

Universita' Degli Studi Di Napoli
"Federico II"
Facoltà Di Medicina e Chirurgia

Dottorato Di Ricerca In Scienze Chirurgiche e Tecnologie
Diagnostico-Terapeutiche Avanzate-XIX Ciclo

*TRATTAMENTO CONSERVATIVO DEL MELANOMA
MALIGNO DELLA COROIDE CON TERMOTERAPIA
TRANSPUPILLARE*

Relatore
CH.MO PROF.
G.Cennamo

Candidata
Dott. A.R. Sorrentino

Coordinatore
CH.MO.PROF..
A.Renda.

Indice

Introduzione	3
Scopo dello Studio	4
Materiale e Metodi	6
Risultati	12
Discussione	15
Conclusioni	22
Bibliografia	25

Introduzione

Il melanoma maligno della coroide è un sottotipo di melanoma uveale.

Esso può derivare dall'iride: melanoma uveale anteriore, oppure dalla coroide e dai corpi ciliari: melanoma uveale posteriore. Il melanoma irideo è il più raro e rappresenta meno del 10% dei melanomi uveali e l'età media di insorgenza intorno a 40-47 anni è significativamente minore rispetto alle localizzazioni più posteriori. (1)

Queste ultime vengono diagnosticate, come abbiamo visto nel nostro istituto, nella V-VI decade di vita e sono più frequenti nel sesso maschile. Dopo i 70 anni contrariamente a quanto avviene per la maggior parte dei tumori maligni dell'adulto, la frequenza diminuisce.

Uno studio condotto negli Stati Uniti ha mostrato che i bianchi hanno un rischio otto volte maggiore di sviluppare tale neoplasia rispetto ai neri (2,3).

Nella valutazione diagnostica di un paziente con sospetto melanoma della coroide è possibile incontrare diverse difficoltà (4) che incrementano in relazione alle dimensioni, alla sede, alla presenza di patologie preesistenti (es. cataratta densa unilaterale o di altre lesioni che simulino un melanoma uveale) (5, 6, 7).

L'ecografia rappresenta la metodica di elezione nelle neoplasie pigmentate della coroide. In caso di melanoma maligno della coroide con sollevamento superiore a 2 mm, consente una esatta diagnosi nel 99% (8) dei casi ed è utile nella diagnosi differenziale con altre patologie neoplastiche e non della coroide (9,8), ma soprattutto fornisce dati esatti sulle dimensioni ed estensione della neoplasia utile anche per il trattamento terapeutico e per il follow-up.

SCOPO DELLO STUDIO

Per diversi decenni il trattamento del melanoma maligno della coroide è stato di tipo demolitivo con l'enucleazione del bulbo oculare interessato, successivamente sono state impiegate terapie conservative mediante l'utilizzo di placche radioattive o con l'impiego di protoni accelerati.

Negli ultimi anni è stata impiegata la Termoterapia Transpupillare che utilizza un laser a diodi con una lunghezza d'onda nell'ambito dell'infrarosso.

Lo scopo della nostra ricerca è stato quindi valutare l'impiego della Termoterapia Transpupillare (TTT) come nuovo approccio terapeutico conservativo nel trattamento del melanoma maligno della coroide.

Il disegno sperimentale si è sviluppato su una serie prospettica di pazienti senza il gruppo di controllo.

L'approccio conservativo ha migliorato la qualità di vita dei pazienti lasciando invariate le percentuali di sopravvivenza. La morbilità infatti è rimasta invariata negli ultimi 100 anni per l'impossibilità di prevenire l'insorgenza di metastasi in pazienti con tumori grandi che hanno interrotto la membrana di Bruch e di disporre di farmaci efficaci per il trattamento della malattia metastatica. (10)

Il melanoma uveale si propaga per via ematica (mancando l'uvea di vasi linfatici).

La localizzazione metastatica è prevalentemente epatica (95% dei casi), la specificità d'organo delle metastasi da melanoma uveale è da attribuire ad una stimolazione paracrina delle cellule tumorali ad opera di fattori di crescita della sede secondaria che ne garantiscono la sopravvivenza e la crescita. (11)

La Termoterapia Transpupillare (TTT) è una tecnica relativamente giovane, descritta per la prima volta da Oosterhuis nel 1995 (12), sfrutta il principio fisiopatologico dell'ipertermia prodotta da un laser a diodi modificato per il trattamento dei melanomi.

Questa tecnica di tipo conservativo (13) può essere utilizzata in presenza di piccoli melanomi coroidali con diametro basale fino a 12 mm e uno spessore inferiore a 4.0 mm. Generalmente è stata impiegata per melanomi localizzati posteriormente all'equatore, entro 8 mm dal disco ottico e dalla fovea. (14;15;16)

Nel nostro istituto abbiamo trattato anche pazienti con melanomi posti anteriormente.

La Termoterapia Transpupillare può essere utilizzata come primaria (45°-60°) oppure come terapia adiuvante (42°-44°) per aumentare l'effetto della radioterapia e chemioterapia.(13).

