

CARCINOMA DI MERKEL: ANALISI EPIDEMIOLOGICA E COST OF ILLNESS

AUTHORS' AFFILIATIONS

Spandonaro F., Ploner E., Polistena B.

Università degli Studi di Roma Tor Vergata, C.R.E.A. Sanità

Mancusi RL.

C.R.E.A. Sanità

Chiaron Sileni V.

Veneto Oncology Institute- IRCCS

Mangone L.

Presidente AIRTUM

Dei Tos A.

Presidio Ospedaliero Treviso

Di Turi R.

ASL Roma 3



QIIPH - 2018, VOLUME 7, NUMBER 3

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Indice

CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL	1
MCC: OPZIONI DI TRATTAMENTO	1
OBIETTIVI DELLO STUDIO	1
MATERIALI E METODI	2
RISULTATI: STIMA DEL CARICO ENDEMICO (INCIDENZA E PREVALENZA)	6
RISULTATI: STIMA DI PREVALENZA COMBINAZIONE DEL TASSO DI INCIDENZA E DELLA SOPRAVVIVENZA AD 1 ANNO (RS)	12
MCC: PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO	13
MCC: I COSTI DEI PAZIENTI INCIDENTI	15
ALLEGATO 1. SEARCH STRATEGY	20
ALLEGATO 2. MCC STIMA DELLE CARATTERISTICHE ALLA DIAGNOSI: META-ANALISI	21



QIIPH - 2018, VOLUME 7, NUMBER 3

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL

Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC) è un carcinoma neuroendocrino aggressivo della pelle, che può essere distinto da altri tumori maligni per la sua espressione di citocheratina 20 (CK20) [4].

Anche se relativamente raro, i dati epidemiologici disponibili evidenziano nel tempo un incremento dell'incidenza che, tra l'altro, aumenta marcatamente all'aumentare dell'età.

MCC, colpisce prevalentemente la popolazione bianca e negli studi di popolazione si evidenzia una prevalenza maggiore nei maschi rispetto alle femmine [1; 24]; negli studi più recenti tale rapporto tra i sessi a svantaggio maschile si va assottigliando, se non addirittura invertendo, soprattutto nei paesi occidentali: l'effetto è probabilmente il frutto del combinato disposto dell'invecchiamento generale della popolazione e del peso crescente delle donne nella popolazione anziana [2; 10].

Il tasso di sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con MCC è del 75% per i pazienti con solo tumore primitivo, del 59% per quelli con metastasi linfonodali (e/o recidive locali), e del 25% per i pazienti, con metastasi a distanza [4].

Il rischio di sviluppare MCC si incrementa da 5 a 50 volte nei soggetti immunodepressi: pazienti trapiantati, con tumori maligni linfoproliferativi, come la leucemia linfocitica cronica, o persone con virus dell'immunodeficienza umana (HIV) [4; 5].

Nei soggetti immunodepressi è dimostrata una regressione dell'MCC laddove si determini un miglioramento del sistema immunitario [5; 18].

Questi risultati suggeriscono un forte collegamento tra la soppressione immunitaria e lo sviluppo e la progressione di MCC.

Recentemente un polyomavirus, Merkel poliomavirus cellulare (MCV), è stato individuato [6] e rilevato nel 40%-100% dei campioni dei pazienti affetti da MCC [25]. Rimane non chiaro il ruolo dell'MCV nella patogenesi dell'MCC, non essendoci, ad oggi, prove che il virus sia ragione dello sviluppo della malattia [30].

Per contro, come evidenziato già in altri tumori immunogenici, nei pazienti con tumori MCV-positivi è stata riscontrata una migliore sopravvivenza complessiva rispetto ai pazienti con tumori MCV-negativi [28].

MCC: OPZIONI DI TRATTAMENTO

Il trattamento locale e regionale di elezione per MCC è rappresentato dalla chirurgia

(escissione locale con ampi margini), seguita da radioterapia. Tuttavia, nonostante l'escissione locale, nell'MCC locoregionale sono frequenti le recidive, che di solito si verificano entro i primi 2 anni dalla diagnosi primaria. Circa un terzo dei pazienti sviluppa recidiva, e di questi una percentuale significativa presenta malattia metastatica [16; 29].

Per il trattamento dell'MCC non resecabile, ricorrente, avanzato o metastatico, non sono attualmente disponibili terapie specifiche approvate, né da European Medicines Agency (EMA), né dalla Food and Drug Administration (FDA); sono, comunque, in atto diversi trials clinici in Fase I, II e III.

Le linee guida del National Cancer Comprehensive Network (NCCN) raccomandano un approccio multidisciplinare per i pazienti con malattia metastatica, al fine di pianificare il trattamento, che sia singolo, o una combinazione di radioterapia, chirurgia e chemioterapia [19]. Il regime di trattamento specifico per i pazienti con metastasi a distanza dovrebbe essere individualmente determinato e pianificato.

La maggior parte delle istituzioni dell'NCCN, per la malattia al IV stadio con metastasi a distanza (M1), usano solo la chemioterapia, con o senza intervento chirurgico e/o radioterapia.

Il panel NCCN consiglia come il trattamento di scelta [20], per la malattia regionale, il cisplatino o carboplatino, con o senza etoposide. Anche il topotecan è stato utilizzato in alcuni casi, in particolare nei pazienti anziani. Il ciclofosfamide in combinazione con doxorubicina e vincristina è, inoltre, un possibile regime di trattamento, anche se è associato a significativa tossicità.

Ad oggi, i dati disponibili non sono sufficienti per valutare quale dei diversi regimi chemioterapici garantisca una migliore relapse-free survival o overall survival nei pazienti affetti da MCC, con metastasi a distanza [22; 32; 34]. Nella pratica clinica si osserva che anche se l'MCC si mostra spesso inizialmente chemiosensibile, le risposte sono raramente durevoli, con un tasso di sopravvivenza a 2 anni per i pazienti con malattia in stadio IV, pari a circa il 26% [14].

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo principale dello studio è la stima di incidenza del MCC.

A tal fine è stata condotta una revisione

sistematica della letteratura nazionale ed internazionale, finalizzata alla individuazione di studi specifici su popolazione. La stima epidemiologica verrà quindi utilizzata per valutare la casistica incidente sulla popolazione italiana.

Altro obiettivo dello studio, alla luce del carico incidente di MCC, è l'individuazione di percorsi terapeutici ottimali, e la stima dei costi annui diretti connessi per i pazienti incidenti.

MATERIALI E METODI

Selezione degli studi e criteri di inclusione

La revisione sistematica ha preso in considerazione la letteratura nazionale ed internazionale, sia pubblicata che grigia.

In particolare per la letteratura pubblicata sono state consultate le seguenti banche dati:

- MEDLINE
- Cochrane Library.

La strategia di ricerca è stata effettuata conformemente alla terminologia prevista dalla National Library of Medicine's MeSH (Medical Subject Headings) e a specifiche parole chiave. I concetti principali di ricerca sono stati: (epidemiology or incidence or prevalence) and (Merkel Cell Cancer or Merkel Cell Carcinoma or Merkel Cell Tumor or Merkel Tumors).

La ricerca è stata limitata a studi in lingua inglese, francese, spagnolo e italiano (non sono stati considerati i Conference Abstracts).

Al fine di reperire eventuali riferimenti come, linee guida, review, etc., non pubblicati, che potevano comunque fornire indicazioni utili allo studio, sono stati anche consultati:

- i siti web delle maggiori agenzie regolatorie (FDA, CADTH, NICE, etc..)
- il database della University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- i siti dei maggiori registri tumori e/o agenzie di sorveglianza epidemiologica oncologica nazionali ed internazionali (AIRTUM, NCCN, etc..).

La ricerca è stata completata il 22.11.2016.

Sono stati individuati 498 riferimenti (488 da letteratura pubblicata e 10 da letteratura grigia). Si riporta in Figura 1 lo schema del processo di revisione e selezione della letteratura, il dettaglio è reperibile in Allegato 1.

Evidenze raccolte

In Tabella 1 si riportano i dati di incidenza reperiti negli studi selezionati; ove presente viene riportato l'intervallo di confidenza (IC) al 95%, nonché i tassi di incidenza specifici per sesso e per classi di età. L'MCC fa parte della lista dei tumori rari, per definizione con una incidenza su 100.000 abitanti inferiore a 6 casi annui.

L'MCC evidenzia una incidenza annua solitamente ben al di sotto di 1 caso per 100.000 ab. anno. Solo due studi uno relativo all'Est dell'Inghilterra [10] ed uno relativo alla regione australiana del Queensland [35] evidenziano una incidenza annua superiore ad un caso per 100.000 ab. anno, rispettivamente 1,78 e 1,60 casi per 100.000 ab..

La variabilità dei tassi di incidenza che si può osservare in tabella è, molto probabilmente, effetto della rarità del tumore, del periodo di osservazione, nonché della composizione della popolazione studiata. In particolare, per quanto riguarda il periodo di osservazione, gli studi più vecchi evidenziano prevalentemente tassi di incidenza più bassi: questo è plausibilmente dovuto al raffinarsi della capacità di diagnosi dell'MCC che si è determinata nel corso degli ultimi 15-20 anni; si tenga conto che per malattie così rare la determinazione del tasso di incidenza annuo può avvenire a partire da periodi di osservazione almeno quinquennali. Altra spiegazione di tale variabilità può essere reperita nel progressivo invecchiamento della popolazione: come già evidenziato, e come risulta chiaramente dalla tabella, i tassi di incidenza crescono al crescere dell'età e, pertanto la quota sempre maggiore di popolazione anziana, inevitabilmente, determina un incremento dell'incidenza media.

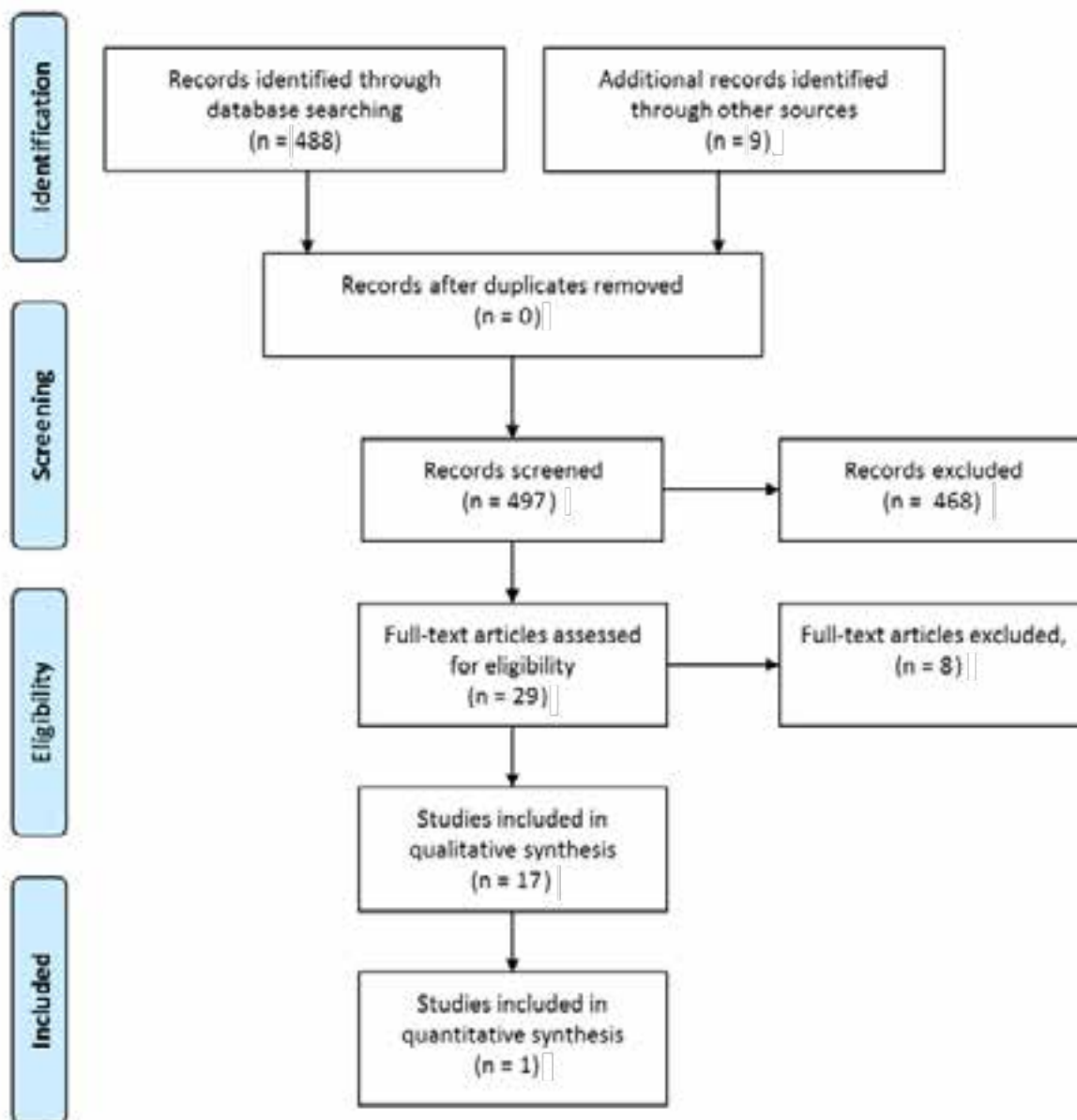
In quasi tutti gli studi si evidenzia una maggiore incidenza nei maschi: tale rapporto sembra invertirsi in alcuni paesi tra cui l'Italia, e soprattutto negli studi più recenti. L'invecchiamento complessivo della popolazione e, in particolare, il marcato maggior peso delle donne nelle classi di età anziana e molto anziana, in particolare in Italia, si ritiene possano essere una delle cause dell'invertirsi del rapporto della patologia tra i sessi.

