

Il Radioterapista:
Ruolo della radioterapia nel melanoma

Trattamento delle metastasi cerebrali
Radioterapia palliativa
Sinergia con immunoterapia

Dr.ssa Cristina Baiocchi
UOC Radioterapia ULSS 8 Berica Vicenza

CLASSIFICATION OF TUMOURS IN RELATION TO RADIOSENSITIVITY

RALSTON PATERSON, M.C., M.D., F.R.C.S.Ed., D.M.R.E.
Holt Radium Institute, Manchester

(*Read December* 9, 1932—*Received January* 30, 1933)

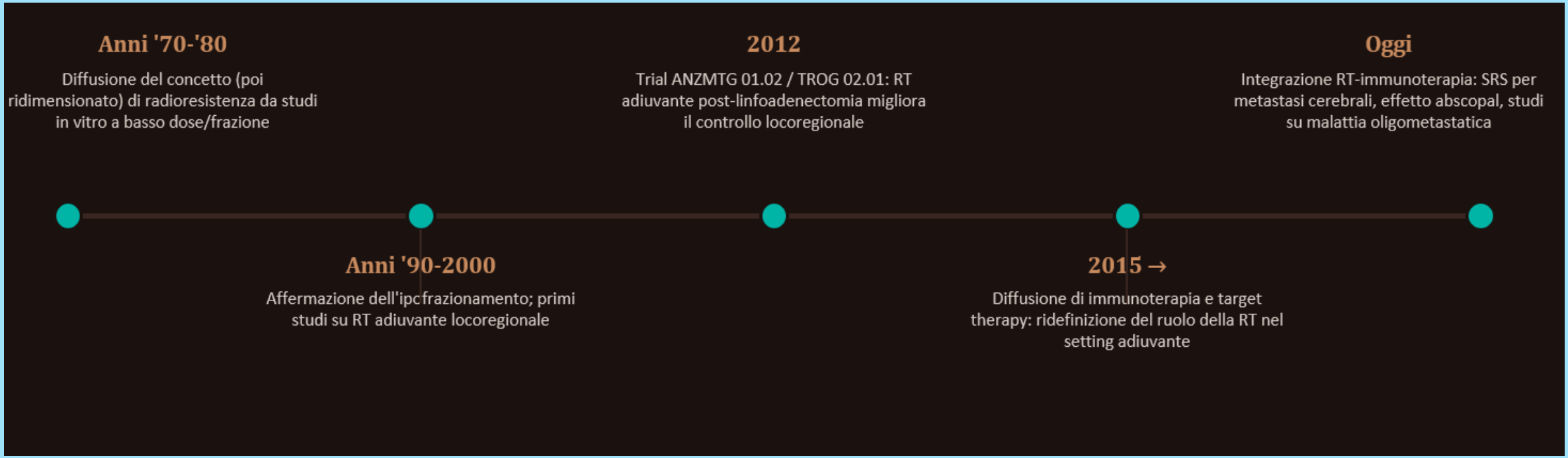
«Il melanoma è un tumore radioresistente»

Il mito della «radioresistenza»

L'idea che il melanoma sia intrinsecamente radioresistente nasce da studi in vitro condotti con basse dosi per frazione. In realtà il melanoma mostra un ampio «shoulder» nella curva di sopravvivenza cellulare, compatibile con un rapporto α/β basso: risponde meglio a dosi per frazione elevate (ipofrazionamento) piuttosto che al frazionamento convenzionale.

Tessuto / neoplasia	Rapporto α/β (Gy)	Implicazione pratica
Melanoma	0,6 – 3	Favorito da dosi per frazione elevate (ipofrazionamento)
Tessuti a rapida proliferazione (es. mucose)	~10	Ben tollerati dal frazionamento convenzionale
Tessuti a lenta proliferazione (tardivi, es. SNC)	2 – 3	Sensibili a frazioni elevate: attenzione alla tossicità tardiva

Evoluzione del ruolo della RT nel melanoma



Amaral et al.

Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up·

Ann Oncol. 2025 January 01; 36(1): 10–30. doi:10.1016/j.annonc.2024.11.006.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Melanoma: Cutaneous

Version 2.2026 — April 17, 2026

NCCN Guidelines for Patients®

European Journal of Cancer 215 (2025) 115153

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Cancer

journal homepage: www.ejcancer.com

Guidelines

European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024

Claus Garbe[a,*,1], Teresa Amaral[a,1], Ketty Peris[b], Axel Hauschild[c], Petr Arenberger[d], Nicole Basset-Seguin[e], Lars Bastholt[f], Veronique Bataille[g], Lieve Brochez[h], Veronique del Marmol[i], Brigitte Dréno[j], Alexander M.M. Eggermont[k,l], Maria Concetta Fargnoli[m], Ana-Maria Forsea[n], Christoph Höller[o], Roland Kaufmann[p], Nicole Kelleners-Smeets[q], Aimilios Lallas[r], Celeste Lebbé[e], Ulrike Leiter[a], Caterina Longo[s], Josep Malvehy[t], David Moreno-Ramirez[u], Paul Nathan[v], Giovanni Pellacani[w], Philippe Saiag[x], Eggert Stockfleth[y], Alexander J. Stratigos[z], Alexander C.J. Van Akkooi[aa], Ricardo Vieira[ab], Iris Zalaudek[ac], Paul Lorigan[ad,2], Mario Mandala[ae,2], On behalf of the European Association of Dermato-Oncology (EADO), the European Dermatology Forum (EDF), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

The Journal of Dermatology

GUIDELINES

Japanese Dermatological Association Guidelines: Clinical Questions of Guidelines for Melanoma 2025

Satoshi Fukushima[1] | Takamichi Ito[2] | Jun Asai[3] | Hiroshi Igaki[4] | Ryota Tanaka[5] | Kenjiro Namikawa[6] | Ayato Hayashi[7] | Akane Minagawa[8,9] | Takuya Miyagawa[10] | Azusa Miyashita[1] | Dai Ogata[6] | Mao Okumura[6] | Yukiko Kiniwa[8] | Hiroyuki Goto[11] | Takeshi Namiki[12] | Hiroki Hashimoto[2] | Tokimasa Hida[13] | Takero Hirata[14] | Taku Maeda[15] | Takamitsu Matsuzawa[16] | Teruki Yanagi[17] | Kanae Sugimoto[18] | Emi Kimura[18] | Hiroshi Koga[19] | Hiroshi Uchi[20] | Tomomitsu Miyagaki[21] | Yasuhiro Nakamura[22] | Takashi Inozume[16]

Linee guida

MELANOMA

Edizione 2025

Aggiornata a dicembre 2025

In collaborazione con

Indicazioni RT nel melanoma

- **Primario cutaneo**
- **Locoregionale (stadio III)**
- **Metastatico: RT palliativa o RT stereotassica/ablativa su sedi selezionate.**

Primario cutaneo

Nel melanoma cutaneo primitivo la radioterapia (RT) resta non routinaria e oggi si colloca soprattutto in 3 scenari:

- **(1) RT definitiva se chirurgia non fattibile,**
- **(2) RT adiuvante al letto primitivo in sottogruppi selezionati (lentigo maligna con margini inadeguati; desmoplastico/neurotropo con margini non ottenibili),**
- **(3) RT adiuvante del sito primario in pazienti ad alto rischio con microsatellitosi (nuovi dati 2026, retrospettivi).**

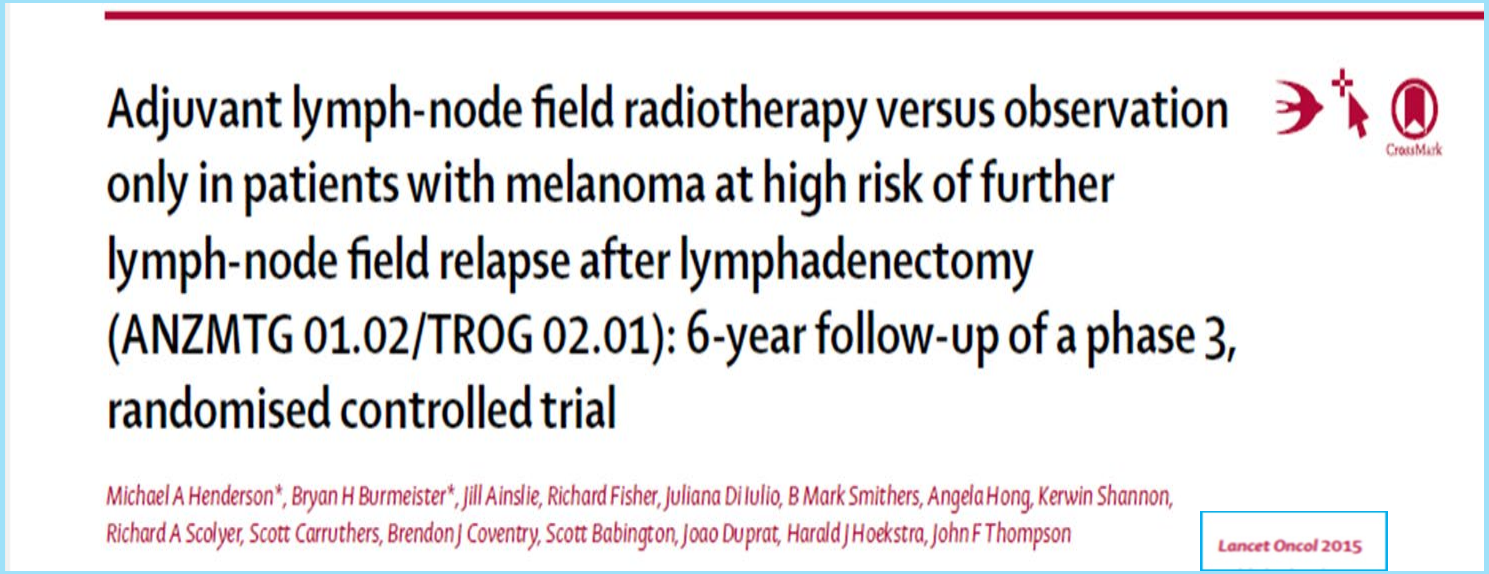
Primario cutaneo

La RT adiuvante non è raccomandata di routine nel melanoma primario; può essere considerata per controllo locale in caso di margini inadeguati di lentigo maligna e nei melanomi desmoplastici/neurotropi quando non è possibile ottenere margini patologici adeguati (≥8 mm), oppure come RT definitiva in pazienti selezionati quando l'escissione non è possibile o è rifiutata

Non esiste un consenso generale su dose e frazionamento.

