

Programmazione 2009-2001

S.C. Oncologia Chirurgica

Valutazione dell'efficacia della tele-dermatoscopia e della dermatoscopia ad elevati ingrandimenti nella diagnosi precoce del melanoma cutaneo

Linea di ricerca: 1 - Prevenzione e Cancerogenesi

Programma: d - Prevenzione secondaria e valutazione/gestione del rischio individuale di cancro

Responsabile scientifico: Ferdinando Cafiero

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Nicola Solari

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: melanoma cutaneo; dermatoscopia; telemedicina; diagnosi precoce

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Chirurgia Plastica Ricostruttiva (P.L. Santi, M. Adami, M. Muggianu, E. Raposio); S.S. Chirurgia Addominale ad Indirizzo Epatobiliopancreatico (C. Di Somma); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); S.C. Oncologia Medica A (P. Queirola); S.C. Oncologia Medica B (M.R. Sertoli)

Altri Enti coinvolti: Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, FIMMG, Provincia di Genova (F. Prete)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: prevenzione primaria/secondaria

Soggetti cofinanziatori: FIMMG Provincia di Genova

Background

Nonostante numerosi sforzi effettuati nel campo della prevenzione primaria, il Melanoma Cutaneo risulta essere una neoplasia maligna la cui incidenza è in costante crescita. Una diagnosi precoce di Melanoma è fondamentale per ridurre sensibilmente il tasso di mortalità della patologia. Al presente, il tasso di accuratezza documentato inerente la diagnosi di lesioni cutanee pigmentate varia dal 65% al 90%. La dermatoscopia da alcuni decenni ha consentito di elevare sensibilmente tali percentuali (rapporto fra lesioni benigne/lesioni maligne escisse da 18:1 a 4:1). Al momento attuale, l'esame dermatoscopico si basa su ingrandimenti variabili da 5x a 20x. Le caratteristiche peculiari delle immagini ottenute tramite dermatoscopia consentono una loro agevole trasmissibilità telematica, permettendo, de facto, una diagnosi a distanza, volta sia ad una ragguardevole scrematura dei Pazienti inviati a visite specialistiche, sia ad una razionalizzazione delle risorse per i casi effettivamente meritevoli.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

L'individuazione e la validazione di nuovi criteri morfologici favorevoli a diagnosi precoce di melanoma cutaneo porterebbero risultati clinici direttamente applicabili alla clinica, date la maneggevolezza, semplicità d'uso ed economicità dello strumento in oggetto (dermatoscopia ad elevati ingrandimenti). Lo screening di neoformazioni pigmentate cutanee tramite telemedicina: il progetto si prefigge inoltre di organizzare e validare una rete di telemedicina, volta alla diagnosi telematica di neoplasie cutanee, in particolare Melanomi, coinvolgente strutture dedicate dell'IST (Oncologia Chirurgica, Chirurgia Plastica, Oncologia Medica, Anatomia Patologica) e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale della Provincia di Genova. Tale rete avrà lo scopo di ridurre e razionalizzare gli accessi a visite specialistiche per lo screening dei tumori cutanei, riducendo così significativamente le liste di attesa per tale patologia; a rete operativa, si stima inoltre una diminuzione pari al 90% di visite inappropriate, con relativo risparmio, economico e temporale, dei soggetti coinvolti.

Impatto assistenziale certo o potenziale

La creazione e validazione di una rete di tele-medicina volta alla diagnosi precoce di neoplasie cutanee dovrebbe portare, verosimilmente, sia ad un abbattimento delle liste di attesa per quanto concerne le visite specialistiche dedicate, sia ad un incremento del potere di screening del SSN per queste patologie. L'elevato interesse e la piena disponibilità al progetto evidenziate sia dalla Federazione Medici di Medicina Generale - Provincia di Genova sia dalle S.C. interessate dell'IST garantiscono un significativo potenziale di cooperazione fra i soggetti coinvolti; al termine del processo di validazione, la rete di telemedicina descritta nel progetto sarà immediatamente operativa a livello regionale. L'acquisizione e validazione di criteri diagnostici aggiuntivi (mediante dermatoscopia ad elevati ingrandimenti) consentirebbe un affinamento ulteriore dell'attuale accuratezza diagnostica, con importanti ricadute sulla prevenzione secondaria di tale neoplasia.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

La dermatoscopia è una tecnica diagnostica, non invasiva, il cui utilizzo consente di aumentare sensibilmente, in termini sia di sensibilità che di specificità, la diagnosi precoce in caso di melanoma cutaneo. Al presente, le attuali indagini dermatoscopiche sono effettuate ad ingrandimenti variabili fra il 5x ed il 20x. Obiettivo del nostro studio è il valutare l'efficacia di una dermatoscopia ad elevati (200x, 500x) ingrandimenti al fine di fornire elementi diagnostici discriminativi aggiuntivi per quanto concerne le lesioni pigmentate cutanee e, più specificamente, il melanoma. Nella prima fase del progetto (mesi 1-30) saranno operati (biopsia escissionale + esame istologico), presso il Dipartimento

Programmazione 2009-2001

di Oncologia Chirurgica Integrata, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, 2500 pazienti affetti da lesioni cutanee pigmentate dubbie; prima dell'exeresi chirurgica, saranno acquisite, tramite due microscopi digitali (Dinolite AM-211 + AM-413T5), immagini dermatoscopiche digitali, a vari ingrandimenti (20x, 200x, 500x), così come una da dermatoscopia convenzionale (10x), delle lesioni stesse. Tali immagini saranno collegate al paziente mediante specifico codice identificativo e memorizzate su un PC dedicato. Nel semestre finale (mesi 30-36) del progetto, tali immagini, abbinate al responso dell'indagine istologica, saranno digitalmente esaminate da ricercatori del BioLab (Dipartimento di Informatica, Sistemistica e Telematica, Università di Genova) al fine di valutare se esistano differenze, morfologiche e strutturali, non ancora conosciute (ad es., relative al reticolo, i pigmenti, la vascolarizzazione, etc.), fra le immagini ottenute mediante ingrandimento convenzionale (20x) e quelle ottenute ad elevati ingrandimenti (200x, 500x) comparando lesioni benigne e lesioni neoplastiche maligne, allo scopo di affinare ulteriormente la sensibilità e specificità dell'analisi dermatoscopica. A questo scopo, sarà utilizzato il software Aperio's ScanScope, destinato specificatamente allo studio digitale di immagini tissutali ad elevato ingrandimento. Durante l'intero progetto saranno inoltre coinvolti n.100 Medici di Medicina Generale (MMG) della Provincia di Genova (provvisi di PC), ognuno dei quali sarà dotato di specifico dermatoscopio (per l'acquisizione di immagini di lesioni cutanee - Dinolite AM-211) e di software sviluppato per la gestione e l'invio telematico di tali immagini, correlate con dati clinici dei Pazienti. Presso l'IST saranno attivate n.3 postazioni telematiche dedicate, alle quali afferiranno tutti i dati inviati dai MMG partecipanti al progetto; nell'arco di 48 ore, si garantirà un consulto telematico per tutti i casi inviati. Per i primi 500 Pazienti, si provvederà inoltre ad effettuare anche visita clinica tradizionale, al fine di valutare la sensibilità e la specificità della metodica. Tutti i casi ritenuti dubbi a tale visita, saranno quindi sottoposti a biopsia incisionale od escissionale presso l'IST, e la rispettiva diagnosi istologica successivamente comparata con il risultato del teleconsulto. Nello sviluppo del software sarà dato particolare rilievo al rispetto delle norme legislative e medico-legali concernenti la privacy e la sicurezza dei dati trasmessi.

