

Allegato 2

LA RADIOTERAPIA NEL TUMORE DEL MERKEL.

La radioterapia è una componente fondamentale del trattamento multimodale del tumore di Merkel, spesso combinata con chirurgia e/o chemioterapia, per ottimizzare il controllo della malattia e migliorare la sopravvivenza.

A seconda della stadiazione clinico-radiologica cambia la finalità e la prescrizione del trattamento radiante.

- **Stadio I:** tumore limitato al derma, senza coinvolgimento dei linfonodi
- **Stadio II:** tumore più grande o con caratteristiche più aggressive, ancora senza coinvolgimento linfonodale
- **Stadio III:** coinvolgimento dei linfonodi regionali
- **Stadio IV:** metastasi a distanza

Si distinguono quindi due principali situazioni:

- 1) malattia curabile con trattamento loco-regionale chirurgico
- 2) malattia non operabile

Il cardine del trattamento per i pazienti con carcinoma a cellule di Merkel (MCC) localizzato è l'escissione locale ampia (WLE), seguita da radioterapia (RT) del letto tumorale e gestione del bacino nodale. (1)

I margini devono essere indenni. Per i pazienti con margini di resezione stretti o dubbi, la radioterapia postoperatoria del letto tumorale è obbligatoria. (1)

La dose ottimale di RT adiuvante tuttavia non è ancora chiara, i dati suggeriscono che una dose tra 50-60 Gy, somministrata in frazioni quotidiane di circa 2 Gy, è indicata per ottenere un buon controllo locale di malattia. (1) Secondo le linee guida NCCN le dosi del trattamento adiuvante dovrebbero essere > 60 Gy nel caso di margini positivi (Fig 1.)

In casi selezionati con **MCC a rischio molto basso (T1 N0 M0; diametro T <1 cm)** e senza fattori prognostici sfavorevoli, potrebbe non essere necessaria alcuna radioterapia aggiuntiva dopo ampia escissione chirurgica, ma la decisione dovrebbe essere presa da esperti presso centri di riferimento ad alto volume. (1)

L'irradiazione dei volumi linfonodali nel rischio molto basso è legata alla conferma istologica di una SLNB negativa, in ogni caso la decisione tra osservazione e radioterapia adiuvante del distretto linfonodale deve essere presa dal team multidisciplinare del centro di riferimento, dopo aver considerato l'esperienza del chirurgo e la fiducia riposta nella procedura di SLNB. (1)

Nei casi di **MCC localmente avanzato**, stadio III, la radioterapia adiuvante è mandatoria in associazione a dissezione linfonodale, previa attenta valutazione nel team multidisciplinare.

Riguardo alla radioterapia dei linfonodi loco-regionali l'NCCN suggerisce approcci diversi a seconda dei diversi quadri clinici. (Fig 2)

Quando la chirurgia non è praticabile, **la radioterapia definitiva** del tumore primario è un approccio alternativo con dosi ≥ 60 Gy (1) (Fig 1)

La radioterapia palliativa è stata valutata principalmente in studi retrospettivi. In uno studio che applicava una singola frazione di 8 Gy, è stata documentata una risposta completa con quasi l'80% di

controllo della lesione in campo nel 45% dei pazienti. Un altro studio che confrontava 8 Gy come frazioni singole o multiple (3,8 Gy) ha documentato una risposta completa nel 10% contro il 48% e un tasso di recidiva del 41% contro il 5% ($P = 0,04$), rispettivamente. I pazienti con scarso performance status dovrebbero essere considerati per un programma di ipofrazionamento a dosi inferiori (ad esempio, 20 Gy in 5 frazioni o 30 Gy in 10 frazioni), che può comunque portare alla regressione del tumore. (1)

Dal punto di vista della tecnica, la radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) è considerata la migliore pratica quando si associa a trattamento con radioterapia a intensità modulata (IMRT).

Utile l'uso del bolus per ottenere una dose cutanea adeguata. Ove clinicamente fattibile, si raccomanda di utilizzare margini ampi (5 cm) attorno al sito primario del T, tenendo conto dei vincoli anatomici. Se si utilizza il fascio di elettroni, è necessario scegliere un'isodose di energia e prescrizione che fornisca una dose adeguata ai margini laterali e profondi. (2)

Anche le linee guida AIOM 2021 – sistema nazionale LG – riprendono in 3 quesiti il ruolo della radioterapia esclusiva ed adiuvante (Fig 3) in linea con quanto riportato tranne per i casi di MCC a rischio molto basso. (3)

Fig 1 NCCN Guidelines Version 2.2025

Following Resection of Primary MCC	RT Dosing
Adjuvant RT	
• Negative resection margins	50–56 Gy
• Microscopically positive resection margins	56–60 Gy
• Grossly positive resection margins and further resection not possible	60–66 Gy
No Previous Resection of Primary MCC	
Unresectable	60–66 Gy
Surgery refused by patient	60–66 Gy
Surgery would result in significant morbidity	60–66 Gy

Fig 2 NCCN Guidelines Version 2.2025

Node Dissection Status	RT Dosing
• No SLNB or LN dissection	
▶ Clinically evident lymphadenopathy	60–66 Gy ^{c,d}
▶ Clinically node negative, but at risk for subclinical disease	46–50 Gy
• SLNB without LN dissection	
▶ SLN negative — RT not routinely indicated	Observation
▶ SLN positive	50–56 Gy
• After LN dissection with multiple involved nodes and/or ENE ^e	60–66 Gy

Fig 3 Quesiti LG

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della Raccomandazione clinica
Bassa	Nel MCC in stadio III un'ampia resezione chirurgica con margini negativi + linfadenectomia dovrebbe essere presa in considerazione in associazione a RT adiuvante (7-12).	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con MCC localmente avanzato non resecabile, la RT può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla chemioterapia con cis/carboplatino + etoposide (14-18).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Fig 3 Quesiti LG

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti con MCC sottoposti a chirurgia radicale, la RT adiuvante sulla sede del tumore primitivo può essere presa in considerazione eccetto che negli stadi I con T < 2 cm N0 rispetto al follow-up (19).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti con MCC operato con pN+ o LS positivo, la RT adiuvante sulle sedi linfonodali dovrebbe essere presa in considerazione (20).	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia:

1. Merkel-cell carcinoma: ESMOeEURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. I. Lugowska , J. C. Becker , P. A. Ascierto , M. Veness , A. Blom , C. Lebbe , E. Migliano , O. Hamming-Vrieze , M. Goebeler , H. Kneitz , P. Nathan , P. Rutkowski , M. Slowinska , D. Schadendorf1 , J. M. Piulats , F. Petrelli , A. C. J. van Akkooi & A. Berruti , on behalf of the ESMO Guidelines Committee. ESMO, 30 aprile 2024.
2. NCCN Guidelines Version 2.2025, Merkel Cell Carcinoma
3. Linee guida NEOPLASIE NEUROENDOCRINE AIOM, 18 marzo 2022.