Altre concause dell'incremento nel tempo dei tassi di incidenza possono essere individuate tanto nel crescente numero di soggetti trapiantati, che di soggetti immunodepressi (progressivo invecchiamento dei soggetti affetti da HIV).

Alla luce della marcata variabilità rilevata

FIGURA 1

CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL STUDI DI INCIDENZA: PROCESSO DI IDENTIFICAZIONE, REVISIONE E SELEZIONE DELLA LETTERATURA



Schema PRISMA (come da: From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097)

negli studi reperiti, e della non disponibilità di alcuni parametri essenziali per poter utilizzare modelli di meta-analisi, per la stima della casistica incidente in Italia si è scelto di utilizzare i parametri specifici AIRTUM, 2016 [2]: in particolare è stata utilizzata la distribuzione dei tassi di incidenza per classi di età, proiettata sulla popolazione per Regione di residenza.

La stessa fonte fornisce i tassi di prevalenza:

si riporta nel paragrafo seguente una breve descrizione della metodologia di stima e del grado di copertura sulla popolazione italiana dei registri che fanno capo all'AIRTUM Working Group.

AIRTUM: materiali e metodi

I Registri tumori di popolazione AIRTUM,

TABELLA 1

CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL:
REVISIONE DELLA LETTERATURA STUDI SELEZIONATI PER ANALISI QUALITATIVA

STUDY	COUNTRY	CRUDE INCIDENCE (RATE PER 100,000/YEAR)	95% CI	INCIDENCE BY SEX	95% CI	INCIDENCE BY AGE	95% CI
AIRTUM, 2016 [2]	Italy	0.34	0.32-0.37	male= 0.33 female= 0.35	0.30-0.37 0.32-0.39	0-54 yrs=0.03 55-64 yrs=0.34 65+ yrs=1.42	0.02-0.04 0.28-0.42 1.31-1.54
Zaar, 2016 [36]	Sweden	0.49 (2012)	nr	nr	nr	nr	nr
Fondain, 2016 [8]	France (Sud)	0.5 (2011) 0.32 (european pop st.)	nr nr	male=0.43 (european pop st.) female=0.39 (european pop st.)	nr	nr	nr
Goon, 2016 [10]	East England	1,78	nr	male=0.70 female=1.08	nr	nr	nr
Tejera-Vaquerizo, 2016 [33]	Spain (Girona)	0.28	0.15-0.40	nr	nr	nr	nr
Fitsgerald, 2015 [7]	USA	0.79 (2011)	nr	nr	nr	nr	nr
Robertson 2015 [24]	New Zeland	0.88 (USA 2000 pop. St.)	nr	male= 1.05 (USA 2000 pop. St.) female=0.70 (USA 2000 pop. St.)	nr	nr	nr
Youlden, 2014 [35]	Australia (Quennsland)	1.6	1.5-1.8	male=2.5 female=0.9	nr	80+yrs=20.7	nr
Lyhney, 2011 [15]	Denmark	0.31	nr	nr	nr	65+yrs=1.76	nr
Alsina, 2011 [3]	Spain (Girona)	0.11 (2006)					
Kukkol, 2011 [13]	Finland	nr	nr	male=0.11 female=0.12 male=0.19 (european st pop) female=0.20 (europena st pop)	nr	nr	
Girschik, 2011 [9]	Australia (western Australia)	0.82	nr	male= 1.0 female=0.63	nr	85+yrs=15.5	nr
Kaae, 2010 [12]	Danmark	0.22	nr	male=0.20 female=0.25	nr	nr	nr
Hussain, 2010 [27]	Swedish	nr	nr	male=0.42 (age adjusted pop 2000) Female=0.33 (age adjusted pop 2000)	0.41-0.43 0.32-0.33	<=64yrs=0.05 65-84 yrs=0.15 >=85 yrs=0.45	0.05-0.05 0.15-0.15 0.45-0.45
Mills, 2006 [17]	South East Scotland	0.133	nr	nr	nr	nr	nr
Hodgson, 2005 [11]	USA (dati SEER)	0.65 (2001)	nr	nr	nr	<44yrs=0.0 45-49yrs=0.05 50-54yrs=0.50 55-59yrs=0.37 60-64yrs=0.40 65-69yrs=1.83 70-74yrs=1.71 75-79yrs=2.56 80-84yrs=4.24 85+yrs=5.62	nr
Agelli, 2003 [1]	USA (SEER)	0.24 (1999)	nr	male=0.34 female=0.17	nr Nr	<=65yrs=0.06 >=65yrs=1.42 65-74yrs=0.89 >=74yrs=2.00	nr

coprono attualmente il 52% della popolazione italiana (Tabella 2 - Figura 2).

Nella monografia I tumori rari in Italia – Rapporto 2015 [2], sono analizzati i dati della Banca Dati AIRTUM (aggiornamento: gennaio 2015), che include tutti i casi di tumore maligno diagnosticati tra il 1976 e il 2010.

Tutti i casi sono codificati secondo la International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3) e sono stati sottoposti a controlli standard di qualità e a controlli specifici per i tumori rari, proposti e pubblicati nell'ambito

dei progetti RARECARE e HAEMACARE (www.rarecarenet.eu, www.haemacare.eu). La definizione e l'elenco di tumori rari sono quelli proposti dal progetto RARECAREnet, Information Network on Rare Cancers.

I tumori rari sono entità (definite come combinazioni di codici topografici e morfologici della ICD-O-3) con un tasso di incidenza inferiore a 6 per 100.000 per anno nella popolazione europea.

Nella monografia vengono analizzati tutti i 198 tumori rari identificati da RARECAREnet, classificati

TABELLA 2

NUMERO E PROPORZIONE DELLA POPOLAZIONE RESIDENTE COPERTA DAI REGISTRI TUMORI INCLUSI NELLA MONOGRAFIA I TUMORI RARI IN ITALIA – RAPPORTO 2015 E IL NUMERO DI REGISTRI TUMORI GENERALI PER REGIONE, MACROAREA, E IN GENERALE. ITALIA, 2013

	RESIDENT POPULATION 2013	RESIDENTS IN AREAS COVERED BY CANCER REGISTRIES INCLUDED IN THE PRESENT MONOGRAPH (ITALY 2013)
	N.	%
Piemonte	4.374.052	28
Valle d'Aosta	127.844	0
Lombardia	9.794.525	85
Liguria	1.565.127	54
Nord-Ovest	15.861.548	65
Trentino Alto Adige	1.039.934	100
Veneto	4.881.756	48
Friuli Venezia Giulia	1.221.860	100
Emilia Romagna	4.377.487	80
Nord-Est	11.521.037	70
Toscana	3.692.828	33
Umbria	886.239	100
Marche	1.545.155	0
Lazio	5.557.276	10
Centro	11.681.498	23
Abruzzo	1.312.507	0
Molise	313.341	0
Campania	5.769.750	0
Puglia	4.050.803	39
Basilicata	576.194	44
Calabria	1.958.238	0
Sicilia	4.999.932	12
Sardegna	1.640.379	88
Sud e Isole	20.621.144	42
Italia	59.685.227	52

Fonte: I tumori rari in Italia – Rapporto 2015

FIGURA 2

AREE GEOGRAFICHE ITALIANE COPERTE DAI REGISTRI TUMORI GENERALI CONTENUTE NELLA MONOGRAFIA I TUMORI RARI IN ITALIA – RAPPORTO 2015



Fonte: *I tumori rari in Italia – Rapporto 2015*

in 14 grandi gruppi. I tassi grezzi di incidenza sono calcolati come numero di tutti i nuovi casi di tumore che si sono verificati nel periodo 2000-2010 divisi per la relativa popolazione a rischio, per maschi e femmine insieme (anche nel caso di tumori specifici per sesso).

Tabella 2. Numero e proporzione della popolazione residente coperta dai registri tumori inclusi nella monografia *I tumori rari in Italia – Rapporto 2015* e il numero di registri tumori generali per regione, macroarea, e in generale. Italia, 2013.

Pooled-data: modelli utilizzati

Le evidenze di letteratura reperite, al fine delle stime dei parametri di interesse (localizzazione dell'MCC, stadiazione alla diagnosi, immunosoppressione alla diagnosi, sopravvivenza), sono state combinate con un modello di meta analisi utilizzando il pacchetto Meta XL (© Epigear International 2010-2014), version 2.2; per la stabilizzazione della varianza è stata utilizzata la trasformata in doppio arcoseno [37]. Il grado di eterogeneità nelle stime dei tassi di sopravvivenza è stato valutato con la statistica I^2 , per livelli di eterogeneità

elevati ($I^2 > 50\%$) sono stati utilizzati modelli a effetti casuali.

RISULTATI: STIMA DEL CARICO ENDEMICO (INCIDENZA E PREVALENZA)

Occorre premettere che, nel caso di tumori in generale, e di tumori rari in particolare, la prevalenza non è, in generale la misura migliore per determinare il carico endemico o, meglio, il relativo impatto sul sistema sanitario. Infatti i tumori sono malattie sub-acute, dove l'impatto si concentra a ridosso della diagnosi, e, pertanto, l'onere totale delle risorse che i tumori mobilitano è sostanzialmente proporzionale al tasso annuo di nuove diagnosi (incidenza) e non tanto al numero totale di persone con precedente diagnosi di cancro (prevalenza).

Si consideri, inoltre, che la prevalenza di una malattia dipende da due caratteristiche indipendenti l'una dall'altra: l'incidenza e la sopravvivenza. Pertanto per alcuni tumori anche molto frequenti ma con una sopravvivenza molto breve la prevalenza risulta sovrapponibile al tasso di incidenza, mentre tumori, anche rari, caratterizzati da una buona sopravvivenza, evidenzieranno un tasso di prevalenza più elevato.

TABELLA 3

MCC STIMA CASI INCIDENTI PER REGIONE DI RESIDENZA ANNO 2016				
REGIONE	POPOLAZIONE RESIDENTE AL 1.1.2016			MCC CASI (95%IC)
	0-54 ANNI	55-64 ANNI	65+ ANNI	
Piemonte	2.729.145	583.690	1.091.411	18 (16-20)
Valle d'Aosta	81.488	16.765	29.076	0 (0-1)
Lombardia	6.568.832	1.246.499	2.193.018	37 (34-42)
Trentino-Alto Adige	716.391	129.500	213.223	4 (3-4)
Veneto	3.201.907	631.845	1.081.371	18 (17-20)
Friuli-Venezia Giulia	748.798	161.469	310.951	5 (5-6)
Liguria	916.227	211.380	443.446	7 (7-8)
Emilia-Romagna	2.833.415	564.887	1.049.844	18 (16-20)
Toscana	2.327.183	484.193	933.022	16 (14-17)
Umbria	555.038	115.182	220.961	4 (3-4)
Marche	972.310	200.491	370.951	6 (6-7)
Lazio	3.908.024	745.667	1.234.781	21 (19-24)
Abruzzo	847.882	174.228	304.403	5 (5-6)
Molise	195.904	42.428	73.695	1 (1-1)
Campania	4.088.023	717.743	1.045.084	19 (17-21)
Puglia	2.709.217	515.600	852.349	15 (13-16)
Basilicata	371.241	76.659	125.794	2 (2-2)
Calabria	1.310.317	255.378	404.826	7 (6-8)
Sicilia	3.409.520	639.874	1.024.867	18 (16-20)
Sardegna	1.057.633	233.824	366.681	6 (6-7)
Totale	39.548.495	7.747.302	13.369.754	228 (205-254)

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

Stima di incidenza

Si riporta in Tabella 3 il numero di casi incidenti per Regione italiana di residenza. I tassi specifici di incidenza per classi di età [2] sono stati proiettati sulla popolazione residente al primo gennaio 2016 (<http://demo.istat.it/pop2016/index.html>).