Track record

Bajetta E.-Del Vecchio M.-Nova P.-Fusi A.-Daponte A.-Sertoli MR.-Queirolo P.-Taveggia P.-Bernengo MG.-Legha SS.-Formisano B.-Cascinelli N.

Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma.
Ann. Oncol. 17(4):571/577, 2006

Ghiorzo P.-Gargiulo S.-Pastorino L.-Nasti S.-Cusano R.-Bruno W.-Gliori S,Sertoli MR.-Burroni A.-Savarino V.-Gensini F.-Sestini R.-Queirolo P.-GoldsteinAM.-Scarrà GB.

Impact of E27X, a novel CDKN2A germ line mutation, on p16 and p14ARF expression in Italian melanoma families displaying pancreatic cancer and neuroblastoma.
Hum. Mol. Genet. 15(18):2682/2689, 2006

Queirolo P.-Acquati M.

Targeted therapies in melanoma.
Cancer Treat. Rev. 32(7):524/531, 2006

Scala M.-Gipponi M.-Queirolo P.-Mereu P.-Solari N.-Monteghirfo S.-Cafiero F.
Cryosurgery for advanced malignant melanoma of the facial skin. A case report.
In Vivo 20(1):153/156, 2006

Queirolo P.-Acquati M.

Medical treatment of uveal melanoma.
Tumori 93(suppl): 27/30, 2007

Solari N.-Acquati M.-Queirolo P.-Stella M.-Di Somma C.-Truini M.-Cafiero F.

Primary melanoma of the esophagus with non-metastatic dark lymph nodes in a female breast cancer patient.
Anticancer Res. 27:2849/2853, 2007

Eggermont AM.-Suciu S.-Santinami M.-Testori A.-Kruit WH.-Marsden J.-Punt CJ,Salès F.-Gore M.-Mackie R.-Kusic Z.-Dummer R.-Hauschild A.-Musat E.-Spatz A,Keilholz U.-EORTC Melanoma Group-Sertoli M.R.-Queirolo P.

Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial.
Lancet 372(9633):117/126, 2008

Maio M.-Nicolay HJ.-Ascierto P.-Belardelli F.-Camerini R.-Colombo MP.-QueiroloP.-Ridolfi R.-Russo V.-Anzalone L.-Fonsatti E.-Parmiani G.

The Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT): getting together to push the field forward.
J. Transl. Med. 6:8, 2008

Pastorino L.-Bonelli L.-Ghiorzo P.-Queirolo P.-Battistuzzi L.-Balleari E,Nasti S.-Gargiulo S.-Gliori S.-Savoia P.-Abate Osella S.-Bernengo MG.-BianchiScarrà G.

CDKN2A mutations and MC1R variants in Italian patients with single or multiple primary melanoma.
Pigment Cell Melanoma Res. 21(6):700/709, 2008

Bruno W.-Ghiorzo P.-Battistuzzi L.-Ascierto PA.-Barile M.-Gargiulo S.-Gensini F.-Gliori S.-Guida M.-Lombardo M.-Manoukian S.-Menin C.-Nasti S.-Origone P,Pasini B.-Pastorino L.-Peissel B.-Pizzichetta MA.-Queirolo P.-Rodolfo M.-RomaniniA.-Scaini MC.-Testori A.-Tibiletti MG.-Turchetti D.-Leachman SA.-Scarra GB-on behalf of IMI Italian Melanoma Intergroup.

Programmazione 2009-2001

Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: A cooperative study.
J. Am. Acad. Dermatol. Epub Jun 3, 2009

Ghiorzo P.-Pastorino L.-Pizzichetta MA.-Bono R.-Queirolo P.-Talamini R.-Annessi G.-Bruno W.-Nasti S.-Gargiulo S.-Battistuzzi L.-Sini MC.-Palmieri G.-Scarrà GB-Italian Melanoma Intergroup
CDKN2A and MC1R analysis in amelanotic and pigmented melanoma.
Melanoma Res. 19(3):142/145, 2009

Maio M.-Nicolay HJ.-Ascierto PA.-Belardelli F.-Camerini R.-Colombo MP.-Queirolo P.-Ridolfi R.-Russo V.-Fonsatti E.-Parmiani G.-NIBIT
Sixth annual meeting of the Italian network for tumor biotherapy (NIBIT), Siena, 16-18 October 2008.
Cancer Immunol. Immunother. Epub Mar 28, 2009

Pietra G, Manzini C, Vitale M, Balsamo M, Ognio E, Boitano M, Queirolo P, Moretta L, Mingari MC.
Natural killer cells kill human melanoma cells with characteristics of cancer stem cells.
Int. Immunol. 21(7):793/801, 2009

Elettrochemioterapia nelle neoplasie cutanee in particolare nelle metastasi di melanoma maligno cutaneo

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: c - Innovazioni terapeutiche: sviluppo dalle fasi precoci, incluse le correlazioni biologiche, agli studi di efficacia, inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica

Responsabile scientifico: Nicola Solari

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Ferdinando Cafiero, Roberto Rezzo

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave : carcinomi cutanei; metastasi cute; melanoma

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); S.C. Oncologia Medica A (P. Queirolo, E. Grosso); S.C. Chirurgia Plastica Ricostruttiva (P.L. Santi)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse : terapeutica/quality of life

Background

L'elettrochemioterapia (ECT) è un approccio terapeutico locale per il trattamento delle neoplasie cutanee e sottocutanee. E' un trattamento locale derivante dalla combinazione di due effetti: somministrazione di dose ridotta di farmaco ed elettroporazione delle membrane cellulari.

I farmaci meglio indicati per l'uso combinato con gli impulsi elettrici sono la bleomicina ed il cisplatino.

L'elettroporazione è un fenomeno fisico che permette, attraverso impulsi elettrici intensi e brevi, di aumentare la permeabilità delle membrane cellulari.

L'incremento della permeabilità consente a farmaci per nulla o poco permeanti di penetrare nel citoplasma ed aumentare la propria intrinseca efficacia antitumorale.

La tossicità cellulare locale della bleomicina è potenziata dalla elettroporazione di un fattore 1.000-10.000 volte se comparata alla sola somministrazione del farmaco (Orloski et al. 1988).

In effetti il farmaco una volta iniettato endovena circonda la cellula ma non può penetrarvi; l'applicazione degli impulsi elettrici aumenta la permeabilità della membrana cellulare ed il farmaco può entrare nella cellula. Al termine i pori della membrana cellulare si richiudono ed il farmaco rimane all'interno della cellula.

La somministrazione del farmaco può avvenire per via endovenosa (e.v.) o intratumorale (i.t.): bleomicina (e.v. o i.t.), cisplatino (i.t.).

All'interno del progetto si privilegia la somministrazione di bleomicina e.v. , con una dose standard di 15.000IU/mq. Gli impulsi elettrici sono applicati 8 minuti dopo la somministrazione del farmaco per permettere la diffusione capillare. La finestra temporale ottimale per l'applicazione degli impulsi è di 20 minuti (Marty M. et al, Studio ESOPe; Eur J Cancer, 2006).