Materiali e Metodi

Popolazione studiata

Sono stati trattati con Termoterapia Transpupillare 64 occhi (37 occhio destro e 27 occhio sinistro) di 64 pazienti (23 maschi e 41 femmine) a cui era stata fatta diagnosi di Melanoma Maligno della coroide. L'età al momento della diagnosi era compresa tra 22 e 86 anni (età media 56).



La localizzazione delle lesioni è risultata essere nel 34% a sede postero-equatoriale, nel 22% a sede anteriore, nel 16% a sede antero-equatoriale, nel 15% al polo posteriore e nel 13% a sede equatoriale. Solo in 2 casi la lesione era localizzata in sede papillo-maculare, in prossimità del disco ottico, ed in un sol caso era coinvolta la macula.

In tre casi la lesione aveva causato rottura della membrana di Bruch.

Diagnosi

La diagnosi di melanoma maligno della coroide è stata fatta in base ai dati clinici, oftalmoscopici e all'ecografia A-SCAN e B-SCAN. (14;17;15;18)

Le dimensioni sono state valutate in base al sollevamento massimo della lesione che è risultato essere compreso tra 2.0 e 3.9 mm.

L'esame ecografico è stato impiegato non solo per la diagnosi di melanoma, ma anche per la caratterizzazione della lesione: sede, dimensioni ed estensione della neoplasia. (16;19;20;) Nello studio ecografico dei tumori si impiega inizialmente la tecnica B-scan (21) per ottenere una più immediata valutazione morfologica e topografica, successivamente si analizza la struttura della lesione (basandosi sulla riflettività interna) e se ne misura lo spessore mediante l'ecografia A-scan standardizzata

L'uso combinato delle due metodiche facilita l'esame e consente misurazioni più adeguate.

Le principali caratteristiche acustiche all'ecografia A-scan dei melanomi oculari, derivanti dalla loro struttura istologica, sono (22,23):

- consistenza solida evidenziabile ai movimenti del bulbo;
- eco iniziale massimale (picco iniziale), corrispondente all'inter-faccia vitreo-retinica che sovrasta il tumore;
- struttura regolare, derivante dalla regolarità dei picchi che decrescono gradualmente dalla superficie del tumore verso la base formando un caratteristico angolo K;
- riflettività interna da bassa a media (5-60%), dovuta alla omogeneità del tessuto, costituito da ammassi di piccole cellule molto stipate, nel cui contesto sono presenti vasi di piccole dimensioni;
- presenza di vascolarizzazione, rappresentata da rapidissimi movimenti verticali dei picchi, che conferiscono al tracciato un aspetto sfocato;
- eco di chiusura posteriore che rappresenta l'interfaccia tra il tessuto tumorale e quello coroidale;
- crescita durante i controlli, rilevata sulla base di accurate valutazioni biometriche, che mostrano l'accrescimento in genere rapido del tumore.

Inoltre bisogna ricordare il valore assunto dall'esecuzione di ecografie con mezzo di contrasto che permettono di valutare le variazioni fisiopatologiche del macro e del micro-circolo attraverso la dinamica del contrasto nei vasi e nei tessuti in esame.

Il mezzo di contrasto più utilizzato è l'esafioruro di zolfo (24;25).

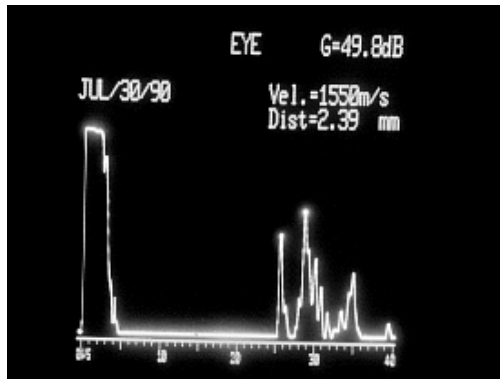


Fig. 1 La metodica A-scan quantitativa in caso di melanoma dimostrerà una riflettività medio bassa (T 10-60 %).

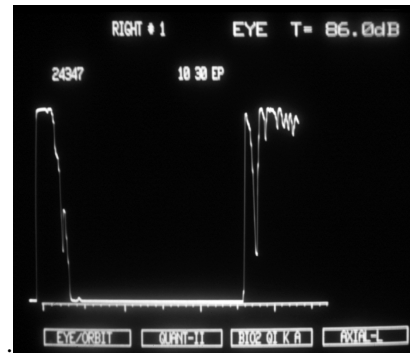


Fig. 2 Quadro ecografico compatibile con una lesione tipo “melanoma maligno della coroide”.

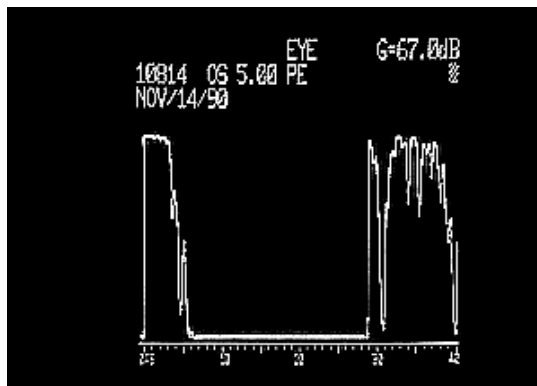


Fig.3: Segno di marcata vascolarizzazione: sono movimenti veloci spontanei con picchi verticali.

