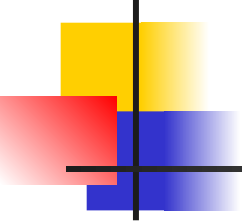




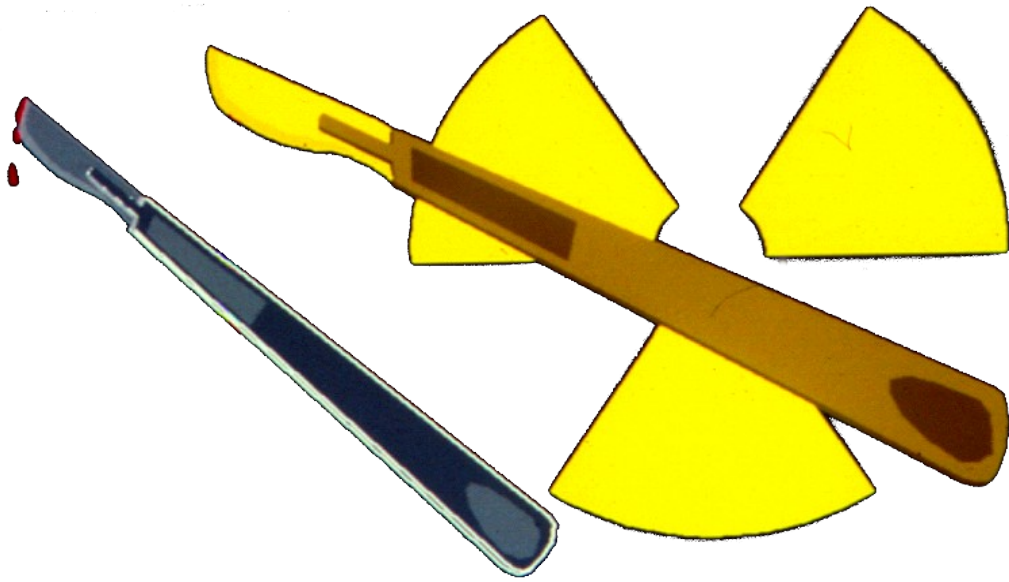
TUMORI NEUROENDOCRINI INNOVAZIONI NELLA TERAPIA

***Dott.ssa Daniela Maronta
Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara***





LA RADIOTERAPIA ONCOLOGICA IL BISTURI INVISIBILE



Il radioterapista oncologo però non rimuove macroscopicamente e manualmente il tumore come fa il chirurgo, ma si comporta come un “cecchino” che attraverso un sistema elettronico altamente tecnologico, utilizza queste “radiazioni intelligenti” per combattere il tumore.

LA SCOPERTA DEI RAGGI X E L'INIZIO DEL SUO UTILIZZO A SCOPO TERAPEUTICO IN MEDICINA



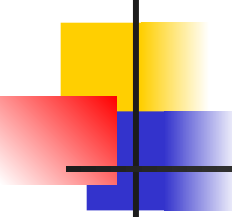
W.C. Roentgen
Scoperta dei
raggi X nel 1895.
Premio Nobel
per la fisica nel
1901



Coniugi Curie, scoperta della
radioattività
Maria Curie Premio Nobel per la
fisica nel 1903
Premio Nobel per la chimica nel
1911

G. Chitotot, Medico e pittore.
Autoritratto 1910.
Il **primo tentativo** di curare il
tumore mammario con la
radioterapia





