

## Il Trattamento del melanoma intraoculare

*Carlo Mosci MD – Genova*

*carlomosci@libero.it*



I tumori oculari rappresentano l'1-2% delle neoplasie, sono pertanto una patologia rare ma importante sia per l'occhio sia per la salute generale.

Nell'infanzia il tumore più frequente è il retinoblastoma.

Nell'adulto i tumori più frequenti in ordine di importanza sono le metastasi intraoculari, il melanoma intraoculare e l'emangioma della coroide.

Nell'adulto il melanoma intraoculare rappresenta il 90% di tutte le neoplasie oculari.

L'incidenza è calcolata essere di 6-7 casi per milione di abitanti ( in Italia circa 350-400 nuovi casi ogni anno).

Il melanoma intraoculare invia metastasi attraverso il sangue; la prima localizzazione si manifesta nel fegato in oltre il 95% dei casi.

Il melanoma intraoculare si presenta in vari modi; quasi sempre è unifocale e unilaterale.

Non è una malattia ereditaria né familiare.

La diagnosi avviene in oltre il 98% dei casi con l'oftalmoscopia binoculare indiretta e l'ecografia. Con l'ecografia in particolare oltre ad una valutazione morfologica (volume e forma del tumore) che si ottiene con la tecnica B scan, si può ottenere una tipizzazione tissutale con la tecnica A scan standardizzata.

Raramente si è costretti ad effettuare una biopsia per fare diagnosi.

Ad oggi peraltro si rende necessario effettuare un prelievo del tessuto mediante tecnica dell'agoaspirato (o della biopsia secondo alcuni Autori), in quei casi in cui si effettua la terapia conservativa, per permettere al patologo di effettuare la valutazione citogenetica. Infatti, da alterazioni del quadro cromosomico si sono rilevate informazioni particolarmente utili come fattore di rischio dello sviluppo delle metastasi (in particolare la monosomia del cromosoma 3 associato a polisomia del cromosoma 8 e altre alterazioni cromosomiche in via di studio).

Il trattamento del melanoma è diverso a seconda della localizzazione, delle dimensioni, dell'associazione al distacco retinico essudativo, della capacità visiva dell'occhio malato e delle condizioni dell'occhio controlaterale.

La terapia può essere radicale sul tumore (il tumore viene asportato) ovvero conservativa (il tumore viene distrutto ma non asportato).

La terapia conservativa è prevalentemente effettuata mediante la radioterapia (circa il 70% dei casi). La radioterapia può essere a contatto (brachiterapia) ovvero dall'esterno (teleterapia).

Per effettuare la radioterapia a contatto le sorgenti ad oggi più utilizzate sono le placche di Rutenio 106 e di Iodio 125. Per effettuare il trattamento con le placche il paziente deve essere sottoposto ad intervento per l'applicazione della placca sulla superficie oculare in corrispondenza dell'area della lesione. La placca viene mantenuta sull'occhio per un tempo calcolato dal Fisico sanitario e dal Radioterapista in base alle caratteristiche del tumore stesso. Un secondo e più rapido intervento viene effettuato per asportare la placca.

La radioterapia dall'esterno viene ad oggi principalmente effettuata con protoni accelerati. Per questo trattamento si prevede una prima fase propriamente oftalmologica che prevede un intervento per il centraggio della lesione mediante l'applicazione sulla sclera in corrispondenza dei margini della lesione di piccoli "bottoncini" - denominati clip di tantalio. La seconda fase è propriamente quella radioterapica e viene svolta in centri specializzati mediante l'acceleratore di protoni. Il trattamento si svolge in due settimane. Durante la prima settimana vengono effettuate le simulazioni mentre nella seconda settimana viene effettuato il trattamento in 4 sedute successive. I centri principali in Europa per numero di trattamenti effettuati sono quello svizzero di Villingen e quelli francesi di Nizza e Parigi. Altri centri sono presenti a Liverpool, Berlino e, ultimo nato, Catania.

La caratteristica principale dei protoni accelerati oltre alla quasi assoluta precisione balistica, è la possibilità di avere un doppio controllo della localizzazione del tumore: la prima avviene durante la localizzazione della base del tumore (margine esterno) in sala operatoria (così come avviene per l'applicazione delle placche di Rutenio o Iodio); la seconda avviene durante l'elaborazione del piano di radioterapia (di norma effettuato dal Radioterapista insieme all'Oculista che ha effettuato l'intervento) utilizzano le retinografie o angiografie del tumore per "profilare" il margine interno del tumore stesso, così come avviene per la radioterapia con placche.