Per quanto concerne la modalità di erogazione degli impulsi elettrici vi sono tre tipologie di elettrodi allo scopo di trattare differenti sedi cutanee attraverso una precisa distribuzione del campo elettrico applicato: elettrodo a lamelle; elettrodo lineare ad ago; elettrodo esagonale ad ago.

La frequenza degli impulsi varia da 1Hz a 5kHz: quest'ultima opzione riduce il numero di contrazioni muscolari associate agli stimoli elettrici e fa sì che il trattamento sia accettato più favorevolmente. Inoltre la ripetizione degli impulsi ad alta frequenza riduce la durata del trattamento.

Le risposte variano: risposta completa (73,3%); risposta parziale (11,1%); nessuna risposta (10,5%); progressione di malattia (4,7%) (Marty M. et al, Studio ESOPe; Eur J Cancer, 2006).

Programmazione 2009-2001

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Trattamento di pazienti affetti da: metastasi cutanee da melanoma, carcinomi basocellulari e spinocellulari, metastasi cutanee ulcerate, sanguinanti e dolorose indipendentemente dall'istologia.

Pazienti in cui l'intervento chirurgico non è possibile o troppo demolitivo; aree precedentemente irradiate.

Adiuvante alla chirurgia: cito-riduzione; debulking e bonifica.

Validazione dei risultati

Analisi costo-beneficio

Impatto assistenziale certo o potenziale

Vantaggi del trattamento: spesso efficace dopo una singola sessione, controllo locale di lesioni non trattabili con chirurgia e resistenti alla radio-chimioterapia, preservazione di tessuto sano e funzionalità d'organo, dosi ridotte di farmaco, minimi effetti collaterali, ripetizione del trattamento, buon rapporto costo beneficio.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

- Reclutamento prospettico di 20 pazienti/anno prevalentemente con metastasi singole, multiple o in transit o recidive locale da melanoma cutaneo.

- Metastasi cutanee o sottocutanee da tumore della mammella.

- Tumori cutanei primitivi: carcinomi basocellulari e spinocellulari

- Metastasi cutanee o sottocutanee ulcerate, sanguinanti e dolorose indipendentemente dall'istologia.

- Pazienti in cui l'intervento chirurgico non è possibile o troppo demolitivo; aree precedentemente irradiate.

- Adiuvante alla chirurgia: cito-riduzione; debulking e bonifica.

- Validazione dei risultati.

- Analisi costo-beneficio.

- Valutazione delle eventuali recidive.

Per quanto concerne il melanoma cutaneo considerazioni sul beneficio della metodica in correlazione ad altri fattori prognostici sia del melanoma cutaneo primitivo (Breslow, Clark, ulcerazione, indice mitotico, regressione, infiltrato linfocitario, infiltrato linfovaskolare, sede, tipo istologico) sia del paziente (età, sesso).

Track record

Ghiorzo P.-Gargiulo S.-Pastorino L.-Nasti S.-Cusano R.-Bruno W.-Gliori S.-Sertoli MR.-Burrioni A.-Savarino V.-Gensini F.-Sestini R.-Queirolo P.-Goldstein AM.-Scarrà GB.

Impact of E27X, a novel CDKN2A germ line mutation, on p16 and p14ARF expression in Italian melanoma families displaying pancreatic cancer and neuroblastoma.

Hum. Mol. Genet. 15(18):2682/2689, 2006

Queirolo P.-Acquati M.

Targeted therapies in melanoma.

Cancer Treat. Rev. 32(7):524/531, 2006

Solari N.-Acquati M.-Queirolo P.-Stella M.-Di Somma C.-Truini M.-Cafiero F.

Primary melanoma of the esophagus with non-metastatic dark lymph nodes in a female breast cancer patient.

Anticancer Res. 27:2849/2853, 2007

Eggermont AM.-Suci S.-Santinami M.-Testori A.-Kruit WH.-Marsden J.-Punt CJ,Salès F.-Gore M.-Mackie R.-Kusic Z.-Dummer R.-Hauschild A.-Musat E.-Spatz A,Keilholz U.-EORTC Melanoma Group-Sertoli M.R.-Queirolo P.

Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial.

Lancet 372(9633):117/126, 2008

Maio M.-Nicolay HJ.-Ascierto P.-Belardelli F.-Camerini R.-Colombo MP.-Queirolo P.-Ridolfi R.-Russo V.-Anzalone L.-Fonsatti E.-Parmiani G.

The Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT): getting together to push the field forward.

J. Transl. Med. 6:8, 2008

Pastorino L.-Bonelli L.-Ghiorzo P.-Queirolo P.-Battistuzzi L.-Balleari E,Nasti S.-Gargiulo S.-Gliori S.-Savoia P.-Abate Osella S.-Bernengo MG.-BianchiScarrà G.

CDKN2A mutations and MC1R variants in Italian patients with single or multiple primary melanoma.

Pigment Cell Melanoma Res. 21(6):700/709, 2008

Bruno W.-Ghiorzo P.-Battistuzzi L.-Ascierto PA.-Barile M.-Gargiulo S.-Gensini F.-Gliori S.-Guida M.-Lombardo M.-Manoukian S.-Menin C.-Nasti S.-Origone P,Pasini B.-Pastorino L.-Peissel B.-Pizzichetta MA.-Queirolo P.-Rodolfo M.-Romanini A.-Scaini MC.-Testori A.-Tibiletti MG.-Turchetti D.-Leachman SA.-Scarra GB-on behalf of IMI Italian Melanoma Intergroup.

Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: A cooperative study.

J. Am. Acad. Dermatol. Epub Jun 3, 2009

Ghiorzo P.-Pastorino L.-Pizzichetta MA.-Bono R.-Queirolo P.-Talamini R.-Annessi G.-Bruno W.-Nasti S.-Gargiulo S.-Battistuzzi L.-Sini MC.-Palmieri G.-Scarrà GB-Italian Melanoma Intergroup

CDKN2A and MC1R analysis in amelanotic and pigmented melanoma.

Melanoma Res. 19(3):142/145, 2009

Programmazione 2009-2001

Maio M.-Nicolay HJ.-Ascierto PA.-Belardelli F.-Camerini R.-Colombo MP.-Queirolo P.-Ridolfi R.-Russo V.-Fonsatti E.-Parmiani G.-NIBIT

Sixth annual meeting of the Italian network for tumor biotherapy (NIBIT), Siena, 16-18 October 2008.
Cancer Immunol. Immunother. Epub Mar 28, 2009

Pietra G, Manzini C, Vitale M, Balsamo M, Ognio E, Boitano M, Queirolo P, Moretta L, Mingari MC.

Natural killer cells kill human melanoma cells with characteristics of cancer stem cells.
Int. Immunol. 21(7):793/801, 2009

Solari N.-Gipponi M.-Stella M.-Queirolo P.-di Somma C.-Villa G.-Piccardo A.-Gualco M.-Cardinale F.-Cafiero F.

Predictive role of preoperative lymphoscintigraphy on the status of the sentinel lymph node in clinically node-negative patients with cutaneous melanoma.