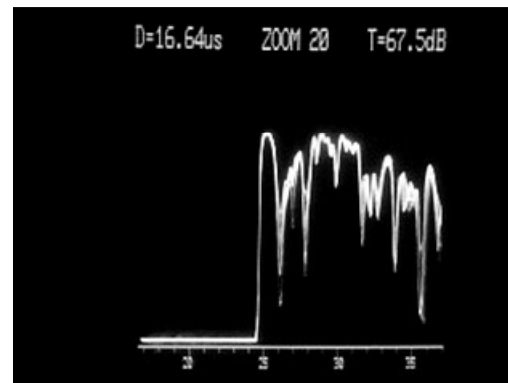


Fig. 4 La struttura interna del melanoma coroideale all’esame ecografico appare regolare.



Fig. 5 Immagine ecografia B-scan di un melanoma coroideale con tipico aspetto “a fungo”.



Fig. 6 Piccolo melanoma maligno della coroide situato al polo posteriore.



Fig. 7 e fig. 8 Ecografia B-scan. Questa tecnica fornisce informazioni per lo più di tipo morfologico.

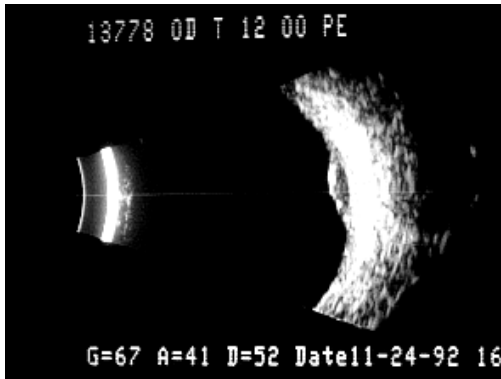


Fig. 9 Immagine ecografia B-scan di un melanoma coroidale di piccole dimensioni.



Fig. 10 Melanoma della coroide con tipico aspetto a fungo. Ben evidente la vascolarizzazione interna.



Fig. 11 e fig. 12 Immagini ecografiche di un melanoma maligno della coroide dopo somministrazione di mezzo di contrasto di ultima generazione.

TRATTAMENTO

Per il trattamento venivano istillate gocce di midriatico e anestetico topico ed eseguita una anestesia retrobulbare.

Il trattamento è stato effettuato con una lampada a fessura a cui è stato collegato un laser a diodi (IRIS –Quantel Medical) con l’ausilio di una lente a contatto Volk Plus Super Quad 160.

Con l’impiego di una lente a contatto si è proceduto a trattare l’intera superficie tumorale con larghi spot di 3 mm, parzialmente sovrapposti, con tempo di esposizione di 1 minuto per ciascuna applicazione (il numero delle applicazioni è variabile) e un potere variabile tra 300 e 1700 mW in rapporto al grado di pigmentazione della lesione.

L’ “end-point” del trattamento conservativo con TTT è quello di ottenere il viraggio del colore della neoplasia fino al bianco-grigio.

Il successo terapeutico sarà determinato con l’evidenza ecografica nei mesi successivi al trattamento con TTT di una lesione piatta e atrofica.

In caso di mancata regressione della massa il trattamento deve essere ripetuto fino a 3 volte a distanza di tre mesi l’una dall’altra. Naturalmente un maggior numero di trattamenti comporta un incremento del rischio di effetti collaterali (es. trazioni retiniche).

RISULTATI

Abbiamo considerato tutti i casi di melanoma maligno della coroide finora trattati con Termoterapia Transpupillare presso il dipartimento di oftalmologia da aprile 2003 ad ottobre 2006.

Tutti i pazienti trattati sono stati seguiti nel tempo con un follow-up medio di sedici mesi (follow-up compreso tra uno e quarantadue mesi).

Durante il follow-up i parametri valutati sono stati l'acuità visiva, il quadro oftalmoscopico, i quadri ecografici in A-SCAN, B-SCAN e B-SCAN con mezzo di contrasto.(26;27)

In tutti i pazienti trattati già all'oftalmoscopia indiretta si riscontrava uno "sbiancamento" della lesione che era indicativo di successo terapeutico.(28)

Dopo trenta giorni dal trattamento i pazienti presentavano all'esame ecografico una "regressione" della lesione caratterizzata da un aumento della riflettività del tracciato con valori intorno a 80-90%.(29)

La struttura del tracciato ecografico inizialmente si mostrava regolare, successivamente assumeva un aspetto irregolare in relazione al processo di cicatrizzazione indotto dal trattamento conservativo. (25)

Ai pazienti è stato effettuato un controllo periodico ogni 3 mesi per il primo anno e successivamente ogni 6 mesi. tranne che in 4 casi, in cui si è reso necessario un ulteriore intervento conservativo. Nel primo caso si trattava di una paziente di 73 anni, trattata nel Maggio 2003 per un MM a sede postero-equatoriale con 22 applicazioni da 500 mW e 2 da 300 mW. Nell'Ottobre 2003 la paziente presentava

una recidiva trattata con 9 applicazioni da 300 mW, recidivata ulteriormente nel marzo 2005 e trattata con 5 applicazioni da 1200 mW. La paziente ha risposto al trattamento ultimo e attualmente presenta regressione della lesione.