RT adiuvante locoregionale: il trial TROG 02.01

Lo studio randomizzato ANZMTG 01.02 / TROG 02.01 ha valutato la RT adiuvante dopo linfoadenectomia terapeutica in pazienti ad alto rischio di recidiva locoregionale.



Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial

Michael A Henderson*, Bryan H Burmeister*, Jill Ainslie, Richard Fisher, Juliana Di Iulio, B Mark Smithers, Angela Hong, Kerwin Shannon, Richard A Scolyer, Scott Carruthers, Brendon J Coventry, Scott Babington, Joao Duprat, Harald J Hoekstra, John F Thompson

Lancet Oncol 2015

Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial

Lancet Oncol 2015

Michael A Henderson*, Bryan H Burmeister*, Jill Ainslie, Richard Fisher, Juliana Di Iulio, R Mark Smithers, Angela Hong, Kerwin Shannon, Richard A Scolyer, Scott Carruthers, Brendon J Coventry, Scott Bobingston, Joao Duprat, Harald J Hoekstra, John F Thompson

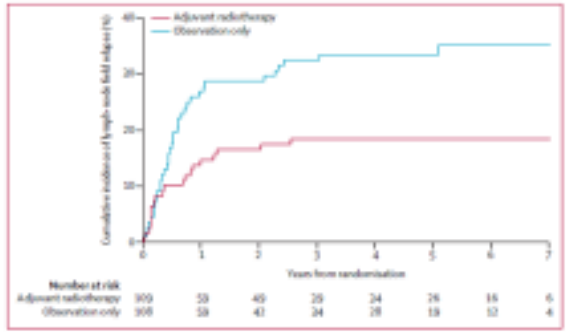


Figure 2: Cumulative incidence curves of lymph-node field relapse as a site of first relapse (competing risks: other relapse and death)

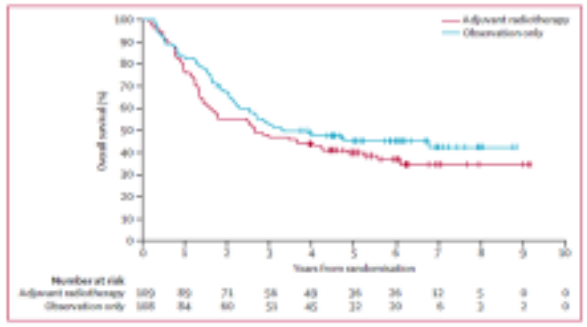


Figure 3: Overall survival of eligible patients

- 250 pts ad alto rischio di recidiva (108 vs 109)

≥ 1 linf. parotideo
≥ 2 linf. cervicali o ascellari
≥ 3 linf. Inguinali
diametro linfonodale max ≥ 3 cm nel collo
diametro linfonodale max ≥4 cm nell'ascella o inguine
estensione extracapsulare

OSSERVAZIONE vs RT ADIUVANTE SU REGIONI LN (48Gy/20f)

RIDUZIONE STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA DEL RISCHIO DI RECIDIVA LOCOREGIONALE

MA non associata ad un aumento della sopravvivenza libera da recidiva o della sopravvivenza globale

RT adiuvante locoregionale

La RT nodale è giustificata:

Dopo linfoadenectomia per malattia clinicamente evidente con ENE/ECE, bulky node, molteplici linfonodi (tipicamente >3 e/o grandi dimensioni), quando l'obiettivo è massimizzare il controllo regionale

Se terapia sistemica adiuvante non praticabile (comorbidità/tossicità/controindicazioni), accettando che non ci sono prove di beneficio OS

NON c'è un ruolo stabilito:

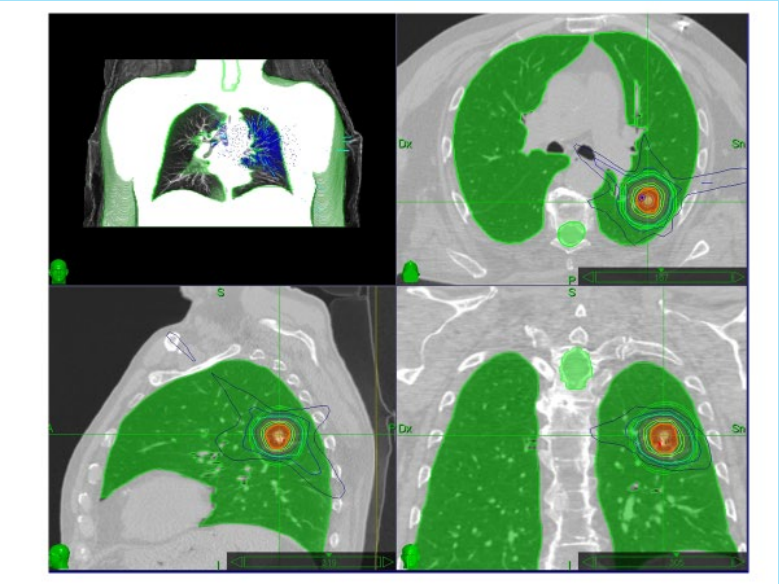
Irradiazione elettiva primaria dei linfonodi regionali dopo escissione del primitivo (anche con SLNB positiva): non raccomandata come standard