L'EVOLUZIONE TECNOLOGICA NEGLI ANNI 70-80

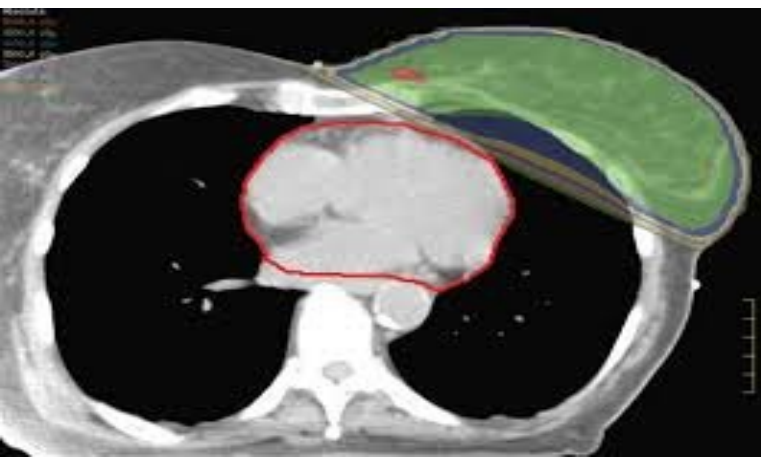


Godfrey Hounsfield
Nobel 1979 per la medicina

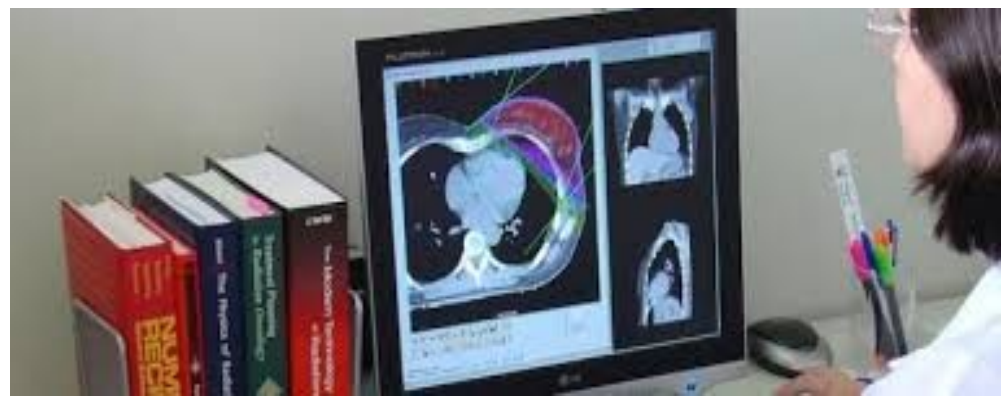
L'avvento della TAC



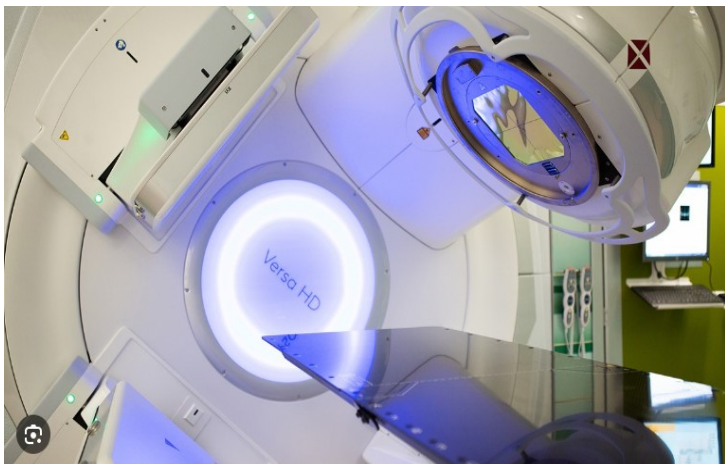
TAC in radioterapia anni '80



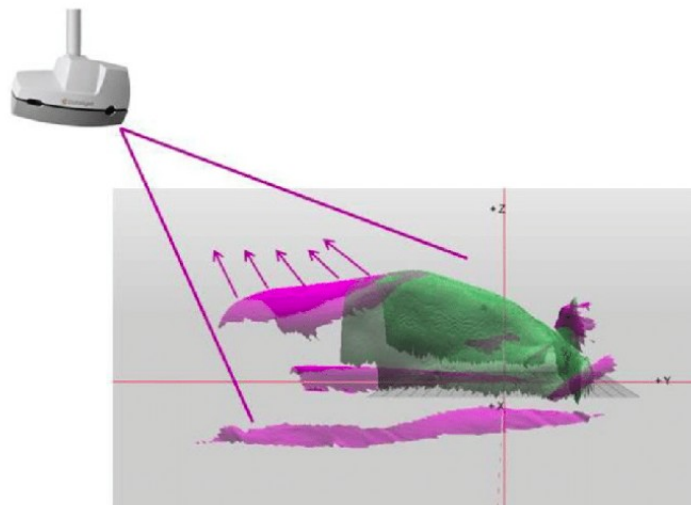
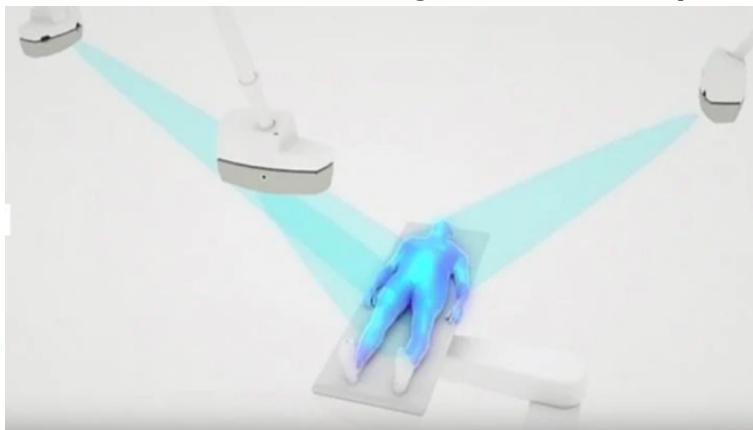
Computer planning in radioterapia 1980-90

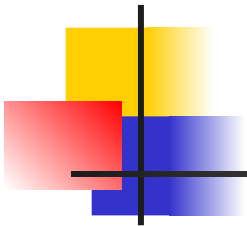


L'EVOLUZIONE TECNOLOGICA NEGLI ANNI 2000 E I NUOVI ACCELERATORI LINEARI



CATALYST: Image Surface RT (ISRT)





INCIDENZA E DIAGNOSI TARDIVA DEI TUMORI NEUROENDOCRINI

6.98

Casi per 100.000 Abitanti / Anno

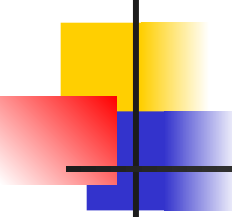
**Aumento di circa 5 volte negli ultimi 3
decenni per miglioramento diagnostico**

Prevalenza della Sede Gastroenteropancreatica

Circa il 60-70% dei NET insorge nel tratto gastrointestinale o nel pancreas (GEP-NET).