Nel secondo caso si trattava di una paziente di 65 anni, trattata nel Maggio 2003 per un MM a sede postero-equatoriale con 18 applicazioni da 350 mW e 5 da 450 mW, e che presentava nel Febbraio 2005 una recidiva, trattata con 6 applicazioni da 1200 mW. L'ultimo controllo eseguito a settembre 2006 presentava un quadro oftalmoscopico di totale regressione della lesione.

Nel terzo caso si trattava di un paziente di 59 anni, trattato ad aprile 2005 per MM a sede postero-equatoriale con 8 applicazioni da 1300 Mw e 5 da 1500 mW, ritrattato ad ottobre 2006.

Nel quarto caso si trattava di una paziente di 33 anni trattata ad ottobre 2005 per MM in sede anteriore con 3 applicazioni da 800 Mw e ritrattata dopo 2 mesi (dicembre del 2005) con 6 applicazioni da 11 W, 5 da 1,3W e 1 da 10W per l'evidenza di aree di bassa riflettività all'interno della lesione. L'ultimo controllo effettuato ad ottobre 2006 mostrava totale regressione della lesione.

Gli effetti collaterali che sono accorsi nella nostra popolazione trattata con Termoterapia Transpupillare sono: distacco di retina (che si è verificato solo in 2 casi e dopo 24h dal trattamento), e un distacco di retina tradizionale; in un caso con diminuzione dell'acuità visiva in quanto la lesione neoplastica lambiva la regione maculare.

In nessun caso, ci siamo trovati di fronte ad invasione sclerale, o ad estensione extrasclerale ed orbitarla.

Abbiamo eseguito un controllo con mezzo di contrasto ecografico di ultima generazione (esafioruro di zolfo) che ha evidenziato entro la prima settimana dal trattamento la scomparsa dei piccoli vasi all'interno della neoplasia e la comparsa di grossi shunt artero-venosi nei successivi mesi.

Discussione

Il trattamento del melanoma maligno della coroide può essere radicale e conservativo.

Trattamento Radicale

Asportazione chirurgica del tumore

La resezione chirurgica del melanoma della coroide tramite resezione transclerale (30;31) può essere impiegata per tumori di qualsiasi spessore con un diametro basale inferiore a 15mm il cui margine posteriore disti almeno 4 mm dalla fovea e 3 mm dal disco ottico. (32;33)

Iridectomia o iridocicletomia : tale metodica è impiegata per tumori con un diametro non superiore a un quadrante (un quarto della circonferenza bulbare).(34)

Ciclectomia-coroideo-ciclectomia o coroidectomia: per tutti i casi in cui la radioterapia non è sufficiente (in alternativa all'enucleazione) o in situazioni particolari (Damato 1996).

Endoresezione: tumori del polo posteriore per condizioni molto particolari (Damato 1996). Tale tecnica richiede la transilluminazione con creazione di uno sportello sclerale non a tutto spessore sulla base del tumore. Questo viene poi asportato con mantenimento in situ, se possibile, dalla retina sovrastante assieme ad una lamella di sclera ed ad una porzione di tessuto sano. Il lembo sclerale viene poi risuturato. La procedura chirurgica deve essere preceduta da vitrectomia ed il paziente deve essere in condizioni di anestesia ipotensiva con pressione sistolica massima di circa 50

mmHg. Dopo l'intervento è necessario apporre sulla sclera una placca episclerale radiante per evitare il rischio di recidive locali.

Enucleazione: è impiegata per tumori di grandi dimensioni (spessore > di 10-15 mm e diametro >15-20) (35;33;36;) o in situazioni particolari (Straatsma-COMS 1988).(38)

E' indicata in caso di melanoma che ha già indotto perdita completa dell'acuità visiva con invasione anche superficiale del nervo ottico e con estensione extrasclerale non trattabile conservativamente, in caso di distacco totale della retina, (4) infine, in caso di pazienti che rifiutano psicologicamente un trattamento conservativo.

Questa procedura deve essere eseguita evitando manovre inutili che possano favorire la disseminazione neoplastica (37;38;39) A fine intervento sarà apposta una protesi endorbitaria agganciata ai muscoli extraoculari.

Le tecniche operatorie ed i materiali disponibili consentono di ripristinare un aspetto estetico assolutamente soddisfacente.

Exenteratio: tumori con sviluppo esofitico con erosione sclerale e infiltrazione dell'orbita.

Trattamento Conservativo

Viene indicato per nevi e sospetti melanomi di piccole dimensioni (spessore inferiore a 3 mm) qualora non vi siano fattori di rischio per la crescita tumorale.

La crescita tumorale, infatti incrementa di 8 volte il rischio di metastasi.

Shields (41) ha definito le caratteristiche cliniche più spesso associate alla crescita, raggruppandole nella sigla TFSOM (To Find Small Ocular Melanoma):

-T= thickness, spessore superiore a 2 mm

-F=fluid, liquido sottoretinico

-S=symptoms, presenza di sintomi

-O=orange pigment, pigmento arancio

-M=margin, margine posteriore in prossimità della papilla.