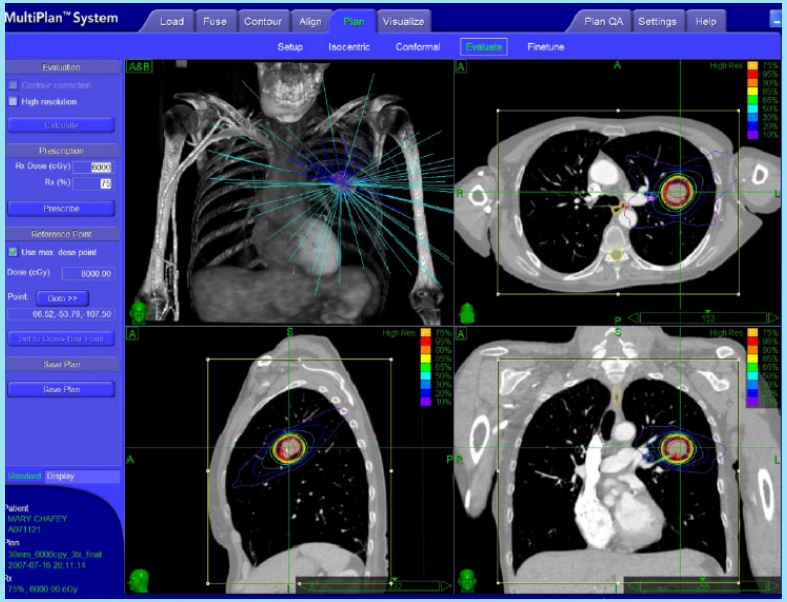
RT palliativa su osso

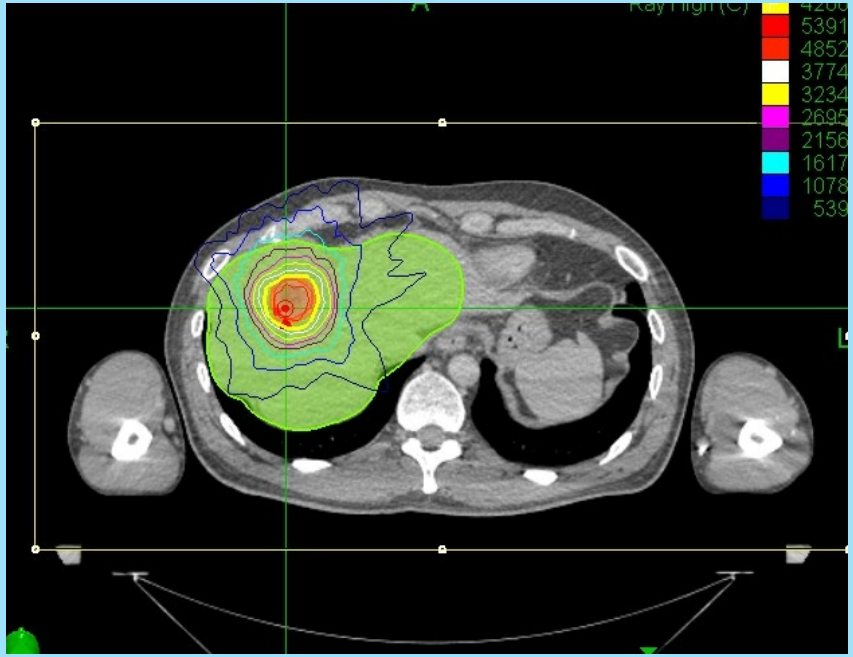
- La radioterapia palliativa è indicata nelle metastasi ossee da melanoma quando:
  - sono dolorose,
  - a rischio di frattura
  - associate a compressione epidurale
- Nel melanoma, relativamente radioresistente, la scelta dipende da prognosi, sede, stabilità ossea e possibilità di utilizzare una dose ablativa
- Radioterapia convenzionale, preferibile per malattia diffusa, prognosi breve o necessità di trattamento rapido: 8 Gy in 1 frazione, 20 Gy in 5 frazioni; Il controllo antalgico è generalmente simile tra singola e multifrazione, ma dopo 8 Gy è più frequente la necessità di ritrattamento, circa nel 20%.
- Radioterapia stereotassica corporea (SBRT), da discutere in équipe multidisciplinare per pazienti con buon performance status, aspettativa di vita più lunga, malattia limitata/oligometastatica, lesione non instabile e assenza di deficit neurologici. Sono utilizzabili, secondo sede e vincoli agli organi a rischio, 12–16 Gy in 1 frazione per sedi non vertebrali o 24 Gy in 2 frazioni per lesioni vertebrali.
- Nelle metastasi vertebrali dolorose selezionate, 24 Gy/2 frazioni ha ottenuto una risposta completa al dolore a 3 mesi nel 35% rispetto al 14% con 20 Gy/5 frazioni, ma questi dati derivano da tumori solidi diversi e non specificamente dal melanoma

RT stereotassica in pazienti oligometastatici

- La RT stereotassica (SBRT) puo' essere utilizzata per il trattamento di lesioni polmonari, epatiche, linfonodali addominali etc. (es 30 Gy/3F)







RT su metastasi cerebrali da melanoma

Nel melanoma avanzato/metastatico, l'incidenza di metastasi cerebrali è molto alta: si stima che circa il 40-60% dei pazienti sviluppi localizzazioni encefaliche nel corso della malattia, una delle percentuali più alte tra tutti i tumori solidi, insieme al carcinoma polmonare.

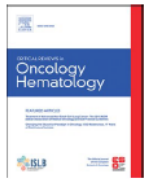
La radioterapia per metastasi cerebrali deve essere impostata privilegiando la tecnica radiante stereotassica (SRT) quando fattibile (miglior profilo neurocognitivo a parità di OS) e riservando la panirradiazione encefalica (WBRT) ai pazienti con malattia intracranica estesa/non candidabili a tecnica stereotassica

Critical Reviews in Oncology / Hematology 194 (2024) 104227

Contents lists available at ScienceDirect

Critical Reviews in Oncology / Hematology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/critrevonc



Which is the best treatment for melanoma brain metastases? A Bayesian network meta-analysis and systematic review

Cong Li [a,1], Kunhang Li [a,1], Shiyu Zhong [a], Mingzheng Tang [b], Xin Shi [c,d,e,*], Yijun Bao [a,**]

[a] Department of Neurosurgery, The Fourth Hospital of China Medical University, No. 4 Chongshandong, Huanggu, Shenyang 110084, China
[b] The First School of Clinical Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
[c] School of Maths and Information Science, Shandong Technology and Business University, Yantai 264005, China
[d] Business School, All Saints Campus, Manchester Metropolitan University, Oxford Road, Manchester, United Kingdom
[e] Institute of Health Sciences, China Medical University, Shenyang 110122, China

Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline

Michael A. Vogelbaum, MD, PhD[1]; Paul D. Brown, MD[2]; Hans Messersmith, MPH[3]; Priscilla K. Brastianos, MD[4]; Stuart Burri, MD[5]; Dan Cahill, MD, PhD[4]; Ian F. Dunn, MD[6]; Laurie E. Gaspar, MD, MBA[7,8]; Na Tosha N. Gatson, MD, PhD[9,10]; Vinai Gondi, MD[11]; Justin T. Jordan, MD[4]; Andrew B. Lassman, MD[12]; Julia Maues, MA[13]; Nimish Mohile, MD[14]; Navid Redjal, MD[15]; Glen Stevens, DO, PhD[16]; Erik Sulman, MD, PhD[17]; Martin van den Bent, MD[18]; H. James Wallace, MD[19]; Jeffrey S. Weinberg, MD[20]; Gelareh Zadeh, MD, PhD[21]; and David Schiff, MD[22]

OXFORD

JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2026, 118(2), 269–275
https://doi.org/10.1093/jnci/djaf264
Advance Access Publication Date: October 22, 2025
Article

Redefining neurocognitive outcomes after radiation for brain metastases: a patient-level meta-analysis of recovery following initial decline

Hua-Ren R. Cherng, MD[1], Kai Sun, MS[2,3], Soren M. Bentzen, PhD[2,3], Paul D. Brown, MD[4], Terri S. Armstrong, PhD[5], Joshua D. Palmer, MD[6], Vinai Gondi, MD[7], Minesh P. Mehta, MD[8], Mark V. Mishra, MD*[,9]

Current Treatment Options in Oncology (2025) 26:36–44
https://doi.org/10.1007/s11864-024-01289-y

REVIEW

The Role of Radiotherapy in the Management of Melanoma Brain Metastases: An Overview

Marko Lens[1] · Jacob Schachter[2]

Accepted: 13 December 2024 / Published online: 3 January 2025
© The Author(s) 2024

Neuro-Oncology
27(2), 479–491, 2025 | https://doi.org/10.1093/neuonc/noae201 | Advance Access date 28 September 2024

Stereotactic radiosurgery for 1–10 brain metastases to avoid whole-brain radiotherapy: Results of the CYBER-SPACE randomized phase 2 trial

Rami A. El Shafie*, Denise Bernhardt*, Thomas Welzel, Annabella Schiele, Daniela Schmitt, Paul Thalmann, Sinem Erdem, Angela Paul, Simon Höne, Kristin Lang, Laila König, Fabian Weykamp, Sebastian Adeberg, Adriane Lentz-Hommertgen, Cornelia Jäkel, Farastuk Bozorgmehr, Ursula Nestle, Michael Thomas, Anja Sander, Meinhard Kieser, Jürgen Debus†, and Stefan Rieken†

Neuro-Oncology
27(12), 3224–3236, 2025 | https://doi.org/10.1093/neuonc/noaf182 | Advance Access date 30 July 2025

Hypofractionated stereotactic radiotherapy versus whole-brain radiotherapy following brain metastasis resection: Results of the ESTRON randomized phase 2 trial

Rami A. El Shafie*, Denise Bernhardt*, Thomas Welzel, Annabella Schiele, Daniela Schmitt, Paul Thalmann, Sinem Erdem, Tanja Eichkorn, Angela Paul, Kristin Lang, Laila König, Fabian Weykamp, Sebastian Adeberg, Adriane Lentz-Hommertgen, Cornelia Jäkel, Farastuk Bozorgmehr, Michael Thomas, Anja Sander, Meinhard Kieser, Jürgen Debus†, and Stefan Rieken†

RT su metastasi cerebrali
Tecniche di RT

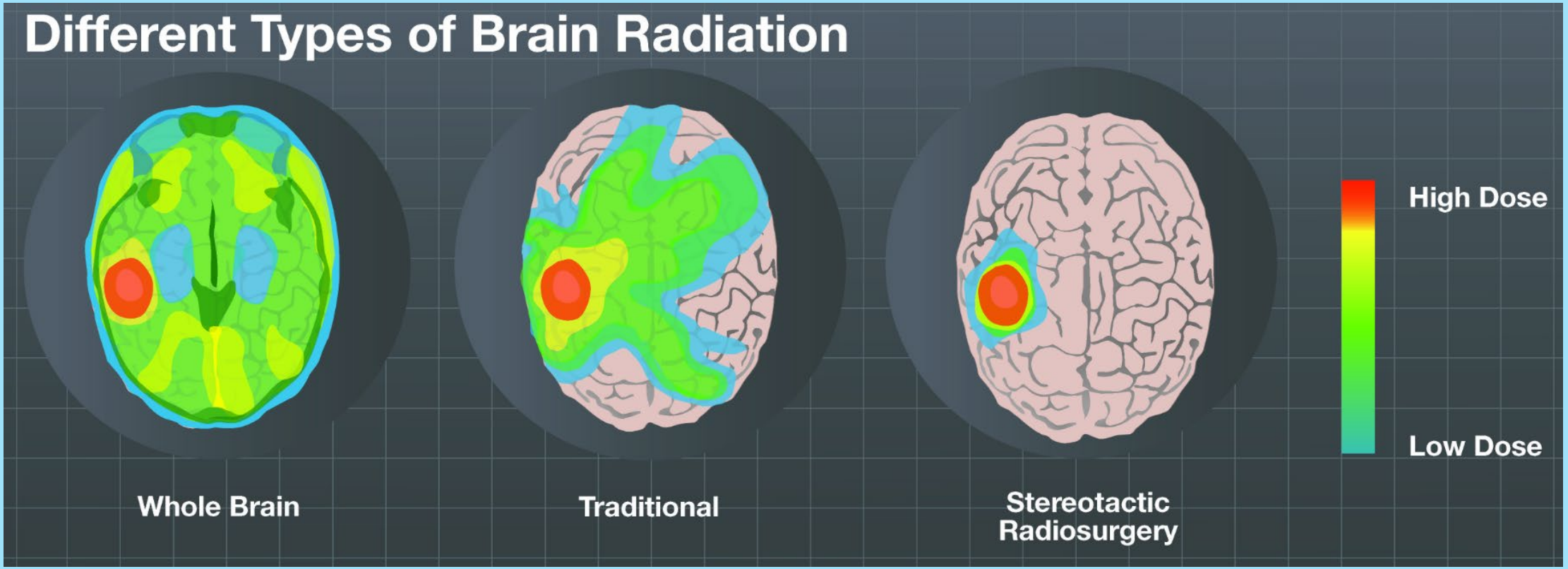
- **SRT: 1 frazione, tipicamente 18–24 Gy (dipende da dimensioni)**
- **fSRT: 2–5 frazioni (es. 24–27 Gy/3 fr; 25–40 Gy/5 fr)**
- **WBRT: convenzionale; oggi preferire la panirradiazione encefalica con il risparmio dell'ippocampo (HA-WBRT) se assenza di lesioni entro 5 mm dall'ippocampo e no leptomeningea**