Le indicazioni al trattamento variano a seconda delle dimensioni e della localizzazione del tumore.

Per tumori di piccole dimensioni molto spesso localizzati presso le strutture centrali dell'occhio, in considerazione del danno che può essere arrecato alla vista può essere effettuato un periodo di "osservazione" nel tempo. Peraltro per le lesioni piccole la cui diagnosi può non essere definitiva sono stati definiti dei parametri di rischio evolutivo che sono: spessore oltre 2 mm, presenza di liquido sottoretinico, presenza di sintomi visivi, presenza di pigmento "orange" sulla superficie del tumore, vicinanza del margine del

tumore alla papilla ottica (1). Questi parametri individuati anni fa e riassunti nella frase (To Find Small Ocular Melanoma dove T sta per Thickness, F sta per fluid, S sta per simptoms, O sta per orange pigment e M sta per margin touch optic nerve), sono stati recentemente aggiornati e ampliati(2).

In caso di tumori sempre di piccole dimensione ma più evidenti è stato utilizzato nel passato il Trattamento Termico Transpupillare –TTT- (3) mediante laser a diodi. Questo trattamento non viene ad oggi più utilizzato da solo in quanto non arriva a trattare il tessuto sclerale che sappiamo essere infiltrato da cellule di melanoma in oltre il 50% dei casi, con il rischio verificato da diversi studi di recidiva. Ad oggi pertanto questo trattamento viene associato alla radioterapia con placca di rutenio allo scopo di effettuare un trattamento combinato: la TTT per trattare la superficie del tumore e la placca di Rutenio (a più basse dosi) per trattare la base del tumore (4). Questo trattamento combinato può pertanto essere dedicato a tumori con sede equatoriale (non troppo anteriore per permettere la buona localizzazione con lente a contatto per effettuare la TTT) e non troppo posteriore per permettere l'applicazione della placca di Rutenio, tumori con spessore comunque non superiore a 4-5 mm e soprattutto senza presenza di liquido sottoretinico.

La radioterapia con placche radioattive viene invece dedicata ai tumori di media dimensione della zona equatoriale –periferica dell'occhio. Le placche di rutenio (Beta emittenti e quindi con una profondità nella massa limitata) possono trattare tumori con spessore non superiore a 5-6 mm e diametro non superiore a 16 mm (5); le placche di iodio (Gamma emittenti e quindi con una penetrazione nella massa più profonda) arrivano a trattare tumori fino a 7-8 mm di spessore e con diametro non superiore a 16 mm (6).

La radioterapia con protoni accelerati può in teoria trattare tumori di qualsiasi dimensione grazie alle sue possibilità conformazionali e dosimetriche. Viene clinicamente dedicata a tumori del polo posteriore (anche adiacenti alla papilla ottica e alla macula) e a tumori di media grande dimensione con volume non superiore al 40% del volume dell'occhio (7).

La radioterapia con protoni è anche utilizzata efficacemente per i tumori del corpo ciliare e dell'iride in questo caso onde evitare l'asportazione chirurgica di ampie parti di iride (la maggior parte dei tumori si localizza nell'emicampo inferiore dell'iride) con conseguente fotofobia.

La radioterapia stereotassica con gamma-knife ha un utilizzo limitato per tumori voluminosi localizzati al polo posteriore (8).

Per tumori di più grosse dimensioni al limite tra la radioterapia con protoni e l'enucleazione può essere effettuata la resezione tran sclerale del tumore, associata a radioterapia (placche o protoni) per “sterilizzare l'area della resezione chirurgica (9).

Infine l'enucleazione del bulbo oculare viene effettuata nei casi di tumori voluminosi e comunque quando le condizioni dell'occhio (con particolare attenzione alla funzione visiva) e della persona lo consigliano (10). Importante ricordare la possibilità di ricostruzione della cavità oculare con una protesi interna rivestita da sclera umana da donatore da banca dell'occhio per poter fissare i muscoli oculari tale poi da permettere alla protesi oculare esterna di muoversi in modo coordinato ai movimenti dell'altro occhio.

In conclusione si può dire che non esiste la terapia "migliore".

Tutte le tecniche terapeutiche ad oggi disponibili devono essere conosciute dall'Oncologo Oculare per quanto riguarda le indicazioni, i risultati, le complicanze e di conseguenze per poter effettuare una scelta del trattamento più opportuna a seconda del caso da trattare. Peraltro quindi a seconda delle competenze il trattamento scelto potrà essere effettuato o in prima persona dal Medico che ha preso in cura il paziente ovvero essere demandato al Collega più esperto in quella tecnica.