Melanoma Res. Epub Jul 4, 2009

Identificazione di fattori prognostici di recidiva e di sopravvivenza su pazienti affetti da melanoma maligno cutaneo con micrometastasi del linfonodo sentinella. Studio retrospettivo e prospettico

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: c - Innovazioni terapeutiche: sviluppo dalle fasi precoci, incluse le correlazioni biologiche, agli studi di efficacia, inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica

Responsabile scientifico: Ferdinando Cafiero

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Nicola Solari, Roberto Rezzo

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave : linfonodo sentinella; micrometastasi; melanoma cutaneo; dissezione linfonodale

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); S.C. Oncologia Medica A (P. Queirolo); S.C. Diagnostica per Immagini (F. Schenone)

Altri Enti coinvolti: Medicina Nucleare, DIMI, Università di Genova (G. Villa)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Background

Come numerosi studi hanno documentato, la presenza di micro metastasi linfonodali del linfonodo sentinella costituisce fattore prognostico negativo indipendente nei confronti del paziente N0. Un ulteriore peggioramento prognostico è rappresentato da una serie di fattori relativi al numero dei linfonodi sentinella, all'eventuale positività dei restanti linfonodi, all'invasione linfovaskolare e ad altro ancora. Resta comunque aperta la discussione sulla reale indicazione alla dissezione linfonodale completa che, nella maggioranza dei casi, risulta priva di localizzazione metastatica linfonodale.

Il progetto prevede una revisione della casistica relativa all'applicazione del linfonodo sentinella nei pazienti affetti da melanoma maligno cutaneo a partire dall'anno 2000.

I pazienti vengono distinti in 3 gruppi: primo gruppo con sub- micro metastasi ≤ 0.2 mm; secondo gruppo con micro metastasi 0.2 - 2.0 mm; terzo gruppo con micro metastasi associate a metastasi nei linfonodi da ALND (axillary lymph node dissection).

Per ogni paziente viene riportata una serie multivariata di fattori e, naturalmente, viene riportato il timing e la sede dell'eventuale recidiva e/o mortalità.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Lo studio si propone di eseguire una analisi critica dei dati relativi alla propria casistica su pazienti trattati per melanoma cutaneo maligno e biopsia del linfonodo sentinella (studio retrospettivo) e di proporre - di conseguenza - (studio prospettico) due linee comportamentali: stesura di un protocollo terapeutico con l'impiego di un nomogramma in funzione dello staging prognostico (alta, bassa, nulla possibilità di recidiva) ed individuazione di una fascia di pazienti in cui approfondire quello che viene considerato un "treatment dilemma" ed escludere, potenzialmente, dalla DLCA con la contestuale applicazione di un protocollo diagnostico/terapeutico con un follow-up personalizzato e stretto.

Impatto assistenziale certo o potenziale

In una significativa quota di pazienti, l'escissione del melanoma primitivo potrebbe accompagnarsi ad una chirurgia conservativa sul cavo ascellare. Una dissezione linfonodale non necessaria e posta nella condizione di un "over-treatment" potrebbe contribuire ad incrementare i casi di "grosso braccio" dopo DLCA (20-70%). Sensibile, inoltre, la riduzione dei giorni di degenza. Possibile la trasferibilità della metodica in altre strutture a seguito del "reporting" dati.

Programmazione 2009-2001

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

- Reclutamento prospettico di 20 pazienti con mts in transit o recidiva locale.
 - Dissezione selettiva del distretto linfonodale regionale, eseguita in base allo stato istologico del sN.
 - Valutazione delle eventuali recidive a livello del bacino regionale oggetto della dissezione linfonodale selettiva (falsi negativi).
 - Valutazione della sopravvivenza globale nei pazienti con sN negativo versus sN positivo sottoposti a dissezione radicale.
 - Valutazione della sopravvivenza globale nei pazienti con sN negativo e poi ricaduti e successivamente sottoposti a dissezione radicale versus sN positivo sottoposti a dissezione radicale immediata.
 - Considerazioni sul beneficio della metodica in correlazione ad altri fattori prognostici sia del melanoma cutaneo primitivo (Breslow, Clark, ulcerazione, indice mitotico, regressione, infiltrato linfocitario, infiltrato linfovascolare, sede, tipo istologico) sia del paziente (età, sesso).
 - Approntamento di un software per la raccolta dati dei pazienti comprendente l'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella.
 - Stesura dei criteri di inclusione per lo studio e stesura dell'elenco dei pazienti trattati.
 - Attivazione di un survey sui pazienti trattati ed inseribili nello studio e implementazione dei dati sul software.
- Per il primo anno potrebbe essere conclusa la parte relativa al survey e potrebbero essere rese disponibili indicazioni ulteriori per la parte prospettica e per eventuali orientamenti diagnostici e terapeutici innovativi nel contesto di un "Tailored surgical treatment" e di una "Tailored systemic therapy".

Track record

Ghiorzo P.-Gargiulo S.-Pastorino L.-Nasti S.-Cusano R.-Bruno W.-Gliori S.-Sertoli MR.-Burroni A.-Savarino V.-Gensini F.-Sestini R.-Queirolo P.-GoldsteinAM.-Scarrà GB.

Impact of E27X, a novel CDKN2A germ line mutation, on p16 and p14ARF expression in Italian melanoma families displaying pancreatic cancer and neuroblastoma.

Hum. Mol. Genet. 15(18):2682/2689, 2006

Queirolo P.-Acquati M.

Targeted therapies in melanoma.

Cancer Treat. Rev. 32(7):524/531, 2006

Solari N.-Acquati M.-Queirolo P.-Stella M.-Di Somma C.-Truini M.-Cafiero F.

Primary melanoma of the esophagus with non-metastatic dark lymph nodes in a female breast cancer patient.

Anticancer Res. 2007 27:2849/2853, 2007

Eggermont AM.-Suci S.-Santinami M.-Testori A.-Kruit WH.-Marsden J.-Punt CJ,Salès F.-Gore M.-Mackie R.-Kusic Z.-Dummer R.-Hauschild A.-Musat E.-Spatz A,Keilholz U.-EORTC Melanoma Group-Sertoli M.R.-Queirolo P.

Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial.

Lancet 372(9633):117/126, 2008

Maio M.-Nicolay HJ.-Ascierto P.-Belardelli F.-Camerini R.-Colombo MP.-QueiroloP.-Ridolfi R.-Russo V.-Anzalone L.-Fonsatti E.-Parmiani G.

The Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT): getting together to push the field forward.

J. Transl. Med. 6:8, 2008

Pastorino L.-Bonelli L.-Ghiorzo P.-Queirolo P.-Battistuzzi L.-Balleari E,Nasti S.-Gargiulo S.-Gliori S.-Savoia P.-Abate Osella S.-Bernengo MG.-BianchiScarrà G.

CDKN2A mutations and MC1R variants in Italian patients with single or multiple primary melanoma.

Pigment Cell Melanoma Res. 21(6):700/709, 2008

Bruno W.-Ghiorzo P.-Battistuzzi L.-Ascierto PA.-Barile M.-Gargiulo S.-Gensini F.-Gliori S.-Guida M.-Lombardo M.-Manoukian S.-Menin C.-Nasti S.-Origone P,Pasini B.-Pastorino L.-Peissel B.-Pizzichetta MA.-Queirolo P.-Rodolfo M.-RomaniniA.-Scaini MC.-Testori A.-Tibiletti MG.-Turchetti D.-Leachman SA.-Scarra GB-on behalf of IMI Italian Melanoma Intergroup.

Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: A cooperative study.