Elevata Frequenza di Metastasi Diagnostiche

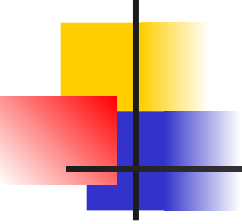
Oltre il 50% dei pazienti presenta lesioni secondarie alla prima osservazione clinica.



GRADO BIOLOGICO E PROFILO DI PROLIFERAZIONE (WHO)



Categoria WHO	Indice Ki-67	Comportamento Biologico	Opzione Radiante Primaria
NET G1 (Basso Grado)	< 3%	Indolente, elevata espressione SSTR	PRRT / SBRT Focalizzata
NET G2 (Intermedio)	3% – 20%	Moderato, costante espressione SSTR	PRRT Standard (Lutathera)
NET G3 (Alto Grado Ben Differenziato)	> 20% (spesso 20-50%)	Aggressivo ma con ritenzione SSTR	PRRT Prima Linea / SBRT
NEC (Carcinoma Neuroendocrino)	> 20% (spesso > 55%)	Scarsamente differenziato, perdita SSTR	Chemo-Radioterapia Esterna

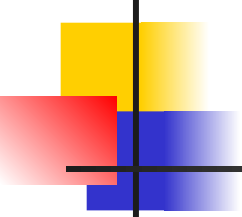


IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NELLA CURA DEI TUMORI NEUROENDOCRINI

Radioterapia postoperatoria o adiuvante: dopo un intervento chirurgico di asportazione del tumore per aumentare le probabilità di eliminare ogni cellula tumorale residua.

Radioterapia citoriduttiva (stereotassica): in questo caso dosi elevate di radioterapia vengono somministrate a tumori di piccole dimensioni, (lesioni primitive e/o metastasi).

Radioterapia palliativa: l'obiettivo è rallentare la crescita del tumore e alleviarne i sintomi, compreso il dolore e il sanguinamento nelle forme avanzate e metastatiche, migliorando di conseguenza la qualità di vita dei pazienti.

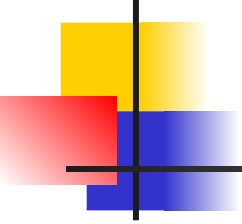


TUMORE A CELLULE DI MERKEL

I pazienti affetti da tumore a cellule di Merkel possono essere classificati in 3 gruppi diversi, ciascuno dei quali rappresenta uno stadio della malattia:

- **I stadio:** pazienti con malattia localizzata
- **II stadio:** pazienti con metastasi linfonodale regionale
- **III stadio:** pazienti con malattia sistemica





TUMORE A CELLULE DI MERKEL

Nello **stadio I**, il trattamento di scelta è quello chirurgico, a cui può fare seguito il trattamento radiante complementare il cui campo dovrà comprendere anche la più vicina stazione di drenaggio linfatico.

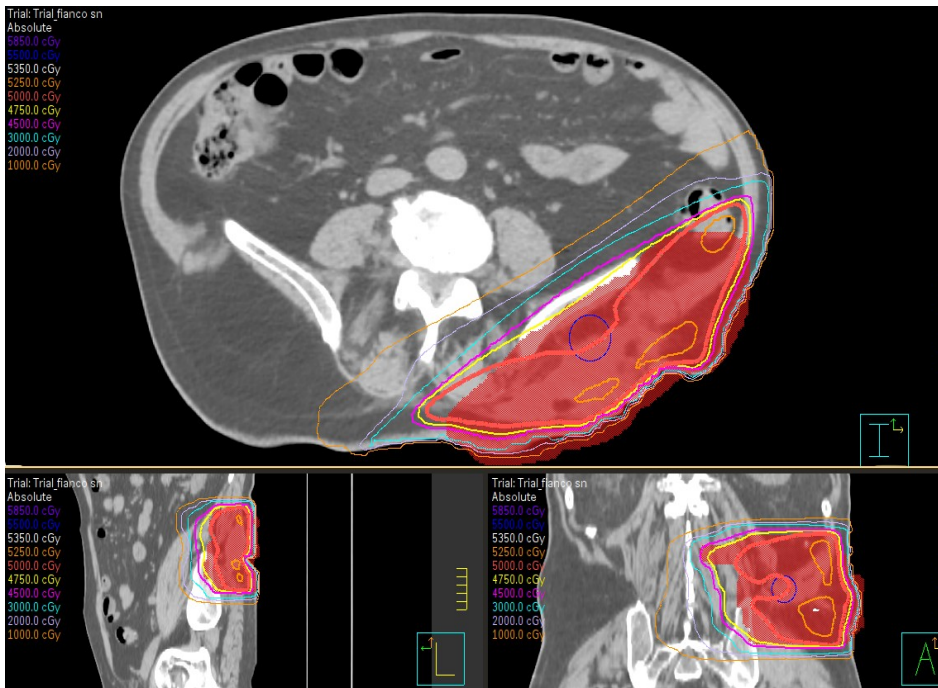
La Radioterapia a scopo Adiuvante è d'obbligo nel **II stadio**.