La combinazione dei diversi parametri incrementa il rischio di metastasi dal 4% in assenza di fattori di rischio, ad oltre il 50% se 3 o più fattori di rischio sono associati ad una singola lesione.(28)

Una volta identificate le lesioni a potenzialità maligna, occorre identificare il trattamento più efficace.(27).

La valutazione periodica avviene mediante valutazione oftalmoscopica ed attraverso il confronto nel tempo di fotografie seriate della lesione che anche se è biologicamente benigna (41), deve essere osservata clinicamente per tutta la durata della vita del paziente. La frequenza dei controlli sarà inizialmente dettata dalle dimensioni e dalle caratteristiche cliniche del nevo: un nevo inferiore a 2 mm di spessore con drusen superficiali ma senza pigmento arancio, a margini netti e senza alterazioni circostanti dell'epitelio pigmentato retinico potrà essere osservato e documentato fotograficamente una volta all'anno. La presenza di pigmento arancio superficiale segni di pregresso distacco sieroso perilesionale, spessore >2 mm, localizzato nell'area maculare o entro 2 diametri papillari del disco ottico e giovane età del paziente rendono necessaria una osservazione dapprima trimestrale e successivamente semestrale. L'insorgenza di disturbi visivi e/o modificazioni delle caratteristiche ecografiche possono essere suggestivi di trasformazione maligna.

Documentata la crescita o la trasformazione di un nevo coroideale, prima di procedere al trattamento è necessaria una stadiazione (28) per ricercare la presenza di eventuali metastasi peraltro presenti solo nell'1% dei casi. (42;43)

Per la stadiazione si effettua una ecografia epatica, dosaggio di parametri della funzionalità epatica, CEA, radiografia del torace, TC total body, scintigrafia ossea.

Radioterapia

Il melanoma uveale viene considerato radioresistente e per il suo trattamento devono essere utilizzate dosi elevate di radiazioni (50-60 Gy) (44) mal tollerate dalle strutture intraoculari più radisensibili (cristallino, nervo ottico, retina). Appare quindi indispensabile utilizzare tecniche di irradiazione che permettano di somministrare alte dosi al tumore risparmiando i tessuti circostanti.

- a) A contatto: la radioterapia con placche radioattive episclerali (45) (brachiterapia) è la più nota e diffusa metodica di trattamento radiante. Essa si serve di applicatori episclerali che vengono posizionati a contatto con il bulbo. Gli isotopi attualmente utilizzati sono lo Iodio e il Rutenio 106, con questa tecnica possono essere trattati i melanomi ovunque localizzati e di spessore non superiore ai 9 mm per placca di Iodio 125 (46) ed ai 5 mm per il Rutenio 106 (47;48;49) e di 12.5 mm e 8.5 mm se associata a TTT. Il controllo locale di malattia è dell'85% con la conservazione di un buon grado di acuità visiva in quasi tutti i pazienti.

b) Ab esterno: Si utilizzano generalmente protoni accelerati prodotti da un ciclotrone, aventi un'energia di 75MV. Il fascio è molto collimato e in grado di cedere tutta la dose terapeutica sul bersaglio alla profondità voluta. (50;51;52)

Presso il Massachusetts General Hospital-Harvard Cyclotron Laboratori di Boston, dal 1976 ad oggi, sono stati trattati oltre 2200 pazienti. La dose totale somministrata è stata 70 Gy equivalenti. L'analisi più recente è stata condotta su 1006 casi ed è risultata in un controllo locale a 5 anni del 96%; il 90% dei pazienti guariti ha conservato l'occhio, il 50% l'acuità visiva. La sopravvivenza a 5 anni è dell'80%. Possono essere trattati tumori di tutte le dimensioni ed in qualsiasi sede, ma i migliori risultati sono stati ottenuti nelle lesioni con diametro inferiore a 16 mm e spessore inferiore a 8 mm.

Questa metodica, pertanto risulta particolarmente utile in pazienti monocoli con tumori di spessore superiore a quello consentito per il trattamento con brachiterapia o con terapia a sandwich.

c)La radichirurgia stereotassica con Gamma Knife (radioterapia ab esterno con cobalto) per tumori al polo posteriore di media grandezza (Zehetmayer 1995).(53)

La Gamma Knife è un'apparecchiatura complessa, che comprende, oltre l'unità radiante i sistemi per la localizzazione del tumore.

Termoterapia Transpupillare: Nell'occhio una ipertermia intermedia (45°-60°), indotta da radiazioni con lunghezza d'onda prossima all'infrarosso (810 nm), rilasciata attraverso la pupilla, raggiunge la coroide e viene assorbita dalla melanina, contenuta nelle cellule dell'epitelio pigmentato retinico e nei melanociti

coroideali, mentre è assorbita solo per il 5% dai mezzi diottrici trasparenti, consentendo in tal modo di non danneggiare le strutture vicine.(13)

L'ipertermia determina apoptosi delle cellule endoteliali ed occlusione vasale (presumibilmente mediata da heat shock proteins). Campioni istologici di melanomi coroideali trattati con TTT infatti hanno mostrato estesa trombosi dei vasi tumorali.