J. Am. Acad. Dermatol. Epub Jun 3, 2009

Ghiorzo P.-Pastorino L.-Pizzichetta MA.-Bono R.-Queirolo P.-Talamini R.-Annessi G.-Bruno W.-Nasti S.-Gargiulo S.-Battistuzzi L.-Sini MC.-Palmieri G.-Scarrà GB-Italian Melanoma Intergroup

CDKN2A and MC1R analysis in amelanotic and pigmented melanoma.

Melanoma Res. 19(3):142/145, 2009

Maio M.-Nicolay HJ.-Ascierto PA.-Belardelli F.-Camerini R.-Colombo MP.-Queirolo P.-Ridolfi R.-Russo V.-Fonsatti E.-Parmiani G.-NIBIT

Sixth annual meeting of the Italian network for tumor biotherapy (NIBIT), Siena, 16-18 October 2008.

Cancer Immunol. Immunother. Epub Mar 28, 2009

Pietra G, Manzini C, Vitale M, Balsamo M, Ognio E, Boitano M, Queirolo P,Moretta L, Mingari MC.

Natural killer cells kill human melanoma cells with characteristics of cancer stem cells.

Int. Immunol. 21(7):793/801, 2009

Programmazione 2009-2001

Solari N.-Gipponi M.-Stella M.-Queirolo P.-di Somma C.-Villa G.-Piccardo A.-Gualco M.-Cardinale F.-Cafiero F.
Predictive role of preoperative lymphoscintigraphy on the status of the sentinel lymph node in clinically node-negative patients with cutaneous melanoma.
Melanoma Res. Epub Jul 4, 2009

Ricerca del linfonodo sentinella in pazienti affetti da metastasi in transit e/o recidiva locale in progresso melanoma maligno cutaneo

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: c - Innovazioni terapeutiche: sviluppo dalle fasi precoci, incluse le correlazioni biologiche, agli studi di efficacia, inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica

Responsabile scientifico: Ferdinando Cafiero

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Nicola Solari, Roberto Rezzo

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave : linfonodo sentinella, metastasi in transit, melanoma, recidiva locale

Altre strutture IST partecipanti: S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); S.C. Oncologia Medica A (P. Queirolo); S.C. Diagnostica per Immagini (F. Schenone)

Altri Enti coinvolti: Medicina Nucleare, DIMI, Università di Genova (G. Villa)

Tipologia progetto : clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse : terapeutica/quality of life

Background

L'incidenza di recidiva locale (LR) o di metastasi in transit (IT) in pazienti affetti da pregresso melanoma maligno ricopre circa il 4,8% nei casi con linfonodo sentinella negativo, il 20% nei casi sottoposti a dissezione linfonodale dopo linfonodo sentinella positivo (CLND) ed il 17% nei casi sottoposti a dissezione linfonodale terapeutica per linfonodi clinicamente positivi (TLND). (Solari N et al, Melanoma Res 2009).

Se l'escissione del tumore primitivo è accompagnata dalla presenza di satellitosi l'incidenza di IT aumenta sino alla percentuale del 41% (Bruno W et al, J Am Acad Dermatol 2009).

Fattori predittivi sulla probabilità di sviluppare LR/IT sono lo spessore secondo Breslow, la presenza di metastasi linfonodali e la sede acrale. (Solari N et al, Melanoma Res 2009 - Bruno W et al, J Am Acad Dermatol 2009).

La percentuale di recidiva locale è strettamente correlata con lo spessore della lesione primitiva T: LR 0.2% se T minore di 0,76mm; LR 2% se T è compreso tra 0.76 e 1.49mm; LR 6% se T è compreso tra 1.50 e 4 mm ; LR 13% se T maggiore di 4mm.

La strategia terapeutica LNS +/- CLND Vs TLND non modifica l'incidenza di LR/ IT (Pietra G et al, Int Immunol 2009 - Ghiorzo P et al, Melanoma Res 2009 - Maio M et al, Cancer Immunol Immunother. 2009).

La sopravvivenza a 3 anni è complessivamente del 28% nei pazienti che hanno effettuato la ricerca del linfonodo sentinella e che hanno sviluppato successivamente IT/LR.

Attualmente il trattamento locale di LR o IT è chirurgico: asportazione della recidiva con margini adeguati R0 per il controllo locale della malattia.

L'amputazione dell'arto è raramente consigliata poiché la sopravvivenza a lungo termine di questi pazienti è comunque bassa anche dopo trattamento chirurgico radicale (20%) ed il rischio di avere ulteriori metastasi a distanza è alto.

Per quanto concerne invece la strategia terapeutica da adottare per il trattamento dei linfonodi regionali in pazienti affetti da LR/IT e linfonodi regionali clinicamente negativi risulta, al momento, controversa. Alcuni autori, infatti, in presenza di LR/IT degli arti, suggeriscono la dissezione linfonodale regionale sistematica associata all'asportazione delle "mts. in transit" (se in numero limitato) o alla perfusione ipertermico-antiblastica (se in numero elevato). Di recente, tuttavia, è stata segnalata la possibilità di identificare il sN specifico della LR/ IT.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

L'obiettivo generale è quello di selezionare i pazienti a cui deve essere eseguita una dissezione linfonodale radicale.

In presenza di un numero limitato di LR/IT (Solari N et al, Melanoma Res 2009 - Bruno W et al, J Am Acad Dermatol 2009) localizzate in un'area circoscritta (5 cm), mediante l'iniezione del radiofarmaco a livello della lesione LR o IT (con modi ed i tempi sovrapponibili a quelli utilizzati per il tumore primitivo), si potrebbe ricorrere alla ricerca del sN per proporre in maniera selettiva la dissezione linfonodale regionale. In pratica, risulterebbero candidate alla dissezione linfonodale esclusivamente le pazienti con sN positivo.

Viceversa in presenza di lesioni (LR /IT) in numero pari o maggiore a tre si procederebbe con la metodica della chemioipertemia isolata dell'arto (IHLP) a circa 40°C con risposte parziali attorno al 80% e risposte complete pari al 10%-15%.

Non ha significato terapeutico utilizzare IHLP come profilassi delle recidive poiché il beneficio non è statisticamente significativo (percentuale di IT dopo solo escissione chirurgica 6,6% versus IT + IHLP profilattica 3,3%) (Maio M et al, J Transl Med 2008 - Solari N et al, Anticancer Res 2007).

Programmazione 2009-2001

Impatto assistenziale certo o potenziale

Personalizzazione del trattamento chirurgico.
Minor morbilità per il paziente.
Diminuzione del numero degli interventi radicali in realtà inutili.
Diminuzione del numero dei ricoveri in realtà inutili.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

- Reclutamento prospettico di 20 pazienti con mts in transit o recidiva locale.
- Dissezione selettiva del distretto linfonodale regionale, eseguita in base allo stato istologico del sN.
- Valutazione delle eventuali recidive a livello del bacino regionale oggetto della dissezione linfonodale selettiva (falsi negativi).
- Valutazione della sopravvivenza globale nei pazienti con sN negativo versus sN positivo sottoposti a dissezione radicale.
- Valutazione della sopravvivenza globale nei pazienti con sN negativo e poi ricaduti e successivamente sottoposti a dissezione radicale versus sN positivo sottoposti a dissezione radicale immediata.
- Considerazioni sul beneficio della metodica in correlazione ad altri fattori prognostici sia del melanoma cutaneo primitivo (Breslow, Clark, ulcerazione, indice mitotico, regressione, infiltrato linfocitario, infiltrato linfovaskolare, sede, tipo istologico) sia del paziente (età, sesso).