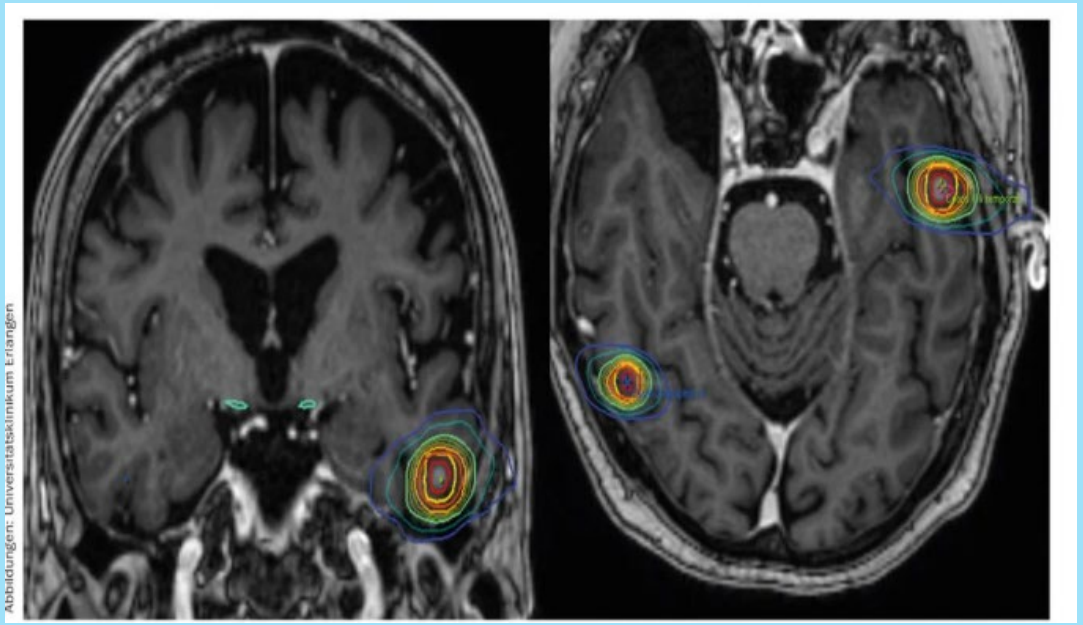
RT su metastasi cerebrali
Tecniche di RT

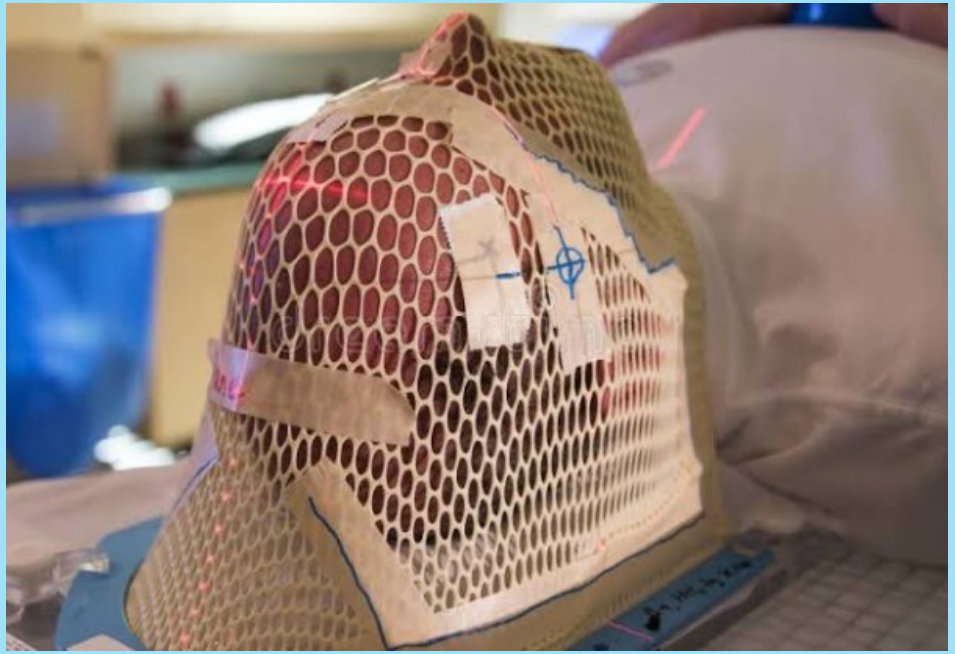
Chi trattare con SRT?

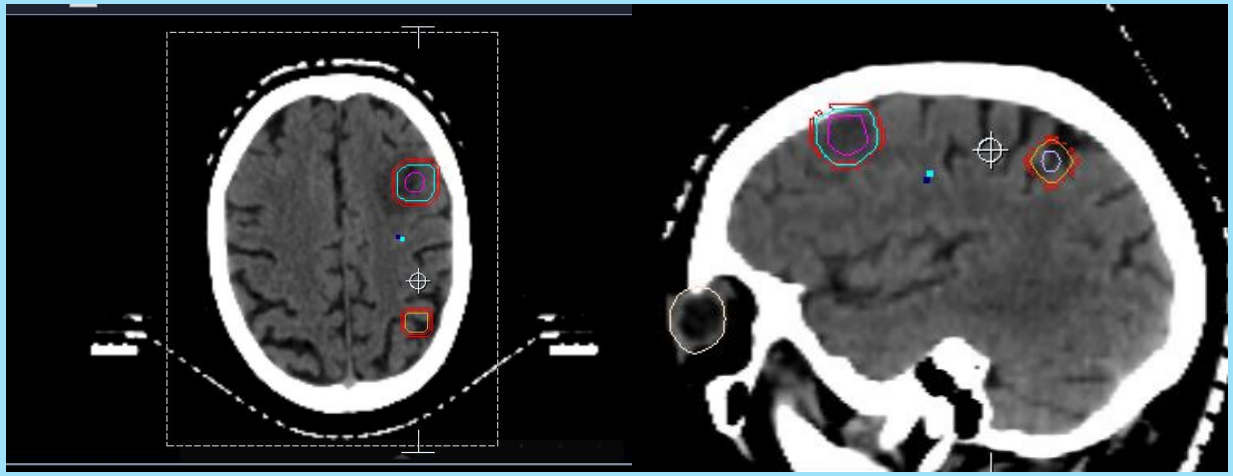
- **1–4 metastasi piccole: SRT preferita rispetto a WBRT (OS non superiore con WBRT)**
- **Post-operatorio (1–2 cavità trattabili): SRT cavità raccomandata rispetto a WBRT**
- **4 metastasi: opzioni includono SRT o WBRT; scelta su prognosi, volume totale, accesso a follow-up e terapie sistemiche CNS-attive**

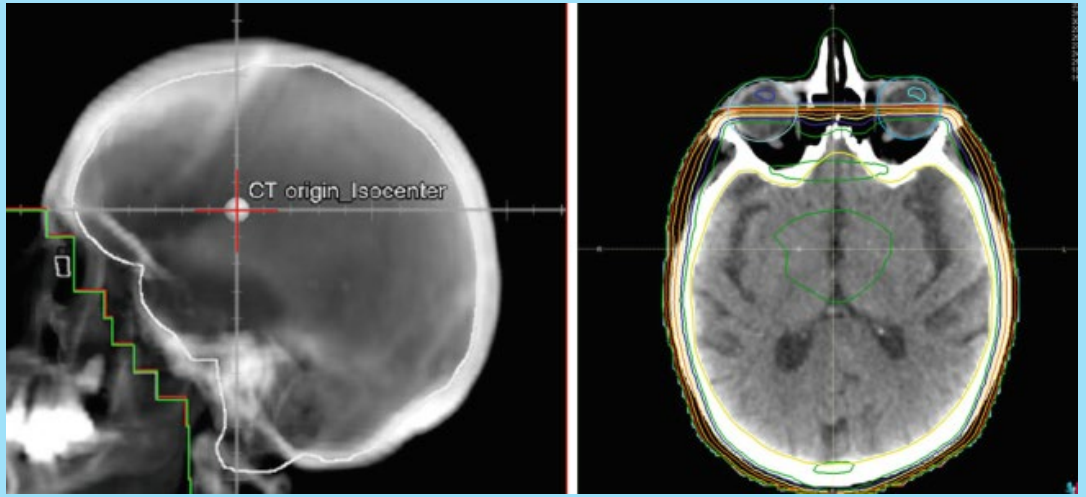
RT su metastasi cerebrali
Tecniche di RT




Abbildungen: Universitätsklinikum Erlangen






CT origin_Isocenter

Meta-Analysis > J Neurooncol. 2026 May 29;178(1):32. doi: 10.1007/s11060-026-05640-1.