Poiché la lunghezza d'onda prossima all'infrarosso non è assorbita dall'emoglobina, si ritiene che le cellule endoteliali siano danneggiate dal calore irradiante dai granuli di melanina verso la parete vasale. Tale calore è tuttavia insufficiente alla distruzione di eritrociti e piastrine e alla denaturazione proteica, quindi la piastrine possono aderire all'endotelio danneggiato innescando il normale meccanismo dell'emostasi.

Un altro possibile meccanismo ipotizzato è l'alterazione del PH durante l'ipertermia. Tale alterazione, infatti, da una parte è responsabile di un'aumentata rigidità delle membrane eritrocitarie con conseguente aumento della viscosità ematica, e dall'altra rende più sensibili le cellule endoteliali al calore determinando una riduzione del calibro dei vasi. Secondo alcuni autori la necrosi cellulare osservata dopo il trattamento non sarebbe un effetto diretto ma da ascrivere alla denaturazione delle proteine, al danno delle membrane cellulari, effetti sui cromosomi e la distruzione di pathways biochimici.

Lavori sperimentali su cavie, nelle quali era stato indotto il melanoma, poi trattato con ipertermia, hanno evidenziato come le alterazioni cellulari siano indotte da un

meccanismo citotossico diretto, con netta demarcazione tra necrosi di tipo non coagulativo e tessuto circostante e come l'area di necrosi sia correlata alla profondità di penetrazione del calore. La profondità della necrosi in questi studi, raggiunge i 6 mm. (42)

I dati istopatologici ottenuti da occhi sottoposti a TTT, prima di essere enucleati per melanoma corioideale confermano i risultati sperimentali. Gli aspetti più evidenti sono la netta demarcazione tra tessuto necrotico e tessuto vitale, l'assenza di compromissione delle strutture circostanti e la profondità della necrosi che raggiunge 3,9 mm (54).

Questa tecnica può essere utilizzata anche per melanomi di maggiori dimensioni localizzati in sede juxtapapillare (al polo posteriore) ma se associata a radioterapia con placca episclerale (brachiterapia) ovvero terapia a sandwich.

CONCLUSIONI

La termoterapia transpupillare (TTT) può essere impiegata per il trattamento di piccoli melanomi (spessore inferiore a 4.0 mm, base inferiore a 10mm) situati al polo posteriore e non a contatto con la papilla.

I parametri fondamentali che dovranno essere considerati sono:

1. variazione delle dimensioni della neoplasia
2. variazione della riflettività all'interno della lesione
3. le variazioni della vascolarizzazione

1. Notevole importanza ha la valutazione delle dimensioni della neoplasia che tende a diminuire dopo trattamento conservativo, fino alla completa scomparsa in alcuni casi.

La riduzione sarà proporzionale al grado istologico della lesione. In alcuni casi è possibile osservare un aumento di spessore nell'immediato periodo post-operatorio in relazione ai fenomeni edematosi ed emorragici (23). In altri casi (circa il 30%) dopo il trattamento può persistere un sollevamento pari a 2/3 della lesione primitiva che è trascurabile se la lesione all'esame ecografico standardizzato evidenzia inequivocabilmente quelle caratteristiche acustiche indicative di una regressione neoplastica compatibile con la presenza di tessuto di tipo cicatriziale.

2. La riflettività in caso di efficacia del trattamento terapeutico aumenterà con valori compresi tra l'80% e il 100%, la struttura regolare in presenza di melanoma diventerà irregolare in relazione alle modifiche (sostituzione di tessuto neoplastico con tessuto cicatriziale) che si realizzano nella massa neoplastica dopo la terapia conservativa.

3. Un ulteriore parametro da valutare ai fini della validità del trattamento conservativo è la vascolarizzazione che si presenterà ridotta con presenza di lacune ematiche all'interno della lesione.

Queste variazioni sono molto ben evidenziabili con l'impiego di mezzi di contrasto.

Altri possibili reperti sono: l'ispessimento di un muscolo extraoculare adiacente e la riduzione della riflettività della sclera per edema.

E' estremamente utile riconoscere queste reazioni infiammatorie perché possono influenzare l'interpretazione del picco sclerale dopo il trattamento e le variazioni infiammatorie dell'orbita possono indurre errori nella valutazione della evoluzione della crescita tumorale durante il follow-up. Da tener ben presente che il riscontro di un allargamento posteriore suggerisce la possibilità di una estensione extrasclerale della neoplasia.

La localizzazione della lesione influenza il mantenimento di un visus accettabile post TTT. Infatti nei pazienti che presentavano una localizzazione parapapillare o maculare il trattamento causava un calo del visus più cospicuo rispetto a pazienti che presentavano melanomi con localizzazioni più periferiche.

Anche se la TTT è come abbiamo visto dai nostri risultati un buon trattamento per il melanoma maligno della coroide è sempre necessario effettuare un follow-up a in quanto il tumore può mostrare segni di crescita dopo significativa regressione.

La termoterapia transpupillare è controindicata nei pazienti con opacità dei mezzi diottrici, con insufficiente dilatazione pupillare.