Track record

Ghiorzo P.-Gargiulo S.-Pastorino L.-Nasti S.-Cusano R.-Bruno W.-Gliori S,Sertoli MR.-Burroni A.-Savarino V.-Gensini F.-Sestini R.-Queirolo P.-GoldsteinAM.-Scarrà GB.

Impact of E27X, a novel CDKN2A germ line mutation, on p16 and p14ARF expression in Italian melanoma families displaying pancreatic cancer and neuroblastoma.
Hum. Mol. Genet. 15(18):2682/2689, 2006

Queirolo P.-Acquati M.

Targeted therapies in melanoma.
Cancer Treat. Rev. 32(7):524/531, 2006

Solari N.-Acquati M.-Queirolo P.-Stella M.-Di Somma C.-Truini M.-Cafiero F.

Primary melanoma of the esophagus with non-metastatic dark lymph nodes in a female breast cancer patient.
Anticancer Res. 27:2849/2853, 2007

Eggermont AM.-Suci S.-Santinami M.-Testori A.-Kruit WH.-Marsden J.-Punt CJ,Salès F.-Gore M.-Mackie R.-Kusic Z.-Dummer R.-Hauschild A.-Musat E.-Spatz A,Keilholz U.-EORTC Melanoma Group-Sertoli M.R.-Queirolo P.

Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial.
Lancet 372(9633):117/126, 2008

Maio M.-Nicolay HJ.-Ascierto P.-Belardelli F.-Camerini R.-Colombo MP.-QueiroloP.-Ridolfi R.-Russo V.-Anzalone L.-Fonsatti E.-Parmiani G.

The Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT): getting together to push the field forward.
J. Transl. Med. 6:8, 2008

Pastorino L.-Bonelli L.-Ghiorzo P.-Queirolo P.-Battistuzzi L.-Balleari E,Nasti S.-Gargiulo S.-Gliori S.-Savoia P.-Abate Osella S.-Bernengo MG.-BianchiScarrà G.

CDKN2A mutations and MC1R variants in Italian patients with single or multiple primary melanoma.
Pigment Cell Melanoma Res. 21(6):700/709, 2008

Bruno W.-Ghiorzo P.-Battistuzzi L.-Ascierto PA.-Barile M.-Gargiulo S.-Gensini F.-Gliori S.-Guida M.-Lombardo M.-Manoukian S.-Menin C.-Nasti S.-Origone P,Pasini B.-Pastorino L.-Peissel B.-Pizzichetta MA.-Queirolo P.-Rodolfo M.-RomaniniA.-Scaini MC.-Testori A.-Tibiletti MG.-Turchetti D.-Leachman SA.-Scarra GB-on behalf of IMI Italian Melanoma Intergroup.

Clinical genetic testing for familial melanoma in Italy: A cooperative study.
J. Am. Acad. Dermatol. Epub Jun 3, 2009

Ghiorzo P.-Pastorino L.-Pizzichetta MA.-Bono R.-Queirolo P.-Talamini R.-Annessi G.-Bruno W.-Nasti S.-Gargiulo S.-Battistuzzi L.-Sini MC.-Palmieri G.-Scarrà GB-Italian Melanoma Intergroup

CDKN2A and MC1R analysis in amelanotic and pigmented melanoma.
Melanoma Res. 19(3):142/145, 2009

Maio M.-Nicolay HJ.-Ascierto PA.-Belardelli F.-Camerini R.-Colombo MP.-Queirolo P.-Ridolfi R.-Russo V.-Fonsatti E.-Parmiani G.-NIBIT

Sixth annual meeting of the Italian network for tumor biotherapy (NIBIT), Siena, 16-18 October 2008.
Cancer Immunol. Immunother. Epub Mar 28, 2009

Pietra G, Manzini C, Vitale M, Balsamo M, Ognio E, Boitano M, Queirolo P,Moretta L, Mingari MC.

Natural killer cells kill human melanoma cells with characteristics of cancer stem cells.
Int. Immunol. 21(7):793/801, 2009

Programmazione 2009-2001

Solari N.-Gipponi M.-Stella M.-Queirolo P.-di Somma C.-Villa G.-Piccardo A.-Gualco M.-Cardinale F.-Cafiero F.
Predictive role of preoperative lymphoscintigraphy on the status of the sentinel lymph node in clinically node-negative patients with cutaneous melanoma.
Melanoma Res. Epub Jul 4, 2009

Risonanza magnetica nucleare (RNM) e chirurgia radioguidata (99mTC sestamibi) nei tumori avanzati della mammella dopo CT neoadiuvante. Valutazione della multifocalità e dei margini chirurgici in previsione di radioterapia intraoperatoria (IORT)

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: c - Innovazioni terapeutiche: sviluppo dalle fasi precoci, incluse le correlazioni biologiche, agli studi di efficacia, inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica

Responsabile scientifico: Ferdinando Cafiero

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Roberto Rezzo, Paolo Meszaros, Nicola Solari

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Parole chiave: radioguided intraoperative margin evaluation (RIME); disease residual; magnetic resonance imaging; IORT breast

Altre strutture IST partecipanti: S.S. Day Surgery (L. Moresco); S.C. Oncologia Medica A (P. Pronzato); S.C. Oncologia Medica B (F. Boccardo); S.C. Oncologia Medica C (L. Miglietta); S.C. Diagnostica per Immagini (F. Schenone, G. Rescinito); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); S.C. Oncologia Radioterapica (M. Guenzi); S.S. Senologia Chirurgica Avanzata (G. Canavese)

Altri Enti coinvolti: Medicina Nucleare, Dip. di Medicina Interna e Specialità Mediche, DIMI, Università di Genova (G. Villa)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica osservazionale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Background

1) La chirurgia radioguidata, sviluppatasi da circa 60 anni, prevede l'utilizzo intraoperatorio di una sonda di rilevazione di radionuclidi precedentemente iniettati.

L'applicazione in chirurgia mammaria, con tecniche varie e radionuclidi con diverse caratteristiche, fornisce al chirurgo in tempo reale informazioni sul linfonodo sentinella, sulla sede delle lesioni non palpabili, sull'ubicazione e l'estensione della neoplasia.

Ciò permette di ridurre l'invasività delle manovre chirurgiche senza rinunciare alla radicalità di interventi più demolitivi. In particolare è scientificamente provata l'efficacia della scintigrafia con sestamibi (99mTC) per il peculiare tropismo elettivo di tale radionuclide per le cellule del tumore della mammella. L'impregnazione con tecnezio del tumore mammario ne permette la puntuale rilevazione e la precisa asportazione.

2) Nel contempo le tecniche diagnostiche sul tumore della mammella si sono arricchite con la possibilità di utilizzare la Risonanza Magnetica quale mezzo di indagine con particolare sensibilità per la multifocalità del ca mammario.

