

MELANOMA OCULARE

Aldo VAGGE, Michele IESTER, Carlo MOSCI

Il melanoma maligno dell'uvea è la neoplasia primitiva intraoculare più frequente nell'età adulta: rappresenta infatti circa il 90% dei tumori oculari. Origina dai melanociti della cresta neurale. La neoplasia può colpire tutti e tre i tratti dell'uvea: iride, corpo ciliare e coroide ma la localizzazione coroideale è la più frequente (80%).

È una patologia rara, per la quale si stima in Italia una incidenza di 350-400 nuovi casi per anno, pari a circa 6-7 casi per milione di abitanti. Colpisce maschi e femmine in egual misura ed estremamente raro nelle razze non caucasiche; secondo i dati riportati in letteratura, la razza bianca presenta un rischio otto volte maggiore di sviluppare tale neoplasia rispetto alla razza nera. Riguardo l'età di insorgenza, è molto rara nei bambini, ma la sua incidenza aumenta con l'aumentare dell'età fino a raggiungere un picco massimo verso i 50-60 anni (età media alla diagnosi è infatti circa 55 anni). Il melanoma dell'uvea presenta una elevata tendenza a metastatizzare, ed è utile segnalare che tale evenienza si può verificare anche relativamente tardi nel corso dell'evoluzione della neoplasia. La metastatizzazione avviene unicamente per via ematica essendo la coroide sprovvista di drenaggio linfatico; le sedi preferenziali di metastasi sono il fegato (92% dei casi), il polmone (31% dei casi), lo scheletro (23%), la cute (17%) e il sistema nervoso centrale (4%). La mediana di sopravvivenza in paziente con metastasi epatica è solo 2-4 mesi. Più del 30% dei pazienti decede per metastasi nei primi 10 anni.

In molti casi il melanoma dell'uvea è asintomatico e può essere scoperto casualmente nel corso di un esame di routine oppure nel caso di una patologia già allo stadio avanzato. La precocità e le caratteristiche della sintomatologia iniziale dipendono fondamentalmente dalla localizzazione del tumore (localizzazione prossimale vs periferica), dalle caratteristiche istopatologiche e dalla velocità di crescita. Quando le manifestazioni cliniche sono presenti, le più importanti sono: riduzione dell'acuità visiva, fotopsie, alterazioni del campo visivo, miodesopsie, metamorfopsie, dilatazione dei vasi episclerali (vasi sentinella), dolore oculare.

La diagnosi nel melanoma avviene nel 98% dei casi con: Oftalmoscopia indiretta ed Ecografia oculare.

- L'oftalmoscopia binoculare indiretta consente di apprezzare le caratteristiche del tumore e la presenza di alterazioni a carico delle strutture adiacenti eventualmente associate.
- L'ecografia oculare può essere effettuata con tecnica A e B scan e la ultrabiomicroscopia a ultrasuoni (UBM). L'ecografia B scan fornisce le caratteristiche del tumore in termini di forma (a cupola, a fungo...), dimensioni, struttura, estensione e l'infiltrazione sclerale. L'ecografia A scan permette invece di fare diagnosi tissutale mediante il differente comportamento degli ultrasuoni all'interno del tumore; in particolare il melanoma è caratterizzato da una riflettività interna medio bassa degli ultrasuoni decrescente verso la sclera (a differenza delle metastasi che hanno una riflettività interna alta con aspetto irregolare e crescente verso la sclera e gli emangiomi localizzati della coroide che hanno una riflettività interna alta e omogenea). Con l'UBM è possibile verificare il coinvolgimento del corpo ciliare nei casi di melanomi anteriori e caratterizzare i melanomi propri del corpo ciliare e dell'iride. Mentre un melanoma del corpo ciliare e della coroide mostra all'UBM una massa solida, acusticamente scura, che ha una forma biconvessa in sezione trasversale.

Nella diagnosi del melanoma sono poi importanti la retinografia a colori e l'angiografia (fluorangiografia e angiografia verde indocianina) che risultano peraltro necessari nel follow-up dei tumori trattati con radioterapia conservativa. Negli ultimi anni poi l'angiografia effettuata con immagini panfundoscopiche mediante l'utilizzo di lenti di Staurenghi sta delineando pattern di vascolarizzazioni differenti nei diversi melanomi.

L'agoaspirato viene effettuato raramente per la diagnosi citologica in casi di difficile diagnosi differenziale (spessore minimo per effettuare la manovra 3 mm) ovvero con funzione prognostica per la ricerca di alcune alterazioni cromosomiche come la monosomia del cromosoma 3 e la polisomia del cromosoma 8 che sono marker prognostico di maggior rischio metastatico.