Finora questo trattamento si considerava poco indicato nei pazienti con lesioni localizzate anteriormente all'equatore; nel nostro studio i pazienti che presentavano questa localizzazione e che costituiscono il 22% dei casi oggetto della ricerca, si è ottenuta una considerevole regressione delle lesioni neoplastiche.

Gli effetti collaterali a breve termine della terapia transpupillare sono rappresentati dall'edema retinico e da sottili emorragie intraretiniche; più raramente occlusione di un vaso retinico, trazioni, edema maculare, neovascolarizzazione retinica focale, edema della papilla, atrofia iridea focale, sinechie posteriori, sintomi obiettivi quali sensazione di abbagliamento e di fastidio nella visione diurna.

Il trattamento non causa molto dolore al paziente, in letteratura sono descritti casi in cui si è verificato un malessere vagale, ma durante i trattamenti effettuati presso la nostra struttura tale evenienza non si è verificata.

In conclusione la termoterapia transpupillare si è dimostrata essere una tecnica efficace per il trattamento dei melanomi maligni della coroide di piccole dimensioni con spessore massimo di 3.9 mm, e permette di evitare interventi demolitivi, come l'enucleazione o invasivi come la radioterapia, ottenendo un controllo locale della malattia nel 96% dei casi.

Bibliografia

- 1) **Scotto J, Fraumeni JF, Lee JAH**: Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects. *JNCI* 56: 489-491, 1976.
- 2) **Jensen DA**: Malignant melanomas of the uvea in Denmark 1943-1952: a clinical, histopathological and prognostic study. *Acta Ophthalmol (Suppl)* 75: 17-78, 1963.
- 3) **Raivid I**: Uveal melanoma in Finland: an epidemiological, clinical, histological and prognostic study. *Acta Ophthalmol (Suppl)* 133: 1-64, 197
- 4) **Sassani JW, Weinstein JM, Graham WP**: Massively Invasive Diffuse Choroidal Melanoma (clinical conference). *Arch Ophthalmol* 1985;103:945-948.
- 5) **Shields JA, Shields CL**: Differential diagnosis of posterior uveal melanoma. Shields JA, Shields CL (eds): *Intraocular tumors. A text and Atlas Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp 137-153.*
- 6) **Gass JDM**: *Differential Diagnosis of Intraocular Tumors. St Louis, CV Mosby Co, 1974.*
- 7) **Shield JA, Augsberger JJ, Brown GC, Stephens RF**: The differential diagnosis of posterior uveal melanoma. *Ophthalmology* 87: 543-548, 1980
- 8) **Cennamo G, Rosa N, Foà T, Mele A**: Metastatic choroidal lesions: a retrospective study. *Proc. Series 55. In P. Till (ed) Ophthalmic echography, 1990;13: 277-83*
- 9) **Cennamo G, Rosa N**: Ruolo dell'ecografia standardizzata nella diagnosi differenziale degli pseudomelanomi. *Proc. International Symposium on Intraocular Tumors Florence 2-4 february 1990*
- 10) **Shammas HF, Blodi FC**: Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol* 95: 63-69, 1977.

- 11) Seddom JM, Mac Laughlin DT, Albert DM, Gragoudas ES, Ference M III:** Uveal melanomas presenting during frequency and the investigation of estrogen receptors in melanomas. Br J Ophthalmol 66: 695-704, 1982.
- 12) Oosterhuis JA, Journè de Korver, Kakebeeke-s, Kemme:** Transpupillary thermotherapy by infrared irradiation of choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 1995;113:315-21
- 13) Shields C e coll (1998)** "Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma". Ophthalmology 1998;105:581-90
- 14) Mundt GH, Hughes WF:** Ultrasonics in ocular diagnosis Am J Ophthalmol 1956; 41; 488
- 15) Baum G, Greenwood I:** The application of ultrasonic locating techniques to ophthalmology II Ultrasonic slit lamp in the ultrasonic visualization of soft tissues Arch Ophthalmol 1958; 60 : 269
- 16) Ossoinig KC:** Standardized echography: basic principles, clinical applications and results Int Ophthalmol Clin 1979; 19 : 127 -219
- 17) Oksala A:** About selective echography in some eye diseases : Acta Ophthalmol 1962; 40: 466-474
- 18) Coleman J:** Reliability of the ocular and orbital diagnosis with B scan ultrasound, ocular diagnosis Am J Ophthalmol 1972; 73 : 501
- 19) Mazzocchi M:** Ecografia. Ed. Idelson-Gnocchi vol. 1 anno 2002
- 20) Cennamo G, Rosa N, Carella E, Vallone G, Smaltino F:** Monografie della società oftalmologica italiana. Editoriale I.N.C. anno 1995
- 21) Bronson NR:** Developmente of a simple B scan ultrasonoscope Trans Am Ophthalmol Soc 1972; 70 : 365

22)Stone RD: Growth and regression patterns of choroidal malignant melanoma: Standardized Echography (A mode) and immersion topography (B-mode): a comparative study. X SIDUO Abstract book 1984; 47