3) Oggi il trattamento multidisciplinare del tumore mammario si è arricchito della possibilità di eseguire un trattamento radioterapico intraoperatorio (IORT). Allo stato dell'arte tale trattamento sembra avere qualche limite legato alla poca penetrazione radiale sui margini di resezione chirurgica soprattutto su campi operatori ampi.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Per le neoplasie mammarie avanzate, cui oggi è riservato un iter terapeutico che prevede prima della chirurgia un trattamento chemioterapico neoadiuvante, l'utilizzo diagnostico della RNM per eventuali multifocalità e quello della precisa rilevazione intraoperatoria selettiva del tessuto neoplastico, permetterebbe una minor invasività della chirurgia, miglior controllo dei margini di resezione, riduzione dei reinterventi per radicalizzazione e, quando indicato, applicabilità della terapia radiante intraoperatoria.

Impatto assistenziale certo o potenziale

Personalizzazione del trattamento chirurgico.

Minor invasività.

Miglior radicalità.

Riduzione re interventi per radicalizzazione.

Riduzione tempi trattamento.

Riduzione giornate di ricovero.

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

Reclutamento pazienti con T2-T3 candidati a trattamento sequenziale CT neoadiuvante - Chirurgia - RT.

RNM per eventuale multifocalità.

Programmazione 2009-2001

CT neoadiuvante.

RNM di controllo nei multifocali.

Esecuzione di scintigrafia 99mTC sestamibi per valutazione clearance del radio farmaco.

Programmazione intervento con esecuzione perioperatoria di scintigrafia 99mTC sestamibi.

Chirurgia radioguidata.

Valutazione istologica accurata dei margini di resezione per eventuale radicalizzazione.

Valutazione in follow up di ricadute locali (RNM).

Valutazione globale dei benefici della metodica in correlazione ai tempi diagnostico terapeutici, della riduzione di invasività, della riduzione degli interventi di radicalizzazione.

Valutazione fattibilità ed eventuale attivazione di IORT associata quando indicata.

Track record

Villa G.-Balleari E.-Carletto M.-Grosso M.-Clavio M.-Piccardo A.-Rebella L.-Tommasi L.-Morbelli S.-Peschiera F.-Gobbi M.-Ghio R.

Staging and therapy monitoring of multiple myeloma by 99mTc-sestamibi scintigraphy: a five year single center experience.

J. Exp. Clin. Cancer Res. 24(3):355/361, 2005

Gipponi M.-Canavese G.-Lionetto R,Catturich A,Vecchio C,Sapino A.-Friedman D.-Cafiero F.

The role of axillary lymph node dissection in breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastases.

Eur. J. Surg. Oncol. 32(2):143/147, 2006

Mustacchi G.-Cazzaniga ME.-Pronzato P.-De Matteis A.-Di Costanzo F.-Floriani I.-NORA Study Group.

Breast cancer in elderly women: a different reality? Results from the NORA study.

Ann. Oncol. 18(6):991/996, 2007

Cazzaniga ME.-Pronzato P.-Mustacchi G.-De Matteis A.-Di Costanzo F.-Rulli E.-Floriani I.

The anthracyclines and the clinical practice: do all breast cancer patients benefit? Results from the NORA study.

Ann. Oncol. 19(10):1811/1812, 2008

Sardanelli F.-Giuseppetti GM.-Canavese G.-Cataliotti L.-Corcione S.-Cossu E.-Federico M.-Marotti L.-Martincich L.-Panizza P.-Podo F.-Rosselli Del Turco M.-Zuiani C.-Alfano C.-Bazzocchi M.-Belli P.-Bianchi S.-Cilotti A.-Calabrese M.-Carbonaro L.-Cortesi L.-Di Maggio C.-Del Maschio A.-Esseridou A.-Fausto A.-Gennaro M.-Girometti R.-Ienzi R.-Luini A.-Manoukian S.-Morassutt S.-Morrone D.-Nori J.-Orlacchio A.-Pane F.-Panzarola P.-Ponzzone R.-Simonetti G.-Torricelli P.-Valeri G.

Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus document "Attualità in senologia", Florence 2007.

Radiol. Med. 113(8):1085/1095, 2008

Testore F.-Milanese S.-Ceste M.-de Conciliis E.-Parello G.-Lanfranco C.-Manfredi R.-Ferrero G.-Simoni C.-Miglietta L.-Ferro S.-Giaretto L.-Bosso G.

Cardioprotective effect of dexrazoxane in patients with breast cancer treated with anthracyclines in adjuvant setting: a 10-year single institution experience.

Am. J. Cardiovasc. Drugs 8(4):257/263, 2008

Miglietta L.-Vanella P.-Canobbio L.-Parodi MA.-Guglielmini P.-Boccardo F.

Clinical and pathological response to primary chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer grouped according to hormonal receptors, Her2 status, grading and Ki-67 proliferation index.

Anticancer Res. 29(5):1621/1625, 2009

Rizzo S.-Preda L.-Villa G.-Brambilla S.-Pruneri G.-Alietti A.-Cassano E.-Martinelli G.-Bellomi M.

Magnetic resonance imaging of primary breast lymphoma.

Radiol. Med. Epub Jun 26, 2009

Studio sull'efficacia delle tecniche di mastoplastica riduttiva e/o di rimodellamento nel trattamento conservativo del cancro della mammella (Chirurgia Oncoplastica)
--

Linea di ricerca: 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

Programma: c - Innovazioni terapeutiche: sviluppo dalle fasi precoci, incluse le correlazioni biologiche, agli studi di efficacia, inclusa la verifica di applicabilità nella pratica clinica

Responsabile scientifico: Ferdinando Cafiero

Altro personale della struttura partecipante al progetto: Paolo Meszaros, Nicola Solari

Anno di inizio: 2009

Durata: 36 mesi

Programmazione 2009-2001

Parole chiave: tumore mammella; chirurgia conservativa; oncoplastica

Altre strutture IST partecipanti: S.S. Day Surgery (L. Moresco); S.C. Anatomia e Citoistologia Patologica (M. Truini); S.C. Chirurgia Plastica Ricostruttiva (P.L. Santi, S. Franchelli); S.S. Senologia Chirurgica Avanzata (G. Canavese)

Tipologia progetto: clinico-epidemiologica sperimentale

Area di interesse: terapeutica/quality of life

Background

I numerosi trials condotti in Nord America ed Europa sanciscono definitivamente che la quadrantectomia/tumorectomia allargata costituisce l'intervento conservativo ottimale per il tumore della mammella in fase iniziale. Questo trattamento, tuttavia, deve rispondere a due esigenze fondamentali: la radicalità oncologica e un accettabile risultato estetico. Questo, in particolare, è difficile da conseguire su tumori di grandi dimensioni o per mammelle piccole. In ambedue i casi, l'asportazione chirurgica può produrre una perdita di sostanza tale da deformare in modo permanente la mammella.

Il risultato estetico risulta meno soddisfacente se il volume asportato eccede il 10-20% del volume globale. D'altronde, la riduzione della resezione che talvolta si è portati ad attuare nel tentativo di ottenere un buon risultato estetico, può aumentare il rischio di recidive locali. Vari autori, infatti, correlano il tasso di recidive locali con la quantità di tessuto asportato attorno al tumore. L'attività del chirurgo plastico fino a qualche anno fa oltre al trattamento ricostruttivo a seguito di mastectomia radicale era rivolta alla correzione degli esiti delle quadrantectomie. Nelle pazienti con mammelle grosse e ptosiche la quadrantectomia poteva condurre a notevole asimmetria di volume e a distorsioni del cono mammario tali da dover programmare tecniche ricostruttive maggiori quali lembi miocutanei (Retto Addominale e Latissimus Dorsi).

In funzione anche di una maggior sensibilizzazione generalizzata per l'estetica e la cosmetica del corpo femminile, nelle pazienti candidate a chirurgia della mammella mediante quadrantectomia/tumorectomia con mammella di volume medio-grande e/o ptosiche (dal II al IV grado) e con asportazione di tessuto ghiandolare eccedente il 10% del volume totale su mammella piccola (prima/seconda) o il 20% su mammella grande (terza e oltre) - si rende necessaria una stretta collaborazione tra chirurgo oncologo e chirurgo plastico. La gestione delle neoplasie situate nel quadrante centrale, in sede para-retroareolare esula da considerazioni inerenti il volume della mammella e, quindi, legate alla percentuale di tessuto asportato.

A seconda della sede del nodulo, allo scopo di attuare un'ampia escissione chirurgica e di ridurre al minimo il rimodellamento della ghiandola residua, sarà applicata una differente tecnica di mastoplastica riduttiva (a peduncolo superiore, inferiore, o tipo amputazione-innesto). Per i noduli nella porzione centrale, appare ottimale l'uso della mastoplastica tipo amputazione-innesto; per i noduli nei QQSS la mastoplastica riduttiva a peduncolo inferiore con cicatrice a T rovesciata e, per i noduli nei QQII, la mastoplastica riduttiva a peduncolo superiore con cicatrice verticale. Unico limite, strettamente legato anche alle caratteristiche individuali della paziente, è rappresentato dalla localizzazione superficiale e periferica al quadrante supero interno. In questo caso l'unica opzione ragionevole è costituita dalla quadrantectomia standard.

Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari

Obiettivo primario

Valutare se l'applicazione delle tecniche di mastoplastica di rimodellamento eseguita in associazione alla quadrantectomia/tumorectomia permette di conseguire un miglioramento in termini estetici a seguito della asportazione chirurgica.

Obiettivi secondari

- Valutare il risultato estetico raggiunto con l'assenza di distorsione del cono mammario.
- Valutare eventuali complicanze postoperatorie (linforrea, sepsi, limitazione funzionale del braccio) riportando il peso della ghiandola asportata e correlandolo al volume.
- Valutare se l'applicazione delle tecniche di mastoplastica di rimodellamento eseguita in associazione alla quadrantectomia/tumorectomia tradizionale garantisce un controllo locale della malattia (recidive locali) non inferiore rispetto alla asportazione chirurgica senza intervento oncoplastico riparativo (tempo di follow up: 2 anni).
- Sancire definitivamente le indicazioni all'applicazione del trattamento oncoplastico in corso di chirurgia per cancro della mammella.
- Valutare in termini di costo-beneficio biologico, gestionale e finanziario come il progetto oncoplastico si pone nei confronti della gestione tradizionale.

Impatto assistenziale certo o potenziale

I dati a favore sono: possibilità di un solo accesso (verso 2 o più necessari per un'eventuale correzione degli esiti del trattamento conservativo); risparmio di eventuale impianto protesico, o assenza di ricorso a ricostruzione mediante retto dell'addome, che si può rendere opportuna per risolvere importanti danni estetici.

I dati a sfavore sono costituiti dall'allungamento dei tempi di intervento (circa 2 ore) e dall'allungamento del tempo di degenza (da 1 a due giorni in più).

Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi

I pazienti che soddisferanno i seguenti criteri di selezione saranno considerati eleggibili per lo studio: pazienti che devono essere sottoposte a quadrantectomia o a tumorectomia allargata escluse le localizzazioni al QSI superficiali e in sede periferica; età compresa tra i 30 o gli 65 anni; pazienti con mammella di diversi aspetti dimensionali e con ptosi dal II al IV grado; pazienti che presentano localizzazione tumorale al quadrante centrale e in cui sia prevista o no l'asportazione del complesso areola-capezzolo.

Criteri di esclusione: presenza di comorbidità importante quale malattia sistemica, diabete insulino dipendente, coagulopatie, pazienti neurolabili e/o condizioni che, comunque, controindichino una maggior durata dell'intervento.

Programmazione 2009-2001

L'intervento viene pianificato congiuntamente dal chirurgo oncologo, che delinea l'ampiezza dell'asportazione cutanea (eventuale) e ghiandolare in base alla sede ed alla grandezza del nodulo tumorale e il chirurgo plastico, che pianifica la diversa tecnica di mastoplastica riduttiva (a peduncolo superiore, inferiore o con amputazione ed innesto) più adatta alla sede della neoplasia.

Nei casi di ptosi di grado elevato e/o mammelle di grandi dimensioni (misura di reggiseno > alla seconda) viene programmata una mastoplastica riduttiva controlaterale allo scopo di raggiungere in un unico tempo operatorio la simmetria del torace.

L'intervento, unitamente all'asportazione del linfonodo sentinella o alla dissezione linfonodale standard, viene eseguito in anestesia generale.

Alla fine della tumorectomia, in sede di asportazione chirurgica vengono applicate clips metalliche a delimitazione del letto tumorale. Questo permetterà al radioterapista un corretto centraggio per il trattamento radioterapico. Alla fine dell'intervento ricostruttivo verranno posizionati drenaggi multiforo in silicone morbido collegati ad un sistema di raccolta a circuito chiuso svuotabile: uno a livello della sede di mastoplastica e l'altro, quando venga eseguita la dissezione linfonodale, a livello del cavo ascellare. Nei casi di mastoplastica controlaterale, un analogo drenaggio viene posto in sede mammaria. Tali drenaggi rimangono fino alla dimissione.

Per quanto concerne la dimensione del campione e la potenza dello studio si assume che l'applicazione delle tecniche di mastoplastica riduttiva e di rimodellamento eseguita in associazione alla quadrantectomia/tumorectomia tradizionale dovrebbe essere associata ad un tasso di successo (P1) in almeno il 30% dei casi. Se l'approccio chirurgico proposto risultasse essere associato ad un tasso di successo (P0) $\leq 15\%$ verrebbe considerato di scarso interesse clinico, ed escluso da ulteriori fasi di sperimentazione. In accordo con il disegno di Fleming ad un singolo stadio, per una potenza (1-beta) dell'80% nei confronti dell'ipotesi di un tasso di successo $\geq 30\%$ ed un tasso di errore alfa=10% nei confronti dell'ipotesi di un tasso di successo $\leq 15\%$, dovranno essere arruolate complessivamente 48 pazienti. L'approccio proposto verrà definito sufficientemente promettente nel caso in cui venga decretato il successo in un numero di pazienti ≥ 12 .

Al termine delle procedure chirurgiche e delle cure post-operatorie si procederà alla valutazione di: distorsione del complesso areola capezzolo, simmetria, aspetto della cicatrice/del mantello cutaneo, motilità braccio, peso della ghiandola asportata, comparsa di eventuali complicanze postoperatorie (linforrea, sepsi, ecc.) e customer satisfaction.

Si prevede inoltre:

- valutazione delle corrette indicazioni alla applicazione del trattamento oncoplastico in corso di chirurgia per cancro della mammella;
- valutazione in termini di costo-beneficio biologico, gestionale e finanziario di come il progetto oncoplastico si pone nei confronti della gestione tradizionale.