Radiotherapeutic management of metastatic brain disease: a two-decade meta-analysis of tumor control and neurocognitive outcomes with SRS alone versus SRS plus WBRT

Pavel S Pichardo-Rojas [1], Fabricio Garcia-Torrico [2], Edwin A Andrade-Arbaiza [3], Luisa Fernanda Calderón Magdaleno [4], Arturo Ortiz [5], Miguel Angel Rodriguez Romero [6], Cristian Palomino-Ojeda [7], Mahesh Bekal [8], Ashish H Shah [9], Jason Sheehan [10], Yoshua Esquenazi [11] [12]

4 RCT + 6 coorti, n=1757

OS: HR 1.06 (95%CI 0.86–1.30), p=0.60

Controllo locale: 77.71% (SRS) vs 87.25% (SRS+WBRT), RR 1.17, p=0.07

Recidiva intracranica: 37% (SRS) vs 13.9% (SRS+WBRT), RR 0.37, p=0.0005

Radionecrosi: 3.5% vs 3.7%, RR 0.99, p=0.98

Declino neurocognitivo: più frequente con SRS+WBRT, RR 0.64, p=0.005

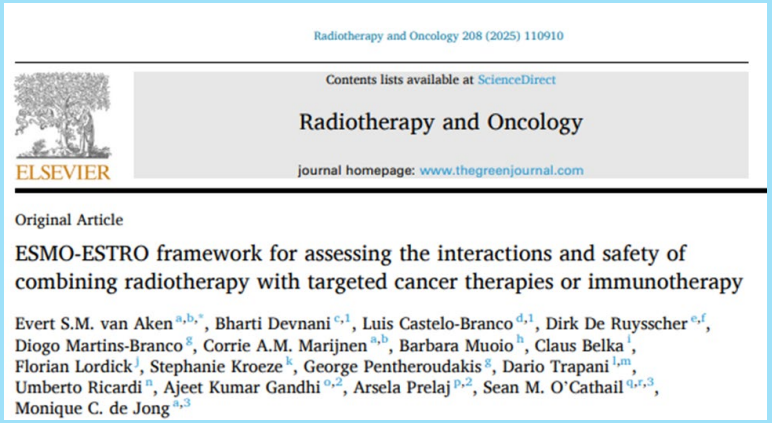
JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2026, 118(2), 269–275
https://doi.org/10.1093/jnci/djaf264
Advance Access Publication Date: October 22, 2025
Article

Redefining neurocognitive outcomes after radiation for brain metastases: a patient-level meta-analysis of recovery following initial decline

Hua-Ren R. Cherng, MD[1], Kai Sun, MS[2,3], Soren M. Bentzen, PhD[2,3], Paul D. Brown, MD[4], Terri S. Armstrong, PhD[5], Joshua D. Palmer, MD[6], Vinai Gondi, MD[7], Minesh P. Mehta, MD[8], Mark V. Mishra, MD*[,9]

- **Incidenza cumulativa di cognitive recovery (CR): 38% a 6 mesi e 42% a 12 mesi**
- **CR più probabile con tecniche stereotassiche:**
  1. **post-op SRS vs WBRT HR 2.68, P=0.002**
  2. **SRS vs SRS+WBRT HR 2.35, P=0.008**
  3. **Analisi multivariata: SRS vs WBRT HR 2.42, P<0.0001**
- **Chi recupera e ha follow-up successivo: 68% mantiene CR nel tempo**

Sinergia tra radioterapia (RT) e immunoterapia nel melanoma



Radiotherapy and Oncology 208 (2025) 110910

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

Original Article

ESMO-ESTRO framework for assessing the interactions and safety of combining radiotherapy with targeted cancer therapies or immunotherapy

Evert S.M. van Aken [a,b,*], Bharti Devnani [c,1], Luis Castelo-Branco [d,1], Dirk De Ruysscher [e,f], Diogo Martins-Branco [g], Corrie A.M. Marijnen [a,b], Barbara Muoio [h], Claus Belka [i], Florian Lordick [j], Stephanie Kroeze [k], George Pentheroudakis [g], Dario Trapani [l,m], Umberto Ricardi [n], Ajeet Kumar Gandhi [o,2], Arsela Prelaj [p,2], Sean M. O'Cathail [q,r,3], Monique C. de Jong [a,3]



ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ANNALS OF ONCOLOGY DRIVING INNOVATION IN ONCOLOGY

SPECIAL ARTICLE

ESMO—ESTRO consensus statements on the safety of combining radiotherapy with immune checkpoint inhibitors, VEGF(R) inhibitors, or multitargeted tyrosine kinase inhibitors

E. S. M. van Aken[1,2,*,†], B. Devnani[3†], A. Prelaj[4†], L. Castelo-Branco[5†], C. A. M. Marijnen[1,2], D. Martins-Branco[6], M. A. Gambacorta[7,8], A. Lamarca[9], K. Harrington[10], G. Minniti[11,12], M. Hecht[13], D. Papamichael[14], M. Krause[15,16,17,18,19,20], R. Cathomas[21], K. Lindberg[22,23], S. M. O'Cathail[24,25], U. Nestle[26,27], J. Barriuso[28,29], S. Nowicki[30], C. Rödel[31,32], P. Boot[1], C. Belka[33], U. Ricardi[34], F. Lordick[35], D. De Ruysscher[36,37§], G. Pentheroudakis[6§], M. C. de Jong[1¶] & A. K. Gandhi[38¶]

La radioterapia (RT) può generalmente essere combinata con gli inibitori dei checkpoint immunitari, mentre è necessaria maggiore cautela con gli anti-VEGF/VEGFR e con gli inibitori tirosin-chinasici mult target.

L’effetto abscopale è la regressione di lesioni tumorali distanti e non irradiate dopo la radioterapia localizzata, dovuta principalmente all’attivazione di una risposta immunitaria antitumorale sistemica

Abscopal effects in patients with malignant melanoma treated with radiotherapy and immune checkpoint inhibition: analysis of a large observational multicenter study

Simone Ferdinandus [1,2] Alexander Rühle,[3,4] Allison Lamrani,[5] Charlotte Frei,[5,6] Justus Kaufmann [7] Matthias Mäurer,[8,9] Georg Wurschi,[8,10] Ping Jiang,[11] Felix Ehret [12,13] Andrea Baehr,[14] Annika Hardt,[15] Raphael Bodensohn,[16,17] Lukas Käsmann,[16] Maria Waltenberger,[18] Davide Scafa,[19] Julian P Layer,[19,20] Esther G C Troost,[21,22] Sally A Elkhamisy,[21,22] Danny Jazmati,[23] Cindy Franklin [2,24] Sebastian Neppl,[1] Anna Hagemeier,[25] Maike Trommer [2,19]

Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2025; 13:e012717. doi:10.1136/jitc-2025-012717

ONCOIMMUNOLOGY
2026, VOL. 15, NO. 1, 2610529
https://doi.org/10.1080/2162402X.2025.2610529

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS Check for updates

Radiotherapy-induced abscopal effects in immune checkpoint inhibitor-refractory metastatic disease: results from a large multicenter real-world cohort study

Maike Trommer[a,b,c], Alexander Rühle[d,e], Allison Lamrani[f], Charlotte Frei[f,g], Justus Kaufmann[h], Matthias Mäurer[i,j], Georg Wurschi[i,k], Ping Jiang[l], Felix Ehret[m,n], Andrea Baehr[o], Annika Hardt[p], Raphael Bodensohn[q,r], Lukas Käsmann[q], Maria Waltenberger[s,t,u], Eleni Gkika[a], Julian P. Layer[a,v], Davide Scafa[a], Esther G. C. Troost[w,x,y,z,aa,ab], Sally A. Elkhamisy[v], Danny Jazmati[ac], Ilinca Popp[d], Sebastian Neppl[ad], Anna Hagemeier[ae] and Simone Ferdinandus[b,ad]

TYPE Review
PUBLISHED 30 July 2026
DOI 10.3389/fimmu.2026.1871187

Harnessing the abscopal effect: mechanistic insights and therapeutic strategies for systemic cancer immunotherapy