Complessivamente si stimano un totale di 228 (95% IC: 205-254) nuovi casi nel 2016, di questi il 5,2% pari a 12 casi/anno in soggetti sotto i 55 anni, l'11,6% (26 casi) in soggetti tra i 55 ed i 65 anni e l'83,2% (190 casi) in soggetti di 65 anni e più. Relativamente ai sessi si stima un numero dei casi nei maschi pari a 101 (95% IC: 90-112) contro 127 casi nelle femmina (95% IC: 115-142).

riporta una stima dei tassi di prevalenza a 2 anni dall'evento (0,76 x 100.000 ab.; 95%IC 0.59-0.96), a 2-5 anni dall'evento (0,48 x 100.000 ab.; 95%IC 0.35-0.65), a 15 anni dall'evento (1.90 x 100.000 ab.; 95% IC 1.62-2.21), ed il tasso di prevalenza complessivo (2.34 x 100.000 ab.; 95%IC 1.98-2.70). Si è pertanto proceduto alla proiezione di tali stime sulla popolazione per Regione di residenza, di cui si riportano i risultati in Tabella 4.

Complessivamente, i casi prevalenti stimati per l'Italia, risultano pari a 1.420 (95% IC: 1.201-1.638), di cui per 461 la diagnosi di MCC è avvenuta nei due anni precedenti, per 291 tra i due ed i cinque anni precedenti, mentre per 1.153 nei 15 anni precedenti.

Stima delle caratteristiche alla diagnosi

Al fine delle stime delle caratteristiche del carcinoma di Merkel alla diagnosi (localizzazione

Stima di Prevalenza

L'analisi dell'AIRTUM sui tumori rari [2]

TABELLA 4

MCC STIMA CASI PREVALENTI PER REGIONE DI RESIDENZA ANNO 2016					
REGIONE	POPOLAZIONE RESIDENTE AL 1.1.2016	CASI PREVALENTI			
		≤ 2 anni Casi (95% IC)	2-5 anni Casi (95% IC)	≤ 15 anni Casi (95% IC)	Totale Casi Casi (95% IC)
Piemonte	4.404.246	33 (26-42)	21 (15-29)	84 (71-97)	103 (87-119)
Valle d'Aosta	127.329	1 (1-1)	1 (0-1)	2 (2-3)	3 (3-3)
Lombardia	10.008.349	76 (59-96)	48 (35-65)	190 (162-221)	234 (198-270)
Trentino-Alto Adige	1.059.114	8 (6-10)	5 (4-7)	20 (17-23)	25 (21-29)
Veneto	4.915.123	37 (29-47)	24 (17-32)	93 (80-109)	115 (97-133)
Friuli-Venezia Giulia	1.221.218	9 (7-12)	6 (4-8)	23 (20-27)	29 (24-33)
Liguria	1.571.053	12 (9-15)	8 (5-19)	30 (25-35)	37 (31-42)
Emilia-Romagna	4.448.146	34 (26-43)	21 (16-29)	85 (72-98)	104 (88-120)
Toscana	3.744.398	28 (22-36)	18 (13-24)	71 (61-83)	88 (74-101)
Umbria	891.181	7 (5-9)	4 (3-6)	17 (14-20)	21 (18-24)
Marche	1.543.752	12 (9-15)	7 (5-10)	29 (25-34)	36 (31-42)
Lazio	5.888.472	45 (35-57)	28 (21-38)	112 (95-130)	138 (117-159)
Abruzzo	1.326.513	10 (8-13)	6 (5-9)	25 (21-29)	31 (26-36)
Molise	312.027	2 (2-3)	1 (1-2)	6 (5-7)	7 (6-8)
Campania	5.850.850	44 (35-56)	28 (20-38)	111 (95-129)	137 (116-158)
Puglia	4.077.166	31 (24-39)	20 (14-27)	77 (66-90)	95 (81-110)
Basilicata	573.694	4 (3-6)	3 (2-4)	11 (9-13)	13 (11-15)
Calabria	1.970.521	15 (12-19)	9 (7-13)	37 (32-44)	46 (39-53)
Sicilia	5.074.261	39 (30-49)	24 (18-33)	96 (82-112)	119 (100-137)
Sardegna	1.658.138	13 (10-16)	8 (6-11)	32 (27-37)	39 (33-45)
Totale	60.665.551	461 (358-582)	291 (212-394)	1.153 (983-1.341)	1.420 (1.201-1.638)

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

primaria, stadiazione, immunosoppressione, sopravvivenza) sono stati utilizzati i dati reperiti in letteratura relativi agli studi su popolazione. Per ogni parametro si riportano di seguito: le evidenze di letteratura reperite, le stime di meta-prevalenza e le proiezioni sulla popolazione incidente; i risultati delle meta-analisi sono riportati per esteso in Allegato 2.

MCC: localizzazione primaria alla diagnosi

Rispetto alla localizzazione primaria del Carcinoma di Merkel si riportano in Tabella 5 le evidenze rinvenute in letteratura.

Nell'ultima colonna sono stati raggruppate sia le localizzazioni in siti non noti, che eventuali localizzazioni sull'epidermide non specificata, nonché siti estremamente rari.

Si noti che gli studi di popolazione relativi agli Stati Uniti [31; 38; 1] fanno riferimento a dati raccolti dai registri SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Result); per questi tre studi, se pur relativi a periodi differenti, si registrano sovrapposizioni per diversi anni di sorveglianza: in particolare il lavoro di Agelli si riferisce al periodo 1973-1999, il lavoro di Albores-Saaveda al periodo 1973-2006 ed infine il lavoro di Shiridharan al periodo 1988-2012. Per tale motivo nella meta analisi

TABELLA 5

MCC: LOCALIZZAZIONE PRIMARIA – EVIDENZE DI LETTERATURA (STUDI DI POPOLAZIONE)							
STUDY	COUNTRY	CASI	HEAD AND NECK	TRUNK	UPPER LIB	LOWER LIMB	SKIN,NOS (NON NOTO)
Srividharan, 2016 [31]	USA	4543	1970	458	1041	706	368
Fondain, 2016 [8]	France	68	34	4	14	15	1
Zaar, 2016 [35]	Sweden	606	314	81	113	73	25
Robertson, 2015 [24]	New Zealand	355	174	28	58	62	33
Kukko, 2012 [13]	Finland	181	102	22	27	22	8
Reichgelt, 2011 [23]	Netherlands	808	357	78	156	164	53
Girschik, 2011 [9]	Australia	215	130	6	33	24	22
Kaae, 2010 [12]	Denmark	185	71	12	19	18	65
Vilar-Coromina, 2009 [40]	Spain (Girona)	19	15	0	2	2	0
Albores-Saaveda, 2009 [38]	USA	3804	1698	410	853	578	265
Mills, 2006 [17]	Scotland	20	12	0	2	6	0
Agelli, 2003 [1]	USA	1034	499	117	199	165	54

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

TABELLA 6

META-PREVALENCE (MULTIPLE CATEGORY PREVALENCE)				
MCC: SITE (METHOD: IVHET)	PREVALENCE	LOWER 95% CI	HIGHER 95% CI	RANGE
Head and neck	0,456	0,341	0,568	0,227
Trunk	0,098	0,035	0,171	0,136
Upper limb	0,210	0,120	0,305	0,185
Lower limb	0,156	0,077	0,243	0,166
Nos	0,080	0,023	0,059	0,036
	1,000			

IVhet:the inverse variance heterogeneity

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

viene ricompreso il solo lavoro di Shiridharan, al fine di non duplicare nel modello più volte gli stessi dati.

Si riportano in tabella 6 i risultati delle meta-prevalenze per categorie multiple.

La testa/collo con il 46,5% della casistica (IC 95%: 34,1%-56,8%) risulta la localizzazione più frequente, seguita dagli arti superiori (21%; IC95%: 12%-30,5%) e dagli arti inferiori (15,6%; IC 95% 7,7%-24,3%). Più rara risulta la localizzazione sul tronco 9,8% (IC 95%: 3,5%-17,1%).

MCC: stadiazione alla diagnosi

Per quanto concerne la stadiazione sono

state reperite fonti di letteratura con differenti classificazioni, che verranno analizzate separatamente.

In particolare come riportato in Tabella 7 una classificazione in I, II, III e IV stadio; ed una in cui veniva indicato se l'MCC risultava localizzato, con interessamento locoregionale o con metastasi a distanza (Tabella 8).

Si riporta in Tabella 9 i risultati del pooling effettuato per la classificazione in stadi.

L'elevata eterogeneità rende il modello di meta analisi inconsistente, infatti gli intervalli di confidenza risultano estremamente elevati e tutti ricomprendono come limite inferiore lo zero.

Per quanto riguarda l'altra tipologia di classificazione della stadiazione si rilevano,

TABELLA 7

MCC: STAGE AT DIAGNOSIS - EVIDENZE DI LETTERATURA (STUDI DI POPOLAZIONE)

STUDY	COUNTRY	CASI	I	II	III	IV	UNKNOWN
Srividharan, 2016 [31]	USA	4543	816	356	857	357	2157
Youlden, 2016 [35]	Australia	879	438	89	102	136	114
Robertson, 2015 [24]	New Zeland	356	168	74	38	0	76
Kukko, 2012 [13]	Finland	181	108	47	18	8	0
Gieschik, 2011 [9]	Australia	215	159	24	11	0	21
Mills, 2006 [17]	Scotland	20	16	2	2	0	0

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

TABELLA 8

MCC: STAGE AT DIAGNOSIS - EVIDENZE DI LETTERATURA (STUDI DI POPOLAZIONE)

STUDY	COUNTRY	CASI	LOCALIZED	REGIONAL	DISTANT	UNKNOWN
Fondain, 2016 [8]	France	68	47	9	1	11
Reichgelt, 2011 [23]	Netherlands	808	625	131	52	0
Lyhne, 2011 [15]	Denmark	51	34	8	6	3
Kaae, 2010 [12]	Denmark	185	101	24	13	47
Albores-Saaveda, 2009 [38]	USA	3870	1906	1213	316	435
Hodgson, 2005 [11]	USA	1124	576	329	95	124
Agelli, 2003 [1]	USA	1034	507	281	81	165

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

TABELLA 9

META-PREVALENCE (MULTIPLE CATEGORY PREVALENCE)

MCC: STAGE (METHOD: IVHET)	PREVALENCE	LOWER 95% CI	HIGHER 95% CI	RANGE
I	0,276	0,000	0,713	0,713
II	0,097	0,000	0,447	0,447
III	0,170	0,000	0,572	0,572
IV	0,077	0,000	0,572	0,572
Unknown	0,381	0,000	0,572	0,825
	1,000			

IVhet:the inverse variance heterogeneity

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

come già per la localizzazione, quattro fonti di letteratura relative agli USA [38; 11; 1] che fanno riferimento a dati raccolti dai registri SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Result): anche in questo caso, al fine di evitare duplicazioni di casistica, si ricompone nel modello di meta-prevalenza il solo studio di Albores-Savaeda.

Anche in questo caso, l'elevata eterogeneità tra gli studi rende poco robusto e scarsamente informativo il modello, soprattutto per quanto riguarda la presenza alla diagnosi di metastasi a distanza. In Tabella 10 si riportano le stime di meta-prevalenza.

Tra i casi incidenti si prevede di una

TABELLA 10

META-PREVALENCE (MULTIPLE CATEGORY PREVALENCE)				
MCC: STAGE (METHOD: IVHET)	PREVALENCE	LOWER 95% CI	HIGHER 95% CI	RANGE
Localized	0,555	0,207	0,875	0,668
Regional	0,279	0,013	0,603	0,590
Distant	0,079	0,000	0,310	0,310
Unknown	0,087	0,000	0,325	0,325
	1,000			

IVhet:the inverse variance heterogeneity

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

TABELLA 11

MCC: IMMUNOSOPPRESSI				
STUDY	COUNTRY	CASI	IMMUNOSOPPRESSI	
			SI	NO
Fondain, 2016 [8]	France	68	5	63
Youlden, 2016 [35]	Australia	879	12	867
Girschik, 2011 [9]	Australia	215	13	202
Lyhne, 2011 [15]	Denmark	51	3	48

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

quota di MCC localizzato pari al 55.5% (IC 95%: 20.7%-66.8%), una quota di MCC con metastasi loco-regionali del 27.9% (IC 95%: 1.3%-60.3%) ed infine una quota di MCC con metastasi a distanza dell'7.9% (IC 95%: 0.0%-31%).

