Malignant cylindroma.

Malignant spiradenoma (spiradenocarcinoma).

Malignant pilar tumour.

Malignant pilomatrixoma.

Neuroendocrine carcinoma (Merkel cell tumour/trabecular carcinoma).



National Institute for  
Health and Clinical Excellence

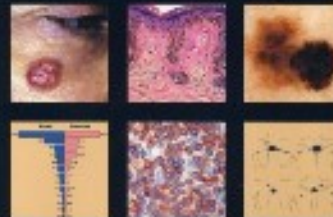




## Pathology &amp; Genetics

## Skin Tumours

Edited by Peter H. Jellison, Gloria B. King, David P. Metten, John A. Suster



## WHO histological classification of soft tissue tumours

### Vascular tumour

Haemangioma of infancy	9131/0
Cherry haemangioma	9120/0
Sinusoidal haemangioma	9120/0
Hobnail haemangioma	9120/0
Glomeruloid haemangioma	9120/0
Microvenular haemangioma	9120/0
Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia	
Spindle cell haemangioma	9136/0
Tufted angioma	9161/0
Arteriovenous haemangioma	9123/0
Cutaneous angiosarcoma	9120/3

### Lymphatic tumours

Lymphangioma circumscriptum	9170/0
Progressive lymphangioma	9170/0

### Smooth and skeletal muscle tumours

Pilar leiomyoma	8890/0
Cutaneous leiomyosarcoma	8890/3

### Fibrous, fibrohistiocytic and histiocytic tumours

Dermatomyofibroma	8824/0
Infantile myofibromatosis	8824/1
Sclerotic fibroma	8823/0
Pleomorphic fibroma	8832/0
Giant cell fibroblastoma	8834/1
Dermatofibrosarcoma protuberans	8832/3
Dermatofibroma (fibrous histiocytoma)	8832/0

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) {786} and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.