L'associazione chirurgia/radioterapia consente una sopravvivenza a 5 anni nel 38-50% dei casi, con un controllo locale della malattia nel 73% dei casi.

La radioterapia come trattamento primario è invece necessaria nel caso di tumori localmente avanzati o con invasione di strutture critiche non resecabili.

La recidiva locale può essere cutanea (23-60%) o a carico dei linfonodi regionali (40-73%). In questi casi può essere indicata Chirurgia + RT, con un intervallo libero da malattia da 3 a 30 mesi (media di 8 mesi).

TUMORE A CELLULE DI MERKEL



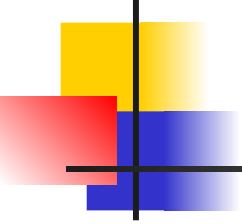
Paziente di 85 anni, con Carcinoma a cellule di Merkel della regione lombare sinistra, sottoposto ad intervento chirurgico di allargamento e asportazione di linfonodo sentinella (2/11/2022).

Radioterapia adiuvante sul letto chirurgico.

Dal 31/01/2023 all'8/03/2023 il Paziente è stato sottoposto a trattamento radiante sul letto operatorio (fianco sinistro) dove, mediante campi conformati di fotoni X 6 MV, è stata erogata la dose di 5000 cGy con 200 cGy/die per 25 frazioni.

Tolleranza al trattamento nella norma: eritema G1.

Ultimo rivalutazione clinica-strumentale giugno 2026, negativa per ripresa di malattia.



Ruolo Risorgente della Radioterapia Esterna

Superamento della Radioresistenza

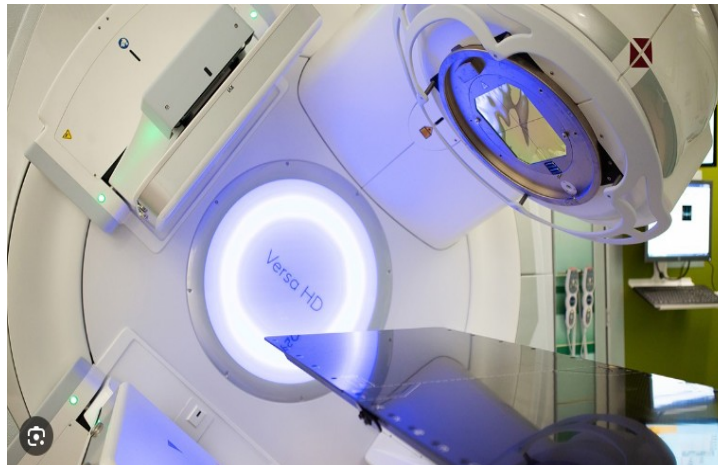
Dosi ipofrazionate ablabili superano la storica inerzia biologica attribuita ai NET.

Controllo Oligoprogressivo

Trattamento di singole lesioni in progressione mantenendo attiva la terapia sistemica.

Precisione Sub-Millimetrica

Tecniche 4D (IMRT, VMAT e IGRT) consentono gradienti di dose estremamente ripidi.



LIMITI STORICI E IL NUOVO RUOLO DELLA RADIOTERAPIA

Radioterapia Stereotassica Corporea (SBRT)

In passato: I NET erano considerati tumori tendenzialmente "radioresistenti" alla radioterapia convenzionale frazionata.

Oggi: L'introduzione della Radioterapia Stereotassica Corporea (SBRT / SABR) ha superato questo limite.



Schema di Ipofrazionamento Estremo

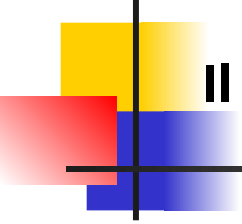
Erogazione della dose in sole 1-6 sedute ad alta intensità biologica equivalente.

Risparmio del Tessuto Sano

Rapida caduta della dose all'esterno del volume target per minimizzare la tossicità d'organo.

Eccellente Tollerabilità

Procedura ambulatoriale non invasiva senza necessità di anestesia o degenza ospedaliera.



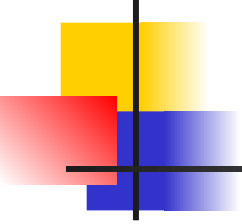
Il Concetto di Malattia Oligometastatica nei tumori Neuroendocrini

Definizione: Stato biologico intermedio tra la malattia localizzata e quella polimetastatica diffusa.

Criteri numerici: Presenza di un numero limitato di lesioni secondarie (tipicamente tra 1 e 3-5 metastasi).