MCC: immunosoppressione

Sono stati reperiti quattro studi di popolazione che riportavano la immunosoppressione nei pazienti alla diagnosi (Tabella 11).

Sul totale della casistica incidente la meta-analisi stima una quota di pazienti immunodepressi nell'ordine del 4.3% del totale (IC 95%: 1.1%-9.4%).

MCC: sopravvivenza

Per quanto concerne i dati di sopravvivenza, la Tabella 12 riporta quanto reperito in letteratura.

La sopravvivenza ad un anno, a tre anni e a cinque anni, è stata stimata con modelli di

meta-analisi sia per la OS che per la RS.

Si stima una OS ad un anno, tre anni e cinque anni dell'82% (IC 95%: 71%-92%), del 54% (IC 95%: 19%-87%) e del 46% (IC 95%: 32%-61%) rispettivamente. Per quanto riguarda invece la RS, cioè la sopravvivenza depurata dalla mortalità generale, si evidenziano tassi marcatamente più elevati anche in conseguenza della prevalenza di casi in età avanzate: ad un anno la RS risulta pari all'87% (IC 95%: 82%-90%), del 70% (IC 95%: 67%-73%) a tre anni e del 56% (IC 95%: 46%-67%) a cinque anni. A dieci anni dalla diagnosi i dati di letteratura reperiti evidenziano una OS del 20% [8] ed una RS del 47% [23].

Proiezione sulla casistica incidente delle caratteristiche stimate del MCC (stadiazione, localizzazione, immunosoppressione)

Rispetto ai 228 casi incidenti (95% CI: 205-254) si riportano nelle Tabelle 13, 14 e 15 la stima per localizzazione, stadiazione, immunodepressione, rispetto sia alla stima puntuale che agli estremi dell' IC al 95%.

TABELLA 12

MCC REVISIONE DELLA LETTERATURA: SOPRAVVIVENZA			
STUDIO	CASI	OS (95%CI)	RS (95% CI)
Rubiò-Casdevall, 2016 [26]	15 11	3 years: 42.9 (27.9-65.7) 5 years: 27.6 (14.9-51.1)	56.6 (38.4-83.3) 44.2 (26.3-74.2)
Fondain, 2016 [8]	68	1 year: 78 5 years: 40 10 years: 20	82 50 32
Sridharan, 2016 [31]	4543	1 year: 76 5 years: 42	89 73
Girschik, 2011 [9]	215	1 year: 90 (85-93) 2 years: 75 (58-80) 3 years: 68 (71-74) 5 years: 64 (56-71)	
Reichgelt, 2011 [23]	798		1 year: 85 3 years: 70 5 years: 62 10 years: 47

OS= Overall Survival RS= Relative Survival

TABELLA 13

MCC CARATTERISTICHE CASI INCIDENTI (STIMA PUNTUALE)			
SITE	INCIDENCE	LOWER 95% CI	HIGHER 95% CI
Head and neck	104	78	130
Trunk	22	8	39
Upper limb	48	27	70
Lower limb	36	18	55
Nos	18	5	13
Stage			
Localized	127	47	200
Regional	64	3	137
Distant	18	0	71
Unknown	20	0	74
Immunodepressi	10	2	21

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

RISULTATI: STIMA DI PREVALENZA COMBINAZIONE DEL TASSO DI INCIDENZA E DELLA SOPRAVVIVENZA AD 1 ANNO (RS)

Alla luce delle evidenze di letteratura e del poolig dei dati disponibili relativi alla sopravvivenza ad un anno, si è proceduto ad una stima alternativa a quella proposta da AIRTUM della prevalenza per sesso e classe di età. Per tale stima è stato utilizzato il software DISMOD II ver. 1.05 - © World Health Organization 2001-2009.

Nello specifico si sono prese in considerazione le tavole di mortalità (probabilità di morte per singolo anno di età e sesso) disponibili per il 2013, nonché la composizione per sesso ed età della popolazione italiana (distribuzione per sesso dei sopravvissuti per singolo anno di età) nell'anno 2016. Sono stati quindi utilizzati i dati di incidenza per età [2] e la sopravvivenza ad un anno (RS), quest'ultima supposta costante per sesso e per età. Si è quindi presupposto che l'incidenza e la prevalenza si distribuissero come una Poisson, mentre per la

TABELLA 14

MCC CARATTERISTICHE CASI INCIDENTI (L LIMIT 95% CI)			
SITE	INCIDENCE	LOWER 95% CI	HIGHER 95% CI
Head and neck	93	70	116
Trunk	20	7	35
Upper limb	43	25	63
Lower limb	32	16	50
Nos	16	5	12
Stage			
Localized	114	42	179
Regional	57	3	124
Distant	16	0	64
Unknown	18	0	67
Immunodepressi	9	2	19

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

TABELLA 15

MCC CARATTERISTICHE CASI INCIDENTI (U LIMIT 95% CI)			
SITE	INCIDENCE	LOWER 95% CI	HIGHER 95% CI
Head and neck	116	87	144
Trunk	25	9	43
Upper limb	53	30	77
Lower limb	40	20	62
Nos	20	6	15
Stage			
Localized	141	53	222
Regional	71	3	153
Distant	20	0	79
Unknown	22	0	83
Immunodepressi	11	3	24

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

definizione dell'intervallo di incertezza al 95% (UI 95%) sono state impostate 1.000 iterazioni. Si riportano in Tabella 16 i risultati del modello.

Si riporta in Figura 3 la distribuzione per età e sesso del tasso di prevalenza stimato e l'UI 95%.

La Tabella 17 riporta la proiezione della prevalenza stimata sulla popolazione italiana al 2016.

Complessivamente si stimano 1.274 casi prevalenti di MCC (95% UI 902 – 1.734). Tale stima risulta più bassa di quella ottenuta utilizzando le stime AIRTUM; si noti, però, come i due intervalli di confidenza siano sostanzialmente sovrapposti, e quindi la stima di prevalenza ottenuta con il modello sopra indicato risulti compatibile con il dato AIRTUM.

MCC: PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO

Ai fini della descrizione del percorso diagnostico terapeutico del paziente con MCC si fa riferimento al lavoro di Cassler et altri [39], di cui si riporta di seguito l'algoritmo decisionale (Figura 4).

Definire approcci standard di trattamento per i pazienti con MCC diventerà ancora più importante in futuro alla luce della sua crescente incidenza nella popolazione. La gestione del paziente attraverso un team multidisciplinare è comunque ritenuto il modo migliore per ottenere il miglior risultato in questo tipo di tumori complessi e aggressivi.

TABELLA 16

MCC: STIMA DI PREVALENZA PER SESSO E CLASSE DI ETÀ			
UNCERTAINTY RESULTS, MCC PREVALENCE (RATES * 100,000), SEX: MALES			
Age	Central value (rates * 100,000)	Lower (rates * 100,000)	Upper (rates * 100,000)
0-54	0,2038	0,1306	0,4443
55-64	0,9167	0,6663	1,0577
65+	7,4705	3,9944	9,9202
All ages	1,7163	0,9547	2,3764
UNCERTAINTY RESULTS, MCC PREVALENCE (RATES * 100,000), SEX: FEMALES			
Age	Central value (rates * 100,000)	Lower (rates * 100,000)	Upper (rates * 100,000)
0-54	0,3205	0,1906	0,4446
55-64	0,6163	0,4548	0,8874
65+	8,947	7,4292	11,9833
All ages	2,4608	1,9887	3,3135

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

TABELLA 17

MCC: PREVALENZA PROIEZIONE DEI TASSI STIMATI SULLA POPOLAZIONE ITALIANA RESIDENTE (2016)								
POPOLAZIONE RESIDENTE			STIMA DI PREVALENZA					
			MALE			FEMALE		
Age	Male	Female	Central value	Lower value	Upper value	Central value	Lower value	Upper value
0-54	19.947.681	19.600.814	41	26	89	63	37	87
55-64	3.745.142	4.002.160	34	25	40	25	18	36
65+	5.763.498	7.606.256	431	230	572	681	565	911
Total	29.456.321	31.209.230	506	281	700	768	621	1034

Fonte: Elaborazione C.R.E.A. Sanità

Secondo lo schema adottato, i dermatologi hanno generalmente il compito di gestire la prima diagnosi differenziale clinica e la biopsia.

Il principale ruolo della diagnostica per immagini è quella di permettere la stadiazione del tumore e quindi la pianificazione della fase chirurgica e radioterapica, nonché la valutazione della risposta ai trattamenti, e quindi la programmazione del follow-up.

Il ruolo del patologo è quello di confermare la natura neoplastica della lesione e quindi di valutare la sua origine epiteliale primaria.

I chirurghi e gli anestesisti sono coinvolti nella escissione/ricostruzione, e nella biopsia del linfonodo sentinella (SLNB).

I radioterapisti partecipano al fine dell'eradicazione della malattia a livello

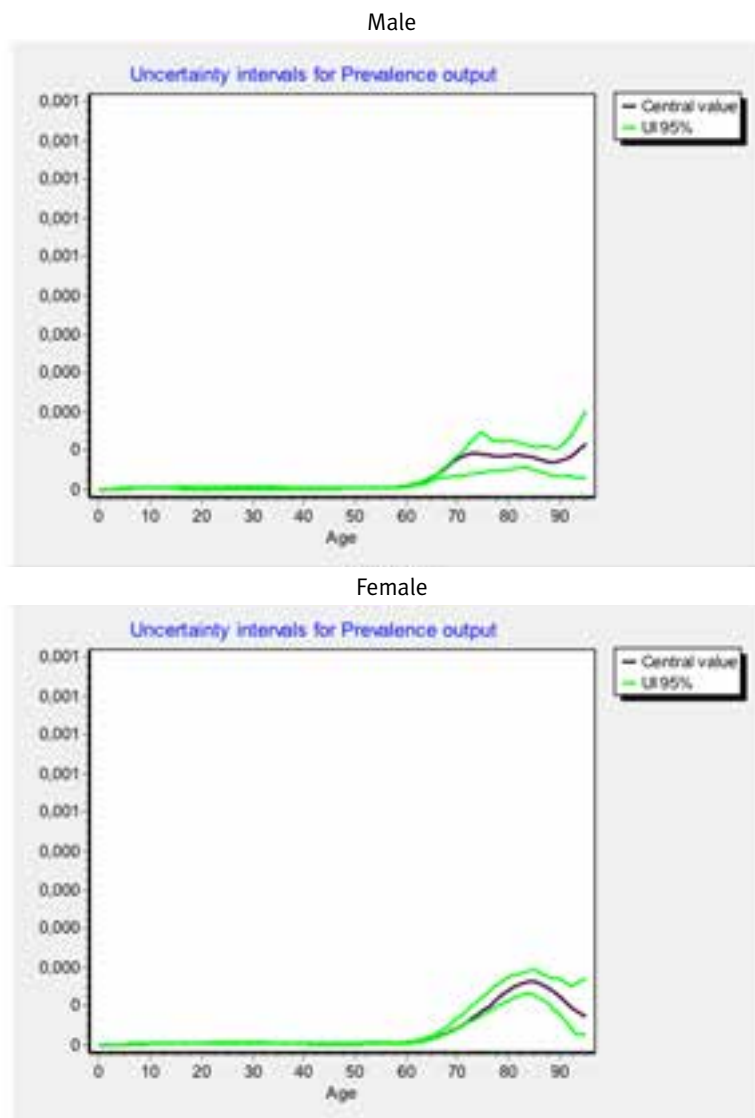
microscopico, attraverso la somministrazione della radio terapia (RT) con intento adiuvante, radicale, o palliativo.

La decisione multidisciplinare sul tipo di trattamento dopo SLNB è di fondamentale importanza per la prognosi. La combinazione intervento chirurgico e RT migliora sia il controllo locoregionale del tumore che la sopravvivenza libera da malattia. Il ruolo della chemioterapia è ad oggi principalmente focalizzata sulla malattia disseminata, il che la rende in gran parte di natura palliativa. Tuttavia, diversi studi clinici sono in corso e l'immunoterapia con nuovi farmaci è al momento in fase di sperimentazione.