23)Lou PL, Gragoudas E: A and B-mode ultrasound biometry in the proton beam irradiation of uveal melanomas. In "Ophthalmic Ultrasonography". Doc Ophthalmol Proceeding Series 1983; 38: 51-56

24)Schneider M, Arditi M, Barrau MB, Brochot J, Broillet A, Ventrone R, Yan R: BR1: a new ultrasonography contrast agent based on sulfur hexafluoride-filled microbubbles. Invest Radio 130: 451-457, 1995

25)Schneider: Characteristics of Sono Vue. Echocardiography 1999; 16 (2): 743-746

26)Stone RD: Growth and regression patterns of choroidal malignant melanoma: Standardized Echography (A mode) and immersion topography (B-mode): a comparative study. X SIDUO Abstract book 1984; 47

27)Damms T, Shafer H, Guthoff R et al: Correlation of Histological tumor vascularization and Doppler sonography in patients with malignant melanoma of the choroid Grefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1995; 233: 257-260

28) Char Dh, Helbron DC, Juster RP et al : Choroidal melanoma growth patterns Br J Ophthalmol 1983; 67: 575-578

29)Zografos L, Chamot L, Bercher L et al : Contribution de la biomicroscopie ultrasonore au traitement conservateur des mélanomes de l'uvée antérieure Klin Monatsbl Augenheilkd 1996: 208

30)Damato BE e coll (1996) "Risk factors for residual and recurrent uveal melanoma after trans-scleral local resection". British Journal of Ophthalmol. 1996, vol 80,n.2,pagg102-108

31) Damato BE e coll (1996) "Risk factors for metastatic uveal melanoma after trans-scleral local resection British Journal of Ophthalmol.1996;80:109-116

- 32)Callender GR:** Malignant Melanotic tumors of the eye: A study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1931;36:131-142.
- 33)Shield JA, Shields CL:** Massive orbital extension of posterior uveal melanomas. *Phthal Plas Reconstr Surg* 1991;7:238-251.
- 34)Memmen JE, McLean IW:** The long-term outcome of patients undergoing iridocyclectomy. *Ophthalmology* 1990;97:429-432.
- 35)Affeldt JC, Minckler DS, Azen SP, Yeh L:** Prognosis in Uveal Melanoma with Extraocular Extension. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1975-1979.
- 36)Font RL, Spaulding AG, Zimmerman LE:** Diffuse malignant melanoma of the uveal tract. A clinicopathologic report of 54 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1968;72:877-894.
- 37)McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE:** Uveal Melanoma: Location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis. *Hum Pathol* 1982;13:123-132.
- 38)Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Group** Histopathologic Characteristics of Uveal Melanomas in Eyes Enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. Report No.6 *Am J Ophthalmol* 1998;125:745-766.
- 39)Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N:** A prognostic factor study of disease free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1894-1899.
- 40)Shields CL, Cater J, Shields JA et al:** *Arch Ophthalmol*. 2000 118: 360-364.
- 41)Char DH, Hogan M:** Management of small elevated pigmented choroidal lesion 1977, *Br J Ophthalmol* 61: 54-58
- 42)Journèe-de Korver JG, Oosterhuis JA, Vrensen FJM:** *Melanoma Research* 1995; 5: 393-402
- 43)Shields e coll (1955)"** Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocyte lesions". *Ophthalmology* 1995;102:1351-61

- 44)Shields C e coll** (1998) "Radiation therapy for uveal malignant melanoma". Ophthal.Surg.1998, vol.29 n.5:397-409
- 45)Shields JA e coll** (1993) "Plaque radiotherapy for uveal melanoma". Int Ophthalmol Clin. 1993;33:129135
- 46)Packer S e coll** (1992) "Long term results of Iodine 125 irradiation of uveal melanoma".Ophthalmology 1992;99:767-774
- 47)Kleineidam M e coll** (1993) "Rates of local control, metastasis and overall survival in patients treated with Ruthenium 106 plaque". Radiother Oncol. 1993;28:148-156
- 48)Lommatzsch P** (1974) "Treatment of choroidal melanomas with 106 Ru/106 Rh beta ray applicators". Surv Ophthalmol. 1974; 19:85-100
- 49)Lommatzsch P** (1986) "Results of B-irradiation (106 Ru/106 Rh) of choroidal melanomas:20 Years experience". Br.J. Ophthalmol. 1986;70:844-851
- 50)Gragoudas E e coll** (1984) Preliminary results of proton beam irradiation of macular and paramacular melanomas". Br.J.Ophthalmol 1984;68:479-485
- 51)Gragoudas E** (1997) " Long-term results after proton irradiation of uveal melanomas". Graefe's Arch.Clin.Exp:Ophthalmol 1997 235:265-267
- 52)Zografos L e coll** (1992) "Treatment of eye tumors by accelerated proton beams: 7 years experience". Klin Monatsbl Augenheilkd 1992;200:431-435.
- 53) Zehetmayer M e coll** (1995) "Experience with a suction fixation system for stereotactic radiosurgery of intraocular malignancies". Stereotect functneurosurg 1995;64 (suppl)1:80-86
- 54)Journèe-de Korver JG, Oosterhuis JA, Vrensen FJM:** Melanoma Research 1995; 5: 393-402.