Il trattamento del melanoma oculare può essere conservativo o radicale:

- **TRATTAMENTO CONSERVATIVO:**

- o OSSERVAZIONE: viene indicato per nevi e sospetti melanomi di piccole dimensioni (spessore <2 mm) qualora non vi siano fattori di rischio per la crescita tumorale. Shields ha definito le caratteristiche cliniche più spesso associate alla crescita così come già per le lesioni pigmentate cutanee*, raggruppandole nella frase "To Find Small Ocular Melanoma" dove

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 tre o più fattori di rischio sono associati ad una singola lesione. La valutazione periodica avviene mediante valutazione oftalmoscopica ed attraverso il confronto nel tempo di retinografie, che hanno quindi un ruolo estremamente importante nella diagnosi e nel follow-up del paziente. La presenza di uno o più di questi fattori rendono necessaria una osservazione dapprima trimestrale e successivamente semestrale. Recentemente sempre Shields (2009) ha integrato questi fattori di rischio con altri indicatori quali:

UH: ultrasound hollowness - vacuolo acustico;

H: hints halo absence - assenza di alone;

Ad oggi pertanto la frase completa è:

To	Find	Small	Ocular	Melanoma	Using	Helpful	Hints	Daily
T	F	S	O	M	UH	H	H	D

*ABCDE for cutaneous melanoma (1980-2005)

Asimmetry - Border (irregularity) - Color (variegation) Diameter (larger 6 mm) - Evolution

- o **TERMOTERAPIA TRANSPUPILLARE (TTT):** è realizzata attraverso un laser a diodi di 810nm munito di un dispositivo adattabile ad una lampada a fessura. La TTT deve i suoi effetti soprattutto all'induzione dell'ipertermia nel contesto della lesione. Considerato che il problema maggiore di questa tecnica è la non possibilità di distruggere le cellule tumorali infiltrate all'interno delle lamelle sclerali con potenziale rischio di recidiva, ad oggi le indicazioni maggiori sono per un impiego combinato con placca radioattiva (terapia sandwich): con il laser si tratta la superficie sottoretinica del tumore con effetto foto distruttivo mentre con la placca si tratta la parte esterna corioideale assieme alla sclera con effetto ionizzante (potendo così erogare una minore dose radiante con ridotti effetti collaterali).

- o **RADIOTERAPIA**

- **BRACHITERAPIA** (a contatto): la radioterapia con placche radioattive episclerali è la più nota e diffusa metodica di trattamento radiante. Essa si serve di applicatori episclerali che vengono posizionati a contatto con il bulbo
- **PLACCA DI RUTENIO 106:** le indicazioni all'utilizzo sono melanomi con spessore >2 mm e <5 mm (<5-6 mm se associato a TTT); melanoma distante dalla papilla ottica e dalla fovea >3 mm
- **PLACCA DI IODIO 125:** possono presentare maggiori effetti collaterali sulle strutture adiacenti al tumore per la loro maggiore penetrazione e quindi diffusione. Le indicazioni all'utilizzo sono melanoma con spessore >2 mm e <8 mm, melanoma distante dalla papilla ottica e dalla fovea >3 mm.
- **TELETERAPIA** (ab esterno)
 - **ACCELERATORE DI PROTONI (PBT):** si utilizzano generalmente protoni accelerati prodotti da un ciclotrone. Il fascio è molto collimato e in grado di cedere tutta la dose terapeutica sul bersaglio alla profondità voluta. La caratteristica principale, pertanto, rispetto ad una terapia a raggi X, è la possibilità di concentrare la dose sul bersaglio fornendo poco o nulla alle strutture sane attigue e, dunque, la possibilità di usare dosi ben maggiori. Il metodo di lavoro consiste come prima fase in una visita oculistica che prevede la preparazione chirurgica alla radioterapia con protoni con l'inserimento di 4-5 clips radiopache di tantalio sulla superficie sclerale per la delimitazione della zona tumorale. Durante la seconda fase, quella del trattamento radioterapico, il paziente si reca al centro di radioterapia per eseguire il trattamento con protoni vero e proprio.
 - **CON GAMMA-KNIFE** (radioterapia ab esterno con cobalto) per tumori al polo posteriore di media grandezza (Zehetmayer 1995)

- **TRATTAMENTO RADICALE:**

(Asportazione chirurgica del tumore)

- **Iridectomia o iridociclectomia** per tumori con diametro non > a 1 quadrante;
- **Ciclectomia - coroido-ciclectomia o coroidectomia** per tutti i casi in cui la radioterapia è ritenuta non sufficiente (in alternativa all'enucleazione) o in situazioni particolari (Damato 1996) o dopo radioterapia con protoni;
- **Endoresezione:** tumori del polo posteriore per condizioni molto particolari (Damato 1996) o dopo radioterapia con protoni;
- **Enucleazione:** tumori di grande dimensione (spessore >10-15 mm e diametro >15-20) o in situazioni particolari (Straatsma - COMS 1988);
- **Exenterazio:** tumori con sviluppo esofitico con erosione sclerale e infiltrazione dell'orbita.

Sul sito: www.opticafisiopatologica.it nella sezione schede troverete l'articolo completo con bibliografia