Si riporta in Figura 5 la ripartizione della casistica incidente stimata sull'algoritmo

FIGURA 3

MCC: STIMA DI PREVALENZA PER SESSO ED ETÀ (UI 95%)



decisionale per stadiazione della patologia (localizzata, loco-regionale, con metastasi a distanza). La casistica con stadiazione sconosciuta è stata ripartita in modo proporzionale nelle altre categorie rispetto al peso delle stesse sul totale.

MCC: I COSTI DEI PAZIENTI INCIDENTI

È stata effettuata una stima dei costi sostenuti dal SSN per il trattamento dei pazienti incidenti con carcinoma di Merkel.

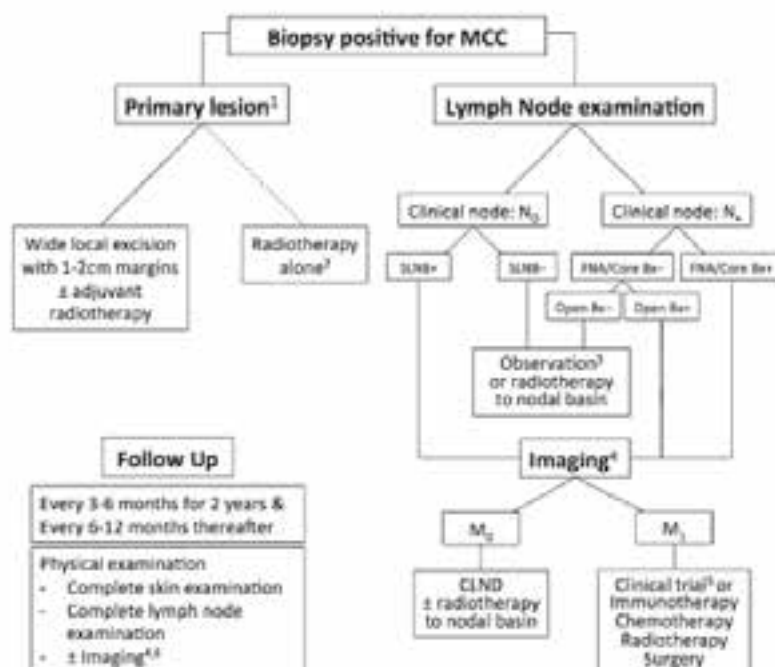
Per quanto concerne le stime economiche, le prestazioni sono state valorizzate in base ai

tariffari nazionali per le attività di ricovero e per le prestazioni ambulatoriali, mentre per i farmaci si è fatto riferimento ai prezzi di vendita dei prodotti. Si noti che mentre per i servizi acquistati da strutture private la valorizzazione economica tramite tariffa praticamente coincide con il costo effettivamente sostenuto, nel caso delle prestazioni erogate direttamente da strutture pubbliche si tratta di una proxy del costo.

Tramite l'ausilio del modello di meta analisi precedentemente presentato sono stati stimati tra i 205 ed i 254 nuovi casi incidenti all'anno; di questi presentano solamente una lesione primaria tra i 125 e i 154 pazienti. Nel caso in

FIGURA 4

MCC: ALGORITMO DECISIONALE



Fonte: Cassler et al., 2016

cui ad un paziente venga diagnosticata, dopo essere stato sottoposto a biopsia escissionale della cute e/o dei tessuti molli e successive TAC e PET total body, una lesione primaria senza la presenza di alcuna metastasi sistemica, la pratica prevede sostanzialmente tre percorsi terapeutici alternativi: il primo ricorre esclusivamente alla radioterapia, il secondo si esplica tramite asportazione chirurgica della lesione cutanea ed il terzo, infine, si basa sulla combinazione delle due precedenti alternative.

Secondo l'expert opinion, solamente il 5,0% (tra i 6 e gli 8 pazienti) di coloro che sono colpiti da lesione primaria senza metastasi viene sottoposto alla sola radioterapia; infatti, dei rimanenti pazienti con medesima diagnosi, il 70% (tra gli 83 e i 102 pazienti) viene trattato chirurgicamente ed il residuale 30% (tra i 36 e i 42 pazienti) dopo l'asportazione della lesione viene sottoposto a delle sedute di radioterapia.

In particolare, un paziente che presenta lesione primaria senza metastasi sistemiche e che viene sottoposta a 30 sedute di radioterapia ha un costo per il SSN di circa € 4.010,29, mentre il costo sale a € 4.391,48 a paziente se si considerano coloro che subiscono

esclusivamente l'asportazione chirurgica della lesione. Infine, se il trattamento prevede sia l'asportazione chirurgica che successiva radioterapia il costo sostenuto per ciascun paziente sarà di € 5.733,98.

Pertanto il costo complessivo a carico del SSN per i pazienti con carcinoma di Merkel non metastatico si stima compreso tra € 594.977,86 e € 720.840,44.

Qualora i pazienti, nonostante la TAC e la PET total body presentino esito negativo, abbiano il linfonodo sentinella positivo, devono essere sottoposti a trattamento chirurgico con contemporanea linfadenectomia; a seconda dei casi, oltre i due richiamati trattamenti, i pazienti possono anche essere sottoposti a delle sedute di radioterapia. In particolare, secondo le stime prodotte dal modello sarebbe tra 31 e 39 il numero di pazienti sottoposti a trattamento chirurgico e svuotamento linfonodale e altrettanti sarebbero quelli che vengono trattati per circa un mese anche con la radioterapia. Sulla base di queste premesse risulta che trattare un paziente con linfonodo sentinella positivo sottoposto ad asportazione della lesione e svuotamento linfonodale costa circa € 6.000,74.

FIGURA 5

MCC ALGORITMO DECISIONALE: RIPARTIZIONE DEI CASI INCIDENTI

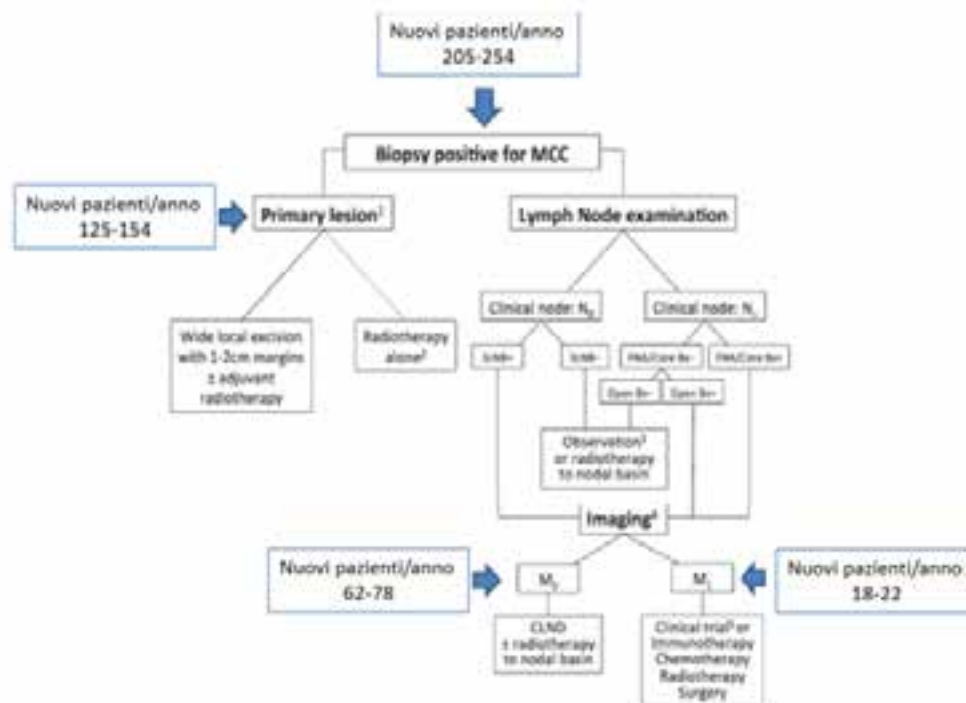


TABELLA 18

VALORIZZAZIONE DEI COSTI

PRESTAZIONE (CODICE)	CODICE	TARIFFA (€)
Biopsia escissionale	91.40.5	27,17
TAC total body ¹	87.41.1+88.01.6+87.03.1+87.03.8	522,99
PET	92.18.6	1.071,65
Radioterapia	92.24.1	44,75 (per seduta)
Asportazione radicale di lesione della cute ²	procedura 864	1.723,69 (tariffa media)
Asportazione di linfonodi regionali ³	procedura 403	1.609,26 (tariffa media)
Chemioterapia (cisplatino ⁴ + etoposide ⁵)		263,50 (per ciclo)

¹Rimane esclusa dal costo della TAC total body la tariffa relativa alla TAC effettuata agli arti. Pertanto, in alcuni casi il costo totale del trattamento potrebbe risultare sottostimato.

²Per la determinazione della tariffa media sono stati considerati i DRG 226, 227, 265 e 266. Si tenga altresì presente che per la determinazione della tariffa media si è fatto riferimento alle tariffe previste per i ricoveri diurni.

³Per la determinazione della tariffa media si è fatto riferimento alla procedura di asportazione di linfonodi regionali ed i DRG considerati sono stati il 266, 269, 270. Si tenga altresì presente che per la determinazione della tariffa media si è fatto riferimento alle tariffe previste per i ricoveri ordinari con durata di degenza > 1 giorno e entro soglia.

⁴Chemioterapia 5 cicli ogni 3 settimane (cisplatino + etoposide come piccole cellule polmone): cisplatino 75 mg/m² al giorno 1; etoposide 100 mg/m² (ev) giorno 1; etoposide 200 mg/m² (p.o.) giorni 2,3 e 4. Cisplatino acc 1 fl 100 ML mg/ml € 38,34; Ditta: Accord Healthcare Italia.

⁵Etoposide sand Ev 5 ml 20 mg/ml² 11,7; Ditta: Sandoz Spa. Vepesid (etoposide) 10 Cps 100 mg² 190,21; Ditta: Bristol-myers Squibb.

⁶Un ciclo ogni 3 settimane.

Fonte: elaborazione C.R.E.A. Sanità su nomenclatori nazionali

Se ai cennati costi aggiungessimo quelli relativi alle sedute di radioterapia [30], il costo per paziente aumenterebbe a € 7.343,24.

Pertanto il costo complessivo a carico del SSN per i pazienti con carcinoma di Merkel che presentano il linfonodo sentinella positivo si stima compreso tra € 413.663,38 e € 520.415,22.

Se gli esami diagnostici (TAC e PET) rilevano la presenza di metastasi sistemiche a distanza (come ad esempio alle ossa oppure al polmone), il percorso terapeutico prevede la somministrazione di alcuni cicli di chemioterapia. Nello specifico a questi pazienti viene applicato il medesimo protocollo previsto per il tumore a piccole cellule del polmone che si basa sulla somministrazione di 5 cicli di cisplatino ed etoposide. In aggiunta alla chemioterapia, circa il 90,0% dei pazienti si sottopone anche alla radioterapia e le TAC di controllo per la verifica della progressione della malattia vengono fatte ogni 3 mesi, ovvero circa quattro in un anno. In particolare, se si considera che il modello ha stimato tra i 18 ed i 22 pazienti con metastasi sistemiche a distanza e che solamente un 10,0% di questi fa unicamente la chemioterapia, se ne ricava che un paziente metastatizzato costa al sistema € 5.031,27. Infine, qualora nel calcolo tenessimo conto anche delle sedute radioterapiche, il costo totale per paziente diventerebbe € 6.373,77.

Sembra doveroso sottolineare che in tale valorizzazione non è stata inclusa l'eventuale chirurgia su metastasi a distanza essendo questa una procedura applicata solo in un numero limitato di centri nonché complessa da valorizzare a causa della differente collocazione di metastasi singole.

Pertanto il costo complessivo a carico del SSN per i pazienti con carcinoma di Merkel e metastasi sistemiche a distanza si stima compreso tra € 112.042,86 e € 137.537,94.

Riassumendo il costo complessivo annuo a carico del SSN per i nuovi pazienti con carcinoma di Merkel (metastatico e non) varia tra € 1.120.684,10 e € 1.378.793,60, incidendo in modo molto modesto (circa lo 0,001%) sulla spesa sanitaria pubblica.