Caratteristiche cliniche nei NET:

- Decorso indolente e biologia meno aggressiva.
- Possibilità di un controllo locale mirato per alterare la storia naturale della malattia.



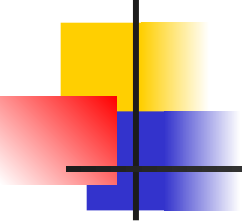
Scenari Clinici nel Paziente con Tumori Neuroendocrini

La presentazione clinica delle oligometastasi può variare in base alla cronologia e alla risposta terapeutica:

Oligometastasi De Novo (Sincrone): Diagnosticate contemporaneamente al tumore neuroendocrino primitivo.

Oligoricorrenza (Metacrone): Sviluppo di poche lesioni a distanza di tempo dopo il trattamento del tumore primitivo.

Oligoprogressione: Sotto terapia sistemica (es. analoghi della somatostatina o PRRT), la maggior parte delle lesioni è stabile, ma 1 o 2 lesioni mostrano una crescita volumetrica.



La Gestione della Malattia Oligometastatica nei Tumori Neuroendocrini (NET)

Il Ruolo Emergente e le Indicazioni della Radioterapia Stereotassica (SBRT/SABR)

L'evoluzione del paradigma di trattamento nei NET, storicamente dominato da terapie sistemiche o chirurgia citoriduttiva

Terapia PRRT (Sistemica)

Bersaglio Molecolare Diffuso

Veicolazione sistemica via recettoriale per trattare simultaneamente multiple sedi metastatiche SSTR-positive.

Indicazione: Malattia metastatica sistemica in progressione.

Radioterapia SBRT (Focale)

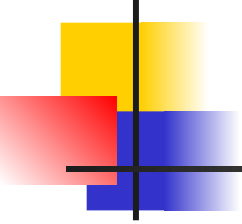
Ablazione Millimetrica Locale

Erogazione di alte dosi di radiazioni con guida dell'immagine su singole lesioni o siti oligoprogessivi.

Alternativa alla Chirurgia

Elevato Controllo Locale (LC)

Indicazione: Oligometastasi, recidiva locale o controllo del dolore.



SEDI FREQUENTI DI TRATTAMENTO NEI TUMORI NEUROENDOCRINI

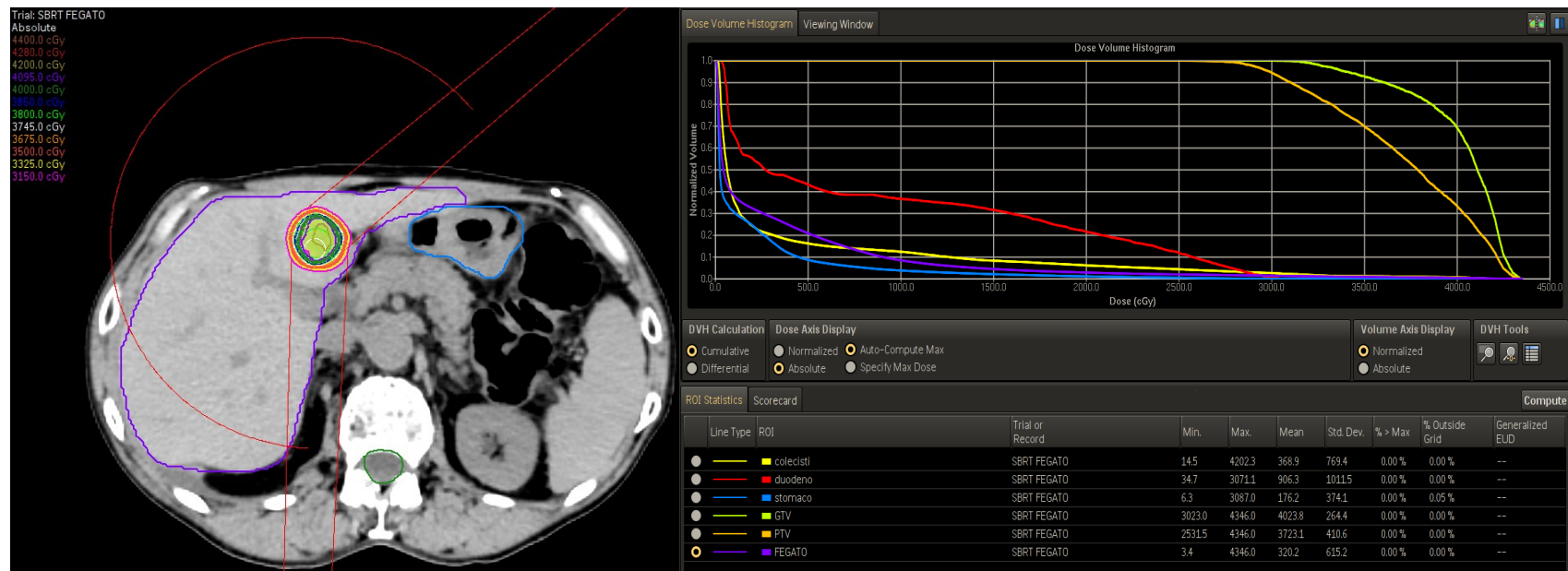
Le tecniche di radioterapia di precisione vengono applicate nei NET su specifici target metastatici:

- **Metastasi Epatiche:** Alternativa o complemento alla chirurgia di debulking e alla chemioembolizzazione (TACE).
- **Metastasi Encefaliche:** Radiochirurgia (SRS) d'elezione per preservare le funzioni neurocognitive rispetto alla radioterapia panencefalica.
- **Metastasi Linfonodali:** Trattamento di stazioni linfonodali isolate nell'addome o nel mediastino.
- **Metastasi Polmonari:** Trattamento di noduli polmonari singoli o plurimi.
- **Metastasi Ossee:** Altamente efficace sia per il controllo locale che per la palliazione del dolore.

SBRT NELLE METASTASI EPATICHE

Alternativa alla Chirurgia

Indicazione in lesioni non resecabili chirurgicamente o in pazienti inidonei all'atto operatorio



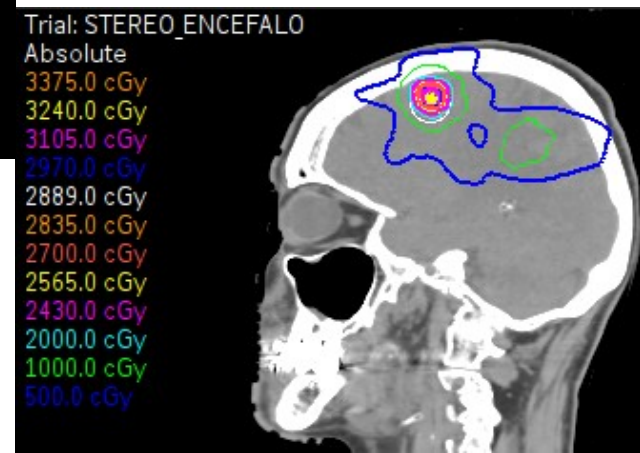
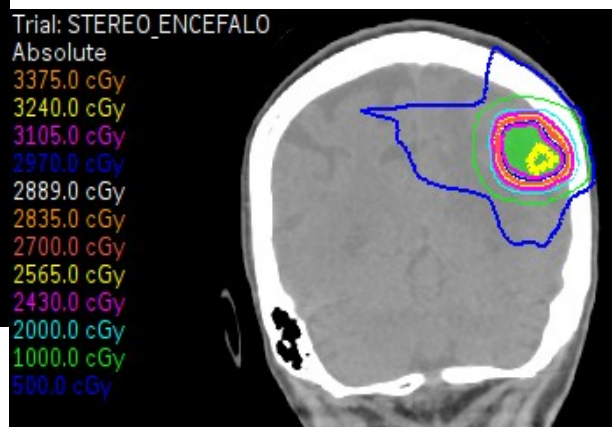
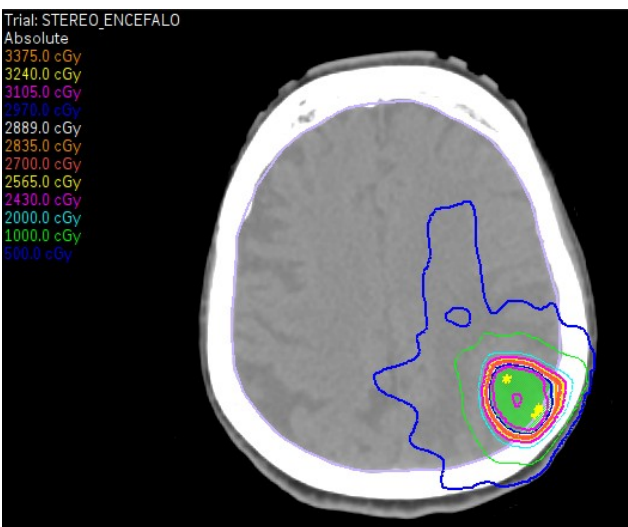
Integrazione con TACE/TAE

Possibile combinazione con trattamenti locoregionali intrarteriosi per risposte sinergiche

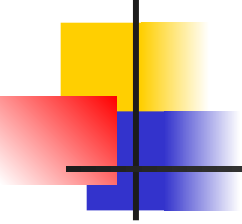
SBRT NELLE METASTASI ENCEFALICHE

Alternativa alla Chirurgia

Indicazione in lesioni non resecabili chirurgicamente o in pazienti inidonei all'atto operatorio