Linxi Cao†, Siqi Tong† and Haihui Jiang*

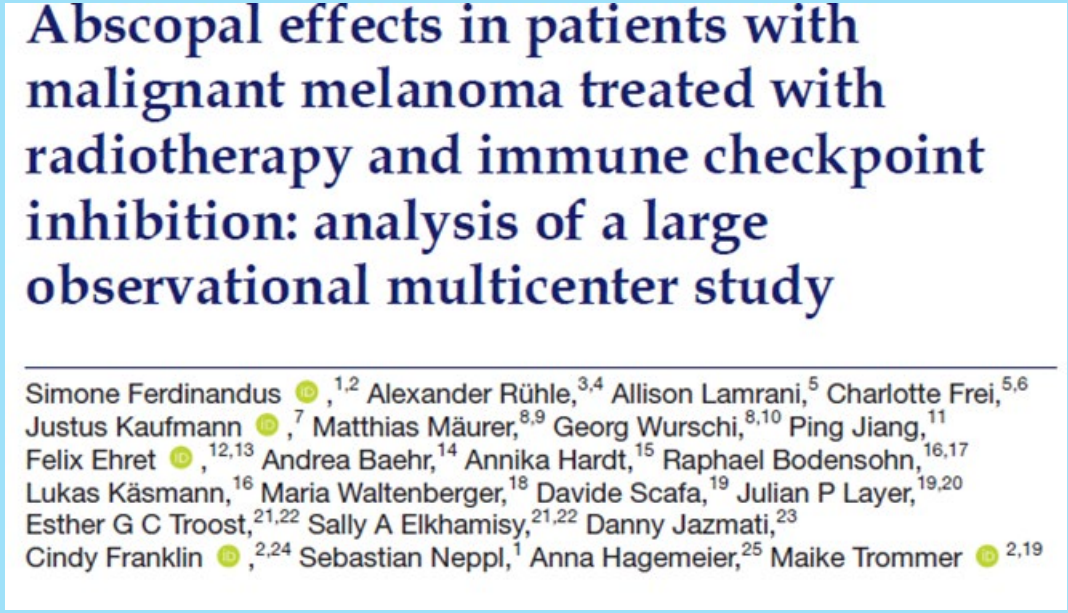
Department of Neurosurgery, Peking University Third Hospital, Peking University, Beijing, China

Review

Revisiting the Abscopal Effect in the Era of Immuno-Radiotherapy: Mechanisms, Challenges, and Clinical Perspectives

Enrico Rosa [1,2], Maria Vaccaro [2], Bruno Fionda [3,*], Valentina Lancellotta [3], Gabriele Ciasca [1], Pierpaolo Dragonetti [3], Lucia Di Maio [3], Fabio Marazzi [3], Francesco Marampon [4], Monica Mangoni [5], Maria Antonietta Gambacorta [6,7], Marco De Spirito [1,2] and Luca Tagliaferri [3,7]

Biomolecules 2026, 16, 1185



Abscopal effects in patients with malignant melanoma treated with radiotherapy and immune checkpoint inhibition: analysis of a large observational multicenter study

Simone Ferdinandus [1,2] Alexander Rühle,[3,4] Allison Lamrani,[5] Charlotte Frei,[5,6] Justus Kaufmann [7] Matthias Mäurer,[8,9] Georg Wurschi,[8,10] Ping Jiang,[11] Felix Ehret [12,13] Andrea Baehr,[14] Annika Hardt,[15] Raphael Bodensohn,[16,17] Lukas Käsmann,[16] Maria Waltenberger,[18] Davide Scafa,[19] Julian P Layer,[19,20] Esther G C Troost,[21,22] Sally A Elkhamisy,[21,22] Danny Jazmati,[23] Cindy Franklin [2,24] Sebastian Neppl,[1] Anna Hagemeier,[25] Maike Trommer [2,19]

Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2025; 13:e012717. doi:10.1136/jitc-2025-012717

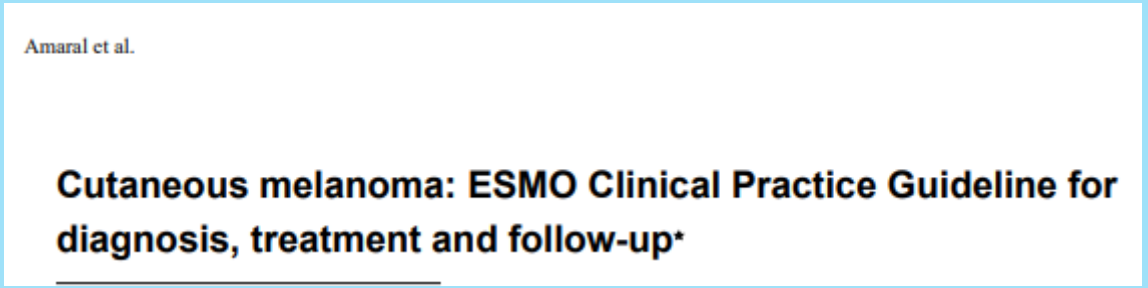
- **Nel registro osservazionale ARTIC, limitato a pazienti con melanoma progressivo durante ICI, una risposta abscopale fu osservata nel 19,1% dei pazienti e nel 29,1% delle lesioni; il risultato era più frequente con RT ipofrazionata/stereotassica**

Published in final edited form as:
Cancer Immunol Res. 2019 December ; 7(12): 1903–1909. doi:10.1158/2326-6066.CIR-18-0793.

Phase II Trial of Ipilimumab with Stereotactic Radiation Therapy for Metastatic Disease: Outcomes, Toxicities, and Low-Dose Radiation-Related Abscopal Responses

James W. Welsh[1,*], Chad Tang[1,*], Patricia de Groot[2], Aung Naing[3], Kenneth R. Hess[4], John V. Heymach[5], Vassiliki A. Papadimitrakopoulou[5], Taylor R. Cushman[1], Vivek Subbiah[3], Joe Y. Chang[1], George R. Simon[5], Rishab Ramapriyan[1], Hampartsoum B. Barsoumian[1], Hari Menon[1], Maria A. Cortez[1], Erminia Massarelli[5,§], Quynh Nguyen[1], Padmanee Sharma[6], James P. Allison[7], Adi Diab[8], Vivek Verma[9], Uma Raju[1], Sherif G. Shaaban[1], Ramona Dadu[10], Maria E. Cabanillas[10], Kelvin Wang[1], Clark Anderson[1,†], Daniel R. Gomez[1], Stephen Hahn[1], Ritsuko Komaki[1], David S. Hong[3]

- **Nel trial di fase II con ipilimumab e RT stereotassica in 106 pazienti con melanoma o altri tumori metastatici, il beneficio clinico nelle lesioni non irradiate fu del 26%; la risposta fu numericamente maggiore con trattamento sequenziale rispetto a quello concomitante, senza differenza significativa**



Ann Oncol. Author manuscript; available in PMC 2026 January 16.

- **La RT durante ICI va quindi utilizzata soprattutto per controllo locale, dolore, rischio neurologico, oligometastasi o oligoprogressione.**
- **La stereotassi può amplificare la risposta immunitaria, ma dose, numero di lesioni da irradiare e timing rispetto all'ICI restano da personalizzare.**
- **Nelle metastasi cerebrali è necessario considerare il possibile aumento del rischio di radionecrosi sintomatica con l'immunoterapia**.

Clinical Investigation

Phase 2 Trial of Nivolumab Combined With Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Metastatic or Locally Advanced Inoperable Melanoma

Nora Sundahl, MD,*,† Teofila Seremet, MD, PhD,‡ Jo Van Dorpe, MD, PhD,†,§ Bart Neyns, MD, PhD,‡ Liesbeth Ferdinande, MD, PhD,§ Annabel Meireson, MSc,‖ Lieve Brochez, MD, PhD,†,‖ Vibeke Kruse, MD, PhD,†,¶ and Piet Ost, MD, PhD*,†

*Department of Radiation Oncology, Ghent University Hospital, Belgium; †Cancer Research Institute Ghent (CRIG), Belgium; ‡Department of Medical Oncology, Oncology Centre, University Hospital Brussels, Brussels, Belgium; §Department of Pathology, Ghent University Hospital, Belgium; ‖Department of Dermatology and Dermatology Research Unit, Ghent University Hospital, Belgium; and ¶Department of Medical Oncology, Ghent University Hospital, Belgium

Received Jan 17, 2019. Accepted for publication Mar 27, 2019.

ONCOIMMUNOLOGY
2021, VOL. 10, NO. 1, e1863631 (8 pages)
https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1863631

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL RESEARCH

OPEN ACCESS Check for updates

A stratified phase I dose escalation trial of hypofractionated radiotherapy followed by ipilimumab in metastatic melanoma: long-term follow-up and final outcomes

Amit Maity[a,b], Rosemarie Mick[b,c,d], Ramesh Rengan[e], Tara C. Mitchell[b,f], Ravi K. Amaravadi[b,f], Lynn M. Schuchter[b,f], Daniel A. Pryma[b,g], Dana M. Patsch[a], Alisha P. Maity[h], Andy J. Minn[a,b,d,i,j,k], Robert H. Vonderheide[b,d,f], and John N. Lukens[a,b]

Radiation dose and fraction in immunotherapy: one-size regimen does not fit all settings, so how does one choose?

Sandra Demaria ,[1] Chandan Guha,[2] Jonathan Schoenfeld,[3] Zachary Morris,[4] Arta Monjazeb,[5] Andrew Sikora,[6] Marka Crittenden,[7] Stephen Shiao,[8] Samir Khleif,[9] Seema Gupta ,[9] Silvia Chiara Formenti,[1] Bhadrasain Vikram,[10] C Norman Coleman,[10] Mansoor M Ahmed [10]

Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2021;9:e002038.
doi:10.1136/jitc-2020-002038

Usare 8 Gy × 3 come schema preferenziale quando l'obiettivo include una possibile immunomodulazione, soprattutto in oligoprogressione durante ICI; tuttavia non esiste ancora un frazionamento standard validato per indurre l'effetto abscopale nel melanoma. La scelta deve restare guidata anzitutto da indicazione locale, sede metastatica e sicurezza dosimetrica.