Bibliografia

- [1] Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:832-41.
- [2] AIRTUM Working Group: Italian Cancer Figures - Report 2015 The Burden Of Rare Cancers In Italy. *Epidemiologia & Prevenzione*, n° 1 supplemento 2, febbraio 2016.
- [3] Alsina M, Marcos-Gragera R, Capdevila J, Buxó M, Ortiz RM, Barretina P, Vilardell L, Brunet J, Beltran M, Izquierdo Á. Neuroendocrine tumors: a population-based study of incidence and survival in Girona Province, 1994-2004. *Cancer Epidemiol*. 2011 Dec;35(6):e49-54. doi: 10.1016/j.canep.2011.05.011. Epub 2011 Aug 16.
- [4] Becker JC. Merkel cell carcinoma. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 7):vii81-vii85.
- [5] Bhatia S, Afanasiev O, Nghiem P. Immunobiology of Merkel cell carcinoma: Implications for immunotherapy of a polyomavirus-associated cancer. *Curr Oncol Rep* 2011; 13(6):488-97.
- [6] Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyoma virus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319:1096-100.
- [7] Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, Vohra NA, Wong JH, Zervos EE. Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States. *Am Surg*. 2015 Aug;81(8):802-6.
- [8] Fondain M, Du Thanh , Bessaoud F, Dereure , Tretarre B, Guillot B. Epidemiological trends in Merkel cell carcinoma in southern France: a registry-based study. *Br J Dermatol*. 2016 Aug 12. doi: 10.1111/bjd.14950.
- [9] Girschik J, Thorn K, Beer TW, Heenan PJ, Fritsch L. Merkel cell carcinoma in Western Australia: a population-based study of incidence and survival. *Br J Dermatol*. 2011 Nov;165(5):1051-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10493.x. Epub 2011 Sep 29.
- [10] Goon PK, Greenberg DC, Igali L, Levell NJ. Merkel Cell Carcinoma: rising incidence in the East of England. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug 12. doi: 10.1111/jdv.13828.
- [11] Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol*. 2005 Jan 1;89:1-4.
- [12] Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(11):793-801.
- [13] Kukko H, Böhling T, Koljonen V, et al. Merkel cell carcinoma - a population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases. *Eur J Cancer* 2012; 48(5):737-42.
- [14] Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: Analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:751-61.
- [15] Lyhne D, Lock-Andersen J, Dahlstrøm K, Drzewiecki KT, Balslev E, Muhic A, Krarup-Hansen A. Rising incidence of Merkel cell carcinoma. *J Plast Surg Hand Surg*. 2011 Dec;45(6):274-80. doi:

- 10.3109/2000656X.2011.613233.
- [16] Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:204-08.
- [17] Mills LA, Durrani AJ, Watsor JD .Merkel cell carcinoma in South East Scotland, 1993-2003. *Surgeon*, 1 June 2006 133-138
- [18] Muirhead R, Ritchie DM. Partial regression of Merkel cell carcinoma in response to withdrawal of azathioprine in an immunosuppression-induced case of metastatic Merkel cell carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19.
- [19] NCCN Guidelines™ Version 2 (2013). Merkel Cell Carcinoma.
- [20] Pectasides D, Pectasides M, Psyrris A, et al. Cisplatin-based chemotherapy for Merkel cell carcinoma of the skin. *Cancer Invest* 2006; 24:780-5.
- [21] Prieto I, Pérez de la Fuente T, Medina S, Castelo B(4), et al. Merkel cell carcinoma: An algorithm for multidisciplinary management and decision-making. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Feb;98:170-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.10.008. Epub 2015 Nov 10.
- [22] Poulsen M, Rischin D, Walpole E, et al. 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; 21:4371-6.
- [23] Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993–2007. *European Journal of Cancer* 47 2011) 579-585.
- [24] Robertson JP, Liang ES, Martin RC. Epidemiology of Merkel cell carcinoma in New Zealand: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2015 Sep;173:835-7. doi: 10.1111/bjd.13782. Epub 2015 Jul 21.
- [25] Rollison DE, Giuliano AR, Becker JC. New virus associated with Merkel cell carcinoma development. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:874-80.
- [26] Rubió-Casadevall J, Hernandez-Pujol AM, Ferreira-Santos MC, et al.. Trends in incidence and survival analysis in non-melanoma skin cancer from 1994 to 2012 in Girona, Spain: A population-based study. *Cancer Epidemiol*. 2016 Sep 14;45:6-10. doi: 10.1016/j.canep.2016.09.001.
- [27] Shehnaz K, Hussain, Jan Sundquist, Kari Hemminki, Incidence Trends of Squamous Cell and Rare Skin Cancers in the Swedish National Cancer Registry Point to Calendar Year and Age-Dependent Increases. *Journal of Investigative Dermatology* (2010) 130, 1323–1328; doi:10.1038/jid.2009.426; published online 21 January 2010
- [28] Sihto H, Kukko H, Koljonen V, Sankila R, Bohling T, Joensuu H. Clinical factors associated with Merkel cell polyomavirus infection in Merkel cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:938-45.
- [29] Soult MC, Filiberti EC, Silverberg ML, Perry RR. Merkel cell carcinoma: high recurrence rate despite aggressive treatment. *J Surg Res* 2012; 177:75-80.
- [30] Spurgeon ME, Lambert PF. Merkel cell polyomavirus: a newly discovered human virus with oncogenic potential. *Virology* 2013; 435:118-30.
- [31] Sridharan V, Muralidhar V, Margalit DN, et al. Merkel Cell Carcinoma: A Population Analysis on Survival. . *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Oct;14(10):1247-1257.
- [32] Tai PT, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000; 18:2493-9.
- [33] Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. [Article in English, Spanish] *Actas Dermosifiliogr*. 2016 May;107(4):318-28. doi: 10.1016/j.ad.2015.12.008. Epub 2016 Feb 4.
- [34] Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85:2589-95.
- [35] Youlten DR, Soyer HP, Youl PH, Fritschi L, Baade PD .Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia, 1993-2010. *JAMA Dermatol*. 2014 Aug;150(8):864-72. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.124.
- [36] Zaar O, Gillstedt M, Lindelöf B, Wennberg-Larkö AM, Paoli J. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. . *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct;30(10):1708-1713. doi: 10.1111/jdv.13698. Epub 2016 May 2.
- [37] Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE and Vos T (2013): Meta-analysis of prevalence. *Journal of Epidemiology and Community Health* 67: 974-978.
- [38] Albores Saavedra, J. , Batich, K. , Chable Montero, F., Sagy, N. , Schwartz, A. M. and Henson, D. E. (2010), Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *Journal of Cutaneous Pathology*, 37: 20-27. doi :10.1111/j.1600-0560.2009.01370.
- [39] Cassler NM, Merrill D, Bichakjian CK, Brownell I. Merkel Cell Carcinoma Therapeutic Update. *Current treatment options in oncology*. 2016;17(7):36. Epub 2016/06/06. doi: 10.1007/s11864-016-0409-1. PubMed PMID: 27262710; PubMed Central PMCID: PMC45690804.
- [40] Vilar-Coromina N, Perez Bueno F, Alsina Maqueda M, Vilardell Gil L, Izquierdo Font A, Marcos-Gragera R. [Merkel cell cancer of the skin: population-based incidence and survival, 1995-2005]. *Medicina clinica*. 2009;132(18):701-3. Epub 2009/05/08.

Allegato 1. Search Strategy

("Incidence"[Mesh] OR incidenc*[tiab] OR "Prevalence"[Mesh] OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR prevalen*[tiab] OR crossectional*[tiab] OR epidemiology[tiab] OR frequency[tiab] OR burden[tiab])

AND(("carcinoma,merkel cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "merkel cell carcinoma"[All Fields] OR ("merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "merkel cell cancer"[All Fields]) OR ("carcinoma, merkel cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "merkel cell

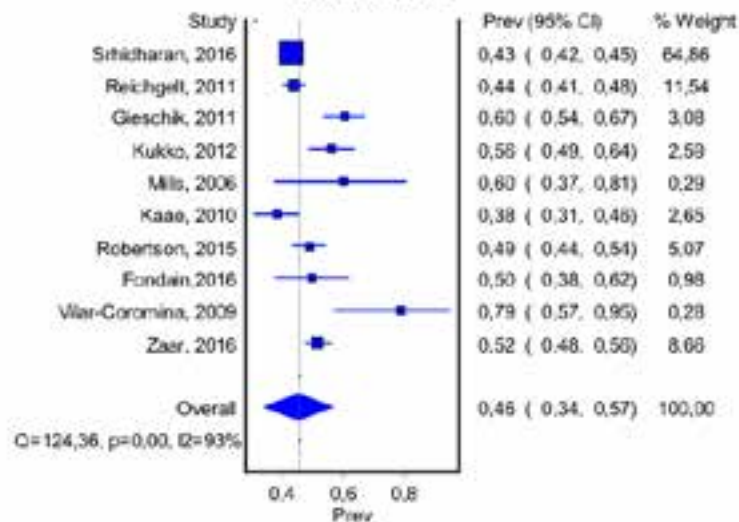
carcinoma"[All Fields] OR ("merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields])) OR ("merkel cell tumour"[All Fields] OR "carcinoma, merkel cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "merkel cell carcinoma"[All Fields] OR ("merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "merkel cell tumor"[All Fields]) OR ("carcinoma, merkel cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "merkel cell carcinoma"[All Fields] OR ("merkle"[All Fields] AND "tumors"[All Fields]))

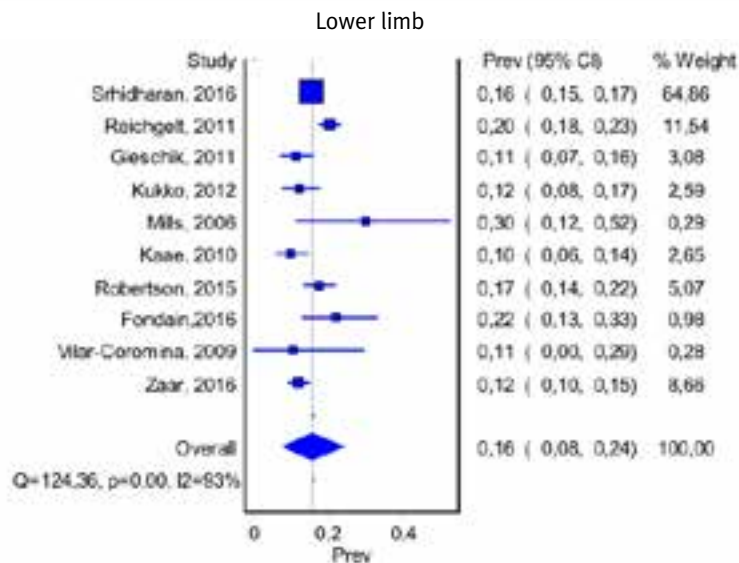
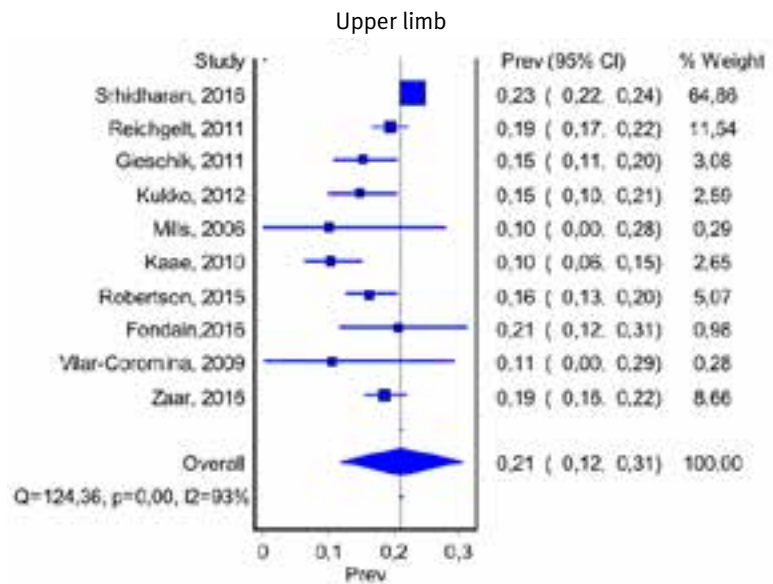
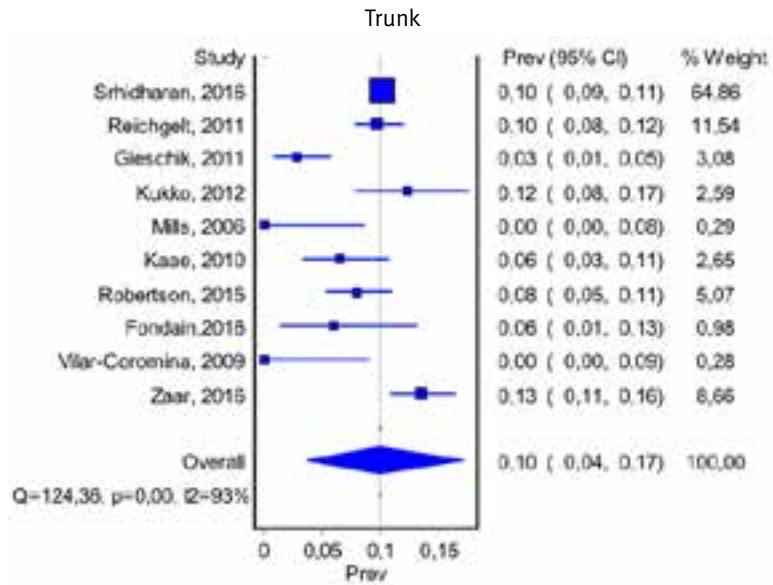
Result:	
488	
Translations:	
Merkel Cell Cancer	"carcinoma, merkel cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "merkel cell carcinoma"[All Fields] OR ("merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "merkel cell cancer"[All Fields]
Merkel Cell Carcinoma	"carcinoma, merkel cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "merkel cell carcinoma"[All Fields] OR ("merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields])
Merkel Cell Tumor	"merkel cell tumour"[All Fields] OR "carcinoma, merkel cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "merkel cell carcinoma"[All Fields] OR ("merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "merkel cell tumor"[All Fields]
Merkle Tumors	"carcinoma, merkel cell"[MeSH Terms] OR ("carcinoma"[All Fields] AND "merkel"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "merkel cell carcinoma"[All Fields] OR ("merkle"[All Fields] AND "tumors"[All Fields])

