

# Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

## 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 e ricostruttiva (P.L. Santi, M. Adami, M. Muggianu); s.s. Chirurgia addominale ad indirizzo EBP (C. Di Somma); s.c. Anatomia e citoistologia patologica (M. Truini); s.c. Oncologia medica A (P. Queirolo); s.c. Oncologia medica B (M.R. Sertoli)

*Altri Enti coinvolti:* DISC; Università degli Studi di Genova (E. Raposio); 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 dermatoscopio 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 (dermatoscopio 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.

### *Risultati e prodotti 2010*

Durante il 2010 sono proseguite le acquisizioni delle immagini dermatoscopiche, prima delle asportazioni chirurgiche, mentre quelle eseguite nel 2009 sono state sottoposte alla valutazione di tre esperti di lesioni cutanee melanocitarie, secondo due metodiche. Sono state mostrate le fotografie, ai tre ingrandimenti, delle neoformazioni benigne e dei melanomi maligni e effettuata per ognuna una valutazione assoluta ed una relativa delle caratteristiche della lesione.

## Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

Attualmente è stato confermato il trend significativo a favore del dermatoscopio ad elevato ingrandimento, nonostante questo non si è ancora ottenuta una significativa attendibilità statistica della metodica.

Per il secondo punto del progetto, in collaborazione con i medici di medicina generale (FMMG), sono state inviate alle postazioni telematiche dell' Istituto ulteriori 120 immagini, visionate dai referenti della s.c. di Chirurgia plastica IST. Tutti i pazienti afferiti sono stati sottoposti a visita tradizionale alla quale è seguita, nei casi sospetti (c/a 20%), l'asportazione chirurgica.

La collaborazione con i medici di medicina generale ha permesso la diagnosi precoce di due melanomi cutanei.

### *Attività previste e risultati attesi nel 2011*

Il progetto prevede l'acquisizione di ulteriori immagini per altri 6 mesi che verranno successivamente esaminate, unitamente a quelle già presenti nel nostro database, con il software dedicato.

### **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); 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).

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Treatmento 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.

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

# Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

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-chemioterapia, preservazione di tessuto sano e funzionalità d'organo, dosi ridotte di farmaco, minimi effetti collaterali, ripetizione del trattamento, buon rapporto costo beneficio.

## *Risultati e prodotti 2010*

Nell'anno 2010 sono stati reclutati 19 pazienti (nel 2009 6 pazienti) affetti da metastasi cutanee da melanoma (14), carcinomi basocellulari e spino cellulari(3), metastasi cutanee ulcerate, sanguinanti e dolorose da carcinoma mammario(1) ed un paziente affetto da tumore a cellule di Merkel dell'arto inferiore.

Ha riguardato pazienti in cui l'intervento chirurgico non era possibile o troppo demolitivo o aree precedentemente irradiate, con intento di cito-riduzione, debulking e bonifica.

In alcuni casi si è ripetuto il trattamento due volte per ottenere un miglior controllo dei sintomi locali: le risposte sono state soddisfacenti ed in un caso si è avuta una remissione completa.

Nello specifico per quanto concerne i pazienti affetti da melanoma sono in corso di elaborazione i dati in relazione ad altri fattori prognostici (Breslow, Clark, ulcerazione, indice mitotico, regressione, infiltrato linfocitario, infiltrato linfovaskolare, sede, tipo istologico, età, sesso).

E' stato costruito un database per la raccolta dati e follow-up.

## *Attività previste e risultati attesi nel 2011*

Le attività programmate per il 2011 riguarderanno:

- reclutamento prospettico di ulteriori 20-30 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.

## **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 ed interventistica oncologica (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.

## Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

I pazienti vengono distinti in 3 gruppi: primo gruppo con sub- micro metastasi  $\leq 0.2$  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.

### *Risultati e prodotti 2010*

Nell'anno 2010 si è utilizzato il software (database) precedentemente creato per la raccolta dati dei pazienti affetti da melanoma cutaneo comprendente l'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella.

E' in corso di elaborazione l'analisi critica dei dati relativi alla casistica di Istituto su pazienti trattati per melanoma cutaneo maligno e biopsia del linfonodo sentinella (studio retrospettivo).

### *Attività previste e risultati attesi nel 2011*

Terminata l'elaborazione dei dati in possesso (studio retrospettivo) si procederà alla stesura di lavoro scientifico con eventuali indicazioni di linee comportamentali in funzione dello staging prognostico (alta, bassa, nulla possibilità di recidiva) in relazione anche 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).

## **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 ed interventistica oncologica (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).

## Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

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).

### *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.

### *Risultati e prodotti 2010*

Nell'anno 2010 si è perfezionato il software (database) per la raccolta dati dei pazienti affetti da melanoma cutaneo comprendente l'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella.

E' terminata l'elaborazione e l'analisi critica dei dati relativi alla casistica di Istituto di 15 pazienti trattati per metastasi in transit e/o recidiva locale da melanoma cutaneo maligno e biopsia del linfonodo sentinella. I risultati sono stati oggetto di un abstract presentato al congresso ACOI e di un lavoro proposto al British Journal of Surgery.

### *Pubblicazioni*

Solari N.-Queirolo P.-Bertoglio S.-Pertile D.-Spagnolo F.-Villa G.-Gualco M.-Bleidl D.-Cardinale F.-Cafiero F.  
Sentinel lymph node mapping for recurrent melanoma as recommended by NCCN: is it useful? A short series.  
Br. J. Surg., submitted

### *Presentazioni a congressi*

Solari N.-Queirolo P.-Bertoglio S.-Pertile D.-Spagnolo F.-Villa G.-Gualco M.-Bleidl D.-Cardinale F.-Cafiero F.  
Sentinel lymph node mapping for recurrent melanoma as recommended by NCCN: is it useful? A short series.  
Abstract, Congresso Interregionale ACOI Liguria-Piemonte-Val d'Aosta, 2010

### *Attività previste e risultati attesi nel 2011*

Continuare il reclutamento prospettico di 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).

Eventuali ulteriori pubblicazioni dei risultati su riviste scientifiche internazionali.

## Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

**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 ed interventistica oncologica (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.

### *Risultati e prodotti 2010*

E' stata definitivamente arruolata una sola paziente che ha percorso tutto l'iter diagnostico-terapeutico previsto. L'arruolamento è stato reso difficoltoso dallo stadio di altre pazienti che, per l'avanzamento di malattia, non erano eleggibili a terapia chirurgica conservativa, ma a interventi demolitivi.

Prosegue il monitoraggio della patologia eleggibile.

### *Attività previste e risultati attesi nel 2011*

Prosegue il monitoraggio delle pazienti con Ca avanzato della mammella, sottoposte a CT neoadiuvante e successivamente a terapia chirurgica conservativa.

## Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

Come già comunicato, l'iter di tali pazienti prevede tempi lunghi (oltre 5 mesi per diagnostica stadiativa, CT, restadiazione). Il numero delle pazienti eleggibili è scarso (per fortuna non grandi numeri sull'avanzato), e i motivi di drop out frequenti e non prevedibili (intolleranza a CT, non risposta a CT, età avanzata).

Si può prevedere nel 2011 un'immissione nello studio di 8 pazienti eleggibili, salvo drop out.

La fattibilità globale con risultati preliminari potrà essere valutata a fine periodo (eventuale prolungamento per avere un incremento numerico adeguato a valutare i risultati).

### **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

*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 e 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.

## Consuntivo 2010 - Programmazione 2011

- 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).

### *Risultati e prodotti 2010*

Nell'anno 2010 si è raccolta la casistica delle pazienti affette da tumore mammario precedentemente trattate in Istituto con terapia chirurgica conservativa e tecnica oncoplastica. Inoltre 7 pazienti sono state sottoposte a chirurgia conservativa ed oncoplastica e IORT.

Si è provveduto alla stesura di un breve abstract e di un lavoro scientifico.

### *Presentazioni a congressi*

Colombo G.-Dellacasa I.-Ruvolo V.-Ottonello M.-Bormioli M.-Meszaros P.  
Oncoplastic surgery for the treatment of breast cancer  
Abstract, congresso Interregionale ACOI Liguria-Piemonte-Val d'Aosta, 2010

Colombo G.-Dellacasa I.-Ruvolo V.-Ottonello M.-Bormioli M.-Meszaros P.  
Oncoplastic surgery for the treatment of breast cancer  
Abstract, Congresso Nazionale SIC, 2010

Colombo G.-Dellacasa I.-Ruvolo V.-Ottonello M.-Bormioli M.-Meszaros P.  
Oncoplastic surgery for the treatment of breast cancer  
Abstract, Congresso Nazionale Chirurgia Plastica, Sanremo, 2010

### *Attività previste e risultati attesi nel 2011*

Permangono gli obiettivi già indicati nella descrizione generale del progetto.

E' prevista, durante il corso dell'anno 2011, una pubblicazione su rivista scientifica internazionale concernente questo argomento (Chirurgia Oncoplastica e IORT).