Sinergia tra radioterapia (RT) e immunoterapia nel melanoma



Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: systematic review and consensus recommendations by the EORTC-ESTRO OligoCare consortium

Stephanie G C Kroeze*, Matea Pavic*, Karin Stellamans, Yolande Lievens, Carlotta Becherini, Marta Scorsetti, Filippo Alongi, Umberto Ricardi, Barbara Alicja Jereczek-Fossa, Paulien Westhoff, Jasna But-Hadzic, Joachim Widder, Xavier Geets, Samuel Bral, Maarten Lambrecht, Charlotte Billiet, Igor Sirak, Sara Ramella, Ivaldi Giovanni Battista, Sergi Benavente, Almudena Zapatero, Fabiola Romero, Thomas Zilli, Kaouthar Kharfir, Hossein Hemmatazad, Berardino de Bari, Desiree N Klass, Shaukat Adnan, Heike Peulen, Juan Salinas Ramos, Michiel Strijbos, Sanjay Popat, Piet Ost, Matthias Guckenberger

Lancet Oncol 2023; 24: e121–32

- **Anti-PD-1/anti-PD-L1 in monoterapia: proseguire l'ICI durante la SBRT, senza omissione programmata dei cicli. Il consenso EORTC–ESTRO supporta la prosecuzione senza interruzioni; non vi è consenso su un intervallo minimo. La maggioranza degli esperti preferisce tuttavia non infondere l'ICI nello stesso giorno della SBRT**

- **Ipilimumab: evitare preferibilmente la somministrazione nel giorno della SBRT; non è dimostrato che una sospensione più lunga migliori efficacia o sicurezza. Per SBRT toracica/addominale, viene ripostato un rischio intermedio di tossicità severa.**

- **Nivolumab + ipilimumab: programmare con maggiore cautela multidisciplinare, soprattutto per bersagli toracici; il consenso raccomanda di non somministrare la combinazione nello stesso giorno della SBRT e i pochi dati disponibili suggeriscono un rischio di tossicità severa superiore rispetto alla monoterapia anti-PD-1.**



Critical Reviews in Oncology / Hematology 202 (2024) 104462

Contents lists available at ScienceDirect

Critical Reviews in Oncology / Hematology

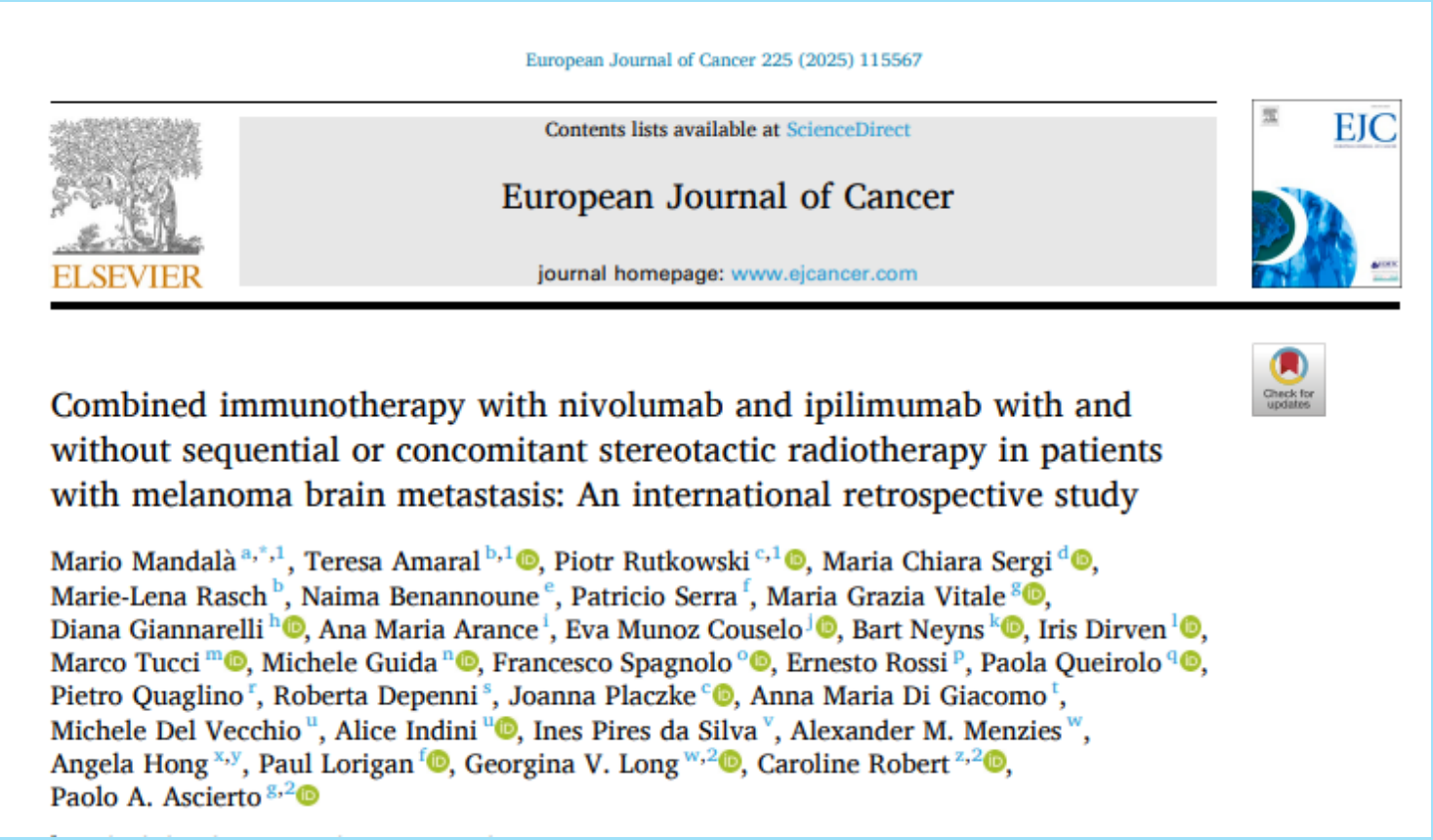
journal homepage: www.elsevier.com/locate/critrevonc

Treatment of melanoma brain metastases with radiation and immunotherapy or targeted therapy: A systematic review with meta-analysis

Gabrielle J. Williams [a,b], Angela M. Hong [a,b,c,d], John F. Thompson [a,b,d,e,*]

[a] Melanoma Institute Australia, The University of Sydney, North Sydney, NSW, Australia
[b] Faculty of Medicine and Health, The University of Sydney, Sydney, NSW, Australia
[c] Chris O'Brien Lifehouse, Sydney, NSW, Australia
[d] The Mater Hospital, North Sydney, NSW, Australia
[e] Department of Melanoma and Surgical Oncology, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW, Australia

Revisione sistematica/metanalisi specifica per melanoma: l'associazione SRS–immunoterapia era correlata a minore rischio di morte rispetto alla sola immunoterapia o alla sola SRS, rafforzando il razionale per una strategia combinata, pur senza risolvere il timing ottimale.



European Journal of Cancer 225 (2025) 115567

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Cancer

journal homepage: www.ejcancer.com

Combined immunotherapy with nivolumab and ipilimumab with and without sequential or concomitant stereotactic radiotherapy in patients with melanoma brain metastasis: An international retrospective study

Mario Mandalà [a,*,1], Teresa Amaral [b,1], Piotr Rutkowski [c,1], Maria Chiara Sergi [d], Marie-Lena Rasch [b], Naima Benannoune [e], Patricio Serra [f], Maria Grazia Vitale [g], Diana Giannarelli [h], Ana Maria Arance [i], Eva Munoz Couselo [j], Bart Neyns [k], Iris Dirven [l], Marco Tucci [m], Michele Guida [n], Francesco Spagnolo [o], Ernesto Rossi [p], Paola Queirolo [q], Pietro Quaglino [r], Roberta Depenni [s], Joanna Placzke [c], Anna Maria Di Giacomo [t], Michele Del Vecchio [u], Alice Indini [u], Ines Pires da Silva [v], Alexander M. Menzies [w], Angela Hong [x,y], Paul Lorigan [f], Georgina V. Long [w,2], Caroline Robert [z,2], Paolo A. Ascierto [g,2]

Studio importante internazionale retrospettivo su 453 pazienti trattati con nivolumab–ipilimumab: sia SRT concomitante sia sequenziale erano associate a migliore sopravvivenza rispetto alla sola immunoterapia (hazard ratio [HR] 0,48 e 0,45, rispettivamente), senza differenza significativa fra concomitante e sequenziale; radionecrosi nel 10,3%.

MELANOMA MUCOSALE

(capo-collo, genitale, anale)

- **Nel melanoma mucosale, la radioterapia (RT) ha soprattutto un ruolo di controllo locoregionale; non è indicata automaticamente in tutti i pazienti e non ha dimostrato di ridurre in modo consistente il rischio di metastasi o di migliorare la sopravvivenza globale.**

- **RT va considerata soprattutto per ridurre il rischio di recidiva locale dopo chirurgia ad alto rischio o come trattamento definitivo/palliativo quando la chirurgia non è possibile; il beneficio atteso è prevalentemente locale, non sistemico. Le evidenze restano limitate per la rarità della malattia e per l'assenza di studi randomizzati specifici, 1284**

HHS Public Access
Author manuscript
Gynecol Oncol. Author manuscript; available in PMC 2026 March 29.