Inoltre è da considerare che le finalità del trattamento in ordine di priorità sono: la vita del paziente, il mantenimento dell'occhio del paziente e il mantenimento anche parziale e temporaneo della migliore funzione visiva dell'occhio malato.

L'indicazione al trattamento deve considerare diversi fattori quali: le caratteristiche del tumore, le condizioni dell'occhio affetto dal tumore, le condizioni dell'altro occhio e le condizioni generali del paziente (età, sesso, salute, contesto familiare, contesto sociale, contesto lavorativo.....). Per questi motivi allora l'indicazione terapeutica non coincide sempre con la scelta terapeutica. Infatti importante è curare la persona e non la malattia garantendo sempre la migliore qualità possibile di vita.

(vedi caso n.1 e n.2)

Bibliografia:

1)C.Shields et all. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocyt tumors. Arch Ophthalmol. 2000; 118(3): 360-364

2)C.Shields et all. Choroidal nevus transformation into melanoma. Analysis of 2514 consecutive cases. Arch.Ophthalmol. 2009; 127(8):981-987

3)R.Parozzani et all. Long term outcome of transpupillary thermotherapy as primary treatment of selected choroidal melanoma. Acta ophthalmol. 2009;87;789-792

- 4)KM.Kreusel et all. Combined brachytherapy and transpupillary thermotherapy for large choroidal melanoma: tumor regression and early complications. Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol. 2006;12;1575-1580
- 5)B.E.Damato et all. Local tumor control after 106 Ru brachytherapy of choroidal melanoma. Int.J.Radiat.Oncol.Bio.Phys.2005;63; 385-391.
- 6)LM.Jampol et all. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma IV: local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report n.19. Ophthalmology 2002;109:2197-2206
- 7)E.Egger et all. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 2001;51;138-147
- 8)H.Krema Stereotactic radiotherapy for treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: 3 year follow-up. Br.J.Ophthalmol. 2009;93;1172-1176
- 9)BE.Damato et all. Risk factor for metastasis uveal melanoma after transcleral local resection. Br.J.Ophthalmol.1996;80;109-116
- 10)J.Gambrelle et all. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol. 2007;245;657-663

## CASO N.1

Femmina 65 anni, OD melanoma del polo posteriore, visus 3-4/10; OS nella norma visus 10/10

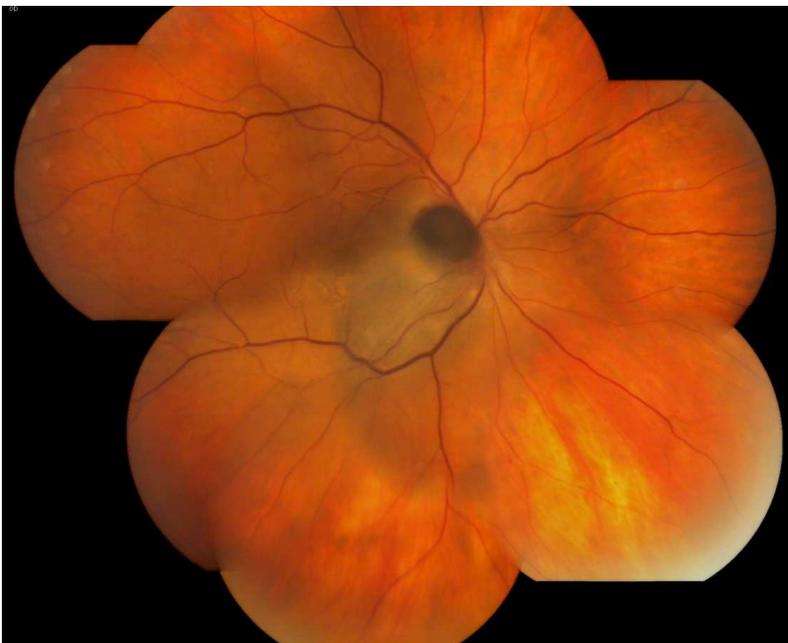


Indicazione terapeutica: radioterapia con protoni / enucleazione

Scelta terapeutica: enucleazione

## CASO N.2

Femmina 67 anni, OD melanoma del polo posteriore, visus 4-5/10, OS esiti di glaucoma acuto, visus <1/10



Indicazione terapeutica: radioterapia con protoni / enucleazione. Scelta terapeutica: radioterapia con protoni