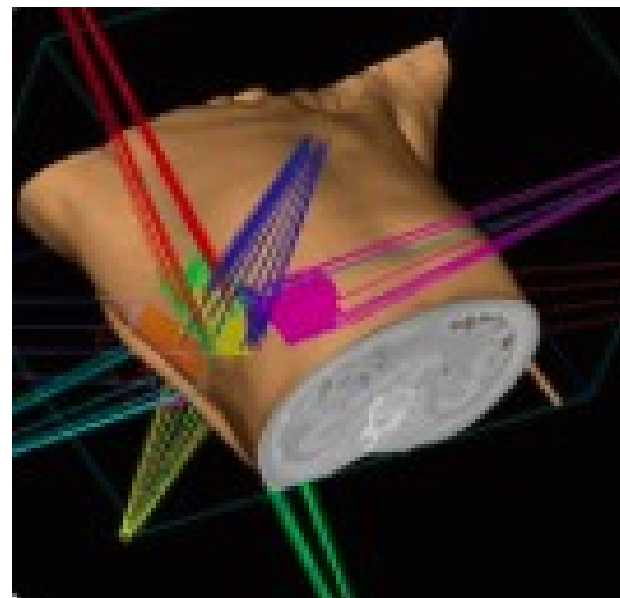
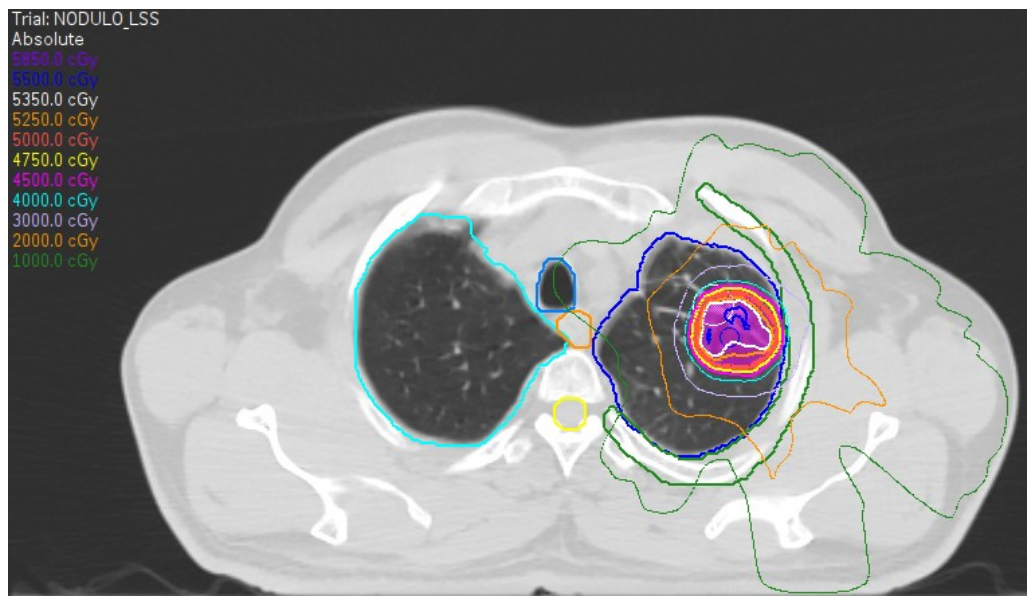
Elevato Controllo Locale



SBRT NELLE METASTASI POLOMONARI

Alternativa alla Chirurgia

Indicazione in lesioni non resecabili chirurgicamente o in pazienti inidonei all'atto operatorio



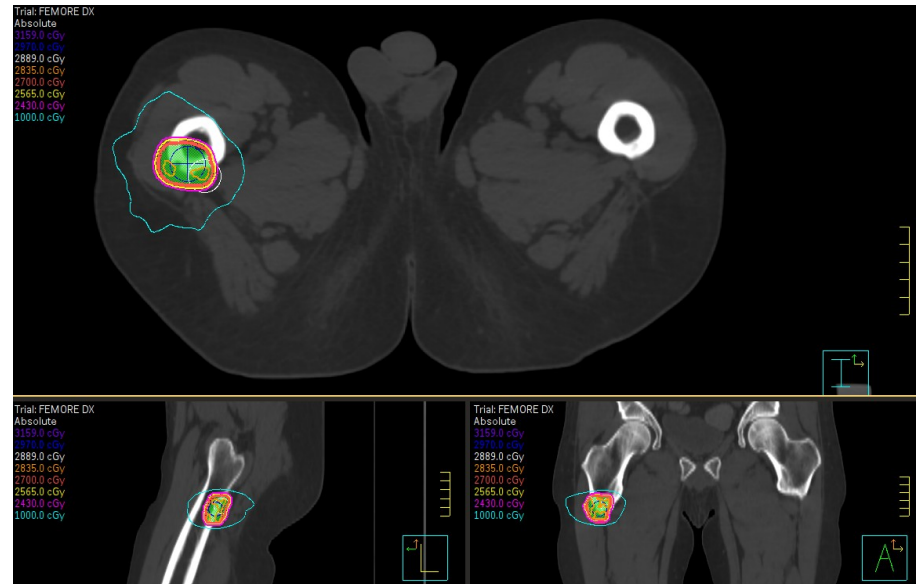
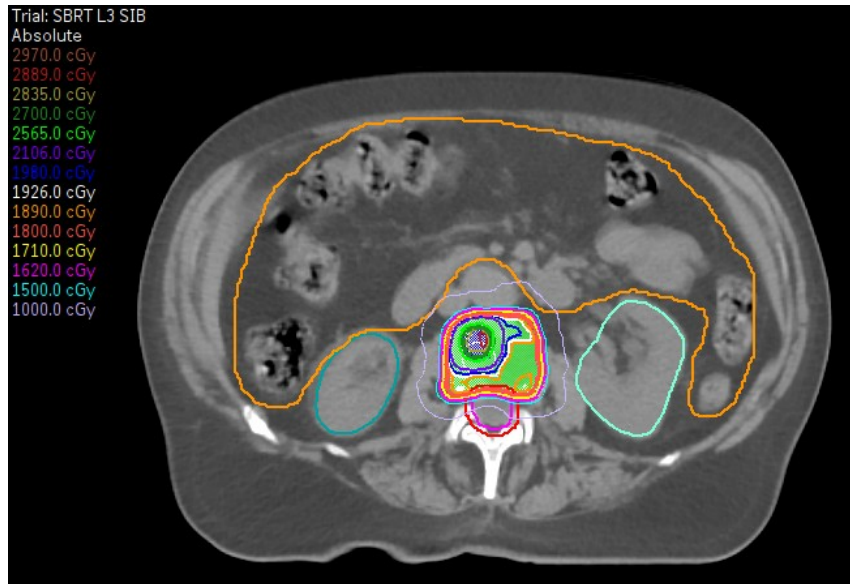
Elevato Controllo Locale