Allegato 2. MCC stima delle caratteristiche alla diagnosi: meta-analisi

Study	LOCALIZZAZIONE					
	Casi	Head and neck	Trunk	Upper limb	lower limb	Skin,NOS (non noto)
Srividharan, 2016 [31]	4543	1970	458	1041	706	368
Reichgelt, 2011 [23]	808	357	78	156	164	53
Gieschik, 2011 [9]	215	130	6	33	24	22
Kukko, 2012 [13]	181	102	22	27	22	8
Mills, 2006 [17]	20	12	0	2	6	0
Kaae, 2010 [12]	185	71	12	19	18	65
Robertson, 2015 [24]	355	174	28	58	62	33
Fondain,2016 [8]	68	34	4	14	15	1
Vilar-Coromina, 2009 [40]	19	15	0	2	2	0
Zaar, 2016 [36]	606	314	81	113	73	25

Head and neck

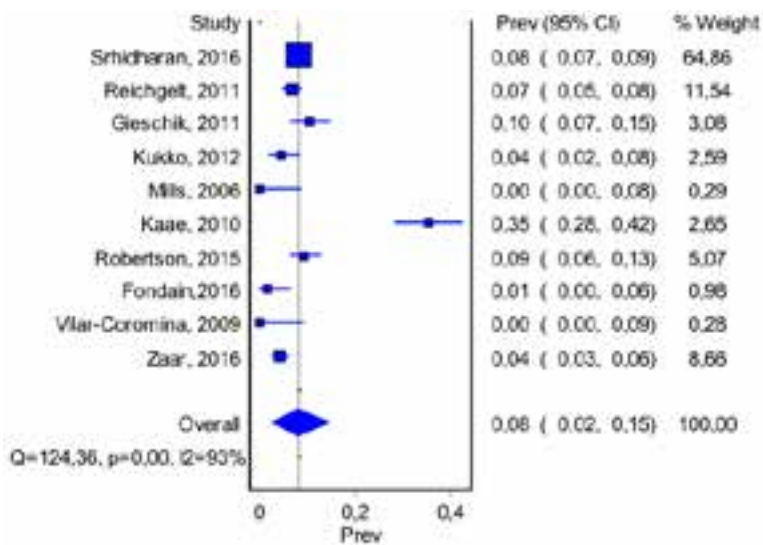






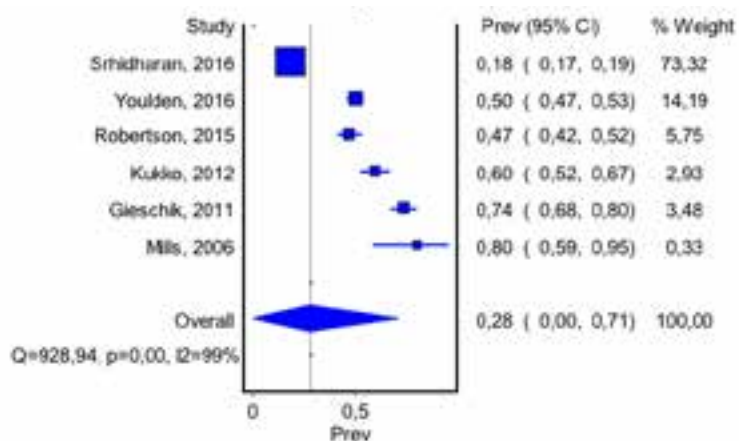
ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

NOS

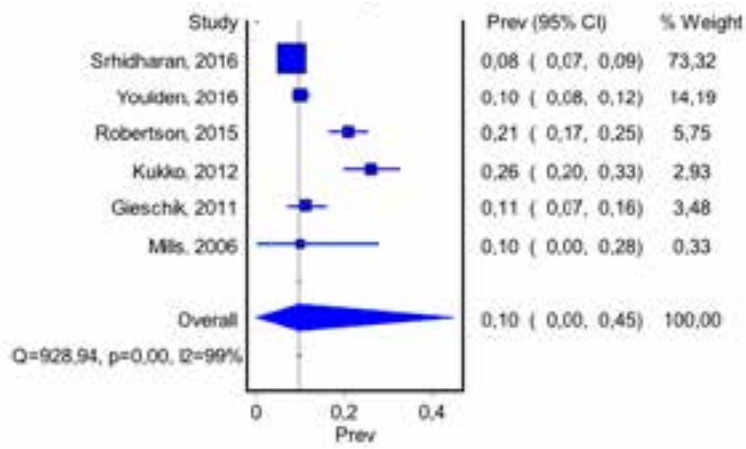


STADIAZIONE (1)						
Studi	Casi	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Unknown
Srhidharan, 2016 [31]	4543	816	356	857	357	2157
Youlden, 2016 [35]	879	438	89	102	136	114
Robertson, 2015 [24]	356	168	74	38	0	76
Kukko, 2012 [13]	181	108	47	18	8	0
Gieschik, 2011 [9]	215	159	24	11	0	21
Mills, 2006 [17]	20	16	2	2	0	0

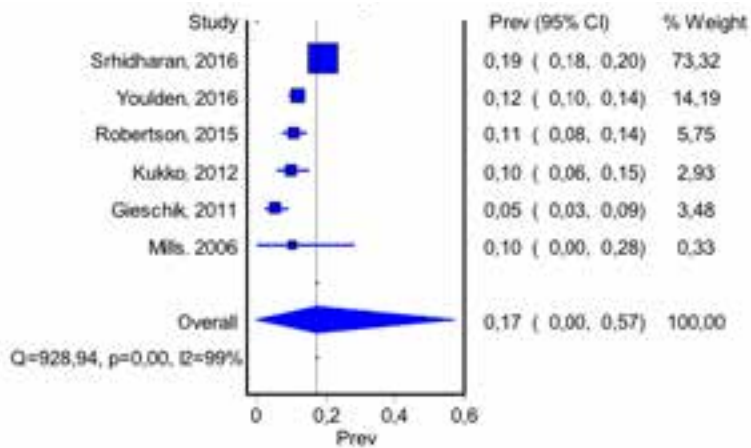
Stage I



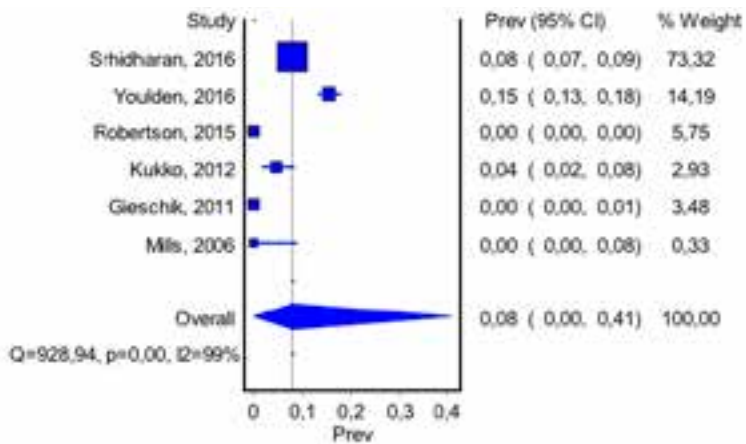
Stage II



Stage III

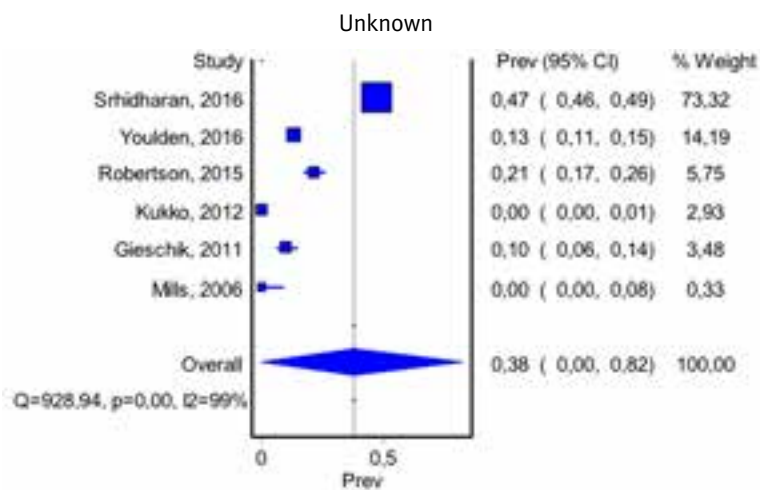


Stage IV

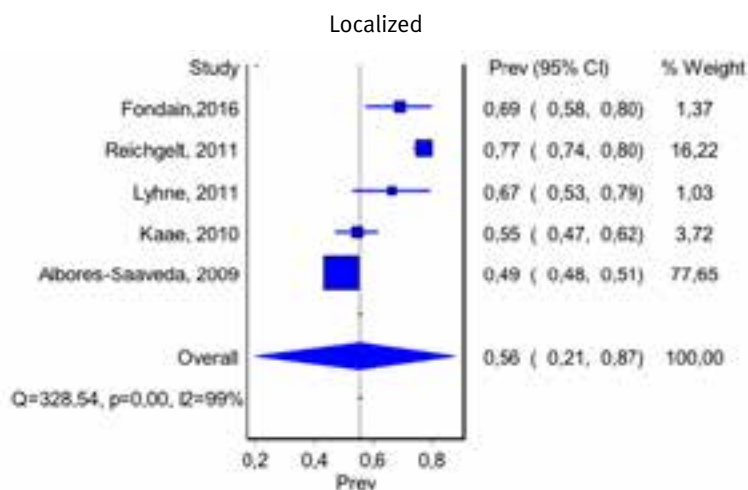




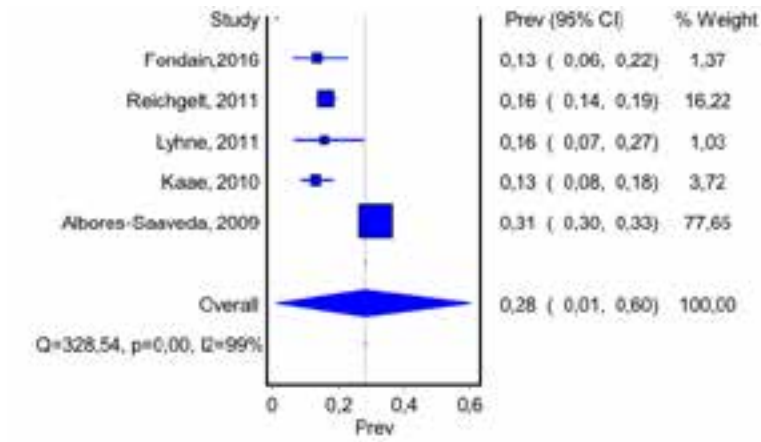
ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