Published in final edited form as:
Gynecol Oncol. 2021 June ; 161(3): 645–652. doi:10.1016/j.ygyno.2021.03.017.

Immunotherapy combined with high- and low-dose radiation to all sites leads to complete clearance of disease in a patient with metastatic vaginal melanoma

Duygu Sezen[a,b], Roshal R. Patel[a,c], Christine Tang[a,d], Michaela Onstad[e], Priyadharsini Nagarajan[f], Sapna P. Patel[g], James W. Welsh[a], Lilie L. Lin[a,*]

cancers

Cancers 2025, 17

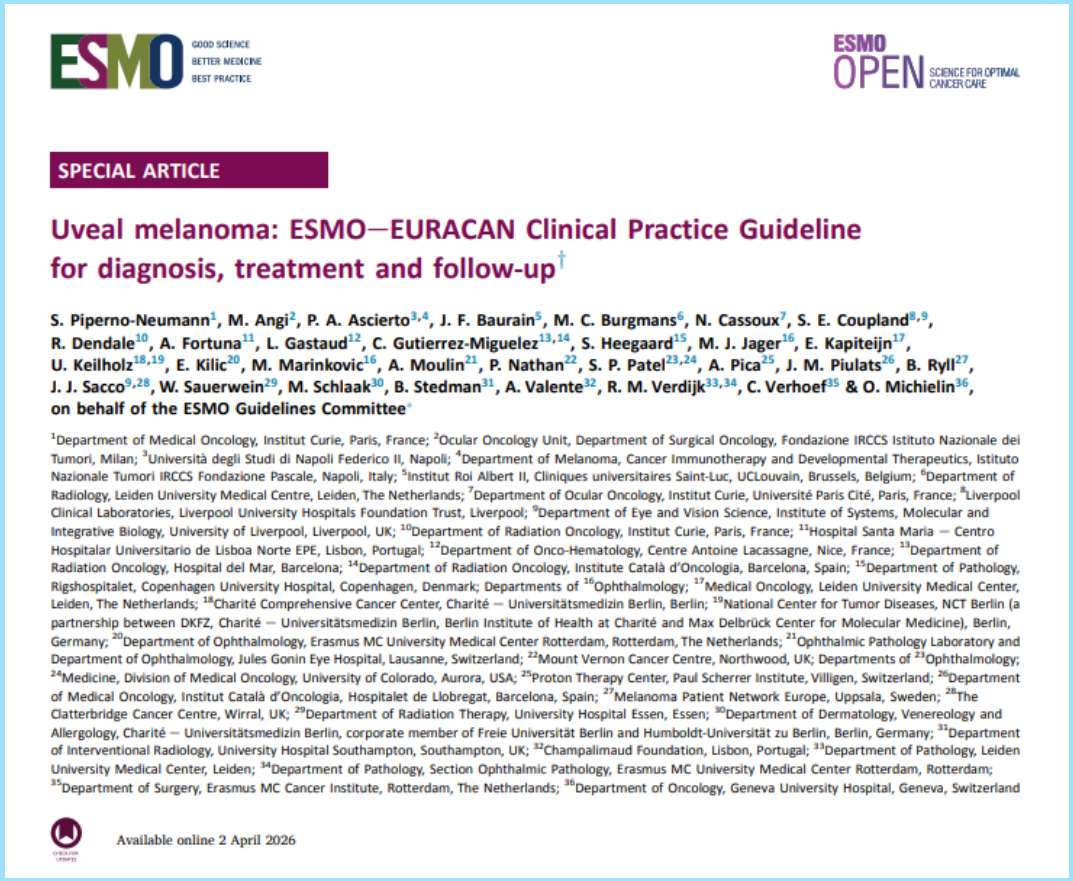
MDPI

Article

Role of Postoperative Radiotherapy in the Management of Localized Head and Neck Mucosal Melanoma

Bong Kyung Bae [1], Jin Ho Sohn [2], Dongbin Ahn [2], Gil Joon Lee [2], Ji Hye Kwak [2], Junhee Park [1] and Jeong Eun Lee [1,*]

MELANOMA UVEALE



ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ESMO OPEN SCIENCE FOR OPTIMAL CANCER CARE

SPECIAL ARTICLE

Uveal melanoma: ESMO—EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†

S. Piperno-Neumann[1], M. Angi[2], P. A. Ascierto[3,4], J. F. Baurain[5], M. C. Burgmans[6], N. Cassoux[7], S. E. Coupland[8,9], R. Dendale[10], A. Fortuna[11], L. Gastaud[12], C. Gutierrez-Miguelez[13,14], S. Heegaard[15], M. J. Jager[16], E. Kapiteijn[17], U. Keilholz[18,19], E. Kilic[20], M. Marinkovic[16], A. Moulin[21], P. Nathan[22], S. P. Patel[23,24], A. Pica[25], J. M. Piulats[26], B. Ryll[27], J. J. Sacco[9,28], W. Sauerwein[29], M. Schlaak[30], B. Stedman[31], A. Valente[32], R. M. Verdijk[33,34], C. Verhoef[35] & O. Michielin[36], on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

[1]Department of Medical Oncology, Institut Curie, Paris, France; [2]Ocular Oncology Unit, Department of Surgical Oncology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan; [3]Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli; [4]Department of Melanoma, Cancer Immunotherapy and Developmental Therapeutics, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli, Italy; [5]Institut Roi Albert II, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Brussels, Belgium; [6]Department of Radiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands; [7]Department of Ocular Oncology, Institut Curie, Université Paris Cité, Paris, France; [8]Liverpool Clinical Laboratories, Liverpool University Hospitals Foundation Trust, Liverpool; [9]Department of Eye and Vision Science, Institute of Systems, Molecular and Integrative Biology, University of Liverpool, Liverpool, UK; [10]Department of Radiation Oncology, Institut Curie, Paris, France; [11]Hospital Santa Maria — Centro Hospitalar Universitario de Lisboa Norte EPE, Lisbon, Portugal; [12]Department of Onco-Hematology, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France; [13]Department of Radiation Oncology, Hospital del Mar, Barcelona; [14]Department of Radiation Oncology, Institute Català d'Oncologia, Barcelona, Spain; [15]Department of Pathology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; Departments of [16]Ophthalmology; [17]Medical Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; [18]Charité Comprehensive Cancer Center, Charité — Universitätsmedizin Berlin, Berlin; [19]National Center for Tumor Diseases, NCT Berlin (a partnership between DKFZ, Charité — Universitätsmedizin Berlin, Berlin Institute of Health at Charité and Max Delbrück Center for Molecular Medicine), Berlin, Germany; [20]Department of Ophthalmology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands; [21]Ophthalmic Pathology Laboratory and Department of Ophthalmology, Jules Gonin Eye Hospital, Lausanne, Switzerland; [22]Mount Vernon Cancer Centre, Northwood, UK; Departments of [23]Ophthalmology; [24]Medicine, Division of Medical Oncology, University of Colorado, Aurora, USA; [25]Proton Therapy Center, Paul Scherrer Institute, Villigen, Switzerland; [26]Department of Medical Oncology, Institut Català d'Oncologia, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; [27]Melanoma Patient Network Europe, Uppsala, Sweden; [28]The Clatterbridge Cancer Centre, Wirral, UK; [29]Department of Radiation Therapy, University Hospital Essen, Essen; [30]Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Charité — Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; [31]Department of Interventional Radiology, University Hospital Southampton, Southampton, UK; [32]Champalimaud Foundation, Lisbon, Portugal; [33]Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden; [34]Department of Pathology, Section Ophthalmic Pathology, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Rotterdam; [35]Department of Surgery, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands; [36]Department of Oncology, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

Available online 2 April 2026

La radioterapia con placche o protoni è indicata come opzione primaria nei melanomi uveali localizzati; la radioterapia stereotassica non dovrebbe essere la prima scelta quando brachiterapia o protonterapia sono tecnicamente disponibili.

- **Brachiterapia episclerale con iodio-125 o rutenio-106: prima scelta abituale per tumori piccoli-medi, accessibili alla placca.**

- **Protonterapia: preferibile o particolarmente utile per tumori più spessi o voluminosi, peripapillari/juxtapapillari, vicini alla macula o al nervo ottico, con forma o localizzazione difficili da trattare adeguatamente con una placca. La protonterapia è spesso indicata per tumori più grandi o vicini a strutture oculari critiche quando la brachiterapia non è fattibile.**

Messaggi chiave

1. Il melanoma non è radioresistente: risponde bene a schemi ipofrazionati, coerenti con il suo basso rapporto α/β

2. La RT sul primitivo resta un'opzione selezionata (lentigo maligna, desmoplastico ad alto rischio)

3. La RT adiuvante locoregionale migliora il controllo locale ma non l'OS: non è raccomandata di routine

4. Nelle metastasi cerebrali, la SRT ha sostituito la WBRT: minore tossicità, alto controllo locale

5. Il timing concomitante tra SRT e immunoterapia sembra associato a migliori risultati; il doppio blocco checkpoint richiede maggiore attenzione alla radionecrosi

6. La RT palliativa resta un'arma efficace (67–85% di risposta) per dolore, instabilità ossea e compressione midollare

7. La sinergia RT-immunoterapia (effetto abscopal, SABR in malattia oligometastatica) rappresenta la frontiera di ricerca più promettente