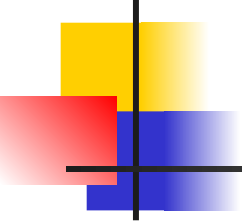
Tassi di controllo locale superiori all'85-90%

SBRT NELLE METASTASI OSSEE

Elevato Controllo Locale del Dolore

Tassi di controllo della sintomatologia dolorosa superiori al 90%





VANTAGGI CLINICI DELL'INTEGRAZIONE TERAPEUTICA

Proroga delle terapie sistemiche: Consente di trattare localmente la singola lesione in progressione, permettendo al paziente di proseguire la terapia medica in corso senza dover passare a linee successive più tossiche.

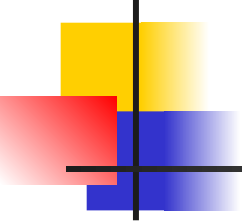
Approccio non invasivo: Ideale per pazienti anziani, con comorbidità o non candidabili alla chirurgia.

Breve durata: Il ciclo si esaurisce in circa una settimana, preservando la qualità di vita.

Potenziata sinergia immunologica: Possibile sinergie con trattamenti biologici.

stereotactic body radiotherapy for oligometastatic disease in melanoma patients receiving immunotherapy: a single-center retrospective analysis
matea lekić 1, hrvoje kaučić 1, domagoj kosmina 1,2, ivan prološćić 1, giovanni ursi 1, vanda leipold 1,3, sunčana divošević 1,4, maja karaman ilić 1,3,5, karla schwarz 1, dragan schwarz 1,3,6, damir vučinić 1,*editors: sam beddar, michael d chuong

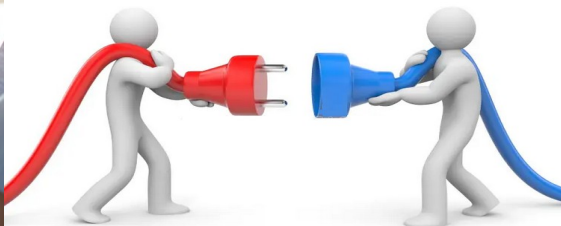
Stereotactic radiotherapy in the management of oligometastatic and recurrent head and neck cancer: a single-center experience
Ahmed allam mohamed 1,2, miguel goncalves 2,3, biney pal singh 1,2, mareike tometten 2,4, ashkan rashad 2,5, frank hölzle 2,5, stephan hackenberg 2,3, michael eble 1,2



CONCLUSIONI E TAKE-HOME MESSAGES

- La malattia oligometastatica nei NET rappresenta uno scenario clinico unico a prognosi favorevole se gestito in modo aggressivo e mirato
- La radioterapia stereotassica (SBRT) non è più solo una terapia palliativa, ma uno strumento a intento ablativo locale
- Garantisce ottimi tassi di controllo locale con tossicità minime
- È fondamentale una corretta selezione dei pazienti
- L'obiettivo primario da raggiungere è personalizzare la sequenza terapeutica ottimale (es. SBRT prima, dopo o durante la PRRT / terapia medico-sistemica)

Centralità del Tumor Board Multidisciplinare



«Nel percorso di cura dei pazienti con tumori neuroendocrini, la tempestività della diagnosi e la qualità dell'organizzazione assistenziale sono fattori decisivi. Le innovazioni terapeutiche oggi disponibili offrono prospettive sempre più importanti, ma il loro pieno potenziale può essere espresso solo all'interno di percorsi diagnostico-terapeutici strutturati, di una presa in carico multidisciplinare e di una rete assistenziale capace di accompagnare il paziente in ogni fase della malattia»





GRAZIE PER L'ATTENZIONE