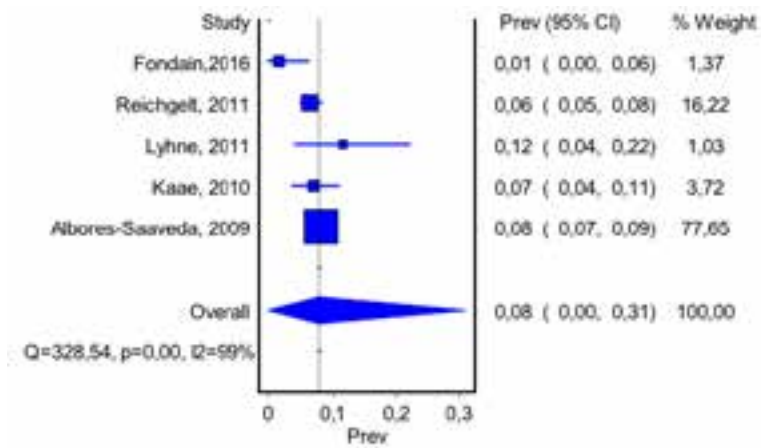
STADIAZIONE (2)					
Study	Casi	Localized	Regional	Distant	Unknown
Fondain,2016 [8]	68	47	9	1	11
Reichgelt, 2011 [23]	808	625	131	52	0
Lyhne, 2011 [15]	51	34	8	6	3
Kaae, 2010 [12]	185	101	24	13	47
Albores-Saaveda, 2009 [38]	3870	1906	1213	316	432
Hodgson, 2005 [11]	1124	576	329	95	124
Agelli, 2003 [1]	1034	507	281	81	165



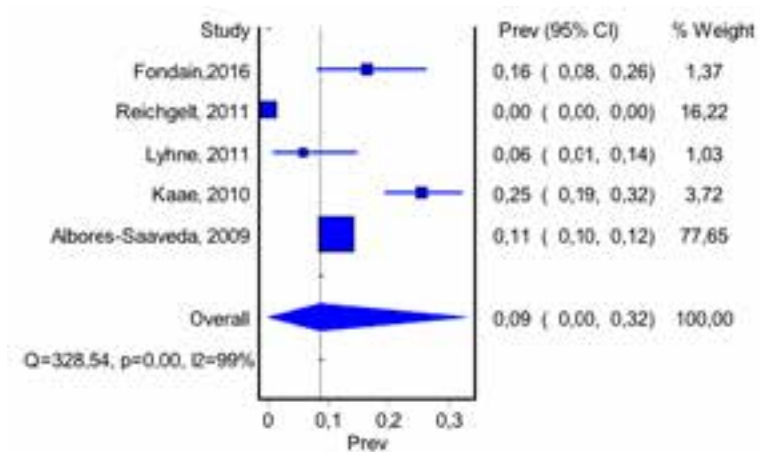
Regional



Distant

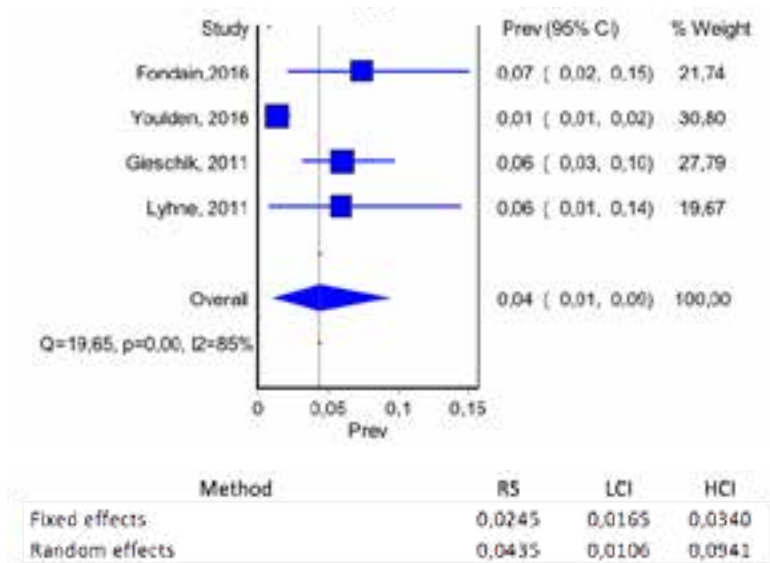


Unknown



IMMUNOSOPPRESSIONE			
Study	Casi	Immunosoppressi	
		SI	NO
Fondain, 2016 [8]	68	5	63
Youlden, 2016 [35]	879	12	867
Gieschik, 2011 [9]	215	13	202
Lyhne, 2011 [15]	51	3	48

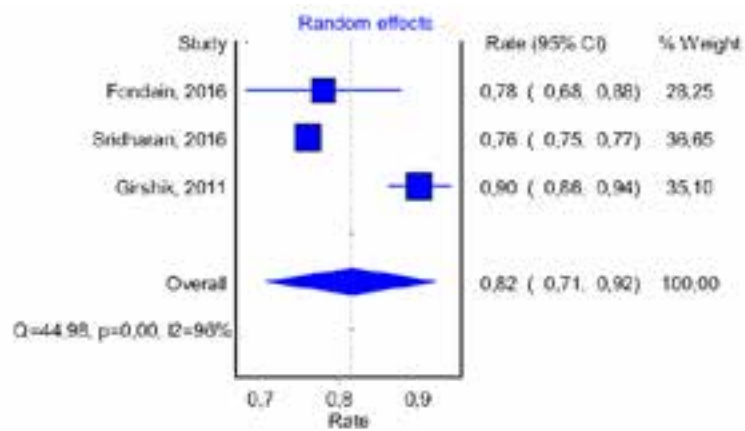
Immunosoppressione: SI



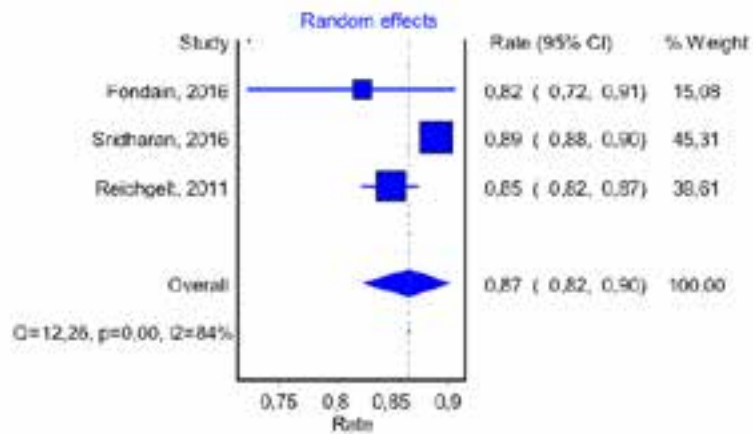
SOPRAVVIVENZA			
Studio	Casi	OS (95%CI)	RS (95% CI)
Rubiò-Casdevall, 2016 [26]	15 11	3 years: 42.9 (27.9-65.7) 5 years: 27.6 (14.9-51.1)	56.6 (38.4-83.3) 44.2 (26.3-74.2)
Fondain, 2016 [8]	68	1 year: 78 5 years: 40 10 years: 20	82 50 32
Sridharan, 2016 [31]	4543	1 year: 76 5 years: 42	89 73
Girschik, 2011 [9]	215	1 year: 90 (85-93) 2 years: 75 (58-80) 3 years: 68 (71-74) 5 years: 64 (56-71)	
Reichgelt, 2011 [23]	798		1 year: 85 3 years: 70 5 years: 62 10 years: 47

OS= Overall Survival RS= Relative Survival

Sopravvivenza ad un anno meta analisi

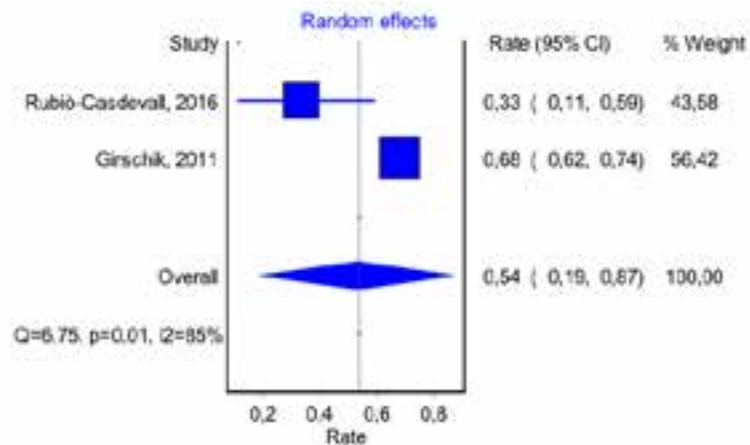


Method	OS	LCI	HCI
Random effects	0,8155	0,7069	0,9240

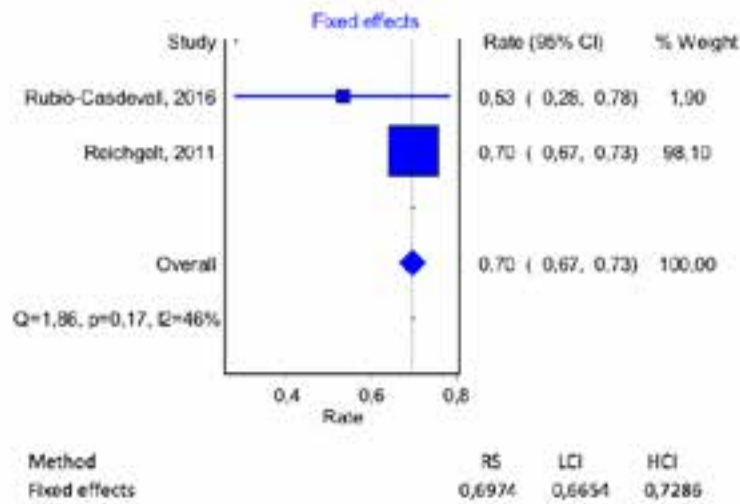


Method	OS	LCI	HCI
Random effects	0,8653	0,8247	0,9013

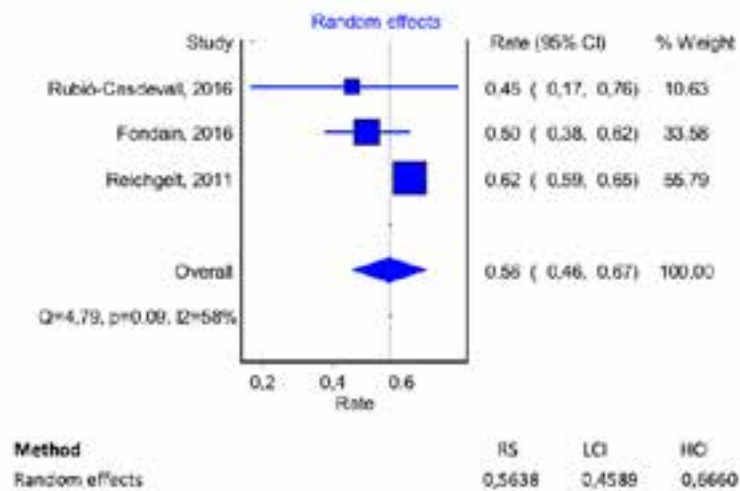
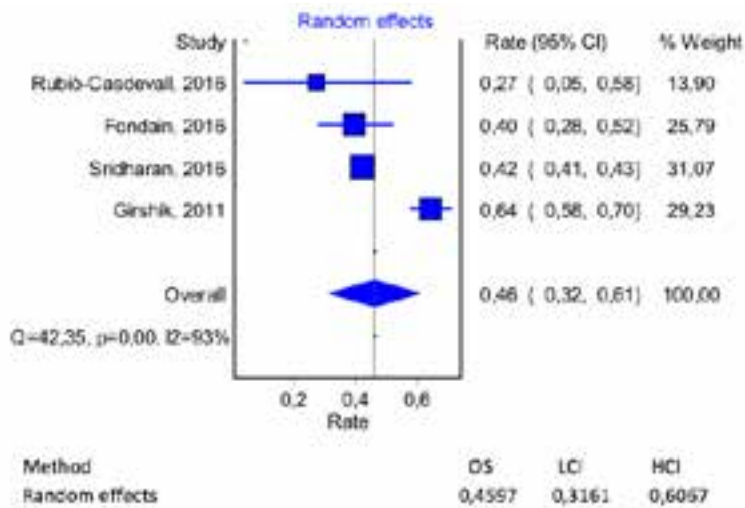
Sopravvivenza a tre anni meta analisi



Method	OS	LCI	HCI
Random effects	0,5370	0,1891	0,8684



Sopravvivenza a cinque anni meta analisi





QIIPH - 2018, VOLUME 7, NUMBER 3

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH